

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

д.х.н., проф. Рябухін Сергій Вікторович

Протокол № \_\_\_\_ засідання кафедри

від “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2022 р.

Синтез нових циклооктинових реагентів для клік-хімії на основі  
(E)-5-бромциклоокт-5-ен-1,2-діону та (Z)-циклоокто-5-ен-1,2-діону

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра

студента спеціальності 102 «Хімія»

ОП «Хімія (високі технології)»

**Савіцького Данила Андрійовича**

Куратор від ІВТ:

к.х.н. **Гринь Світлана Валеріївна**

Науковий керівник:

д.х.н. **Стрижак Олександр Васильович**

Оцінка захисту роботи

\_\_\_\_\_

Київ – 2022 р.

## Анотація

В даній роботі було запропоновано дві молекули як SPAAC (Strain-promoted azide-alkyne cycloaddition; з англійської азид-алкен циклоприєднання, що промотується напругою) біоортогональні реагенти, оцінено за допомогою квантовохімічних методів їх реакційну здатність та запропоновано 2 схеми синтезу цих реагентів. У результаті, було успішно експериментально перевірено отримання одного з них, отримано підтвердження можливості вступу його в реакцію 1,3 – диполярного циклопроеднання з азидом, та оптимізовано синтез до стадії утворення фінального продукту. У роботі також запропоновано шляхи подальшої оптимізації синтезу для отримання обох сполук та напрямок подальших досліджень

**Ключові слова:** «біоотроgonаліність», «SPAAC», «клік-хімія», «циклооктин», «органічний синтез»

## Abstract

In this bachelor thesis we propose two new SPAAC (Strain-promoted azide-alkyne cycloaddition) bioorthogonal reagents and their total syntheses and estimate their activity in 1,3 – dipolar cycloaddition using quantum chemistry calculations. Experiment confirmed the possibility of syntheses of one of the reagents. Ability of the compound to undergo 1,3 – dipolar cycloaddition with an azid was proven. The synthetic pathway was optimized. Also, in this thesis we describe the possible further optimization of synthesis and the direction of future studies

**Key words:** “Click-chemistry”, “SPAAC”, “bioorthogonal”, “Cu-free Azide-Alkyl cycloaddition”, “Cyclooctyne”, “Organic synthesis”

## ЗМІСТ

Умовні позначення та скорочення.....	4
Вступ.....	5
1. Літературний огляд.....	7
2. Результати та обговорення.....	14
2.1 Дизайн та структура SPAAC реагентів.....	14
2.2 Квантовохімічні обчислення енергії напруження sраас реагентів.....	17
2.3 Синтез та фізичні властивості цільових речовин.....	20
3. Експериментальна частина.....	29
Висновки.....	39
Список літератури.....	40

## Умовні позначення та скорочення

ДСМ (DCM)– дихлор метан

ДМСО (DMSO) – диметилсульфоксид

ЛДА (LDA) – літій диізопропіламін

ТГФ (THF) – тетрагідра фуран

ПМР – протонний магнітний резонанс

ЯМР -ядерний магнітний резонанс

LC/MS - Liquid chromatography–mass spectrometry (переклад з англійської: рідинна хроматографія — мас-спектрометрія)

ДБУ (DBU) - 1,8-діазабіцикло [5.4.0] ундек-7-ен

ПЕГ – поліетилен гліколь

## ВСТУП

Минуле століття знаменується активним розвитком фізичної органічної хімії, котра прагнула з'ясувати взаємозв'язок між структурою відповідної молекули та її реакційною здатністю. Ці, на перший погляд, теоретичні знання, були важливі нам для фундаментального розуміння органічної хімії. Проте нині вони дозволяють нам не тільки прогнозувати реакційну здатність вже існуючих речовин, але й створювати молекули, котрі б відповідали необхідним критеріям та слугували для вирішення практичних задач. Ба більше, ми можемо створити цілий клас реакцій, котрі слугують певній практичній задачі та субстрати для яких мають перелік характеристик, і далі синтезувати їх з урахуванням цих критеріїв. Наприклад, «клік»-хімія (в оригіналі з англійської — "click" chemistry), котра охоплює в собі велику кількість вже давно відомих реакцій, таких як, наприклад, [3+2] циклоприєднання та реакцію Дільса-Альдера, проте спільним для них є критерії, сформовані практичним застосуванням «клік»-хімії.

«Клік»-хімія знаходить широке застосування в біологічних та фармакологічних дослідженнях та дозволяє «зшивати» молекули, одна з яких, наприклад, проявляє біологічну активність. Таким чином, «клік»-хімія є чудовим інструментом для дослідження біологічних систем.

**Об'єктом** даного дослідження є дизайн SPAAC реагентів.

**Предметом** даного дослідження є синтез SPAAC реагентів та його оптимізація, встановлення їхньої стабільності та властивостей.

**Метою даної роботи** є синтез нових біоортогональних SPAAC реагентів, розробка методів синтезу та їхня оптимізація, характеристика отриманих речовин для подальшого вивчення кінетики реакції циклоприєднання. Проект буде реалізований в декілька етапів:

(1) Дизайн та теоретичне вираховування енергії потрійного зв'язку за допомогою квантохімічних методів та програмного забезпечення;

(2) Пошук методів синтезу цільових молекул, їхній синтез та оптимізація синтезу;

(3) Характеризація отриманих речовин та напрацювання необхідної кількості матеріалу для наступної стадії дослідження.

**Актуальність роботи** полягає в дослідженні ще не описаних речовин, котрі можуть стати основою для нових SPAAC реагентів, та у синтезі двох нових SPAAC реагентів, які, при успіху дослідження, матимуть широке використання в біоортогональній хімії.

**Особистий внесок:** літературний огляд, дизайн SPAAC реагентів та обрахування енергії напруження циклу, синтез, очищення та аналіз отриманих спектрів були виконані здобувачем освіти особисто. Схеми синтезу були розроблені за співпраці з д. х. н. Олександром Васильовичем Стрижаком.

## 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

Вперше термін «клік»-хімія було введено в праці професора Баррі Шарплесса та його колег [1], де було визначено критерії для реакцій, котрі могли би використовуватися в цих цілях. «Клік»-хімія охоплює клас реакцій, котрі імітують природну стратегію створення біомолекул шляхом з'єднання менших за розміром речовин за допомогою утворення зв'язку через гетероатом. Використання в дослідженні «малих» молекул «клік»-хімії дозволяє глибше розуміти біохімічні процеси в клітині.

Технології, розроблені для флуоресцентного мічення ендогенних білків, мали значний вплив на дослідження в галузі наук про життя шляхом надання прямої візуальної виявлення білків у клітинах[2]–[4]. Структурно різні молекули, такі як нуклеїнові кислоти, олігосахариди та ліпіди не є підходящими субстратами для цих методологій, що спонукало бурхливий розвиток біоортогональної хімії. Оскільки біоортогональна хімія дозволяє функціоналізацію майже будь-якого класу молекул з високим виходом, м'які умови реакції та незначну кількість або відсутність побічних продуктів, її використання в хімії та біології зросло в геометричній прогресії з моменту її опису два десятиліття тому. «Клік»-реакції використовувалися в матеріалознавстві та відкритті нових лікарських засобів [5], [6].

Біоортогональна хімія охоплює хімічні реакції, в яких беруть участь функціональні групи, яких немає в живих системах, які є інертними до біологічних компонентів. Відповідно, реакції для таких цілей мають відповідати таким критеріям [1], [7]:

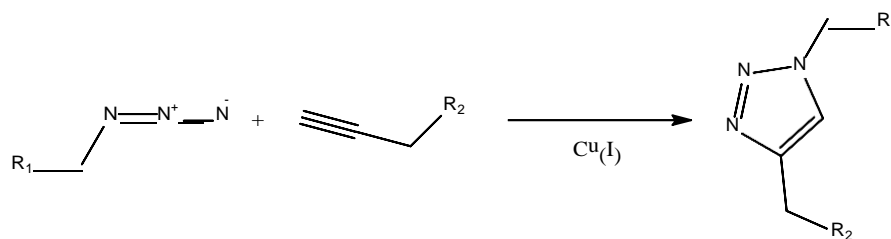
1. Бути модульними, тобто, як зазначено вище, фінальний продукт є комбінацією двох простих продуктів;
2. Мати високі виходи;
3. Протікати стереоспецифічно, проте не обов'язково енантіоселективно;
4. Проходити за фізіологічних умов;

5. Продукти мають бути стійкими при фізіологічних умовах;
6. Бути нечутливою до кисню та води;
7. Побічні продукти мають бути нешкідливими та відділятися без використання хроматографічних методів очищення, наприклад, перекристалізацією;
8. Реакція має проходити без розчинника або у воді, або розчинник повинен легко видалятися;

Якщо уважно проаналізувати вищезазначенні критерії, то стає зрозумілим, що така реакція має протікати з високим термодинамічним виграшом. В праці Б. Шарплесса вказується значення 20 ккал/моль [1].

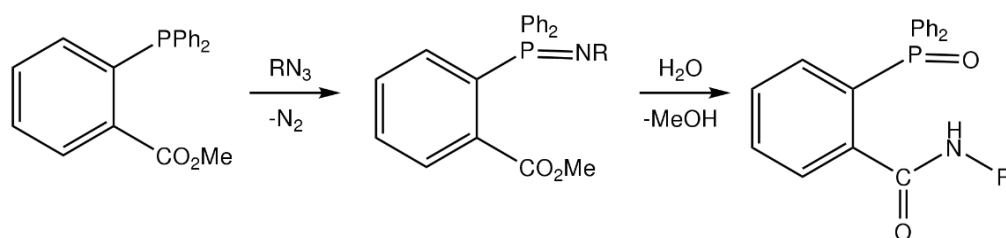
Беручи до уваги всі вище зазначенні фактори, ми можемо назвати типи реакцій, що можуть знайти застосування в «клік»-хімії. Це реакції циклоприєднання[1], [7], наприклад 1-3 диполярне циклоприєднання (схема 1); реакції Дільса-Альдера; нуклеофільне заміщення, особливо реакції розкриття напружених гетероатомних електрофільних циклів, таких як азириди, епоксиди.

Найбільш поширеним використанням реакції 1-3 циклоприєднання з азидом є її модифікація, у котрій реакція каталізується купрумом, або CuAAC (Copper-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition – з англійської: азид-алкільне циклоприєднання каталізоване Купрумом). Ця реакція має певні переваги над іншими реакціями в «клік-хімії»: не потребує наявності захисних груп в реагентах, оскільки азидна та алкільна група досить стійкі в фізіологічних умовах та проявляють чудову біортогональність [7]–[9]. В додachu, отриманий триазольне кільце є інертним в цих умовах, його важко окислити чи відновити[7], [9].



**СХЕМА 1. 1-3 диполярне циклоприєднання або CuAAC**

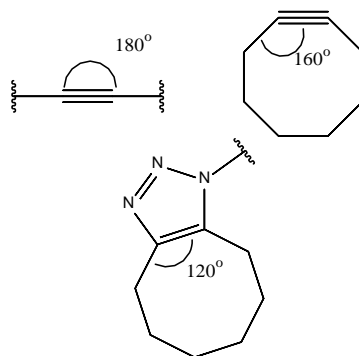
Азидна група вже встигла себе зарекомендувати в таких дослідженнях, з використанням реакції Штраудінгера [10], [1] (**Схема 1**), де зазвичай джерелом азидної групи є азидоцукри. Проте використання фосфіну як субстрата вносить свої недоліки, зокрема, відбувається поступове окиснення фосфінів. Також, важливою проблемою є мала розчинність цього класу сполук, вирішення якої є складним синтетичним завданням. Тому чудовою альтернативою є CuAAC, що не містить недоліків реакції Штраудінгера [10], [1].



**СХЕМА 2. Загальне лігування Штраудінгера. Фосфорорганічний реагент захоплюється лігуванням продуктом.**

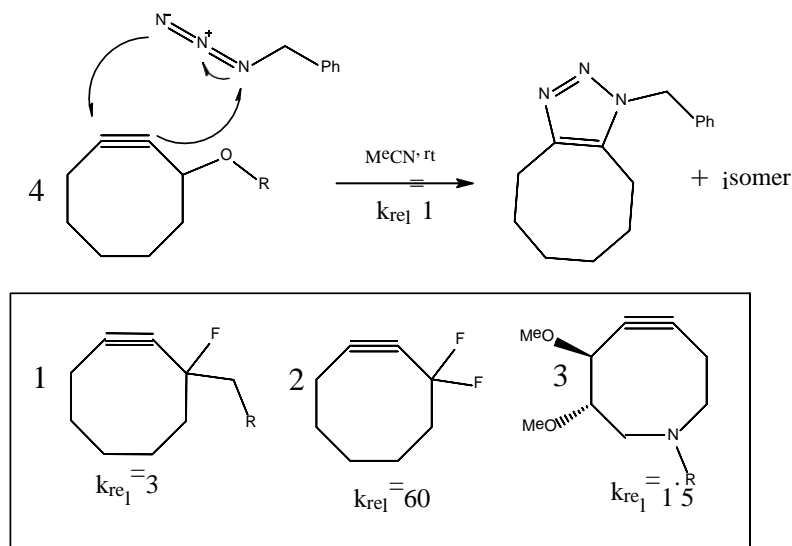
Проте є бар'єр, який не дозволяє широко використовувати цю реакцію: цитотоксичність міді для клітин ссавців [7]–[9] та бактерій, що заважає проводити досліди *in vivo*. Це підштовхнуло до пошуків альтернатив для активування потрійного зв'язку. Простим способом без участі каталізатора є активація алкільними замісниками субстрату чи спроба «деформувати» потрійний зв'язок [7]–[9]. Така деформація змінить валентні кути в циклі так, що дестабілізує сам потрійний зв'язок. Найменший циклоалкіл, який можна використати — це циклооктин. Менші цикли з потрійним зв'язком неможливо ізолювати, хоч і сам циклооктин досить активний через деформацію валентних кутів [7], [10] (схема 2).

Такий спосіб змусити октин вступити в реакцію запропонував R. Bertozzi в 2004 році, що дало початок SPAAC (Strain-Promoted Azide-Alkyne Cycloaddition; з англійської азид-алкин циклоприєднання, що промотується напругою). Рушійною силою такого методу також є той факт, що валентні кути в циклооктині близькі до кутів в перехідному стані в реакції циклоприєднання, що значно прискорює реакцію [7] (**Схема 2**).



**СХЕМА 3. Валетні кути у відповідних алкинів**

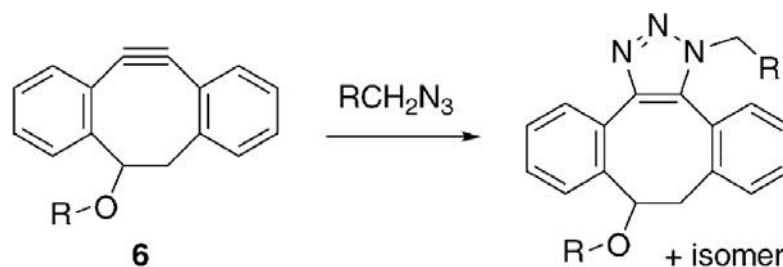
Перші представлені сполуки для SPAAC були синтезовані групою R. Bertozzi [7], серед них такі сполуки як OCT, MIFO, DIFO. Було з'ясовано [7], [11], [12], що в реакції беруть участь LUMO (lowest unoccupied molecular orbital з англійської – найнижча незайнята молекулярна орбіталь) алкіна та НОМО (highest occupied molecular orbital з англійської – найвища зайнята молекулярна орбіталь) азида, тож при пониженні LUMO електрон-акцепторними групами, наприклад, такими, як фтор (MIFO), прискорює реакцію в порівнянні з OCT (сполука 1 на **Схемі 3**) у три, а при наявності ще одного фтору (DIFO), у шістдесят разів.



**СХЕМА 4. Порівняння констант реакції для різних циклооктинів: 1 OCT, 2 DIFO, 3 диметоксиазациклооктин**

Недоліком монофторпохідного та дифторпохідного була мала водорозчинність. Ці проблеми були вирішені введенням в цикл гетероатома (диметоксиазациклооктин, сполука 3, **Схема 3**). Проте відносна константа швидкості зросла не значно.

Інший метод активувати циклоктин це ввести масивні ароматичні цикли або малі цикли, наприклад, циклопропан, що додатково деформує валентні кути. Прикладом такого підходу може слугувати дибензоциклооктин (сполука 6, **Схема 5**), котрий можна функціоналізувати по бензольним кільцям або циклооктиновому кільцю задля підвищення розчинності у воді.



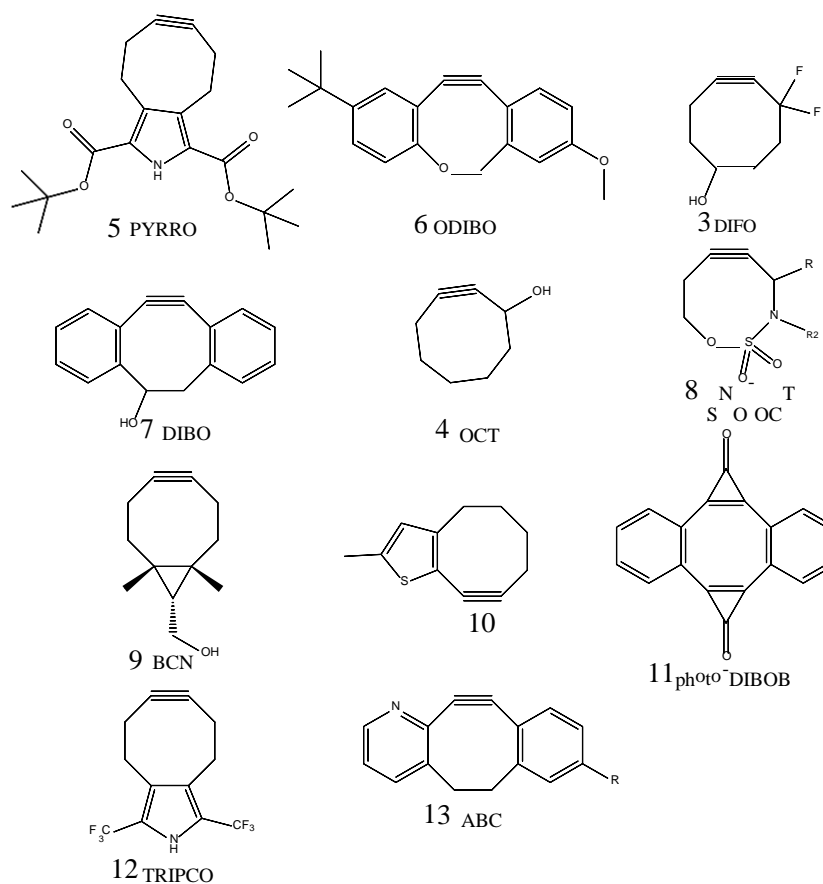
**СХЕМА 5:** реакція дибензоциклооктин з азид похідним

Тож, підсумовуючи, ми отримаємо два методи активації зв'язку в СПААС:

- 1) електронна активація (пониженням LUMO);
- 2) активація деформацією циклу (зміна валентних кутів).

За шістнадцять років була синтезовано чимала кількість циклоктинових реагентів (**Схема 6**), котрі намагались поєднати стабільність, реакційну здатність, та, що найважче, економію атомів та водорозчинність. Часто намагаються поєднати декілька методів, наприклад електронну активацію і деформацію, наприклад, сполука 10 чи 6 (**Схема 6**).

Важливою проблемою також є багатостадійність отримання багатьох з неведених сполук на **Схемі 5** [11], [13], [14][12], [15]. Більшість з синтезів містять понад 5 стадій, з невітнішими виходами, що ускладнює їх використання в біологічних дослідженнях.

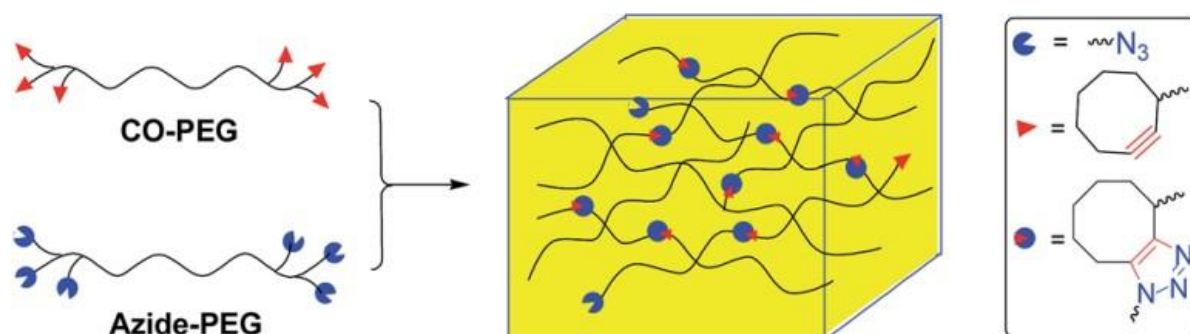


### СХЕМА 6. Відомі SPAAC реагенти

Розробка нових циклооктинових реагентів є досі важливою на сьогоднішній день, оскільки кожен з таких реагентів знаходить своє використання для досліджень малих молекул та може запропонувати свою унікальну методологію. Наприклад, сполука 11 (Схема 6), photo-DIBOV має найвищу константу швидкості для реакцій 1,3-циклоприєднання з азидом [16], проте потребує опромінення для ініціації реакції. Вища реакційна здатність і значить, вища швидкість реакції, дозволяє досліджувати біохімічні процеси в клітині, які проходять з великою швидкістю в живих організмах. Використання в дослідженні «малих» молекул «клік»-хімії дозволяє глибше зрозуміти біохімічні процеси в клітині.

Проте, як вже зазначалося вище, використання «клік»-хімії не обмежене тільки біологією. Широке застосування також є в матеріалознавстві або хімії полімерів. Наприклад, в праці [17] було розроблено гідрогель, який утворюється при змішуванні ПЕГ,

модифікованого циклооктиновим SPAAC реагентом, та азидо-ПЕГ (Схема 7).



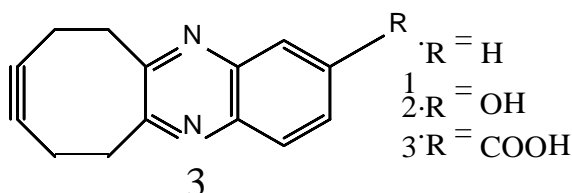
**СХЕМА 7. Утворення гідрогелю**

Підсумовуючи, можна стверджувати, що використання «клік»-хімії у сучасних біологічних дослідженнях є вагомим інструментом. Розвиток SPAAC реагентів для реакції 1,3-диполярного циклоприєднання яка має переваги над іншими реакціями, що застосовуються в «клік»-хімії, збільшує інструментарій для дослідників та дозволяє створювати нові методи.



використання сильного окисника, як-от пероксиду нікелю, що ускладнює синтез. Натомість, використання бензен-1,2-діамінів (та їх функціоналізованих похідних) з утворенням хіноксоліну є простішим [19], та дозволяє в менші часові рамки отримати результат та дослідити стійкість сполуки 1, тому було запропоновано синтезувати сполуку 3 для перевірки стабільності потрібного зв'язку. Це дозволяє в менші часові рамки та з використанням меншої кількості ресурсів отримати уявлення про властивості сполуки 1. У подальшому, буде продемонстровано з використанням комп'ютерних методів обчислення схожості у енергії напруження для сполуки 1 та 3.

Сполука 3 буде спершу синтезована як 3.1, оскільки введення додаткової функціональної групи ускладнює синтез. У першу чергу, нас цікавить стійкість циклооктинового ядра, що є вирішальним фактором. У свою чергу, група R буде слабо або ніяк не впливати на реакційну здатність потрібного зв'язку та виконує роль з'єднуючої група. Тобто, слугує для поєднання реагенту з біологічним чи іншим субстратом.



**СХЕМА 9. Сполука 3**

Функцію на місці R було вирішено обрати гідрокси, оскільки вона є широко поширеною, зручною в захисті, та карбоксильну.

Сполука 2 має дві карбоксильні групи, що дозволяє з'єднати два субстрати, при чому, не обов'язково однакових. Причина обрання саме такої групи для 2 — обмеження у виборі субстратів для циклізації тіофенового циклу, про що буде детальніше розказано в синтетичній частині роботи.

Важливо також зазначити, що обраний субстрат, а саме (Z)-циклоокто-5-ен-1,2-діон має чудові перспективи для утворення чималої кількості гетероциклів, що є міцною базою для наступних досліджень. Наприклад, за

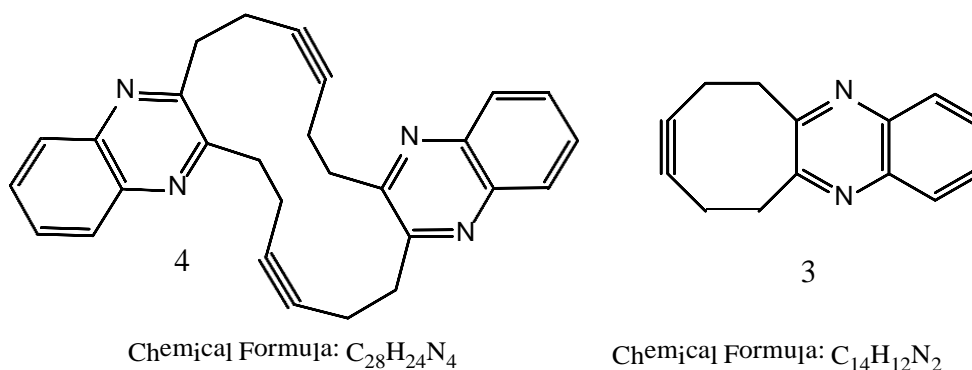
допомогою циклізації Гінзберга можна отримати широкий асортимент речовин та сформувати бібліотеку з них. Отримані дані зможуть допомогти у розумінні стабільності цього класу молекул й відкриває широкі можливості для досліджень. Також, зручним є той фактор, що функціональна група, яка буде «лінкером», тобто об'єднувати цільову молекулу та отриманий субстрат, вводиться при реакції циклізації. Таким чином, можна досить просто змінювати їх при потребі, для різних цілей чи при дослідженні, після того як методика синтезу буде відпрацьована.

## 2.2 КВАНТОВОХІМІЧНІ ОБЧИСЛЕННЯ ЕНЕРГІЇ НАПРУЖЕННЯ SPAAS РЕАГЕНТІВ

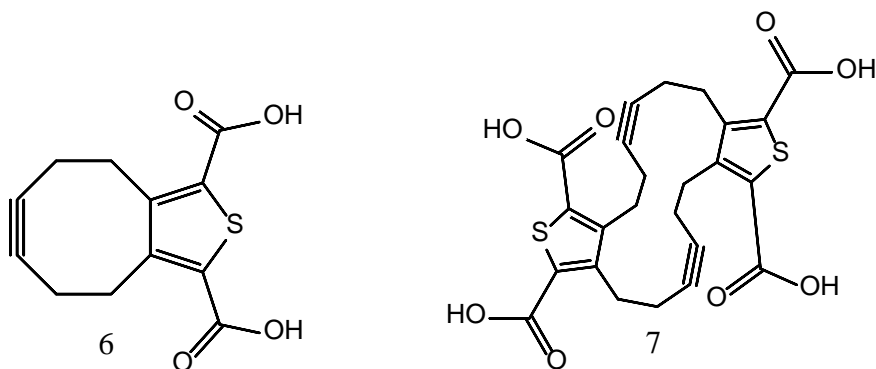
При обговоренні критеріїв, якими мали б володіти субстрати для «клік»-хімії, було встановлено, що реакція має мати високий термодинамічний вигреш, а саме: приблизно 20 ккал/моль. В SPAAS реагентах це досягається за рахунок напруження циклооктинового циклу. Під терміном «напруження» мається на увазі деформація валентних кутів в циклі, досягнута включенням потрійного зв'язку (**Схема 10**). Проте, часто, важко потрапити в цей діапазон 20 ккал/моль та спрогнозувати енергію напруження циклу. Задля встановлення можливого діапазону енергії напруження застосовують методи квантовохімічних обчислень. Це є важливим інструментом в дослідженні та синтезі цільової молекули, оскільки дає нам уявлення про стабільність та реакційну здатність кінцевої молекули.

Обчислення енергії напруження циклу обчислюють як різницю ентальпії утворення потрібної молекули та її димера (або тримера чи тетромера) (**Рівняння 1**). Димер конструюються за єдиним принципом: відсутність напруження в його макроциклі. Таким чином досягається ситуація, за якої ентальпія утворення молекули (димера) буде сумою ентальпії утворення зв'язків в сполуці.

$$E_{\text{напруження}} = E_{\text{мономер}} - \frac{1}{2}E_{\text{димер}} \quad (1)$$



**СХЕМА 10.** Сполука 1 та її димер

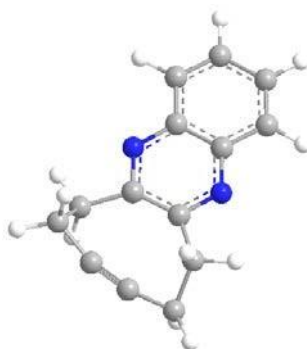


Chemical Formula:  $C_{12}H_{10}O_4S$

Chemical Formula:  $C_{24}H_{20}O_8S_2$

### СХЕМА 11. Сполука 2 та її димер

Квантовохімічні обчислення були виконанні у програмному забезпеченні HyperChem v8.0.10 (2011 рік). Для оптимізації геометрії необхідних речовин та подальшого обчислення ентальпії утворення було використано «Semi-Empirical» метод INDO. Дані налаштування були обрані задля простоти моделі та оптимізації швидкості обчислення. Оптимізація геометрії обчислювалася у воді як розчиннику.

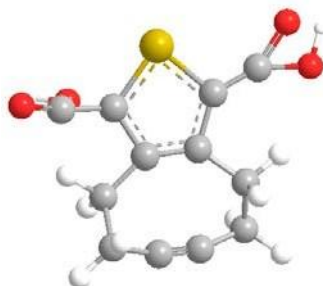


### СХЕМА 12. Геометрія сполуки 3

Сполука 1 має значення енергії напруження  $-92,048$  кДж/моль ( $-22$  ккал/моль).

Для сполуки 3 було отримано значення  $-125,52$  кДж/моль ( $-30$  ккал/моль), що є досить великим значенням. При такому значенні енергії напруження цілком ймовірно, що кінцева молекула буде нестійкою. Разом з тим, беручи до уваги простоту налаштувань обчислення це значення наближене, і в дійсності може бути значно нижчим. Проте її використання для цілей «клік»-хімії цілком ймовірне, навіть при такій реакційній здатності, особливо, якщо прекурсор до неї буде досить стабільним. Її можна буде

синтезувати перед використанням (*in situ*). Також, беручи до увагу приблизність методів обчислення, різниця у  $-33,472$  кДж/моль не є суттєвою для сполук 1 та 3.



**СХЕМА 13:** геометрія сполуки 2

Обчислення енергії для сполуки 2 дало значення у  $-73,22$  кДж/моль ( $-17,5$  ккал/моль), що є дуже задовільним для використання її як субстрату у реакції 1,3-диполярного циклоприєднання.

## 2.3 СИНТЕЗ ТА ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ЦІЛЮВИХ РЕЧОВИН.

При дизайні SPAAC молекула було поставлено за ціль оптимізація їх синтезу та мінімізація стадій. Оскільки, це дозволить, за умови успіху дослідження, застосовувати ці реагенти для «клік»-хімії для інших дослідницьких проектів.

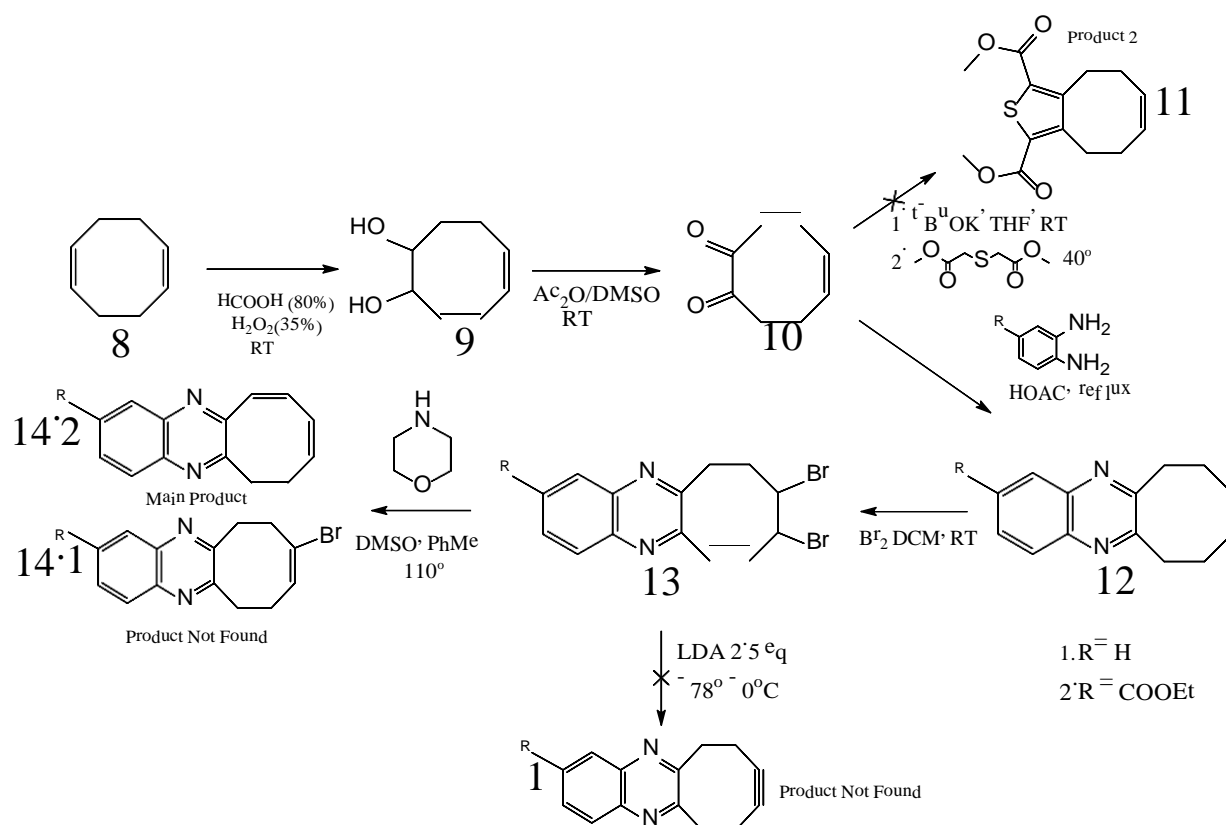


СХЕМА 14. Синтез сполук 1 та 2

Стартова речовина — 1,5-циклооктодієн (8) — є комерційно доступним субстратом, з якого у дві прості стадії, котрі вже описані в літературі, можна отримати (Z)-циклоокто-5-ен-1,2-діон (10), який є ключовим в цьому синтезі.

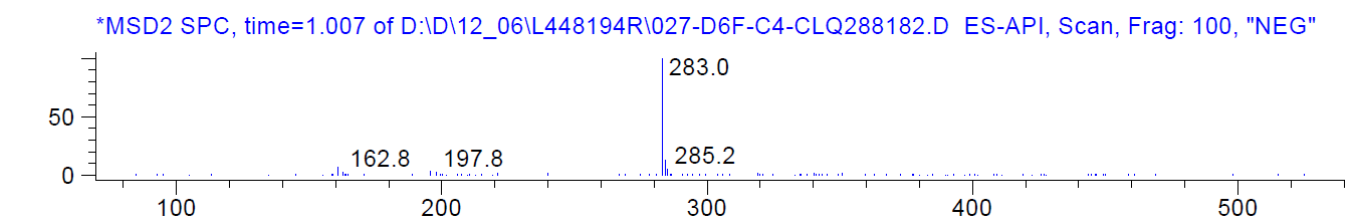
Альфа дикетони є чудовими субстратами для збірки гетероциклів через різноманітні реакції конденсації. Перші три реакції в синтезі є описаними [19], тому на перших етапах дослідження вирішено було їх дотримуватися.

Реакція окиснення 8 в 9 проходить без ускладнень, незважаючи на небезпечність надкислот, проте має посередні виходи (50 – 60%). Зважаючи, що це перша стадія, та той факт що продукт легко очищується, це допустимий результат.

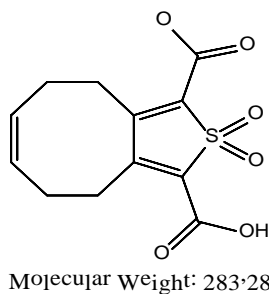
Реакція окиснення 9 в 10 має посередні результати. Вихід лише в 35-40% і трітності з очищенням продукту 3 від побічних продуктів дозволяють отримати лише незначну кількість чистого продукту 10. Речовина 10 є досить полярною, тому добре розчиняється і в органічній фазі, і у водній. В додачу, низька температура кипіння (45 - 56 C° при 0.25 мм Hg) не дозволяє отримати абсолютно чистий продукт (>90%). Хроматографічні методи очищення також не продемонстрували задовільних результатів. Чудовою альтернативою цієї реакції окиснення за Сверном є використання потужнішого зневоднюючого реагенту, такого як трифлуороацетатний ангідрид та температурного контролю (-30 – -70 C°) задля уникнення побічних реакцій, як використано для схожого субстрату в цій роботі [21]. Такі вдосконалення можуть спростити очищення та покращити виходи реакції. В наступній схемі синтезу (Схема 18), враховуючи усе вищезазначене, було вирішено використати такий підхід.

Зі сполукою 10, очищення фракційною перегонкою є найбільш оптимальним, і дозволяє отримати допустимо чисту речовину при напрацюванні великого обсягу молекули.

Реакція циклізації 10 в 11 була адаптована з реакцій для схожих субстратів. Перша спроба синтезу 11 не зазнала успіху, не було виявлено навіть слідових кількостей продукту. Після опрацювання літератури, було адаптовано нову методику з праці [22]. Вона також не зазнала успіху, проте було виявлено за допомогою методу LC/MS молекулярний йон, котрий, ймовірно, відповідає структурі 11.1 (Схема 15). Спектри ПМР та ЯМР на ядрах <sup>13</sup>C не були інформативними, оскільки на них присутні шумові сигнали, котрі не дозволяють розрізнити на них індивідуальні сполуки.



**СХЕМА 15. Мас-спектр сполуки 11.1**



### СХЕМА 16. Структура 11.1

Беручи до уваги можливу структуру йону 11.1, було віддано на аналіз реагент для цієї циклізації, а саме диметилтіодигліколат (16), та з'ясовано, що атом Сульфуру був окиснений, що відповідає структурі диметил 2,2'-сульфонілдіацетату, спектр ПМР якого не відрізняється суттєво. Причиною цього є неякісний реагент, а саме тіогліколева кислота (17), який був замовлений для отримання 16, що пояснює результат. З вище зазначеного випливає, внаслідок реакції циклізації утворюються необхідна сполука, проте необхідно змінити методику експерименту для оптимізації. Також доцільним було б напрацювати 11.1 задля підтвердження результату, проте відсутність якісного вихідного для 16 змушує призупинити дослідження сполуки 11 в даній праці, та сконцентрувати увагу на сполуці 1.

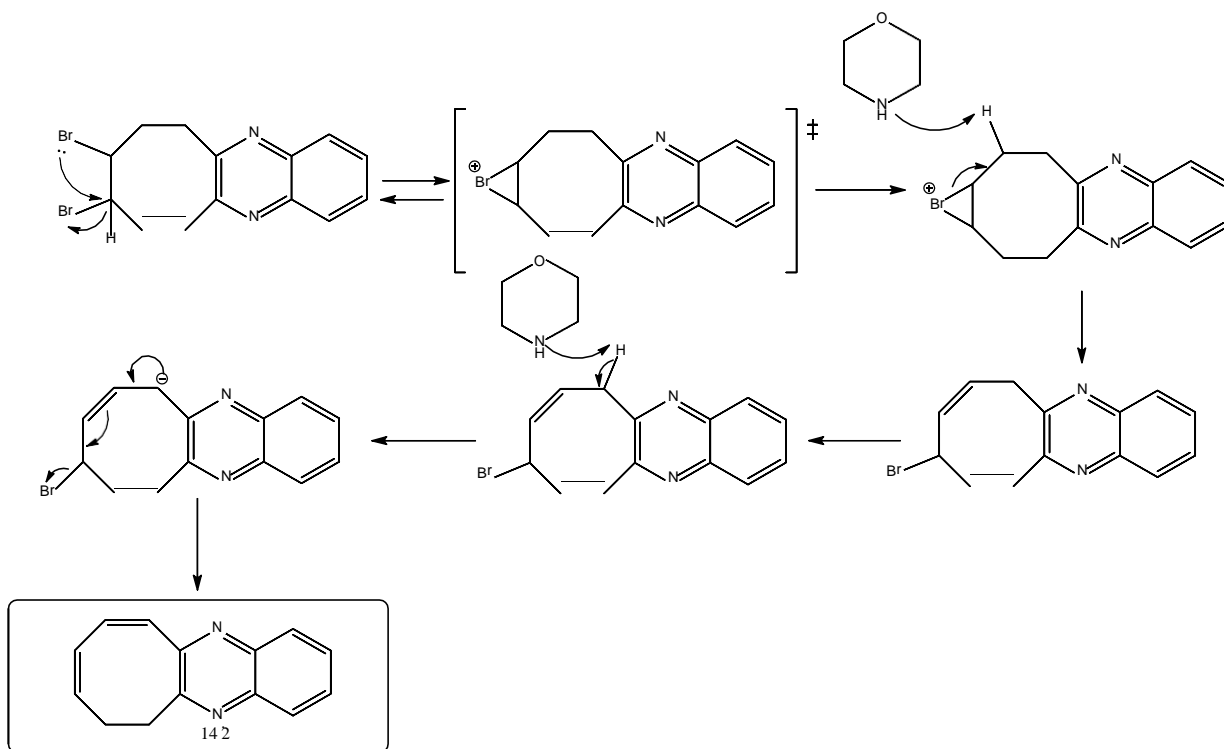
Реакція циклізації 10 в 12 проходить з чудовими виходами (>90%) як і наступна стадія бромовання. Для реакції циклізації було взято як реагенти бензен-1,2-діамін (15) та метил 3,4-діамінобензоат (15.1) для підтвердження гіпотези щодо простоти функціоналізації кінцевої сполуки, в результаті, обидві реакції були успішними та мали майже однакові виходи (сполука 15 – вихід 92%, сполука 15.1 – 88%).

Проте, на етапі елімінації першого броду, за методикою з праці [20], спостерігається неочікуваний результат. Внаслідок реакції утворився продукт 14.2. (Схема 14). Будову сполуки 14.2 було встановлено за допомогою спектрів ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  в поєднанні з LC/MS. Речовина була виділена індивідуально після рідинної хроматографії, в чистому вигляді є сіруватим порошком без запаху, також вона є стабільною.

Беручу до уваги будову отриманої сполуки, можна зробити висновок, що кон'югований гетероцикл є сильним електронним акцептором. Також, якщо взяти до уваги використання в цій реакції морфоліну як основи, можна зробити висновок, що механізм цієї реакції має бути схожим на E1/E1cb, оскільки використання слабкої основи сприяє механізму E1/E1cb.

Підсумовуючи, було запропонований механізм (Схема 17) який би пояснив результат експерименту. Було вирішено спробувати провести елімінацію одразу двох атомів Броду з використанням сильної основи — ЛДА, який було взято в надлишку (2.5 еквіваленти). ЛДА, на відміну від морфоліну має особливість — координацію атомів Броду катионом Літія, що може завадити утворенню 14.2.

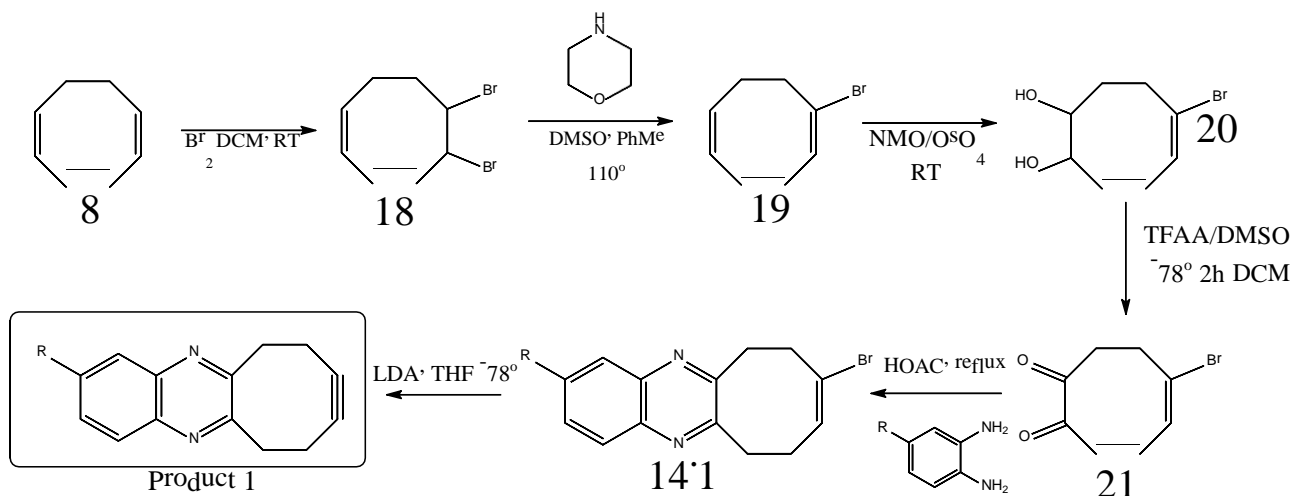
Але в результаті, потрібної сполуки не було детектовано, отримані спектри зразків опісля реакції не були інформативними та вказували на велику кількість домішок.



**СХЕМА 17. Запропонований механізм утворення 14.2**

З отриманих результатів, стає зрозумілим, що **Схема 14** синтезу не працює для молекули 1. Стадія елімінації йде не в тому напрямку й це є основною перешкодою. Вирішення цієї проблеми було знайдено. Ми змінили

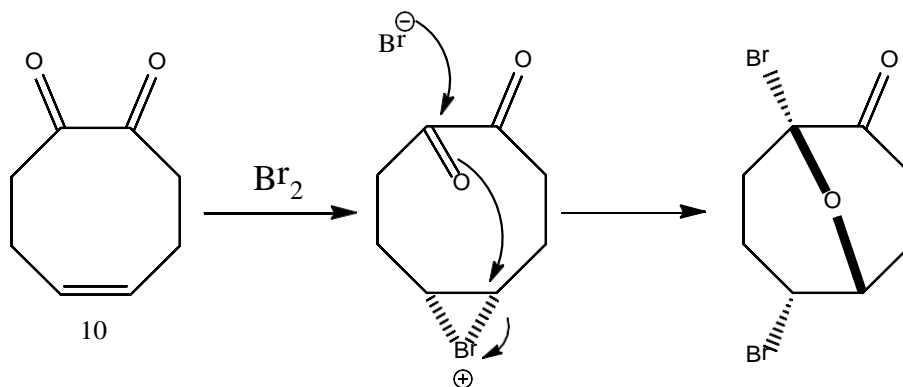
план синтезу та провели бромовання раніше, а саме, як першу стадію. Було запропоновано наступну схему (Схема 18).



### СХЕМА 18. Нова схема синтезу 1

Також, було прийнято рішення змінити реагент-окисник для отримання 19. Таке рішення пов'язане з незадовільними виходами методики 1. Оскільки, тепер ця реакція проводиться посередині синтезу, малі кількості продукту створюють додаткові складності в напрацюванні речовини.

Провести бромовання можливо тільки до утворення діолу, оскільки при бромованні сполуки такого типу буде відбуватися внутрішньомолекулярна реакція (Схема 19), котра вже описана в літературі [19]. Саме цей факт зумовив таку схему синтезу сполуки 1. Цілком доцільним є також використання сполуки 21 для отримання речовини 2, оскільки, якщо ми будемо спостерігати також реакцію елімінації з утворенням потрійного зв'язку, то цей факт дозволить нам в одну стадію отримувати молекулу 2 при умові додавання ще одного еквіваленту основи.



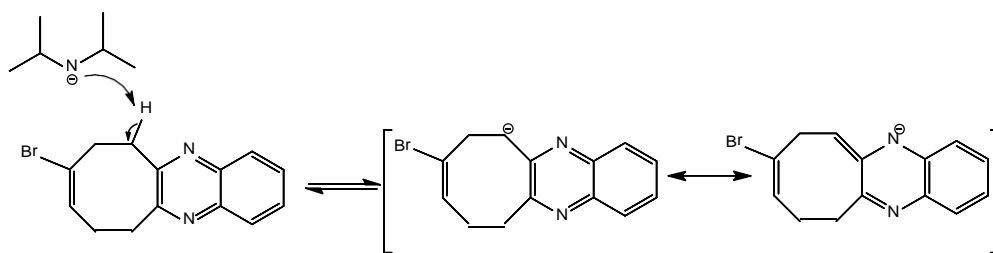
**СХЕМА 19. Механізм бромовання 10**

Перші дві стадії схеми 16 були взяті з літератури, продукти цих реакцій є описаними та давно відомими. Стадія бромовання 8 проходить так само, як описано в літературі. Елімінацію вирішено було проводити з морфоліном, який було використано для сполуки 13, оскільки методика була першочергово розроблена для неї та дає чудові результати. Методику для 20 було адаптовано з праці [23]. Із цим субстратом вона також дає високі виходи (90 – 95% в залежності від якості NMO), легко очищується хроматографією, що дозволяє отримати чистий субстрат для утворення 21. Окиснення за Сверном 20 не дає побічних продуктів та проходить також з високими виходами (80%), за методикою з [22], що є помітним покращенням в порівнянні з реакцією 9 в 10. Єдиним недоліком є проблема очистки сполуки від ДМСО, проте це вирішується фільтрацією через силікагель сумішшю етилацетату та гексану (2 до 1), як описано в методиці 10. Як й у випадку з сполукою 10, реакція циклізації з отриманням хіноксоліну проходить без проблем та дає 22, проте з нижчими виходами (83%), аніж 12, оскільки 22 краще розчиняється у воді. Тому було вирішено змінити процедуру виділення речовини та випарувати оцтову кислоту на роторному випарювачі, отриманий порошок розчинити в етилацетаті та провести кислотну-основну екстракцію. Така процедура дозволяє отримати 22 з кращими виходами (методика 11) (92%).

Проте утворення сполуки 1 з 22 не відбувалося. Перша спроба елімінації з LDA (1.1 eq) при  $-78^{\circ}$  (температура підтримувалася 2 години) не дала ніяких результатів, було виділено чисту речовину 22 без практичного

зменшення маси загрузки реакції. Проте цікавим є спостереження, отриманні з експерименту з LDA. При додаванні сполуки 22 в розчинні в ТГФ до приготованого LDA спостерігається різке зміна забарвлення з коричневого (колір розчину субстрату) в темно-червоний, а при додаванні насиченого розчину гідрохлориду амонію колір повертався до коричневого. Цей факт може бути пов'язаним з депротонуванням протона, що є сусіднім до хіноксоліну (Схема 20), оскільки він також є достатньо кислим, що може підтвердити утворення 14.2 та механізм на схемі 14.

Утворений аніон стабілізований резонансними структурами та може бути причиною нездатності сполуки 22 реагувати з LDA та коліру реакційної суміші. Враховуючи негативний заряд, аніон основи буде відштовхуватися від 22. Оскільки процес депротонування є більш вигідним в таких умовах, це спричиняє утворення саме стабілізованого аніона переважаючим.

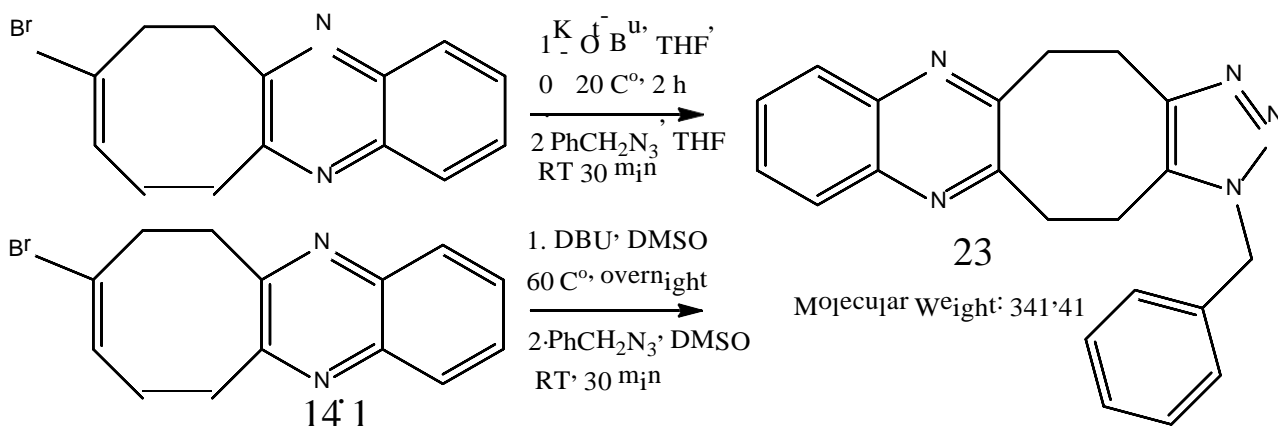


**СХЕМА 20. Депротонування 22**

Ця гіпотеза дає нам розуміння, що можна було б зробити, щоб реакція відбувалася. Наступний експеримент було проведено наступний чином: до розчину ЛДА (1.5 еквівалентів) було додано 22 при  $-78^{\circ}$ , далі реакційну суміш було залишено нагріватися до кімнатної температури на протязі години, а далі залишено ще на півтори години. Результат реакції не змінився, навіть при кімнатній температурі залишалось червоне забарвлення реакційної суміші, при виділенні воно зникало. Субстрат не зазнав ніяких перетворень.

Після ознайомлення з літературою, де описано синтез напружених циклооктинів, було розроблено ще дві методики (схема 12). Перша, з використанням ДБУ як основи в ДМСО, яка взята з роботи [17], друга, з використанням калій трет-бутоксиду при кімнатній температурі [15], [24].

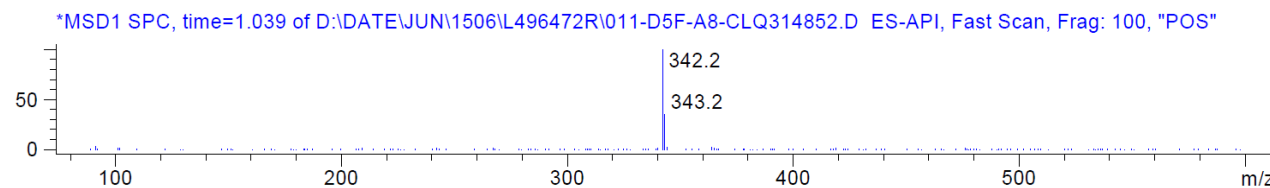
Після проведення реакції, задля підтвердження утворення сполуки 1, у випадку, якщо вона нестійка, було вирішено одразу додати в розчин бензилазид, який має прореагувати з циклооктином з отриманням триазолу (сполука 23), котрий має бути стійким. При детекції продукту 1-3 циклоприєднання можна стверджувати, що сполука 1 утворюється, та стабільна достатній час щоб прореагувати з азидом. Це дозволить віднайти метод синтезу, та далі працювати над його поліпшенням та виділенням 1 індивідуально та продовжити вивчення його властивостей.



### СХЕМА 21. Утворення триазолу 23

Методика з ДБУ не дала результатів, 22 залишався без змін, незважаючи на високу температуру реакції (60 °C) та тривалий час реакції (24 години). Варіант з калій трет-бутоксидом продемонстрував позитивний результат. При додаванні розчину основи також спостерігалось зміна забарвлення, проте після нейтралізації основи та додавання азиду за допомогою методу LC\MS було знайдено фракцію, молекулярний іон якої відповідає сполуці 23(схема 22). Разом з тим, велика частка сполуки 22 не прореагувала, проте маса, яку було виділено помітно зменшилася, навідміну від реакцій з ЛДА. Також на мас-спектрі є фракція, яка ймовірно відповідає сполуці 1. Проте для підтвердження цього факту необхідно повторити експеримент та змінити умови зняття мас-спектру, оскільки в процесі сполука ймовірно зазнає хімічних перетворень. Враховуючи невеликі масові частки сполук 22 та 1 в зразку, єдина можливість виділити її індивідуально та зняти решту спектрів, а саме ПМР та ЯМР  $^{13}\text{C}$ , є ВЕРХ. В даній праці не

буде описано цю речовину індивідуально, проте це планується зробити в найближчому майбутньому.



**СХЕМА 22. Мас-спектр сполуки 23**

Враховуючи невелику кількість утвореного 23, можна зробити декілька припущень:

1. Утворення сполуки 1 є повільним, через конкуруючий процес депротонування (схема 18);
2. Реакція частково проходить з основами середньої сили;
3. Оскільки субстрат стійкий у досить жорсткому середовищі, можливо, підвищення температури реакції зможе позитивно вплинути на її перебіг;
4. Можлива присутність сполуки 1 у суміші вказує на невелику швидкість 1,3-циклопрієднання з цим субстратом.

Ці припущення необхідно буде підтвердити повторним експериментом з врахуванням отриманих даних.

Підсумовуючи, можна стверджувати, що було досягнуто часткового успіху. Синтез (Схема 18) був оптимізований до стадії отримання 1, проміжні молекули описані та охарактеризовані. Сполука 1 не була ізольована, проте можливим є отримання сполуки 23, що свідчить про проходження реакції з утворенням 1. В подальших дослідженнях необхідно сконцентрувати увагу на отриманні 1, дослідження реакції її утворення та оптимізації процесу. Сполука 2, в свою чергу, потребує оптимізації на стадії отримання 11, можливим є використання сполуки 21 для отримання 2.

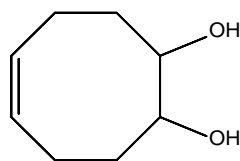
### 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

**Загальна інформація:** Всі початкові речовини та розчинники для реакції та хроматографії були отримані від Enamine Ltd. ТГФ для реакції за участі ЛДА було абсолютовано з використанням натрію як зневоднюючого реагенту та дифеніл кетону.  $^1\text{H}$ , та  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектри були виміряні на спектрометрах Bruker 170 Avance 500 (500 МГц для протонів та 126 МГц для вуглецю-13) та Varian Unity Plus 400 (400 МГц для протонів та 101 МГц для вуглецю-13). Тетраметилсилан ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) використовувався як стандарт. Хроматомас-спектрометричні дослідження проводились на GC/MS інструменті (іонізація електронним ударом (EI)) та на LC/MS інструменті (EI).

**Квантовохімічні обчислення:** обчислення були виконанні у програмному забезпеченні HyperChem v8.0.10 (2011 рік). Використано було «Semi-Empirical» метод INDO для оптимізації геометрії необхідних речовин та подальшого обчислення ентальпії утворення. Оптимізація геометрії обчислювалася у воді як розчиннику, алгоритм Polak-Ribiere, настройки RMS 0.1 kkal/(Å mol) максимум циклів 300.

#### **Методики:**

#### **Отримання (9):**



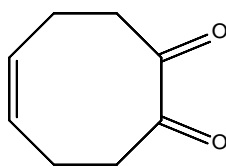
(Z)-циклоокт-5-ен-1,2-діол

**Методика (1):** В трьохгорлий реактор, до якого приєднана капаюча воронка термометер було налито 1,5-циклооктодієн(8) (15 г, 0.139 моль). Реактор був поміщено у водяну баню та через капаючу воронку почато додавання суміші з пероксиду водня (35 % розчин, 1,05 еквівалента, 14,14 мл) та мурашиної кислоти (85 % розчин, 110 мл), під час додавання підтримувалося температуру поміж 40-45 °C. Коли вже майже вся суміш мурашиної кислоти та пероксиду водня була додана, було різко додано

залишки та дозволено реакційній суміші нагрітися до 55 С°, далі без охолодження залишили перемішуватися на декілька хвилин ( 5-6 хвилин), коли суміш стала гомогенна та температура перестала підніматися, після чого нагріли реакційну суміш до 65 С° та залишили на 2 години. В кінці перевірено на наявність перекислоти, за допомогою реакції з йодом та крохмалем. Далі було випарування мурашину кислоту на роторному випаровувачі при 45 С°, охолоджено отримане масло, та повільно додано до нього 23 - 25 % (масовий) розчин натрій гідроксиду, та на водяній бані вигріто годину при 50 С°. Опісля нецтралізації основи при охолодженні концентрованою соляною кислотою (35,5 %) до нейтрального рН було екстрагувано з води хлороформом 3 рази, посушено органічну фазу сульфатом натрія, відфільтровано сульфат, та випаруваний розчинник. Отримане масло було очищено перегонкою при 100 С° при тиску 0.46 мм. Отримана речовина(9) (11,85 г, 60 %) є густою маслоподібною рідиною без коліру та запаху, що збігається з описом в літературі[19].

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) (ppm): 5.57 (t, 2H), 3.62 (d, 2H), 3.15 (s 2H), 2.33 (m, 2H), 2.09 (m, 4H), 1.55 (m, 2H) <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) (ppm): 128 (s), 73.46 (s), 33.05 (s), 22.44 (s)

### Отримання (10):



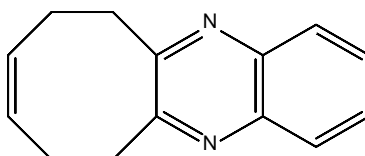
(Z)-циклоокт-5-ен-1,2-діон

**Методика (2):** Субстрат(10) (11,85 г, 83,3 ммоль) було розчинено в ДМСО (100 мл) та додано до нього ангідрид ацетатної кислоти (60 мл). Далі було залишено при кімнатній температурі на 48 годин. Опісля, було вилито реакційну суміш в 1 N соляну кислоту при охолодженні, та залишено її при кімнатній температурі на 40 хвилин. З суміші продукт було екстраговано дихлорметаном. Органічний шар промитий водою та розведеним розчином карбонату калія (5%). Сушіння розчин сульфатом натрія та випаровування

при пониженному тиску дає масло, яке згодом було перегнано, температура кипіння 45 - 56 C° при 0.25 мм Hg. Отримана речовина(10) (4,15 г, 35%) є рухливою світложовтою рідиною з неприємним запахом, що збігається з описом в літературі[19]

Сперктр GC/MS CLQ287320 time 4.838 min 19 Oct 2021 17:31 MeCN  
68,94 ЯМР : 13C (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) (ppm): 207.72 (s), 130.47 (s), 38.55 (s), 21.67(s) 1H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) (ppm): 5.72 (t, 2H), 2,50 (t, 4H), 2,25(q, 4H)

### Отримання (12):

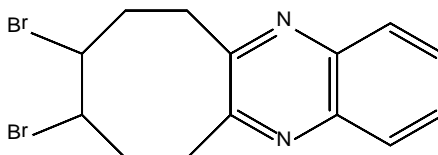


(Z)-6,7,10,11-тетрагідроциклоокта[b]хіноксалін

**Методика (3):** Субстрат (11) (4,15 г, 29,5 ммоль) було розчинено в ацетаній кислоті (75 мл), та досипано до нього фенолдіамін ((1 eq, 3,19 г)). Суміш кип'ятили з перемішуванням годину. Далі до гарячої суміші додали 50 мл води та залишили охолоджуватися до кімнатної температури. Відфільтували, та промили невеликою кількістю води. Отриманий продукт(12) (5,57 г, 90%) є сіруватим кристалічним порошком, що збігається з описом в літературі[19]

Сперктр LC/MS CLQ287334 Ret\_Time: 1.169 min DMSO 100.0% mol.  
Іон 211(pos) Спектр ЯМР : 13C (DMSO, 400MHz) (ppm): 157.43 (s), 140.38 (s) , 129.05 (s) , 128.15 (s) , 34.93 (s) , 26.61(s) 1H (DMSO, 400MHz) (ppm): 7.95 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.33 (t, 4H), 2.,62 (s, 4H), 2,25(q, 4H)

### Отримання (13):



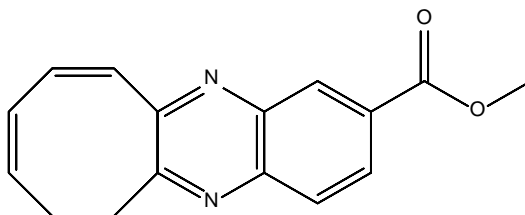
8,9-дибром-6,7,8,9,10,11-гексагідроциклоокта[b]хіноксалін

**Методика (4):** Розчинити субстрат (12) (1 г, 4,76 ммоль) в DCM (10 мл) та охолодити до нуля реактор. Докапати повільно розчин брома (1 еквівалент,

0,75 г) в DCM (5 мл) протягом пів години та спостерігати його повільне знебарвлення, коли розчин стане безбарвним то випарувати DCM, отримана речовина (13) (1,44 г, 82%) є коричневим маслом

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (2H, s), 7.70 (2H, s), 4.73 (2H, s), 3.42 (2H, m), 3.02 (2H, m), 2.73 (2H, m), 2.62(2H, m).

#### Отримання (14.2.2):



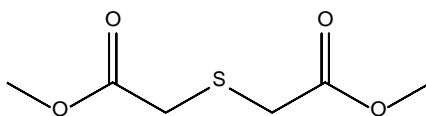
(8Z,10Z)-метил 6,7-дигідроциклоокта[b]хіноксалін-2-карбоксилат

**Методика (5):** Суміш субстрату(13.2) (400 мг, 1,081 ммоль) та морфоліну (5 ек, 470 мг), ДМСО(7,5 ек, 590 мг), в толуолі було залишено при перемішуванні та нагріві в  $100\text{ C}^\circ$  на 48 годин. Після охолодження реакційну суміш було вилито в охолоджену 2 N соляну кислоту ( ) та екстраговано дихлорметаном (50 мл) по 3 рази. Об'єднану органічну фазу було промито дистильованою водою (50 мл), далі насиченим розчином натрій гідрокарбонату (30 мл) 2 рази та 1 раз насиченим розчином натрій хлориду (30 мл). Опісля дихлорметан було висушено натрій сульфатом, який згодом було відфільтровано, та безводний дихлорметан випарено на роторному випарювачі. Отримане маслоподібну рідину темно-коричневого коліру було пропущено через хроматограф ( 9:1 гексан/етилацетат). Було отримано (14.2.2) (55 мг, 26,2 %) , котрий є білим порошком.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78(1 H, s), 8.31(1 H, d), 8.11(1 H, d), 6.68(1H, d), 6.48(1H, d), 5.79(2H, s), 4.00 (3H, s) 3.47(2H, t), 2.89(2H, t)

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.91, 153.65, 143.37, 140.17, 133.31, 132.47, 131.87, 129.37, 128.74, 126.74, 123.93, 52.68, 33.63, 32.32..

#### Отримання (16):

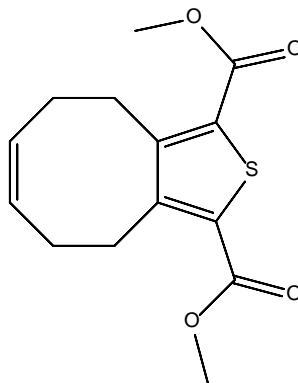


Диметилтіодигліколат

**Методика (6):** Тіогліколева кислота(17) (10 грам, 0,066 моль) була розчинена в абсолютваному метанолі (25 мл) та до неї було додано концентрована сульфатна кислота(98%, 1 мл). Реакційну кип'ятили при перемішуванні 24 години. Далі з охолодженої реакційної суміші було випарувано на роторному випарювачі метанол. Залишок було розчинено в етилацетаті (100 мл), промито насиченим розчином натрій карбонату (25 мл) два рази. Органічний шар було висушено натрій сульфатом. Сухий етилацетат було випарувано. Отримана речовина (10,6 г, 86%) є світло-жовтою рідиною без запаху, що збігається з літературними джерелами[25].

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, d, ppm): 3.4 (s, 4H), 3.7 (s, 6H);

#### Отримання (11):



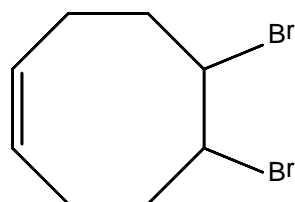
(Z)-диметил 4,5,8,9-тетрагідроциклоокта[с]тіофен-1,3-дикарбоксилат

**Методика (7):** *Метод 7А:* Диметилтіодигліколат (2 eq, 0,510 г) було додано через шприц до розчинну натрій метаноляту (3 eq, 230 мг) в метанолі при 0 С° в інертній атмосфері аргону, колір суміші за 1 хвилину з жовтого стає помаранчевий. Далі, було додано (Z)-циклоокт-5-ен-1,2-діон (1 eq, 200 мг, 1,426 ммоль) через шприц, та залишено перемішуватися при 0 С° на 15 хвилини, далі залишити суміш нагріватися до 25 С° та залишити на ще 45 хвилин. Протягом проходження реакції спостерігається випадання осаду білого коліру. Після проходження реакцію відфільтрувати розчин, осад

промити метанолом(10 мл), фільтрат випарувати. Отримане масло подібна субстанція не містила слідів продукту.

*Метод 7Б:* Розчин t-BuOK (3 ек, 520 г) в ТГФ (5 мл) було додано при перемішуванні до розчину диметилтіодигліколату (2 ек, 0,510 г) в абсолютному ТГФ(10 мл) при кімнатній температурі та під атмосферою аргону. Далі було додано через канулу (Z)-циклоокт-5-ен-1,2-діон (1 ек, 200 мг, 1,426 ммоль) в ТГФ(1 мл). Реакційна суміш перемішувалася при 45 С° протягом 5 годин. Після охолодження було додано воду та ТГФ було випаровано на роторі. Отриманий водний розчин було промито дихлорметаном (100мл) 3 рази. Об'єднану органічну фазу було промито дистильованою водою (50 мл)та 1 раз насиченим розчином натрій хлориду (30 мл). Опісля дихлорметан було висушено натрій сульфатом, який згодом було відфільтровано, та безводний дихлорметан випарено на роторному випарювачі. Отримане масло подібна субстанція містила слідові кількості продукту (<1%), які були знайденні за допомогою LC/MS.

### Отримання (18):



(Z)-5,6-дибромциклоокт-1-ен

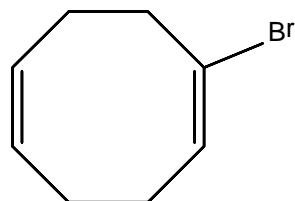
**Методика (8):** До 20 мл (163 ммоль) 1,5-циклооктадієну в 400 мл дихлорметану додали 3,5 мл (68 ммоль) бром у 100 мл дихлорметану по краплях протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Отриманий розчин перемішувався 20 хвилин, після чого розчинник ретельно видалили роторним випарюванням. Отримане чорне масло було відфільтроване через силікагель при промиванням гексаном. Після випаровування гексану було отримано

(Z)-5,6-дибромциклоокт-1-ен у вигляді безбарвної рідини з виходом 60% (10,66 г). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 5.65 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.24 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 129.2, 60.7, 36.0, 25.6

Отримані спектральні значення відповідають зазначеним у літературі[18].

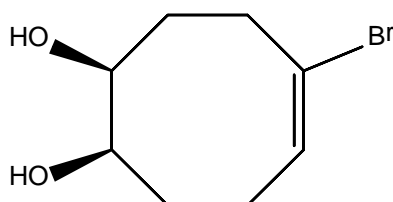
**Отримання (19):**



(1E,5Z)-1-бромциклоокта-1,5-дієн

Речовина (19) була синтезована згідно з методом 5 . Вихід 70%

**Отримання (20):**



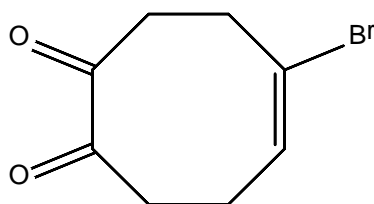
(1R,2S,E)-5-бромциклоокт-5-єн-1,2-діол

**Методика (9):** До суміші 20 (1.024 г, 5,5 ммоль) 4-метилморфоліну N-оксид (700 мг, 6.05 ммоль, 1.1 eq) і ТГФ :  $\text{H}_2\text{O}$  : ацетон (1:1:1) (90 мл) при 0 °C та при перемішуванні додали чотириокис осмію (5 мг, 0,004 eq). Через 12 год при 25 °C реакційну суміш вилили у насичений водний розчин  $\text{NaHSO}_4$  (60 мл), екстрагували  $\text{EtOAc}$  (3 x 150 мл), промили водою (2 x 50 мл) і насиченим розчином натрій хлориду (50 мл). Висушування натрій сульфатом і концентрування з наступною флеш-хроматографією (50%  $\text{EtOAc}$  у гексані) давали 20 (1,094 г, 90%). Як аморфну тверду речовину;  $R_f = 0,22$  (50%  $\text{EtOAc}$  в гексані);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  6.01(1H, t), 4.60-4.54(2H, dd), 3.77-3.71 (2H, m), 3.18(1H, m), 2.42(1H, m), 2.04(1H, d), 1.75 (4H, m) 1.52 (1H, t).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  131.73, 124.80, 74.32, 73.04, 33.44, 31.85, 31.41, 23.47.

**Отримання (21):**



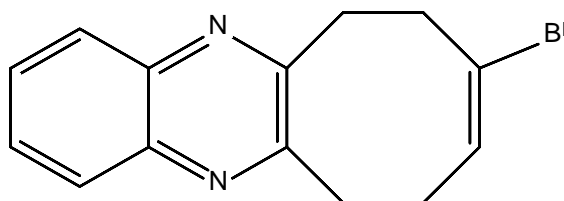
(E)-5-бромциклоокт-5-ен-1,2-діон

**Методика (10):** Трифторацетаний ангідрид (190 мл, 1,36 ммоль? 3 eq) додавали при -78 °С до розчину диметил сульфоксиду (112 мл, 1.6 ммоль, 3.5 eq) у дихлорметані (3 мл). Після суміш перемішували при тій же температурі протягом 10 хв, розчин діолу 9 (100 мг, 0,45 ммоль) у дихлорметані (1 мл) додавали протягом 5 хв. Суміш перемішували при -78 °С протягом 2 год. Додавали триетиламін (273 мг, 6 eq) і дали суміші перемішуватися протягом 1 години. Протягом цього часу суміш нагрілася до кімнатної температури. З реакційну суміш було прибрано зайвий розчинник шляхом випаровування на роторному випарювачі. Отримане масло очищали за допомогою колонкової хроматографії (етилацетат) з отриманням 21 (80 мг, 82%), жовтуватої рідини без запаху.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.27(1 H, t), 2.82 (1 H, m), 2.66 (1 H, m), 2.59 (1 H, m), 2.35 (1 H, m).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 207.51, 206.11, 132.15, 54.88, 38.46, 36.49, 30.61, 23.41.

#### Отримання (14.1):



(E)-8-бром-6,7,10,11-тетрагідроциклоокта[b]хіноксалін

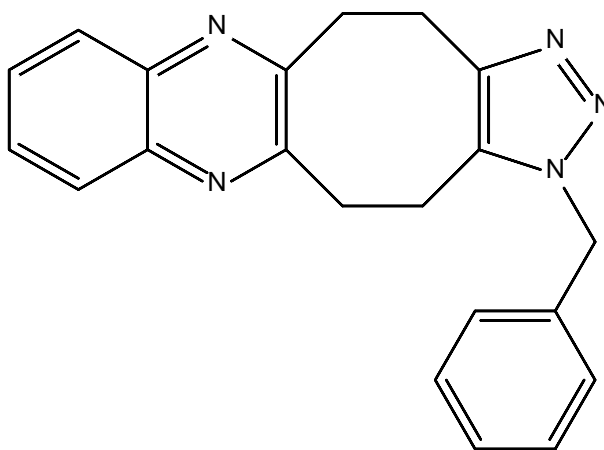
**Методика (11):** Субстрат (21) (150 мг, 0.68 ммоль) було розчинено в ацетаній кислоті (3 мл), та досипано до нього фенілдіамін (1 eq, 74.4 мг). Суміш кип'ятили з перемішуванням годину. Опісля випарувати ацетатної кислоти на роторному випарювачі, отриману тверду речовину було розчинено в етилацетаті, промито органічну фазу 10% розчином соляної

кислоти (10 мл x 3), насиченим розчином натрій гідрокарбонату (10 мл x 3), дистальованою водою (10 мл), і насиченим розчином натрій хлориду (15 мл). Після осушення органічної фази натрій сульфатом, було відфільтровано сульфат та випарувано розчиник. Отриманий продукт (21) (180 мг, 92%) є твердим з коричневим забарвленням.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (2H, s), 7.66 (2H, s), 5.85 (1H, t), 3.45 (1H, t) 3.38 (1H, t), 3.20 (1H, t), 2.65 (1 H, q).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.03, 155.98, 155.24, 141.02, 130.11, 129.44, 128.62, 128.31, 124.60, 123.70, 37.74, 35.12, 34.90, 28.10, 20.97.

### Отримання (23):



1-бензил-4,5,12,13-тетрагідро-1H-[1,2,3]триазоло[4',5':5,6]циклоокта[1,2-b]хіноксалін

**Методика (12):** Сполуку 14.1 (100 мг, 0,6256 ммоль) було розчинено в абсолютваному ТГФ (10 мл) в атмосфері Аргону, до нього було присипано калій трет-бутоксид (2 ек, 70 мг) при  $0\text{ }^\circ\text{C}$  та залишено нагріватися до кімнатної температури півтори години. Далі до реакційної суміші було додано насичений розчин амоній хлориду (5 мл), та додано бензилазид (84 мг, 1 ек) в ТГФ (1 мл), та залишено перемішуватися на 30 хвилин. Опісля, фази розділили, до ТГФ додали 5 мл етилацетату, водну фазу промили етилацетатом (1 мл x 3), об'єднали органічні фази, промили їх дистильованою водою (2 мл x 3), насиченим розчином натрій хлориду (3 мл). Після осушення органічної фази натрій сульфатом, було відфільтровано

сульфат та випарувано розчиник. Отримане чорне масло було здано на LC/MS де було помічено фракцію, яка відповідає 23. [ $M^+ = 342$ ]

## ВИСНОВКИ

1. У даній роботі було експериментально перевірено отримання 6,7,8,9,10,11-гексагідроциклоокта[В]хіноксаліну та оптимізовано синтез до етапу отримання кінцевої сполуки. Подальші дослідження будуть спрямованні на отримання сполуки в індивідуальній формі шляхом оптимізації останньої стадії синтезу
2. Було продемонстровано можливість вступати 6,7,8,9,10,11-гексагідроциклоокта[В]хіноксаліну у реакцію 1,3-циклоприєднання з бензилазидом експериментально.
3. В рамках роботи було досліджено отримання (Z)-диметил 4,5,8,9-тетрагідроциклоокта[с]тіофен-1,3-дикарбоксилат. Виявлено було слідові кількості речовини що вказує на можливість перебігу процесу проте реакція потребує оптимізації в майбутніх дослідженнях.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- [1] H. C. Kolb, M. G. Finn, and K. B. Sharpless, "Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions," *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 40, no. 11, pp. 2004–2021, Jun. 2001, doi: 10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5.
- [2] A. Keppler, S. Gendreizig, T. Gronemeyer, H. Pick, H. Vogel, and K. Johnsson, "A general method for the covalent labeling of fusion proteins with small molecules in vivo," *Nat. Biotechnol.*, vol. 21, no. 1, pp. 86–89, Jan. 2003, doi: 10.1038/nbt765.
- [3] R. Y. Tsien, "THE GREEN FLUORESCENT PROTEIN," *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 67, no. 1, pp. 509–544, Jun. 1998, doi: 10.1146/annurev.biochem.67.1.509.
- [4] M.-A. Plamont *et al.*, "Small fluorescence-activating and absorption-shifting tag for tunable protein imaging in vivo," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 113, no. 3, pp. 497–502, Jan. 2016, doi: 10.1073/pnas.1513094113.
- [5] J. E. Moses and A. D. Moorhouse, "The growing applications of click chemistry," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 36, no. 8, pp. 1249–1262, 2007, doi: 10.1039/B613014N.
- [6] P. Thirumurugan, D. Matosiuk, and K. Jozwiak, "Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical–Biology Applications," *Chem. Rev.*, vol. 113, no. 7, pp. 4905–4979, Jul. 2013, doi: 10.1021/cr200409f.
- [7] J. C. Jewett and C. R. Bertozzi, "Cu-free click cycloaddition reactions in chemical biology," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 39, no. 4, p. 1272, 2010, doi: 10.1039/b901970g.
- [8] T. Harris and I. V. Alabugin, "Strain and stereoelectronics in cycloalkyne click chemistry," *Mendeleev Commun.*, vol. 29, no. 3, pp. 237–248, May 2019, doi: 10.1016/j.mencom.2019.05.001.
- [9] T. Cañeque, S. Müller, and R. Rodriguez, "Visualizing biologically active small molecules in cells using click chemistry," *Nat. Rev. Chem.*, vol. 2, no.

- 9, pp. 202–215, Sep. 2018, doi: 10.1038/s41570-018-0030-x.
- [10] N. J. Agard, J. A. Prescher, and C. R. Bertozzi, “A Strain-Promoted [3 + 2] Azide–Alkyne Cycloaddition for Covalent Modification of Biomolecules in Living Systems,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 126, no. 46, pp. 15046–15047, Nov. 2004, doi: 10.1021/ja044996f.
- [11] E. G. Burke, B. Gold, T. T. Hoang, R. T. Raines, and J. M. Schomaker, “Fine-Tuning Strain and Electronic Activation of Strain-Promoted 1,3-Dipolar Cycloadditions with Endocyclic Sulfamates in SNO-OCTs,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 139, no. 23, pp. 8029–8037, Jun. 2017, doi: 10.1021/jacs.7b03943.
- [12] C. Gröst and T. Berg, “PYRROC: the first functionalized cycloalkyne that facilitates isomer-free generation of organic molecules by SPAAC,” *Org. Biomol. Chem.*, vol. 13, no. 13, pp. 3866–3870, 2015, doi: 10.1039/C5OB00212E.
- [13] J. M. Dones, N. S. Abularrage, N. Khanal, B. Gold, and R. T. Raines, “Acceleration of 1,3-Dipolar Cycloadditions by Integration of Strain and Electronic Tuning,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 143, no. 25, pp. 9489–9497, Jun. 2021, doi: 10.1021/jacs.1c03133.
- [14] A. V. Strizhak *et al.*, “Highly reactive bis-cyclooctyne-modified diarylethene for SPAAC-mediated cross-linking,” *Org. Biomol. Chem.*, vol. 16, no. 44, pp. 8559–8564, 2018, doi: 10.1039/C8OB02428F.
- [15] C. Lis and T. Berg, “Synthesis of TRIPCO: A New Cyclooctyne for iSPAAC,” *Synlett*, vol. 30, no. 8, pp. 939–942, 2019, doi: 10.1055/s-0037-1611481.
- [16] D. A. Sutton and V. V. Popik, “Sequential Photochemistry of Dibenzo[ a , e ]dicyclopropa[ c , g ][8]annulene-1,6-dione: Selective Formation of Didehydrodibenzo[ a , e ][8]annulenes with Ultrafast SPAAC Reactivity,” *J. Org. Chem.*, vol. 81, no. 19, pp. 8850–8857, Oct. 2016, doi: 10.1021/acs.joc.6b01545.
- [17] X. Su, L. Bu, H. Dong, S. Fu, R. Zhuo, and Z. Zhong, “An injectable PEG-

- based hydrogel synthesized by strain-promoted alkyne–azide cycloaddition for use as an embolic agent,” *RSC Adv.*, vol. 6, no. 4, pp. 2904–2909, 2016, doi: 10.1039/C5RA23551K.
- [18] P. N. Gunawardene, J. F. Corrigan, and M. S. Workentin, “Golden Opportunity: A Clickable Azide-Functionalized [Au 25 (SR) 18 ] – Nanocluster Platform for Interfacial Surface Modifications,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 141, no. 30, pp. 11781–11785, Jul. 2019, doi: 10.1021/jacs.9b05182.
- [19] P. Yates, E. G. Lewars, and P. H. McCabe, “cis -5-Cyclooctene-1,2-dione and its Ethylene Ketals,” *Can. J. Chem.*, vol. 50, no. 10, pp. 1548–1556, May 1972, doi: 10.1139/v72-246.
- [20] B. S. Bandodakar and G. Nagendrappa, “A Simple Preparation of Cyclic Vinylic Bromides (1-Bromocycloalkenes and 1-Bromo-1,5-cyclooctadiene) from 1,2-Dibromocycloalkanes,” *Synthesis (Stuttg.)*, vol. 1990, no. 09, pp. 843–844, 1990, doi: 10.1055/s-1990-27031.
- [21] T. Kobayashi and S. Kobayashi, “Cyclovoltammetric Investigation into the Homoconjugation of Plural Pyrazine Rings Linked by Bicyclo[2.2.2]octadiene Spacers,” *European J. Org. Chem.*, vol. 2002, no. 13, p. 2066, Jul. 2002, doi: 10.1002/1099-0690(200207)2002:13<2066::AID-EJOC2066>3.0.CO;2-8.
- [22] A. Wakamiya, D. Yamazaki, T. Nishinaga, T. Kitagawa, and K. Komatsu, “Synthesis and Properties of Novel Oligothiophenes Surrounded by Bicyclo[2.2.2]octene Frameworks,” *J. Org. Chem.*, vol. 68, no. 22, pp. 8305–8314, 2003, doi: 10.1021/jo034754i.
- [23] E. Alvarez *et al.*, “Simple Designs for the Construction of Complex trans-Fused Polyether Toxin Frameworks. A Linear Strategy Based on Entropically Favored Oxirane Ring Enlargement in Epoxycycloalkenes Followed by Carbon-Carbon or Carbon-Oxygen Bond-Forming Cyclizations,” *J. Org. Chem.*, vol. 59, no. 10, pp. 2848–2876, May 1994, doi: 10.1021/jo00089a034.

- [24] C. Lis, S. Rubner, C. Gröst, R. Hoffmann, D. Knappe, and T. Berg, “iSPAAC: Isomer-Free Generation of a Bcl-xL-Inhibitor in Living Cells,” *Chem. - A Eur. J.*, vol. 24, no. 52, pp. 13762–13766, 2018, doi: 10.1002/chem.201803032.
- [25] N. Agarwal, C.-H. Hung, and M. Ravikanth, “Synthesis and crystal structures of 2,3,12,13-tetraalkoxy-21,23-dithiaporphyrins and 2,3-dialkoxy-21-monothiaporphyrins,” *Tetrahedron*, vol. 60, no. 47, pp. 10671–10680, Nov. 2004, doi: 10.1016/j.tet.2004.09.008.