

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису


СМИРНОВ ОЛЕГ КОСТЯНТИНОВИЧ

ДИСЕРТАЦІЯ
“ СИНТЕЗ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПОХІДНИХ
ТРИЦИКЛО[3.3.0.0^{3,7}]ОКТАНУ ТА ЙОГО АНАЛОГІВ ”

102 – Хімія
Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ (О.К. Смирнов)

Науковий керівник
РЯБУХІН СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ
Доктор хімічних наук, професор

КИЇВ – 2024

АНОТАЦІЯ

Смирнов О.К. Синтез функціоналізованих похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану та його аналогів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – Хімія. – ННІ Інститут високих технологій, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, 2024.

Дисертаційна робота присвячена розробці методів синтезу похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану, дослідженню механістичних аспектів утворення даного структурного елемента, а також вивченню можливостей функціоналізації одержаних сполук. Основним синтетичним результатом досліджень, проведених у рамках дисертаційної роботи, стала розробка мультиграмових препаративних методів синтезу основних білдинг блоків трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану (біснорадамантану) та трицикло[3.3.1.0^{2,7}]нонану (норадамантану), що стало можливим завдяки фундаментальному дослідженню ключової стадії – внутрішньомолекулярної циклізації біцикло[3.3.0]октан-2,5-дикарбоксилату.

Саме завдяки вищезгаданому всебічному механістичному дослідженню вдалося успішно модифікувати літературну процедуру та синтезувати трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбоксилат – ключовий інтермедіат для проведення подальших досліджень.

Також було помічено утворення двох різних трициклічних сполук (трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану та трицикло[3.3.1.0^{2,7}]нонану) та встановлено залежність напрямку перебігу реакції від взаємного розташування замісників біля двох стереоцентрів у вихідній сполуці біцикло[3.3.0]октан-2,5-дикарбоксилату. Для проведення цієї частини дослідження було синтезовано усі три можливі діастереомери диметил(2s,3as,5s,6as)-октагідропентален-2,5-

дикарбоксилату (екзо,екзо-, ендо,екзо-, ендо,ендо-ізомери відповідно) та вивчено їхню реакційну здатність в умовах реакції циклізації.

Було встановлено, що екзо,екзо- та ендо,екзо-ізомери вступають в реакцію циклізації із утворенням диметил трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбоксилату. Натомість використання ендо,ендо-ізомеру в стандартних умовах проведення веде похідного трицикло[3.3.1.0^{2,7}]нонану як результат внутрішньомолекулярної реакції Кляйзена.

Для більш детального вивчення одержаних результатів було використано комплексний підхід, що включав у себе дослідження результатів експериментів із введення дейтерієвої мітки та проведення теоретичних розрахунків, використовуючи стандартні *ab initio* та DFT (density functional theory) методи для підтвердження ймовірності запропонованих механістичних моделей. Структури вихідних біциклічних дикарбоксилатів було доведено за допомогою двовимірних методів ЯМР спектроскопії, а продуктів – за допомогою методу рентгеноструктурного аналізу.

Результати, одержані під час проведення цих досліджень, дозволили глибше зрозуміти природу досліджуваних процесів та розробити підхід до синтезу мультиграмових кількостей диметил трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбоксилату (>50г за один синтетичний цикл), виходячи із доступних реагентів, та провести оптимізацію раніше відомих в літературі синтетичних процедур сумарний вихід досліджуваної речовини за 6 стадій становив ~40%. (Описані в літературі процедури дозволяли авторам одержувати аналогічну сполуку із сумарним виходом <20% та максимальною кількістю за один синтетичний цикл ~500мг).

За результатом рентгеноструктурного аналізу диметил трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбоксилату (а також відповідної дикарбонової кислоти) було зроблено попередній висновок про структурну схожість одержаних сполук із диметил орто-фталатом та орто-фталевою кислотою, відповідно та, як наслідок, висунуто припущення про дослідження

та використання одержаних похідних в якості ізостерної заміни орто-дизаміщених похідних бензенового кільця.

Розробка синтетичного протоколу для одержання мультиграмових кількостей диметил трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбоксилату, а також встановлення схожості структури даної речовини (виходячи з геометричних параметрів, а саме довжин зв'язків, розмірів структурних елементів та кутів між карбоксилатними групами) дозволило розробити подальшу стратегію досліджень функціоналізації одержаних сполук для синтезу перспективних білдинг-блоків в розрізі цих наукових напрямків, а також дослідження стійкості структурного елементу трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану в різноманітних умовах проведення реакцій.

Для ортогональної функціоналізації із одержанням низки десиметризованих біфункціональних похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану, було одержано 5-метоксикарбонілтрицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1-карбонову кислоту. Синтез цієї сполуки з диметил трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбоксилату було проведено у 3 стадії із сумарним виходом 85%.

Подальша функціоналізація одержаної сполуки включала відновлення карбонової кислоти в м'яких умовах із одержанням відповідного гідроксиестеру. Гідрокси-група даної сполуки була перетворена на мезилат, а реакційну здатність одержаного скафолду було досліджено в стандартних умовах реакцій нуклеофільного заміщення. Проведені дослідження показали, що дана група є відносно утрудненою (стерично) для проведення реакції такого типу, імовірно, через розташування реакційного центру в неопентильному положенні. Подальші дослідження одержаних продуктів реакцій нуклеофільного заміщення дозволяють одержувати перспективні будівельні блоки для потреб медичної хімії загалом та для розширення хімічного простору маловивчених функціоналізованих похідних біснарадамантану зокрема.

Важливою частиною у дослідженні функціоналізації 5-метоксикарбонілтрицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1-карбонової кислоти стало

вивчення можливостей декарбоксілювання однієї з карбоксильних груп, що протікає в умовах проведення реакцій, для яких характерний радикальний механізм.

Використовуючи меркапто-піридин N-оксид та метоксикарбонілтрицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1-карбонову кислоту було одержано активований естер (естер Бартона) та проведено реакцію радикального декарбоксілювання у присутності 1,1,1-трифлуоро-2-йодоетану із одержанням 5-йодотрицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1-карбонової кислоти (вихід становив 82% за дві стадії). Одержана сполука має високий потенціал для подальших досліджень реакційної здатності відповідних алкілгалогенідів, а успішне проведення реакції, для якої характерний радикальний механізм, свідчить про імовірну стабільність досліджуваного структурного елементу до даних умов.

Наступним етапом дослідження по функціоналізації стало вивчення можливостей синтезу моно-функціональних похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану, що вибивається із концепції орто-дизаміщених похідних в якості ізостерної заміни бензенового кільця, проте може бути цікавим в якості дослідження одержаних похідних у порівнянні із відповідними похідними адамантану.

На першій стадії цієї частини дослідження було одержано трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1-карбонову кислоту, використовуючи підхід, аналогічний вищезгаданому, із тією відмінністю, що, в якості джерела радикалів гідрогену було використано хлороформ. Одержана сполука була синтезована із виходом >85% за дві стадії.

Подальші перетворення одержаної карбонової кислоти включали в себе: радикальне декарбоксілювання із одержанням 1-йодотрицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану, що може бути використаний в якості модельного об'єкту для подальших досліджень із введення вуглеводневих замісників; перегрупування Курціуса з утворенням трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1-аміну (що може бути об'єктом дослідження протівірусної активності, як

аналог амантадину); двостадійного синтезу трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1-іл)метанаміну, що також може бути досліджений як аналог відомих аміноадамтанів з анованою противірусною активністю).

Паралельним етапом дисертаційного дослідження стала розробка синтетичних процедур для дериватизації тетрагідропентален-2,5(1*H*,3*H*)-діону – вихідного будівельного блоку для синтезу похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану. Розробка протягом дослідження ефективного методу синтезу вищезгаданого діону в кілограмах кількостях перетворила останній з раритетного в загально доступний реагент, що безумовно відкрило двері для його використання і для синтезу інших сполук з корисними властивостями. Так існує ціла низка біологічно активних сполук, що в своєму складі містять структурний елемент біцикло[3.3.0]октану (карбоциклін, циліндерамід, клінпрост, геодін А тощо).

Дані дослідження представлені окремою публікацією та в окремому розділі дисертаційної роботи, що містить опис підходів до синтезу низки моно- та дифункціональних похідних біцикло[3.3.0]октану, а кожна з одержаних речовин має свій потенціал до збагачення хімічного простору в даному напрямку досліджень, або може бути використана як вихідна речовина для подальших перетворень функціональних груп.

Проте основними результатами роботи залишається створення синтетичного підґрунтя для подальших досліджень біснорадамтанового каркасу в якості ізостерної заміни як адамантану так і орто-заміщеного бензену, що стало можливим завдяки розробці доступних синтетичних процедур для отримання ключових інтермедіатів і мультиграмових кількостях. Більше, з'явилось розуміння можливостей функціоналізації та дериватизації вищезгаданого кору, його стабільності та подальших синтетичних, а, відповідно, і медхімічних перспектив.

Ключові слова: трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан, біоізостери, механістичні дослідження, будівельні блоки, функціоналізація, дериватизація.

SUMMARY

Smyrnov O.K. Synthesis of functionalized derivatives of tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane and its analogues. – Qualification scientific work on manuscript rights.

Thesis for Doctor of Philosophy by 102 speciality – Chemistry. Educational Scientific Institute of High Technologies Kyiv Taras Shevchenko National University, Kyiv, 2024.

The work is devoted to the development of methods for the synthesis of tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane derivatives, the study of mechanistic aspects of the formation of this structural element, as well as the study of the possibilities of functionalization of the obtained compounds. The main synthetic result of the research carried out as part of the dissertation work was the development of multigram preparative methods for the synthesis of the main building blocks and fundamental research of the key stage - cyclization with the formation of tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane structural element (bisoradamantane) and tricyclo[3.3.1.0^{2,7}]nonane (noradamantan).

Using the approaches known in the literature, the synthesis of tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane-1,5-dicarboxylate was successfully carried out - a key intermediate for further research.

A more in-depth study was also conducted to study the dependence of the formation of two different tricyclic compounds (tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane and tricyclo[3.3.1.0^{2,7}]nonane) on the mutual location of two stereocenters in the starting compound for the cyclization reaction. To carry out this part of the study, three possible diastereomers of Dimethyl(2s,3as,5s,6as)-octahydropentalene-2,5-dicarboxylate (exo, exo-, endo, exo-, endo, endo-isomers, respectively) were

synthesized and their reaction ability was studied under the conditions of the cyclization reaction.

It was established that the *exo,exo*- and *endo,exo*-isomers enter into the cyclization reaction with the formation of dimethyl tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane-1,5-dicarboxylate, and the introduction of the *endo,endo*-isomer into the standard conditions for the cyclization reaction does not lead to the expected compound, but, instead, enters into an intramolecular Claisen reaction with the formation of a tricyclo[3.3.1.0^{2,7}]nonane derivative

For a more detailed study of the obtained results, a comprehensive approach was used, which included the study of the results of experiments on the introduction of a deuterium label and theoretical calculations, using the DFT M06-2X functional²⁶ with the aug-cc-pVTZ basis set and MP2 method as a standard ab initio algorithm, in combination with the 6-31+G(d,p) basis set method. The structures of the original bicyclic dicarboxylates were proved using two-dimensional NMR spectroscopy techniques, and the structure of the products were proved using X-ray structural analysis.

The results obtained during these studies gave us a deeper understanding of the nature of the investigated processes and the development of an approach to the synthesis of multigram quantities of dimethyl tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane-1,5-dicarboxylate (>50g in one synthetic cycle), based on the available reagents. Also, such a results gave us the opportunity to optimize the synthetic procedures previously known in the literature. The total yield of the investigated substance in 6 stages was ~40%. (The procedures described in the literature allowed the authors to obtain a similar compound with a total yield of <20% and a maximum amount in one synthetic cycle of ~500 mg).

Based on the X-ray structural analysis of dimethyl tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane-1,5-dicarboxylate (as well as the corresponding dicarboxylic acid), it was concluded that the obtained compounds are structurally similar to dimethyl ortho-phthalate and ortho-phthalic acid, respectively, and as a result, an assumption was

put forward about the study and use of the obtained derivatives as an isosteric replacement of ortho-disubstituted derivatives of the benzene ring.

Development of a synthetic protocol for obtaining multigram quantities of dimethyl tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane-1,5-dicarboxylate, as well as establishing the similarity of the structure of this substance (based on geometric parameters, bond lengths, sizes of structural elements, and angles between carboxylate groups) made it possible to develop a further research strategy for the functionalization of the obtained compounds for the synthesis of promising building blocks in the context of these scientific directions, as well as the study of the stability of the structural element of tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane in various reaction conditions.

For orthogonal functionalization to obtain a number of desymmetrized bifunctional derivatives of tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane, 5-methoxycarbonyltricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane-1-carboxylic acid was obtained. The synthesis of this compound from dimethyl tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane-1,5-dicarboxylate was carried out in 3 synthetic steps with a total yield of 85%.

Further functionalization of the obtained compound involved the reduction of the carboxylic acid under mild conditions to obtain the corresponding hydroxyester. The hydroxy group of this compound was converted to a mesylate, and the resulting scaffold was converted to the corresponding alkyl azide and alkyl thioacetate by nucleophilic substitution reactions. The conducted studies showed that this group is relatively difficult (sterically) to carry out a reaction of this type, probably due to the location of the reaction center in the neopentyl position.

Further studies of the obtained products of nucleophilic substitution reactions make it possible to obtain promising building blocks for the needs of medicinal chemistry in general and to expand the chemical space of little-studied functionalized derivatives of bisnoradamantane in particular. An important part of the study of the functionalization of 5-methoxycarbonyltricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane-1-carboxylic acid was the study of the possibilities of decarboxylation of one of the carboxyl groups, which takes place under the conditions of reactions characterized by a radical mechanism.

Using mercapto-pyridine N-oxide and methoxycarbonyltricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane-1-carboxylic acid, an activated ester (Barton's ester) was obtained and a radical decarboxylation reaction was carried out in the presence of 1,1,1-trifluoro-2-iodoethane to obtain 5-iodotricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane-1-carboxylic acid (the yield was 82% in two stages). The obtained compound has a high potential for further studies of the reactivity of the corresponding alkyl halides. Also, the successful outcome of the reaction, which is characterized by a radical mechanism, indicates the encouraging stability of the studied structural element under the given conditions.

The next stage of the research on functionalization was the study of the possibilities of the synthesis of mono-functional tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane derivatives, which stands out from the concept of ortho-disubstituted derivatives as an isosteric replacement of the benzene ring, but may be interesting as a study of the obtained derivatives in comparison with corresponding adamantane derivatives.

At the first stage of this part of the study, tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane-1-carboxylic acid was obtained using an approach similar to the above, with the difference that chloroform was used as a source of hydrogen radicals. The obtained compound was synthesized with a yield of >85% in two steps.

Further transformations of the obtained carboxylic acid included classical transformations of this functional group: radical decarboxylation with the further obtaining of 1-iodotricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane, which can be used as a model object for further research using various reaction conditions in which classical alkyl halides are capable of entering; carrying out the Curtius reaction with the preparation of tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1-amine (which can be the object of research of antiviral activity, as an analog of amantadine); two-stage synthesis of tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1-ylmethanamine, which includes the stages of amide coupling and reduction, respectively (this compound can also be studied as an analogue of known aminoadamantanes, which have been studied for antiviral activity).

The final stage of the dissertation research was the development of synthetic procedures for the derivatization of tetrahydropentalene-2,5(1H,3H)-dione - the starting building block both for the synthesis of tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane derivatives and for the preparation of unrelated compounds with the main topic of the dissertation research, but those that may be of scientific interest, such as analogues of known biologically active compounds, such as carbocycline, cylinderamide, klinprost, geodin A, which have the corresponding structural element of bicyclo[3.3.0]octane in their structure.

This part of the dissertation research includes a description of approaches to the synthesis of a number of mono- and difunctional derivatives of bicyclo[3.3.0]octane, and each of the obtained substances has its own potential to enrich the chemical space in this direction of research, or can be used as a starting substance for further transformations of functional groups.

As a result of research into the possibilities of the derivatization of tetrahydropentalene-2,5(1H,3H)-dione, synthetic procedures were developed for the synthesis of multigram (and in the case of tetrahydropentalene-2,5(1H,3H)-dione, known synthetic procedures for the synthesis of kilogram quantities of the indicated compounds) of quantities of selected derivatives, and some of the obtained substances were synthesized in the form of individual diastereomers.

Key words: tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane, bioisosteres, mechanistic studies, building blocks, functionalization, derivatization.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в іноземних фахових журналах

Smyrnov, O. K., Melnykov, K. P., Rusanov, E. B., Suikov, S. Y., Pashenko, O. E., Fokin, A. A., Volochnyuk, D. M., Ryabukhin S. V. (2023). Multigram Synthesis of Dimethyl Stellane-1,5-Dicarboxylate as a Key Precursor for ortho-Benzene Mimics. *Chemistry - A European Journal*, 29(70), e202302454. <https://doi.org/10.1002/chem.202302454>.

Особистий внесок здобувача: планування та проведення синтезу, встановлення будови отриманих сполук.

Статті у вітчизняних фахових журналах

Oleh K. Smyrnov, Olexandr Ye. Pashenko Nature-Inspired Tetrahydropentalene Building Blocks: Scalable Synthesis for Medicinal Chemistry. *J. Org. Pharm. Chem.* **2024**, 21(4), 44-51. <https://doi.org/10.24959/ophcj.23.299612>

Особистий внесок здобувача: літературний пошук, планування та проведення синтезу, встановлення будови отриманих сполук.

Статті у електронних виданнях

Oleh K. Smyrnov, Kostiantyn P. Melnykov, Dr. Olexandr E. Pashenko Dr., Dmytro M. Volochnyuk Prof. Dr., Serhiy V. Ryabukhin Prof., Stellane at the Forefront: Derivatization and Reactivity Studies of a Promising Saturated Bioisostere of ortho-Substituted Benzenes, <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2024-rlf5q>

Особистий внесок здобувача: літературний пошук, планування та проведення синтезу, встановлення будови отриманих сполук.

Тези доповідей на конференціях

1. Oleg K. Smyrnov Alexander E. Pashenko, Kostiantyn P. Melnykov, Dmitriy M. Volochnyuk, Sergey V. Ryabukhin, Stellane Dicarboxylic Acid And Its Derivatives – Multigram Scales Synthesis And Mechanistic Study. ISYSYCat, Portugal, Aug 31 – Sep 03, 2021, P49, p197.

2. Sergey V. Ryabukhin, Dmitriy M. Volochnyuk, Alexander E. Pashenko, Oleg K. Smyrnov, Kostiantyn P. Melnykov, Multigram scales synthesis and mechanistic study of stellane dicarbonic acid and their derivatives, ACS, USA, August 26, 2021, 3597122
3. O. K. Smyrnov, A. E. Pashenko, K. P. Melnykov, D. M. Volochnyuk, S. V. Ryabukhin, Synthesis of versatile stellane derivatives in multigram scale, EFMC-ASMC, Zagreb, Croatia, Sep 3-7, 2023, P217, p297
4. Oleh K. Smyrnov, Sergey V. Ryabukhin, Stellane dicarbonic acid and its derivatives – synthesis and mechanistic study, Тези доповідей XIX Наукова конференція “Львівські Хімічні Читання – 2023”, Львів, 28-31 травня, 2023, УЗ0, с. 43
5. Смирнов Олег, Мельников К.П., Волочнюк Д.М., Рябухін С.В., Трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанова кислота та її похідні – мультиграмовий синтез та механістичні дослідження, Тези доповідей XIV Всеукраїнської конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, 10-12 жовтня 2023 р., Харків, 2023, 27.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	1
SUMMARY	7
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА	12
ЗМІСТ	14
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	15
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ ТРИЦИКЛО[3.3.0.0 ^{3,7}]ОКТАНУ (Літературний огляд)	23
1.1. Адамантан – «ліпофільна куля» медичної хімії.....	23
1.2 Загальні відомості про трицикло[3.3.0.0 ^{3,7}]октан.....	27
1.3 Методи синтезу похідних трицикло[3.3.0.0 ^{3,7}]октану.....	29
1.4. Властивості похідних трицикло[3.3.0.0 ^{3,7}]октану	35
1.5. Біологічні дослідження за участі похідних трицикло[3.3.0.0 ^{3,7}]октану ..	41
РОЗДІЛ 2. РОЗРОБКА МЕТОДУ СИНТЕЗУ ТРИЦИКЛО[3.3.0.0 ^{3,7}]ОКТАН-1,5- ДИКАРБОКСИЛАТУ В МУЛЬТИГРАМОВИХ КІЛЬКОСТЯХ ТА МЕХАНІСТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ.	46
2.1. Вибір методу синтезу та одержання ключових білдинг блоків.	46
2.2. Механістичні аспекти перебігу реакції циклізації.	53
2.3. Оптимізація синтезу трицикло[3.3.0.0 ^{3,7}]октан-1,5-дикарбоксилату в мультиграмових кількостях	55
2.4. Біоізостери орто-дизаміщеного бензену. Літературна довідка	60
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ ТРИЦИКЛО[3.3.0.0 ^{3,7}]ОКТАНУ.....	65
3.1. Синтез біфункціоналізованих похідних трицикло[3.3.0.0 ^{3,7}]октану.....	65
3.2. Синтез монофункціоналізованого трицикло[3.3.0.0 ^{3,7}]октану та його похідних. 72	72
РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	76
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	136

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Ac	ацетил
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion
Bn	бензил (benzyl)
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбоніл (<i>tert</i> -butoxycarbonyl)
<i>t</i> Bu	<i>трет</i> -бутил
cat	каталізатор (catalyst)
CDI	карбонілдиімідазол
DCM	дихлорометан (dichloromethane)
DMAP	N,N-диметил-4-амінопіридин
DMSO	диметилсульфоксид (dimethyl sulfoxide)
DMF	диметилформамід (dimethylformamide)
DPPA	дифенілфосфарилазид
<i>dr</i>	діастереомерне співвідношення (diastereomeric ratio)
Et	етил
FCC	Flash Column Chromatography
FDA	U.S. Food and Drug Administration
LDA	літій диізопропіламід
Me	метил
NCS	N-хлоро сукцинімід
NOE	ядерний ефект Оверхаузера
PIDA	фенілодоацетат
PCC	Хлорохромат піридинію
PNB	паранітробезоат
ppm	мільйонна частка
Ph	феніл

<i>i</i> Pr	<i>ізо</i> -пропіл
rt	кімнатна температура (room temperature)
THF	тетрагідрофуран
TEA	триетиламін
TMS	триметилсиліл
TRP	трифенілфосфін
Ts	тозил
Tf	трифліл, трифлуорометансульфоніл
TBAF	тетрабутиламоній флуорид
атм.	атмосфери
год.	години
ДМФО	диметилфосфіноксид
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
КССВ	константа спін-спінової взаємодії
к.т.	кімнатна температура
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловий етер
ТШХ	тонкошарова хроматографія
ТГФ	тетрагідрофуран
хв.	хвилини

ВСТУП

Актуальність теми. Бензенове кільце є одним із найпопулярніших структурних елементів у лікарських препаратах та біоактивних сполуках. Фрагмент бензенового кільця, станом на сьогодні, міститься приблизно в 45% лікарських засобів та біологічно активних сполук. Така популярність пов'язана, зокрема, із тим, що заміщені похідні бензенового кільця відносно прості в синтезі, а методи їх синтезу та властивості досліджуються вже більше 100 років. Проте, сучасна медична хімія все частіше вимагає від молекул-кандидатів «покращених властивостей». Так, в сучасних реаліях, розробники біологічно активних сполук та лікарських засобів шукають способи збільшити їх ефективність шляхом «покращення» таких параметрів як, наприклад, водорозчинність, неспецифічне зв'язування, метаболітична стабільність, LogD, тощо. Такі зміни можуть бути реалізовані за рахунок, наприклад, заміни бензенового кільця на структурні елементи поліциклічних насичених молекул. Такі поліциклічні структурні елементи (наприклад, кубан, біцикло[1.1.1]пентан, біцикло[2.1.1]гексан, та інші) розглядаються в межах сучасної концепції "escape from flatland", виникнення і розвиток якої спрямував медичних хіміків на пошук малих sp^3 -збагачених структур. Ці структурні елементи мають певні переваги над відповідними похідними бензенового кільця в певних фізико-хімічних характеристиках. До таких характеристик можна віднести зазначені вище LogD, метаболітичну стабільність, водорозчинність. Варіюючи відповідну ізостерну заміну бензенового кільця можна досягти підвищення ефективності того чи іншого об'єкту дослідження. Зміною LogD можна варіювати проникність через різні клітинні мембрани, зміна водорозчинності може впливати на ефективну концентрацію дослідженого об'єкту, а підвищення метаболітичної стабільності може допомогти препарату більш дієво досягати необхідної мішені в об'єкті біологічного дослідження.

Проте, напрямок досліджень потенційних ізостерів бензенового кільця є відносно новим (перші серйозні роботи в цьому напрямку датовані 2010-и

роками), а найбільшим викликом широкого дослідження часто є складність синтезу функціоналізованих похідних наведених раніше поліциклічних сполук.

Науковий інтерес щодо похідних такого структурного елемента як трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан обумовлений, зокрема, тим, що, хоч в літературі і відомі синтезу його похідних, проте більшість робіт датована кінцем минулого століття, а сам структурний елемент жодного разу не було розглянуто в світлі концепції ізостеризму бензенового кільця. Водночас, 1,5-дизаміщене кільце «стеллана» є представником найрідкіснішої групи потенційних ізостерів бензену - ізостеру орто-дизаміщеного бензенового кільця.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дана дисертаційна робота виконувалась в рамках бюджетних науково-дослідницьких тем кафедри супрамолекулярної хімії Інституту високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка №20БФ07-01 «Методологія отримання та використання інтермедіатів органічного синтезу на основі каталітичних процесів за участю промислових газів» та 23БФ07-01 «Розширення синтетично (доступного хімічного простору органічних речовин для сучасного пошуку нових лікарських засобів».

Мета і завдання дослідження

Метою дослідження було створення синтетичного підґрунтя для використання похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану в різноманітних проектах медичної хімії.

Завдання дослідження:

- на основі відомих стратегій синтезу розробити препаративні підходи до синтезу трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанів та інших функціоналізованих похідних останніх;

- провести оптимізацію ключових стадій щоб одержати можливість синтезувати мультиграмові кількості ключових білдинг-блоків;
- з'ясувати стабільність біснарадамантанового каркасу при зберіганні та в умовах загальних хімічних перетворень
- синтезувати низку модельних будівельних блоків на основі розробленого структурного фрагменту з метою розуміння меж застосування винайдених методів та подальшого використання в біологічних дослідженнях для підтвердження припущень щодо біоізостеризму.

Об'єкти дослідження: Функціоналізовані похідні трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану.

Предмет дослідження: підходи до синтезу похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанів, механізм реакції йон-радикальної циклізації, толерантність функціональних груп та стабільність каркасу по відношенню до базових перетворень функціональних груп.

Методи дослідження: інструментальні методи визначення структури та індивідуальності синтезованих сполук (спектроскопія ЯМР на ядрах ¹H, ²H, ¹³C, мас-спектрометрія, хроматографія); органічний синтез; DFT M06-2X functional та aug-cc-pVTZ basis set а також MP2 методи в якості стандартного *ab initio* алгоритму, в комбінації з 6-31+G(d,p) basis set.

Наукова новизна отриманих результатів

Досліджено механістичні аспекти перебігу ключової стадії – циклізації – із використанням комбінованого підходу, що включає в себе емпіричне підтвердження запропонованої гіпотези, разом із експериментами із введення дейтерієвої мітки в умовах проведення ключової стадії та *ab initio* і DFT обрахунками; беручи до уваги розуміння механізму розроблено синтетичні протоколи для одержання мультиграмових кількостей ключових похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану (існуючі процедури було суттєво модифіковано та продемонстрована можливість масштабування у 100 разів, порівняно із літературними відомостями); розроблено синтетичні протоколи для

одержання мультиграмових кількостей моно- та дифункціоналізованих похідних біснорадамантану; досліджено толерантність функціональних груп та стабільність каркасу в умовах стандарних хімічних перетворень та при зберіганні.

Практичне значення отриманих результатів

Використовуючи синтетичні стратегії одержання трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанового скелету, було розроблено оптимізовані методи синтезу функціоналізованих похідних біснорадамантану. Синтетичні процедури було оптимізовано для масштабування та одержання мультиграмових кількостей цільових сполук. Було синтезовано та охарактеризовано всі можливі діастереомери (3aS,6aS)-диметил-октагідропентален-2,5-дикарбоксилату та досліджено вплив взаємної орієнтації стереоцентрів на перебіг реакції йон-радикальної циклізації

Дані результати відкривають двері для широкого використання сполук, що містять біснорадамантановий фрагмент в різноманітних біологічних, агрохімічних, медхімічних досліджень тощо. Вони перетворюють похідні біснорадамантану з екзотичних на загальнодоступні.

Апробація матеріалів дисертації

Результати досліджень представлено на науково-практичних конференціях: ISYSYCat (Portugal, Aug 31 – Sep 03, 2021); ACS (Atlanta, USA, August 26, 2021); EFMC-ASMC (Zagreb, Croatia, Sep 3-7, 2023); XIX Науковій конференції “Львівські Хімічні Читання – 2023” (Львів, 28-31 травня, 2023); Всеукраїнській конференції наукових дослідників (19–25 вересня 2021 р., Львів); XIV Всеукраїнській конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії (10-12 жовтня 2023 р., Харків).

Публікації за темою дисертації

Опубліковано 1 статтю у провідному міжнародному фаховому журналі та 1 статтю в українському фаховому журналі, 1 статтю в електронному виданні ChemRxiv, а також 5 тез доповідей на міжнародних та українських наукових конференціях.

Особистий внесок здобувача

Безпосередньо автором здійснено: літературний пошук за темою дисертації, повний обсяг експериментальної роботи, аналіз спектральних даних та доведення будови одержаних сполук. Постановку завдання, обговорення та узагальнення результатів дослідження проведено разом з науковим керівником, д.х.н., проф. Рябухіним С.В., на окремих етапах з к.х.н. Пащенко О.Є. та д.х.н., проф. Волочнюком Д.М. Оптимізація та масштабування процедур було зроблено разом з к.х.н. Мельниковим К.П. Теоретичні обрахунки було проведено в співробітництві з д.х.н., проф. Фокіним А.А. Вирощування монокристалів та проведення експериментів із використанням методу рентгеноструктурного аналізу було проведено разом із к.х.н. Русановим Е.Б. та к.х.н., ст.н.с. Суйковим С.Ю.

Використані в дисертації результати, ідеї та гіпотези інших авторів мають відповідні посилання та використані для підкріплення ідей здобувача.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація викладена на 144 сторінках і складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків та переліку використаних джерел (75 найменувань). Робота містить 23 рисунки, 2 таблиці та 46 схем.

Перший розділ (літературний огляд) присвячено дослідженню методів синтезу та медико-біологічному значенні похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану. В цьому розділі наведено основні відомості про цей структурний елемент, розглянуто відомі методи синтезу цього елемента, відомі властивості, притаманні даному циклу та відомі використання похідних цього структурного елемента в різних медико-біологічних дослідженнях.

У другому розділі наведено результати досліджень з синтезу мультиграмових кількостей ключового білдинг-блоку - Диметилтрицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбоксилату, а також досліджено механістичні аспекти перебігу ключової стадії

Третій розділ присвячений дослідженню ортогональної функціоналізації 1,5-дизаміщених похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану.із можливістю подальшої їх функціоналізації у відповідні моно-функціоналізовані сполуки.

У четвертому розділі продемонстровані результати функціоналізації біциклічних похідних, які було одержано з тих вихідних, що використовуються для основної частини роботи, проте також мають потенціал для використання в якості білдинг-блоків для медичної хімії.

У п'ятому розділі представлено методи синтезу, фізико-хімічні та спектральні характеристики отриманих в результаті роботи сполук.

РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ ТРИЦИКЛО[3.3.0.0^{3,7}]ОКТАНУ (Літературний огляд)

1.1. Адамантан – «ліпофільна куля» медичної хімії

У 1964 році було виявлено, що простий первинний амін, що містить алкільний залишок, що відповідає брутто-формулі C₁₀H₁₅ має потенційні противірусні властивості (проявляє активність проти вірусу грипу А).[1] Незабаром після цього була виявлена противірусна активність цього аміну проти вірусів краснухи (rubella disease), а незабаром – і проти інших мішеней вірусів[2]. Мова тут йде про похідні адамантану – трицикло[3.3.1.1^{1,7}]декану.

Наведені вище дослідження були проведені після вдалої оптимізації синтезу похідних адамантану [3] (хоча даний структурний елемент і був відкритий раніше та відомий ще з першої половини 20 століття[4][5][6], саме підхід, описаний в роботі [3] відкрив шлях до одержання майбутніх лікарських засобів на основі адамантану).

Отже, відкриття амантадину (Рисунок 1.1) та його противірусних властивостей відкрили в свій час широкий шлях до одержання нових біологічно активних сполук, що містять в своїй будові структурний елемент адамантану.

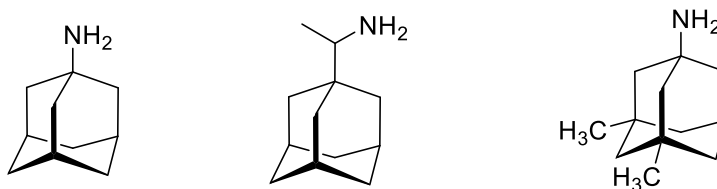


Рисунок 1.1. Аміноадамантани – стартова точка в застосуванні похідних адамантану в якості біологічно активних сполук та лікарських засобів

Жоден інший вуглеводневий фрагмент (окрім метильної групи) не має такого рівню успішності, який мають похідні адамантану в покращенні або забезпеченні фармакологічної активності в найбільш відомих «бестселлерах»

фармакологічних препаратів. До модифікацій відомих біологічно активних сполук із застосуванням адамантану вдаються, коли хочуть підвищити метаболітичну стабільність досліджуваного препарату та підвищити його ліпофільність (підвищена ліпофільність лікарських засобів на основі адамантану, зокрема, обумовлює їхню здатність краще проходити через біліпідні шари та, як наслідок, долати різного роду клітинні бар'єри)

Аміноадамантани, такі як амантадин, римантадин, і тромантадин (Рисунок 1.1, зліва - направо) були одними з перших «хітів», які успішно пробилися на фармацевтичний ринок, і більшість із них використовуються і сьогодні. Важливість цих сполук полягає не тільки в тому, що похідні аміноадамантану ефективно використовуються в якості фармацевтичні препарати, а ще й в тому, що систематичні дослідження сполук такого типу допомогли прийти до кращого розуміння молекулярних механізмів, що лежать в основі, наприклад, розмноження вірусів грипу А.

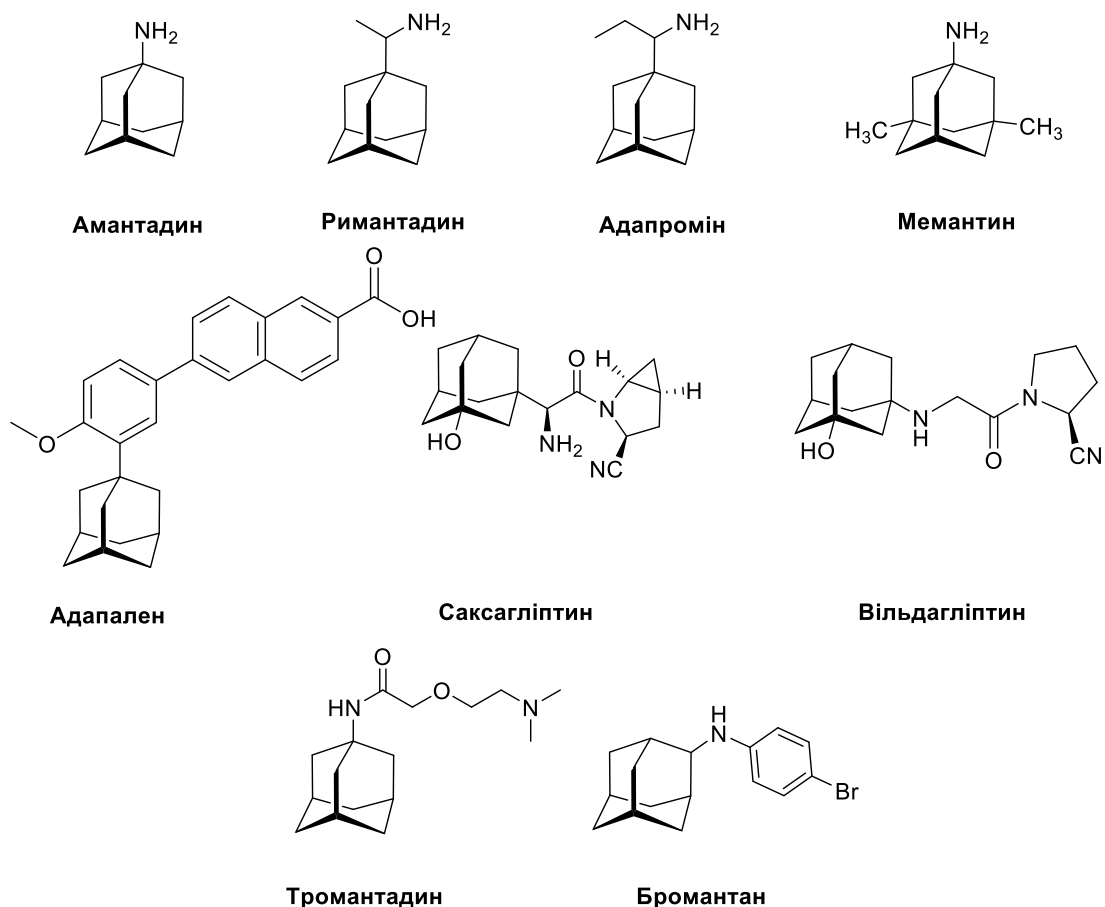


Рисунок 1.2. Відомі лікарські засоби, що містять в собі кільце Адамантану.

Серед відомих лікарських засобів, що містять в собі адамантанове кільце окрім похідних аміноадамантану (Амандтадин, Римантадин, Адапромін, **Рисунок 1.2**), що проявляють активність проти вірусу Грипу А (Амантадин, Римантадин Адапромін; механізм дії в цих трьох ЛЗ однаковий – блокування йонного каналу M2 і, як наслідок, блокування реплікації вірусу), та Мемантину (використовується при лікуванні хвороби Альцгеймера), існує ще декілька лікарських засобів, що містять в собі цей структурний елемент (**Рисунок 1.2**). Саксагліптин та Вільдагліптин використовуються для лікування діабету II типу (обидва належать до класу інгібіторів дипептидилпептидази-4 (DPP-4 inhibitor), Тромантадин проявляє активність проти вірусу герпесу (herpes simplex virus), Бромантан використовується для лікування астенії (проявляє анксиолітичні властивості), Адапален – ретиноїд третього покоління, використовується для місцевого лікування шкірних захворювань.

Проте, незважаючи на відносну популярність структурного елементу адамантану в наявних лікарських засобах, цей елемент має певні недоліки, які обмежують потенціал використання похідних адамантану в медичній хімії. Як вже зазначалося раніше, одна з найбільш важливих особливостей цього кільця – його висока ліпофільність, що, в свою чергу, накладає певні обмеження для його застосування (зважаючи на правила Ліпінського, “правило 5” для “лідів” та “правило 3” для “lead-like” сполук).

Серед можливих способів пониження ліпофільності адамантанового кільця можна навести кілька існуючих підходів:

- Введення гетероатому в адамантанове кільце. В літературі відомі підходи до синтезу похідних оксадамантану та азаадамантану (**Рисунок 1.3**). Проте методи синтезу цих похідних накладають свої обмеження на потенційне використання даних сполук в інтересах медичної хімії;

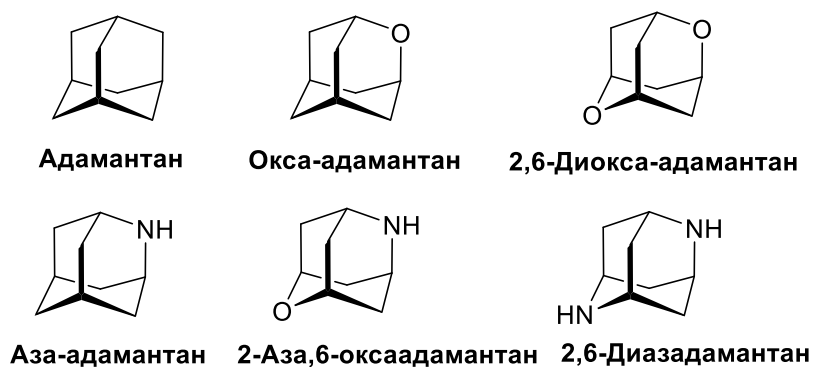


Рисунок 1.3. Гетероциклічні аналоги адамантану – спосіб зменшення ліпофільності

- «Зрізання» граней адамантану із одержанням похідних норадамантану, біснарадамантану (**Рисунок 1.4**) дозволяє зменшити ліпофільність сполуки, за збереження конформаційної жорсткості структури

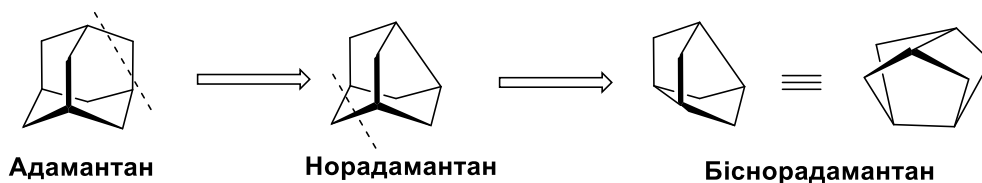


Рисунок 1.4. Зменшення кількості граней адамантану, як метод зменшення ліпофільності.

В літературі наявна певна кількість досліджень стосовно обох підходів для покращення фізико-хімічних властивостей похідних адамантану (деякі з них наведено в розділі 1.5), проте сукупність цих досліджень важко назвати вичерпною та такою, що повністю розкриває потенціал наведених вище підходів. Зокрема, одним з найбільш вузьких місць (т.з. «bottleneck») в дослідженнях нових каркасних сполук є можливість розробки масштабованих синтетичних процесів, що дозволяють реалізувати мультиграмовий синтез необхідних похідних. Так, для похідних наведених вище норадамантану та біснарадамантану (**Рисунок 1.4**), за наявними в літературі даними (а слід зазначити наперед, що кількість робіт за даною темою є доволі низькою), дослідникам вдалося синтезувати лише міліграмові (до одного граму) кількості досліджуваних похідних.

1.2 Загальні відомості про трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан

Перші згадки про структурний елемент трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану було приведено в роботі O. W. Webster and L. H. Sommer [7], в якій зазначені автори вперше синтезували похідну трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану - трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,3-дикарбонову кислоту із використанням перегрупування Фаворського з відповідної похідної адамантану. (Рисунок 1.5)

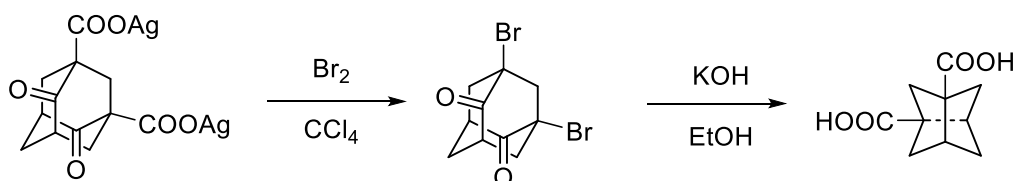


Схема 1.1. Перший опублікований синтез похідної трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану

Цікаво, що перші роботи із синтезу та характеристикації одержаних похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану часто не ставили на меті синтез саме цього структурного елемента, а, здебільшого одержані результати були наслідком того, що досліджувані авторами сполуки мали відносно невисоку стійкість та легко перетворювались на більш стійкі продукти – похідні вже зазначеного трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану [8], [9] (Схема 1.2, А, В).

Проведений аналіз літературних джерел показав, що за кілька десятиліть досліджень трициклооктанового структурного елемента, сформувались декілька напрямків, що охоплюють різні підходи до синтезу трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану та його похідних. Схематично основні відомі в літературі підходи до синтезу похідних стеллану зображено на **Схемі 1.2**

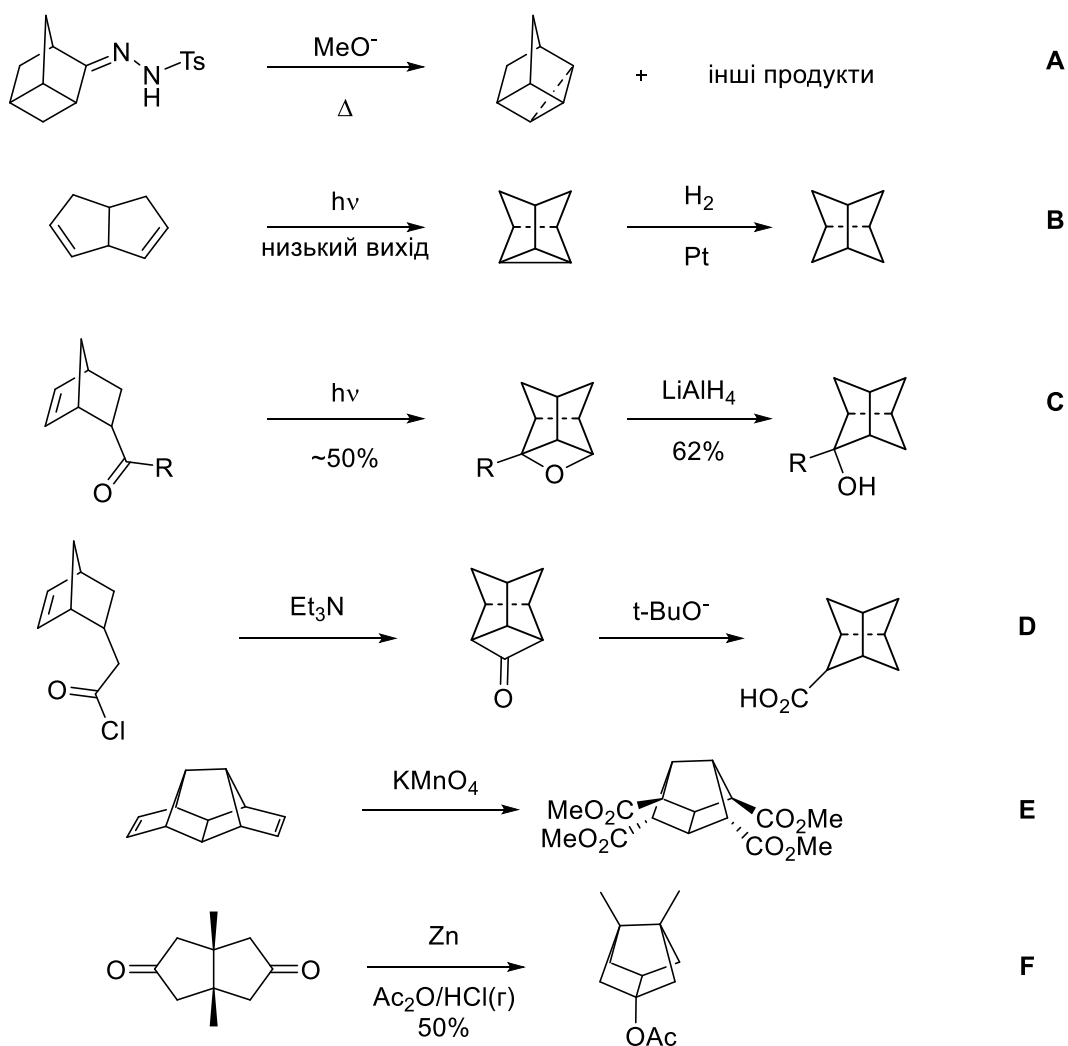


Схема 1.2. Відомі в літературі підходи до синтезу похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану (не включено підходи з робіт P. Camps)

Основні напрямки ґрунтовних досліджень були сформовані та розкриті кількома групами науковців, результати праць яких і було взято за основу при роботі над даним дисертаційним дослідженням.

Наукова група *Ronald R. Sauers* та співавторів. Більша частина робіт даних науковців присвячена внутрішньомолекулярним фотохімічним циклізаціям із утворенням трициклооктанової системи та дослідженню можливостей перетворень функціональних груп в нових одержаних сполуках.

Наукова група *Masao Nakazaki* [10] та співавторів, що надали розвитку роботам вище зазначеної групи, взявши за основу підхід до синтезу ключових інтермедіатів. Переважна кількість робіт даної групи була

присвячена фотохімічним циклізаціям із подальшою функціоналізацією одержаних сполук а також дослідженню оптичних властивостей одержаних речовин і застосування отриманих результатів у біологічних дослідженнях.

Пізніше, наукова група *Rolf Gleiter* [11] разом зі співавторами, продовжили розвиток тематики групи *Masao Nakazaki*, проте їхня сфера інтересів у даній темі була сконцетрована на дослідженні *scope and limitations* для реакцій фотохімічної циклізації із утворенням трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанової системи із різними замісниками у можливих положеннях.

І, врешті-решт, наукова група *Pelayo Camps*, що проводила дослідження з синтезу трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанового скелету та розробила принципово нові методи синтезу похідних даного структурного елементу, що дозволило синтезувати широкий спектр похідних за допомогою простих перетворень функціональних груп (**Схема 1.3**).

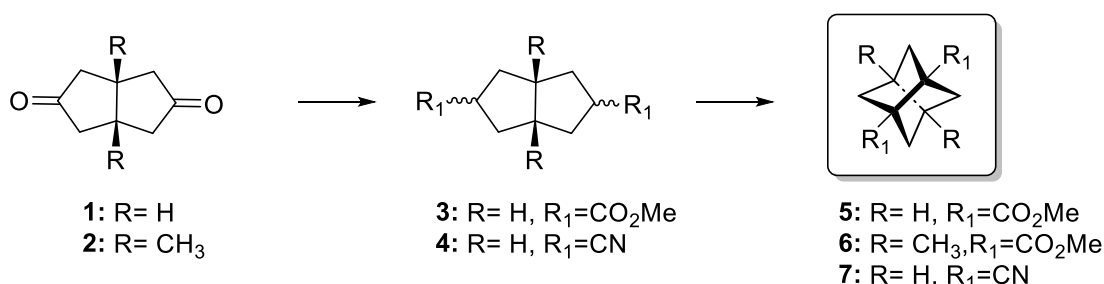


Схема 1.3. Підхід до синтезу функціоналізованих трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанів, розроблений *Pelayo Camps* та співавторам.

1.3 Методи синтезу похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану

Як зазначалося вище, на *Схемі 1.2* зображені основні підходи до синтезу похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану. Одразу слід зазначити, що майже всі методи, зазначені на цій схемі (окрім методів C та D) важко вважати загальними методами синтезу похідних даної карбоциклічної системи, вони, скоріше, виступають в якості особливих випадків.

Підходи, що наведені на *Схемі 1.2* (C, D) вперше було описано *Ronald R. Sauers* та співавторами [12]. Метою авторів даної роботи був синтез стелланової системи для подальших досліджень стійкості одержаних сполук

в реакціях, що протікають за радикальним механізмом та реакцій із утворенням карбаніонів із подальшими перегрупуваннями. Для синтезу необхідних похідних було обрано два підходи, що призвели до одержання двох нових сполук (підхід С)

Пізніше, *Masao Nakazaki* та співавтори продовжили розвиток даного напрямку і, використовуючи вже описані підходи до синтезу похідних, за допомогою реакції Патерно-Бюхі, було синтезовано ряд нових сполук (Схема 1.4)[13]. В даній роботі автори сконцентрували свої зусилля на синтезі саме оптично активних сполук, і, в результаті, було одержано і підтверджено абсолютні конфігурації нових хіральних сполук.

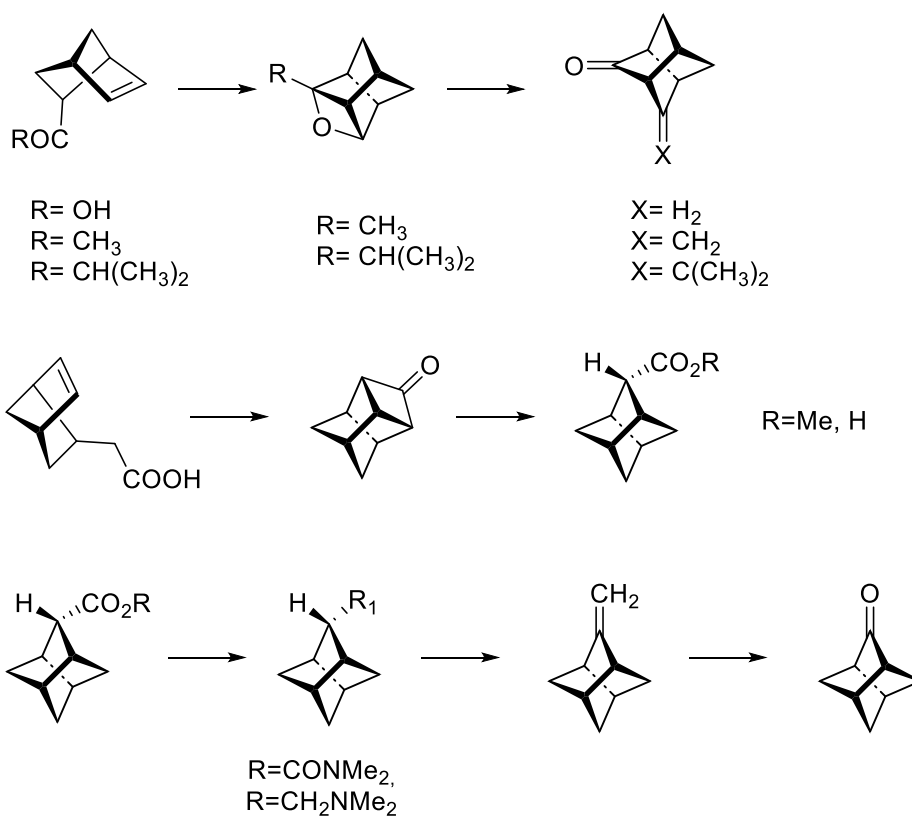


Схема 1.4. Синтез моно- та дифункціональних (заміщення 2,4) похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану за допомогою реакції Патерно-Бюхі

В подальшому, автори продовжили розвиток даного напрямку досліджень і показали можливість синтезу полі-функціональних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанів, використовуючи ідентичні до описаних в роботах [12,13] підходи.

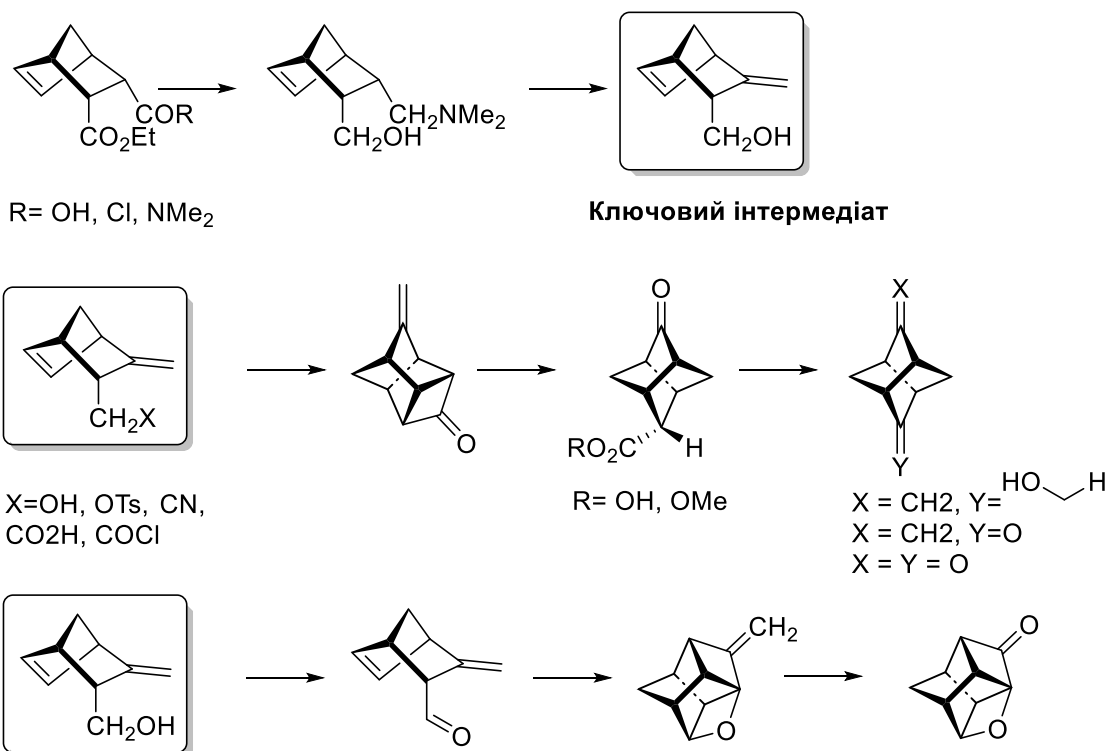


Схема 1.5. . Синтез дифункціональних (заміщення 2,6) похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану та функціоналізованих похідних оксатетрацикло[4.2.1.0^{2,5}.0^{3,7}]нонанів

Робота [14] носить виключно синтетичний характер і має на меті продемонструвати можливість синтезу біфункціональних похідних стеллану, використовуючи вже валідовані процедури, маючи при цьому у вихідній молекулі фрагмент другої функціональної групи. Тут автори демонструють і регіоселективність при проходженні ключових стадій циклізації, і, водночас, ортогональність обраних функціональних груп до умов проведення цих ключових стадій.

Як і зазначалося вище, *Rolf Gleiter* разом із співавторами продовжили розвиток тематики *Masao Nakazaki* й *Ronald R. Sauers* та за допомогою вже описаних вище підходів одержували полі-ненасичені сполуки (Схема 1.5), які були взяті за основу для проведення подальших досліджень (в подальшому, автори досліджували можливість одержаних вступати в реакції сигматропних перегрупувань (дані дослідження розгянуті в Розділі 1.4), та основний інтерес авторів полягав у дослідженні будови одержаних сполук, та проведенню обрахункових досліджень, таких як вивчення

фотоелектронних спектрів синтезованих поліенів, проведення *Ab Initio* SCF МО обрахунків, дослідження дальніх π/σ взаємодій).

Цікавий підхід до синтезу структурного елементу стеллану представлено в роботі [15] (Схема 1.6, А). Аналогічний підхід було використано для синтезу вже функціоналізованого стеллану [16] (Схема 1.6, Б)

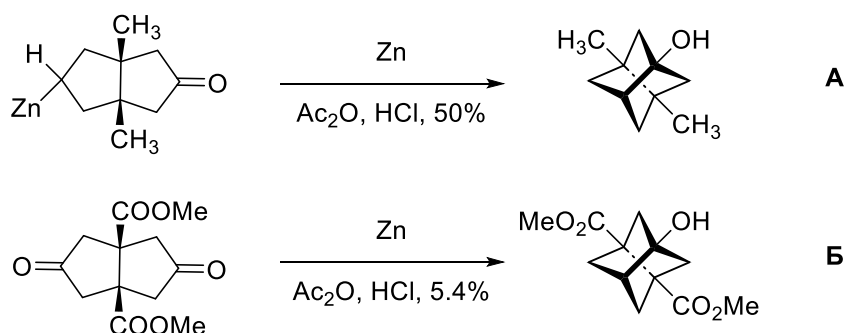


Схема 1.6. Синтез похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану за допомогою реакції відновлення активованим цинком.

Вагомий внесок в хімію функціоналізованих трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанів було внесено групою *Pelayo Camps* та співавторів, які розробили новий підхід до синтезу стеланового циклу[17], а утворені сполуки є перспективними білдинг-блоками (Схема 1.7), що за допомогою перетворень функціональних груп можна конвертувати на необхідні похідні, що є надзвичайно важливо для планування синтезу аналогів лікарських засобів та біологічно активних сполук.

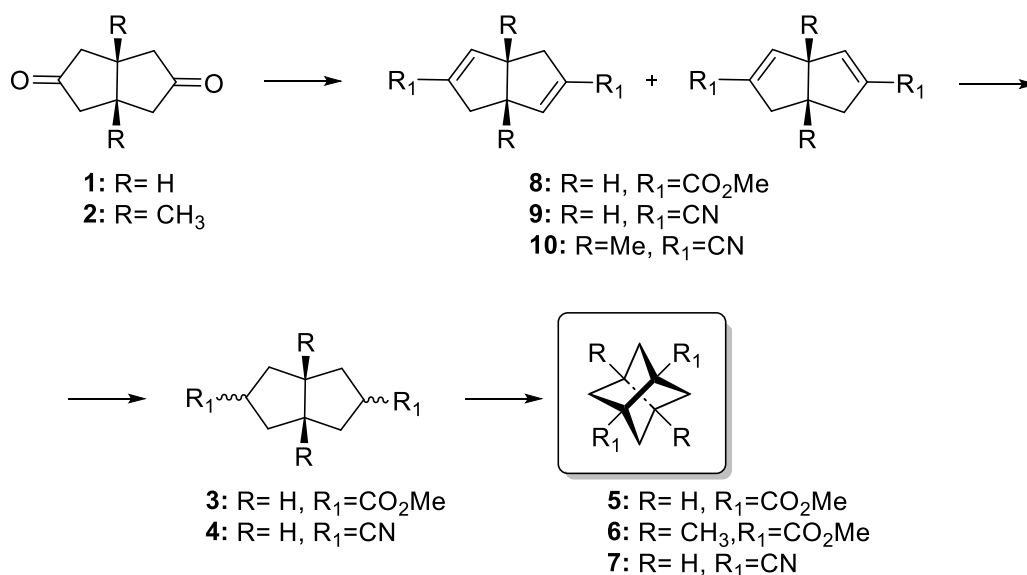
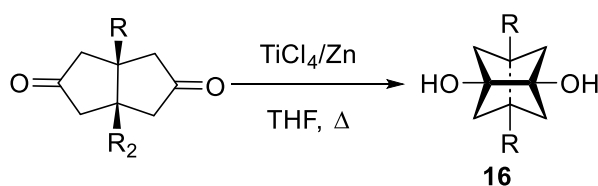


Схема 1.7. Синтез функціоналізованих похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану (заміщення 1,5)

В подальших дослідженнях [18] авторами було показано, що виходячи з доступних реагентів [19] можна в одну стадію одержувати трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октановий скелет. Проте, як можна бачити зі **Схеми 1.8.**, існує пряма залежність можливості перебігу реакції та її практичного виходу від наявності замісників в положеннях 1 та 5.



	R, R ₂	Вихід 16, %		R, R ₂	Вихід 16, %
1	H, H	--	13	CH ₃ , Ph	68
11	H, CH ₃	--	14	COOCH ₃ , COOCH ₃	--
2	CH ₃ , CH ₃	69	15		70
12	(CH ₂) ₄	72			

Схема 1.8. Одностадійний підхід до синтезу похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану

В роботі [20] , з-поміж іншого, було показано, що в реакцію утворення С-С зв'язку, що призводить до циклізації із утворенням трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанового скелету вступає не тільки диестер **5**, але і динітрil **4** (**Схема 1.9**)

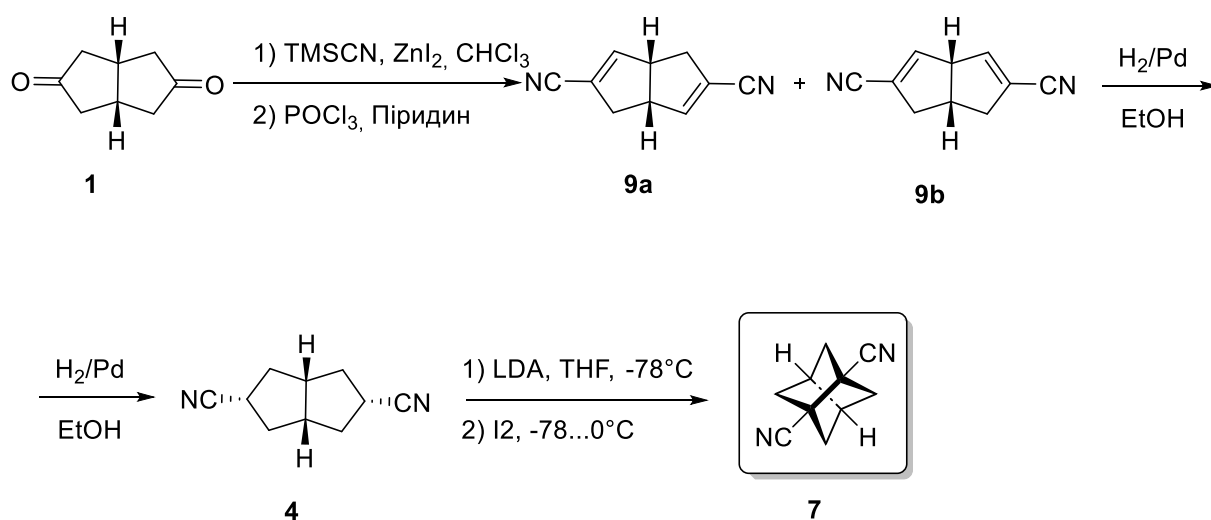


Схема 1.9. Синтез похідної трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану, за допомогою внутрішньомолекулярної реакції алкілування (динітрил в якості вихідної сполуки)

Продовжуючи дослідження [18], в роботах [21], [22] було вивчено можливість синтезу аналогічних сполук із використанням SmI_2 в якості відновного агента для проведення відповідної циклізації (**Схема 1.10**)

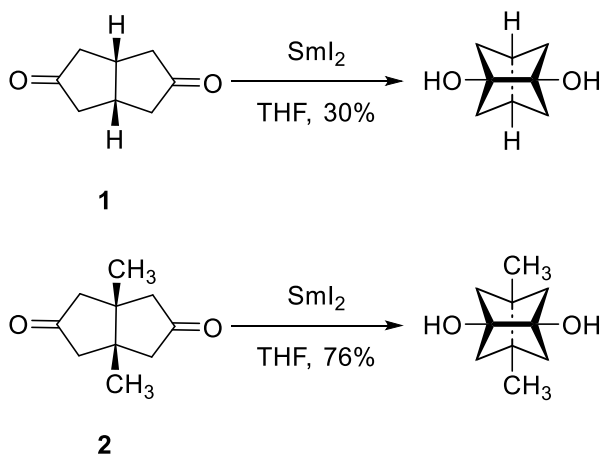


Схема 1.10. Одностадійний підхід до синтезу похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану за допомогою SmI_2 в якості відновного агента.

Підхід до синтезу, аналогічний до [7] наведено в роботі [23], з тією відмінністю, що в результаті перегрупування Фаворського утворюється дикислота із атомами йоду в положеннях 5 і 7 відповідно, а одержана сполука має потенціал для функціоналізації як карбоксильних груп, так і положень, в яких знаходяться атоми галогену (**Схема 1.11**).

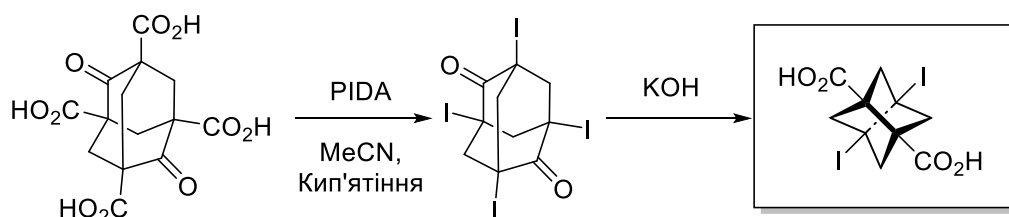


Схема 1.11. Синтез трициклооктанового фрагмента за допомогою реакції Фаворського.

На даний момент, це всі відомі в літературі методи синтезу, в результаті яких утворюється досліджуваний в даній роботі структурний елемент трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанового (стеланового) скелету.

1.4. Властивості похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану

Вже в ранніх роботах із дослідження такого структурного елемента як біснарадамантан, та описують підходи до синтезу стеланового скелету, автори зазначали, що будова та потенційні хімічні властивості, що можуть бути притаманними відповідним сполукам, що містять фрагмент трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану, є вкрай цікавими.

Так, робота [12] описує одночасно і нові синтетичні підходи, в результаті яких було показано можливість синтезу похідних стелану, і дослідження різних типів реакцій, що можуть бути характерними саме для такого структурного елемента. В цій роботі було досліджено три категорії реакцій, які, як очікували автори, будуть притаманні даному карбоциклічному елементу: реакції, що перебігають за радикальним механізмом, реакції, в яких беруть участі карбаніонні інтермедіати а також сольволіз (або інші реакції йонів карбонію).

Радикальні реакції.

Авторами за допомогою реакції радикального декарбоксілювання було одержано трициклічні алкіл хлорид та бромід відповідно (Схема 1.12, А), причому спроба провести аналогічне перетворення, використовуючи реакцію Хундлікера, призвела до неочікуваного перегрупування трициклооктанового скелету та утворенні вказаного нижче броміду (Схема 1.12, Б), причому, при дії суміші оксиду ртуті(II) із бромідом ртуті (II) на

трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-2-бромід в тетрахлорметані при кип'ятінні, також утворюється вказаний на **Схемі 1.12(Б)** продукт перегрупування (Бромотрицикло[3.2.1.0^{3,6}]октан).

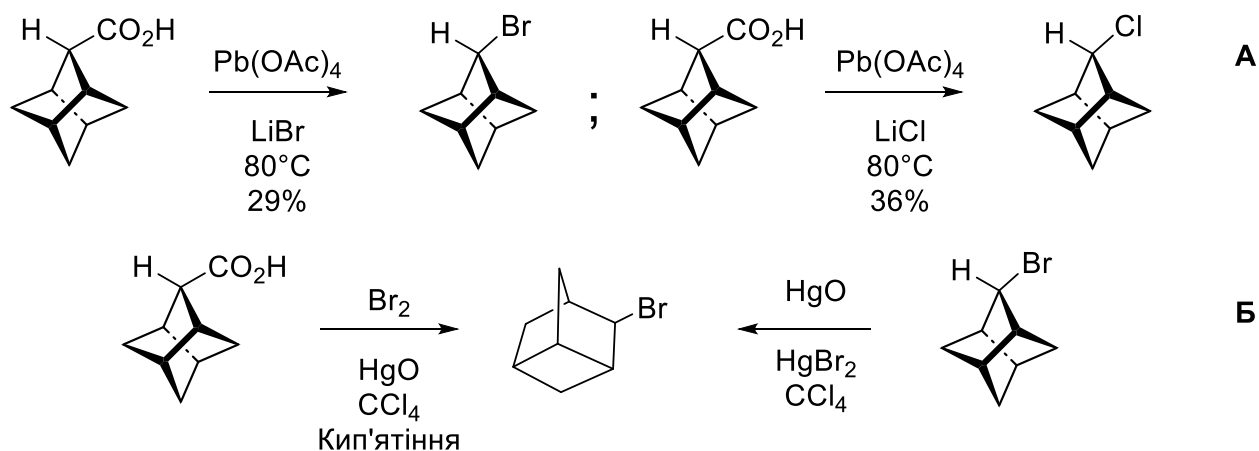


Схема 1.12. Перетворення за участі трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанового циклу, що перебігають за радикальним механізмом.

Карбаніонні реакції.

Карбаніони трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану генерувалися двома різними способами:

- Проводили відновлення броміду зазначеного раніше за допомогою реакції Берча з металевим натрієм у рідкому аміаку. Відповідний алкан було одержано із виходом більшим, ніж 94% (**Схема 1.13 (А)**);
- Розщеплення кетону (**Схема 1.13, Б**) за допомогою третбутилату калію в суміші вода-диетиловий етер. Також дану реакцію проводили із застосуванням дейтерієвих міток. Той факт, що в продукті виявлено один атом дейтерію у відповідній дейтерованій кислоті може слугувати підтвердженням наявності постульованого інтермедіату, що містить карбаніон.

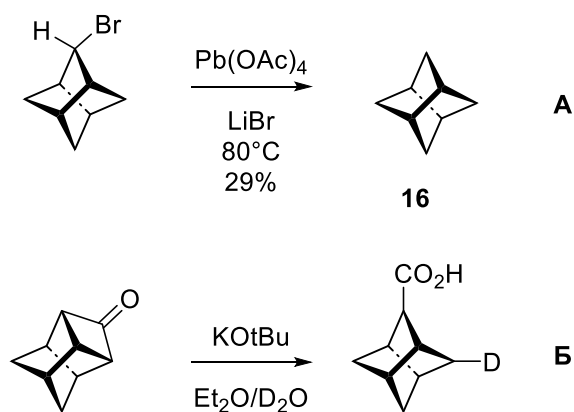


Схема 1.13. Перетворення за участі трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанового циклу, що перебігають із утворенням карбаніону.

Реакції сольволізу. Для дослідження було обрано Брозилат (**Схема 1.14 (А)**), на якому було показано, що при проведенні реакцій гідролізу та ацетолізу відбувається перегрупування із утворенням вище згаданої структурної одиниці - трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октану.

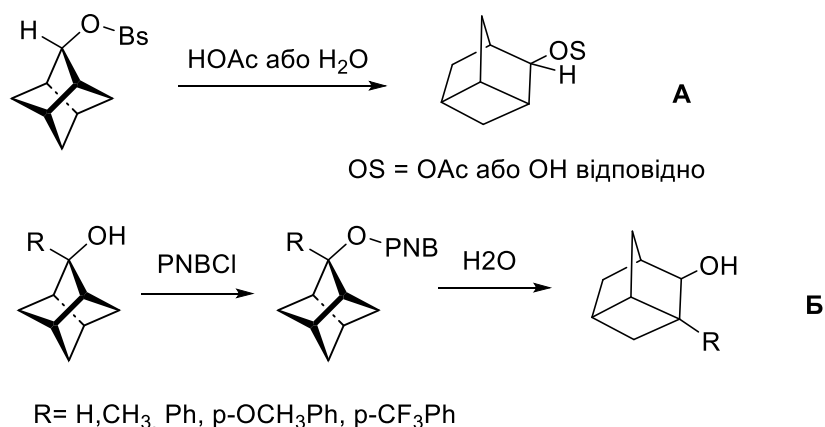


Схема 1.14. Перегрупування трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанового циклу в трицикло[3.2.1.0^{3,6}]октановий під час реакцій сольволізу

Більш глибоке дослідження реакцій сольволізу в даній системі наведено в роботі [24]. Для розширеного дослідження даного процесу було обрано ряд заміщених трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанолів (**Схема 1.14 (Б)**), для кожного було синтезовано відповідну пара-нітробензоатну похідну, та для всіх сполук було проведено реакцію гідролізу із дослідженням кінетики процесу.

Розвиваючи тему реакцій перегрупувань, в які можуть вступати похідні біснарадамантану, варто згадати роботу [25], де було показано, що при

проведенні реакції діазотування аміну (Схема 1.15 (А)) відбувається перегрупування Дем'янова із розширенням циклу та утворенням похідної трицикло[3.3.1.0^{3,7}]нонану (норадамантану) (Схема 1.15 (А,Б)).

Велика частина робіт, пов'язаних із вивченням властивостей трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанового скелету описують синтез «високопірамідалізованого» алкєну **18** із подальшими дослідженнями реакцій, в які така частинка здатна вступати [26], [27] (Схема 1.16).

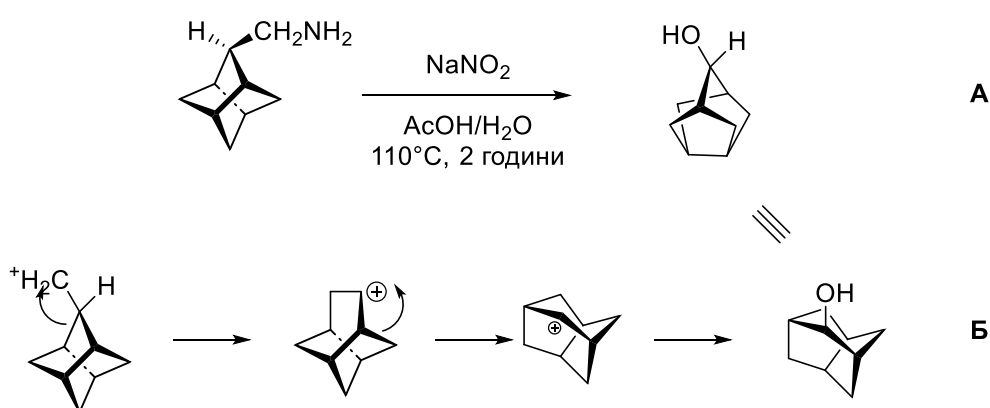


Схема 1.15. Перегрупування трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанового циклу в трицикло[3.3.1.0^{3,7}]нонановий (А) та запропонований механізм перегрупування (Б)

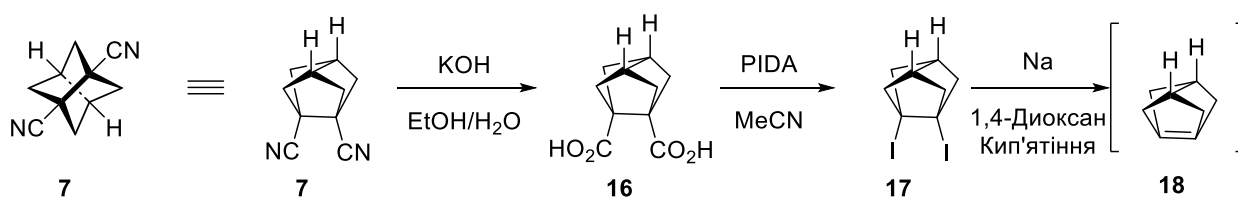


Схема 1.16. Метод одержання «високопірамідалізованого» алкєну

Виходячи з результатів досліджень, описаних в роботах, зазначених вище, одержані алкєни швидко вступають в міжмолекулярні реакції [2+2]цилоприєднання із можливістю оберненої рециклізації у відповідні дієни або були «схвачені» (т.з. «chemical trapping») за допомогою реакції Дільса-Альдера із застосуванням 1,3-дифенілізобензофурану (Схема 1.17, А та Б).

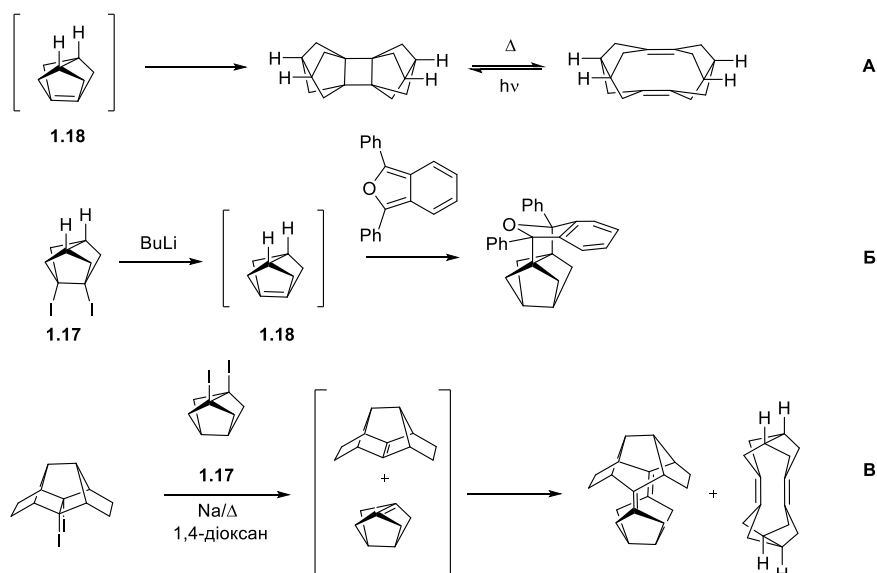


Схема 1.17. Реакції за участі «високопірамідалізованого» алкену.

Продовження досліджень було оприлюднено в роботі [28], де авторами було показано, що, окрім можливості задіювання наведених вище «пірамідалізованих» алкенів у реакції Дільса-Альдера або міжмолекулярного 2+2-циклопрієднання із подальшою ре-циклізацією у відповідні макроциклічні дієни (Схема 1.17, А та В), але і вступати в непередбачувані аніон-індуковані фрагментації біснарадамантанового скелету, що відбуваються за участі сильної основи (трет-бутиллітій) із утворенням двох норборнанових похідних (Схема 1.18).

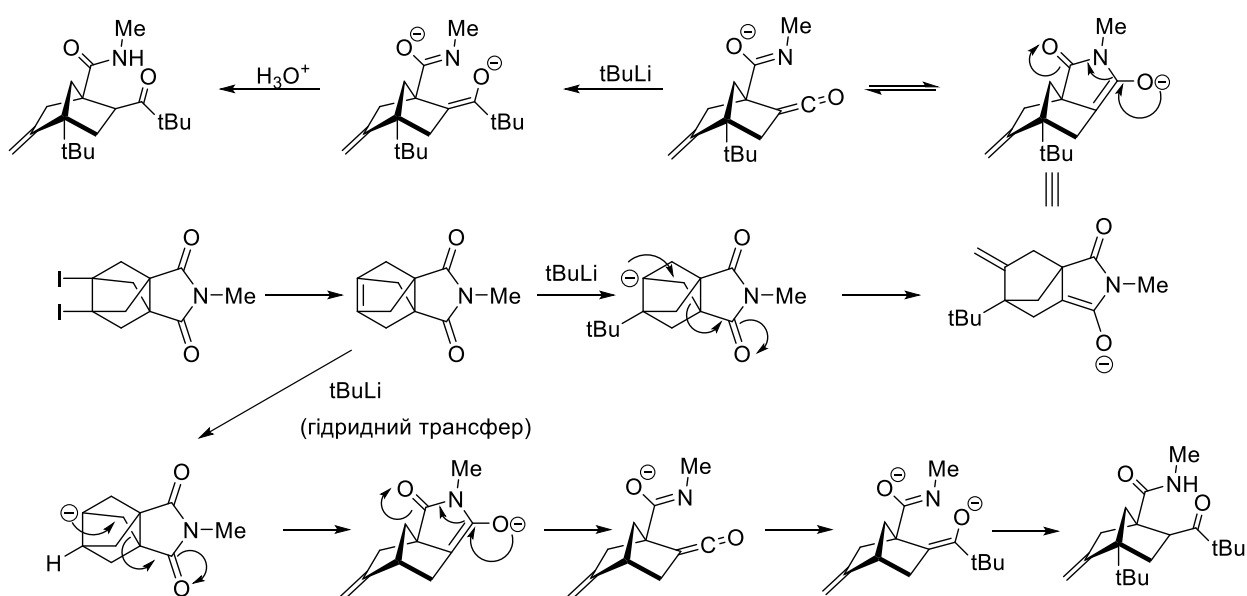


Схема 1.18. Аніон-індуковані фрагментації біснарадамантанового скелету.

Наводячи приклади дегалогенування із утворенням представлених вище алкенів, варто згадати роботу [29], в якій Carles Ayats та співавтори вивчали можливість синтезу «скрученого» пропелану (Схема 1.19 А) та дієну виходячи з тетраїодиду (Схема 1.19 Б)

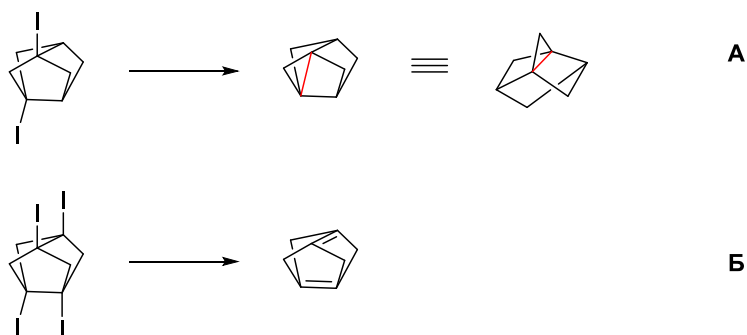


Схема 1.19. Синтез «наднапружених» похідних біснарадамантану.

А також вивчали можливі шляхи утворення всіх побічних продуктів реакцій взаємодії дийодиду **17a** із розплавленим натрієм або трет-бутиллітієм (Схема 1.20). В даній роботі автори, аналогічно до [28] розглядають можливості перебігу реакцій як за радикальним механізмом, так і таких, що в процесі утворюють карбонієві аніони

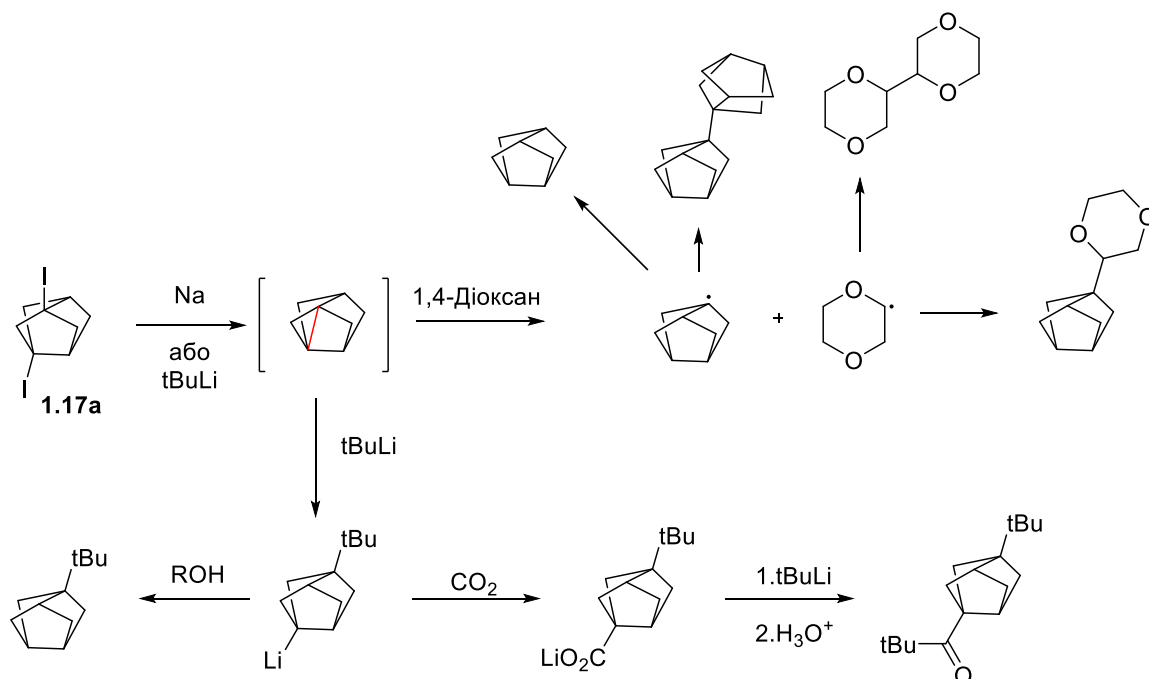


Схема 1.20. Вивчення можливих шляхів перебігу реакції за участі трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанового кільця в умовах перебігу радикальних реакцій та реакцій із утворенням карбаніонів.

1.5. Біологічні дослідження за участі похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану

Як зазначалося в Розділі 1.1, інтерес до похідних біснорадамантану полягає в, першу чергу, в його структурній схожості із адамантаном, та, водночас, потенційно «кращими» фізико-хімічними характеристиками, що так важливі в сучасній медичній хімії.

Станом на 2024 рік відомі лише декілька робіт, в яких похідні трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану розглядаються в розрізі потенційно цікавих біологічно активних сполук.

Так, в роботі [30] було синтезовано ряд похідних норадамантану та біснорадамантану (Рисунок 1.6) та проведено дослідження їх трипаноцидної активності, активність агоністу NMDA рецептору (N-methyl-D-aspartate receptor), протівірусної активності.

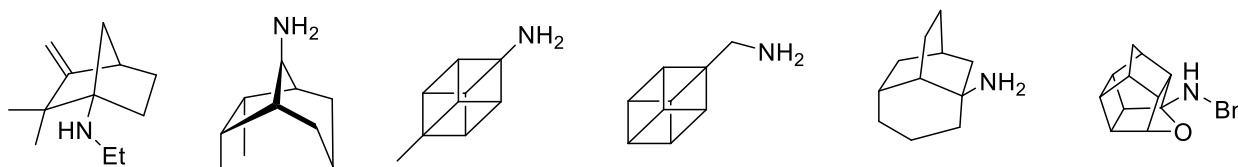


Рисунок 1.5. Каркасні речовини, що мають досліджену біологічну активність.

В результаті дослідження автори синтезували та повністю охарактеризували сполуки приведені на Рисунку 1.6. Було показано ці сполуки позначені на схемі зеленим проявляли меншу активність, ніж мемантин проти NMDA-індукованого збільшення кальцію в гранульованих нейронах мозку, деякі з наведених сполук мають потенціал бути більш активними, ніж амантадин. Біснорадамантанові аміни є більш активними в досліджуваних тестах, ніж відповідні норадамантанові аміни. Цікавим результатом дослідження було те, що жодна з цих сполук не показала протівірусну активність, тоді як сполука позначена на схемі синім, проявила помітну активність проти підтипів грипу A/H1N1 A/H3N2, але при цьому не виявила активності проти антагоніста рецепторів NMDA.

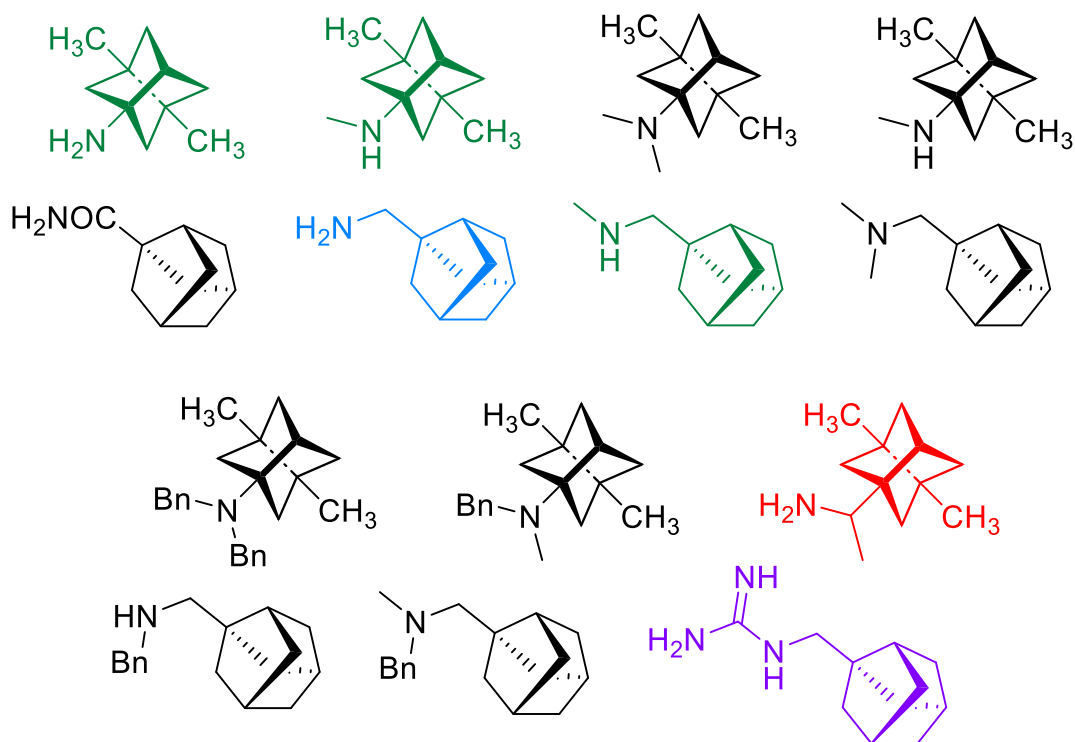


Рисунок 1.6. Речовини, що було синтезовано в рамках дослідження Трипаноцидної активності, активність агоністу NMDA рецептору, протівірусної активності.

Більше того, жодна зі сполук не проявила більшу активність, у досліджуваних концентраціях, ніж амантадин або мемантин в якості інгібітори захоплення дофаміну.

Цікаво, що амін позначений червоним на **Рисунку 1.6**, який у 2,5 рази більш активний за амантадин в якості антагоніста рецептора NMDA, також проявляє трипаноцидні властивості, при цьому є активнішим за римантадин і принаймні в 21 раз активніший за амантадин. Також було досліджено, що сполука, позначена жовтим має селективну активність із антагоністом рецептора NMDA ($IC_{50} = 7,1 \text{ мкМ}$), при цьому не проявляє трипаноцидних та протівірусних властивостей. Підсумовуючи дане дослідження, можна сказати, що проведені авторами дослідження можуть досить переконливо посилити концепцію «покращення фізикохімічних властивостей відомих біологічно активних сполук – покращення медхімічних властивостей цих сполук»

Дослідження схожих субстратів (**Рисунок 1.7**) були проведені в роботі [31], де автори досліджували вплив представлених нижче амінів та їх похідних на перебіг інгібування розчинної епоксид гідралази (soluble epoxide hydrolase (sEH)), мікросомальну стабільність, водорозчинність та ліпофільність.

В дослідженні було показано, що каталітичний центр sEH може вміщати поліцикли різних розмірів (як найменші біснорадамантанові похідні, так і найбільші – діамантанові). Також було показано, що заміна адамантанового кільця на біснорадамантанове має гірший вплив на досліджувані характеристики, ніж відповідна заміна на діамантановий цикл. Проте, авторами зазначено, що великий розмір цього циклу та його низька метаболітична стабільність накладає великі обмеження на потенційне використання таких похідних в інтересах медичної хімії.

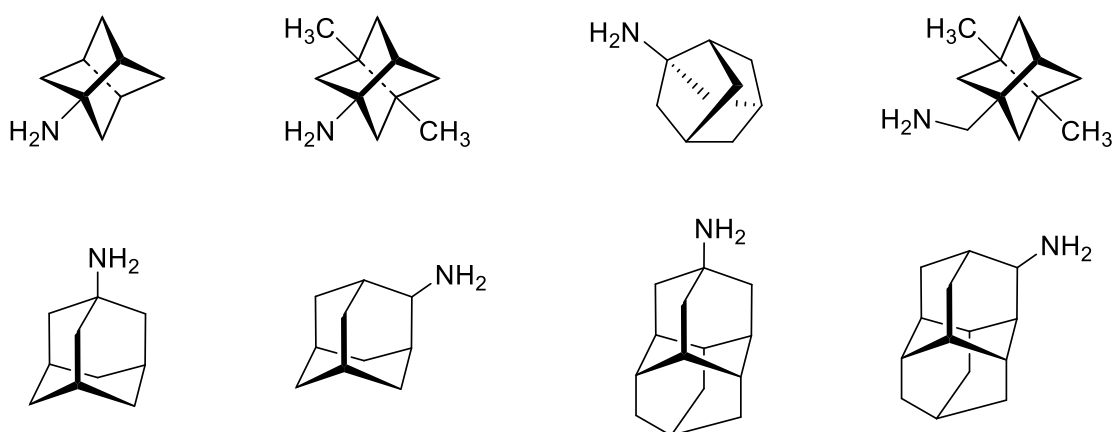


Рисунок 1.7. Каркасні аміни для дослідження біологічної активності та фізико-хімічних властивостей

Противірусна активність похідних аміноадамантанів є добре вивченою, що не в останню чергу пов'язано із тим, що, як зазначалося в розділі 1.1, пік досліджень цих похідних був безпосередньо пов'язаний із виявленням їх противірусної активності ще наприкінці 1960-х років. Проте, із розвитком концепцій медичної хімії та, водночас, можливістю синтезу “покращених” сполук, усталені дослідження можуть бути доповнені та розширені, зважаючи на сучасні потреби медичної хімії.

Переважає кількість робіт із дослідження біологічної активності похідних норадамантану та біснарадамантану сконцентрована на дослідженнях властивостей, що притаманні «первісним» похідним, аналогами яких виступають ці сполуки – аміноадамантанам.

На **Рисунку 1.8** наведені сполуки, що були використані в працях [32], [33], де досліджувалась залежність розміру кільця аналогів амантадину на ефективність зв'язування і, як наслідок, інгібування йонного каналу M2 вірусу грипу А. Дослідження показало, що похідні зі «зміненим» адамантановим кільцем можуть гальмувати роботу каналу M2 більш ефективно, ніж це робить амантадин.

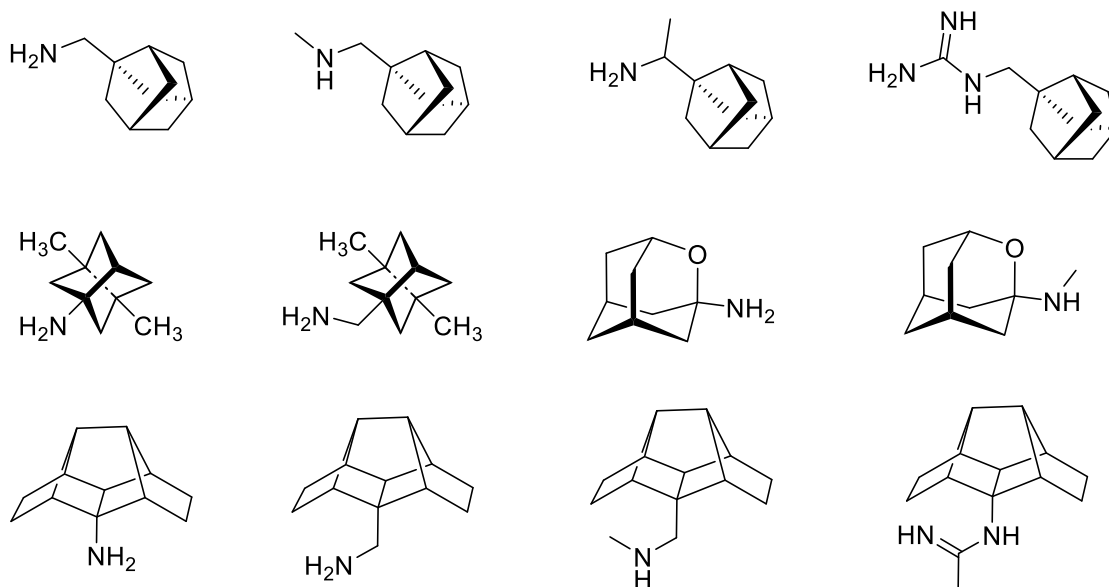


Рисунок 1.8. Аналоги амантадину для досліджень впливу розміру циклу на перебіг зв'язування з активним центром.

Також автори даної роботи показують, що для аналогів амантадину зі збільшеним розміром циклу орієнтування молекули в сайті зв'язування відбувається іншим чином, ніж це характерно для молекул із меншим розміром поліциклу та амантадину відповідно.

Провівши аналіз літературних даних щодо досліджень біологічної активності похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану, можна виділити кілька аспектів цих досліджень:

- Більшість робіт датовані 2010-ми роками і пізніше. Причиною можуть бути як розвиток і становлення більш сучасних концепцій, що обумовлюють науковий інтерес стосовно наведеної теми, так і розвиток методів і підходів до досліджень в останні роки. Екстраполюючи цю часову тенденцію на сучасні реалії (розвиток концепції біоізоістеризму, підвищеного інтересу до аналогів лікарських засобів із «покращеними» фізико-хімічними властивостями, тощо) можна очікувати на підвищений попит на дослідження аналогів адамантану. Тут варто зауважити, що дослідження кубану, який можна вважати віддаленим аналогом адамантану, в останні роки набули серйозної популярності (загалом з 1954 по 2023 рік було опубліковано майже 1500 праць, що включають дослідження цієї структурної одиниці);
- Переважна кількість досліджень розглядають похідні біснарадамантану в розрізі їхньої структурної спорідненості до адамантану і, як наслідок – більшість робіт сконцентрована на порівнянні противірусної активності аміноадамантанів із їхніми «меншими» або «більшими» аналогами, що, з одного боку, робить дослідження даного напрямку відносно обмеженим, а з іншого – відкриває можливість для вивчення альтернативних напрямків розвитку даної теми.

РОЗДІЛ 2. РОЗРОБКА МЕТОДУ СИНТЕЗУ ТРИЦИКЛО[3.3.0.0^{3,7}]ОКТАН-1,5-ДИКАРБОКСИЛАТУ В МУЛЬТИГРАМОВИХ КІЛЬКОСТЯХ ТА МЕХАНІСТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1. Вибір методу синтезу та одержання ключових білдинг блоків.

Провівши аналіз літературних джерел, було встановлено, що, не зважаючи на те, що існує чимало підходів до синтезу трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанової системи, лише декілька з оглянутих в Розділі 1 методів можна вважати загальними, та такими, що дозволяють синтезувати необхідні сполуки в мультиграмових кількостях.

Зважаючи на обмежений арсенал доступних методів одержання необхідних похідних, для дослідження було обрано підхід до синтезу похідних біснарадамантану, що наведено в роботі [34]. Описаний авторами підхід дозволяє одержувати ключові інтермедіати, виходячи з доступних реагентів за відносно невелику кількість послідовних стадій (Схема 2.1), у той час як альтернативні шляхи до одержання бажаного структурного елементу, що описані в Розділі 1, реалізують шлях до синтезу трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанової системи або в помітно більшу кількість стадій, або ж ці стадії можуть бути технічно складними.

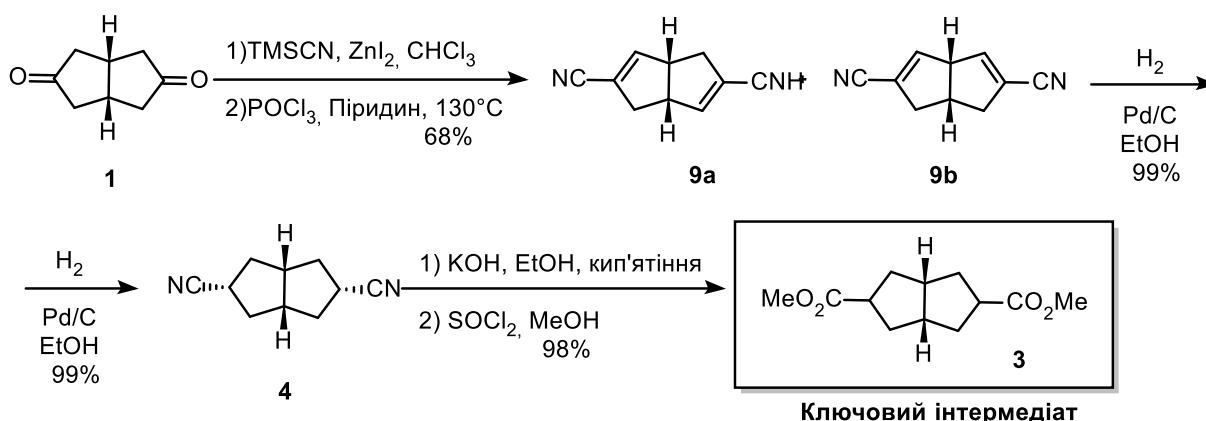


Схема 2.1. Синтез ключового інтермедіату.

Також великим недоліком деяких підходів до синтезу похідних біснарадамантану є одержання сполук, що не містять функціональних груп,

доступних для подальшої функціоналізації, або ж містять лише одну функціональну групу, що помітно обмежує подальше планування стратегії розвитку обраної тематики.

Під час проведення синтезу сполуки **3** було також досліджено можливість оптимізації перетворення **4** в **3**, скоротивши послідовність на одну стадію із використанням метанолізу в кислих умовах. Оразу варто зауважити, що, як це і зазначалося в роботі [34], гідроліз в кислих умовах, на відміну від гідролізу в лужних умовах, не призводить до епімеризації центрів біля карбоксилатної групи та дозволяє одержати чистий ендо,ендо-ізомер біцикло[3.3.0]октан-2,5-дикарбонової кислоти (**20**). Структура (**20**) була доведена за допомогою рентгеноструктурного аналізу, а відповідного їй дикарбоксилату (**19**) – за допомогою методів 2D-ЯМР. (Схема 2.2)

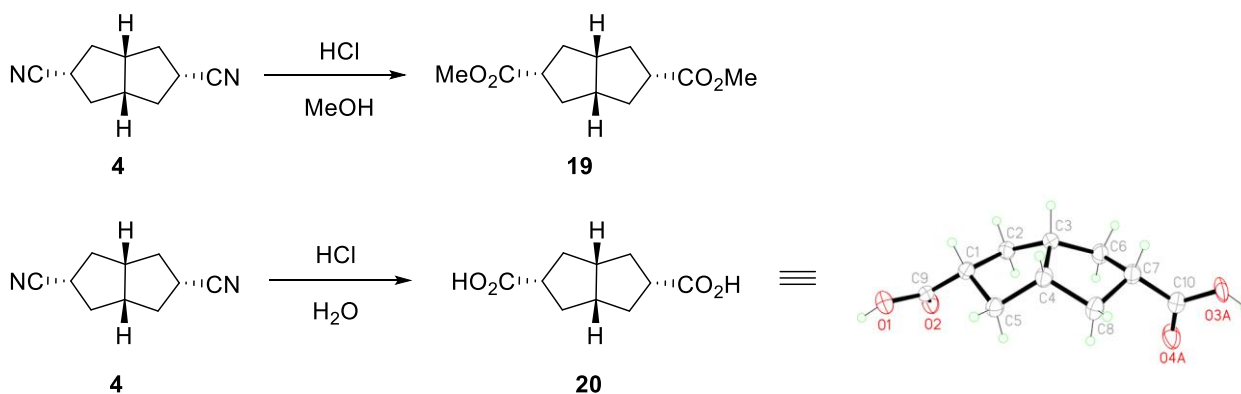


Схема 2.2. Синтез ендо,ендо-ізомеру біцикло[3.3.0]октан-2,5-дикарбонової кислоти та відповідного дикарбоксилату.

Подальші дослідження були зосереджені на відтворенні умов циклізації із наведеної вище роботи. Так, розроблена авторами процедура включає в себе генерування дианіону **21** із подальшою його реакцією із молекулярним йодом та утворенню цільової сполуки **5**

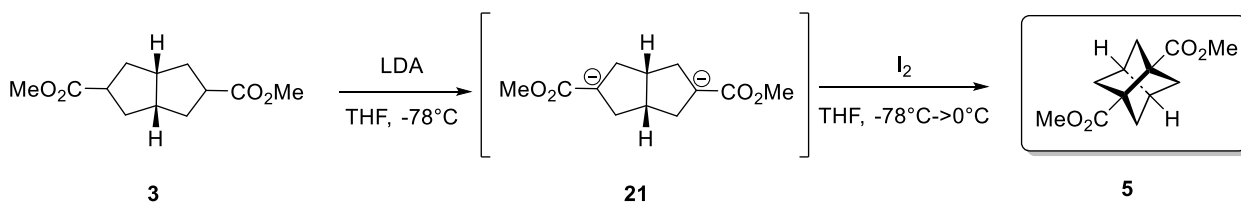


Схема 2.3. Запропонований в літературі підхід до циклізації дикарбоксилату **3** в трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбоксилат **5**.

При проведенні дослідження сполуку **19** було одержано та ідентифіковано раніше, ніж була синтезована суміш діастереомерів **3**, тому перші спроби відтворити протокол циклізації зі **Схеми 2.3** проводились із використанням саме цієї сполуки. Проте, всі спроби проведення такого перетворення не призвели до одержання сполуки **5**. Аналіз реакційних сумішей після виділення реакційної маси показав наявність в цих сумішах декількох продуктів реакції, проте, жоден із них не відповідав літературним даним щодо сполуки **5**.

Подальші спроби одержати цільову сполуку **5** включали в себе контроль перебігу реакції за різних температур та аналіз реакційних сумішей за цих температур.

Так, було встановлено, що при виділенні реакційної суміші через 30 хвилин при -78°C , суміш не містила вихідної сполуки **19**, а основним компонентом цієї суміші була невстановлена сполука, що не відповідала даним з літературних джерел щодо сполуки **5**. Аналогічні аналізи було проведено при вигріванні реакційної суміші до температур -50°C , -20°C , 0°C та до кімнатної температури відповідно (результати цих досліджень не призвели до одержання очікуваної сполуки **5**, наявність якої не було зафіксовано ані методом ^1H ЯМР, ані за допомогою хроматомас спектрометрії, **Схема 2.4**).

Згадана вище невстановлена сполука була виділена в індивідуальному вигляді за допомогою колонкової прямофазної хроматографії, а її структура була встановлена за допомогою методу рентгеноструктурного аналізу та відповідає структурі **22**.

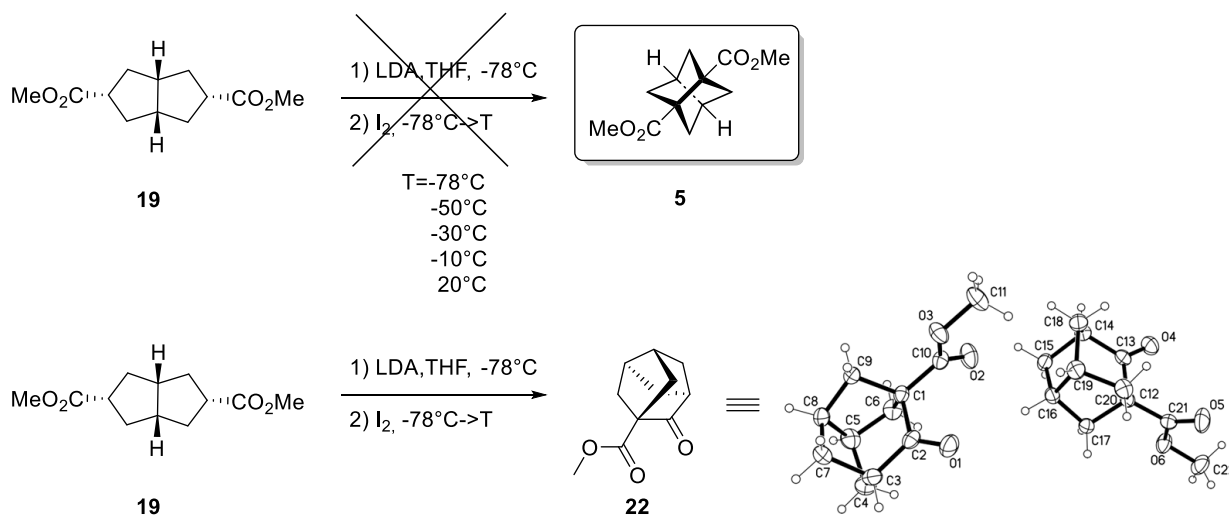


Схема 2.4. Дослідження перетворення дикарбоксилату **19** в описаних в літературі умовах.

Такий результат досліджень можна пояснити, відштовхуючись від будови сполуки **19** та **20** відповідно. Зазначені сполуки відповідають ендо,ендо-ізомеру біцикло[3.3.0]октан-2,5-дикарбонової кислоти, в якому карбоксилатні групи просторово наближені одна до одної. Найімовірніше, таке просторове наближення сприяє проходженню внутрішньомолекулярної реакції Кляйзена із утворенням похідної трицикло[3.3.1.0^{2,7}]нонана **22** (Схема 2.5).

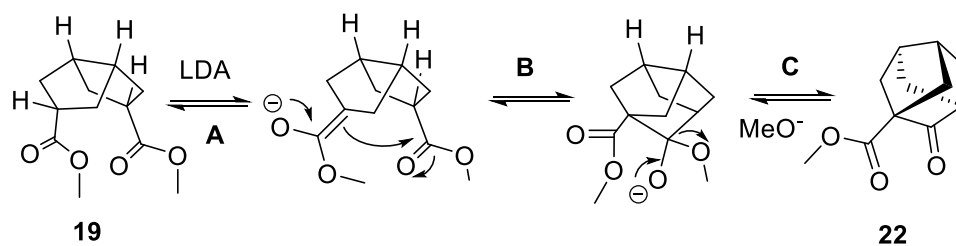


Схема 2.5. Запропонований механізм перетворення **19** в **22**.

Також варто зауважити, що під час проведення температурних досліджень була встановлена певна залежність кількісного вмісту сполуки **22** від температури проведення реакції. Так, при -78°C реакційна суміш після виділення містить тільки сполуку **22** (вихід реакції 81% від теоретичного), а при підвищенні температури проведення реакції кількісний вміст цієї сполуки в реакційній суміші і, відповідно, вихід, пропорційно зменшується. При -50°C практичний вихід реакції складає 71%, при -30°C – 52% від

теоретичного, при -10°C – 15% від теоретичного, а за вигрівання реакційної суміші до кімнатної температури вихід сполуки **22** становить менше 10% від теоретичного.

Водночас, аналіз реакційних сумішей показав, що при підвищенні температури проведення реакції збільшується вміст продуктів ретроциклізації (реакція ретро-Кляйзена) із утворенням суміші трьох можливих діастереомерів сполуки **3**. Таке спостереження можна пояснити зсувом рівноваги на стадії В (Схема 2.5) в сторону вихідної сполуки, продуковане дією основи (метилату літію), що утворюється на стадії С. Водночас, варто додати, що реакцію перетворення **19** в **22** було також проведено без додавання молекулярного йоду, що не призвело до зміни у характері перебігу даного перетворення.

Для подальших досліджень було вирішено цілеспрямовано синтезувати два інші можливі ізомери сполуки **3** (Рисунок 2.1).

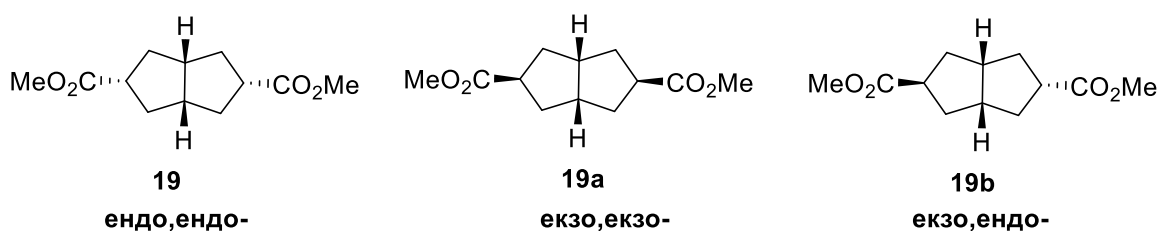


Рисунок 2.1. Можливі ізомери біцикло[3.3.0]октан-2,5-дикарбоксилату.

Для синтезу сполуки **19a** було обрано підхід, наведений на Схемі 2.6. Виходячи із доступного кетону **1**, було одержано суміш ізомерів сполуки **23** у співвідношенні $\sim 8:1$ (ендо,ендо- : екзо,ендо-). Розділення ізомерів було проведено після стадії тозилування (сполука **24**). Подальші перетворення функціональних груп дозволили отримати сполуку **26a**, структуру якої було доведено за допомогою рентгеноструктурного аналізу, а провівши кислотнокаталізовану естерифікацію, було одержано бажаний ізомер **19a**. Збереження конфігурації біля карбоксилатних груп було доведено за допомогою методик 2D ЯМР.

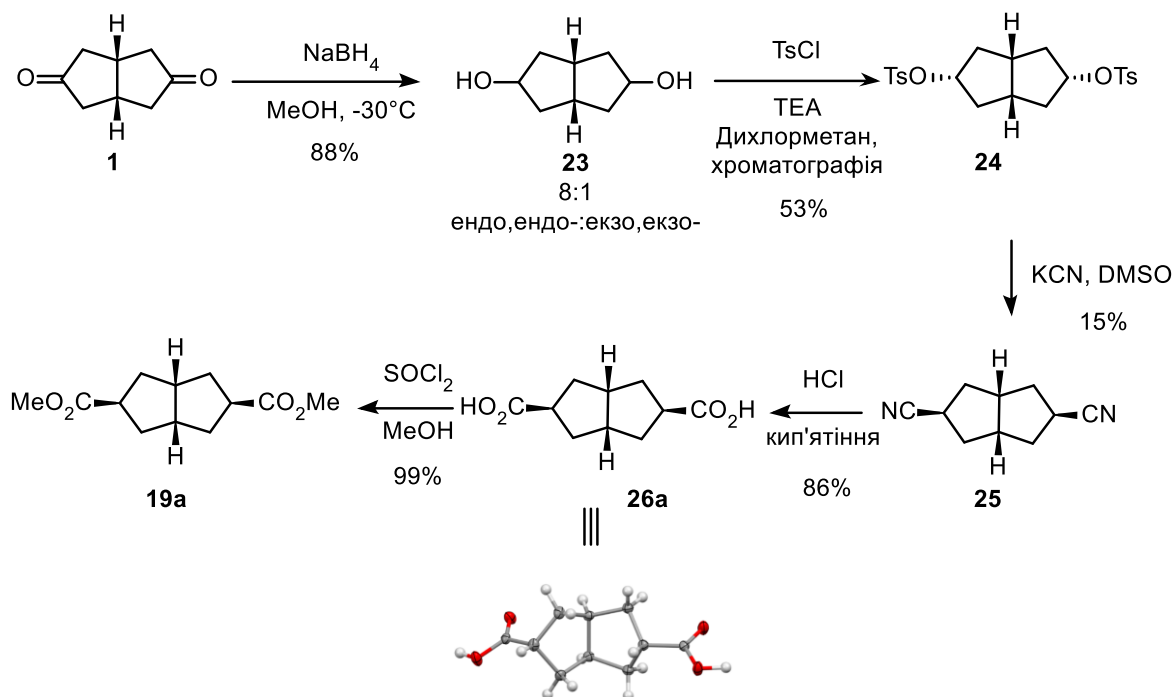


Схема 2.6. Синтез екзо,екзо-біцикло[3.3.0]октан-2,5-дикарбоксилату (**19a**)

Виходячи із доступного кетону **1**, було одержано суміш ізомерів сполуки **23** у співвідношенні $\sim 8:1$ (ендо,ендо- : екзо,ендо-). Розділення ізомерів було проведено після стадії тозилування (сполука **24**). Подальші перетворення функціональних груп дозволили отримати сполуку **26**, структуру якої було доведено за допомогою рентгеноструктурного аналізу, а провівши кислотну-каталізовану естерифікацію, було одержано бажаний ізомер **19a**. Збереження конфігурації біля карбоксилатних груп було доведено за допомогою методів 2D ЯМР.

Синтез ізомеру **19b** ускладнений тим, що наведення відносної конфігурації кожного з двох центрів має відбуватись послідовно та окремо одне від одного. Для цього синтез має бути проведений із використанням ортогональних захисних груп (що включає в себе як проведення реакцій захищення цих груп, так і їх зняття, що помітно збільшує кількість перетворень в цілому), реакцій із оберненням конфігурації, тощо. Також, хроматографічне розділення суміші ізомерів **3** виявилось неефективним та не призвело до одержання жодного індивідуального ізомеру.

Відповідно, ізомер **19b** було одержано за допомогою багаторазової перекристалізації суміші ізомерів сполуки **26** (структуру було доведено за допомогою рентгеноструктурного аналізу) із подальшою кислотнокаталізованою естерифікацією. Збереження конфігурації біля карбоксилатних груп було також доведено за допомогою методів 2D ЯМР.

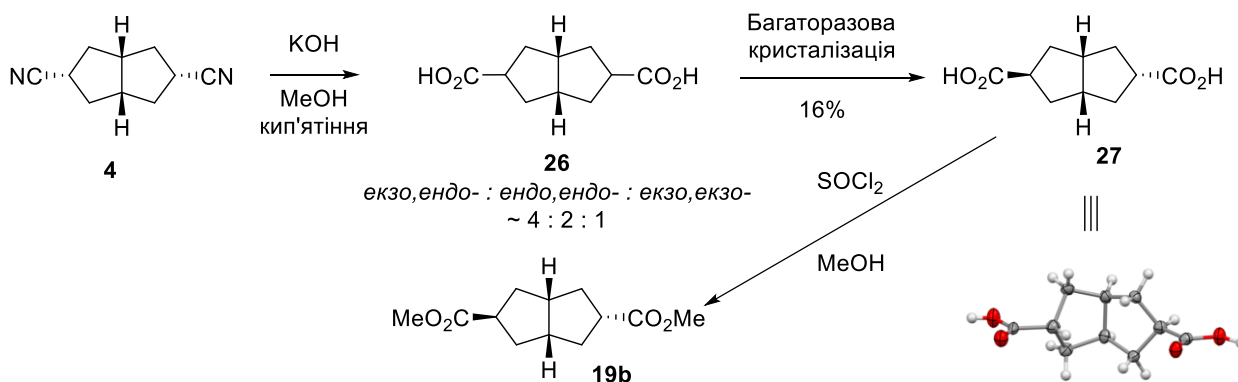


Схема 2.7. Синтез екзо,екзо-біцикло[3.3.0]октан-2,5-дикарбоксилату (**19b**)

Отримавши всі три можливих ізомери сполуки **3**, кожен із них було введено в умови реакції з протоколу досліджень групи P. Camps та співавторів (Схема 2.8)

Було показано, що обидва ізомери **19a** та **19b** вступають в дану реакцію із одержанням очікуваної похідної біснорадамантану - трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбоксилату із кількісними виходами цільової сполуки.

Умови А: 1) 2.4 екв. LDA, THF, -78 °С, 10 хв; 2) 1 екв I₂, THF, -78 °С, 30 хв; 3) -78 °С...20 °С; 4) водн. NH₄Cl

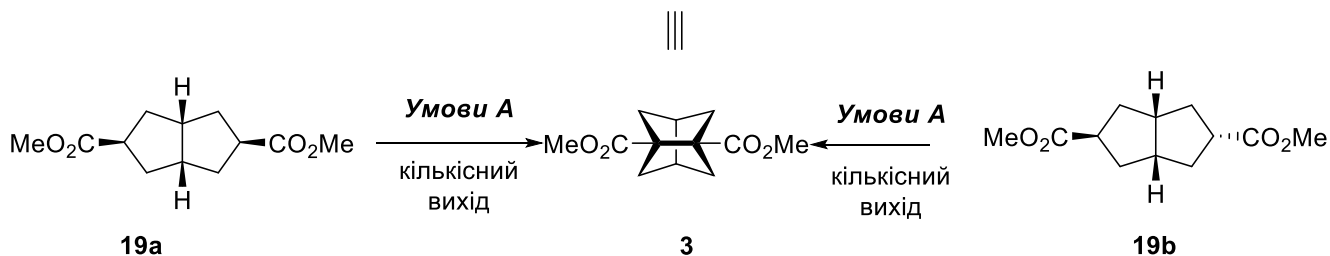
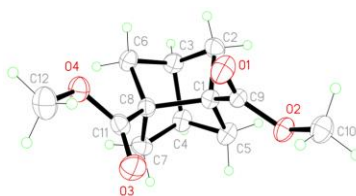


Схема 2.8. Дослідження перетворення **19a** та **19b** в описаних в літературі умовах.

2.2. Механістичні аспекти перебігу реакції циклізації.

Проведення експериментів із введення дейтерієвої мітки дозволяє глибше зрозуміти природу процесу ключової стадії – циклізації із утворенням трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанового структурного елемента.

Протокол введення дейтерієвої мітки передбачає реакцію відповідного еноляту **28** із дейтероводою – D₂O (**Схема 2.9**).

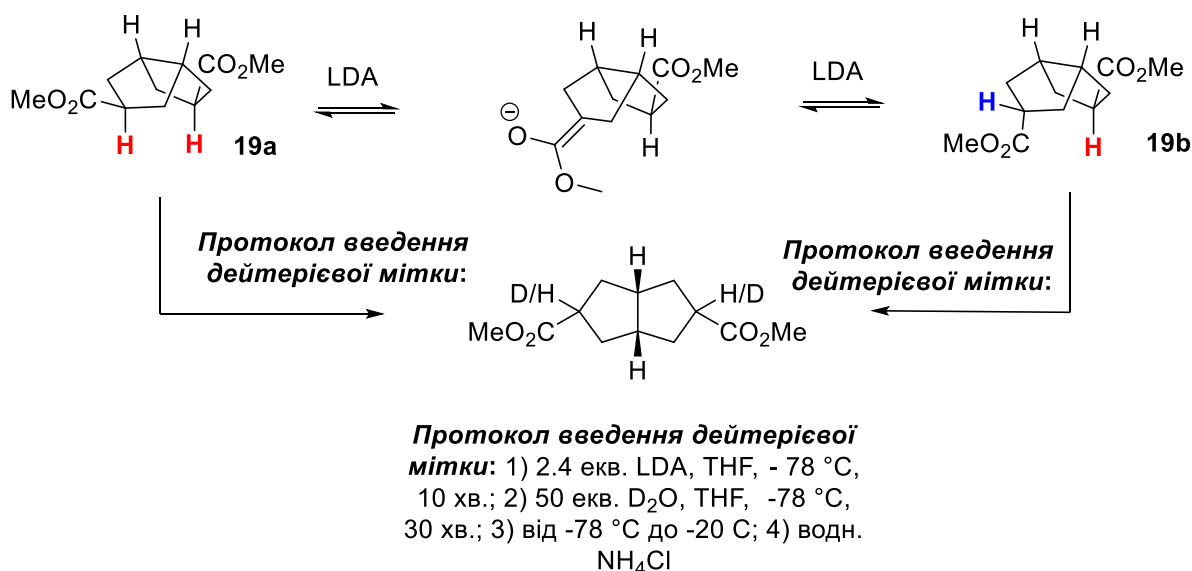


Схема 2.9. Експеримент із введення дейтерієвої мітки.

Проведення даного дослідження для всіх трьох ізомерів – **19**, **19a** та **19b** показало наступні результати:

- Сполука **19**, як і очікувалося, привела до одержання сполуки **22**;
- Реакція енолятів сполук **19a** та **19b** із D₂O призвела до одержання ідентичних сумішей.

Метод ¹H ЯМР виявся малоефективним для аналізу сумішей після проведення реакцій, тому для кращого розуміння одержаних результатів було проаналізовано спектри ЯМР зняті на ядрах дейтерію. Аналіз відповідних спектрів показав, що обидві суміші після проведення реакцій містили ідентичні суміші діастереомерів, при чому кожна зі сполук в суміші містила приблизно 1 атом дейтерію в розрахунку на 1 молекулу, що може означати, що в процесі реакції з дізопропіламідом літію відбувається депротонування лише одного з двох реакційних центрів. Проте, при накладанні 2D ¹H COSY спектрів трьох можливих ізомерів (**19**, **19a**, **19b**) із 2D ¹H COSY спектрами сумішей після введення дейтерієвої мітки показало наявність всіх трьох ізомерів в цих сумішах (Рисунок 2.2).

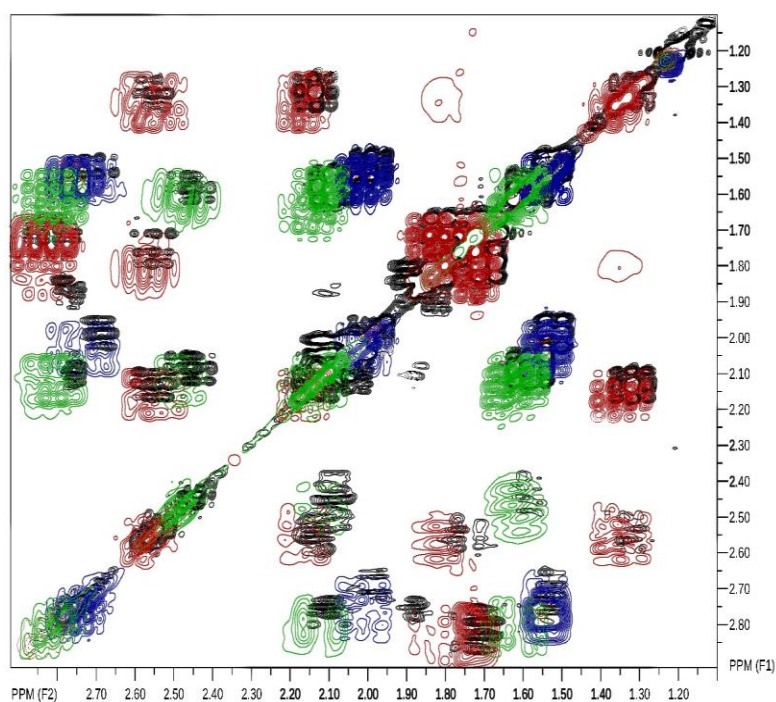


Рисунок 2.2. Накладання 2D ¹H COSY спектрів: червоний – **19b**; зелений – **19a**; блакитний – **19**; чорний - дейтеровані продукти після введення дейтерієвої мітки в **19b**.

Було встановлено, що одержані суміші складаються з трьох діастереомерів у співвідношенні екзо,ендо- : ендо,ендо- : екзо,екзо- як 2:1:2.

Можливе пояснення такого результату полягає в рівноімовірній атаці протону на sp^2 атом карбону, утворений в результаті енолізації при дії LDA.

(Рисунок 2.3)

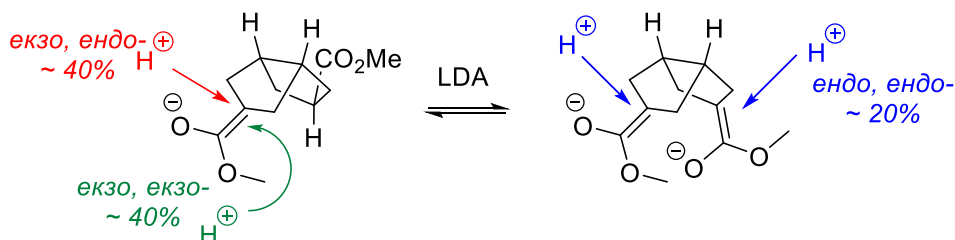


Рисунок 2.3. Графічна інтерпретація перебігу реакції введення дейтерієвої мітки.

На **Рисунку 2.3.** також зображено можливу причину утворення ендо, ендо-ізомеру внаслідок подвійного депротонування відповідних диестерів.

2.3. Дослідження природи перебігу реакції циклізації обчислювальними методами

Трансанулярна циклізація дианіону **26a** (екзо,екзо-ізомер) з утворенням стелланового ядра була змодельована за допомогою обчислювальних методів *ab initio* та density functional theory (DFT), використовуючи **26a** в якості модельної сполуки. Функція DFT M06-2X26[35] з базовим набором aug-cc-pVTZ27³⁶, і методом MP229[37] як стандартний *ab initio* алгоритм у поєднанні з базовим набором 6-31+G(d,p)[38], беручи до уваги врахування розміру системи. Ефекти розчинників розглядалися в рамках моделі поляризуючого континууму (PCM) в THF [39]. Дианіон дикислоти (MIN1, **Рисунок 2.4**), утворений в результаті подвійного α -депротонування відповідної **26a**, нагадує структуру дианіону (**Рисунок 2.4**), який є кінцевим проміжним продуктом циклізації до біснарадамантанової похідної **5**.

Для окислення MIN1 потрібно приблизно 68 ккал моль⁻¹ (2,9 еВ), що менше за спорідненість до електрона в атома йоду (3,06 еВ). Це забезпечує

рушійну силу для утворення дистонічного радикалу аніонного проміжного продукту MIN2 з дианіону MIN1 у присутності йоду.

Енергетичні бар'єри, обчислені методом DFT та MP2 для циклізації MIN2 до аніону стеллан-радикалу MIN3 через перехідний стан (ПС) подібні, коливаючись від 2 до 3 ккал моль⁻¹. Слід зазначити, що MIN3 має мінімум у C2-симетрії, що може бути представлена як делокалізована структура, де спін і заряд рівномірно розподілені між двома α -карбонами. Примітно, що деформація збільшується під час процесу циклізації, але компенсується енергією від трансаннулярного з'єднання, де ключова відстань C...C у відкритій формі MIN2 становить приблизно 3,8Å порівняно з 2,9 Å у MIN3. Крім того, відщеплення другого електрона з утворенням нейтрального стеллану похідна MIN4 вимагає лише приблизно 53 ккал•моль⁻¹ (2,29 eV) і може бути легко досягнута в присутності йоду.

Шлях реакції також було досліджено у зворотному напрямку, показуючи, що оптимізований нейтральний MIN4 сходиться до MIN3 після повторної оптимізації як аніон-радикалу, і навпаки, якщо MIN3 повторно оптимізовано як нейтральний.

Оскільки потенціал навколо ПС плоский, було зроблено висновок, що відкриті (MIN2) і закриті (MIN3) аніонні радикали проміжних продуктів переходять одне в одного настільки швидко, що загальний процес контролюється переважно окисненням проміжних продуктів в присутності йоду і відносна стабільність біснорадамантанової кислоти (MIN4) визначає результат реакції.

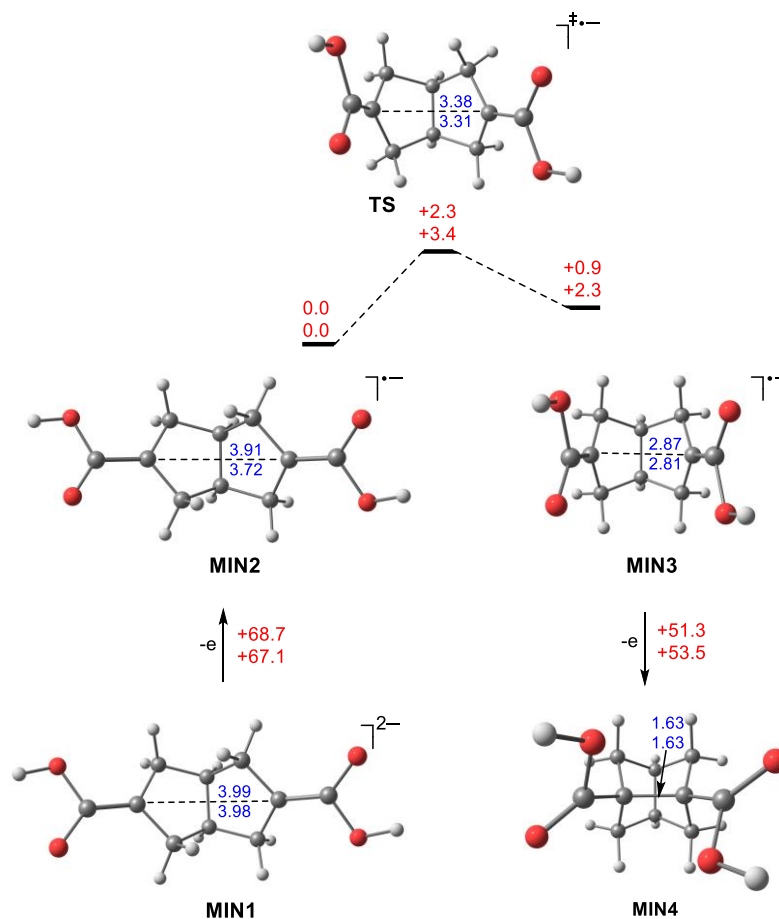


Рисунок 2.4. Циклізація діаніону MIN1 до стеландикарбонової кислоти (MIN4), обчислена на теоретичних рівнях M06-2X/сс-aug-pVTZ і MP2/6-31+G з використанням моделі сольватації PCM (THF). Відносні M06-2X/сс-aug-pVTZ ΔH_{298} (вгорі) і ΔG_{298} (внизу) в ккал моль⁻¹ (червоним), критичні міжатомні відстані в Å (синій, M06-2X/сс-aug-pVTZ (вгорі)) і MP2/6-31+G (внизу)).

2.4. Оптимізація синтезу трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбоксилату в мультиграмових кількостях

Наявні в літературі підходи до синтезу ключової сполуки **3** (Схеми **2.1** та **2.3**) передбачають синтез наведених сполук в кількостях, що не переважають 10г (для інтермедіатів **3**, **4**, **9a,b**) та не більше 500мг (для сполуки **5**).

Використання даних сполук в рамках широких досліджень із синтезу похідних сполуки **5** передбачає оптимізацію синтетичного процесу та максимально необхідне масштабування обраних стадій.

Описані в літературі процедури для синтезу наведених вище інтермедіатів були модифіковані, що дозволило провести необхідні масштабування синтезу на кожній стадії синтетичного шляху і, як одним з досягнень даного наукового дослідження є можливість синтезу ключової сполуки **5** в кількостях >50г з одного синтетичного підходу (масштабування у 100 раз порівняно із відомими в літературі даними). На **Схемі 2.10** наведено більш детальні відомості про результати досліджень з масштабування синтезу ключових інтермедіатів.

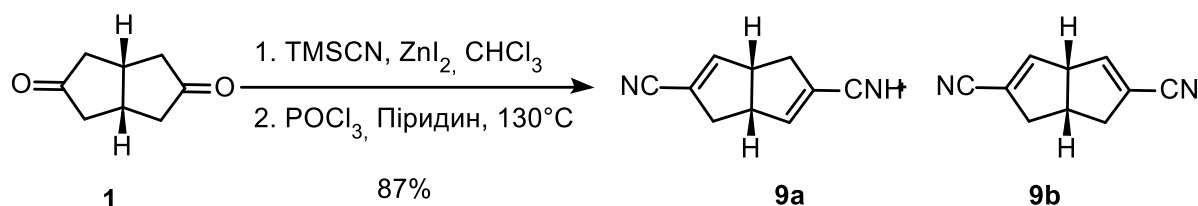


Схема 2.10. Результати масштабування синтетичного процесу синтезу ключової сполуки.

Результатом оптимізації даного двостадійного процесу можна вважати змогу одержувати суміш відповідних динітрилів у кількості 150-200г за один синтетичний цикл

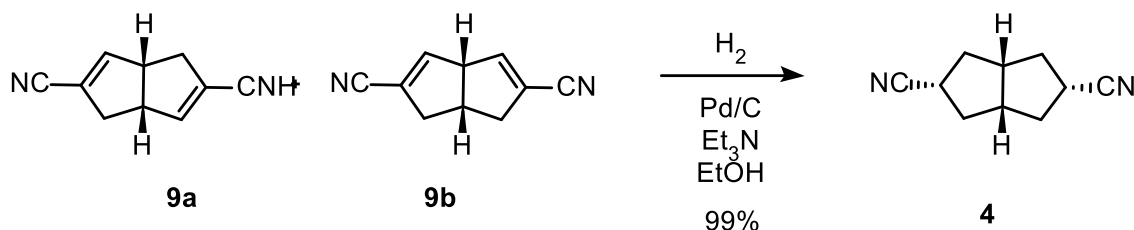


Схема 2.11. Результати масштабування синтетичного процесу синтезу ключової сполуки.

Результатом оптимізації даної стадії є можливість одержувати сполуку **4**, не відновлюючи при цьому нітрильні групи, що характерно для реакцій каталітичного відновлення, а збільшення завантаження тільки сприяє протіканню побічних процесів (внаслідок подовженого часу перебігу реакції та використання більшої кількості каталізатору).

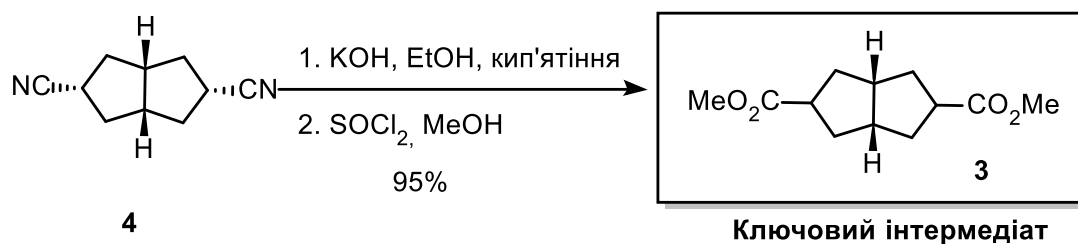


Схема 2.12. Результати масштабування синтетичного процесу синтезу ключової сполуки.

Відповідно до даної схеми, сполуку **3** вдається синтезувати у кількостях >200г за один синтетичний цикл (за наявними в літературі даними, попередні результати - ~10г).

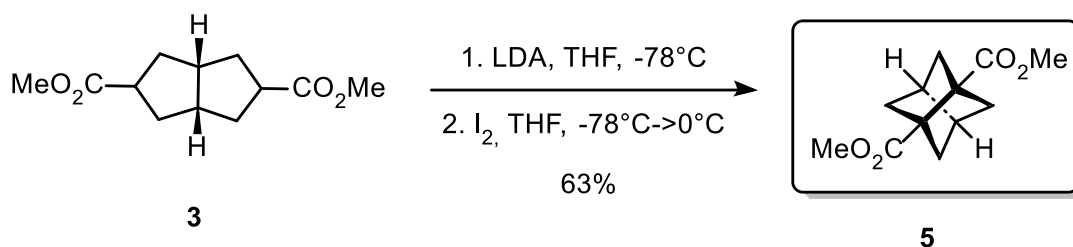


Схема 2.13. Результати масштабування синтетичного процесу синтезу ключової сполуки.

Відповідно схеми вище, сполуку **5** вдається синтезувати у кількостях >50г за один синтетичний цикл, а масштаби процесу лімітовані, на даному етапі дослідження, лише наявним обладнанням (за наявними в літературі даними, попередні результати - ~500мг).

Варто також зазначити, що для проведення ключової стадії циклізації із одержанням сполуки **5** було використано суміш діастереомерів сполуки **3** із співвідношенням ізомерів 4:2:1 (**19b:19:19a**), адже два з трьох ізомерів, як було вже показано раніше, вступають в реакцію циклізації, у той час як сполука **19a** за низьких температур утворює похідну **22**, однак, як теж було зазначено, при підвищенні температури реакційної суміші до кімнатної, вступає в ретро-реакцію Кляйзена та не перешкоджає подальшій очистці одержаної суміші. Вибір такого підходу до проведення ключової стадії циклізації у порівнянні із цілеспрямованим синтезом конкретних діастереомерів, що вступають в реакцію циклізації із утворенням виключно

сполуки **5** обумовлений, в першу чергу, економією ресурсу (низькі виходи ключових сполук для **Схеми 2.6** та аналогічно низькі виходи на кристалізації суміші діастереомерів дикислот **26**).

Варто також зазначити, що максимальна загрузка для стадії одержання сполуки **5** обмежена виключно набором обладнання, доступним під час проведення даного дисертаційного дослідження. Процес утворення сполуки **5** – внутрішньомолекулярна циклізація **3**, що потребує дотримування великих розведень при проведенні реакції (>80мл/1г речовини **3**)

2.5. Біоізостери орто-дизаміщеного бензену. Літературна довідка.

Як вже зазначалося у вступній частині, бензенове кільце є одним із найпопулярніших структурних елементів у лікарських препаратах та біоактивних сполуках. Фрагмент бензенового кільця, станом на сьогодні, міститься приблизно в 45% лікарських засобів та біологічно активних сполук [40]. Зокрема, доступність похідних бензену та широко досліджені хімічні властивості цього структурного елемента обумовлюють панування біологічно активних сполук на його основі в цій царині. Проте, сучасні реалії медичної хімії все чіткіше окреслюють напрямок майбутніх досліджень.

Поняття «ізостер», введене Ленгмюром у 1919р [41] стало ключовим інструментом для раціонального дизайну ліків [42]. Водночас, поява концепції «escape from flatland» [43, 44] спонукає до того, що і поняття «ізостеризм» продовжує розвиватися [45, 46, 47]. Згідно із цією концепцією, C(sp³)-збагачені конформаційно жорсткі вуглеводневі цикли можуть розглядатись в ролі ізостеричних замін (і, як наслідок – біоізостерів) бензенового циклу.

Заміна бензеновго кільця на структурні елементи насичених поліциклічних вуглеводнів покращують такі показники, як, наприклад, водорозчинність, неспецифічне зв'язування, тощо [48], що може бути вкрай ефективно використано для потреб медичної хімії. Наприклад, в роботі [49], авторами було показано, що заміна одного з бензенових кілець в інгібіторі γ -секретази на структурний елемент біцикло[1.1.1]пентану покращує його

фізико-хімічні властивості за збереження біологічної активності (**Рисунок 2.3.**). Також, аналогічні заміни були проведені із використанням таких циклів, як кубан [50] та біцикло[2.2.2]октан [51, 52].

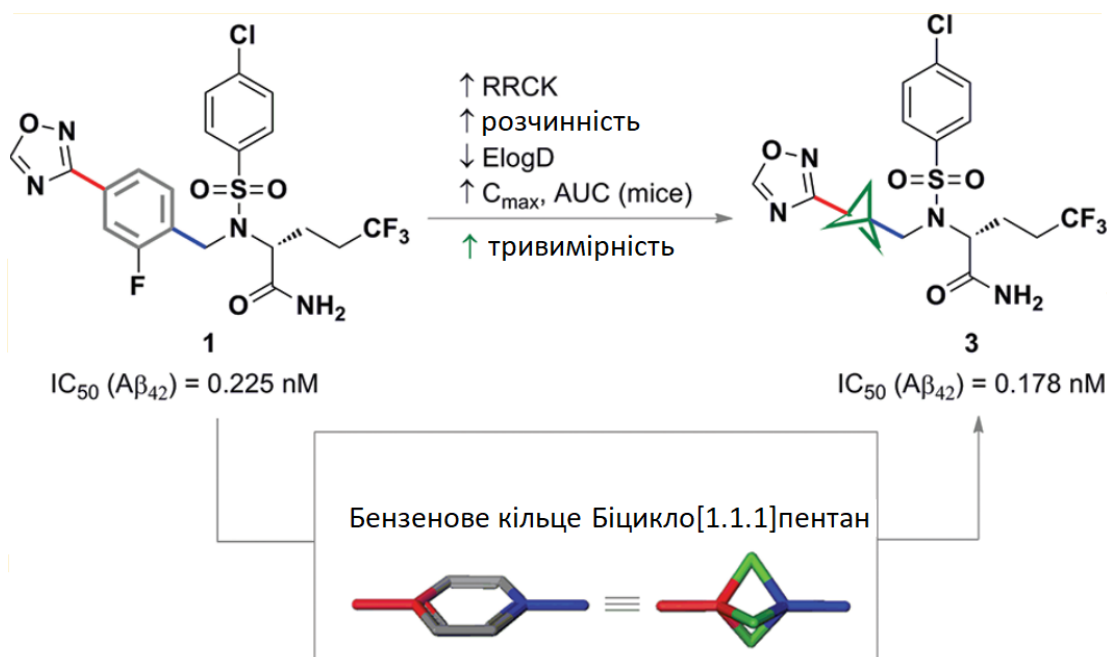


Рисунок 2.5. Ізостерна заміна бензенового кільця на структурний елемент біцикло[1.1.1]пентану та зміна властивостей внаслідок такої заміни

На сьогодні є відомими та продовжують досліджуватись кілька структурних елементів, що підпадають під вище описані терміни і концепції. На **Рисунку. 2.6** представлені гомо- та гетероциклічні аналоги орто-, мета- та пара-дизаміщеного бензенового кільця.

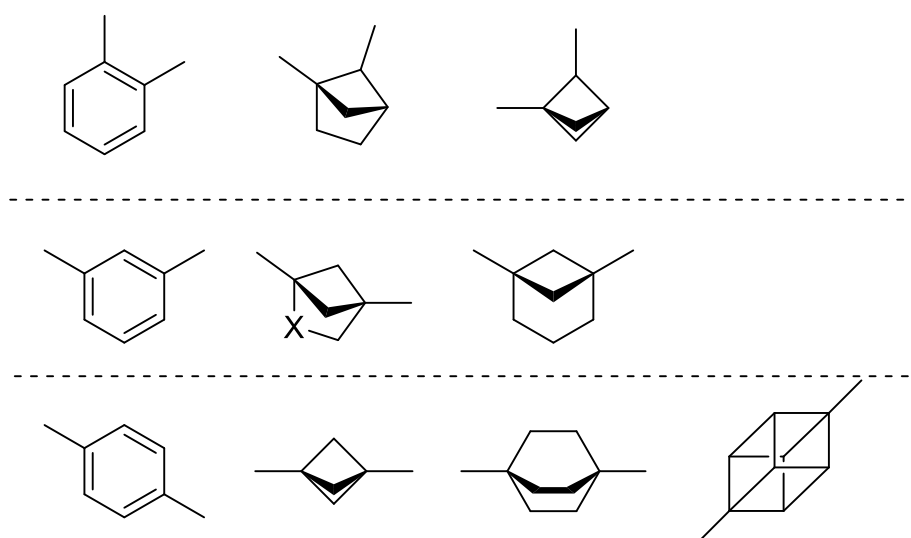


Рисунок 2.6. Найбільш відомі структурні ізостери бензенового кільця

Як можна бачити з **Рисунка 2.6**, всі досліджувані ізостери є бі- та трициклічними системами. Такий вибір у порівнянні із більш доступними моноциклічними системами (як гомоядерними так і гетероядерними) пояснюється, в першу чергу конформаційною жорсткістю (як один з ключових параметрів бензенового кільця), що не притаманна моноциклічним насиченим системам.

Основний підхід до вибору нового кандидату для ізостерної заміни бензенового кільця спирається на структурну спорідненість відповідного кандидату із бензеновим кільцем (**Рисунок 2.7**).

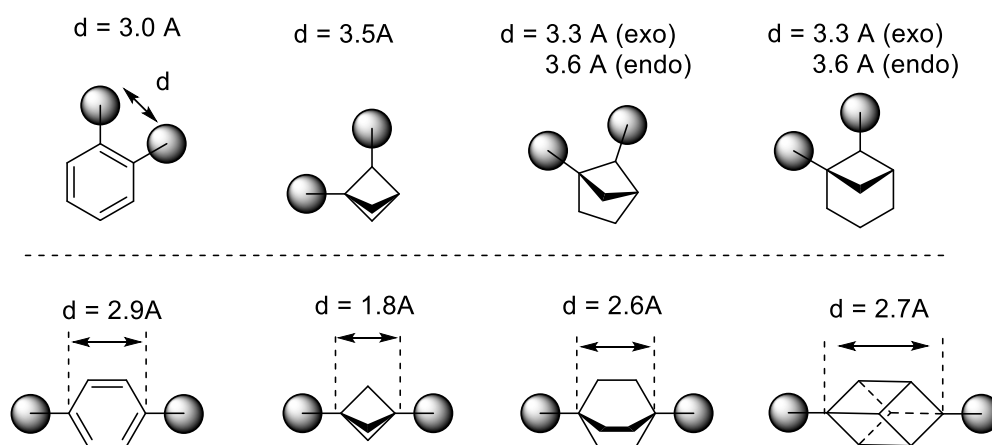


Рисунок 2.7. Порівняльна характеристика міжатомних відстаней в бензеновому кільці та в його ізостерах

Найбільш вивченими і розповсюдженими серед відомих ізостерів бензенового кільця є ізостери пара-дизаміщеного бензену (станом на зараз, відомо про більш ніж 3000 патентів, заснованих на синтезі аналогів ЛЗ та біологічно активних сполук, в яких одне з бензенових кілець було замінено на відповідні ізостери бензенового кільця, **Рисунок 2.8**).

Така кількість наукових робіт [53, 54, 55, 56, 57] та патентів, пов'язані із дослідженнями в даному напрямку зумовлена тим, що структурні елементи як кубану, так і «пропеланів» широко досліджуються в останні десятиліття, а основні будівельні блоки для синтезу похідних на основі цих структурних елементів є комерційно доступними.

Водночас, ізостери мета- та орто-дизаміщеного бензену є менш розповсюдженими, що, насамперед, пов'язано із складністю синтезу відповідних будівельних блоків. [58, 59, 60, 61]

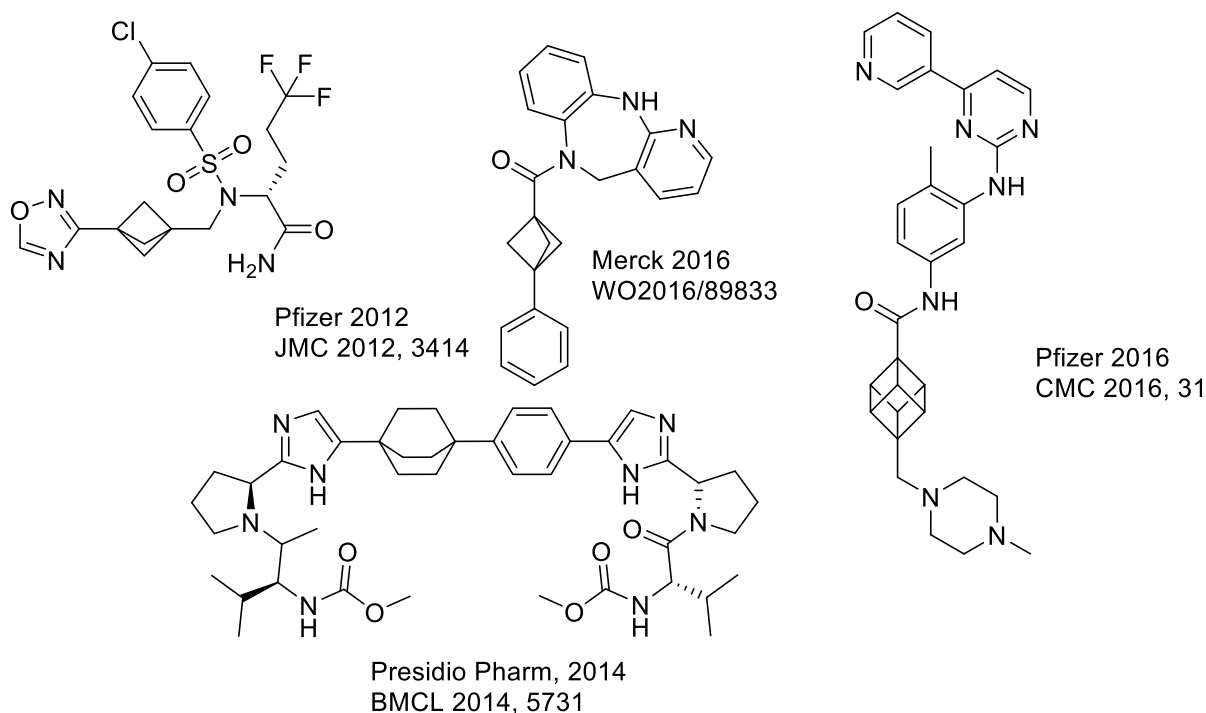


Рисунок 2.8. Запатентовані аналоги ЛЗ із використанням біоізостерної заміни

Результати досліджень, що присвячено вивченню орто- та мета-дизаміщених кандидатів на звання потенційних біоізостерів бензенового кільця публікуються в найбільш рейтингових журналах (Nature, Nature Communications, Angewandte Chemie International Edition, і т.п.), при чому більшість цих публікацій приходяться на останні 4 роки. Майже всі роботи такого рівня містять в собі вивчення фізико-хімічних властивостей сполук-аналогів відомих біологічно активних сполук та лікарських засобів, в яких була проведена ізостерна заміна на орто- чи мета-ізостери бензенового кільця та порівняльна характеристика із оригінальними БА сполуками та ЛЗ. Так, в роботі [62] було показано, що заміна бензенового кільця на його потенційний ізостер – 2-оксабіцикло[2.1.1]гексан – покращує такі показники як водорозчинність (в даному випадку, розчинність у фосфатному буфері при pH=7.4), clogP, logD, Clint, тощо.

Аналогічно, у статті [63] після порівняння показників ADME (абсорбція, розподіл, метаболізм та екскреція) було показано, що заміна мета-дизаміщеного бензенового кільця на структурний елемент біцикло[3.1.1]гептану призводить до підвищення метаболітичної стабільності досліджуваних об'єктів порівняно із їхніми мета-дизаміщеними ароматичними аналогами.

Спираючись на структурні параметри кандидатів ізостерної заміни бензенового кільця (орієнтовний розмір молекули, міжатомні відстані, тощо), предметом дослідження даної дисертації став раніше відомий в літературі, проте маловивчений цикл трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану (**Рисунок 2.9, А**), похідна якого виявилась найближчим (за структурними параметрами) ізостером орто-фталевої кислоти (**Рисунок 2.9, В**) [64]

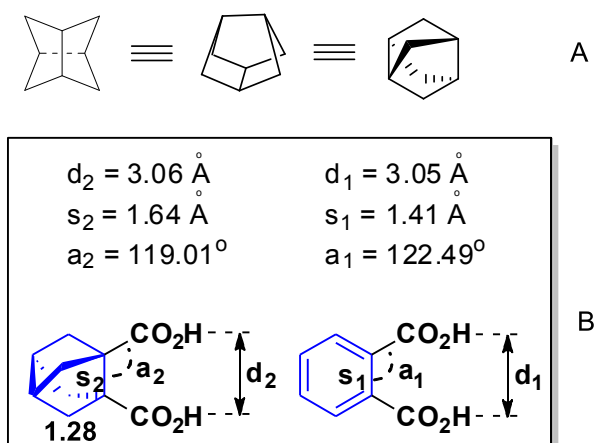


Рисунок 2.9. Структурний елемент трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану в різних зображеннях (А), порівняльна характеристика геометричних параметрів молекули трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбонової кислоти (зліва) та орто-фталевої кислоти (справа) (В)

РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ ТРИЦИКЛО[3.3.0.0^{3,7}]ОКТАНУ.

3.1. Синтез біфункціоналізованих похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану.

Розглядаючи біснарадамантановий скелет в парадигмі біоізоостеризму, необхідно усвідомлювати, що хімічні властивості маловивченого структурного елементу відіграють важливу роль в плануванні подальших досліджень із синтезу аналогів лікарських засобів та біологічно активних сполук, адже для того, щоб синтезувати відповідні похідні, речовини мають вступати в низку різноманітних реакцій, умови яких можуть покривати великий спектр підходів органічного синтезу. Відтак, вкрай важлива розуміти межі стабільності обраного структурного елементу для успішного планування та реалізації стратегічних завдань.

Результати досліджень, приведені в **Розділі 2**, дозволили отримати більш глибоке розуміння механізму перебігу ключової стадії в синтезі трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбоксилату. Також, використовуючи здобуті знання при дослідженні цих процесів, як вже зазначалось в **Розділі 2.4**, було розроблено методіку синтезу трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбоксилату в мультиграмових кількостях, що добре вкладається в концепцію можливого використання похідних цієї сполуки в якості білдинг блоків для синтезу аналогів лікарських засобів та біологічно активних сполук.

Так, розробка синтетичного протоколу для масштабованого одержання сполуки **3**, дозволила перейти до наступного етапу дослідження - розробки підходу до синтезу різноманітних ортогональних біфункціональних похідних.

Для реалізації поставлених задач сполуку **3** було необхідно було перетворити на моно-естер дикислоти **30** для подальших маніпуляцій із

двома функціональними групами паралельно. Всі спроби моно-гідролізу диестеру **3** зазнали невдач (Схема 3.1) (в кожному з експериментів було одержано суміш дикислоти **28**, моноестеру дикислоти **30** та диестеру **3**).

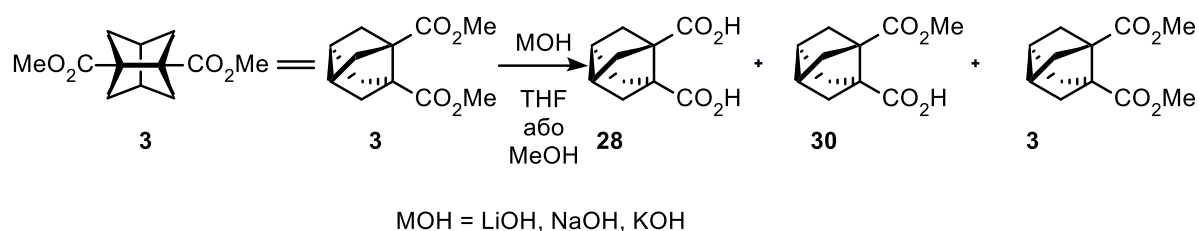


Схема 3.1. Спроби моногідролізу сполуки **3**

Літературні дані [34] наводять метод одержання ключової сполуки **30** шляхом перетворення відповідної дикислоти **28** на тетрациклічний ангідрид **29** із подальшим його метанолізом в присутності метилату натрію. (Схема 3.2)

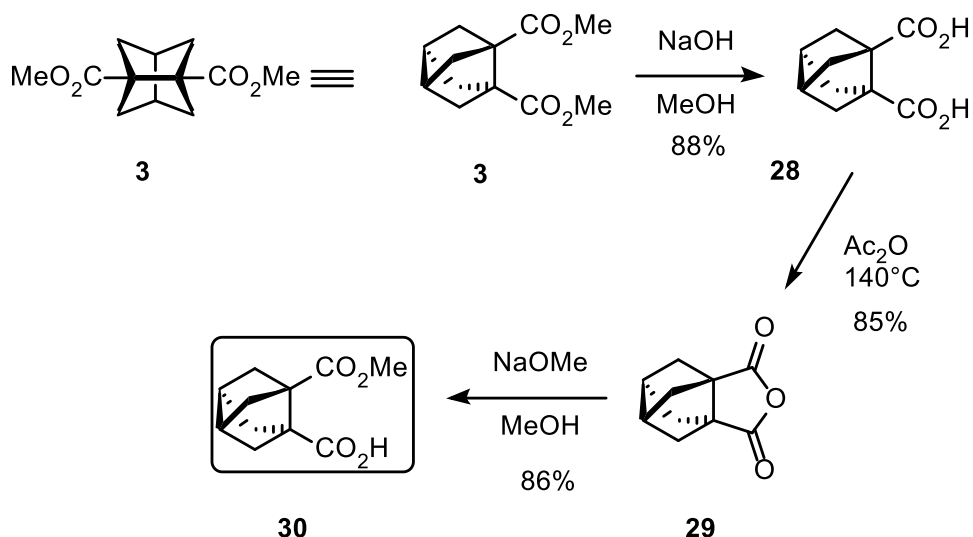


Схема 3.2. Схема синтезу ключового інтермедіату **30**.

За наявності двох ортогональних груп можливість проведення послідовної функціоналізації значно спрощується.

Так, в рамках дослідження було проведено синтез сполуки **31** із дослідженням можливості перебігу нуклеофільного заміщення біля утрудненого неопентильного фрагменту, використовуючи різні нуклеофіли.

Для виконання цього етапу дослідження було одержано мезилат **32**, що було введено в реакцію нуклеофільного заміщення використовуючи азид натрію та тіоацетат калію в якості нуклеофілів. Обидва нуклеофіли реагують

з відповідним мезилатом дуже повільно, найімовірніше, внаслідок дії стеричних чинників. Реакція протікає за підвищених температур (80°C і вище) та за використання великого надлишку нуклеофільного агента упродовж тривалого часу (повна конверсія реакцій спостерігається після проведення реакцій упродовж, щонайменше, 60 годин, **Схема 3.3**).

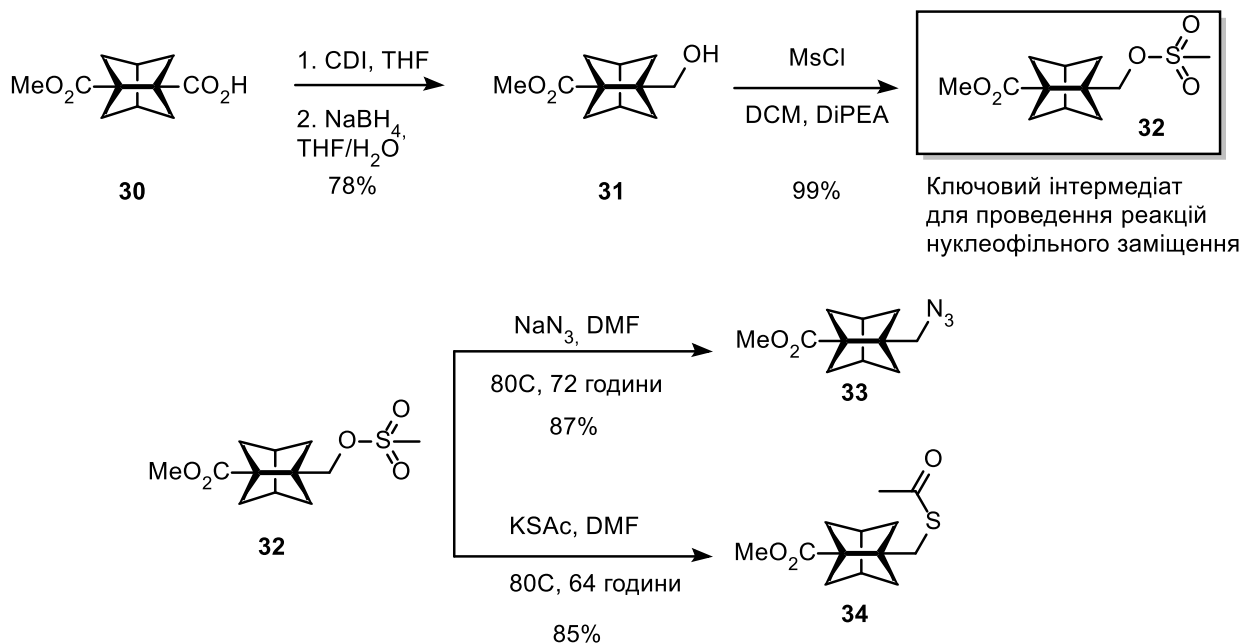


Схема 3.3. Проведення нуклеофільного заміщення похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану.

Похідні **33** та **34** можуть бути використані надалі для одержання відповідних похідних амінокислот (виходячи з алкілазиду **33**) та сульфохлориду (виходячи з тіоацетату **34**).

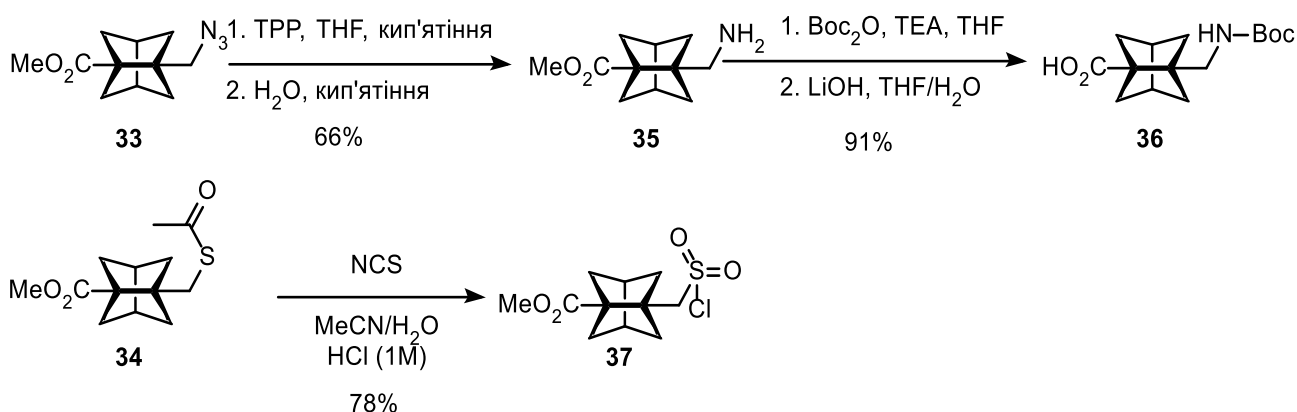


Схема 3.4. Подальші перетворення продуктів нуклеофільного заміщення. Можливості функціоналізації.

Сполука **35** (Схема 3.4) була одержана в результаті проведення реакції Штаудінгера. Синтез цієї сполуки дозволяє одержувати похідні амінокислот із подальшою можливістю ортогональної функціоналізації (наприклад, можливе проведення реакцій амідного каплінгу, використовуючи як кислотну функцію сполуки **35** так і алкіламінну).

Продовжуючи дослідження, було встановлено, що гідроксиметильна група сполуки **31** може бути селективно окиснена за допомогою хлорхромату піридинію (PCC) із одержанням відповідного альдегіду **38**. Стійкість цієї сполуки була досліджена за різних температур (кімнатна, +4С, -18С) та встановлено, що речовина може зберігатись щонайменше 14 днів за кімнатної без зниження чистоти досліджуваної сполуки (аналіз чистоти проводився за допомогою 1Н ЯМР спектроскопії). Для порівняння, похідні адамантан-1-карбальдегіду часто виявляються нестійкими за нормальних умов та можуть бути виділені у вигляді стабільних синтетичних еквівалентів - сульфатних похідних (Схема 3.5).

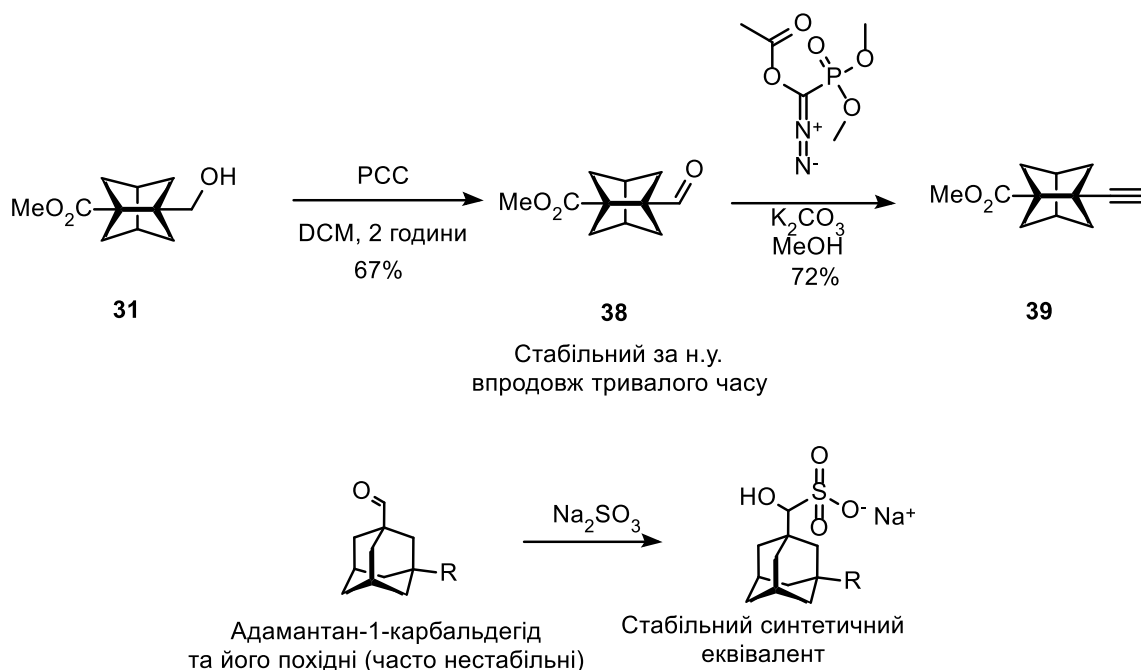


Схема 3.5. Синтез стабільного альдегіду **38** та порівняння із адамантановими аналогами.

Також альдегід **38** перетворюється на відповідний ацетилен **39** із високими препаративними виходами (>85%) та може бути потенційно використаний в клік-реакціях для одержання функціоналізованих триазолів.

Важливим аспектом функціоналізації 5-(метоксикарбоніл)трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1-карбонової кислоти стало дослідження можливості радикального декарбоксілювання із одержанням алкілгалогенідів (Схема 3.6).

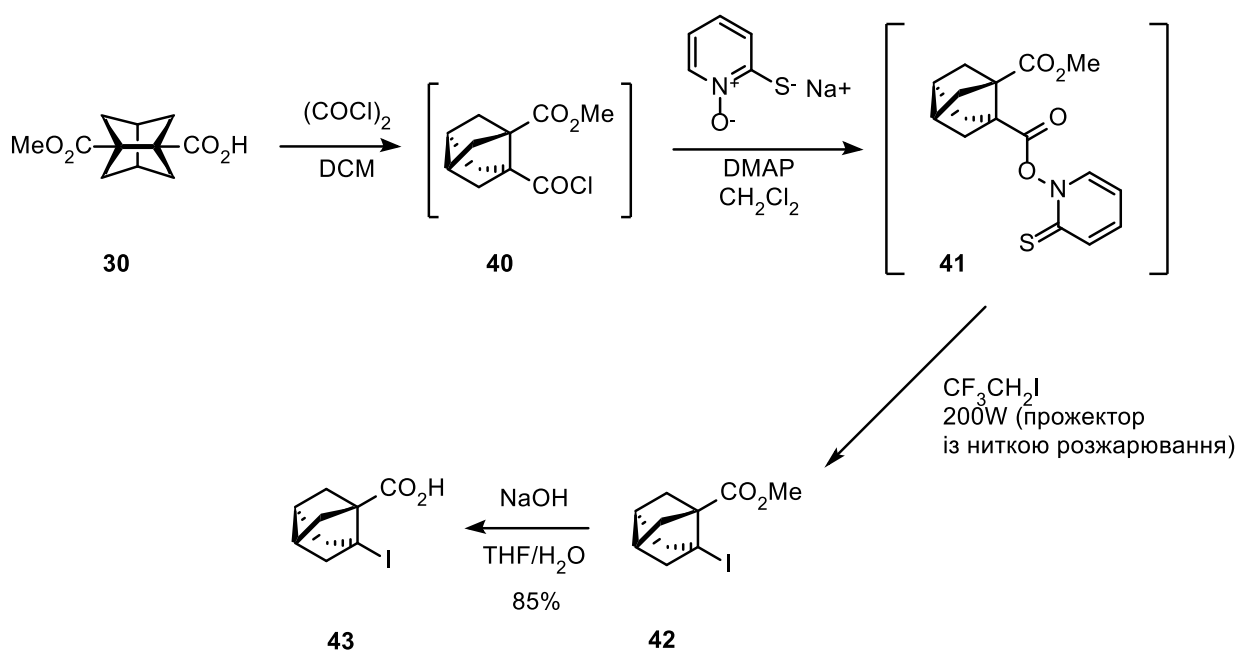
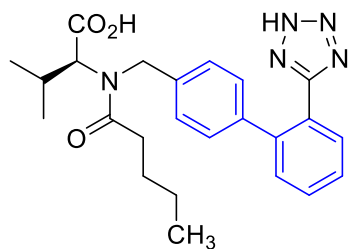
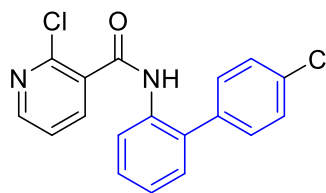


Схема 3.6. Введення атома галогену за допомогою радикального декарбоксілювання за Бартоном.

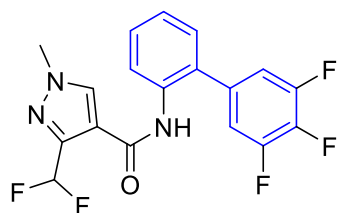
Введення у вузлове положення біснорадамантану атому галогену (в даному випадку – йоду) може дозволити проводити заміну атому галогену на арильні та гетероарильні замісники, що є ключовим моментом для синтезу аналогів лікарських засобів та біологічно активних сполук із подальшою перевіркою гіпотези біоізостеризму біснорадамантанового скелету в біологічних тестах. Введення ароматичних та гетероароматичних замісників у вузлове положення є надзвичайно важливою задачею, адже велика кількість ЛЗ та БА сполук мають послідовно пов'язані 2, 3 та більше ароматичних кілець (**Рисунок 3.1**)



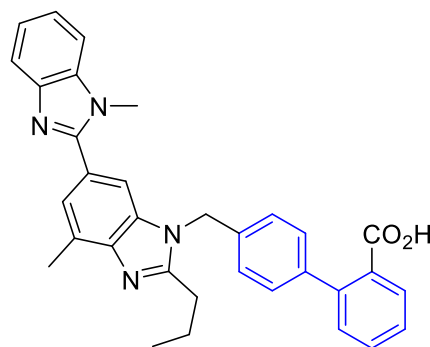
Valsartan
Антигіпертензивний препарат



Boscalid
Фунгіцид



Fluxapyroxade
Фунгіцид



Telmisartane
Антигіпертензивний препарат

Рисунок 3.1. Приклади ЛЗ та БА сполук, що містять послідовно з'єднані бензенові кільця.

Серед завдань, що було поставлено в рамках дослідження можливостей функціоналізації трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбоксилату, можна виділити ще один напрямок – синтез відповідних похідних β-амінокислот (Схема 3.7).

Спроба ввести **30** в реакцію Курціуса в «стандартних» умовах не призвела до одержання необхідного продукту. Реакційна суміш після проведення реакції не містила ані вихідної сполуки, ані будь-якого з можливих продуктів, що могли б утворитись в ході даної реакції. Провівши постадійне перетворення кислоти **30** на відповідні ацилазид **44** та ізоціанат **45** вдалося ідентифікувати останню сполуку та підтвердити можливість перегрупування кислотної групи.

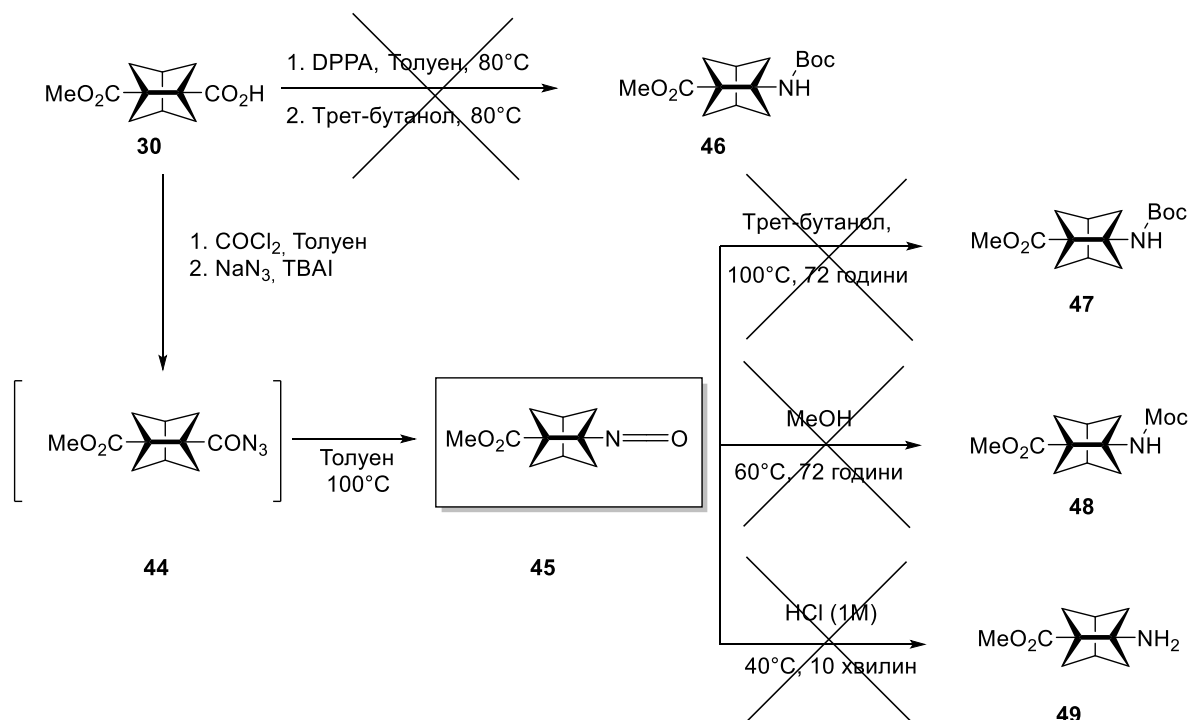


Схема 3.7. Синтез похідних 5-амінотрицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1-карбонової кислоти.

Однак, всі спроби приєднання до ізоціанатної групи сполуки **45** таких нуклеофілів, як трет-бутиловий та метиловий спирт (два паралельні експерименти) не призвели до одержання відповідних карбаматів, а в реакційній суміші спостерігався лише вихідний ізоціанат. Спроба ж провести безпосереднє приєднання води до зазначеного ізоціанату із одночасною його обробкою гідрохлоридною кислотою (1M, водний розчин) призвели до несподіваного результату – розкриття біснорадамантанового циклу із одержанням сполуки **50** (структура даної сполуки була встановлена методами 1H ЯМР спеткроскопії та GCMS-спектрометрії (Схема 3.8)).

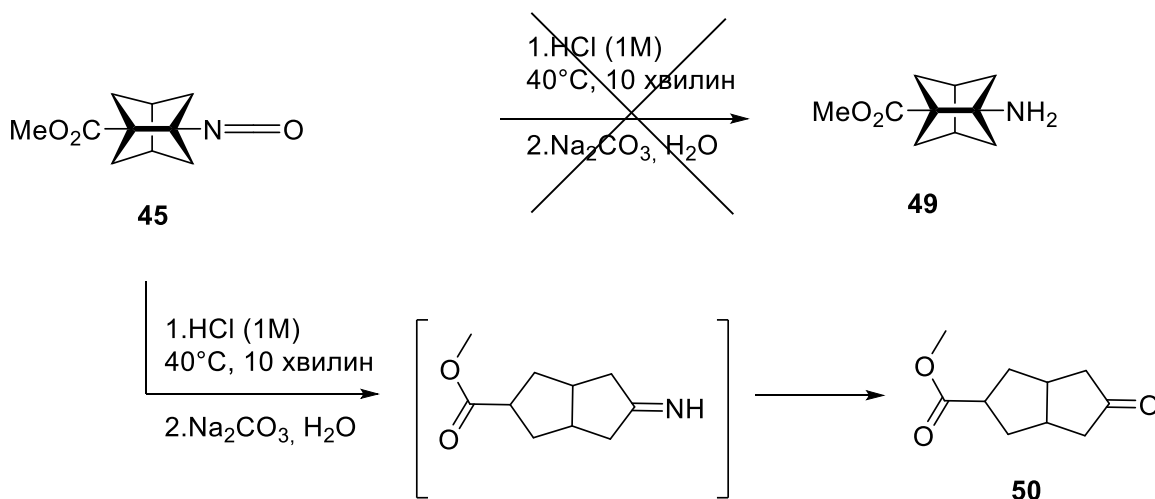


Схема 3.8. Розкриття біснарадамантанового циклу при спробі одержати амінокислоту 49.

Такий результат, теоретично, можна пояснити тим, що речовина 49 містить дві функціональні групи, протилежні за електронними властивостями (карбоксилатна група має виражені акцепторні властивості, у той час як аміногрупа – донорні), а відповідний аміноестер, імовірно, самовільно рециклізується за push-pull механізмом (C-C зв'язок між α -карбоном біля карбоксилатної групи та, відповідно, β -карбоном є досить напруженим, про що дотично свідчать дані рентгеноструктурного аналізу сполуки 3, в якій довжина цього зв'язку значно коротша за стандартний sp³-гібридний C-C зв'язок, як і відповідні кути між зв'язками).

3.2. Синтез монофункціоналізованого трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану та його похідних.

Сучасні концепції, що формують такий напрямок наукових досліджень, як вивчення ізостеризму F-sp³-збагачених поліциклічних сполук по відношенню до відповідних похідних бензенового кільця, як вже згадувалось раніше, розглядають здебільшого орто-, мета- та пара-заміщені біфункціональні сполуки. Спроби розвинути цей напрямок для біснарадамантанового структурного елементу описано в Розділі 3.1.

Дослідження способів функціоналізації біфункціональних сполук призвели до відгалуження цього дослідження в сторону синтезу моно-

функціоналізованих похідних. Даний напрямок вивчення хімічних властивостей трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанового скелету не має теоретичного потенціалу для розвинення концепції ізостеризму дизаміщених (біфункціональних) ізостерів бензенового кільця, однак повертає дослідження до первинної мети, а саме, може розширити розуміння близькості хімічних, фізико-хімічних та, як наслідок, медхімічних властивостей цього структурного елемента в порівнянні із його «старшим братом» - адамантаном.

Дослідження результату радикального декарбоксілювання за Бартоном (Схема 3.6) дозволило прийти до висновку щодо стійкості трициклооктанового скелету в умовах проведення реакцій, що протікають за радикальним механізмом. Відтак, можна припустити, що, враховуючи високі виходи для одержання сполуки **42**, та високу швидкість перебігу даної реакції, реакції, що перебігають за радикальним механізмом можуть бути характерними для даного структурного елемента та не призводять до структурних змін в досліджуваних об'єктах.

Для синтезу моно-функціоналізованих похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану було обрано підхід, аналогічний до підходу, зображеному на Схемі 3.6, а саме метод радикального декарбоксілювання за Бартоном, з відмінністю лише у джерелі (та природі) радикалів, що генеруються під час реакції для процесу рекомбінації (Схема 3.9).

В ході проведеного дослідження було синтезовано ключовий інтермедіат **52**, що було успішно функціоналізовано із одержанням відповідних похідних (Схема 3.10), що можуть бути використані в подальших дослідженнях фізико-хімічних властивостей цих сполук та їхньої біологічної активності у відповідних тестах.

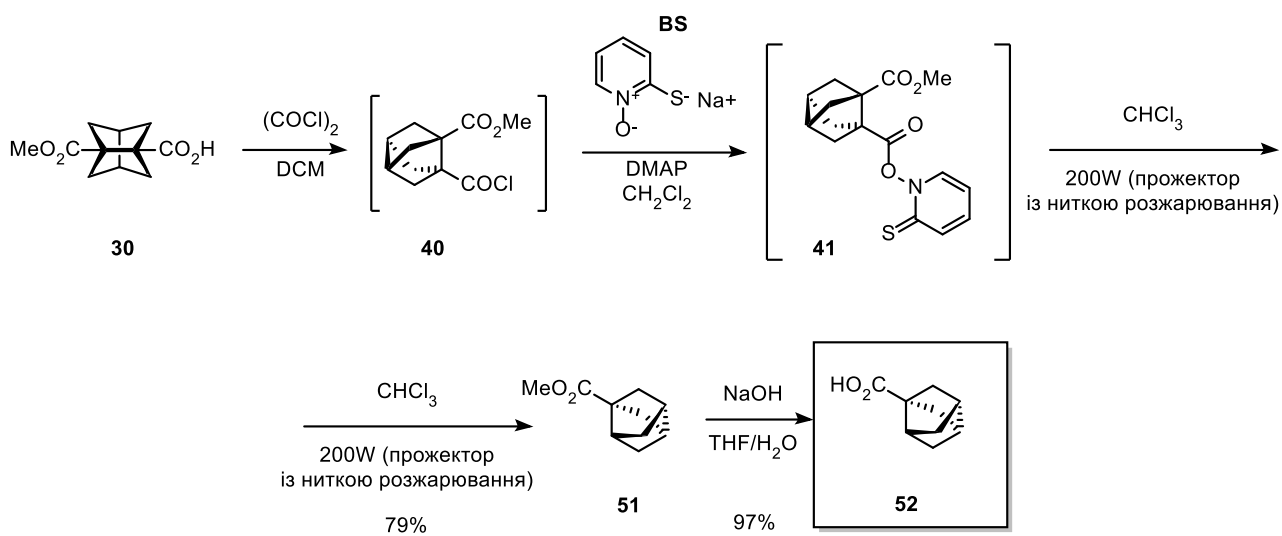


Схема 3.9. Синтез моно-функціоналізованих похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану за допомогою радикального декарбоксілювання за Бартоном.

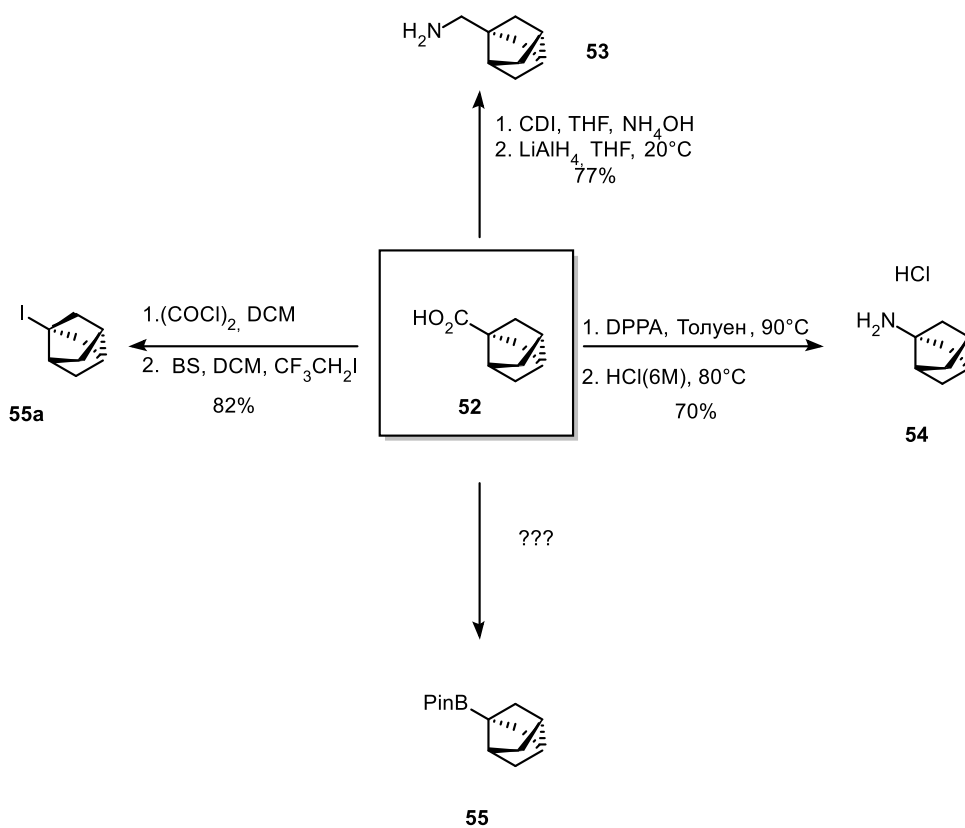


Схема 3.10. Синтез моно-функціоналізованих похідних

На схемі вище наведено структуру захищеної похідної боронової кислоти **55**. Дана сполука є потенційно цікавою для подальших досліджень введення в це положення ароматичних або гетероароматичних замісників для синтезу аналогів ЛЗ та БА сполук **1**, відповідно, вивчення їх властивостей, а можливість її синтезу та застосування буде закладено у план подальших досліджень.

В свою чергу, сполуки **53** та **54** можуть розглядатись як потенційні аналоги аміноадамтанів, а оптимізовані методи одержання цих сполук можуть бути використані для більш широких досліджень з їхньої подальшої функціоналізації а також для дослідження біологічної активності саме цих сполук без їхньої подальшої модифікації.

РОЗДІЛ 4. ВИКОРИСТАННЯ ТЕТРАГІДРОПЕНТАЛЕН-2,5(1*H*,3*H*)- ДІОНУ ДЛЯ СИНТЕЗУ ПЕРСПЕКТИВНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК.

4.1. Похідні тетрагідропенталену – перспективні об’єкти біологічних досліджень.

Відомі синтетичні біологічно активні біцикло[3.3.0]октанові похідні виявились потужними інгібіторами дипептидил пептидази-4 (ДПП-4), а отже можуть бути використані для лікування цукрового діабету 2-го типу [65]. У той же час, дослідження Мітчелтрі та ін. щодо біциклічних інгібіторів людської аргінази для імунотерапії раку додатково демонструє потенціал цих похідних у боротьбі з важкими хворобами [66]. У сфері медичної та синтетичної хімії похідні тетрагідропенталену виділяються не тільки своєю значною біологічною активністю, але й своєю універсальністю в якості проміжних сполук.

Синтетичні шляхи до біологічно активних похідних тетрагідропенталену включають сучасні методи органічної хімії. Розробка функціоналізованих пенталенів через реакції карбоніл-ен та ензиматичне кінетичне розділення є прикладом нестандартних підходів, застосованих задля одержання цих важкодоступних сполук [67]. Крім того, синтез рацемічного 1-дезоксигіпнофіліну підкреслює користь похідних тетрагідропенталену у створенні складних природних продуктів [68], демонструючи структурну та синтетичну універсальність цього класу сполук. Глибокий огляд методологій, використовуваних для синтезу похідних тетрагідропенталену, виявив широкий спектр синтетичних підходів, відзначений як традиційними перетвореннями, так і інноваційними методами [69]. Кожна стратегія пропонує унікальні переваги, такі як підвищені виходи та селективність, але часто зіштовхується з необхідністю використання спеціалізованих реагентів та суворих умов, відображаючи еволюцію складності у синтезі похідних тетрагідропенталену. Разом з тим, комерційно доступний 2,5-ТГП-діон

можна вважати основним матеріалом для синтезу будівельних блоків на основі тетрагідропенталену. Використовуючи комерційно доступний та хімічно універсальний 2,5-ТГП-діон, було розроблено масштабовані синтетичні підходи, що дозволили одержувати ТГП-похідні в мультиграмових кількостях із високими виходами.

Дослідження похідних тетрагідропентален-2,5-діону (2,5-ТГП-діону) для потенційних застосувань у медичній хімії, натхненне біоактивністю природних сполук з ядром біцикло[3.3.0]октану (**Рисунок 3.1**). Ми синтезували низку біфункціональних та алкільованих похідних, а також монофункціональний ТГП-кетон, використовуючи комерційно доступний 2,5-ТГП-діон. Завдяки оптимізованим протоколам, було досягнуто високих виходів синтезу в мультиграмових кількостях. Ці сполуки, перспективні для хімічної дериватизації та мед-хімічних застосувань, підкреслюють цінність 2,5-ТГП-діону в створенні складних молекулярних структур для пошуку нових лікарських засобів, висвітлюючи роль похідних тетрагідропенталену як цінних будівельних блоків у синтетичній хімії.

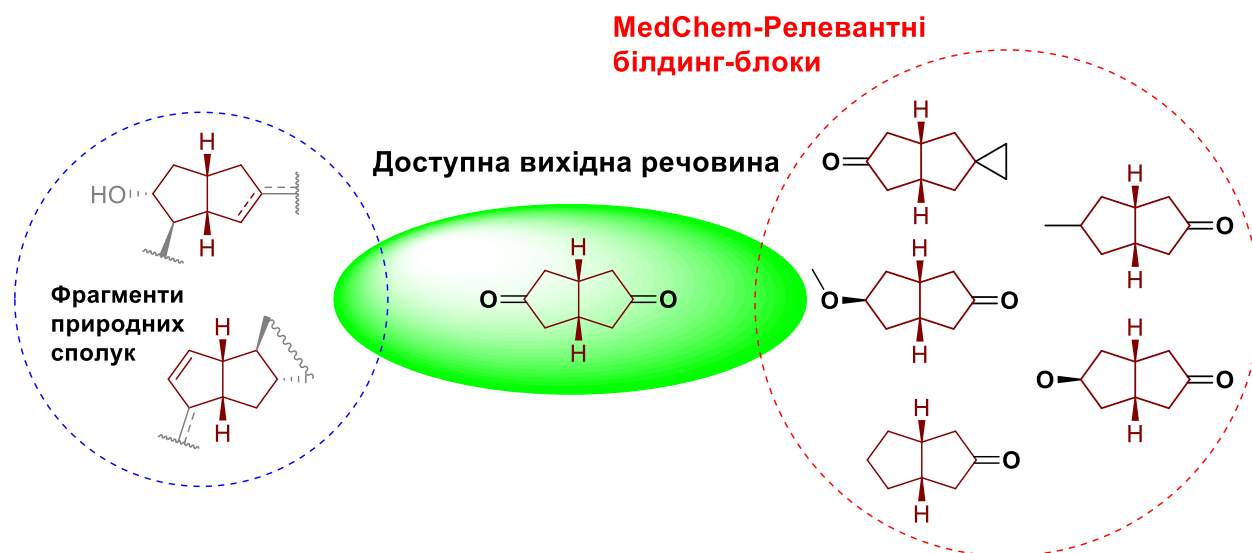


Рисунок 3.1. Спорідненість вихідного білдинг-блоку до природних сполук та потенційна дериватизація.

Прагнення використати потенціал похідних тетрагідропенталену (ТГП) у медичній хімії мотивоване вражаючими біологічною активністю природних продуктах з ядром біцикло[3.3.0]октану, таких як карбациклін (**1**, **Рисунок 3.2**) та клінпрост (**3**). Ці сполуки демонструють аналогічні простагландину властивості та здатність до інгібування агрегації тромбоцитів, разом з іншими сполуками, які проявляють протиракову активність, як то циліндрамід (**2**) та антибіотичний потенціал, як то геодіні А (**4**). В цілому, вони є прикладами різноманіття біологічної дії — від антимікробної до інгібування ензимів [70]. Таким чином, синтетичні аналоги тетрагідропенталенів також можна розглядати в якості перспективних молекул для розробки нових лікарських засобів, що відкриває можливості для пошуку нових терапевтичних агентів, здатних діяти проти широкого спектру захворювань.

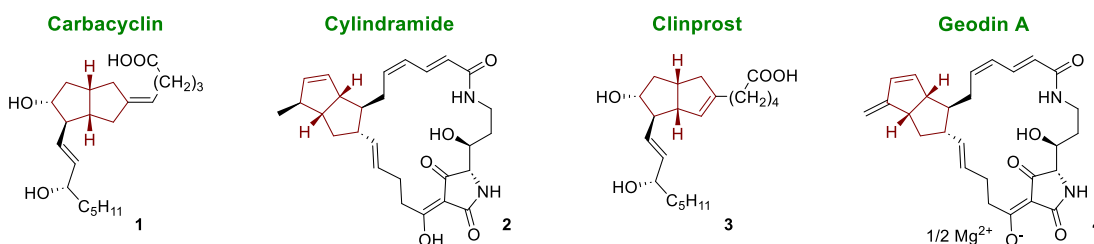


Рисунок 3.2. Деякі відомі природні сполуки з ядром тетрагідропенталену: карбоциклін (**1**), циліндерамід (**2**), клінпрост (**3**), геодін А (**4**).

4.2. Стратегія синтезу та дериватизації 2,5-ТГП-діону.

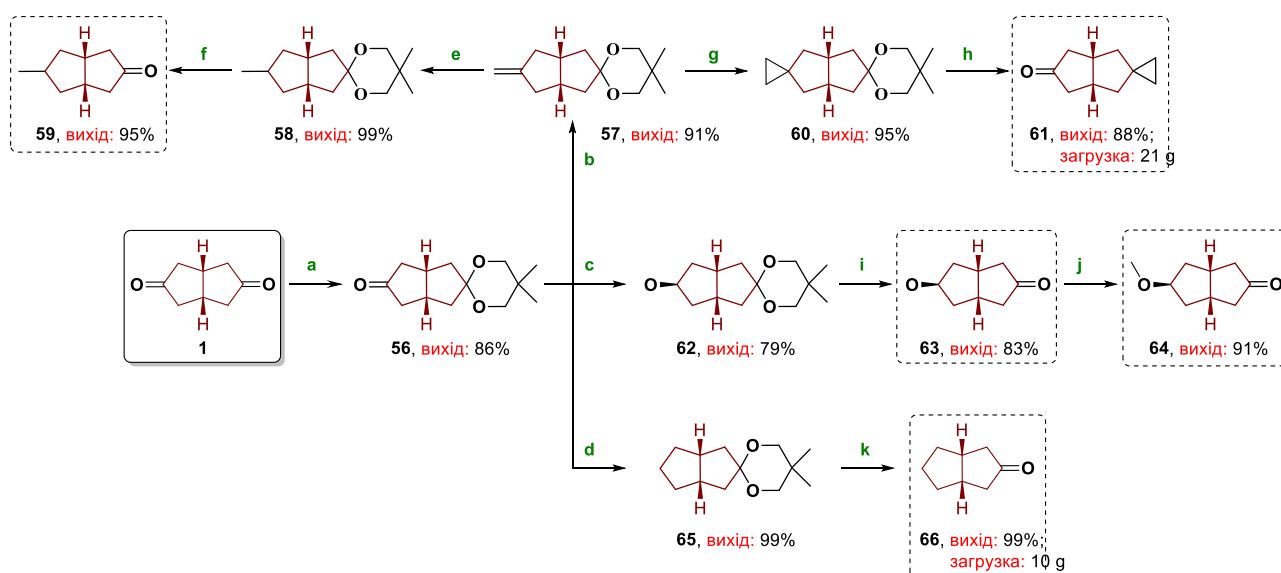
Зважаючи на комерційну доступність 2,5-ТГП-діону та раніше відпрацьовані процедури його синтезу у великих масштабах [64], розроблений план подальшого синтезу та дериватизації враховував такі аспекти, як кількість важких атомів та розподіл функціональних груп. Вибір похідних для синтезу включав як ди-, так і моно-функціоналізовані похідні, а кожна похідна має свій потенціал збагатити хімічний простір молекул, релевантних для медичної хімії. Вибір похідних мотивований прагненням використати найцінніші похідні для подальшої трансформації, з огляду на

ефективність та масштабованість — тактику, яка помітно відрізняється від більш традиційних підходів, задокументованих у літературі.

Синтетичні дослідження розпочалися зі вихідного дикетону **1**, а саме з його реакції з 2,2-диметилпропанедіолом-1,3 в присутності ПТСА в толуені, що дозволило отримати сполуку **56** з виходом 96% на масштабі понад 40 грам за один синтетичний підхід, тим самим спрощуючи протокол і уникаючи громіздкого рециркулу непрореагованої вихідної сировини, який ускладнює це перетворення [71] (Схема 3.1). Перехід до сполуки **57** шляхом реакції **56** з метилен тріфенілфосфораном створив підґрунтя для синтезу низки алкілованих ТГП-кетонів, включаючи раніше недоступний метилкетон **59** та тетрагідро-1'*H*-спіро[циклопропан-1,2'-пентален]-5'(3'*H*)-ону **61** [72]. Метилкетон **59** було синтезовано в серії перетворень, які включали стадію каталітичної гідрогенізації з використанням паладію на активованому вугіллі при кімнатній температурі та подальший кислотно-каталізоване зняття кетального захисту з майже кількісним виходом. Використовуючи раніше розроблений метод генерації діазометану в потоці [73], трансформація сполуки **56** була проведена з діазометаном у присутності ацетату паладію(II) для отримання спіро-циклопропанового похідного **60** з виходом 95%, що зайвий раз демонструє високу ефективність цього сучасного підходу до циклопропанування олефінів та ілюструє спрощений та безпечніший метод для синтезу **60** порівняно з раніше описаним [74]. Подальший кислотний гідроліз сполуки **60** привів до утворення сполуки **61** з виходом 88% на масштабі 22 г, додатково демонструючи масштабованість та препаративний потенціал обраних синтетичних стратегій.

Наступний крок полягав у перетворенні сполуки **56**, в реакціях селективного моно-відновлення кето-групи до відповідного спирту, або до вуглеводню, що відкриває можливості для ширшої дериватизації ядра ТГП. Відновлення кетону **56** боргідридом натрію в апротонних умовах (ТГФ) дозволяє одержувати мультиграмові кількості спирту **62** з виходом ~80% (Схема 3.1). Зняття захисту зі сполуки **62** призвело до утворення кето-спирту

63 в вигляді єдиного діастереомера. Застосування стандартного протоколу метилування призвело до одержання відповідного метоксикетону **64** з виходом 91%. В свою чергу, продукти **63** та **64** є цінними ТГП-будівельними блоками, оскільки обидва є окремими діастереомерами з двома функціональними групами придатними для окремої дериватизації. Відновлення кето-групи в **56** до $-CH_2-$ було досягнуто за допомогою стандартного протоколу відновлення за Вольфом–Кіжнером[75] з гідразин гідратом в етиленгліколі, за участю гідроксиду калію, що призвело до утворення кеталю **65**, який потім був підданий кислотному гідролізу та дав бажаний кетон **66** із кількісним виходом за підсумком 2-х стадій.



Експериментальні умови: а) Толуен, диметил-пропандиол/р-TSA, 130 °С, 3h; б) THF/Ph₃P=CH₂, 0 °С до К.Т., 18 годин; в) THF/NaBH₄, -30 °С to до К.Т., 18 годин; д) MEG/NH₂NH₂·H₂O, 90 °С, 2 год; KOH, 150 °С, 1 год; е) MeOH/Pd/C(10%)/H₂, К.Т., 18 годин; ф) THF/H₂O/HCl(конс.)/LiCl, К.Т., 18 годин; г) DCM/Pd(OAc)₂/CH₂N₂, К.Т., 1 год; h) THF/H₂O/HCl(конс.)/LiCl, К.Т., 18 годин; и) THF/H₂O/HCl(конс.), К.Т., 18 годин; j) MeCN/K₂CO₃/MeI, 40 °С, 18 годин; k) THF/H₂O/HCl(конс.)/LiCl, К.Т., 18 годин

Схема 3.1. Дериватизація тетрагідропентален-2,5(1H,3H)-діону (1).

Синтез серії цільових похідних тетрагідропенталену, включаючи алкільовані монофункціональні сполуки **59** та **61**, біфункціональні похідні **63** та **64** та монофункціональний кетон **66** демонструє певний спектр можливостей щодо дериватизації відомого та широко доступного будівельного блоку. Кожна сполука, може мати своє унікальне застосування, і зробити внесок у галузь медичної хімії та синтетичної органічної хімії.

Ретельно модифікуючи існуючі протоколи, було не тільки підвищено ефективність цих синтезів, але й здійснено їх на мультиграмовому масштабі, тим самим демонструючи препаративний потенціал обраних підходів. Також варто зазначити, що всі синтезовані сполуки мають *cis*-конфігурацію, що є типовим для похідних ТГП, і додатково підтверджено 2D-ЯМР дослідженнями

РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

5.1. Загальна частина

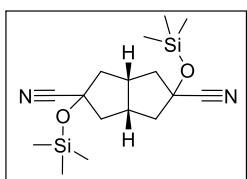
Усі вихідні сполуки, каталізатори, розчинники та інші допоміжні речовини було одержано з комерційних джерел, якщо не вказано інше. Для очищення розчинників використовували стандартні методики. За необхідності концентрування розчинів у вакуумі температуру водяної бані підтримували в межах 35–45°C. Температури плавлення було виміряно на приладі MPA100 OptiMelt та не відкориговано. Колонкову хроматографію проводили з використанням силікагелю Kieselgel Merck 60 або модифікованого силікагелю C18 в якості стаціонарної фази. Спектри ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ЯМР було зареєстровано на ЯМР спектрометрах Agilent ProPulse 600 (за 151 МГц для ^{13}C ЯМР), Bruker 170 Avance 500 (за 500 МГц для ^1H ЯМР, за 126 МГц для $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР, Varian Unity Plus 400 (за 400 МГц для ^1H ЯМР, за 101 МГц для $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР. Хімічні зсуви наведені в м.ч., у шкалі δ відносно залишкових піків ЯМР розчинників при 7.26 та 77.16 м.ч. для ^1H та ^{13}C (CDCl_3), 2.5 та 39.52 (DMSO-d_6). Константи спінової взаємодії (J) наведені у Гц. Експерименти з проведення рентгеноструктурного аналізу було проведено на базі Інституту органічної хімії НАН України. Мас-спектри було одержано з використанням спектрометрів Мас-спектри виміряні на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна (APCI) або електроспрей (ES) іонізація за атмосферного тиску) та Agilent 5890 Series II 5972 GCMS (іонізація електронним ударом (EI)). Мас-спектри високої роздільної здатності (HRMS) було записано за допомогою спектрометра Agilent Infinity 1260 UHPLC поєднаного з аналізатором 6224 Accurate Mass TOF LC/MS. Аналітичну ТШХ було проведено з використанням пластин Silufol–UV254. Рентгеноструктурні дослідження проведено на дифрактометрі Bruker Smart Apex II з використанням Мо-К опромінення ($\lambda = 0.71078 \text{ \AA}$). Детальні кристалографічні дані наявні в Кембриджській базі структурних даних, номери депонування CCDC 2249632-2249636. Відповідно до одержаних

спектроскопічних та хроматографічних даних чистота всіх синтезованих сполук була не нижче 95% (якщо не вказано інше).

Експериментальна частина містить всі методики одержання цільових (та за необхідності проміжних) сполук, а також їх фізичні характеристики та спектральні дані.

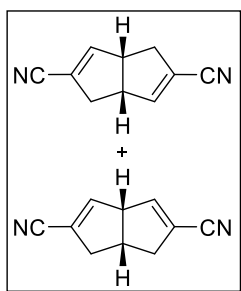
5.2. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 2

(3as,6as)-2,5-



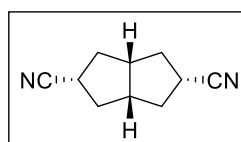
біс((триметилсиліл)окси)октагідропентален-2,5- дикарбонітрил (4a).

До суміші дикетону **1** (100 г, 723.7 ммоль) with ZnI_2 (1 мольний%) в хлороформі (1000 мл) $TMSCN$ (186.7 г, 1881 ммоль, 2.6 екв.) було додано при 0 °C (охолодження за допомогою льодяної бані). Одержана суміш перемішувалася за кімнатної температури упродовж ночі. Реакційна суміш була розбавлена дихлорометаном (500 мл) та промита водою два рази (по 300мл кожен). Органічний шар було відділено та осушено над безводним сульфатом натрію. Леткі компоненти було упарено за зниженого тиску на ротаційному випаровувачі. Брудний продукт (~90% чистоти за даними GC/MS аналізу та 1H NMR) було одержано із кількісним виходом та використано в наступній стадії без додаткової очистки. Аналітичний зразок було очищено за допомогою кристалізації з гексану при -30 °C. 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). GC/MS [M^+] = 336.2



**(3aR, 6aR)-1,3a,4,6a-тетрагідропентален-2,5-
дикарбонітрил (9a) та (3aS, 6aS)-1,3a,6,6a-
тетрагідропентален-2,5- дикарбонітрил (9b).**

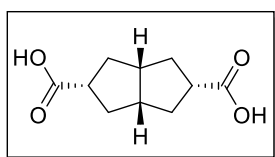
Речовина, одержана на попередній стадії (розрахунково 723ммоль) була розчинена в піридині (1000мл). До цього розчину було додано POCl_3 (3екв) та одержана суміш була нагріта до кипіння ($\sim 130^\circ\text{C}$) та перемішувалась за цих умов упродовж 3 годин із використанням зворотного холодильнику. Після чого реакційна суміш була охолоджена до кімнатної температури та упарена із використанням ротаційного випаровувача. Залишок після упарювання було обережно розведено крижаною водою (спостерігається сильне розігрівання суміші) та проекстраговано за допомогою етилацетату (5x500мл). Органічні шари було об'єднано та осушено над безводним сульфатом натрію. Леткі компоненти було упарено за зниженого тиску на ротаційному випаровувачі. Залишок після упарювання було очищено за допомогою прямофазної хроматографії, використовуючи метил-третбутиловий етер в якості елюента. Суміш продуктів **9a** та **9b** було одержано в якості нерозділюваної суміші ($\sim 1:1$) та було використано в наступній стадії без розділення. ^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). GC/MS [M^+] = 156. Сумарний вихід за дві стадії становив 72 g (61.2 %).



**(3aS, 6aS)-октагідропентален-2,5-дикарбонітрил (4,
ендо,ендо).**

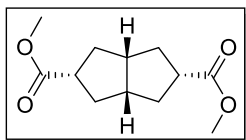
Суміш динітрилів **9a**, **9b** (100 г 640.5 ммоль) Було розчинено в метанолі (15-20 мл/г). До одержаного розчину було додано триетиламін (ТЕА) (64.8 г, 640.5 ммоль, 1 екв). Після чого (10 г, 5 м%) 10%

Pd/C було додано та одержана суміш була дегазована за допомогою мембранного вакуумного насосу та заповнена воднем (резинова кулька, тиск до 2атм). Перебіг реакції контролювався за допомогою аналізу аліквот методом ^1H ЯМР. Після повного проходження реакції, реакційну суміш було відфільтровано через фільтр Шота, залишок на фільтрі було промито додатковою порцією метанолу (200мл) та утилізовано. Фільтрат було упарено за зниженого тиску на ротаційному випаровувачі. Залишок після упарювання було очищено за допомогою прямофазної хроматографії, використовуючи метил-третбутиловий етер в якості елюента. Вихід 1.4 становив 98г, 98%, Речовина була одержана в якості бежевого кристалічного порошку. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.78 (dq, $J = 9.6, 7.0$ Hz, 2H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 2.40 – 2.25 (m, 4H), 1.82 (ddd, $J = 13.4, 9.5, 6.9$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 121.6 (s), 43.35 (s), 37.5(s), 30.1(s). GC/MS [M^+] = 160.1.



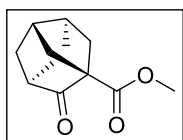
(2R, 3aR, 5R, 6aR)-октагідропентален-2,5-дикарбонова кислота (20 *ендо,ендо*).

Сполука 4 (1 г, 6.25 ммоль) була змішана з $\text{HCl}_{(\text{конц.})}$ (водний розчин, ~ 15 мл) після чого була дана суміш була нагріта до $100\text{ }^\circ\text{C}$, а одержана суміш перемішувалась за даних умов упродовж 4 годин. Після чого, реакційну суміш було охолоджено до кімнатної температури, утворений осад було зібрано за допомогою фільтрування, промито водою та перерозчинено в гарячому етилацетаті (50 мл) та осушено над безводним сульфатом натрію. Леткі компоненти було упарено за зниженого тиску на ротаційному випаровувачі. Сполука 20 була одержана в якості бежевого кристалічного порошку. Вихід = 0.97 г, 78.9%. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-D_6) 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-D_6) 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). GC/MS [M^+] = 198.1



**(2R, 3aR, 5R, 6aR)- октагідропентален-2,5-
дикарбоксилат(19 *ендо,ендо*).**

Сполука 20 (1г, 5.05 ммоль) була розчинена в сухому метанолі (20мл). Даний розчин було охолоджено до 0 °С за допомогою льодяної бані. Після чого, хлористий тіоніл (1.7 г, 2.5 екв.) було додано по краплях до цього розчину. Після повного додавання, реакційну суміш було нагріто до кімнатної температури та залишено перемішуватись упродовж 18 годин. Леткі компоненти було упарено за зниженого тиску на ротаційному випаровувачі, а залишок після упарювання було додатково висушено від летких компонентів за допомогою осушки за низького тиску (~1 мбар) із використанням масляного насосу. Сполука 20 була одержана в якості світло-коричневого масла, а вихід був наближений до кількісного (1.13 г, 99%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.5 (s), 51.6 (s), 47.8 (s), 44.2 (s), 36.65 (s) GC/MS [M⁺] = 226.1.



**Метил (2s, 3aR, 5s, 6aS)-7-оксогексагідро-2,5-
метанопентален-2(1H)-карбоксилат (22).**

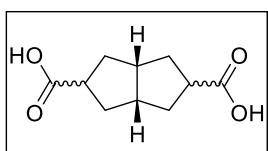
Умови 1: Диізопропіламід літію (LDA) було приготовано стандартним методом. До розчину диізопропіламіну (0.215 г, 2.4 екв.) в безводному тетрагідрофурані (5мл) було додано стандартний гексановий розчин бутиллітію (0.85мл, 2.5M) при -60 °С в атмосфері аргону (стандартний спосіб приготування розчину LDA). Розчин сполуки 19 (200 мг, 0.884 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (5 мл) було додано до наведеного вище розчину LDA по краплях, підтримуючи температуру реакції в межах -80...-78 °С. Після повного додавання, реакційна суміш перемішувалася упродовж додаткових 10 хвилин. Після чого, розчин йоду (1 екв.) безводному тетрагідрофурані (5 мл) було додано до наведеного вище розчину по краплях, підтримуючи температуру реакції в межах -80...-78 °С..

Суміш перемішувалася за -78°C упродовж додаткових 30 хвилин, після чого без додаткового вогрівання була оброблена розчином хлориду амонію (20мл, 10% водний розчин). Утворена суміш була проекстрагована за допомогою метил-третбутилового етеру (метил-трет-бутиловим етером), 3x25мл. Органічні шари було об'єднано та осушено над безводним сульфатом натрію. Леткі компоненти було упарено за зниженого тиску на ротаційному випаровувачі. Залишок після упарювання було очищено за допомогою прямофазної хроматографії, використовуючи метил-третбутиловий етер в гексані (0-100% градієнт) в якості елюента. Сполука 22 була одержана у вигляді кристалічної речовини без кольору. Вихід = 140мг, 81% ^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). GC/MS [M^+] = 194.1.

Умови 2 (без додавання йоду): Диізопропіламід літію (LDA) було приготовано стандартним методом. Розчин сполуки 19 (200 мг, 0.884 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (5 мл) було додано приготованого розчину LDA (2.4екв) по краплях, підтримуючи температуру реакції в межах $-80\dots-78^{\circ}\text{C}$. Після повного додавання, реакційна суміш перемішувалася упродовж додаткових 30 хвилин, після чого без додаткового вогрівання була оброблена розчином хлориду амонію (20мл, 10% водний розчин). Утворена суміш була проекстрагована за допомогою метил-третбутилового етеру (метил-трет-бутиловим етером), 3x25мл. Органічні шари було об'єднано та осушено над безводним сульфатом натрію. Леткі компоненти було упарено за зниженого тиску на ротаційному випаровувачі. Залишок після упарювання було очищено за допомогою прямофазної хроматографії, використовуючи метил-третбутиловий етер в гексані (0-100% градієнт) в якості елюента. Сполука 22 була одержана у вигляді кристалічної речовини без кольору. Вихід = 140мг, 80%

Умови 3 (масштабування реакції, метод синтезу без додавання йоду): Диізопропіламід літію (LDA) було приготовано стандартним методом. Розчин сполуки 19 (48,2 г, 213 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (1.2 л) було додано приготованого розчину LDA (2.4екв) по краплях, підтримуючи температуру реакції в межах -80...-78 °С. Після повного додавання, реакційна суміш перемішувалася упродовж додаткових 30 хвилин, після чого без додаткового вогрівання була оброблена розчином хлориду амонія (1л, 10% водний розчин). Утворена суміш була проекстрагована за допомогою метил-третбутилового етеру (метил-трет-бутиловим етером), 3x800мл. Органічні шари було об'єднано та осушено над безводним сульфатом натрію. Леткі компоненти було упарено за зниженого тиску на ротаційному випаровувачі. Залишок після упарювання було очищено за допомогою прямофазної хроматографії, використовуючи метил-третбутиловий етер в гексані (0-100% градієнт) в якості елюента. Сполука 22 була одержана у вигляді кристалічної речовини без кольору. Вихід = 25.4г, 61%

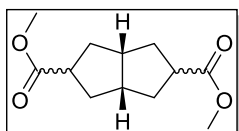
Примітка: зниження виходів до приблизно 60% під час масштабування можуть бути пояснені впливом таких чинників, як нижча швидкість реакції за низьких температур, зважаючи, що ключова сполука знаходиться в рівноважному стані довший час (додатковий час витрачається на повне додавання великого об'єму розчину сполуки 19а), ніж це відбувалося на менших масштабах, що може призводити до утворення більшої кількості побічних продуктів.



(3aS,6aS)- октагідропентален-2,5-дикарбонова кислота (26, 4:2:1 суміш).

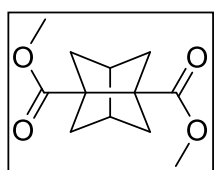
Сполука 4 (1 г, 6.25 ммоль) була розчинена в метанолі (20 ml) після чого КОН (6 екв.) було додано в 5мл води. Одержана суміш перемішувалась за температури кипіння, використовуючи зворотній холодильник упродовж 6 годин. Після цього, суміш було охолоджено до

кімнатної температури, а Леткі компоненти було упарено за зниженого тиску на ротаційному випаровувачі. Залишок після упарювання було розчинено у воді (30 мл), рН розчину було доведено до ~2 за допомогою додавання концентрованої гідрохлоридної кислоти (~10 мл). Водний шар було проекстраговано за допомогою метил-трет-бутиловим етером (3x30 мл), проекстрагована за допомогою метил-третбутилового етеру (метил-трет-бутиловим етером), 3x800мл. Органічні шари було об'єднано та осушено над безводним сульфатом натрію. Леткі компоненти було упарено за зниженого тиску на ротаційному випаровувачі. Сполуку **26** було одержано у вигляді бежевого порошку 1.2 г (97%), що представляє собою суміш трьох ізомерів. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) 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- D_6) 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). GC/MS [M^+] = 198.1.



(3aS,6aS)-диметил-октагідропентален-2,5-дикарбоксилат (3, суміш ізомерів).

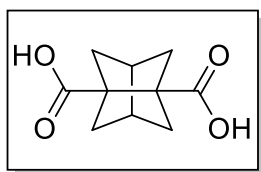
Сполуку **3** було синтезовано за процедурою, описаною для сполуки 19a. Вихід становив 1.13г, 99%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.64 (dd, J = 6.4, 4.4 Hz, 20H), 2.92 – 2.67 (m, 6H), 2.64 – 2.39 (m, 7H), 2.22 – 1.94 (m, 9H), 1.89 – 1.68 (m, 8H), 1.67 – 1.50 (m, 6H), 1.35 (dd, J = 21.1, 12.5 Hz, 4H). ^{13}C 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) GC/MS [M^+] = 226.1.



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

Диізопропіламід літію (LDA) було приготовано стандартним методом. Розчин сполуки **3** (20 г, 88.4 ммоль) в безводному

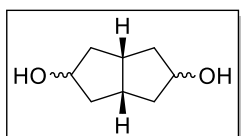
тетрагідрофурані (500 мл) було додано приготованого розчину LDA (2.4екв) по краплях, підтримуючи температуру реакції в межах $-80...-78$ °C. Після повного додавання, реакційна суміш перемішувалася упродовж додаткових 10 хвилин. Після чого, розчин йоду (1 екв.) безводному тетрагідрофурані (800 мл) було додано до наведеного вище розчину по краплях, підтримуючи температуру реакції в межах $-80...-78$ °C.. Суміш перемішувалася за -78 °C упродовж додаткових 10 хвилин, після чого вона була повільно вигріта до кімнатної температури, Одержаний розчин був оброблений розчином хлориду амонія (1000мл, 10% водний розчин). Утворена суміш була проекстрагована за допомогою метил-третбутилового етеру (метил-трет-бутиловим етером), 3x400мл. Органічні шари було об'єднано та осушено над безводним сульфатом натрію. Леткі компоненти було упарено за зниженого тиску на ротаційному випаровувачі. Залишок після упарювання було очищено за допомогою прямофазної хроматографії, використовуючи метил-третбутиловий етер в гексані (0-100% градієнт) в якості елюента. Сполука 22 була одержана у вигляді в'язкої рідини, що повільно кристалізувалась при стоянні. Вихід = 12,5г, 63%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.72 – 3.62 (s, 6H), 2.47 (s, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 8H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 173.59 (s), 57.24 (s), 51.69 (s), 50.19 (s), 37.15 (s). GC/MS [M^+] = 224.1.



Трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1,5-дикарбонова кислота (28).

До розчину диестеру **5** (16.5 г, 73.58 ммоль) в метанолі (300 мл), водний розчин NaOH (294.32 ммоль, 11.77 г в 100 мл води) було повільно додано (спостерігається екзотермічна реакція). Гетерогенна суміш, що утворилась, перемішувалась упродовж 16 годин за кімнатної температури. Після цього, нерозчинна сіль дикислоти була зібрана за допомогою фільтрування (фільтр Шота), а нерозчинний залишок на фільтрі було промито за допомогою метанолу (100мл холодного метанолу). Після цього, цей залишок було перерозчинено у воді (200мл) та 5М розчин HCl (водн.) було додано, щоб закислити одержаний розчин до pH~2.

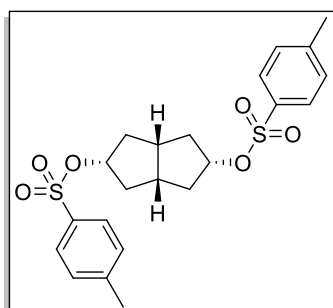
Одержану суміш було проекстраговано етилацетатом (3x250 мл). Органічні шари було об'єднано та осушено над безводним сульфатом натрію. Леткі компоненти було упарено за зниженого тиску на ротаційному випаровувачі. Сполуку 28 було одержано у вигляді білих кристалів (Вихід = 12.65 г, 87.5%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 12.12 (s, 2H), 2.37 (s, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 8H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO_6) δ 174.12 (s), 56.69 (s), 49.76 (s), 36.64 (s). LCMS, positive mode, m/z: 239.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



(3as, 6as)-октагідропентален-2,5-диол (23).

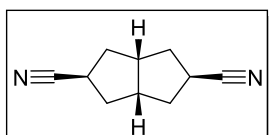
Розчин сполуки 1 (2 г, 14.47 ммоль) в безводному метанолі (40 мл) було охолоджено до $-35\text{ }^\circ\text{C}$ та дрібно перетертий борогідрид натрію (1.37 г, 36.18 ммоль, 2.5 екв.) було додано, підтримуючи при цьому температуру не вище $-25\text{ }^\circ\text{C}$. Після повного додавання, одержаний розчин було вигріто до кімнатної температури та залишено перемішуватись упродовж 18 годин. Леткі компоненти було упарено за зниженого тиску на ротаційному випаровувачі, залишок після упарювання було оброблено насиченим розчином хлориду амонію (30 мл). Одержану суміш було проекстраговано етилацетатом (6x50 мл). Органічні шари було об'єднано та осушено над безводним сульфатом натрію. Леткі компоненти було упарено за зниженого тиску на ротаційному випаровувачі. Сполуку 23 було одержано у вигляді білих кристалів, вихід одержаної сполуки склав 1.8 г, (87.8%) у вигляді нероздільної суміші двох діастереомерів (ендо,ендо-:екзо,ендо- 8:1) згідно з результатами ^1H NMR аналізу. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.41 (q, $J = 5.1\text{ Hz}$, 2H), 4.28 – 4.10 (m, 20H), 2.52 (pd, $J = 12.4, 9.5, 5.4\text{ Hz}$, 15H), 2.40 (s, 1H), 2.14 – 1.96 (m, 25H), 1.79 (dd, $J = 13.1, 6.0\text{ Hz}$, 4H), 1.70 (dq, $J = 12.1, 4.8, 4.0\text{ Hz}$, 23H), 1.27 (dt, $J = 13.4, 6.8\text{ Hz}$, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 76.31, 75.23, 74.77, 43.56, 42.69, 42.54, 42.49, 41.32, 38.94. GC/MS $[\text{M}^+] =$

140.1.



(2r, 3ar, 5r, 6ar)-октагідропентален-2,5-диіл біс(4-метилбензенсульфонат) (24).

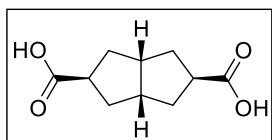
Сполука 23 (1.8 г, 12.66 ммоль) була розчинена в дихлорометані (DCM) (40 мл). Триетиламін (TEA) (6.405 г, 63.3 ммоль, 5 екв.) було додано та одержана суміш була охолоджена до °С. Тозилхлорид (TsCl) (12.07 г, 63.3 ммоль, 5 екв.) було розчинено в DCM (~15 ml), а одержаний розчин було додано по краплях до розчину сполуки 1.23 із триетиламіном. Реакційну суміш було вигріто до кімнатної температури та залишено перемішуватись упродовж 18 годин. Після чого даний розчин було розведено водним розчином NaHSO₄ (10%). Органічний шар було відділено, а водний шар було додатково проекстраговано (2x40 мл) дихлорометаном. Органічні шари було об'єднано та промито 10%-м водним розчином NaHCO₃ (2x20 мл), органічний шар було відділено та осушено над безводним сульфатом натрію. Леткі компоненти було упарено за зниженого тиску на ротаційному випаровувачі. Брудну сполуку 1.24 було очищено за допомогою прямофазної колонкової хроматографії (Hexane:MTBE) = 1:1 Rf (1^й ізомер (*exo,endo*) ~ 0.6, а 2^й (*endo,endo*) ~0.55). Нам не вдалося одержати мінорний (1^й) ізомер за результатами цієї хроматографічної очистки у чистому вигляді, але, незважаючи на це, сполуку **24** було успішно відділено та використано надалі. Вихід = 3.7 г, 52.6%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 4.80 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.32 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 2.00 (ddd, J = 14.2, 8.2, 5.7 Hz, 4H), 1.71 (dt, J = 12.9, 6.0 Hz, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 144.59, 134.24, 129.82, 127.67, 83.99, 38.83, 37.69, 21.66.



(2s, 3as, 5s, 6as)-октагідропентален-2,5-дикарбонітрил (25, *exo,exo*).

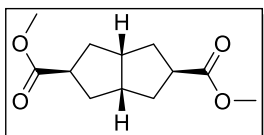
До розчину сполуки **24** (2 г, 4.44 ммоль) в DMSO (5 мл) було додано ціаністий калій (1.735 г, 26.64 ммоль, 6 екв.). Одержана суміш перемішувалась при 80 °С упродовж 18 годин. Після чого, реакційна суміш була охолоджена до кімнатної температури. Одержаний розчин був

розведений водою та проекстрагований за допомогою метил-третбутилового етеру, 4x60мл. Органічні шари було об'єднано, промито водою (2x30 мл) та осушено над безводним сульфатом натрію. леткі компоненти було упарено за зниженого тиску на ротаційному випаровувачі. Залишок після упарювання було очищено за допомогою прямофазної хроматографії, використовуючи метил-третбутиловий етер в гексані (0-100% градієнт) в якості елюента. Сполука 22 була одержана у вигляді кристалів без кольору. Вихід = 105 мг, 14.8% ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.93 (dq, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 2H), 2.79 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.15 (dt, $J = 14.2, 7.2$ Hz, 4H), 1.66 (dt, $J = 12.4, 5.1$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 121.78, 41.23, 37.71, 28.67. GC/MS [M^+] = 160.1.



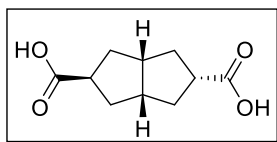
(2s, 3as, 5s, 6as)-октагідропентален-2,5-дикарбонова кислота(26a екзо,екзо-).

Для одержання сполуки 26a було використано методику, аналогічну до способу одержання сполуки 20. Вихід сполуки 26a становив 0.34 g (85.85%). Сполука була одержана у вигляді бежевої кристалічної речовини. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 11.98 (s, 2H), 2.70 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.64 – 2.47 (m, 5H), 1.88 (dt, $J = 12.7, 7.7$ Hz, 4H), 1.49 (ddd, $J = 12.9, 6.9, 3.2$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-D_6) δ 176.47, 43.49, 41.68, 36.98. GC/MS [M^+] = 198.1.



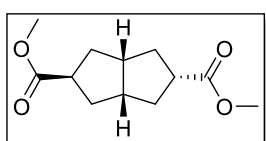
Диметил (2s, 3as, 5s, 6as)-октагідропентален-2,5-дикарбоксилат (19a екзо, екзо).

Для одержання сполуки 19a було використано методику, аналогічну до способу одержання сполуки 19. Вихід сполуки 19a становив 0.36 г (~99%). Сполука була одержана у вигляді світло-коричневого масла. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 3.65 (s, 5H), 2.76 (dtd, $J = 30.4, 8.2, 5.5$ Hz, 4H), 2.04 (dt, $J = 13.2, 8.3$ Hz, 4H), 1.57 (ddd, $J = 13.0, 6.9, 3.3$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 51.77, 51.76, 44.09, 44.02, 43.81, 42.24. GC/MS [M^+] = 226.1.



Кристалізація 26 для одержання (2r, 3aR, 5s, 6aS)-октагідропентален-2,5-дикарбонової кислоти (27 екзо,ендо-).

Суміш діастереомерів 26 (5g, 25.25 ммоль) було розведено ацетонітрилом (від 50 до 60 мл) та нагріто до кипіння. Нагрівня продовжувалось до тих пір, поки весь видимий осад не розчинився (якщо розчин містив незначну кількість осаду – її було вилучено за допомогою гарячого фільтрування). Одержаний розчин було повільно охолоджено до кімнатної температури, а одержаний розчин було залишено стояти на ніч за температури оточуючого середовища. Осад було зібрано за допомогою фільтрування. Процедуру було повторено ще 4 рази, використовуючи ацетонітрил (10 мл/г) як розчинник для кристалізації. Після 5^ї кристалізації, чиста сполука 27 була одержана у вигляді бежевих кристалів. Вихід сполуки 1.26 становив 0.8 г (16%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 12.02 (s, 1H), 2.69 (tt, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 12.0, 6.2 Hz, 3H), 2.07 (dt, J = 14.1, 6.9 Hz, 2H), 1.69 (td, J = 11.6, 11.1, 6.6 Hz, 2H), 1.62 (dd, J = 12.6, 6.6 Hz, 2H), 1.24 (q, J = 11.8, 11.2 Hz, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-D₆) δ 176.29, 175.84, 45.10, 41.92, 41.89, 37.43, 36.09. GC/MS [M⁺] = 198.1.



Диметил (2r,3aR,5s,6aS)-октагідропентален-2,5-дикарбоксилат (19b екзо,ендо).

Для одержання сполуки 19а було використано методику, аналогічну до способу одержання сполуки 19. Вихід сполуки 19а становив 0.57 г з 0.54г сполуки 27(~99%) від теоретичного. Сполука була одержана у вигляді світло-коричневого масла.. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 3.65 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.84 (tt, J = 11.0, 6.5 Hz, 1H), 2.63 – 2.51 (m, 3H), 2.21 – 2.14 (m, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.73 (dd, J = 12.8, 6.4 Hz, 2H), 1.36 (td, J = 12.3, 8.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 176.2, 175.6, 51.69, 51.64, 45.52, 42.43, 42.24.

Експерименти з циклізації чистих діастереомерів диестерів 19, 19а, 19b.

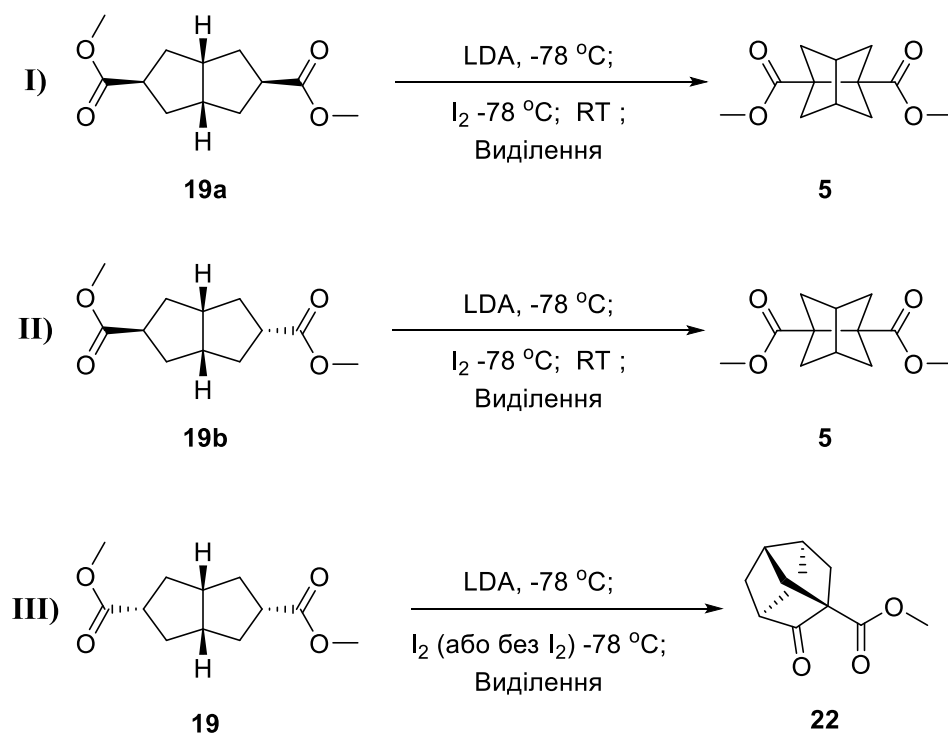


Схема 5.1. Циклізації чистих діастереомерів диестерів **19**, **19a**, **19b**.

I) Використовуючи процедуру, наведену раніше, для одержання сполуки **5**, виходячи з 200 мг сполуки **19a**, було одержано сполуку **5** (185мг) з чистотою ~85% виходячи з результатів GCMS спектрометрії та HNMR спектроскопії.

II) Використовуючи процедуру, наведену раніше, для одержання сполуки **1.5**, виходячи з 200 мг сполуки **19b**, було одержано сполуку **5** (180мг) з чистотою ~90% виходячи з результатів GCMS спектрометрії та HNMR спектроскопії.

III) Одержання сполуки **22** було описано раніше в деталях.

Нами було проведено дослідження залежності виходу та складу суміші від температури та часу проведення реакції циклізації сполуки **19**. у Випадку підвищення температури реакції чистота кетоестеру **22** значно знижувалася, а вміст побічних продуктів - збільшувався:

-78 °C – чиста сполука **22**;

-50 °C - ~70-80% чистоти сполуки **22** в суміші після виділення;

-30 °C - ~50% чистоти сполуки **22** в суміші після виділення;

-10 °C-RT - чистоти сполуки **22** в суміші після виділення.

Експерименти із введення дейтерієвої мітки.

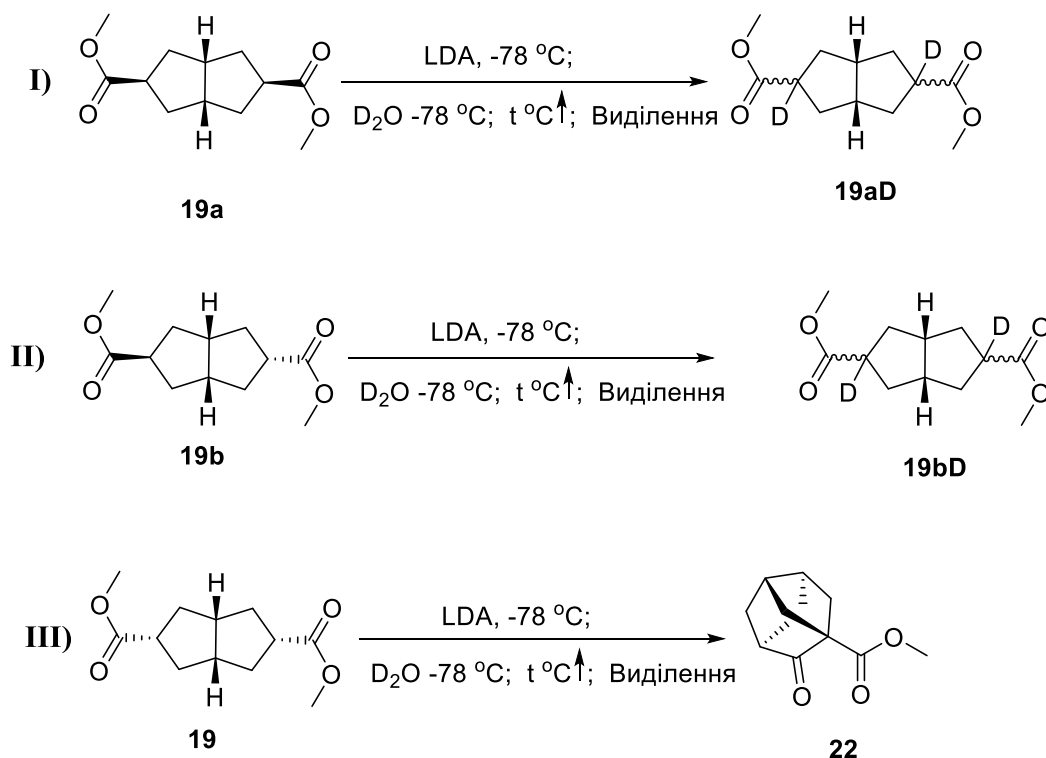
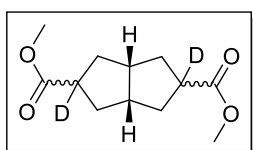


Схема 5.2. Літіювання диестерів **19a** (I), **19b** (II) та **19**(III) із подальшим введенням дейтерієвої мітки.



Літіювання-введення дейтерієвої мітки (загальна процедура).

Розчин LDA (2.4 еквіваленти) було приготовано, використовуючи метод, вже описаний раніше. До цього розчину було додано по 200 мг (0.884 ммоль) кожного диестеру (паралельні досліди) в безводному THF (5 мл) по краплях при -78 °C із подальшим перемішуванням реакційних сумішей при цій температурі упродовж додаткових 30 хвилин. Після чого, D₂O було додано (~50-60 екв.) при -78 °C, реакційну суміш було вигріто до -20 °C та оброблено насиченим водним розчином NH₄Cl, після чого, реакційні суміші було вигріто до кімнатної температури та проекстраговано за

допомогою метил-трет-бутилового етеру (3x20 мл). Дейтерієві ЯМР спектри та їхні лінійні накладення приведені на **Рисунках 5.1-5.5**.

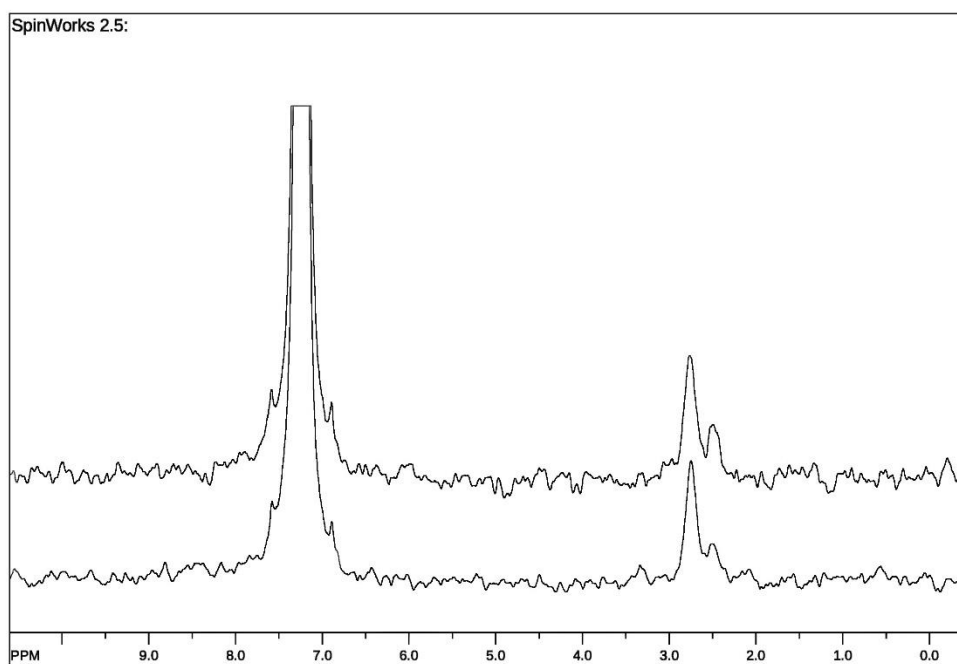


Рисунок 5.1. ^2H NMR спектр (46.05 МГц, CDCl_3 в якості розчинника) продуктів дейтерування після процедури Літіювання-введення дейтерієвої мітки **19a**(верхній) та **19b**(нижній).

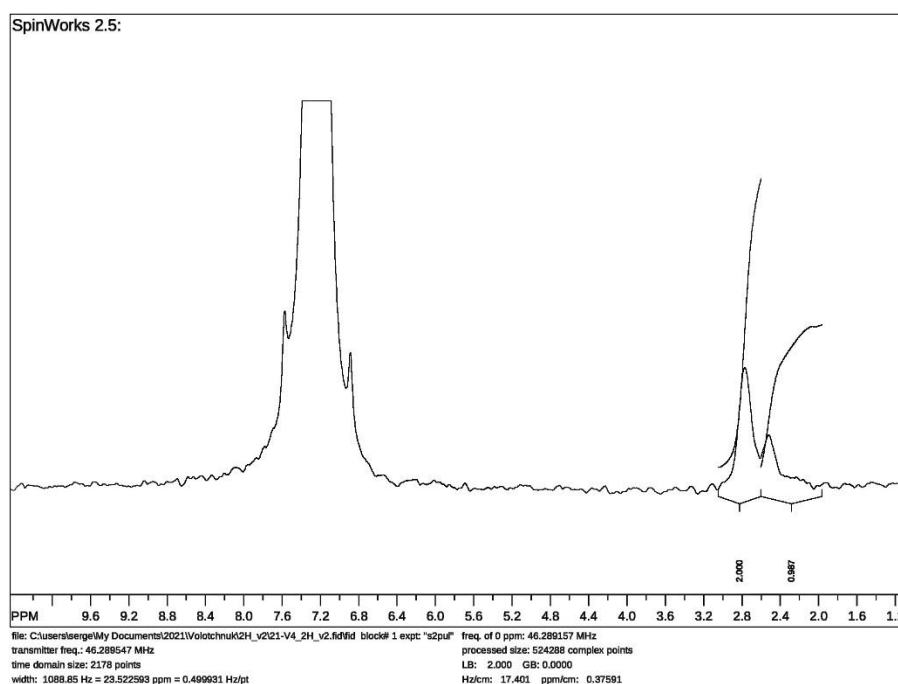


Рисунок 5.2. ^2H NMR спектр (46.05 МГц, CDCl_3 в якості розчинника, час витримки 10 годин) продуктів дейтерування після процедури літіювання-введення дейтерієвої мітки **19a**.

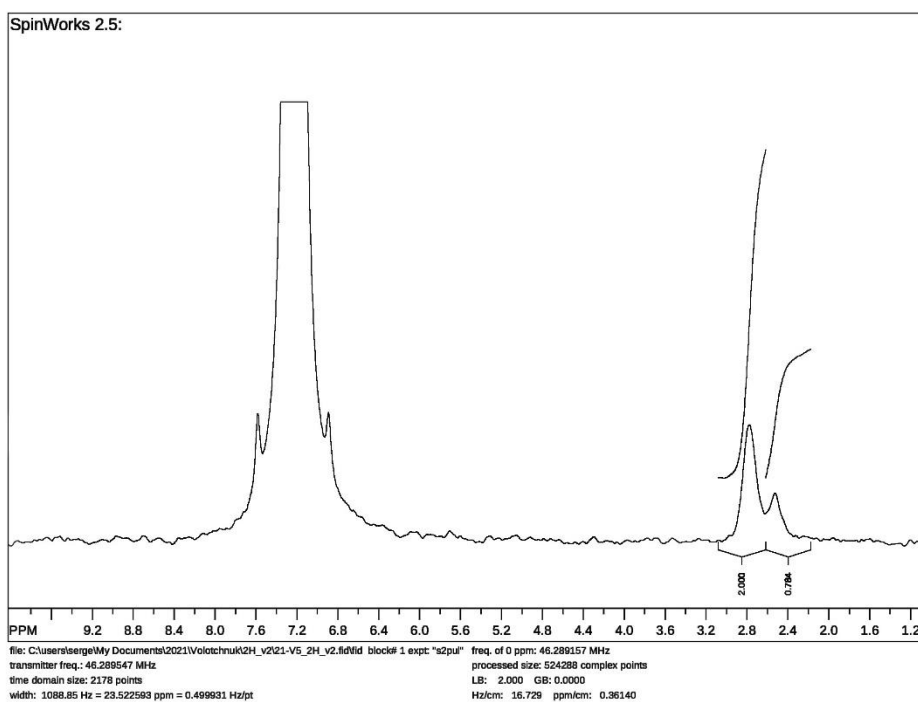


Рисунок 5.3. ^2H NMR спектр (46.05 МГц, CDCl_3 в якості розчинника, час витримки 10 годин) продуктів дейтерування після процедури літіювання-введення дейтерієвої мітки **19b**.

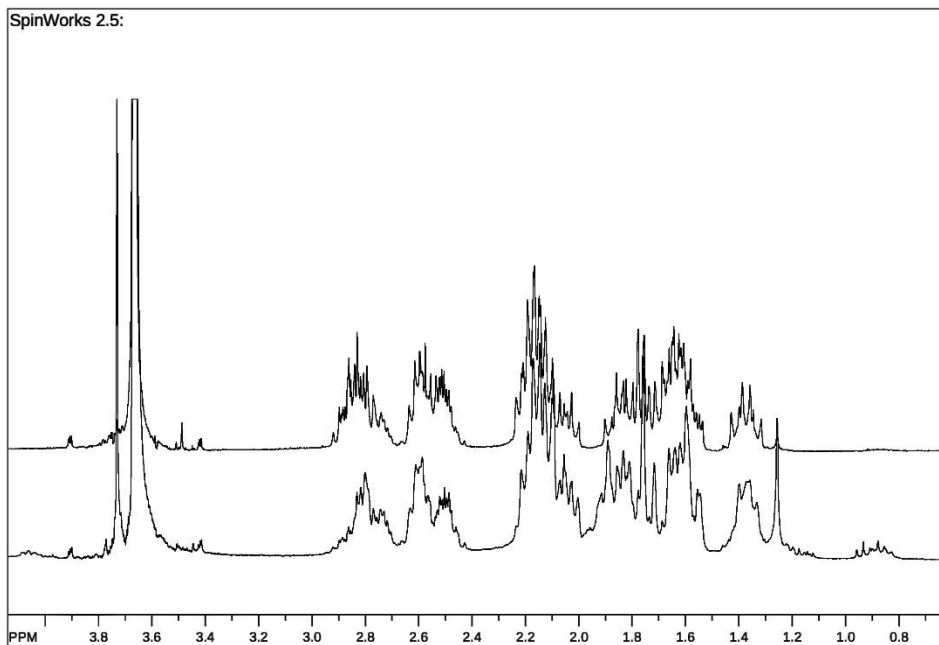


Рисунок 5.4. Лінійна комбінація ^1H NMR спектрів **19b**, **19a** та **19** у співвідношенні 0.4:0.2:0.4 (верхній) та ^1H NMR спектр суміші після дейтерування **19a** (нижній)

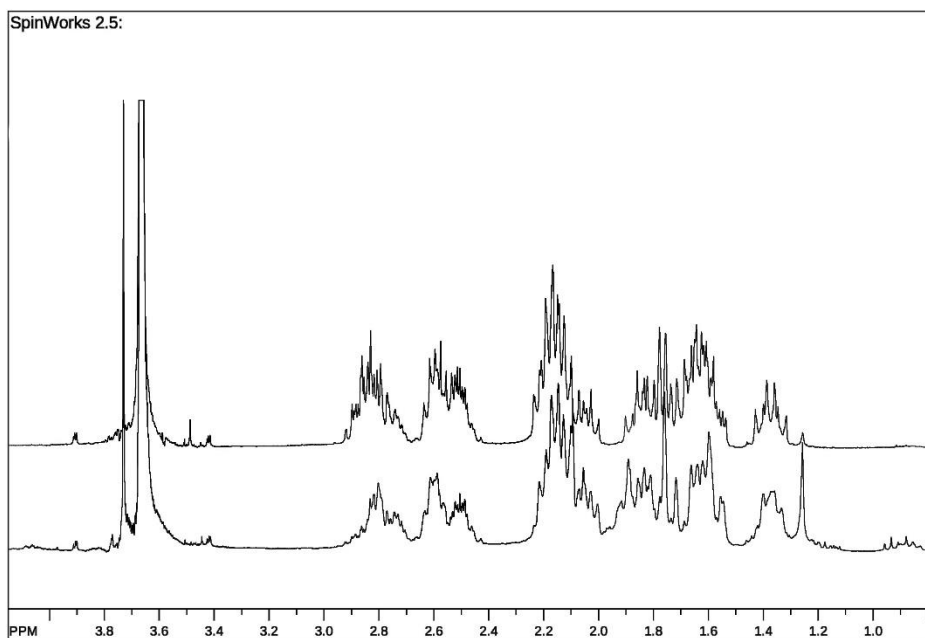


Рисунок 5.5. Лінійна комбінація ^1H NMR спектрів 19b, 19a та 19 у співвідношенні 0.4:0.2:0.4 (верхній) та ^1H NMR спектр суміші після дейтерування 19b (нижній)

Встановлення структури методом рентгеноструктурного аналізу.

Усі кристалографічні вимірювання для цього дисертаційного дослідження були виконані на дифрактометрі Bruker Smart Apex II, що працює в режимах сканування θ і ω . Дані про інтенсивність збирали за допомогою випромінювання Mo-K_α ($\lambda = 0,71078 \text{ \AA}$). Кристали розміщували на скловолокно і розміщували на дифрактометрі. Структури були встановлені прямими методами та уточнені повноматричним методом найменших квадратів з використанням пакету програм Bruker SHELXTL [2⁷⁶]. Неводневі атоми уточнювали анізотропно. Усі атоми водню СН були розміщені в розрахованих положеннях і уточнені як модель «їзди» з $U_{\text{iso}}(\text{H})=1,2U_{\text{eq}}(\text{CH}, \text{CH}_2)$ і $U_{\text{iso}}(\text{H})=1,5U_{\text{eq}}(\text{CH}_3)$. Атоми водню ОН в основному були знайдені в різницевому Фур'є-синтезі та уточнені ізотропно. Рентгенівські кристалографічні дані для всіх сполук наведено в таблиці 5.1.

У кристалі сполуки 8 виявлено дві незалежні молекули, у кристалі сполуки 7 ендоендое атоми кисню одна з карбоксилатної групи розупорядкована за двома положеннями А та В із заповненням 49 та 51% відповідно.

Кристалографічні дані для структур у цій статті були депоновані в Кембриджському центрі кристалографічних даних як додаткові номери публікацій CCDC 2249632-2249636. Копії даних можна отримати безкоштовно, звернувшись до CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ, Великобританія, (факс: +44-(0)1223-336033 або електронною поштою: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

	5	20	26a
Брутто-формула	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$

Молекулярна маса	224.25	198.21	198.21
Кристалічна система	orthorhombic	monoclinic	monoclinic
Просторова група	$Pca2_1$	$P2_1/c$	$P2_1/n$
a (Å)	12.9625(18)	12.9939(18)	5.3906(4)
b (Å)	7.3976(9)	5.1565(7)	20.0044(14)
c (Å)	11.5009(15)	14.1262(18)	8.7648(7)
α (°)	90	90	90
β (°)	90	91.509(4)	98.585(4)
γ (°)	90	90	90
V (Å ³)	1102.8(2)	946.2(2)	934.57(12)
Z	4	4	4
Dx (г/см ³)	1.351	1.391	1.409
μ (мм ⁻¹)	0.101	0.107	0.109
F(000)	480	424	424
Розмір кристалу (мм)	0.07 × 0.38 × 0.55	0.02 × 0.36 × 0.57	0.10 × 0.18 × 0.39
Колір кристалу	colourless	colourless	colourless
Температура (К)	173(1)	123(1)	173(1)
θ_{\max} (°)	25.3	26.6	26.4
Refl. collected/with $I > 2\sigma(I)$	5619/1752	8956/1437	7462/1200
R _{int}	0.0426	0.0464	0.0547
Заповненість	0.995	0.996	0.993
RI ($I > 2\sigma(I)$)	0.0425	0.0488	0.0531
wR (on F^2) ($I > 2\sigma(I)$)	0.1027	0.1047	0.1028
RI (all data)	0.0475	0.0720	0.0959
wR (on F^2) (all data)	0.1090	0.1164	0.1191
GOF(on F^2)	1.034	1.002	1.063
Data/restraints/parameters	1924/0/146	1975/0/155	1867/0/135

$\Delta\rho$ min/max($e/\text{\AA}^3$)	0.22/-0.19	0.26/-0.16	0.19/-0.20
CCDC Number	2249632	2249633	2249634

	27	22
Sum formula	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$
Formula weight	198.21	194.22
Crystal system	monoclinic	triclinic
Space group	$C2/m$	$P-1$
a (\AA)	18.853(3)	7.0908(3)
b (\AA)	6.7223(11)	9.8943(4)
c (\AA)	8.4114(13)	14.3896(6)
α ($^\circ$)	90	73.196(3)
β ($^\circ$)	114.132(7)	87.952(3)
γ ($^\circ$)	90	84.229(3)
V (\AA^3)	972.9(3)	961.52(7)
Z	4	4
Dx (g/cm^3)	1.353	1.342
μ (mm^{-1})	0.104	0.097
F(000)	424	416
Crystal size (mm)	<u>0.04</u> \times <u>0.07</u> \times <u>0.24</u>	<u>0.03</u> \times <u>0.15</u> \times <u>0.46</u>
Crystal colour	colourless	colourless
Temperature (K)	173(1)	173(1)
θ_{max} ($^\circ$)	25.4	26.4
Refl. collected/with $I > 2\sigma(I)$	3082/458	15389/2641
R_{int}	0.0878	0.0547

Completeness	0.999	0.999
$RI (I > 2\sigma(I))$	0.0720	0.0519
$wR(on F^2) (I > 2\sigma(I))$	0.1407	0.1129
$RI(all\ data)$	0.1639	0.0880
$wR(on F^2) (all\ data)$	0.1710	0.1306
GOF(on F^2)	1.029	1.027
Data/restraints/parameters	977/0/82	3945/0/255
$\Delta\rho\ min/max(e/\text{\AA}^3)$	0.34/-0.17	0.23/-0.22
CCDC Number	2249635	2249636

Таблиця 1. Дані рентгеноструктурного аналізу для **5**; **20** (*endo,endo*); **19a** (*exo,exo*); **19b** (*exo,endo*) та **22**

MIN1, M062X\aug-cc-pVTZ, scrf=(pcm,solvent=THF) HF= -689.3830102 C -0.034390 -0.769633 1.214475 C 0.034390 0.769633 1.214475 C -1.499820 -1.119699 0.926477 C 1.499820 1.119699 0.926477 C 0.950569 -1.156317 0.095822 C -0.950569 1.156317 0.095822 H 0.318461 -1.181749 2.164033 H -0.318461 1.181749 2.164033 C -1.994313 0.065884 0.120517 C 1.994313 -0.065884 0.120517 H 2.053354 1.252384 1.865875 H -2.053354 -1.252384 1.865875 H -1.367577 2.155581 0.252675 H 1.367577 -2.155581 0.252675 C 3.199074 -0.168376 -0.493323 C -3.199074 0.168376 -0.493323 H 1.575802 2.073801 0.392713 H -1.575802 -2.073801 0.392713 H -0.400057 1.197605 -0.855655 H 0.400057 -1.197605 -0.855655 O -3.692409 1.117733 -1.183463	MIN2, UM062X\aug-cc-pVTZ, scrf=(pcm,solvent=THF), HF=-689.2745203 C 0.040409 -1.271457 0.776902 C 0.091461 -1.257338 -0.764720 C 1.450204 -0.891078 1.235093 C -1.358878 -1.048359 -1.208936 C -1.030506 -0.208369 1.085898 C 1.020183 -0.067717 -1.071272 H -0.289127 -2.238523 1.161592 H 0.518051 -2.179462 -1.159392 C 1.953730 -0.010386 0.111056 C -1.942883 -0.249326 -0.089898 H -1.894399 -2.001837 -1.295266 H 2.051084 -1.799102 1.371111 H 1.534694 -0.197437 -2.026619 H -1.556896 -0.361018 2.028973 C -3.224900 0.391306 -0.106949 C 3.101697 0.718970 0.122917 H -1.458817 -0.548854 -2.174677 H 1.428140 -0.393313 2.209562 H 0.410646 0.843140 -1.181430 H -0.557731 0.781259 1.149745 O 3.600958 1.463844 -0.773023
---	--

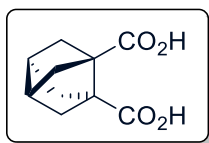
O 3.692409 -1.117733 -1.183463 O 4.050737 0.952514 -0.343875 O -4.050737 -0.952514 -0.343875 H 4.827954 0.707042 -0.856180 H -4.827954 -0.707042 -0.856180	O -3.704646 1.035327 0.812652 O -3.900818 0.219359 -1.271170 O 3.851482 0.625985 1.313115 H -4.741465 0.687949 -1.185658 H 4.605163 1.203237 1.152571
TS, UM062X\aug-cc-pVTZ, scrf=(pcm,solvent=THF) HF=-689.2700868 C 0.057714 -1.555483 0.713684 C 0.122997 -1.501425 -0.851636 C 1.419587 -1.015030 1.186642 C -1.198597 -0.855597 -1.300875 C -1.094322 -0.609447 1.125162 C 1.360449 -0.623445 -1.186523 H -0.135952 -2.565779 1.074401 H 0.224502 -2.496177 -1.283487 C 1.760511 -0.014641 0.124493 C -1.607482 -0.026265 -0.139953 H -1.962623 -1.628203 -1.464946 H 2.138154 -1.848068 1.213201 H 2.144821 -1.270531 -1.603641 H -1.896513 -1.153026 1.638402 C -2.426935 1.146653 -0.179295 C 2.198444 1.266211 0.289642 H -1.117195 -0.289303 -2.227384 H 1.371484 -0.596428 2.191390 H 1.135127 0.126130 -1.946293 H -0.764401 0.173311 1.811194 O 2.433604 2.160895 -0.573987 O -2.786387 1.789689 0.795782 O -2.807897 1.508517 -1.432050 O 2.431449 1.652697 1.624003 H -3.335543 2.312938 -1.344882 H 2.710811 2.570604 1.543736	MIN3, UM062X\aug-cc-pVTZ, scrf=(pcm,solvent=THF) HF=-689.2729008 C -0.792412 2.058963 -0.022945 C 0.792412 2.058963 0.022945 C -1.149592 1.250456 -1.287664 C 1.149592 1.250456 1.287664 C -1.225923 1.234349 1.209007 C 1.225923 1.234349 -1.209007 H -1.218199 3.062043 -0.029231 H 1.218199 3.062043 0.029231 C 0.039623 0.366048 -1.436607 C -0.039623 0.366048 1.436607 H 1.229083 1.928895 2.148236 H -1.229083 1.928895 -2.148236 H 1.382014 1.903980 -2.065683 H -1.382014 1.903980 2.065683 C -0.067608 -1.001455 1.718274 C 0.067608 -1.001455 -1.718274 H 2.094068 0.719455 1.192096 H -2.094068 0.719455 -1.192096 H 2.149623 0.683565 -1.041547 H -2.149623 0.683565 1.041547 O 1.062347 -1.733633 -1.844001 O -1.062347 -1.733633 1.844001 O 1.179390 -1.575266 1.869186 O -1.179390 -1.575266 -1.869186 H 1.012046 -2.516263 1.996371 H -1.012046 -2.516263 -1.996371
MIN4, M062X\aug-CC-pVTZ, scrf=(pcm,solvent=THF) HF=689.1963108 C 0.068261 -2.187396 -0.801552 C -0.068261 -2.187396 0.801552 C -1.050388 -1.230112 -1.244701 C 1.050388 -1.230112 1.244701 C 1.244759 -1.226663 -1.059219	MIN1, MP2-FC\6-31+G(d,p), scrf=(pcm,solvent=THF) MP2=- 687.436343 C -0.033773 -0.769706 1.200887 C 0.033773 0.769706 1.200887 C -1.503502 -1.117379 0.922702 C 1.503502 1.117379 0.922702 C 0.946656 -1.156846 0.076991

C -1.244759 -1.226663 1.059219 H 0.104708 -3.162116 -1.275581 H -0.104708 -3.162116 1.275581 C -0.811833 -0.268701 -0.055260 C 0.811833 -0.268701 0.055260 H 2.059243 -1.633855 1.219091 H -2.059243 -1.633855 -1.219091 H -2.235675 -1.630724 0.870210 H 2.235675 -1.630724 -0.870210 C 1.489277 1.057073 0.150621 C -1.489277 1.057073 -0.150621 H 0.862606 -0.796334 2.223124 H -0.862606 -0.796334 -2.223124 H -1.223625 -0.801629 2.059472 H 1.223625 -0.801629 -2.059472 O -2.403922 1.427570 0.538008 O 2.403922 1.427570 -0.538008 O 0.980485 1.805873 1.143806 O -0.980485 1.805873 -1.143806 H -1.451468 2.651166 -1.163316 H 1.451468 2.651166 1.163316	C -0.946656 1.156846 0.076991 H 0.324233 -1.183927 2.151761 H -0.324233 1.183927 2.151761 C -1.991267 0.066087 0.108230 C 1.991267 -0.066087 0.108230 H 2.051274 1.238826 1.869538 H -2.051274 -1.238826 1.869538 H -1.364077 2.157899 0.237868 H 1.364077 -2.157899 0.237868 C 3.207573 -0.172023 -0.506200 C -3.207573 0.172023 -0.506200 H 1.588557 2.077560 0.397226 H -1.588557 -2.077560 0.397226 H -0.395463 1.200219 -0.875397 H 0.395463 -1.200219 -0.875397 O -3.711658 1.129495 -1.214834 O 3.711658 -1.129495 -1.214834 O 4.072326 0.963071 -0.332991 O -4.072326 -0.963071 -0.332991 H 4.847023 0.711950 -0.860504 H -4.847023 -0.711950 -0.860504
MIN2 , UMP2-FC\6-31+G(d,p), scrfl=(pcm,solvent=THF) MP2=- 687.3325553 C 0.059527 -1.394984 0.768243 C -0.059527 -1.394984 -0.768243 C 1.541391 -1.122126 1.034586 C -1.541391 -1.122126 -1.034586 C -0.830227 -0.195734 1.147648 C 0.830227 -0.195734 -1.147648 H -0.309124 -2.322981 1.216854 H 0.309124 -2.322981 -1.216854 C 1.861622 -0.144748 -0.064630 C -1.861622 -0.144748 0.064630 H -2.116010 -2.056085 -0.946890 H 2.116010 -2.056085 0.946890 H 1.254593 -0.268794 -2.154550 H -1.254593 -0.268794 2.154550 C -2.967917 0.712712 0.108054 C 2.967917 0.712712 -0.108054 H -1.733288 -0.722924 -2.035470 H 1.733288 -0.722924 2.035470 H 0.185205 0.704766 -1.147121	TS , UMP2-FC\6-31+G(d,p), scrfl=(pcm,solvent=THF) MP2=-687.3268019 C 0.114285 -1.587116 0.727330 C 0.142918 -1.556260 -0.838501 C 1.495268 -1.054232 1.155354 C -1.212927 -0.963977 -1.261775 C -1.006462 -0.600467 1.144359 C 1.331708 -0.620336 -1.210519 H -0.095107 -2.591526 1.108806 H 0.277955 -2.556391 -1.259730 C 1.762730 -0.021729 0.099303 C -1.538081 -0.051241 -0.132314 H -1.976304 -1.755231 -1.310666 H 2.223592 -1.880192 1.125626 H 2.121288 -1.222574 -1.683976 H -1.805903 -1.112461 1.697572 C -2.267586 1.192924 -0.204235 C 1.958739 1.324603 0.294940 H -1.192290 -0.469757 -2.233114 H 1.490662 -0.656297 2.171744 H 1.034723 0.142808 -1.935289

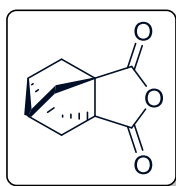
H -0.185205 0.704766 1.147121 O 3.266964 1.542688 -1.010188 O -3.266964 1.542688 1.010188 O -3.817368 0.602877 -0.999985 O 3.817368 0.602877 0.999985 H -4.516380 1.258469 -0.837447 H 4.516380 1.258469 0.837447	H -0.636778 0.198890 1.790393 O 2.005232 2.288593 -0.554317 O -2.569008 1.906326 0.760110 O -2.618454 1.531549 -1.480460 O 2.161875 1.712246 1.657974 H -3.082005 2.385230 -1.417057 H 2.255738 2.675411 1.585222
MIN3, UMP2-FC\6-31+G(d,p), scrf=(pcm,solvent=THF) MP2=-687.3375191 C 0.096477 -2.039248 -0.787691 C -0.096477 -2.039248 0.787691 C -1.093851 -1.216536 -1.330815 C 1.093851 -1.216536 1.330815 C 1.381462 -1.214757 -1.029049 C -1.381462 -1.214757 1.029049 H 0.148904 -3.046094 -1.213270 H -0.148904 -3.046094 1.213270 C -1.392644 -0.330187 -0.169198 C 1.392644 -0.330187 0.169198 H 1.945829 -1.882892 1.536960 H -1.945829 -1.882892 -1.536960 H -2.259041 -1.879649 1.029779 H 2.259041 -1.879649 -1.029779 C 1.713441 1.032779 0.176560 C -1.713441 1.032779 -0.176560 H 0.849494 -0.686209 2.251630 H -0.849494 -0.686209 -2.251630 H -1.362555 -0.677600 1.978356 H 1.362555 -0.677600 -1.978356 O -2.001703 1.768691 0.806433 O 2.001703 1.768691 -0.806433 O 1.675633 1.615471 1.448985 O -1.675633 1.615471 -1.448985 H -1.834253 2.560384 -1.286523 H 1.834253 2.560384 1.286523	MIIN4, MP2-FC\6-31+G(d,p), scrf=(pcm,solvent=THF) MP2=-687.281495 C 0.067993 -2.188401 -0.800837 C -0.067993 -2.188401 0.800837 C -1.052040 -1.231008 -1.247892 C 1.052040 -1.231008 1.247892 C 1.245533 -1.225985 -1.060884 C -1.245533 -1.225985 1.060884 H 0.105862 -3.166787 -1.276653 H -0.105862 -3.166787 1.276653 C -0.812695 -0.266465 -0.057308 C 0.812695 -0.266465 0.057308 H 2.065727 -1.631260 1.219808 H -2.065727 -1.631260 -1.219808 H -2.240117 -1.628652 0.871143 H 2.240117 -1.628652 -0.871143 C 1.492070 1.058238 0.151456 C -1.492070 1.058238 -0.151456 H 0.863246 -0.801841 2.231118 H -0.863246 -0.801841 -2.231118 H -1.222795 -0.804699 2.065431 H 1.222795 -0.804699 -2.065431 O -2.416640 1.443526 0.553839 O 2.416640 1.443526 -0.553839 O 0.984555 1.800375 1.173135 O -0.984555 1.800375 -1.173135 H -1.467296 2.647115 -1.187831 H 1.467296 2.647115 1.187831

Таблиця 5.2 Картезіанові координати для всіх оптимізованих структур.

5.3. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 3



(1s,3s,5s,7s)-Трицикло[3.3.0.0.3,7]октан-1,5-дикарбонова кислота (28): до розчину диестеру **5** (16,5 г, 73,6 ммоль) у MeOH (300 мл) повільно додали водний розчин NaOH (294,3 ммоль, 11,8 г у 100 мл води) (спостерігається екзотермічна реакція). Одержану гетерогенну суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Після цього нерозчинну осад було відділено за допомогою фільтрування, промито додатковою порцією (100 мл) MeOH, повторно розчинили у воді (200мл), та довели значення рН до ~2 за допомогою 5М HCl (водн. розчин). Одержаний розчин було проекстраговано за допомогою Етилацетатом. (3×250 мл). Об'єднані органічні екстракти було осушено над безводним Na₂SO₄. Леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску. Сполука **28** була одержана у вигляді білої твердої речовини. (Вихід = 12.65 г, 87.5 %) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.12 (m, 2H), 2.37 (s, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 8H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO₆) δ 174.12 (s), 56.69 (s), 49.76 (s), 36.64 (s). LCMS, positive mode, m/z: 239.2 [M+Na]⁺.59 (s), 57.24 (s), 51.69 (s), 50.19 (s), 37.15 (s). GC/MS [M⁺] = 224.1.

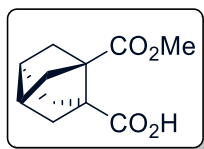


(3as,5s,6s,7as)-Тетрагідро-1H,3H-3a,6:5,7a-

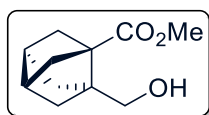
диметаноізобензофуран-1,3-дион (29):

Сполука **28** (12,1 г, 61,7 ммоль) була розчинена в оцтовому ангідриді (~65 мл, 10 екв.) і перемішувалась при кипінні (~140°C) зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційна суміш була охолоджена до кімнатної температури. Леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску, а залишок після упарювання було очищено

за допомогою кристалізації з CCl_4 . Сполука 29 була одержана у вигляді білої кристалічної твердої речовини. (Вихід = 9.34 г, 84.9 %). $M.p = 188\text{ }^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.74 (m, 2H), 2.12 – 1.99 (dd, $J = 45, 10\text{ Hz}$, 8H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 56.35, 50.66, 40.82.



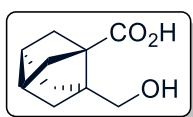
(1r,3R,5s,7S)-5-(метоксикарбоніл)трицикло[3.3.0.0.3,7]октан-1-карбонова кислота(30): Сполука **1.29** (11 г, 61,7 ммоль) була додана до розчину свіжоприготованого метоксиду натрію (приготована шляхом розчинення у 350 мл безводного метанолу 7 г (~5 екв.) натрію). Таку суміш перемішували протягом 3 годин при 60°C , після чого, її було охолоджено до кімнатної температури. Леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску, залишок після упарювання було розведено водою (~400 мл), та проекстраговано за допомогою МТВЕ (2x100 мл), органічний шар було утилізовано, а водний підкислено до $\text{pH} \sim 2$ за допомогою розчину гідросульфату натрія (15% водний розчин) та проекстраговано метил-трет-бутиловим етером (4x150 мл). Об'єднані органічні екстракти було осушено над безводним Na_2SO_4 , леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску. Сполука **30** була одержана у вигляді бежевої твердої речовини. (Вихід = 11.1 г, 85.6 %). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11.37 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 1.83 (m, 8H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 179.0, 172.93, 56.94, 56.74, 51.21, 49.86, 49.65, 36.75. GC/MS [M^+] = 206.98



Метил (1s,3R,5r,7S)-5-(гідроксиметил)трицикло[3.3.0.0.3,7]октан-1-карбоксилат (31):

До розчину сполуки 30 (34 г, 161,7 ммоль) в 1 л ТГФ було додано CDI (карбонілдіімідазол) (34,1 г, 210,2 ммоль). Одержана суміш перемішувалась

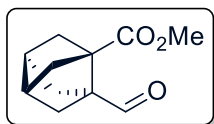
при 50°C упродовж 2 годин (спостерігається інтенсивне виділення CO₂). Після чого, одержаний розчин було охолоджено до 0°C та швидко по краплях додано до охолодженої до 0°C суспензії борогідриду натрію у воді (5 г у ~1,3 л), підтримуючи температуру реакції нижче 10°C). Утворену суміш перемішували при 0...+5°C протягом додаткових 40 хвилин і потім нейтралізовано за допомогою NaHSO₄ (15% водн. розчин). Після екстракції МТВЕ (3x1000 мл) органічні шари було об'єднано, леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску, а залишок після упарювання було очищено за допомогою флеш-хроматографії на SiO₂ (використовуючи DCM:МТВЕ 8:1 в якості елюенту). Сполука 31 була одержана у вигляді жовтуватого масла. (Вихід=25 г, 78 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.48 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 177.03, 70.28, 63.65, 57.23, 52.05, 51.69, 50.99, 50.64, 49.12, 40.28, 37.02. GC/MS [M⁺-H₂O] = 178.09



(1s,3R,5r,7S)-5-(Гідроксиметил)трицикло[3.3.0.03,7]октан-1-карбонова кислота(32):

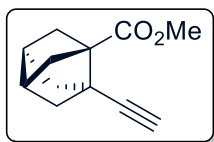
До розчину сполуки **31** (12 г, 61,15 ммоль) у MeOH (250 мл) було додано гідроксид натрію (4,21 г, 105,3 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 24 годин при 40°C. Після чого, реакційну суміш було охолоджено до кімнатної температури, леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску, залишок розбавлено водою (400 мл) та підкислено за допомогою NaHSO₄ (15% водн. розчин) до pH~2, водний розчину було проекстраговано за допомогою МТВЕ (3×200 мл). Об'єднані органічні екстракти було додатково промито водою (3×200 мл), насиченим розчином хлориду натрія (100 мл), органічний шар було відділено, осушено над безводним Na₂SO₄, леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску (температура

нагрівальної бані $\sim 35^{\circ}\text{C}$). Сполука **32** була одержана у вигляді жовтої твердої речовини. (Вихід = 11 g, 98.83 %). $M.p = 152^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO_6) δ 11.98 (s, 1H), 4.4 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.37 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO_6) δ 175.50, 61.18, 56.14, 53.37, 50.06, 48.57, 36.41. GC/MS [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$] = 164



Метил (1s,3R,5r,7S)-5-формілтрицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1-карбоксилат (38)

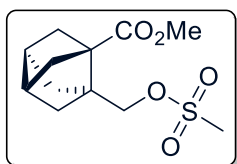
До охолодженого (0°C) розчину сполуки **31** (14 г, 71,3 ммоль) у DCM (400 мл) порціями було додано PCC (30,8 г, 142,7 ммоль). Цій суспензії давали нагрітися до кімнатної температури. і перемішували за таких умов до повного перетворення вихідної речовини (контроль перебігу реакції за допомогою ТШХ, приблизно 2,5-3 години для 100% конверсії). Утворену суміш було сфільтровано через шар SiO_2 і фільтрат було упарено у вакуумі. Залишок після упарювання було очищено за допомогою методу FCC з використанням градієнту концентрації МТВЕ в гексані (0-100%). Сполуку **38** було одержано у вигляді прозорої рідини (Вихід = 9.4 г, 67.14 %). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 8H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 201.76, 173.61, 62.92, 56.7, 51.83, 50.96, 50.30, 50.09, 48.40, 37.05. GC/MS [M^+] = 194.06



Метил (1s,3R,5s,7S)-5-етинілтрицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1-карбоксилат (39):

До охолодженої до 0°C суспензії сполуки 1.34 (12 г, 61,8 ммоль) у MeOH (250 мл), з K_2CO_3 (17,1 г, 123,6 ммоль), по краплях додавався реактив Охіра-Бестмана (15,43 г, 80,3 ммоль). Такій суспензії давали нагрітися до кімнатної

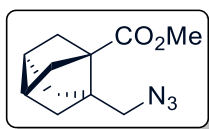
температури. і перемішували при таких умовах протягом ночі, після чого її концентрували у вакуумі (температура нагрівальної бані не перевищувала 37°C). Залишок після упарювання розбавляли водою (400 мл), екстрагували метил-трет-бутиловим етером (3x200 мл кожного), сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок було очищено за допомогою методу FCC з використанням градієнту концентрації МТВЕ в гексані (0-100%). Сполуку **39** було одержано у вигляді жовтого масла (Вихід = 8.46 г, 72 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.75 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.24 (s, 1H), 1.87-1.82 (m, 4H), 1.74 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.16, 84.07, 71.08, 53.19, 51.54, 48.93, 44.74, 37.01. GC/MS [M⁺] = 190.1



Метил(1s,3R,5r,7S)-5-

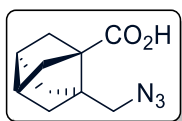
(((метилсульфонил)окси)метил)трицикло[3.3.0.0.3,7]октан-1-карбоксилат (32):

До розчину сполуки **31** (12 г, 61,2 ммоль) у DCM (250 мл) з TEA (10,2 мл, 73,4 ммоль), охолодженого до 0°C (крижана баня), по краплях додається розчин мезилхлориду (8,1 г, 70,3 ммоль) DCM (50 мл). Одержана суміш перемішувалась протягом 3 годин при 0°C (проходження реакції котролювалось методом ТШХ). Після повного проходження реакції, реакційну суміш було промито водою (3x100 мл), органічний шар було відділено, осушено над безводним Na₂SO₄, леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску (температура нагрівальної бані ~35°C). Сполука **32** була одержана у вигляді жовтого масла. = 16.8 g, (кількісний). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.57 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 1.79 (m 4H), 1.59 (m, 4H).



Метил (1s,3R,5r,7S)-5-(азидометил)трицикло[3.3.0.0.3,7]октан-1-карбоксилат (33):

Розчин сполуки **32** (16,5 г, 60,1 ммоль) у ДМФА (250 мл) перемішувався із азидом натрію (5,1 г, 78,2 ммоль) та йодидом натрію (1,8 г, 12 ммоль) протягом 48 годин при 80°C. Потім реакційна маса була охолоджена до кімнатної температури, розбавлена водою (400 мл) і проекстрагована за допомогою метил-трет-бутиловим етером (3×200 мл). Об'єднані органічні екстракти було промито водою (3×200 мл), насиченим розчином хлориду натрія (100 мл), після чого, органічний шар було відділено, осушено над безводним сульфатом натрія, леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску (температура нагрівальної бані підтримувалась на рівні не вищим за ~30°C), Сполука **33** була одержана у вигляді жовтої маслоподібної рідини. (Вихід = 11.65 г, 87.4 % (~85% чистоти, дана сполука не була додатково очищена, а була охарактеризована та використовувалась із такою чистотою в наступній стадії)). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 53.47, 51.89, 51.30, 50.68, 49.77, 37.12.

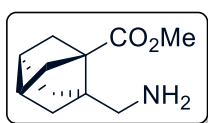


(1s,3R,5r,7S)-5-(азидометил)трицикло[3.3.0.0.3,7]октан-1-карбонова кислота(33a):

Розчин сполуки **33** (11,65 г, 52,7 ммоль) у суміші MeOH (250 мл) та води (80мл) перемішувався з гідроксидом натрію (4,2 г, 105,3 ммоль) протягом 24 годин при 40°C. Потім реакційна маса була охолоджена до кімнатної температури, леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску (температура нагрівальної бані підтримувалась на рівні не вищим за ~30°C), залишок після упарювання

розбавлено водою (400 мл), підкислено за допомогою 15% водного розчину NaHSO_4 до $\text{pH} \sim 2$, проекстраговано за допомогою МТВЕ (3×200 мл). Об'єднані органічні екстракти було промито водою (3×200 мл), насиченим розчином хлориду натрія (100 мл), після чого, органічний шар було відділено, осушено над безводним леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску (температура нагрівальної бані підтримувалась на рівні не вищим за $\sim 30^\circ\text{C}$). Сполука **33a** була одержана у вигляді жовтої твердої речовини (Вихід = 9,65 г, 88,5 %).

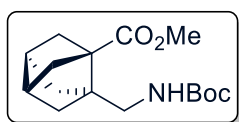
Примітка: спостерігався частковий гідроліз $-\text{N}_3$ до OH ($\sim 5\%$ домішки $-\text{CH}_2\text{OH}$ було виявлено в кінцевому продукті). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.78 (s 2H), 2.44 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.53 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 180.86, 55.56, 54.33, 53.45, 50.79, 49.81, 37.24.



Метил (1s,3R,5r,7S)-5-(амінометил)трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1-карбоксилат (35):

Сполуку **33** (13 г, 58,7 ммоль) було розчинено в ТГФ (300мл). До одержаного розчину було додано трифенілфосфін (18,5 г, 70,5 ммоль) порціями (спостерігається виділення газу). Одержана суміш перемішувалась протягом 2 годин при 50°C , потім була охолоджена до кімнатної температури. До охолодженого розчину було додано воду (~ 50 мл) і реакційна маса перемішувалась при 50°C протягом додаткових 3 годин (перебіг реакції контролювався за допомогою методу ТШХ). Розчин знову було охолоджено до кімнатної температури, леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску, залишок було підкислено 3М водним розчином HCl , водний шар було промито DCM (3×150 мл), водний шар було відділено, pH було доведено до значення ~ 12 за допомогою K_2CO_3 .

Одержаний розчин було проекстраговано за допомогою метил-трет-бутиловим етером (3x150 мл), об'єднані органічні екстракти було осушено над безводним Na₂SO₄ і упарено за зниженого тиску. Залишок після упарювання було розчинено в насиченому розчині HCl у діоксані (100 мл), леткі компоненти було упарено за зниженого тиску. Залишок після упарювання було оброблено MeCN (50мл), нерозчинний осад було зібрано за допомогою фільтрування, після чого його було висушено у вакуумі. Сполука **35** була одержана у вигляді білої твердої речовини (у вигляді гідрохлориду, вихід = 9.6 г, 66.1 %). М.р = 176 °С. ¹H NMR (500 MHz, DMSO₆) δ 8.17 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 6H), 1.41 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO₆) δ 174.28, 55.0, 52.14, 50.83, 49.41, 40.24, 36.79. LC/MS [M⁺H⁺] = 196.2

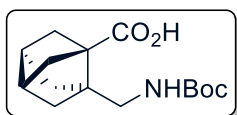


Метил

(1s,3R,5r,7S)-5-

(((третбутилоксикарбоніл)аміно)метил)трицикло[3.3.0.0.3,7]октан-1-карбоксилат (35a):

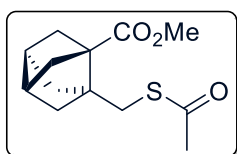
Сполука 1.38 (9.6 г, 41.4 ммоль) була розчинена в DCM (~200 мл). До одержаної суспензії було послідовно додано TEA (6.9 мл, 49.7 ммоль) та Boc₂O (10.9 г, 49.7 ммоль). Одержана суміш перемішувалась за температури оточуючого середовища упродовж 18 годин. Після чого, одержану суміш було промито водою (2x100 мл), органічний шар було відділено, осушено над безводним Na₂SO₄, а леткі компоненти було упарено за зниженого тиску. Сполука **35a** була одержана у вигляді в'язкої маслоподібної рідини (Вихід = 12.2 g, кількісний). Т.к. (1 mm Hg) = 99-120 °С. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.03 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.46 (m, 2 H), 1.43 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 55.69, 54.48, 51.85, 50.93, 49.71, 41.78, 37.01, 28.56.



(1s,3R,5r,7S)-5-

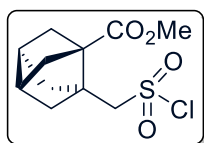
(((третбутоксикарбоніл)аміно)метил)трицикло[3.3.0.0.3,7]октан-1-карбонова кислота(36):

Розчин сполуки **35a** (11,65 г, 39.4 ммоль) у суміші MeOH (250 мл) та води (80мл) перемішувався з гідроксидом натрію (2.4 г, 59.4 ммоль) протягом 24 годин при 30°C. Потім реакційна маса була охолоджена до кімнатної температури, леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску (температура нагрівальної бані підтримувалась на рівні не вищим за ~30°C), залишок після упарювання розбавлено водою (400 мл), підкислено за допомогою 15% водного розчину NaHSO₄ до рН~2, проекстраговано за допомогою МТВЕ (3×200 мл). Об'єднані органічні екстракти було промито водою (3x200 мл), насиченим розчином хлориду натрія (100 мл), після чого, органічний шар було відділено, осушено над безводним сульфатом натрія, леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску (температура нагрівальної бані підтримувалась на рівні не вищим за ~30°C). Сполука **36** була одержана у вигляді бежевої твердої речовини (Вихід = 11.1 г, 99 %). М.р. = 135 °С. ¹H NMR (500 MHz, DMSO₆) δ 12.12 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.50 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO₆) δ 175.39, 155.78, 77.48, 54.31, 54.20, 49.79, 49.0, 40.86, 36.24, 28.24. LC/MS [M⁺] = 281.1



Метил (1s,3R,5r,7S)-5-(тіоацетоксиметил)трицикло[3.3.0.0.3,7]октан-1-карбоксилат (34):

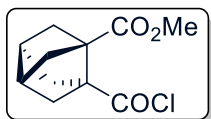
Розчин сполуки **32** (20 г, 72.9 ммоль) у ДМФА (300 мл) перемішувався із тіоацетатом калія (25 г, 218.7 ммоль) та йодидом натрію (10.9 г, 72.9 ммоль) протягом 48-72 годин при 80°C. Після чого, реакційна маса була охолоджена до кімнатної температури, розбавлена водою (400 мл) і проекстрагована за допомогою метил-трет-бутилового етеру (3×200 мл). Об'єднані органічні екстракти було промито водою (3×200 мл), насиченим розчином хлориду натрію (100 мл), після чого, органічний шар було відділено, осушено над безводним Na₂SO₄ леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску (температура нагрівальної бані підтримувалась на рівні не вищим за ~30°C), Сполука **34** була одержана у вигляді жовтої маслоподібної рідини. (Вихід = 16 г, ~87 % (~85% чистоти, дана сполука не була додатково очищена, а була охарактеризована та використовувалась із такою чистотою в наступній стадії). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.72 (s, 3H), 3.35 (m, 2 H), 2.37 (s, 2 H), 2.32 (s, 3H), 1.79-1.75 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.42 (m, 2H).



Метил (1r,3R,5s,7S)-5-((хлоросульфоніл)метил)трицикло[3.3.0.0.3,7]октан-1-карбоксилат (37):

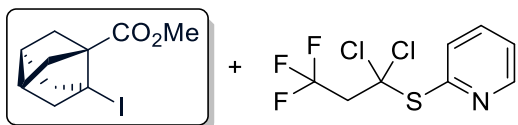
До охолодженого до 0°C розчину сполуки **34** (16 г, 62,9 ммоль) у суміші MeCN/вода (500 мл, 400(MeCN/(100(H₂O) з 10 мл 37% водного розчину HCl, NCS (33,6 г, 251,6 ммоль) було додавано до охолодженої реакційної маси порціями, підтримуючи внутрішню температуру нижче 10°C. Після повного додавання реагента, реакційну суміш було нагріто до температури навколишнього середовища і залишено перемішуватись протягом 1 години (проходження реакції контролювалось за допомогою методу ТШХ). Реакційну масу було розбавлено водою (500 мл) і проекстраговано за допомогою метил-трет-бутилового етеру (5×200 мл). Об'єднані органічні екстракти було промито водою (5×200 мл), насиченим розчином хлориду

натрія (2×100 мл), осушували над безводним Na₂SO₄ і концентрували за зниженого тиску. Продукт реакції, сполуку 37, було кристалізовано з гексану. Одержана речовина мала вигляд білої твердої речовини (вихід = 13.8 г, 78.7%). Т.пл. = 74 °С. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.45 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.49 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 6H), 1.76 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.24, 69.11, 56.25, 52.06, 51.41, 50.92, 49.55, 37.04.



Метил (1r,3R,5s,7S)-5-(хлорокарбоніл)трицикло[3.3.0.0.3,7]октан-1-карбоксилат (40):

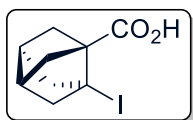
До розчину сполуки 30 (20 г, 95,1 ммоль) у DCM (300 мл) було додано оксалілхлорид (14,5 г, 114,2 ммоль), а потім краплю DMF. Одержана суміш перемішувалась протягом 3 годин за кімнатної температури. Після чого, розчин було упарено на ротаційному випаровувачі за зниженого тиску, повторно розчиняли в DCM (200 мл) та повторно концентрували за зниженого тиску, щоб видалити залишковий оксалілхлорид. Вихід вважали кількісним, а одержаний продукт (40) використовували далі в наступній стадії без додаткових обробок та очищення. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.73 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 4H), 1.94-1.88 (m, 4H).



Метил (1s,3R,5s,7S)-5-йодотрицикло[3.3.0.0.3,7]октан-1-карбоксилат (42):

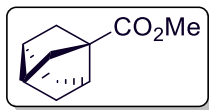
Свіжоперетерту натрієву сіль 2-меркаптопіридин-N-оксиду (Barton's salt, BS) (4,6 г, 30,9 ммоль), DMAP (29 мг, 0,238 ммоль) і 2,2,2-трифторойодетан (25 г, 118,9 ммоль) було суспендовано в безводному DCM (200 мл) і нагріто до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері аргону. Свіжоприготований хлорангідрид кислоти 40 (23,8 ммоль) було розчинено в безводному DCM (50 мл) і повільно по краплях додано до вище наведеної суміші. Під час прикапування реакційна суміш також додатково

опромінювалась за допомогою вольфрамової лампи розжарювання (200W). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником (3 години) суспензію було промито водою (3×50 мл), осушено над безводним Na₂SO₄, та упарено на ротаційному випаровувачі за зниженого тиску. Отриману речовину ідентифікували як суміш очікуваної сполуки сполуки 42 і продукту перетворення 2-меркаптопіридин-N-оксиду (імовірно 2-[(1,1-дихлор-3,3,3-трифторпропіл)сульфаніл]піридину. Одержана суміш була використана далі без додаткової очистки внаслідок несподівано близьких властивостей двої вище наведених сполук. (близька розрахункова температура кипіння та однаковий час утримування/виходу на хроматографічній колонці) Вихід = 13.85g, у вигляді суміші 50/50 двох сполук. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.78 (s, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).



(1s,3R,5s,7S)-5-йодотрицикло[3.3.0.0.3,7]октан-1-карбонова кислота(43):
 До розчину сполуки 42 (40,6 г суміші, описаної вище, що містить ~72 ммоль сполуки 42) у MeOH (330 мл) було додано гідроксид натрію (8,6 г, 214 ммоль). Одержана суміш перемішувалась протягом 24 годин за кімнатної температури. Після чого, леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску (температура нагрівальної бані підтримувалась на рівні не вищим за ~30°C) залишок було розбавлено водою (400 мл), та підкислено за допомогою NaHSO₄ до pH~2. Одержаний водний розчин було проекстраговано за допомогою MTBE (3×200 мл). Об'єднані органічні екстракти було промито водою (3x200 мл), насиченим водним розчином хлориду натрія (100 мл), органічний шар було відділено осушено над безводним Na₂SO₄ і упарено за зниженого тиску (температура нагрівальної бані ~30°C). Одержана сполука 43 мала вигляд жовтої твердої речовини. (Вихід = 16.6 г, 85.5%). М.р. = 131 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ

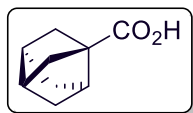
2.31 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.70 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 178.8, 59.7, 59.35, 49.02, 37.88, 33.61. GC/MS [M^+] = 278.0



Метил (1s,3R,5s,7S)-трицикло[3.3.0.0.3,7]октан-1-карбоксилат (51):

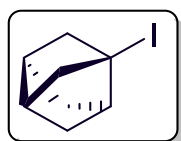
Висушену в сушильній шафі чотиригорлу круглодонну колбу об'ємом 500 мл, крапельну лійку з компенсатором тиску об'ємом 125 мл і зворотний холодильник, оснащений перехідником для входу газу та з'єднаний із подвійним колектором, заповнили хлороформом (170 мл), 1-гідроксипіридин-2(1H)-тіон-натрієвою сіллю (18,5 г, 123,7 ммоль, 1,2 екв.) і 4-N,N-диметиламінопіридин (116 мг, 0,951 ммоль, 0,01 екв.), у результаті чого утворилася бежева суспензія. У крапельну воронку було поміщено свіжоприготовану сполуку **40** (21,8 г, 95,1 ммоль, 1,0 екв.), а потім хлороформ (70 мл). В атмосфері аргону, реакційну посудину було нагріто до кипіння зі зворотним холодильником. Така суміш перемішувалась протягом 30 хвилин (баня з силіконовою олією, ПМС-100, зовнішня температура бані 80 °С, внутрішня температура 57 °С) і потім по краплях було додавано розчин хлорангідриду **40** протягом 30 хвилин із супутнім опроміненням вольфрамовою лампою (200 W). Реакційна суміш залишалась суспензією, яка поступово ставала жовтою після додавання **40**. Після додаткових 30 хвилин перемішування утворювалася помаранчева суспензія. Після чого, нагрівання та опромінення було припинено, а отриманій оранжево-коричневій суспензії давали охолонути до кімнатної температури. Одержану суміш було перенесено в ділільну лійку об'ємом 500 мл, що містить 1M HCl (100 мл) і DCM (100 мл). Водний шар було відокремлено та додатково проекстраговано DCM (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти було промито водою (3x200 мл), насиченим водним розчином хлориду натрія (100 мл), органічний шар було відділено осушено над безводним Na_2SO_4 і упарено за зниженого тиску (температура нагрівальної бані ~30°C). Речовина **51**, одержана за цією

процедурою, була достатньо чистою для наступної стадії (вихід = 12,5 г 79,4 %). Аналітичний зразок було очищено за допомогою вакуумної перегонки, використовуючи масляний насос (~1 мм рт. ст.). Т.к. (1 мм рт. ст.) = 34-38°C ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.69 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 2H) 1.43 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 176.32, 52.04, 51.64, 51.10, 46.91, 37.13. GC/MS [M^+] = 166.1



(1s,3R,5s,7S)-трицикло[3.3.0.03,7]октан-1-карбонова кислота (52):

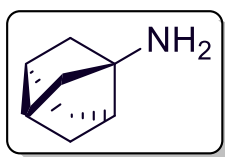
Розчин сполуки **51** (12.5 г, 75.2 ммоль) у суміші MeOH (330 мл) та води (50мл) перемішувався з гідроксидом натрію (6 г, 150.4 ммоль) протягом 24 годин при 30°C. Потім реакційна маса була охолоджена до кімнатної температури, леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску (температура нагрівальної бані підтримувалась на рівні не вищим за ~30°C), залишок після упарювання розбавлено водою (200 мл), підкислено за допомогою 15% водного розчину NaHSO_4 до pH~2, проекстраговано за допомогою МТВЕ (3×200 мл). Об'єднані органічні екстракти було промито водою (3x200 мл), насиченим розчином хлориду натрія (100 мл), після чого, органічний шар було відділено, осушено над безводним сульфатом натрія леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску (температура нагрівальної бані підтримувалась на рівні не вищим за ~30°C). Сполука **52** була одержана у вигляді бежевої твердої речовини (Вихід = 11 г, 97 %) Т.пл. = 83 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.70 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.45 (m, 2H). GC/MS [M^+] = 152.0.



(1s,3R,5s,7S)-1-йодотрицикло[3.3.0.03,7]октан (55a):

До розчину сполуки **52** (9.5 г, 62.4 ммоль) в DCM (250 мл), було додано оксаліл хлорид (9.5 г, 74.9 ммоль), а слідом - краплю DMF. Утворений розчин перемішувався упродовж 3 годин за кімнатної температури. Після чого леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску (температура нагрівальної бані підтримувалась на рівні не вищим за $\sim 30^{\circ}\text{C}$), та переупарено із DCM (2x100мл). Вихід одержаної сполуки було розраховано як кількісний.

Свіжоперетерту натрієву сіль 2-меркаптопіридин-N-оксиду (Barton's salt, BS) (11.2 г, 74.9 ммоль), DMAP (76 мг, 0.62 ммоль) і 2,2,2-трифторйодостан (65.5 г, 312 ммоль) було суспендовано в безводному DCM (350 мл) і нагріто до кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері аргону. Свіжоприготований хлорангідрид кислоти **52a** (62.4 ммоль) було розчинено в безводному DCM (50 мл) і повільно по краплях додано до вище наведеної суміші. Під час прикапування реакційна суміш також додатково опромінювалась за допомогою вольфрамової лампи розжарювання (200W). Після кип'ятіння зі зворотним холодильником (3 години) суспензію було промито водою (3x50 мл), осушено над безводним Na_2SO_4 , та упарено на ротаційному випаровувачі за зниженого тиску. Одержану сполуку було очищено за допомогою прямофазної флеш-хроматографії, використовуючи гексан в якості елюента. Сполуку **55a** було одержано у вигляді безбарвної рідини. Вихід = 13.1г, 90%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.62 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.33 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 59.31, 49.88, 47.12, 36.63, 30.54. GC/MS [M^+] = 234.0.



(1s,3R,5s,7S)-трицикло[3.3.0.0.3,7]октан-1-амін (54):

До розчину кислоти **52** (13 г, 85.4 ммоль) у толуені (200 мл) було додано триетиламін (10.37 г, 102.5 ммоль), а потім DPPA (28.2 г, 102.5 ммоль). Суміш було нагріто до $\sim 100^{\circ}\text{C}$ і залишено перемішуватись упродовж 3 годин

до припинення виділення N₂. Потім одержану суміш було охолоджено до кімнатної температури, розбавлено концентрованою HCl (~150 мл) і доведено до кипіння зі зворотним холодильником. Одержана суміш перемішувалась протягом ~2 годин, доки не припинилося видиме виділення CO₂. Після цього одержану реакційну масу було охолоджено до кімнатної температури, толуен було відокремлено, водний шар промито толуеном (2×100 мл), до водного розчину було додано NaOH(гран.) до тих пір, поки рН~12-13 та проекстраговано МТВЕ (4×200 мл). Об'єднані органічні екстракти було промито водою, насиченим розчином хлориду натрія (100 мл), після чого, органічний шар було відділено, осушено над безводним сульфатом натрія, леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску (температура нагрівальної бані підтримувалась на рівні не вищим за ~30°C). Одержаний залишок після упарювання було розчинено в насиченому розчині HCl в 1,4-діоксані леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску, а залишок додатково відсушено від залишкових кількостей розчинника, використовуючи масляний насос (~1 мбар). Сполука **54** була одержана у вигляді гідрохлориду відповідного аміну. Вихід =10.5 г, 77%.

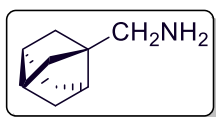
¹H NMR (500 MHz, DMSO₆) δ 8.66 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.56 (m, 4H), 1.42 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO₆) δ 59.56, 49.12, 45.92, 40.96, 35.46, 29.71. LC/MS [M⁺+H] = 124.2



(1s,3R,5s,7S)-трицикло[3.3.0.0.3,7]октан-1-карбоксамід (53a):

До розчину сполуки **52** (13 г, 85.4 ммоль) у ТГФ (250 мл) порціями додавали CDI (карбоніл диімідазол) (16.6 г, 102.5 ммоль) (спостерігається інтенсивне виділення газу). Одержана суміш була нагріта до 45°C і перемішувалась за даних умов протягом 1 години. Після чого, одержаний розчин було охолоджено до кімнатної температури і розбавлено водним розчином

гідроксиду амонія (100 мл). Одержана суміш перемішувалась протягом додаткових 18 годин за кімнатної температури. Після чого, леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску, залишок було підкислено за допомогою NaHSO_4 (10%, водн.) і проекстраговано Етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні екстракти було промито водою, насиченим розчином хлориду натрія (100 мл), після чого, органічний шар було відділено, осушено над безводним сульфатом натрія, леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску. Сполука **53a** була одержана у вигляді білої твердої речовини. Вихід = 11.05 г, 85.6 % Т.Пл. = 155-200 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO_6) δ 176.06, 53.16, 50.22, 46.39, 40.95, 36.60.



((1s,3R,5s,7S)-трицикло[3.3.0.0.3,7]октан-1-іл)метанамін (53):

До охолодженої до 0°C суспензії LiAlH_4 (5.52 г, 145.5 ммоль) в атмосфері аргону порціями було додано сполуку **53a** (11 г, 72.8 ммоль) (дана сполука має низьку розчинність у ТГФ). Одержана суміш перемішувалась протягом 12 годин при 45°C в атмосфері аргону. Після чого, реакційна маса була охолоджена до 0°C, обережно нейтралізована (по краплях) розчином KOH (10%, водн.), нерозчинний осад було відфільтровано, додатково промито на фільтрі ТГФ (3×100 мл), а фільтрат було упарено за зниженого тиску, залишок після упарювання було проекстраговано диетиловим етером (3×200 мл), об'єднані органічні екстракти було промито водою, насиченим розчином хлориду натрія (100 мл), після чого, органічний шар було відділено, осушено над безводним сульфатом натрія, леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску (температура нагрівальної бані підтримувалась на рівні не вищим за $\sim 30^\circ\text{C}$). Одержаний залишок після упарювання було розчинено в насиченому розчині HCl в 1,4-

діоксані леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску, а залишок додатково відсушено від залишкових кількостей розчинника, використовуючи масляний насос (~1 мбар). Сполука **53** була одержана у вигляді гідрохлориду відповідного аміну. Вихід = 11.4 г, 90.1%.

(yield = 11.4 g, 90.1 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO_6) δ 8.09 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.45-1.33 (m, 8H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO_6) δ 49.25, 47.33, 46.55, 41.33, 39.23, 36.46.

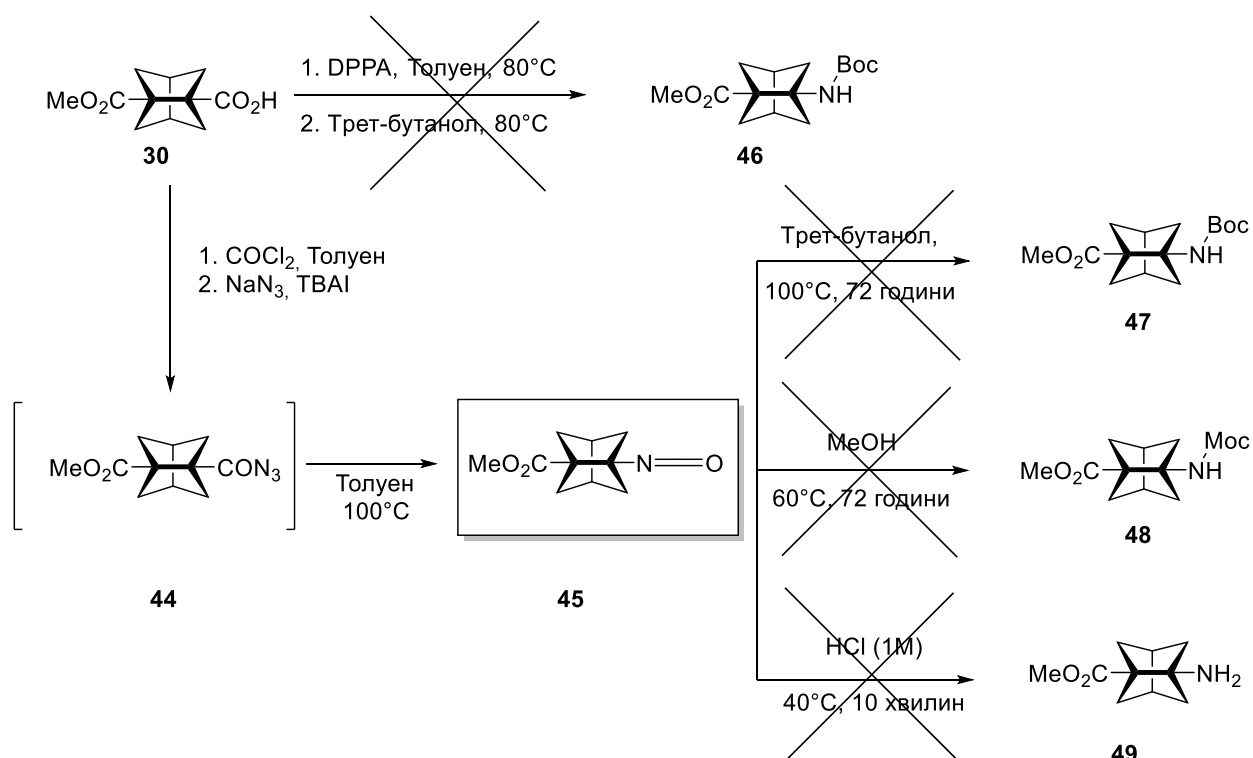


Схема 5.3. Приготування ізоціанату 45 та його подальші перетворення

Метил (1*r*,3*R*,5*s*,7*S*)-5-ізоціанатотрицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1-карбоксилат (45):

Сполука **30** (500 мг, 2.38 ммоль) була розчинена в 10 мл ацетону, одержаний розчин було охолоджено до -10°C . До одержаного розчину було додано триетиламін (0.43 мл, 3,1 ммоль) етилхлорформіату (310 мг, 2,9 ммоль) послідовно. Після перемішування протягом 30 хвилин при -10°C до суміші було по краплях додано розчин азиду натрію (241 мг, 3.7 ммоль) у 5 мл дистильованої води. Одержана суміш перемішувалась ще 30 хвилин, після чого її було розбавлено крижаною водою (50 мл). Одержаний ацилазид було проекстраговано охолодженим толуолом (3×15 мл) і осушено над безводним Na_2SO_4 при температурі від -10 до -20°C . Одержаний розчин по краплях додавався в нагріту (100°C) колбу, оснащену зворотним холодильником і воронкою для прикапування із компенсатором тиску. Реакційна суміш була нагріта до кипіння і перемішувалась за таких умов зі зворотним

холодильником до припинення виділення N_2 . Аліквота була упарена за зниженого тиску та проаналізована за допомогою методу 1H ЯМР спектроскопії, який показав наявність чистої сполуки **45** в одержаному розчині. Відповідний ізоціанат використовувався у вигляді розчину в толуені, вихід було прийнято за кількісний. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.79 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 1.93 (m 4H), 1.81 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).

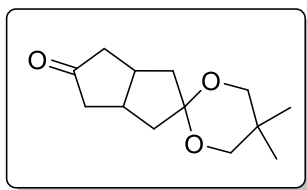
Метил(1r,3R,5s,7S)-5((алкоксикарбоніл)аміно)трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1-карбоксилат (47,48):

Дві ідентичні частини розчину, описаного раніше, що містять по ~50 мг, 0.235 ммоль сполуки **45** було (паралельно) оброблено трет-бутиловим спиртом (72 години, 100°C), та метанолом (72 години, кип'ятіння). Аналіз обох реакційних сумішей після зазначеного часу показав наявність лише вихідного ізоціанату та відсутність очікуваних продуктів реакцій.

Спроба одержати метил(1r,3R,5s,7S)-5-амінотрицикло[3.3.0.0^{3,7}]октан-1-карбоксилат (49):

Частину розчину, описаного раніше, що містять по ~50 мг, 0.235 ммоль сполуки **45** було оброблено розчином соляної кислоти (1мл конц, ~37м%). Однак, замість очікуваної сполуки **49**, було одержано сполуку **50**, у вигляді суміші двох діастереомерів, що не було розділено, очищено та характеризувано окремо (Вихід = 43 мг, близький до кількісного). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68 (s, 3H), 3.01-2.87 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.53-2.34 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 3H). GC/MS [M^+] = 182.05

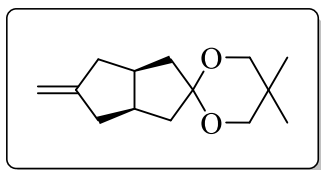
5.4. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 4



5',5'-диметилтетрагідро-1H-спіро[пентален-2,2'-[1,3]діоксан]-5(3H)-он (56)

Сполука **1** (30 г, 217.124 ммоль), 2,2-диметилпропандиол-1,3 (22.6 г, 217.12 ммоль) та ПТСК (пара-толіл сульфокислота) (1.87 г, 0.05 екв) були розчинені в толуені (500мл). Одержана суміш була нагріта до 130°C та перемішувалась за цієї температури із насадкою Діна-Старка. Після 3 годин, одержана реакційна маса була охолоджена до кімнатної температури, промита розчином Na₂CO₃(200ml, 10% водн.). Водний розчин було проекстраговано Етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні екстракти було промито водою, насиченим розчином хлориду натрію (100 мл), після чого, органічний шар було відділено, осушено над безводним сульфатом натрію, леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску. Одержану речовину було очищено за допомогою прямофазної флеш-хроматографії, використовуючи градієнт концентрації (0-100%) етилацетату в гексані. Сполука **56** була одержана у вигляді білої твердої речовини. Вихід = 41.7 г, 85.6%

Т.Пл. = 42..46С, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.50 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 0.96 (s, 6H)., ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 220.1, 109.5, 72.2, 72.1, 44.5, 41.2, 36.8, 30.1, 22.4., MS(m/z): C₁₃H₂₀O₃[M+•]:224.1.

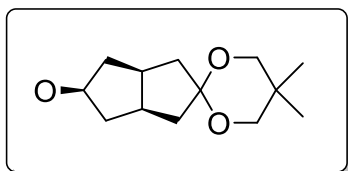


(3aR,6aS)-5',5'-диметил-5-метиленгексагідро-1H-спіро[пентален-2,2'-[1,3]діоксан] (57)

Сполуку **56** (41.7 г, 185.91 ммоль) було розчинено в ТГФ (300 мл) і додано по краплях до охолодженої до 0°C суспензії свіжоприготованого метилентрифенілфосфорану (приготовленого з 122,7г метилтрифенілфосфоній йодиду (1,5 екв.) і 31,3 г калій трет-бутилату (1,5 екв.)). Після завершення прикапування, суміш була нагріта до кімнатної температури і перемішувалась при таких умовах упродовж 18 годин.

Одержану суміш було упарено за зниженого тиску, залишок оброблено водою (300 мл) і проекстраговано метил-трет-бутиловим етером (3×250 мл). Об'єднані органічні екстракти було осушено над безводним Na₂SO₄ і упарено за зниженого тиску. Залишок після упарювання було розчинено в метил-трет-бутиловому етері та пропущено крізь шар сілікагелю, Сполука **57** не була повністю очищена та характеризувалась і використовувалась далі у вигляді суміші ~1:1 із трифенілфосфін оксидом. Вихід (розрахунковий, виходячи із зазначеної суміші) = 37.4 г, 90.8%

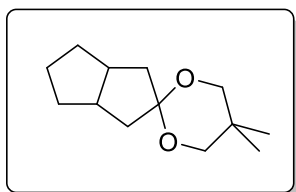
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.79 (s, 2H), 3.44 (dd, J = 16.9, 6.7 Hz, 5H), 2.57 - 2.47 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.1 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 3H), 1.53 - 1.41 (m, 3H), 0.93 (d, J = 7 Hz, 8H)



(3aR,5s,6aS)-5',5'- диметил-5-метиленгексагідро-1H-спіро[пентален-2,2'-[1,3]діоксан]-5-ол (62)

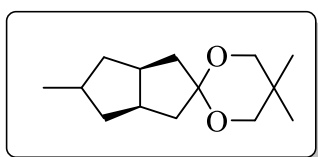
Сполука **56** (15г, 66.87 ммоль), була розчинена в ТГФ (300 мл). Одержаний розчин було охолоджено до -20...-30°C. Після чого, NaBH₄ (2.541г, 66.87 ммоль) було додано порціями, підтримуючи температуру реакційної суміші нижче -20°C. Після повного додавання, реакційну суміш було повільно нагріто до кімнатної температури та залишено перемішуватись упродовж ночі. Після чого, одержану суміш було упарено за зниженого тиску, залишок оброблено NH₄Cl(200 мл, 15% водний розчин) та проекстраговано метил-трет-бутиловим етером(3x250mL). Об'єднані органічні екстракти було осушено над безводним Na₂SO₄ і упарено за зниженого тиску Сполука **62** була одержана у вигляді білої кристалічної речовини. Вихід = 11.86 г, 79% Т.пл. 61; MS m/z (ESI): 227.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.18 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 0.96 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 110.48, 75.58,

74.72, 72.18, 71.91, 71.59, 45.56, 42.93, 42.45, 40.80, 38.56, 37.76, 36.44, 30.07, 22.51, 21.32.



5',5'-диметилгексагідро-1Н-спіро[пентален-2,2'-[1,3]діоксан] (58)

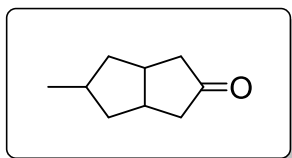
Сполука **58** (10 г, 44.54 ммоль) була розчинена в етилен гліколі (40 мл) після чого, 4 еквіваленти гідразин гідрату (8.9 г) було додано. Дана суміш перемішувалась упродовж 2 годин при 90°C, після чого до неї було додано КОН (9.98 г, 178.16 ммоль 4 екв). Одержана суміш була нагріта до 150°C та перемішувалась за даних умов упродовж 1 години (спостерігається інтенсивне виділення азоту). Після чого, суміш була охолоджена до кімнатної температури та розбавлена водою (100 мл). Водна суміш була проекстрагована н метил-трет-бутиловим етером (3x100 мл). Об'єднані органічні екстракти було осушено над безводним Na₂SO₄ і упарено за зниженого тиску. Залишок після упарювання містив (за даними 1Н ЯМР) очікуваний продукт, етилен гліколь та продукт зняття кеталевого захисту. Одержана суміш була використана у наступній стадії без додаткового очищення та характеристизації.



(3aR,6aS)-5,5',5'-триметилгексагідро-1Н-спіро[пентален-2,2'-[1,3]діоксан] (58)

Сполука **57** (5 г, 22.3 ммоль), була розчинена в метанолі (100мл). Паладій на активованому вугіллі (0.5 г, 10м%) було додано до цього розчину, а одержана суміш була дегазована за допомогою водню. Одержана суміш перемішувалась упродовж 18 годин в атмосфері водню (тиск резинової кульки). Після чого, каталізатор було відфільтровано та додатково промито

на фільтрі метанолом (20 мл), а фільтрат упарено за зниженого тиску. Одержаний після упарювання продукт не було очищено та було використано далі без додаткової характеристики. (1H ЯМР спектр містив суміш очікуваного продукту із продуктом зняття кеталевого захисту) Вихід було розраховано як кількісний. (~5.1 г)

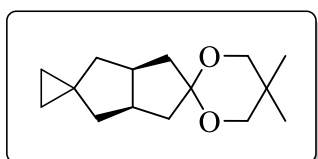


5-метилгексагідропентален-2(1H)-он (59)

Сполука **58** (5.1 г, у вигляді суміші, що описана вище) була розчинена в суміші ТГФ (100 мл) та води (100 мл). До одержаного розчину було додано концентрований водний розчин соляної кислоти (10 мл, 37%), та 0.91g LiCl(22 ммоль). Після додавання, одержана суміш перемішувалась упродовж 18 годин за кімнатної температури. Леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску, а залишок було проекстраговано метил-трет-бутиловим етером (3x150 мл). Об'єднані органічні екстракти було осушено над безводним Na₂SO₄ і упарено за зниженого тиску. Залишок після упарювання було очищено за допомогою прямофазної флеш-хроматографії, використовуючи градієнт концентрації метил-трет-бутилового етеру в гексані (0-100%) в якості елюенту. Сполука **59** була одержана у вигляді масла без кольору. Вихід = 3.1 г, 95%

MS m/z (ESI): 138 (M⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.84- 2.71 (m, 3H), 2.53-2.46 (m, 3H), 2.19- 2.00(m, 7H), 1.63-1.55(m, 1H), 1.05-0.95(m, 7H).

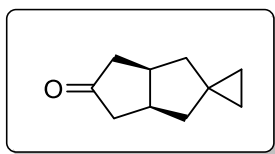
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 221.82 45.29, 44.91, 43, 42.46 - 42.09, 39.67, 39.07, 38.61, 36.3, 20.12 - 19.88.



(3a'R,6a'S)-5'',5''-диметилтетрагідро-1'H,3'H-диспіро[циклопропан-1,2'-пентален-5',2''-[1,3]діоксан] (60)

Сполука **57** (37.4 г, 168.2 ммоль), була розчинена в розчині, що містить свіжоприготований діазометан (концентрація, орієнтовно 1М) в дихлорометані (250 мл). Одержана суміш перемішувалась у присутності Pd(OAc)₂ (0.1 екв) упродовж 18 годин. Після того, як надлишок діазометану було обережно нейтралізовано, розчину було упарено за зниженого тиску, а залишок було перерозчинено в дихлорометані та пропущено крізь шар сілікагелю, використовуючи метил-трет-бутиловий етер в якості елюенту. Після упарювання фільтрату, сполука **60** була одержана в неочищеному вигляді та використана далі без додаткової обробки. Вихід = 35.7 г, приблизно 95%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.51-3.49(m, 4H), 2.87 (br s, 3H), 2.63-2.47(m, 5H), 2.35(m, 1H), 2.22-2.17(m, 3H), 1.96-1.91(dd, 3H), 1.82-1.62(ddd, 3H), 1.46-1.42(dd 3H), 1.30-1.27(dd 3H), 0.94(s, 6H), 0.52-0.29(m, 8H).

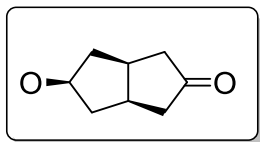


**(3a'R,6a'S)-тетрагідро-1'Н-спіро[циклопропан-1,2'-пентален]-5'(3'Н)-он
(61)**

Сполука **60** (35.7 г, 160 ммоль у вигляді суміші, що описана вище) була розчинена в суміші ТГФ (300 мл) та води (300 мл). До одержаного розчину було додано концентрований водний розчин соляної кислоти (50 мл, 37м%), та 0.91g LiCl(22 ммоль). Після додавання, одержана суміш перемішувалась упродовж 18 годин за кімнатної температури. Леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску, а залишок було проекстраговано метил-трет-бутиловим етером (3x350 мл). Об'єднані органічні екстракти було осушено над безводним Na₂SO₄ і упарено за зниженого тиску. Залишок після упарювання було очищено за допомогою прямофазної флеш-хроматографії, використовуючи градієнт концентрації метил-трет-бутилового етеру в гексані (0-100%) в якості

елюенту. Сполука **60** була одержана у вигляді масла без кольору. Вихід = 21.1 г, 88%

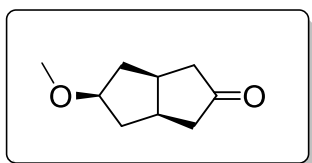
m/z (ESI) =150.1; ^1H NMR (400 MHz) δ : 0.38-0.47, 0.47-0.55 (m, m, 2H each), 2.3 (dd, 2H), 1.92 (dd, 2H), 2.16 (dd, 2H), 2.48 (dd, 2H), 2.87 (m, 2H).



(3aR,5s,6aS)-5-гідроксигексагідропентален-2(1H)-он (63)

Сполука **62** (11.86 г, 52.47 ммоль) була розчинена в суміші ТГФ (100 мл) та води (100 мл). До одержаного розчину було додано концентрований водний розчин соляної кислоти (15 мл, 37м%). Після додавання, одержана суміш перемішувалась упродовж 18 годин за кімнатної температури. Леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску, а залишок було проекстраговано метил-трет-бутиловим етером (3x350 мл). Об'єднані органічні екстракти було осушено над безводним Na_2SO_4 і упарено за зниженого тиску. Залишок після упарювання було очищено за допомогою прямофазної флеш-хроматографії, використовуючи градієнт концентрації метил-трет-бутилового етеру в гексані (0-100%) в якості елюенту. Сполука **63** була одержана у вигляді кристалічної речовини без кольору. Вихід = 6.12 г, 83.3%

Т.пл.=41..45С; m/z (ESI) 140; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.38 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.59 (m, 2H). ^{13}C NMR (50.3 MHz, CDCl_3) 221.1, 74.7, 45.6, 42.9, 37.7

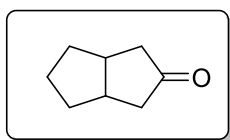


(3aR,5s,6aS)-5-метоксигексагідропентален-2(1H)-он (64)

Сполука **63** (2 г, 14.3 ммоль) була розчинена в ацетонітрилі (40 мл). Після чого, карбонат калію (2.92 г, 21.45 ммоль) та метилйодид (3.05 г, 21.45 ммоль) було додано. Одержана суміш перемішувалась упродовж 18 годин

при 40°C. Після чого, реакційну суміш було охолоджено до кімнатної температури, нерозчинний неорганічний залишок було відфільтровано, промито додатковою порцією ацетонітрилу на фільтрі. Фільтрат було упарено за зниженого тиску, залишок після упарювання було перерозчинено в метил-трет-бутиловому етері та відфільтровано через шар сілікагелю. Фільтрат було упарено за зниженого тиску. Сполука **64** була одержана у вигляді маслоподібної рідини без кольору. Вихід = 2.01 г, 91.4%

MS m/z (ESI): 154 (M+); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.88(m, 1H), 3.24(S, 3H), 2.78-2.75(m, 2H), 2.53- 2.48(dd, 2H), 2.23-2.18(dd,2H), 2.12- 2.05(m, 2H), 1.67- 1.63(m,2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 220.46, 83.61, 56.39, 45.25, 39.19, 37.74.



Гексагідропентален-2(1H)-он (**66**)

Сполука (**65**) (11.86 г, 52.47 ммоль) була розчинена в суміші ТГФ (100 мл) та води (100 мл). До одержаного розчину було додано концентрований водний розчин соляної кислоти (15 мл, 37м%). Після додавання, одержана суміш перемішувалась упродовж 18 годин за кімнатної температури. Леткі компоненти було упарено за допомогою ротаційного випаровувача за зниженого тиску, а залишок було проекстраговано метил-трет-бутиловим етером (3x350 мл). Об'єднані органічні екстракти було осушено над безводним Na₂SO₄ і упарено за зниженого тиску. Залишок після упарювання було очищено за допомогою прямофазної флеш-хроматографії, використовуючи градієнт концентрації метил-трет-бутилового етеру в гексані (0-100%) в якості елюенту. Сполука **66** була одержана у вигляді маслоподібної рідини без кольору. Вихід = 6.12 г, 83.3%

MS(m/z):calculated for C₈H₁₂O₁[M+•]: 124.1, found:124.1

^1H NMR (501 MHz, CDCl_3) δ 2.78–2.64 (m, 2H), 2.54–2.38 (m, 2H), 2.06–1.90 (m, 4H), 1.79 (tdd, $J=13.6, 7.6, 6.1$ Hz, 1H), 1.71–1.60 (m, 1H), 1.43 (dtd, $J=12.6, 7.3, 4.9$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 220.4, 44.6, 39.7, 33.4, 22.5.

ВИСНОВКИ

Проведено теоретичне узагальнення та експериментальне вирішення наукової задачі, що полягає в розробці препаративних масштабованих підходів до синтезу функціоналізованих похідних трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану а також трицикло[3.3.1.0^{2,7}]нонану.

1. Досліджено механістичні особливості утворення трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанового структурного елемента шляхом йон-радикальної циклізації. Запропоновані теоретичні аспекти було досліджено низкою емпіричних та теоретичних методів.

2. На основі одержаних результатів механістичних досліджень було здійснено оптимізацію методів синтезу відповідних похідних біснарадамантану, що дозволило підвищити масштабованість ключових стадій у 10-100 разів відносно даних, що наявні в літературних джерелах.

3. Одержані результати механістичних досліджень дозволили розробити метод синтезу похідних трицикло[3.3.1.0^{2,7}]нонану, що є вкрай малопредставленим в літературі об'єктом, в мультиграмових кількостях.

4. Розроблено препаративні масштабовані підходи до дериватизації одержаних ключових білдинг-блоків на основі трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октану, що включають в себе можливість синтезувати як біфункціональні так і монофункціональні похідні, що можуть бути ефективно використані як можливі біоізостерні заміни для орто-дизаміщених бензенів.

5. Розроблено препаративні масштабовані підходи до дериватизації похідних біцикло[3.3.0]октану, як потенційних біологічно активних сполук у проектах з пошуку нових лікарських засобів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

-
- 1 Davies, W. L., Grunert, R. R., Haff, R. F., McGahen, J. W., Neumayer, E. M., Paulshock, M., ... Hoffmann, C. E. (1964). Antiviral Activity of 1-Adamantanamine (Amantadine). *Science*, 144(3620), 862–863. doi:10.1126/science.144.3620.862
 - 2 Maassab, H. F., & Cochran, K. W. (1964). Rubella Virus: Inhibition in vitro by Amantadine Hydrochloride. *Science*, 145(3639), 1443–1444. doi:10.1126/science.145.3639.1443
 - 3 Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 3292.
 - 4 Landa, S.; Machacek, V. *Collect. Czech. Chem. C.* 1933, 5, 1.
 - 5 Prelog, V.; Seiwerth, R. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* 1941, 74B, 1644.
 - 6 Webber, W. C.; Harthoorn, P. A. Chlorinated and brominated polycyclic hydrocarbons. Br. Patent Appl. 819240, Sep 02, 1959.
 - 7 O. W. Webster and L. H. Sommer, *J. Org. Chem.* 1964, 29, 10, 3103–3105
 - 8 Freeman P. K. Two novel tetracyclo-octanes/ P. K. Freeman, V. N. Rao, G. E. Bigam// *Chemical Communications (London)*.- 1965.- № 1965.- C. 511-512.
 - 9 Peter K. Freeman, Timothy D. Ziebarth, and V. N. Mallikarjuna Rao *J. Org. Chem.* 1973, 38, 22, 3823–3828
 - 10 Masao Nakazaki, Koichiro Naemura and Nobumasa Arashiba. Synthesis and absolute configuration of (–)-bisnoradamantan-2-one [(–)-tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-2-one] *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, Issue 17, 1976
 - 11 Gleiter, R., & Kissler, B. (1987). 2,4-Dimethylenetricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane and 2,9-dimethylene-tricyclo[4.3.0.0^{3,8}]nonane. *Synthesis and through-space interactions. Tetrahedron Letters*, 28(49), 6151–6154. doi:10.1016/s0040-4039(00)61833-6

-
- 12 R. R. Sauers, K. W. Kelly, and B. R. Sickles, *J. Org. Chem.* 1972, 37, 4, 537–543
- 13 Masao Nakazaki, Koichiro Naemura, and Nobumasa Arashiba, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 5, 888–891
- 14 Masao Nakazaki, Koichiro Naemura, Hiroshi Harada, and Hideya Narutaki, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 18, 3470–3474
- 15 Weston T. Borden and T. Ravindranathan *The Journal of Organic Chemistry* **1971** 36 (26), 4125-4127 DOI: 10.1021/jo00825a025.
- 16 Camps, P., & Figueredo, M. (1984). *Attempts to develop new synthetic entries into the tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane skeleton. Canadian Journal of Chemistry, 62(6), 1184–1193.* doi:10.1139/v84-194
- 17 Camps, P., Iglesias, C., Lozano, R., Miranda, M. ., & Rodríguez, M. . (1987). *A new synthetic entry into the tricyclo[3.3.0.0^{3,7}] octane skeleton. Tetrahedron Letters, 28(16), 1831–1832.* doi:10.1016/s0040-4039(00)95434-0
- 18 Pelayo Camps , María A. Estiarte , Santiago Vázquez & Francesc Pérez (1995) *Inexpensive Synthesis of 3,7-Disubstituted Tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane-1,5-diols, Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry, 25:9, 1287-1293, DOI: 10.1080/00397919508013829*
- 19 Steven H. Bertz, James M. Cook, Ali Gawish, and Ulrich Weiss.
Checked by Todd K. Jones, Scott E. Denmark, S. V. Govindan, and Robert M. Coates. *Org. Synth.* **1986**, 64, 27; DOI: 10.15227/orgsyn.064.0027
- 20 Camps, P., Luque, F. J., Orozco, M., Pérez, F., & Vázquez, S. (1996). *Synthesis, chemical trapping and dimerization of tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-ene, the consummate member of a series of pyramidalized alkenes. Tetrahedron Letters, 37(47), 8605–8608.* DOI:10.1016/0040-4039(96)01967-3

-
- 21 Camps, P., Lukach, A. E., & Vázquez, S. (2001). *Formation and cleavage of bisnoradamantane derivatives through SmI2 reductions*. *Tetrahedron*, 57(12), 2419–2425. doi:10.1016/s0040-4020(01)00096-5
- 22 Hoffmann, H. M. R.; El-Khagawa, A. M.; Oehlerking, H.-H. *Chem. Ber.* 1991, 124, 2147±2147.
- 23 Ayats, C., Camps, P., Font-Bardia, M., Muñoz, M. R., Solans, X., & Vázquez, S. (2006). *Alternative syntheses of the D2d symmetric 1,3,5,7-tetraiodotricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane*. *Tetrahedron*, 62(31), 7436–7444. DOI:10.1016/j.tet.2006.05.015
- 24 Ronald R. Sauers and Elizabeth M. O'Hara *Journal of the American Chemical Society* **1974** 96 (8), 2510-2513 DOI: 10.1021/ja00815a032
- 25 Nakazaki, M.; Naemura, K.; Hashimoto, M. (1985). *"Unusual consecutive rearrangements in the Demjanov ring-expansion reaction of 2-(aminomethyl)-D2d-dinoradamantane and 9-(aminomethyl)noradamantane"*. *J. Org. Chem.* 48 (13): 2289
- 26 Pelayo Camps, Xavier Pujol, and Santiago Vázquez *Organic Letters* 2000 2 (26), 4225-4228 DOI: 10.1021/ol0067843
- 27 Pelayo Camps, Francisco J. Luque, Modesto Orozco, Francesc Pérez, Santiago Vázquez, *Tetrahedron Letters* Volume 37, Issue 47, 18 November 1996, Pages 8605-8608 DOI:10.1016/0040-4039(96)01967-3
- 28 Camps, P., Muñoz, M. R., & Vázquez, S. (2006). *Generation and trapping of tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-ene derivatives containing carbonyl functionalities*. *Tetrahedron*, 62(33), 7645–7652. DOI:10.1016/j.tet.2006.05.074
- 29 Ayats, C., Camps, P., Fernández, J. A., & Vázquez, S. (2007). *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*. *Chemistry - A European Journal*, 13(5), 1522–1532. DOI:10.1002/chem.200600859

-
- 30 P. Camps et al. / *Bioorg. Med. Chem.* 16 (2008) 9925–9936
- 31 S. Codony, et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 27 (2019) 115078
- 32 María D. Duque, Chunlong Ma, Eva Torres, Jun Wang, Lieve Naesens, Jordi Juárez-Jiménez, Pelayo Camps, F. Javier Luque, William F. DeGrado, Robert A. Lamb, Lawrence H. Pinto, and Santiago Vázquez, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2011 54 (8), 2646-2657, DOI: 10.1021/jm101334y
- 33 Rey-Carrizo, M., Torres, E., Ma, C., Barniol-Xicota, M., Wang, J., Wu, Y., ... Vázquez, S. (2013). *3-Azatetracyclo[5.2.1.15,8.01,5]undecane Derivatives: From Wild-Type Inhibitors of the M2 Ion Channel of Influenza A Virus to Derivatives with Potent Activity against the V27A Mutant. Journal of Medicinal Chemistry*, 56(22), 9265–9274. DOI:10.1021/jm401340p
- 34 Camps, P., Iglesias, C., Rodríguez, M.J., Grancha, M.D., Gregori, M.E., Lozano, R., Miranda, M.A., Figueredo, M. and Linares, A. (1988), *A short synthesis of dimethyl tricyclo[3.3.0.03,7]octane-1,5-dicarboxylate and its 3,7-dimethyl derivative. A new route to the tricyclo[3.3.0.03,7]octane skeleton. Chem. Ber.*, 121: 647-654. DOI:10.1002/cber.19881210410
- 35 Y. Zhao and D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2007**, 120, 215-241.
- 36 a) R. A. Kendall, T. H. Dunning and R. J. Harrison, *J. Chem. Phys.* **1992**, 96, 6796-6806; b) D. E. Woon and T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1358-1371.
- 37 M. Head-Gordon, J. A. Pople and M. J. Frisch, *Chem. Phys. Lett.* **1988**, 153, 503-506.
- 38 Frisch, M. J.; Pople, J. A.; Binkley, J. S., *J. Chem. Phys.* 1984, 80 (7), 3265-3269.
- 39 Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R., *Chem. Rev.* 2005, 105 (8), 2999-3093.
- 40 Nilova, A.; Campeau, L. C.; Sherer, E. C.; Stuart, D. R., *J. Med. Chem.* 2020, 63 (22), 13389-13396
- 41 Langmuir, I., *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 41 (10), 1543-1559.

-
- 42 Brown, N., *Bioisosterism in Medicinal Chemistry. In Bioisosteres in Medicinal Chemistry*, 2012; pp 1-14.
- 43 Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C., *J. Med. Chem.* 2009, 52 (21), 6752-6.
- 44 Lovering, F., *MedChemComm* 2013, 4 (3).
- 45 Chalmers, B. A.; Xing, H.; Houston, S.; Clark, C.; Ghassabian, S.; Kuo, A.; Cao, B.; Reitsma, A.; Murray, C. E.; Stok, J. E.; Boyle, G. M.; Pierce, C. J.; LiEler, S. W.; Winkler, D. A.; Bernhardt, P. V.; Pasay, C.; De Voss, J. J.; McCarthy, J.; Parsons, P. G.; Walter, G. H.; Smith, M. T.; Cooper, H. M.; Nilsson, S. K.; Tsanaktsidis, J.; Savage, G. P.; Williams, C. M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2016, 55 (11), 3580-5.
- 46 Tse, E. G.; Houston, S. D.; Williams, C. M.; Savage, G. P.; Rendina, L. M.; Hallyburton, I.; Anderson, M.; Sharma, R.; Walker, G. S.; Obach, R. S.; Todd, M. H., *J. Med. Chem.* 2020, 63 (20), 11585-11601.
- 47 Subbaiah, M. A. M.; Meanwell, N. A., *J. Med. Chem.* 2021, 64 (19), 14046-14128.
- 48 Auberson, Y. P.; Brocklehurst, C.; Furega, M.; Fessard, T. C.; Koch, G.; Decker, A.; La Vecchia, L.; Briard, E., *ChemMedChem* 2017, 12 (8), 590-598.
- 49 Stepan, A. F. et al. Application of the bicyclo[1.1.1]pentane motif as a nonclassical phenyl ring bioisostere in the design of a potent and orally active γ -secretase inhibitor. *J. Med. Chem.* **55**, 3414–3424 (2012).
- 50 Chalmers, B. A. et al. Validating eaton's hypothesis: cubane as a benzene bioisostere. *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 3580–3585 (2016).
- 51 Zhong, M. et al. Discovery of functionalized bisimidazoles bearing cyclic aliphatic-phenyl motifs as HCV NS5A inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **24**, 5731–5737 (2014).
- 52 Aguilar, A. et al. Discovery of 4-((3'R,4'S,5'R)-6''-Chloro-4'-(3-chloro-2-fluorophenyl)-1'-ethyl-2''-oxodispiro[cyclohexane-1,2'-pyrrolidine-3',3''-indoline]-5'-carboxamido)bicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylic Acid (AA-115/APG-115): a

potent and orally active murine double minute 2 (MDM2) inhibitor in clinical development. *J. Med. Chem.* **60**, 2819–2839 (2017).

53 Wiesenfeldt, M. P. et al. General access to cubanes as benzene bioisosteres. *Nature* **618**, 513–518 (2023).

54 Reekie, T. A., Williams, C. M., Rendina, L. M. & Kassiou, M. Cubanes in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* **62**, 1078–1095 (2019).

55 Houston, S. D. et al. The cubane paradigm in bioactive molecule discovery: further scope, limitations and the cyclooctatetraene complement. *Org. Biomol. Chem.* **17**, 6790–6798 (2019).

56 Wlochaj, J., Davies, R. D. M. & Burton, J. Cubanes in medicinal chemistry: synthesis of functionalized building blocks. *Org. Lett.* **16**, 4094–4097 (2014).

57 Denisenko, A., Garbuz, P., Shishkina, S. V., Voloshchuk, N. M. & Mykhailiuk, P. K. Saturated bioisosteres of *ortho*-substituted benzenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **59**, 20515–20521 (2020).

58 Soumitra Agasti, Frédéric Beltran, Emma Pye, Nikolas Kaltsoyannis, Giacomo E. M. Crisenza & David J. Procter, *Nature Chemistry* volume 15, pages 535–541 (2023)

59 Ma, X., Han, Y. & Bennett, D. J. Selective synthesis of 1-dialkylamino-2-alkylbicyclo-[1.1.1]pentanes. *Org. Lett.* **22**, 9133–9138 (2020).

60 Zhao, J.-X. et al. 1,2-Difunctionalized bicyclo[1.1.1]pentanes: long-sought-after mimetics for *ortho/meta*-substituted arenes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **118**, e2108881118 (2020).

61 Nils Frank, Jeremy Nugent, Bethany R. Shire, Helena D. Pickford, Patrick Rabe, Alistair J. Sterling, Tryfon Zarganes-Tzitzikas, Thomas Grimes, Amber L. Thompson, Russell C. Smith, Christopher J. Schofield, Paul E. Brennan, Fernanda Duarte & Edward A. Anderson *Nature* volume 611, pages 721–726 (2022)

-
- 62 Aleksandr Denisenko, Pavel Garbuz, Nataliya M. Voloshchuk, Yuliia Holota, Galeb Al-Maali, Petro Borysko & Pavel K. Mykhailiuk *Nature Chemistry* volume 15, pages 1155–1163 (2023)
- 63 Frank, N. et al. Synthesis of *meta*-substituted arene bioisosteres from [3.1.1]propellane. *Nature* **611**, 721–726 (2022).
- 64 Smyrnov, O. K., Melnykov, K. P., Rusanov, E. B., Suikov, S. Y., Pashenko, O. E., Fokin, A. A., & Volochnyuk, D. M. (2023). Multigram Synthesis of Dimethyl Stellane-1,5-Dicarboxylate as a Key Precursor for ortho-Benzene Mimics. *Chemistry - A European Journal*, 29(70), e202302454. <https://doi.org/10.1002/chem.202302454>
- 65 Cho, T. P.; Gang, L. Z.; Long, Y. F.; Yang, W.; Qian, W.; Lei, Z.; Jing, L. J.; Ying, F.; Ke, Y. P.; Ying, L.; Jun, F., *Bioorg Med Chem Lett* **2010**, 20 (12), 3521-5.
- 66 Mitcheltree, M. J.; Li, D.; Achab, A.; Beard, A.; Chakravarthy, K.; Cheng, M.; Cho, H.; Eangoor, P.; Fan, P.; Gathiaka, S.; Kim, H. Y.; Lesburg, C. A.; Lyons, T. W.; Martinot, T. A.; Miller, J. R.; McMinn, S.; O'Neil, J.; Palani, A.; Palte, R. L.; Sauri, J.; Sloman, D. L.; Zhang, H.; Cumming, J. N.; Fischer, C., *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, 11 (4), 582-588.
- 67 Laschat, S.; Anderl, T.; Emo, M.; Baro, A.; Frey, W., *Synthesis* **2008**, 2008 (10), 1619-1627.
- 68 Kashima, H.; Kawashima, T.; Wakasugi, D.; Satoh, T., *Tetrahedron* **2007**, 63 (19), 3953-3963.
- 69 Laschat, S.; Deimling, M.; Zens, A.; Park, N.; Hess, C.; Klenk, S.; Dilruba, Z.; Baro, A., *Synlett* **2020**, 32 (02), 119-139.
- 70 Laschat, S.; Deimling, M.; Zens, A.; Park, N.; Hess, C.; Klenk, S.; Dilruba, Z.; Baro, A., *Synlett* **2020**, 32 (02), 119-139.
- 71 Piers, E.; Karunaratne, V., *Can. J. Chem.* **1989**, 67 (1), 160-164.
- 72 Piers, E.; Karunaratne, V., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 0 (15), 959-960.

73 Pendiukh, V. V.; Yakovleva, H. V.; Stadniy, I. A.; Pashenko, A. E.; Rusanov, E. B.; Grabovaya, N. V.; Kolotilov, S. V.; Rozhenko, A. B.; Ryabukhin,

74 Leonard, J.; Bennett, L.; Mahmood, A., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (20), 3965-3968.

75 Wolff, L., *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **2006**, *394* (1), 86-108.

76 Sheldrick, G.M., *A short history of SHELX. Acta Crystallogr A*, 2008. **64**(Pt 1): p. 112-22.

Додаток А

Публікації автора за темою дисертаційної роботи

Статті в іноземних фахових журналах

Smyrnov, O. K., Melnykov, K. P., Rusanov, E. B., Suikov, S. Y., Pashenko, O. E., Fokin, A. A., Volochnyuk, D. M., Ryabukhin S. V. (2023). Multigram Synthesis of Dimethyl Stellane-1,5-Dicarboxylate as a Key Precursor for ortho-Benzene Mimics. *Chemistry - A European Journal*, 29(70), e202302454. <https://doi.org/10.1002/chem.202302454>.

Особистий внесок здобувача: планування та проведення синтезу, встановлення будови отриманих сполук.

Статті у вітчизняних фахових журналах

Oleh K. Smyrnov, Olexandr Ye. Pashenko Nature-Inspired Tetrahydropentalene Building Blocks: Scalable Synthesis for Medicinal Chemistry. *J. Org. Pharm. Chem.* **2024**, 21(4), 44-51. <https://doi.org/10.24959/orphcj.23.299612>

Особистий внесок здобувача: літературний пошук, планування та проведення синтезу, встановлення будови отриманих сполук.

Статті у електронних виданнях

Oleh K. Smyrnov, Kostiantyn P. Melnykov, Dr. Olexandr E. Pashenko Dr., Dmytro M. Volochnyuk Prof. Dr., Serhiy V. Ryabukhin Prof., Stellane at the Forefront: Derivatization and Reactivity Studies of a Promising Saturated Bioisostere of ortho-Substituted Benzenes, <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2024-rlf5q>

Особистий внесок здобувача: літературний пошук, планування та проведення синтезу, встановлення будови отриманих сполук.

Тези доповідей на конференціях

2. Oleg K. Smyrnov Alexander E. Pashenko, Kostiantyn P. Melnykov, Dmitriy M. Volochnyuk, Sergey V. Ryabukhin, Stellane Dicarboxylic Acid And Its

Derivatives – Multigram Scales Synthesis And Mechanistic Study. ISYSYCat, Portugal, Aug 31 – Sep 03, 2021, P49, p197.

2. Sergey V. Ryabukhin, Dmitriy M. Volochnyuk, Alexander E. Pashenko, Oleg K. Smyrnov, Kostiantyn P. Melnykov, Multigram scales synthesis and mechanistic study of stellane dicarbonic acid and their derivatives, ACS, USA, August 26, 2021, 3597122

3. O. K. Smyrnov, A. E. Pashenko, K. P. Melnykov, D. M. Volochnyuk, S. V. Ryabukhin, Synthesis of versatile stellane derivatives in multigram scale, EFMC-ASMC, Zagreb, Croatia, Sep 3-7, 2023, P217, p297

4. Oleh K. Smyrnov, Sergey V. Ryabukhin, Stellane dicarbonic acid and its derivatives – synthesis and mechanistic study, Тези доповідей XIX Наукова конференція “Львівські Хімічні Читання – 2023”, Львів, 28-31 травня, 2023, У30, с. 43

5. Смирнов Олег, Мельников К.П., Волочнюк Д.М., Рябухін С.В., Трицикло[3.3.0.0^{3,7}]октанова кислота та її похідні – мультиграмовий синтез та механістичні дослідження, Тези доповідей XIV Всеукраїнської конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, 10-12 жовтня 2023 р., Харків, 2023, 27.