

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф. Сергій Вікторович Рябухін

Протокол № \_\_\_\_ засідання кафедри

від “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р

**СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ  
2,6-ДИОКСАДАМАНТАНУ**

Випускна кваліфікаційна робота магістра

студента спеціальності

102 Хімія

ОП «Хемоінформатика»

**Попова Іоанна Олександровича**

Науковий керівник

завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

**професор, д.х.н Сергій Вікторович Рябухін**

Оцінка захисту роботи

---

Київ 2022

## АННОТАЦІЯ

**Ключові слова :** органічний синтез, отримання адамантанового скелету, 2,6-диоксиадамантан, галогенування дієнів, функціоналізація адамантанів.

Адамантанове ядро є відомим компонентом біологічно-активних молекул і стерично-утруднених лігандів. В даній роботі розроблено метод синтезу гетеро-аналогу адамантану – 2,6-диоксиадамантану в кількості більше 10 г. Також було розпочато вивчення реакційної здатності 4,8-дигалоген-2,6-диоксиадамантанів.

## ЗМІСТ

1. ВСТУП.....	4
2. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД.....	7
2. 1. Синтез і функціоналізація 2,6-діоксидамантану .....	7
2. 2. Радикальна функціоналізація адамантану .....	14
2. 2. 1. Радикальна функціоналізація адамантану по $\text{CH}_2$ .....	17
2. 2. 2. Радикальна функціоналізація адамантану по $\text{C}^{\text{H}}\text{Hal}$ : без ініціатора і опромінення.....	21
2. 2. 3. Радикальна функціоналізація адамантану по $\text{C}^{\text{H}}\text{Hal}$ : кросс-сполучення з ініціатором.....	27
2. 2. 4. Радикальна функціоналізація адамантану по $\text{C}^{\text{H}}\text{Hal}$ : фотохімічні реакції.....	28
2. 3. 2-металорганічні сполуки на основі адамантану – реакція Негіши.....	38
3. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ.....	42
3. 1. Синтез 2,6-діоксидамантану .....	42
3. 2. Спроба функціоналізації 4,8-дибром-2,6-діоксидамантану.....	45

4.	<b>ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА</b>	
<b>ЧАСТИНА</b> .....		48
<b>5. ВИСНОВКИ</b> .....		51
6.	<b>СПИСОК</b>	
<b>ПОСИЛАНЬ</b> .....		52
<b>ДОДАТКИ</b> .....		58

## 1. ВСТУП

Актуальність роботи : адамантанове ядро є відомим компонентом біологічно-активних молекул, зустрічається в лікарських засобах (Схема 1). Наприклад, доволі прості похідні адамантану, що містять аміно групу: амантадин, рімантадин і адапромін є ефективними противірусними препаратами, використовуються проти вірусу грипу. Диметильний аналог амантадину - мемантин є популярним лікарським засобом у боротьбі з хворобою Альцгеймера. Похідні 2-аміноадамантану – бромантан і хлодантан використовують у лікуванні неврастенії. Похідні адамантан-1-олу відомі як препарати для терапії діабету 2 типу : вілдагліптин від компанії NOVARTIS і своєрідна відповідь від компанії Bristol-Myers – саксагліптин.

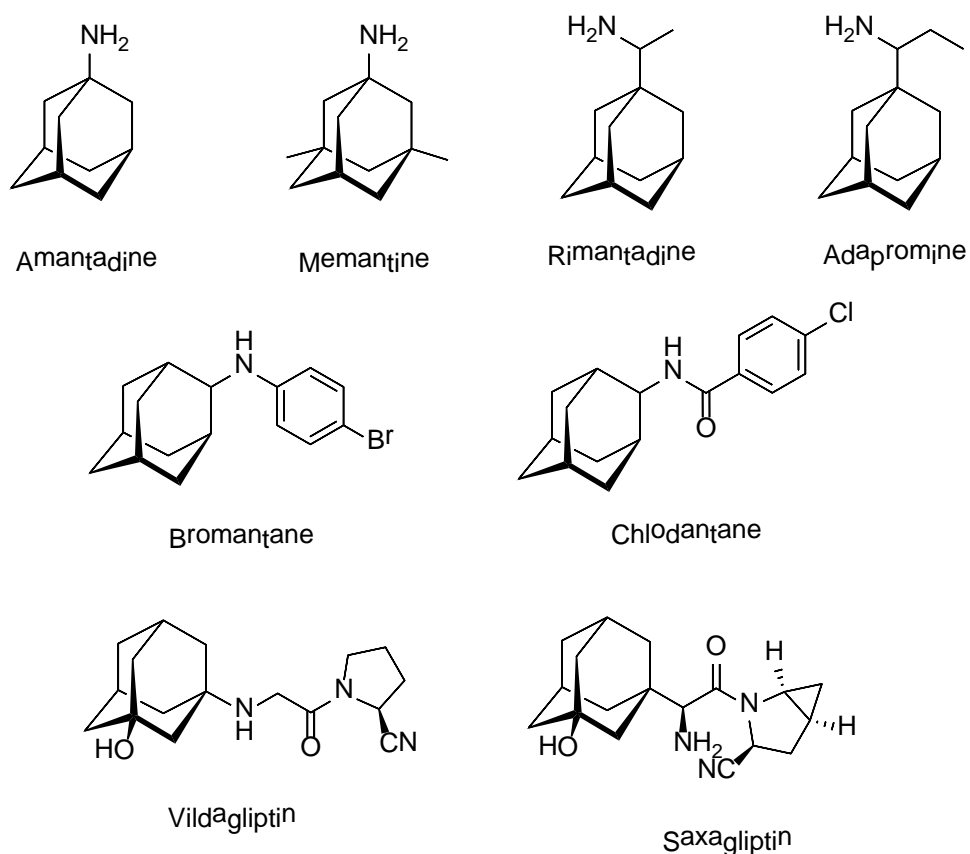
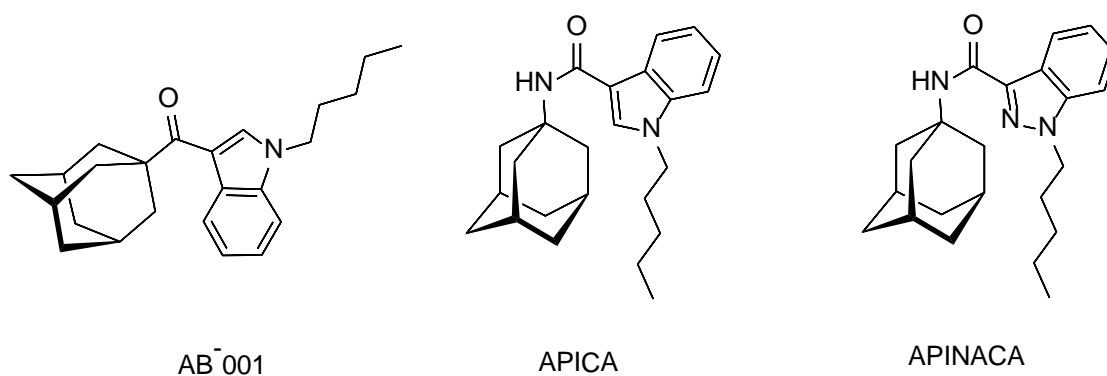


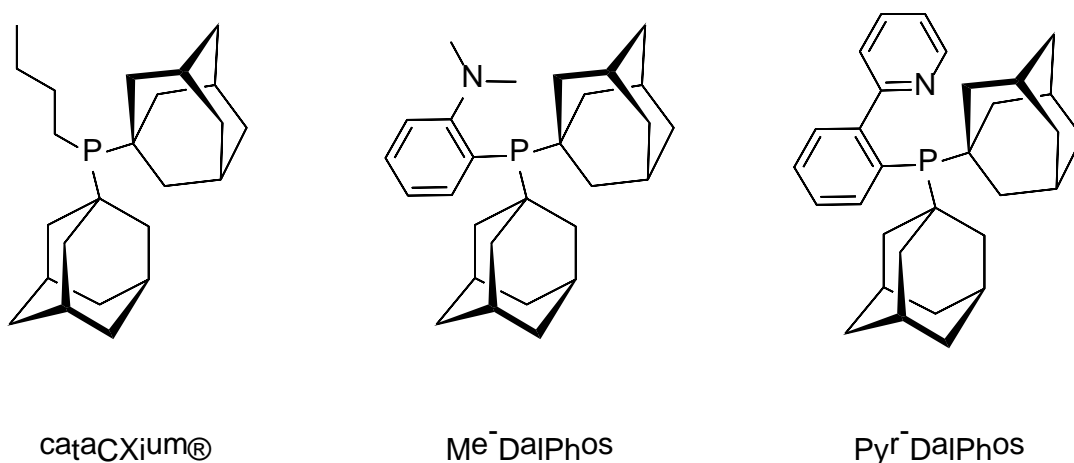
Схема 1

Не всі використання адамантанового фрагменту в біологічно-активних сполуках відносяться до лікарських засобів. Наприклад похідні 3-(1-адамантоіл)індолу і схожих за будовою 1-адамантиламідів виявлені в наркотичних сумішах і внесені до списку синтетичних аналогів канабіноїдів (Схема 2).



## Схема 2

Адамантановий фрагмент має досить унікальну геометрію і часто використовується в стерично-утруднених лігандах для реакцій кросс-сполучення[38], наприклад для реакцій Сузукі і Бухвальда-Хартвіга (Схема 3).



## Схема 3

Адамантановий скелет у випадку ди-заміщення чітко фіксує кут між двома замісниками, що може бути корисно для дизайну лікарських засобів. До того ж відкриваються широкі можливості для гетеро-атомної заміни атома карбону у складі трициклічної структури з десяти атомів. Однак, проводячи аналіз літератури нами було виявлено, що кількість досліджень по гетеро-аналогам адамантану відносно невелика, хоча такі будівельні блоки могли б бути корисні, наприклад, для зниження  $\text{LogP}$  і підвищення розчинності у воді відносно адамантану або для вирішення проблеми резистентності (у випадку амантадину і рімантадину).

Зокрема нашу увагу привернув 2,6-диоксиадамантан (**1**) (Рис.1), гетеро-аналог адамантану, дослідження якого, підсумовуючи вищесказане є актуальним.

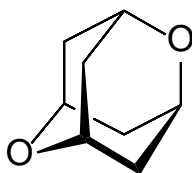


Рис. 1

Була поставлена мета даної роботи: розробити методику отримання 2,6-діоксидамантану у достатній для глибокого вивчення властивостей кількості і дослідити реакційну здатність цього циклу з метою його функціоналізації.

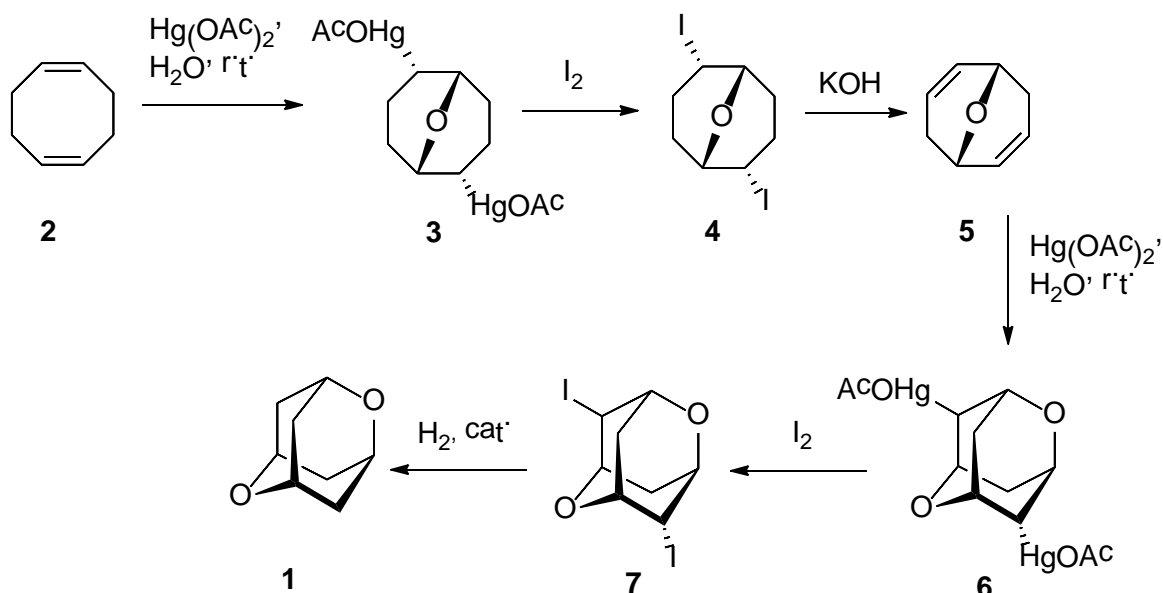
З огляду літератури видно, що сам 2,6-діоксидамантан, його моно- і ди-заміщені похідні, за рідкісним виключенням, були синтезовані в кількостях десятків міліграм і досить мало досліджені. Тому дана робота відповідає критеріям наукової новизни.

Було використано стандартні методи органічного синтезу (постановка реакцій у скляних реакторах, використання автоклавів для реакцій під тиском), виділення і очистки (екстракція, перекристалізація), отримані реакційні суміші і продукти реакцій проаналізовано фізико-хімічними методами дослідження (ЯМР-спектроскопія, мас-спектрометрія, рентген).

## 2. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

### 2.1. Синтез і функціоналізація 2,6-діоксидамантану

Перша згадка про синтез належить групі Штетера [1] в 1966 році (схема). Як і багато інших схожих синтезів, він починається с циклоокта-1,5-дієну –

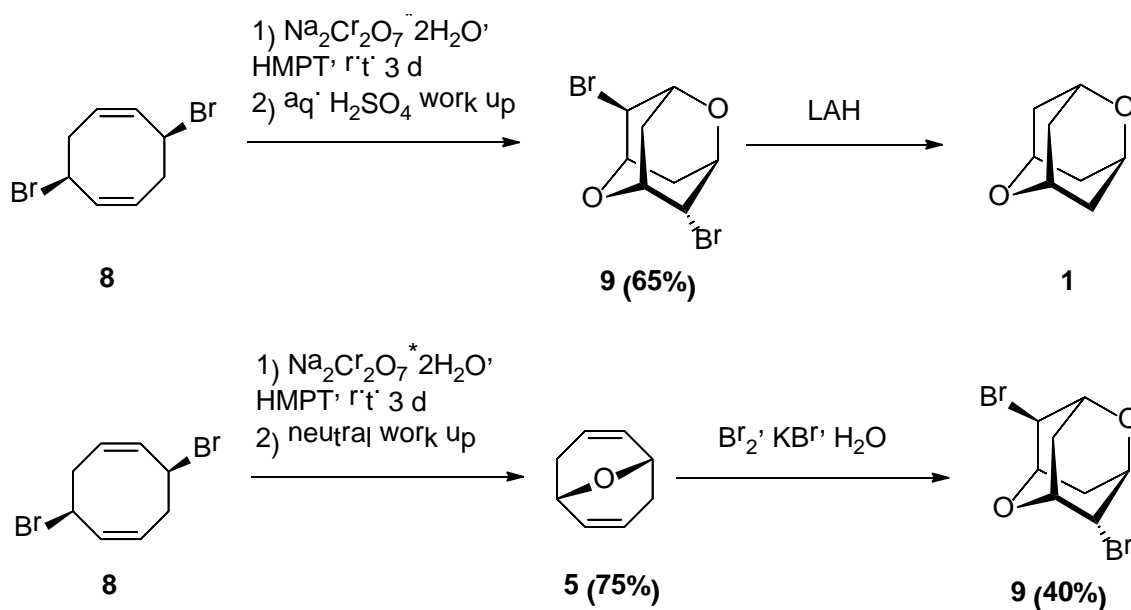


COD(2) який при взаємодії з надлишком ацетату ртуті (II) у воді при кімнатній температурі утворює ртуть-дизаміщений 9-оксабіцикло[3.3.1]нонан (3).

#### Схема 4

Деацетомеркування під дією йоду і дегідрогалогенування під дією гідроксиду калію утворює 9-оксабіцикло[3.3.1]нона-3,7-дієн(5). Аналогічно до COD, цей дієн послідовно піддали дії ацетату ртуті (II) і йоду, з утворенням 4,8-дйод-2,6-діоксидамантану(7). Каталітичне гідрування цієї сполуки дало 2,6-діоксидамантан (1) в кількостях достатніх для аналізу ПМР, але методика не була масштабована.

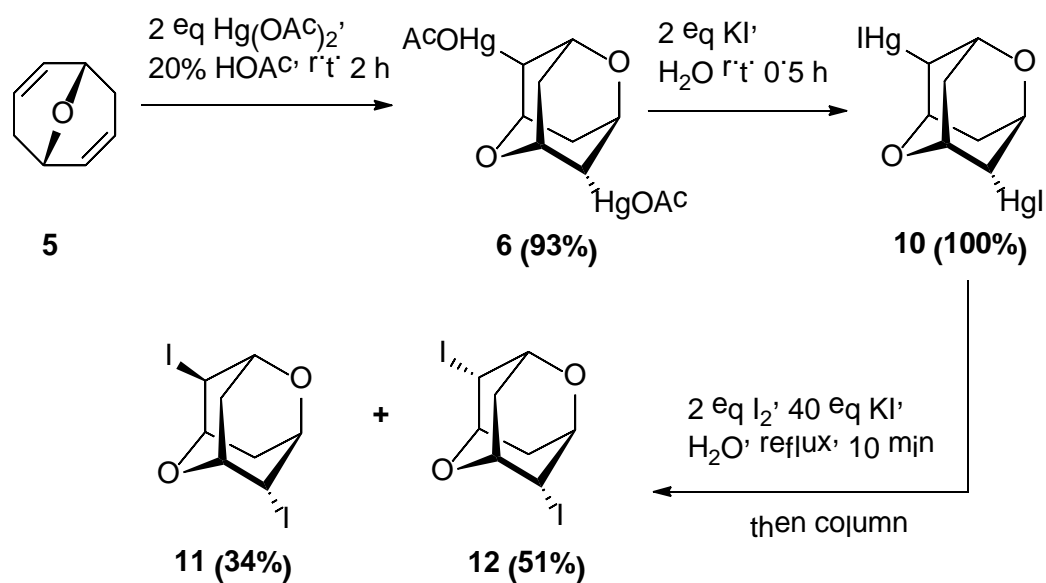
Через декілька років, у 1974, інша група вчених (Катбертсон та ін.) розробила альтернативний підхід (Схема 5) виходячи з (1Z,3S,5Z,7S)-3,7-дибромоциклоокта-1,5-дієну (**8**)[2]. Окиснення дихроматом натрію с виділенням в кислих умовах дає 4,8-дибром-2,6-діоксидамантан(**9**) з середнім виходом. Було припущено, що реакція йде через дієн(**5**) і виділення



молекулярного броду, що в кислих умовах бродує дієн з утворенням ще одного кисневого містка. Це припущення було доведено розділенням процесу на дві стадії: виділення окиснення дихроматом в нейтральних умовах, що призводить до 9-оксабіцикло[3.3.1]нона-3,7-дієну(**5**) і наступне бродування з утворенням бажаного 4,8-дибром-2,6-діоксидамантану(**9**). Відновлення цієї сполуки літій алюмогідридом дало 2,6-діоксидамантан(**1**), але знову в невеликих кількостях.

Схема 5

У 1976 році група Акермана у процесі вивчення можливих дигетеро-трициклодеканів також торкнулися хімії 2,6-диоксидамантану [3].



Відправною точкою став 9-оксабіцикло[3.3.1]нона-3,7-дієн(**5**) (Схема 6).

Схема 6

Послідовні стадії ацетомеркурування, заміни ацетилу на йод і демеркурування призвели до суміші ізомерів (**11**) і (**12**), яку було хроматографічно розділено (Схема 6).

У випадку одностадійного процесу за участі оксиду ртуті(II) і молекулярного

йоду

єдин

им

прод

укто

м

був

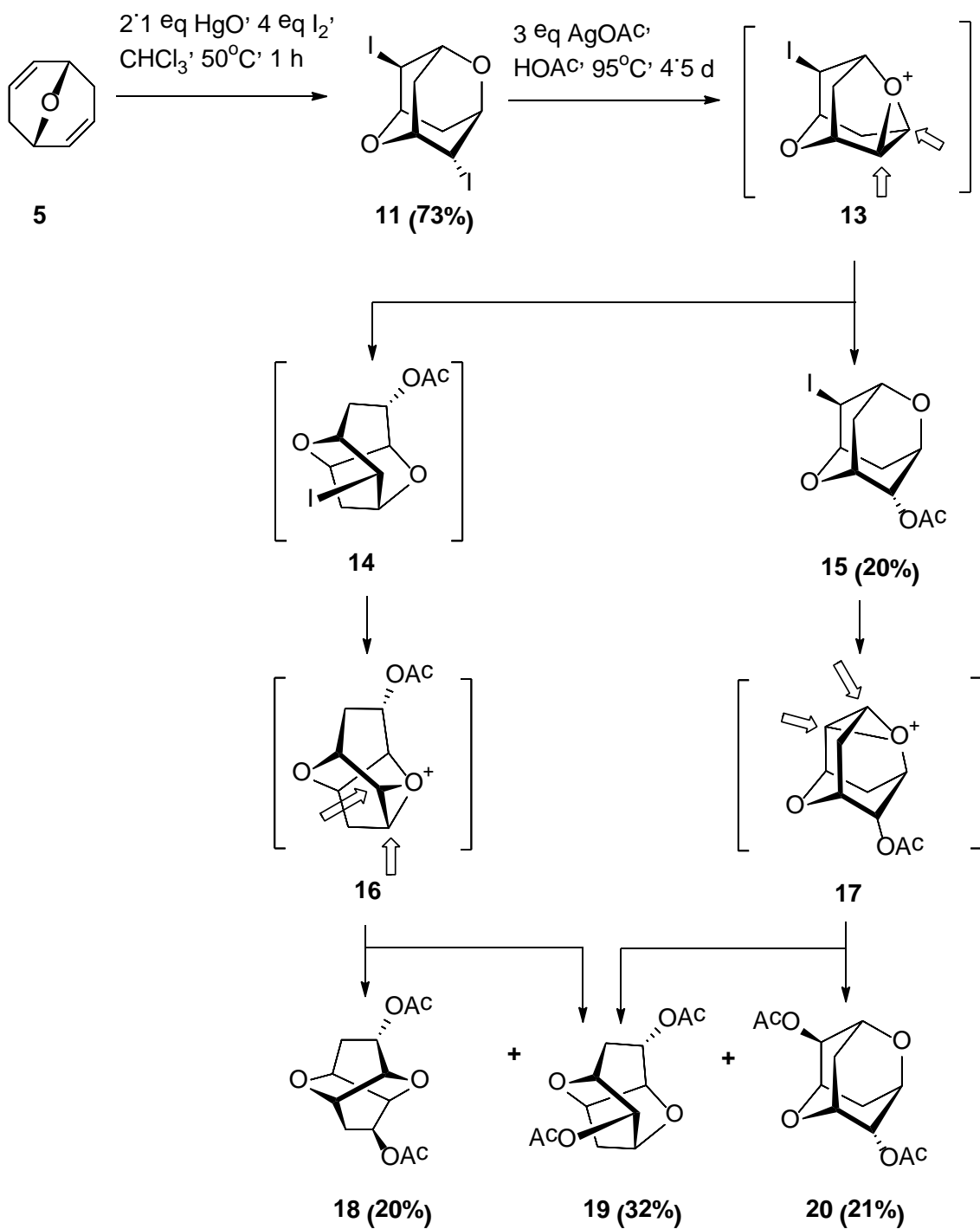
ізомер

р

(11)

(Схе

ма 7)



## Схема 7

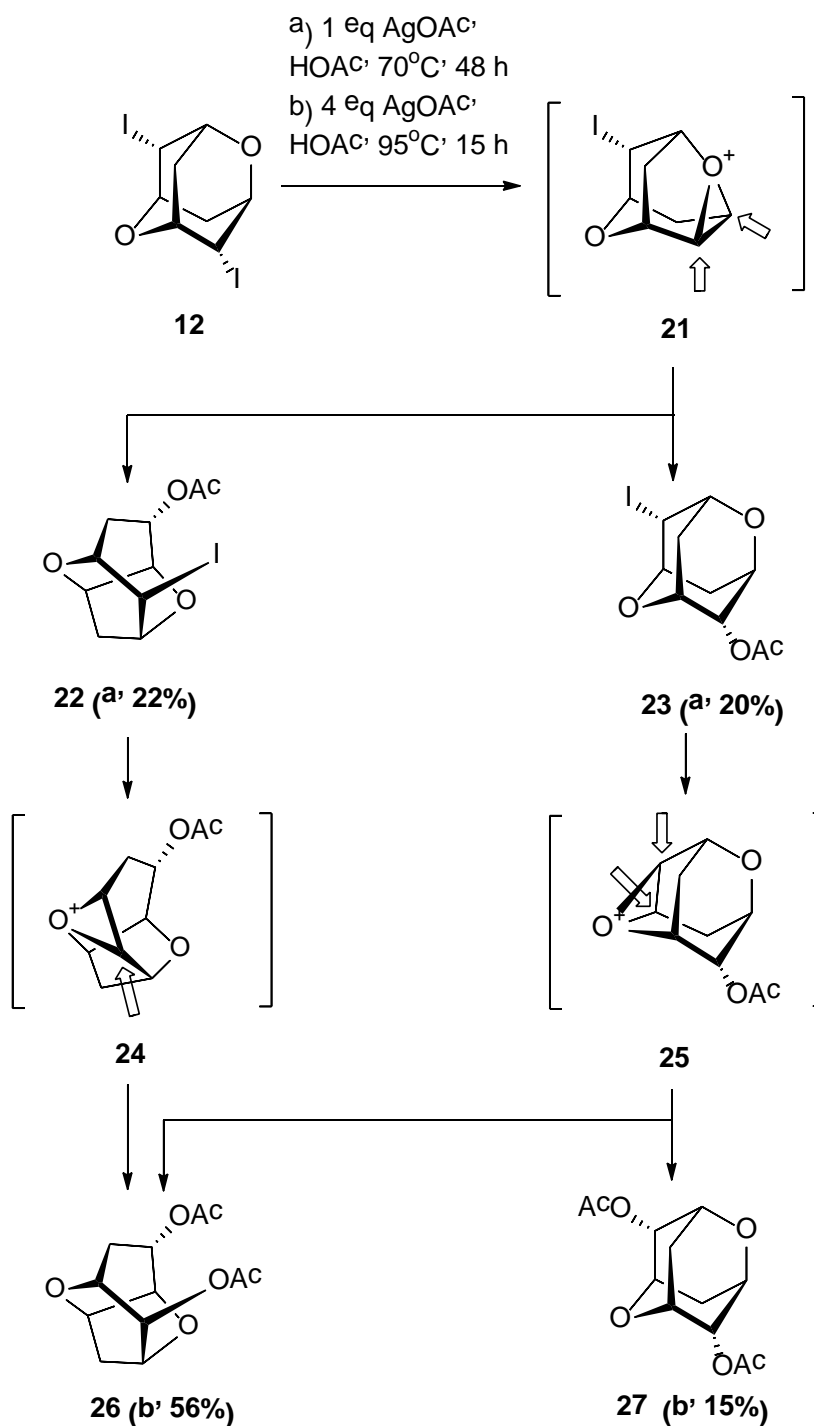
Ізомер **(11)** – (4R,8R) 4,8-дийод-2,6-диоксидамантан при взаємодії с ацетатом срібла при нагріві в оцтовій кислоті дав складну суміш продуктів, яка була хроматографічно розділена і досліджена (Схема 7).

Аналіз утворених продуктів дозволив припустити утворення оксонієвого катіону **(13)**, який може розкриватися ацетил-йоном з трьох можливих сторін, але в значній кількості зафіксовано лише два шляхи атаки – з утворенням (4R,8R)-8-йодо-2,6-диоксидамантан-4-іл ацетату **(15)**(виділений, вихід 20%) і (7S,8R)-8-йодогексагідро-2H-2,5-метанофуоро[3,2-b]піран-7-іл ацетату **(14)**(не виділений). Утворені йодацетати зазнають подальших перетворень через відповідні оксонієві катіони **(16)** і **(17)**, аналогічно до **(13)**, атака може йти з трьох сторін але зафіксовані продукти атаки лише по двох. З **(16)** утворюється похідне 2,7-диоксатвістану - (4S,10S)-2,7-диоксатрицикло[4.4.0.0<sup>3,8</sup>]декан-4,10-диіл диацетат **(18)** (виділений, вихід 20%). З **(17)** утворюється (4R,8R)-2,6-диоксидамантан-4,8-диіл диацетат **(20)**(виділений, вихід 21%). Похідне 1,8-диоксиізоадамантану - (7S,8R)-8-йодогексагідро-2H-2,5-метанофуоро[3,2-b]піран-7,8-диіл диацетат **(19)** (виділений, вихід 32%) утворюється з обох катіонів, тому превалює в кінцевій суміші.

Ізомер **(12)** – (4S,8S)-4,8-дийод-2,6-диоксидамантан при взаємодії с ацетатом срібла при нагріві в оцтовій кислоті (два варіанти: еквімолярно і з 4 екв. надлишком ацетату срібла) дав складну суміш продуктів, яка була

хроматографічно розділена і досліджена (Схема 8)[3]. Найкращі виходи монозаміщення досягнуті при еквімолярному співвідношенні (методика а), дизаміщення при надлишку AgOAc (методика б).

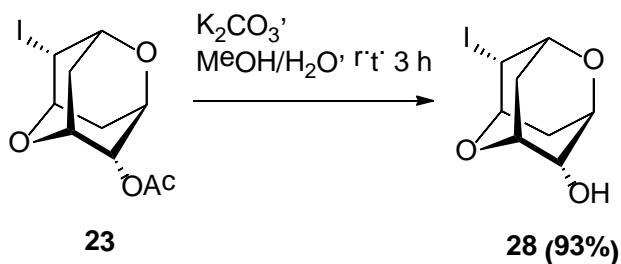
Аналіз утворених продуктів дозволив припустити утворення оксонієвого катіону (**21**), який може розкриватися ацетил-йоном з трьох можливих сторін, але в значній кількості зафіксовано лише два шляхи атаки – з утворенням (4S,8S)-8-йодо-2,6-диоксаадамтан-4-іл ацетату (**23**)(виділений, вихід 20%) і (7S,8S)-8-йодогексагідро-2H-2,5-метанофуоро[3,2-б]піран-7-іл ацетату (**22**) (виділений, вихід 22%).



## Схема 8

Утворені йодацетати зазнають подальших перетворень через відповідні оксонієві катіони **(24)** і **(25)**, аналогічно до **(21)**. З **(25)** утворюється (4S,8S)-2,6-диоксаадамantan-4,8-диіл диацетат **(27)**(виділений, вихід 15%). Похідне 1,8-диоксаізоадамantanу - (7S,8S)-8-йодогексагідро-2H-2,5-метанофуру[3,2-b]піран-7,8-диіл диацетат **(26)** (виділений, вихід 56%) утворюється з обох катіонів, тому превалує в кінцевій суміші (катіон **(24)** розкривається лише по одному з трьох можливих шляхів)

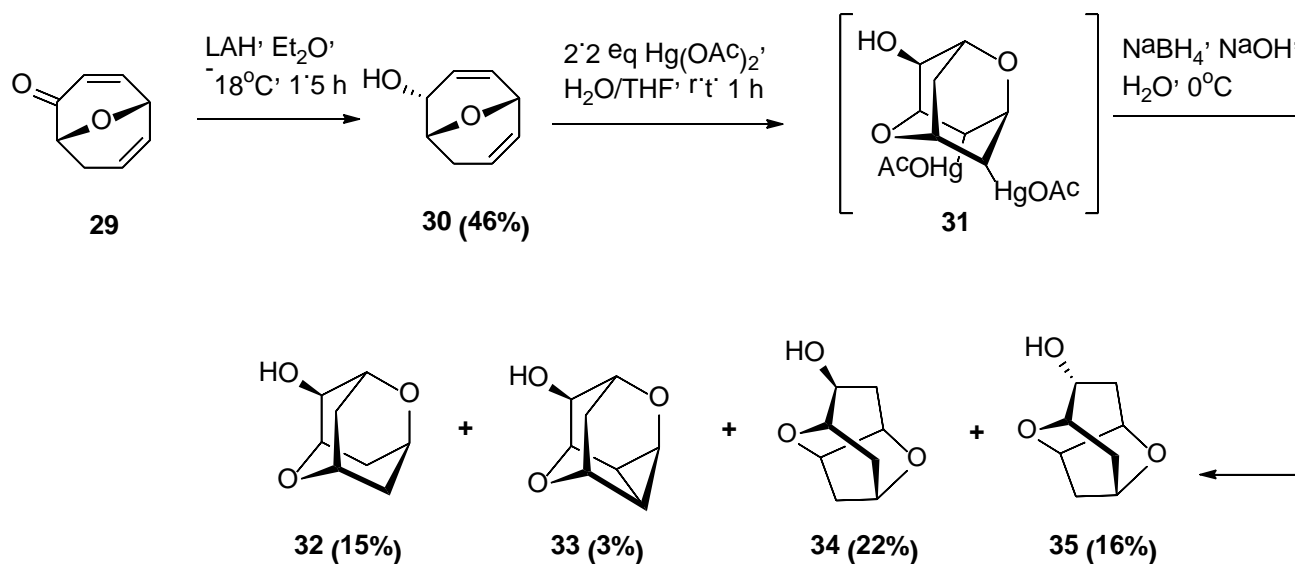
Ацильний захист одного з отриманих йодацетатів **(23)** було знято гідролізом в лужних умовах (Схема 9) з отриманням (4S,8S)-8-йодо-2,6-диоксаадамantan-4-олу **(28)**.



## Схема 9

Слід зазначити що кількості виділених дийодидів **(11)** і **(12)** не перевищували кількох сотень мг, коли йодацетатів **(15)** і **(23)** , диацетатів **(20)** і **(27)** і йодоспирту **(28)** кількох десятків мг[3].

Нарешті, у 1980 році, інша група з цієї лабораторії (Буч та ін.) вперше зафіксувала моно-4-заміщений-2,6-диоксаадамтан[4]. Синтез (Схема 10) стартував з селективного відновлення (1R,5S)-9-оксабіцикло[3.3.1]нона-3,6-дієн-2-она (**29**) літій алюмогідридом з утворенням (1R,2R,5S)-9-



оксабіцикло[3.3.1]нона-3,6-дієн-2-ола (**30**)(вихід 46%).

Схема 10

Цей спирт після взаємодії с ацетатом ртуті(II) і подальшому відновленні боргідридом натрію дав складну суміш продуктів, яка була досліджена (Схема 10). Спочатку хроматографічно виділили (6R)-гексагідро-2H-2,5-метанофуоро[3,2-b]піран-6-ол (**35**) (вихід 16%) і (4S,8S,9R)-8,9-дідегідро-2,6-диоксаадамтан-4-ол (**33**) (вихід 3%). Залишок протозилували, хроматографічно розділили і зняли захист отримавши (6S)-гексагідро-2H-2,5-метанофуоро[3,2-b]піран-6-ол (**34**) (вихід 22%) і 2,6-диоксаадамтан-4-ол (**32**) (вихід 15%). Отримання (**32**) і невеликої кількості (**33**) дозволило зробити припущення щодо відновлення інтермедіату (**31**).

Слід зазначити що кількість виділеного спирту (**32**) не перевищувала кількох сотень мг, коли спирту (**33**) кількох десятків мг[4].

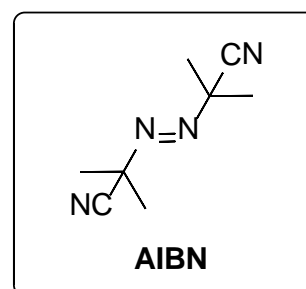
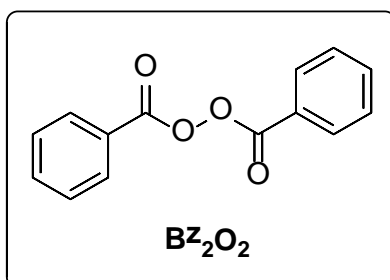
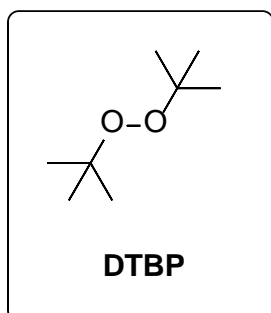
Для функціоналізації 2,6-диоксаадамтану в невузлове положення ми обрали аналогію з 2-положенням адамантану, а саме заміщення атомів водню

(CH<sub>2</sub> група) і галогенів (СНHal група), що буде розглянуто в наступних розділах.

## 2. 2. Радикальна функціоналізація адамантану

Взагалом такі реакції полягають в радикальному розриві зв'язку С-Н або С-Hal і утворенні адамантильного радикалу, який приєднує деяку функціональну одиницю. Деякі загальні особливості таких процесів :

- 1) Застосування сполуки-джерела радикалів(Схема 11), наприклад : дибензоїл пероксид Bz<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, азобісізобутиронітрил AIBN, дитретбутилпероксид DTBP та ін. які генерують радикали при

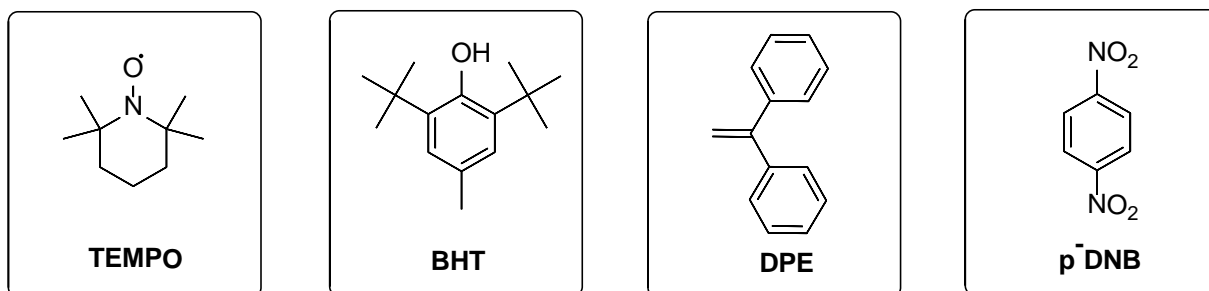


тер  
міч  
но  
му  
роз

паді.

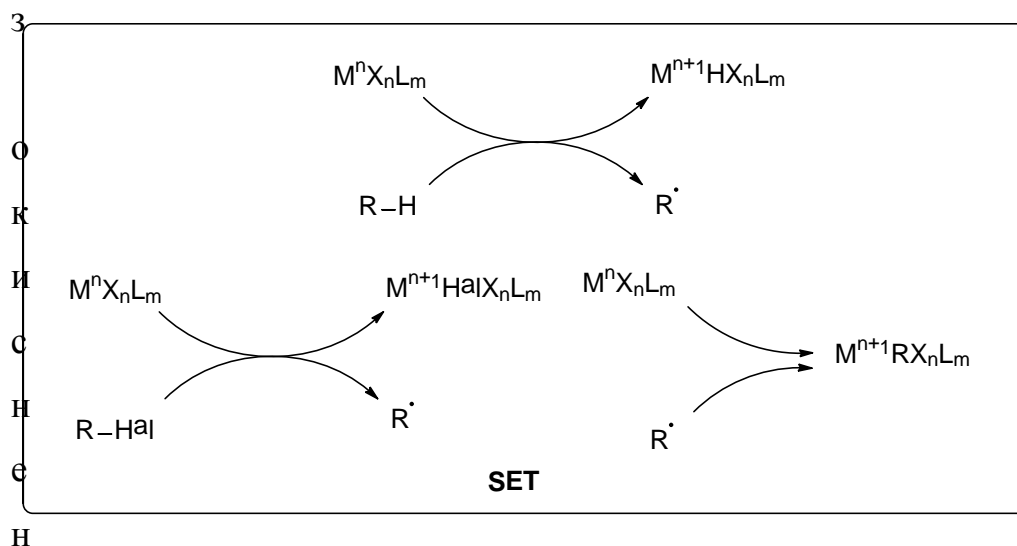
### Схема 11

- 2) Більш сучасний метод ініціації радикальної реакції – фотохімія, опромінення зразка на коловидимих частотах, наприклад : ультрафіолет (менше 350 нм), «чорне світло» (350-370 нм), сині світлодіоди (light-emitting diode - LED, 400-450 нм) та ін.
- 3) У сучасних реакціях зазвичай додають каталіз перехідними металами та їх комплексами з хілатуючими лігандами для пом'якшення умов, пришвидшення реакції і покращення селективності, все це за рахунок окисно-відновних процесів приєднання і відщеплення радикалів.
- 4) Для фотохімічних процесів іноді додатково застосовують фотокаталізатори, що легко переходять в збуджений стан при опроміненні .
- 5) В деяких випадках додають донори атому гідрогену, для вчасного обриву радикального ланцюга процесу.
- 6) Для доведення радикального механізму реакцій додають акцептори радикалів і спостерігають за зміною виходу процесу (Схема 12).



### Схема 12

7) Механізми радикальних перетворень: найчастіше SET (single electron transfer) механізм, при якому відбувається перенос електрона, наприклад при збудженні перехідних металів (Схема 13). У випадку комплексів перехідних металів є два механізми : поглинання комплексом атому водню або галогену з окисненням металу і утворенням відповідного радикалу; приєднання до комплексу радикалу



ням металу.

Схема 13

Після цих процесів зазвичай відбувається стадія відновного елімінування (RE – reductive elimination), під час якої між двома лігандами металу утворюється зв'язок, а метал відновлюється (Схема 14).

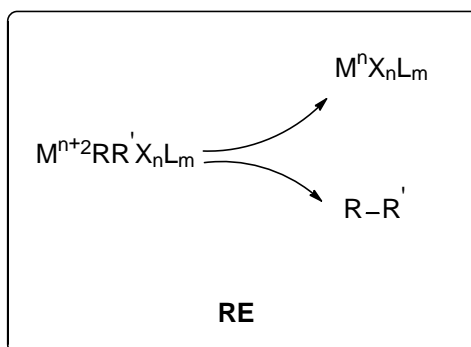


Схема 14

Також велику роль відіграють механізми переносу атомів НАТ (hydrogen atom transfer) і ХАТ (halogen atom transfer)(Схема 15). Суть процесів – деякий радикал відриває атом водню або галогену від іншої молекули, при цьому відбувається утворення нового радикалу. Ці процеси вкрай важливі для ініціації.

В деяких реакціях можна зустріти приклади РА – механізму (radical addition), наприклад при приєднанні радикалу по подвійному зв'язку з утворенням нового радикалу(Схема 15).

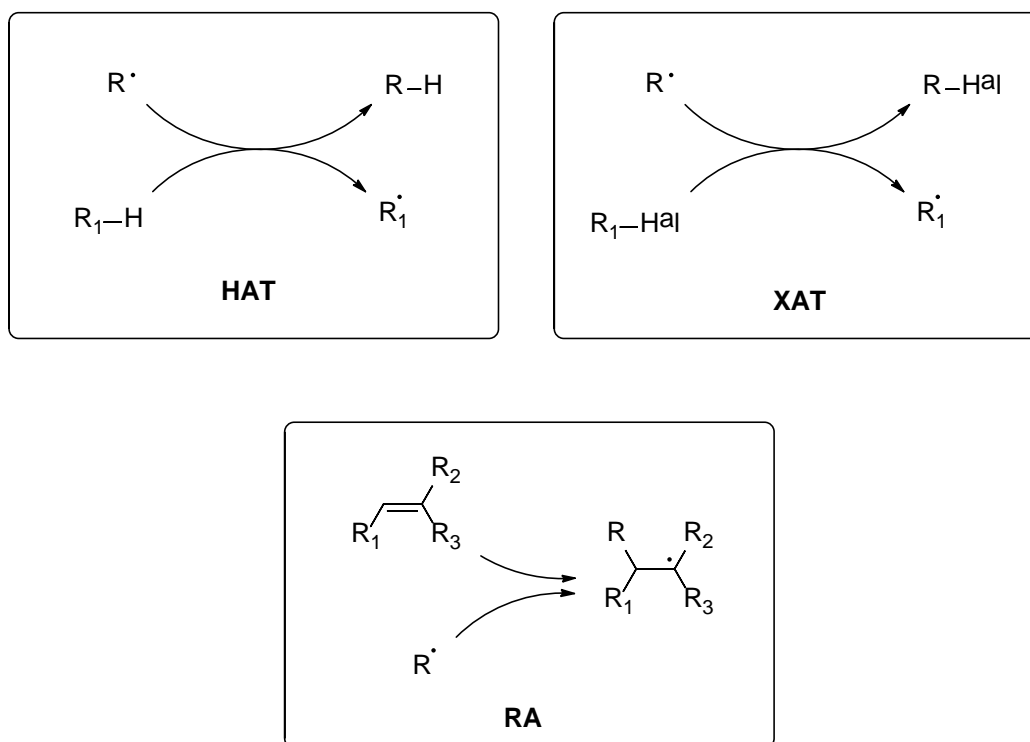


Схема 15

### 2. 2. 1. Радикальна функціоналізація адамантану по $CH_2$

Зазвичай, радикальна функціоналізація адамантану показувала високу селективність до утворення 1-заміщених похідних (3-5 разів), але в присутності ініціаторів і при застосуванні реагентів, що мають більш високу

енергію дисоціації зв'язку, можна отримати співрозмірні результати для обох положень.

Наприклад при хлорокарбонілюванні оксаліл хлоридом в присутності ініціатору – бензоїл пероксиду (Схема 16). Утворені хлорангідриди не виділяючи піддали взаємодії з метанолом і отримали суміш карбоксилатів (37) і (38), яку розділили фракційною перегонкою і отримали окрему сполуку (38) в

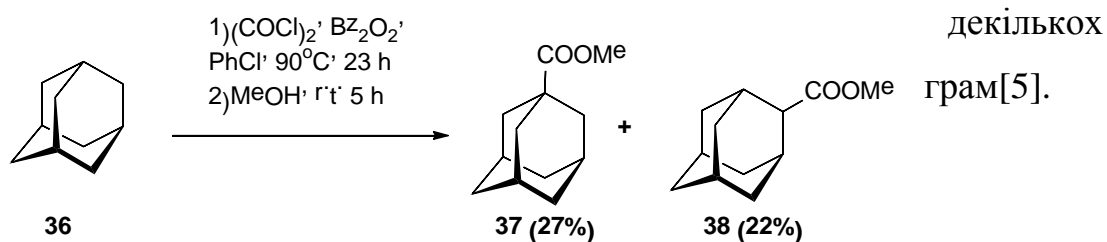


Схема 16

В 2020 році досліджували алкілювання N-H зв'язку алканами (в тому числі і адамантаном) за радикальним механізмом (Схема 17) під каталізом хілатованими сполуками міді (II)[6]. Радикальним ініціатором виступив дитрет-бутилпероксид, який найкраще всього розкладається на радикали при опроміненні на довжині хвилі 390 нм. Утворений трет-бутилокси радикал відриває протон від адамантану з отриманням адамантил радикалу, в той час як N-H сполука (39) замінює ацетильний йон і стає лігандом міді (II). Наступне приєднання адамантил радикалу до комплексу з окисненням до Cu(III) і відновне елімінування міді (Cu(I)L елімінує і потім окиснюється наступним tBuO-радикалом) призводить до утворення «проамінованих» адамантанів (40) і (41) з двукратною перевагою третинного продукту. Як N-H сполуку взяли лікарський засіб, сульфамід – Celecoxib (39).

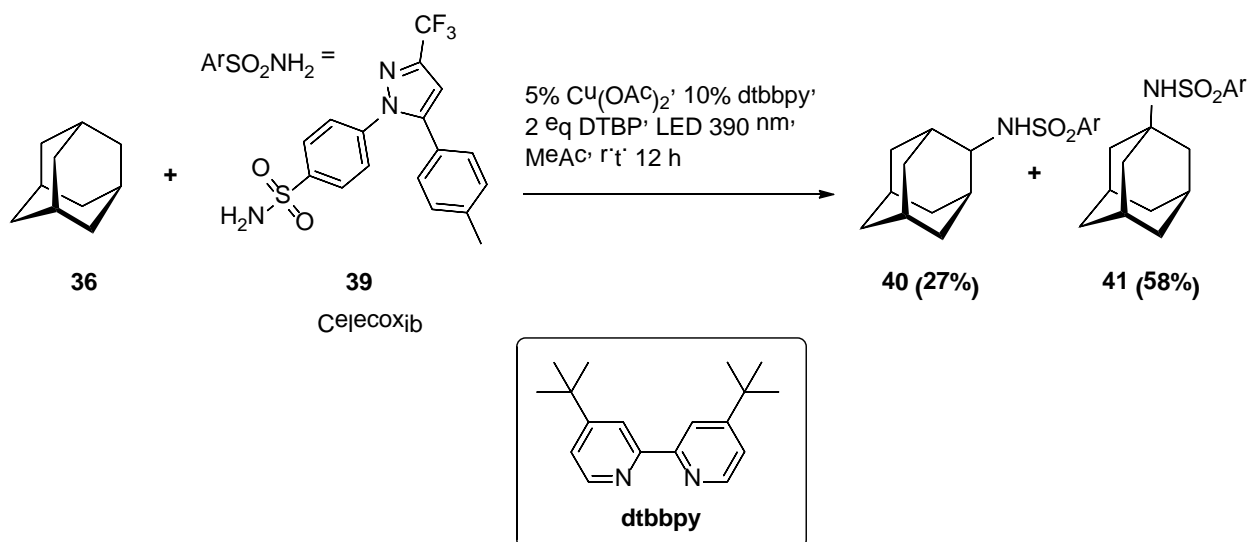
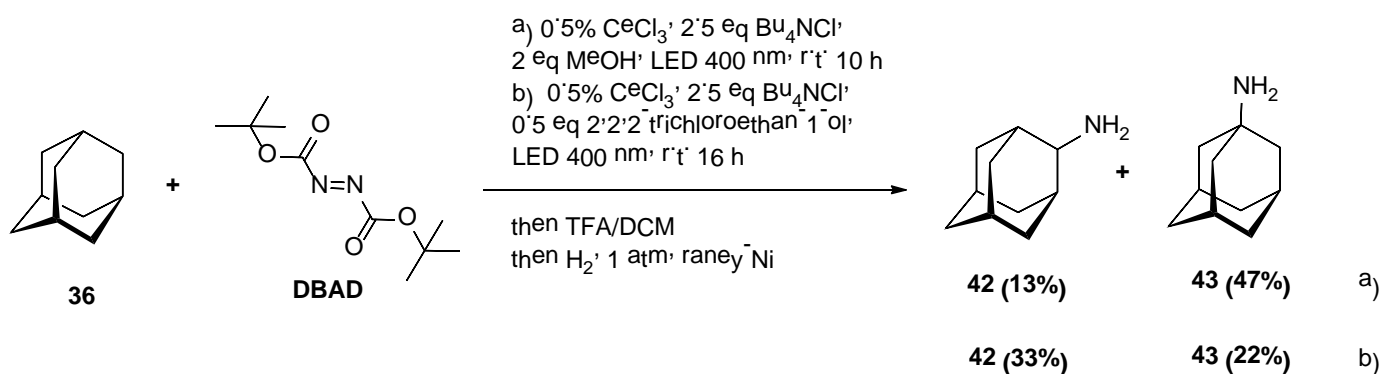


Схема 17

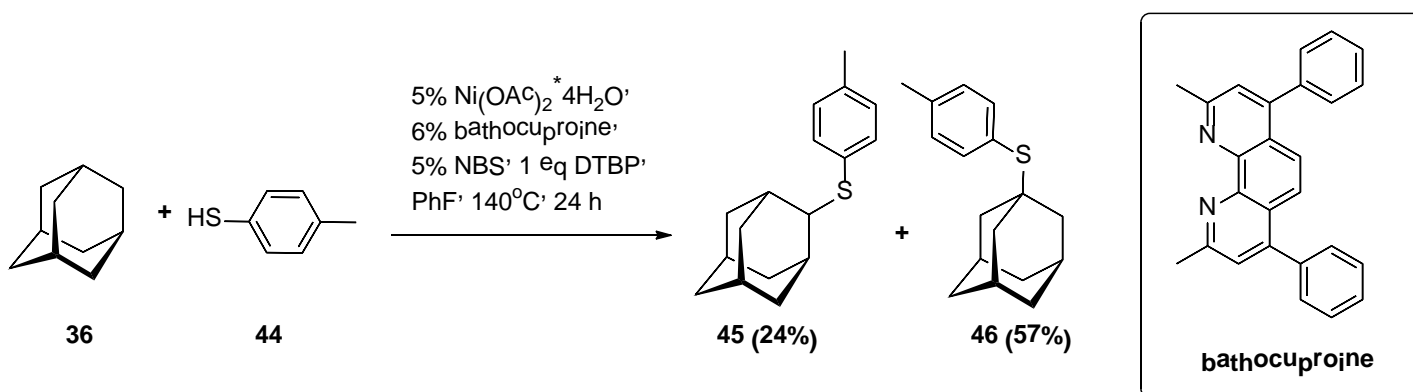
В 2020 році було досліджено C-H активацію різноманітних алканів, в тому числі і адамантану, за допомогою сполук церію (Схема 18)[7]. Адамантил радикали, утворені при опроміненні адамантану синіми LED, за допомогою утвореного *in situ* комплексу  $(n-Bu_4N)_2CeCl_6$  (утворюється з хлориду церію(III) і  $n-Bu_4NCl$  за механізмом LMCT - ligand-to-metal charge-transfer) приєднуються до дитрет-бутилазодикарбоксилату (DBAD). Наступне зняття вос-захисту і відновлення гідразину призводить до суміші амінів (**42**) і (**43**). Відбувається умовне «амінування» адамантану. Склад утвореної суміші сильно залежить від вибору донора протону (HAT- hydrogen atom transfer). При застосуванні метанолу домінує реакція з третинним радикалом, при



застосуванні 2,2,2-трихлоретанолу – з вторинним.

Схема 18

В 2021 році було досліджено каталізоване нікелем(II) окиснювальне кросс-сполучення адамантану і ароматичного тіолу (**44**) (Схема 19) з утворенням сульфідів (**45**) і (**46**) (з перевагою третинного продукту)[8]. Ініціатором радикальної реакції став DTBP, який розкладається на радикали при нагріві. Наявність комплексу нікелю (II) з батокупроїном має велике значення для покращення виходу реакції, при проведенні синтезу без нікелю або без ліганду-комплексоутворювача вихід падав в декілька разів. Роль комплексу нікелю полягає в зв'язуванні з тіолом і адамантил радикалом, і наступному відновному елімінуванню з утворенням сульфідів. За відсутності комплексу нікелю (II) в основному реакція йде по шляху гомо-сполучення двох



адамантил радикалів.

Схема 19

В 2021 році досліджували бета-алкілювання захищених амінокислот адамантаном за радикальним механізмом (Схема 20) під каталізом сполуками міді (II)[9]. Радикальним ініціатором виступив дітрет-бутилпероксид. Утворений трет-бутилокси радикал відриває протон від адамантану з отриманням адамантил радикалу, який реагує з захищеним аланіном по бета-положенню, з утворенням  $\alpha,\beta$ -ненасичених,  $\beta$ -заміщених, захищених амінокислот (**48**) і (**49**) з перевагою третинного продукту.

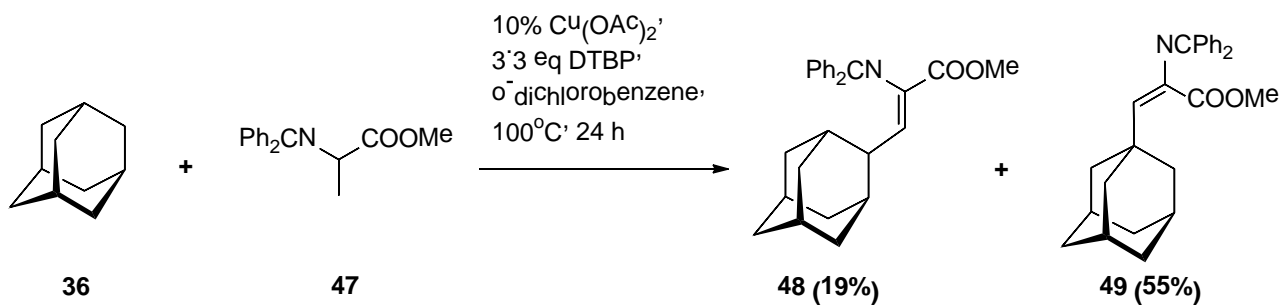
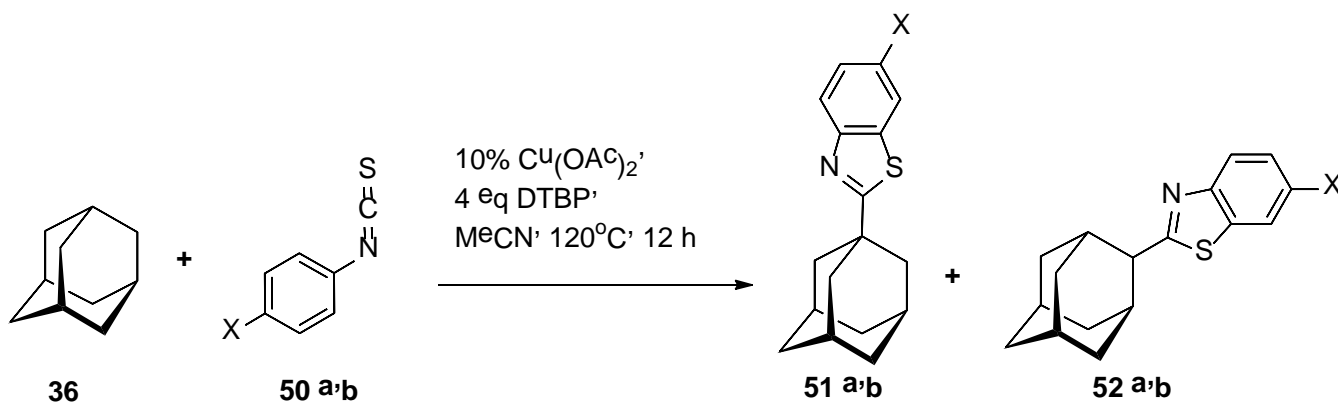


Схема 20

В 2015 році при дослідженні циклізації 2-алкілбензо-1,3-тіазолів виходячи з алканів (в тому числі і адамантану)[10] і фенілізотіоціанатів (Схема 21) було використано як ініціатор радикальної реакції DTBP, який утворює третбутилокси радикал, що в свою чергу, утворює адамантил радикал. Після атаки адамантил радикалу по атому карбону ізотіоціанату і циклізації утворена сполука окиснюється міддю (II) до катіону і ароматизується до 2-адамантил-1,3-бензотіазолів (**51**) і (**52**) (з перевагою третинного продукту), втрачаючи протон. Утворена мідь (I) окиснюється назад до міді (II)

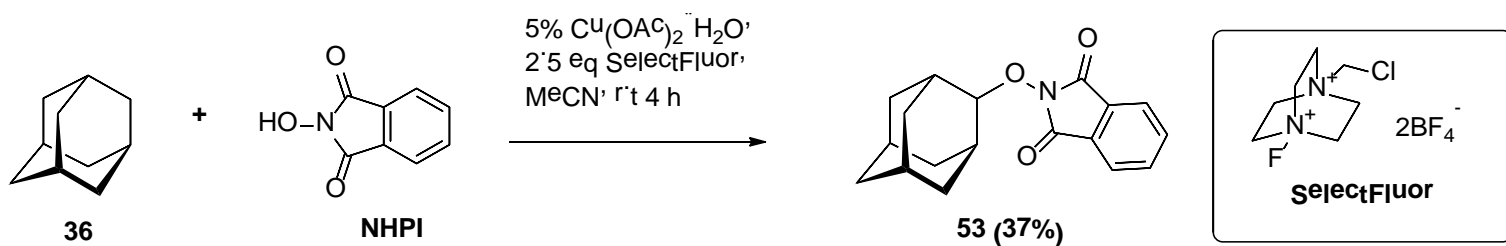


X	Compounds	Yield 51, %	Yield 52, %
H	a	65	23
NO <sub>2</sub>	b	48	18

третбутилокси-радикалом.

## Схема 21

В 2018 році було досліджено взаємодії алканів (в тому числі і адамантану) і N-гідроксифталіміду – NHPI[11]. Реакція йде за участі ацетату міді(II) і Селектфлуору (Схема 22). Радикальний хімізм процесу був доведений пригніченням реакції в присутності TEMPO. В процесі реакції мідь(II) окиснює NHPI до радикалу, а Селектфлуор, в свою чергу, окиснює утворену мідь (I) до міді (II), відщеплюючи атом фтору і перетворюючись на N-катион-радикал. Ця сполука відриває протон від адамантану і NHPI з утворенням відповідних радикалів. Радикали адамантану і гідроксифталіміду утворюють зв'язок і в результаті отримують фталімід-захищений спирт (**53**). Цікаво, що продукту з третинного радикалу не було зафіксовано, що вказує на високу



селективність процесу до 2-положення адамантану, що є рідкісним випадком.

## Схема 22

Сумуючи результати C-H радикальної функціоналізації бачимо, що селективність до 2-положення адамантану є скоріше виключенням ніж правилом. Але у випадку 2,6-диоксиадамантану можливе зниження активності третинного положення, тому ці результати треба мати на увазі.

### 2. 2. 2. Радикальна функціоналізація адамантану по CН<sub>3</sub>al : без ініціатора і опромінення.

Значно більш селективним методом 2-функціоналізації може бути заміна атому галогену у 2 положенні. У даному підрозділі буде розглянуто реакції за участі комплексів перехідних металів, що утворюють радикали за SET-

механізмом, але без ініціаторів і опромінення. Також на відміну від С-Н активації, в таких реакціях важливу роль відіграє ХАТ-механізм.

У 2018 році було винайдено метод перетворення неактивованих вторинних алкіл-галогенідів на нітрили (Схема 23)[12]. Для реакції потрібні сполуки нікелю(II), цианід цинку, ліганд – XantPhos, DMAP як основа. Найкращим розчинником показав себе ацетонітрил. Реакція йде по радикальному шляху (інгібування в присутності TEMPO і DPE). Для просторово утруднених адамантилгалогенідів (**54**) і (**56**) хлорид нікелю(II) не спрацював на відміну від ацетилацетонату нікелю(II). Цианід-йон входить до оточення атома нікелю в присутності основи, утворений з алкілгалогеніду за SET-механізмом (single electron transfer) алкіл-радикал також приєднується до комплексу, при цьому нікель (II) окиснюється до нікелю (III). Наступне відновне елімінування нікелю призводить до утворення бажаного нітрилу (**55**) з

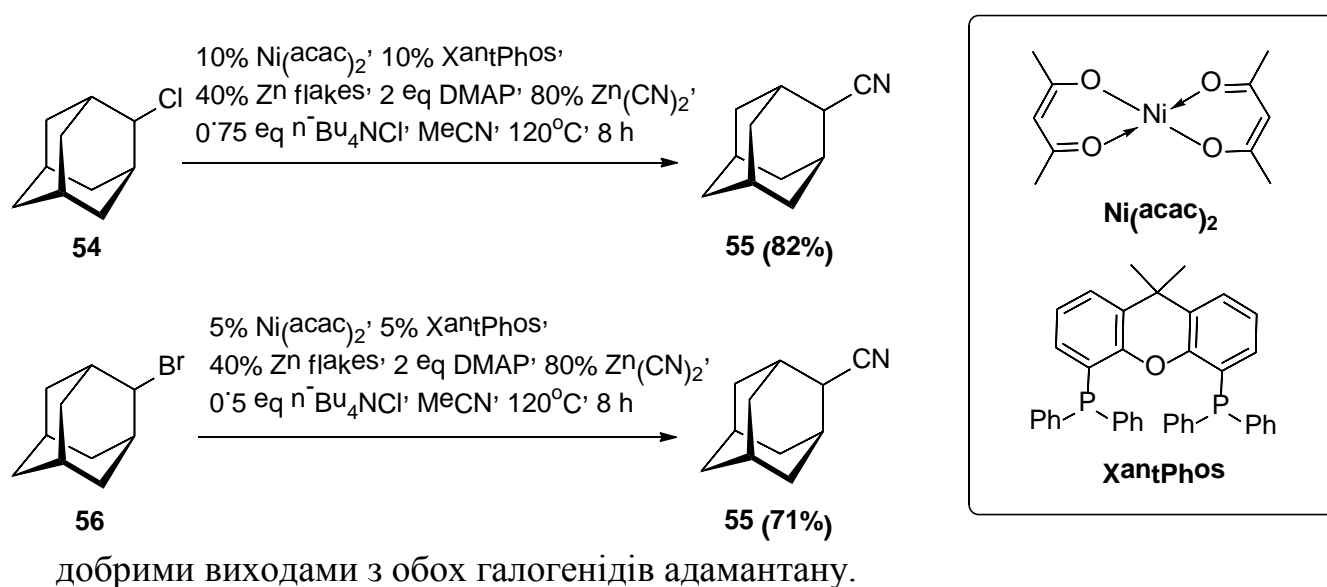
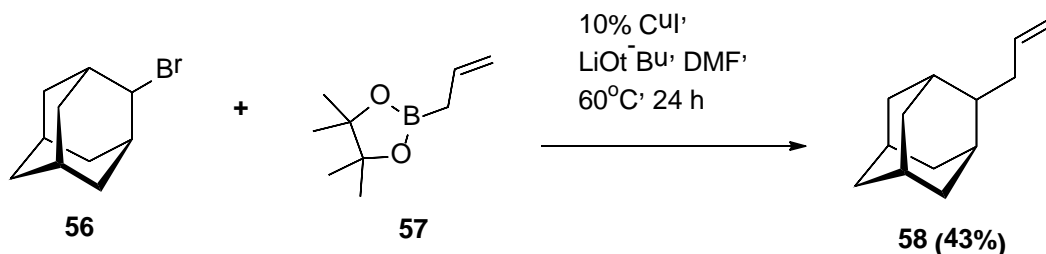


Схема 23

У 2015 році було досліджено реакцію аллілпінаколату () з різними алкіл-галогенідами, в тому числі і 2-бромoadамантаном (Схема 24)[13]. Реакція йде в умовах мідного(I) каталізу і в присутності основи – третбутилата літію

в диметилформаміді. Заміна брому на алліл за даних умов дає продукт кросс-сполучення (**58**) з помірним виходом. Реакція, скоріш за все має радикальний характер, адже при додаванні TEMPO і ВНТ вихід реакції падав. Спочатку



відбувається переметалювання з утворенням алліл міді, до якої приєднується за SET-механізмом атом галогену і адамантил-радикал окиснюючи мідь (I) до міді (III). Наступне відновне елімінування міді призводить до продукту кросс-сполучення (**58**).

#### Схема 24

У 2004 році було досліджено реакцію по типу Стілле між алкілгалогенідами, серед яких і 2-бромадамантан, і арилтрихлостаннанами при каталізі сполуками нікелю(II)(Схема 25)[14]. Реакція йде за радикальним механізмом і є рідкісним прикладом кросс-сполучення оловоорганічних сполук з втор-алкілгалогенідами. Трихлорстаннани були обрані завдяки більш низькій токсичності, ніж алкіл станнани, до того ж їх легше відділити після реакції. Цікаво, що комплекси палладію не показали каталітичної активності на відміну від хлориду нікелю (II) (як ліганд застосували біпіридин, отриманий каталітичний комплекс стабільний на повітрі). Як основу підібрали третбутилат калію. Як розчинник був підібраний трет-бутанол. 2-бромадамантан (**56**) за даних умов утворив продукт кросс-сполучення (**60**) з гарним виходом.

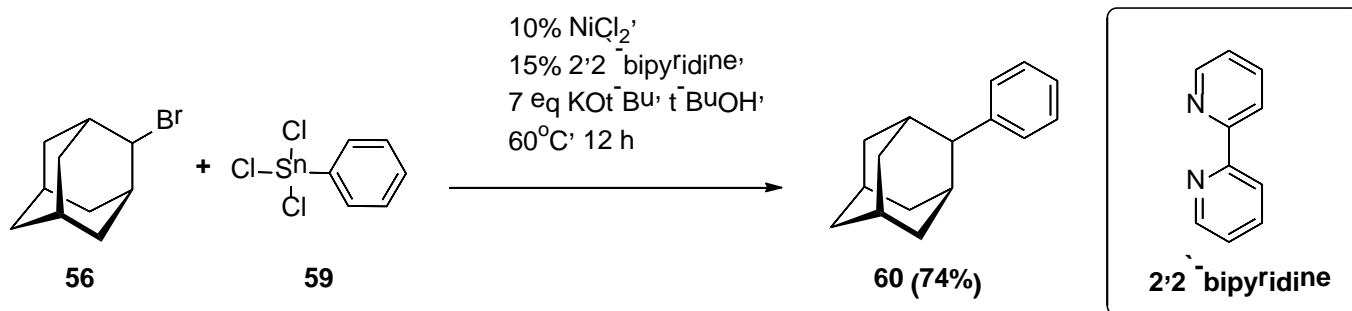
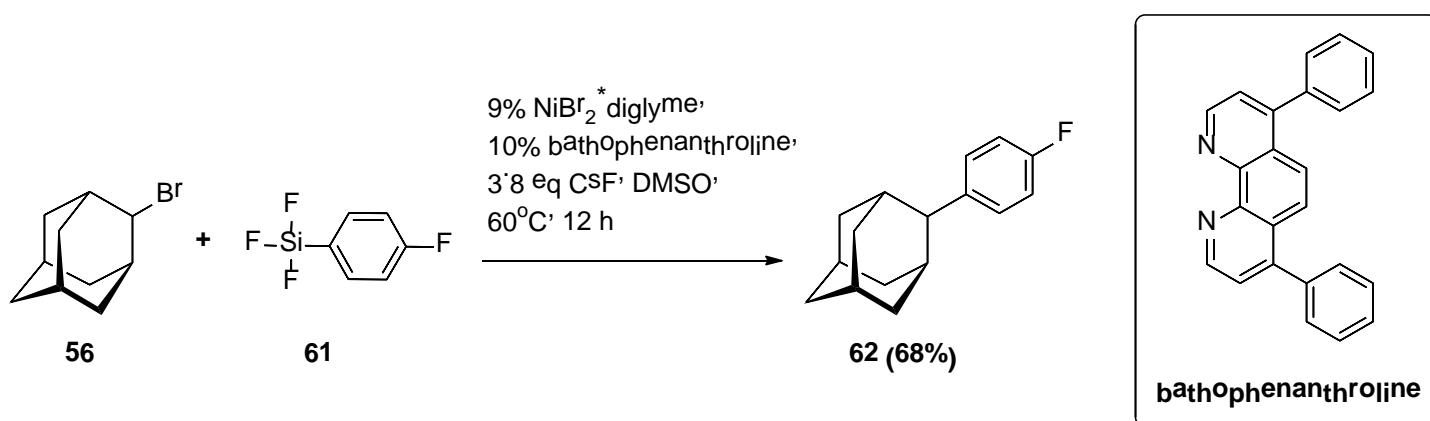


Схема 25

Тою ж групою дослідників було виявлено реакцію між алкілгалогенідами, серед яких і 2-бромадамантан, і арилтрифторсиланами при каталізі сполуками нікелю(II)(Схема 26)[15]. Реакція йде за радикальним механізмом і є першим прикладом кросс-сполучення силіцій-органічних сполук з втор-алкілгалогенідами. Комплекси палладію не показали каталітичної активності на відміну від броміду нікелю (II) (як ліганд застосували батофенантролін, отриманий каталітичний комплекс стабільний на повітрі). Як основу підбрали фторид цезію. Як розчинник був підібраний диметисульфоксид. 2-бромадамантан (**56**) за даних умов утворив продукт кросс-сполучення (**62**) з



середнім виходом.

Схема 26

У 2020 році було винайдено нову модифікацію реакції Сузукі, що дозволяє вводити в реакцію з естерами боронових кислот алкіл галогеніди, в тому числі і 2-бромадамантан(Схема 27)[16]. Кросс-сполучення неопентилборонатів

відбувається при каталізі сполуками кобальту(II) у комплексі з діаміновими лігандами типу DMCyDA (зменшує долю побічної реакції – відновлення алкілгалогеніду до алкану) і KOMe як основа (перетворює  $\text{ArV}(\text{neo})$  на  $\text{ArV}^-\text{OMe}(\text{neo})$ ). Як розчинник був підібраний диметилацетамід. Інгибування реакції при додаванні DPE вказує на радикальний хімізм процесу. У випадку 2-бромадамантану (**56**) продукт кросс-сполучення (**64**) утворився з помірним виходом.

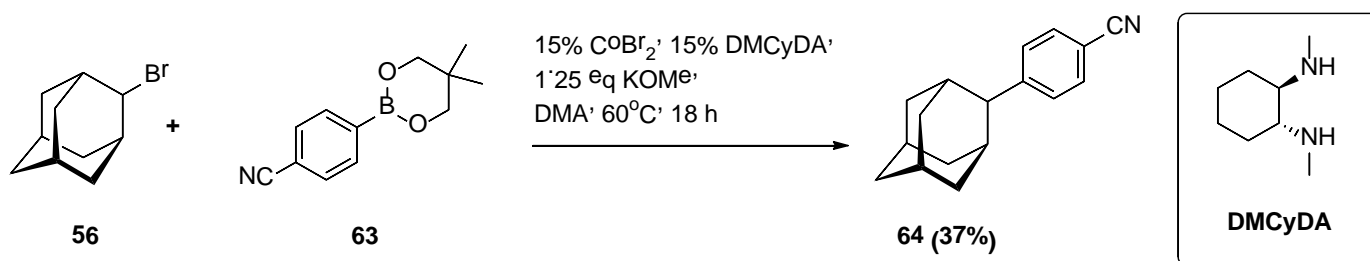
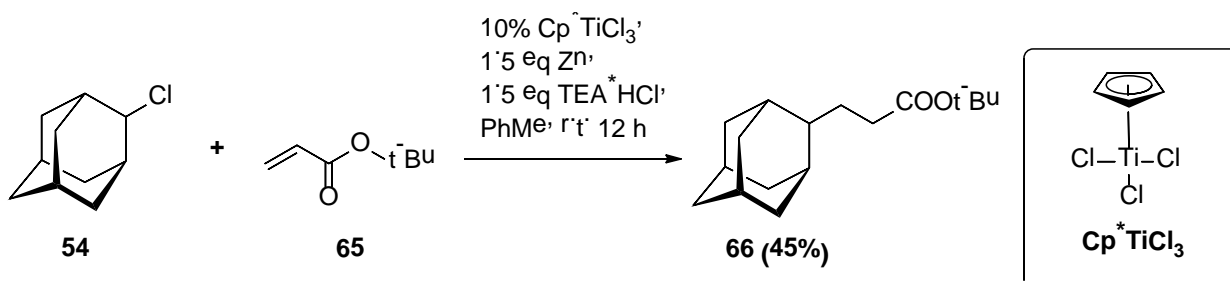


Схема 27

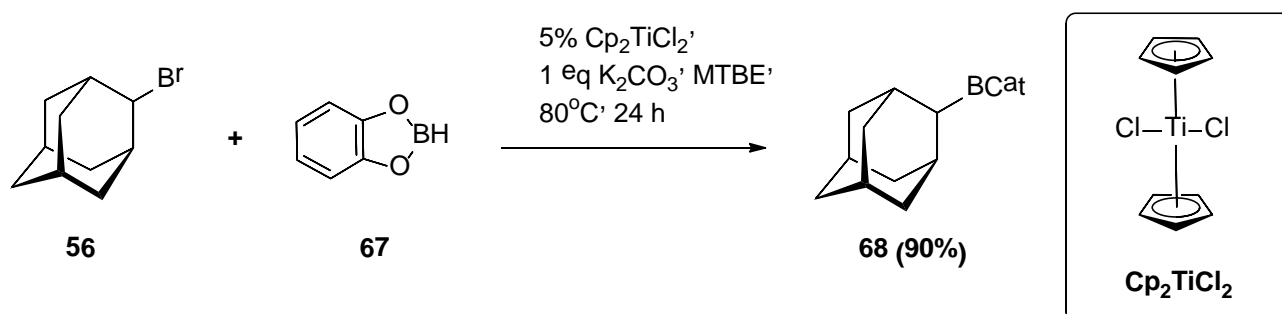
У 2018 році було досліджено радикальне приєднання по Гієзе неактивованих вторинних алкілгалогенідів (Схема 28), в тому числі і 2-хлорадамантану, за участі сполук титану(IV)[17]. Було виявлено, що комплекс титану саме з одним циклопентадієнілом підходить для реакції, вірогідно завдяки меншій стеричній утрудненості. Як акцептор Міхаеля взяли  $\alpha,\beta$ -ненасичений естер (**65**). Реакція має радикальний характер, і потребує присутності цинку. Цинк активує комплекс титану, відщеплюючи атом хлору з комплексу і відновлюючи титан (IV) до титану (III). Утворений комплекс, в свою чергу відриває гатом галогену від алкілгалогеніду за SET-механізмом, окиснюючись назад до титану (IV) і утворюючи алкіл-радикал. Радикал атакує акцептор Міхаеля, після чого поглинається протон і утворюється



відновлений продукт приєднання. У випадку 2-хлорадамантану (**54**) вдалося досягти помірного виходу продукту (**66**).

### Схема 28

В 2021 році було розроблено метод борилювання втор-алкілгалогенідів (в тому числі і 2-бромадамантану)[18], в якому дослідники хотіли позбутися побічної реакції відновлення галогеніду до алкану. Бажаного результату досягли використавши катехолборан (**67**), поташ як основу і дициклопентадієнільний комплекс титану (IV) у МТВЕ (Схема 29).



Радикальний механізм процесу був доведений інгібуванням TEMPO. Спочатку каталізатор відновлюється до  $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}$ , далі відбувається розрив зв'язку алкіл-галоген з окисненням титану (SET) і утворенням адамантил-радикалу, що атакує боран. У випадку 2-бромадамантану (**56**) продукт борилювання (**68**) утворюється з високим виходом.

### Схема 29

У 2012 році був розроблений метод введення втор-алкілгалогенідів, зокрема 2-бромадамантану, у реакцію Міяури з дипінаколатом (**69**) (Схема 30)[19]. Як основу взяли етилат калію, як каталізатор було підібрано сполуки нікелю(II) у комплексі з тридентантними лігандами (рубоx). Спочатку атом галогену в оточенні нікелю міняється на пінаколат, після чого відривається атом галогену від алкілгалогеніду за SET-механізмом утворюючи алкіл-радикал. Радикал і галоген приєднуються до комплексу окиснюючи його до нікелю (III). Відновне елімінування нікелю призводить до бажаного алкіл-

пінаколату. У випадку 2-бромадамантану (**56**) вдалося досягти середнього виходу продукту (**70**).

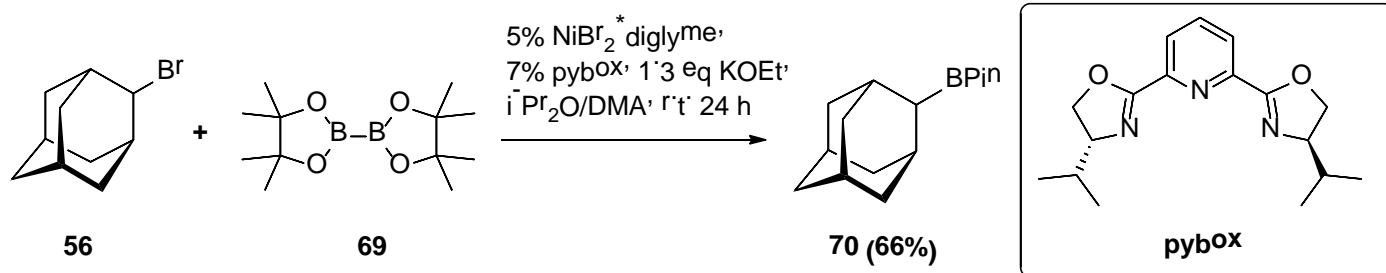
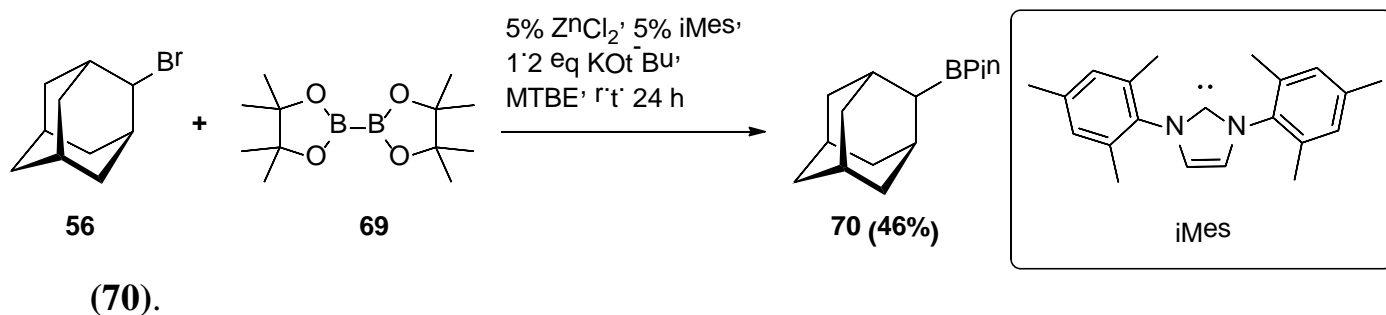


Схема 30

У 2014 році був розроблений ще один метод введення втор-алкілгалогенідів, зокрема 2-бромадамантану, у реакцію Міяури з дипінаколатом (**69**) (Схема 31)[20]. Як каталізатор було підібрано сполуки цинку (II) у комплексі з N-гетероциклічними карбенами - NHC (N-heterocyclic carbenes). Як основу обрали трет-бутилат калію, як розчинник підібрали МТВЕ. Радикальний хімізм процесу доводить інгібування реакції 9,10-дигідроантраценом. Був виділений і рентгеноструктурно досліджений комплекс iMes з цинком і дипінаколатом, в якому і цинк і пінаколат вбудовані в гетероцикл після взаємодії з карбеном. Алкіл радикал, що отримується, вірогідно, за SET-механізмом, взаємодіючи з цим комплексом, дає продукт борилування. У випадку 2-бромадамантану (**56**) вдалося досягти помірного виходу продукту



(70).

Схема 31

### 2. 2. 3. Радикальна функціоналізація адамантану по $C-H_{al}$ : кросс-сполучення з ініціатором.

Проблема таких реакцій, в першу чергу – відновлення алкіл радикалу до алкану. Простий метод позбутися цієї побічної реакції збільшити у десятки і сотні разів концентрацію компоненту, що повинен вступати в реакцію з адкіл-радикалом, і єдиний приклад, коли такий спосіб має сенс, це реакція карбонілювання за участю чадного газу. Збільшення тиску CO в реакційній суміші дозволяє досягти чисто статистичної переваги бажаної реакції над відновленням.

Наприклад, у 1997 році, був розроблений метод відновного карбонілювання 2-бромадамантану (**56**) за радикальним механізмом (Схема 32)[21]. Як радикальний ініціатор застосували AIBN, як каталізатор поліфторовану сполуку олова (це дозволило легше відділяти оловоорганічну сполуку з суміші екстракцією перфторгексаном). Утворений адамантил радикал приєднується до CO і відриває протон від сполуки олова, утворюючи альдегід. Відновлення ціаноборгідридом дає адамант-2-ілметанол (**71**) с гарним виходом.

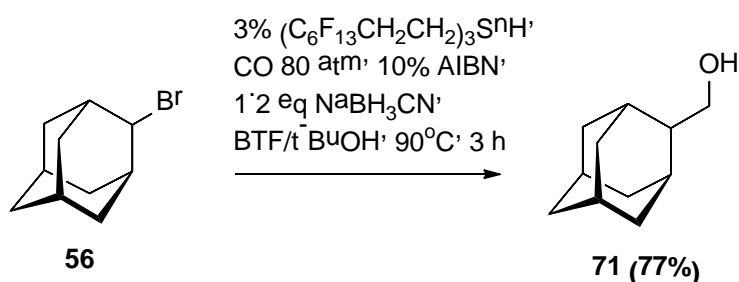


Схема 32

У 2010 році виявили що застосування 2-йодадамантану (**72**) дає можливість відмовитися від каталізу токсичними сполуками олова (Схема 33)[22]. Відмінність полягає в тому що після атаки алкіл-радикалом молекули CO, утворений ацил-радикал відриває атом йоду від іншої молекули 2-йодадамантану з утворенням йодангідриду адамантан-2-карбонової кислоти,

що відновлюється боргідридом до адамант-2-ілметанолу (**71**) с гарним виходом.

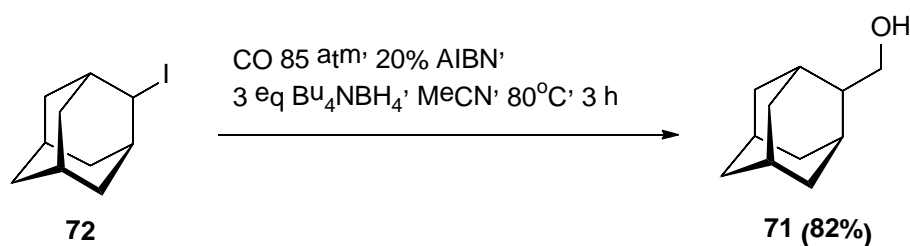


Схема 33

#### 2. 2. 4. Радикальна функціоналізація адамантану по $\text{C-Nal}$ : фотохімічні реакції.

Щоб позбутися використання токсичних сполук олова, високих тисків і температур, агресивних радикальних ініціаторів, що призводять до побічних реакцій, все більше груп дослідників звертають свою наукову увагу на фотохімічну активацію зв'язку карбон-галоген за ХАТ-механізмом.

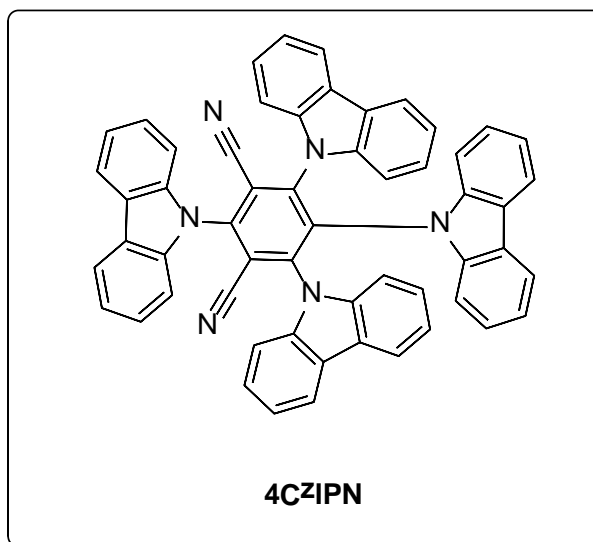
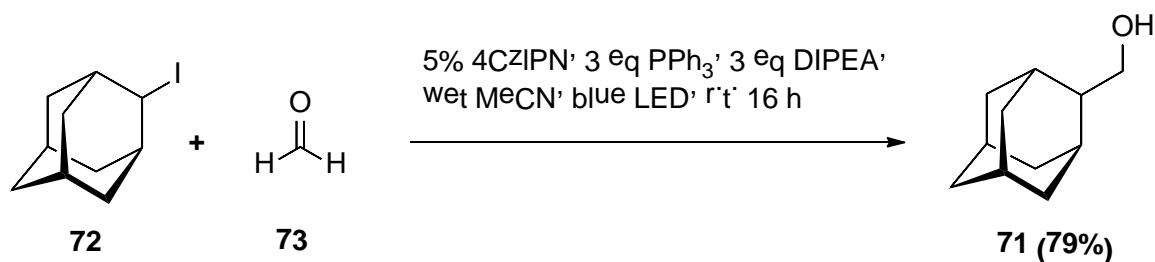
Ініціація радикального процесу опроміненням «чорним світлом» (350 нм) може значно пом'якшити умови відновного карбонілювання 2-йодадамантану (**72**). Наприклад, використовуючи формальдегід і ціаноборгідрид тетрабутиламонію, як відновник (реакція оборотна, тому альдегід таким способом не отримати), досягли швидкої реакції при кімнатній температурі з середнім виходом продукту (**71**) (Схема 34, а)[23]. Схожого результату досягли, застосувавши атмосферний тиск CO і боргідрид



тетрабутиламмонію, як відновник (Схема 34, б)[22].

Схема 34

Ініціація радикального процесу опроміненням одночасно з використанням фотокаталізатору є предметом розробки багатьох наукових груп в останній

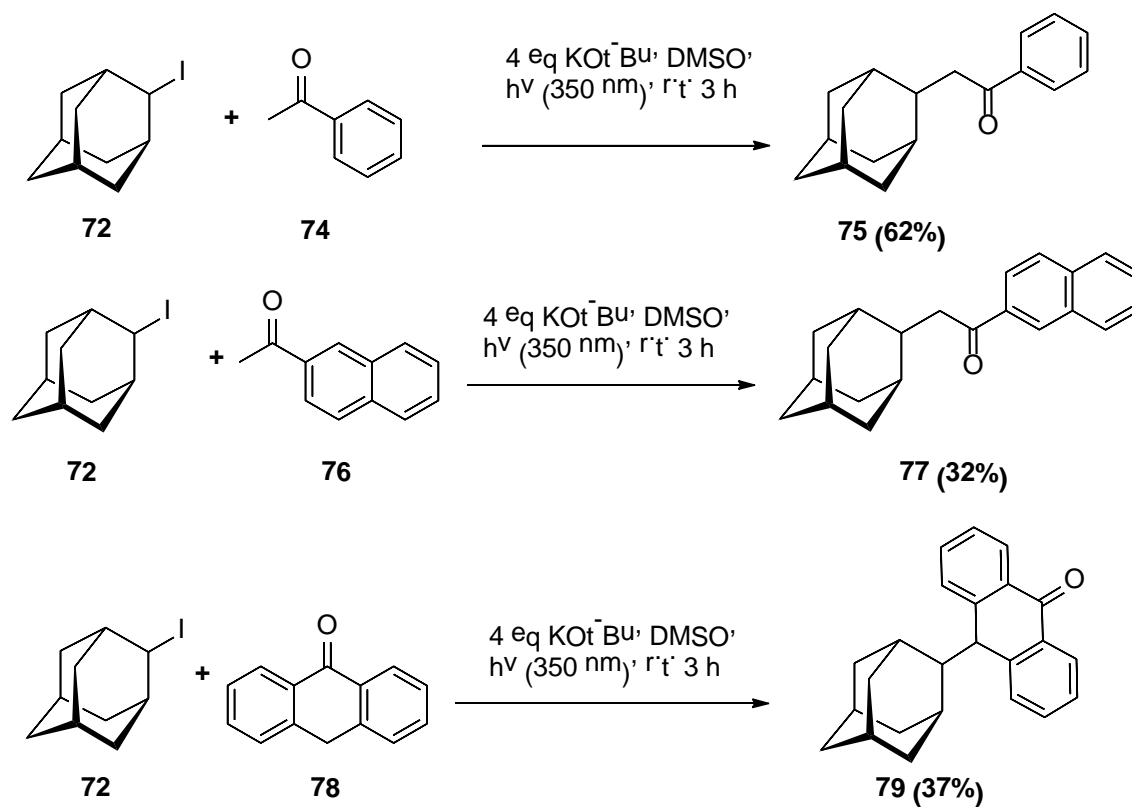


час. Наприклад було розроблено методику м'якого відновного карбонілювання алкілгалогенідів, зокрема 2-йодадамантану (**72**), формальдегідом (Схема 35)[24]. При опроміненні синім світлом фотокаталізатор 4CzIPN збуджується і утворює радикал за SET-механізмом з третинного аміну (DIPEA). Цей радикал відриває галоген за ХАТ-механізмом утворюючи алкіл-радикал. Цей радикал оборотно приєднується до формальдегіду і або відриває протон від DIPEA (НАТ-механізм) або приєднує трифенілфосфін з утворенням фосфораніл-радикалу, що гідролізується водою. По обом шляхам утворюється бажаний адамант-2-ілметанол(**71**) з гарним виходом.

Схема 35

У 1999 році дослідили взаємодію 2-йодадамантану (**72**) з С-нуклефілами[25]. Так як подібні стерично утруднені та не активовані алкіл-галогеніди майже не взаємодіють з нуклефілами по йонному механізму, то використали

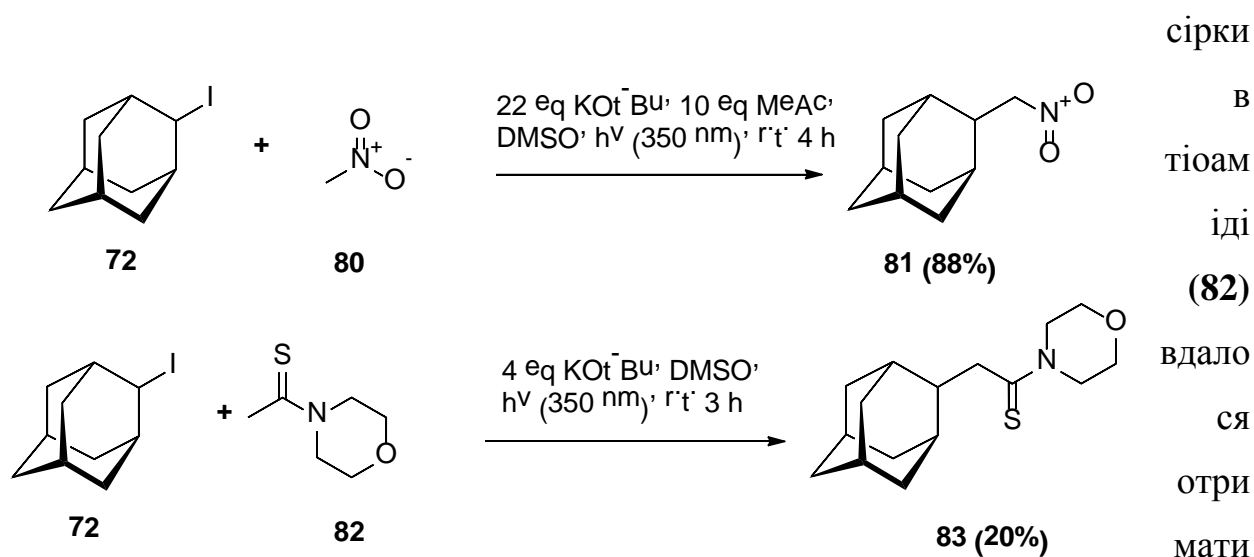
механізм  $S_{RN}1$ . Він полягає у взаємодії утвореного з алкіл-галогеніду



аніон-радикалу, який взаємодіє з наступною молекулою алкіл-галогеніду, утворюючи продукт заміщення, алкіл-радикал і галоген-аніон. Реакція ініціюється опроміненням «чорним світлом». У дослідженні використали низку карбаніонів сгенерованих надлишком трет-бутилату калію в ДМСО. Радикальну природу процесу довели інгібуванням *p*-DNB. У випадку енолята сгенерованого з ацетофенону було отримано середній вихід кетону (75)(Схема 36). При збільшенні стеричної утрудненості аніону у випадку 2-нафтїл метил кетону вихід кетону (77) зменшився, головна побічна реакція – відновлення до адамантану. Аналогічна ситуація у випадку антрон-аніону – помірний вихід (79)(Схема 36).

## Схема 36

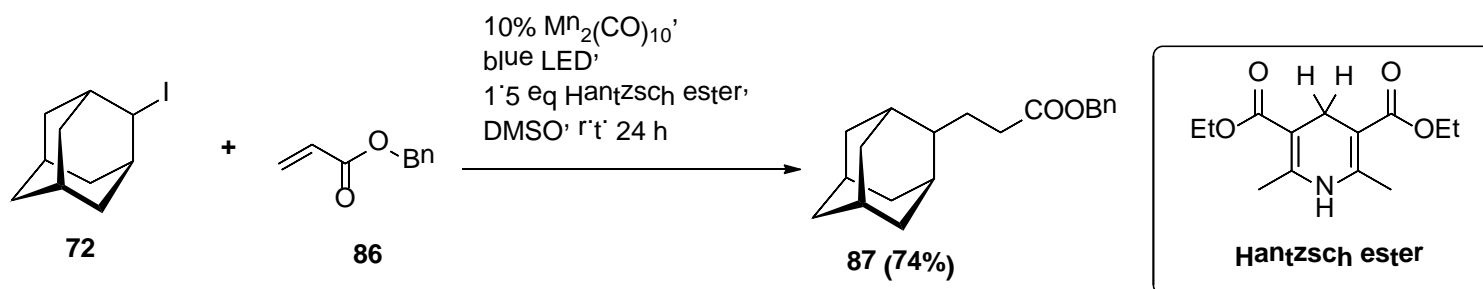
З нітрометаном реакція не відбувається, але при застосуванні великого надлишку ацетон-еноляту було досягнуто гарного виходу нітро-сполуки (**81**), і продукт конкуруючої реакції з ацетон-енолятом не спостерігався (Схема 37). Реакція з амідами не відбувається, але при заміні атома кисню на атом



продукт реакції (**83**).



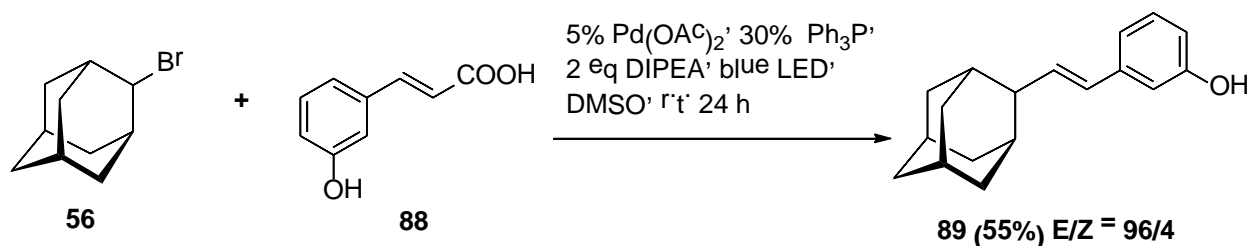
мангану(ХАТ-механізм) і регенеруючи радикал пентакарбоніл мангану. У



випадку 2-йодадамантану вдалося досягти гарного виходу продукту (**87**).

### Схема 39

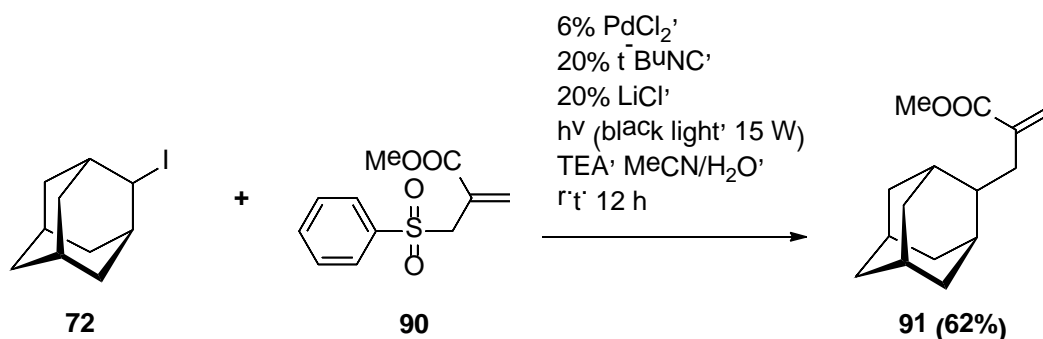
У 2019 році розроблено метод «заміни» карбоксильної групи коричних кислот на вторинний алкіл виходячи з вторинного алкіл-галогеніду, в тому числі 2-бромадамантану(Схема 40)[28]. Як каталізатор використали сгенерований *in situ*  $Pd^0(PPh_3)_4$ , DIPEA як основу, як розчинник – ДМСО, під опроміненням синім світлом. Радикальний хімізм процесу доведений інгібуванням TEMPO. Спочатку палладій активується опроміненням і відриває бром від алкіл-броміду(SET), утворюючи алкіл-радикал і окиснюючись до Pd(I). Алкіл-радикал атакує подвійний зв'язок, утворений радикал приєднується до комплексу палладію, окиснюючи його до Pd(II). Утворена молекула елімінує вуглекислий газ, протон і відновно елімінує  $Pd^0(PPh_3)_2$ . Утворюється продукт с подвійним зв'язком, транс-конфігурації. У випадку 2-бромадамантану і коричної кислоти (**88**) продукт (**89**) утворюється



з помірним виходом.

## Схема 40

У 2018 році розроблено метод «заміни» арилсульфо-групи в алліл арилсульфонах на вторинний алкіл виходячи з вторинного алкіл-галогеніду, в тому числі 2-йодадамантану(Схема 41)[29]. Як каталізатор використали хлорид палладію(II), трет-бутилізоціанід як ліганд, ТЕА як основу, як розчинник – ацетонітрил/вода, під опроміненням «чорним світлом». Радикальний хімізм процесу доведений інгібуванням TEMPO. Спочатку палладій активується опроміненням і відриває йод від алкіл-йодиду(SET), утворюючи алкіл-радикал і окиснюючись до Pd(I). Алкіл-радикал атакує подвійний зв'язок (**90**), утворений радикал відщеплює арилсульфо-радикал, утворюючи бажаний продукт. Арилсульфо-радикал приєднується до комплексу палладію, окиснюючи його до Pd(II), після чого палладій відновно елімінує. У випадку 2-йодадамантану аллільний продукт (**91**) утворюється з середнім виходом.



## Схема 41

У 2021 році розроблено метод для реакції Хека алкілгалогенідів (в тому числі і 2-бромадамантану) і оксимів (Схема 42)[30]. Як каталізатор використали сгенерований *in situ* Pd<sup>0</sup>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, карбонат цезію як основу, як розчинник – бензол, під опроміненням синім світлом. Додатково використали ацетат індію(III) і XantPhos як ліганд. Спочатку палладій активується опроміненням і відриває йод від алкіл-броміду(SET), утворюючи алкіл-радикал і окиснюючись до Pd(I). Алкіл-радикал атакує подвійний зв'язок бензил-

захищеного оксиму (**92**), утворений радикал елімінує атом гідрогену до комплексу палладію, окиснюючи його до Pd(I) і утворюючи бажаний продукт. У випадку 2-бромадамантану продукт (**93**) утворюється з майже кількісним виходом, з перевагою транс-ізомеру.

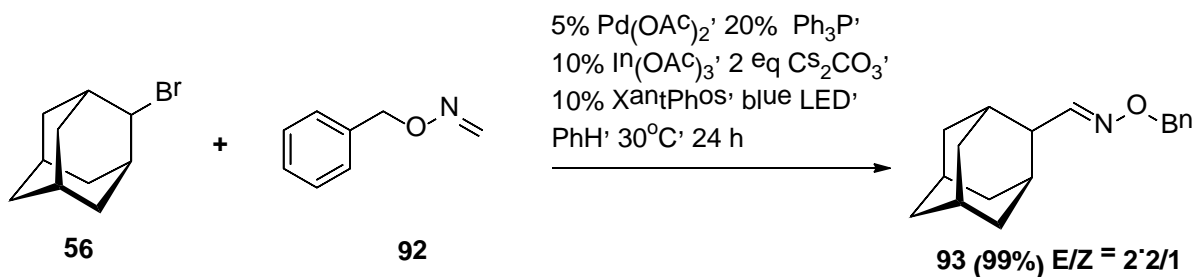
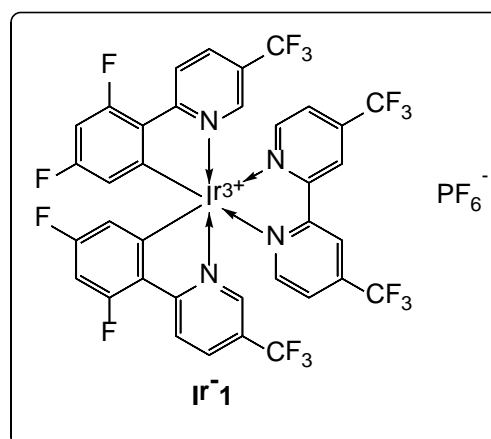
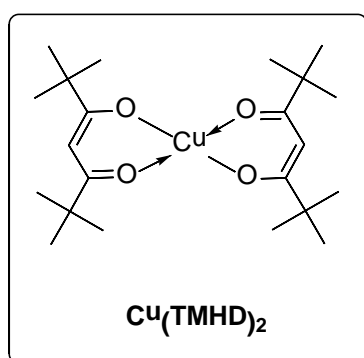
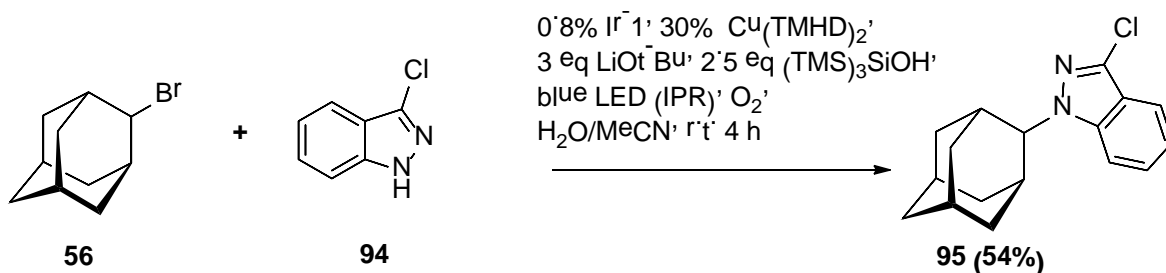


Схема 42

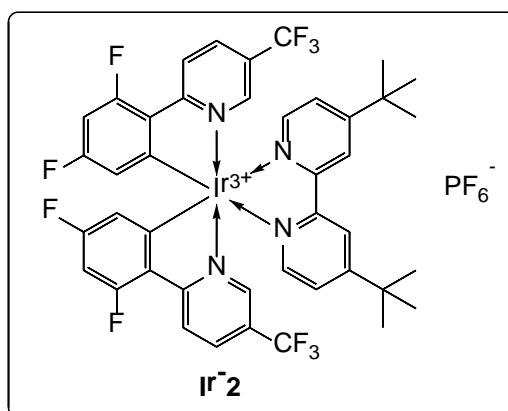
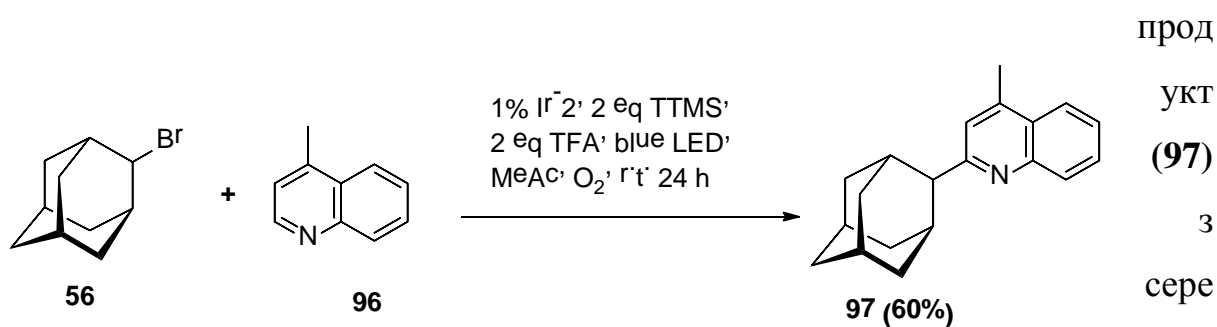
У 2021 році розроблено методику м'якого алкілювання піразольного ядра вторинними алкіл-галогенідами, зокрема 2-бромадамантаном (Схема 43), в основних умовах [31]. При опроміненні синім світлом в IPR (integrated photoreactor) фотокаталізатор ірідію(III) збуджується, відриває протон від силанолу і утворює радикал за SET-механізмом. Цей радикал відриває галоген за ХАТ-механізмом від алкіл-галогеніду, утворюючи алкіл-радикал. У комплекс купруму (I) входить піразольний фрагмент і алкіл-радикал (SET) окиснюючи його до купруму(III). Відновне елімінування купруму



призводить до продукту алкілування піразолу (**94**), у випадку 2-бромадамантану з помірним виходом (**95**).

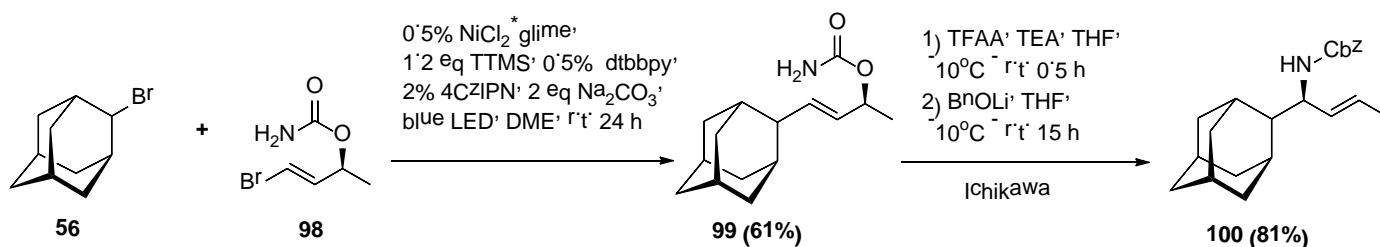
### Схема 43

У 2018 році розроблено методику м'якого алкілування піридинового ядра по Мініши вторинними алкіл-галогенідами, зокрема 2-бромадамантаном (Схема 44) в кислих умовах [32]. При опроміненні синім світлом фотокаталізатор ірідію(III) збуджується, відриває протон від тритриметил силану і утворює радикал за SET-механізмом. Цей радикал відриває галоген за ХАТ-механізмом від алкіл-галогеніду, утворюючи алкіл-радикал. Алкіл-радикал у кислих умовах атакує хінолін (**96**) по  $\alpha$ -положенню і утворений радикал стабілізується за НАТ-механізмом, утворюючи у випадку 2-бромадамантану



## Схема 44

У 2020 році було розроблено методику кросс-сполучення вініл-бромідів і алкілгалогенідів, зокрема 2-бромадамантану, при каталізі сполуками нікелю(II) і опроміненні (Схема 45)[33]. При опроміненні синім світлом фотокаталізатор 4CzIPN збуджується і утворює радикал за SET-механізмом з TTMS. Цей радикал відриває галоген за ХАТ-механізмом утворюючи алкіл-радикал. У комплекс нікелю (I) входить вінільний фрагмент і алкіл-радикал (SET) окиснюючи його до нікелю(III). Відновне елементування нікелю призводить до продукту кросс-сполучення (**99**), у випадку 2-бромадамантану з середнім виходом. У даному дослідженні взяли вініл бромід (**98**), що має хіральний карбаматний фрагмент, що дозволяє ввести продукт сполучення (**99**) у перегрупування Ішикави з утворенням захищеного, хірального алліламіну (**100**).



## Схема 45

### 2.3. 2-металорганічні сполуки на основі адамантану – реакція Негіши.

У 2015 році було виконано дослідження реакції Негіши, з застосуванням цинкорганічних сполук синтезованих конкретно з адамантану. Дослідники хотіли синтезувати цинкадамантан напряду, без переметалювання цинком інших металорганічних сполук (наприклад магнію або літію) і було розроблено методику синтезу 2-цинкадамантану із застосуванням активованого цинку Ріке, який отримують відновленням безводних солей цинку нафталінідом літію(**101**) (Схема 46)[34].

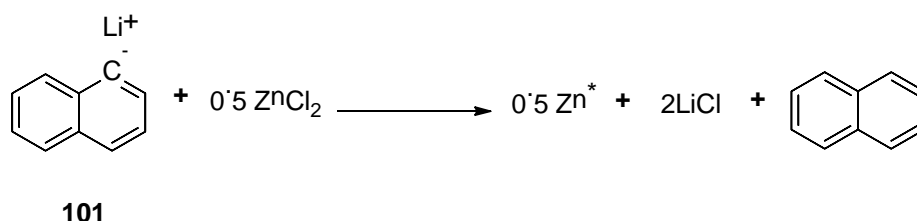


Схема 46

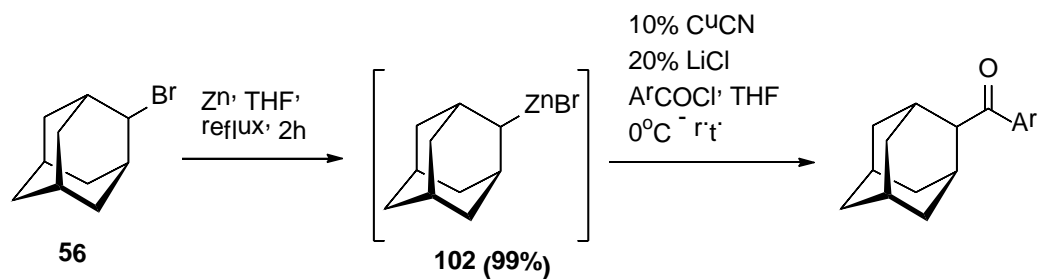
Активований таким чином цинк вступає в реакцію з 2-бромадамантаном з утворенням розчину цинкорганічної сполуки в THF, який далі *in situ* вводили в реакції кросс-сполучення з електрофілами[35]. Спочатку дослідили реакцію з хлорангідрідами ароматичних кислот, що в умовах мідного(I) каталізу

утворювали адамантилкетони (Схема 47). Виходи варіювалися від середніх (бензоли (103), (104), (105), (106) і піридин (109)) до помірних (фуран (107) і тіофен (108)). За вказаних умов галогени не у складі хлорангідриду не вступали в реакцію (105), (109).

Наступним кроком було дослідження палладій (II) каталізованого каплінгу утвореного цинкадамантану(II) з арилгалогенідами (Схема 48)[35]. Очікувано спостерігався ряд активності арилгалогенідів  $I > Br > Cl$  у даній реакції. Так йодид-бензоли ( продукти **(110)**, **(111)** і **(112)**) реагували швидко і з гарними виходами (селективна реакція у випадку **(110)**). 2-йод-5-бромпіридин

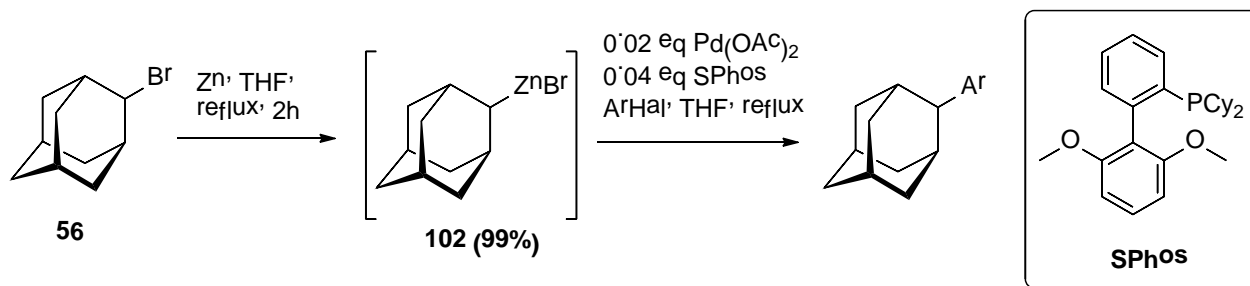
реагував повільніше, але все ще з гарним виходом (**115**) і також зберігалася селективність. У випадку реакцій з 2-бромпіридином (**114**), 2-бромтіофеном (**113**) і хлорбензолом (**60**) були отримані середні виходи реакції. Цікавим є результат для йоданілінів (**116**) і (**117**), що прореагували з гарними виходами,

це є рідкісним прикладом реакції цинкорганічних речовин з арилгалогенідами, що мають незахищену аміногрупу у своєму складі.



ArCOCl	Time, h	Yield, %	Product
	5	58	103
	5	59	104
	5	65	105
	5	62	106
	24	43	107
	24	28	108
	3	54	109

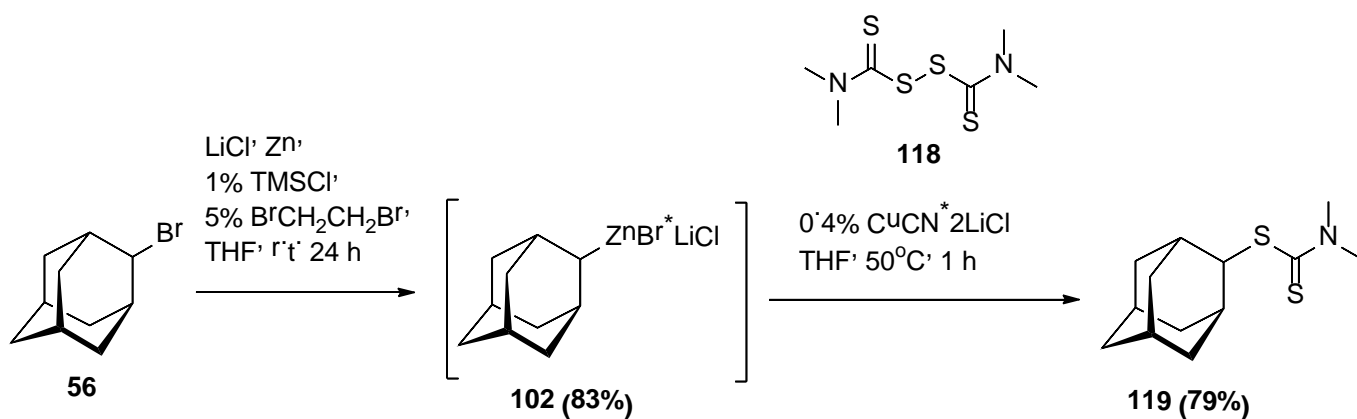
Схема 47



ArHal	Time, h	Yield, %	Product
	24	67	60
	2	85	110
	4	82	111
	4	83	112
	24	70	113
	24	57	114
	24	81	115
	24	73	116
	24	84	117

Схема 48

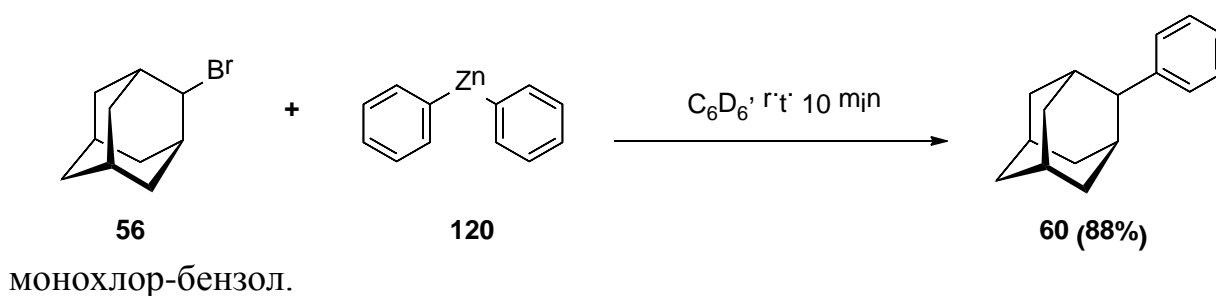
В іншому дослідженні було показано, що якщо активація цинку  $\text{TMSCl}$  і  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$  не дає результатів, можна застосувати хлорид літію, що активує цинк і дає шлях до багатьох складнодоступних цинкорганічних сполук, серед яких був і 2-цинкадамантан (**102**) (Схема 49)[36]. Ця сполука за участі мідного(I) каталізу реагує з тіо-електрофілом (**118**) з утворенням адамант-2-



ілдиметилдитіокарбамату (**119**) з гарним виходом.

Схема 49

Існує приклад дослідження зворотної взаємодії – 2-бромадамантану з цинкорганічною сполукою – дифенілцинком (**120**) (Схема 50)[37]. Ця реакція дала продукт заміщення (**60**) з високим виходом і в м'яких умовах. При дослідженні виявили що реакція не потребує ніякого додаткового каталізу перехідними металами, але дуже чутлива до розчинників, що здатні до координації (наприклад етери THF і МТВЕ). Реакція проводилася в дейтеробензолі, для полегшення аналізу ЯМР, але такі ж результати дав



## Схема 50

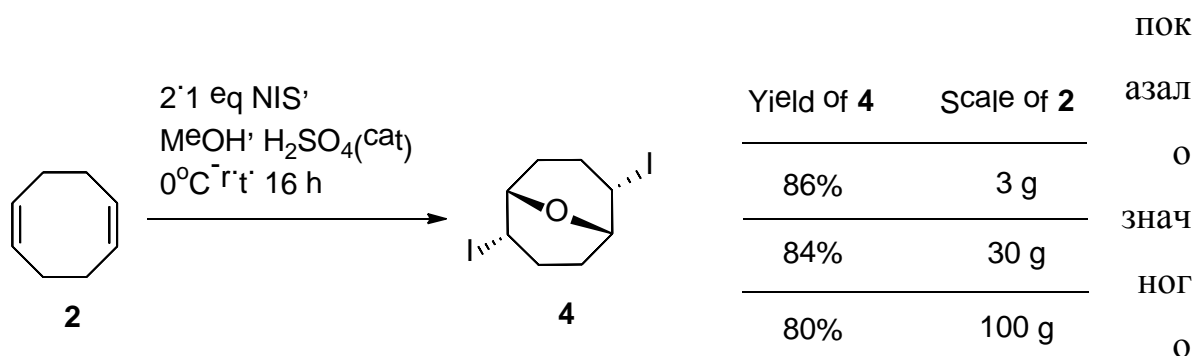
## 3. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ

## 3. 1. Синтез 2,6-диоксидамантану

Розпочинаючи роботу над даною темою нами була поставлена задача розробити методику синтезу 2,6-диоксидамантану і 4,8-дигалоген-2,6-диоксидамантанів в кількостях десятків грам. Розглянуті в літературному огляді методики описували отримання дигалоген-похідних в дограмових кількостях, а у випадку нефункціоналізованого 2,6-диоксидамантану – декількох міліграм, достатніх тільки для аналізу ЯМР.

Спираючись на дослідження Штетера і Катберстона 2,6-диоксидамантан (1) може бути отриманий з 4,8-дигалопо похідної (9) відновленням. Сумуючи цих авторів і Акермана, бачимо що дигалопо-похідну синтезують з 9-оксабіцикло[3.3.1]нона-3,7-дієну (5). Цей дієн можна добути дегідрогалогенуванням дийодпохідної (4), яку отримують з комерційно доступного циклоокта-1,5-дієну (2).

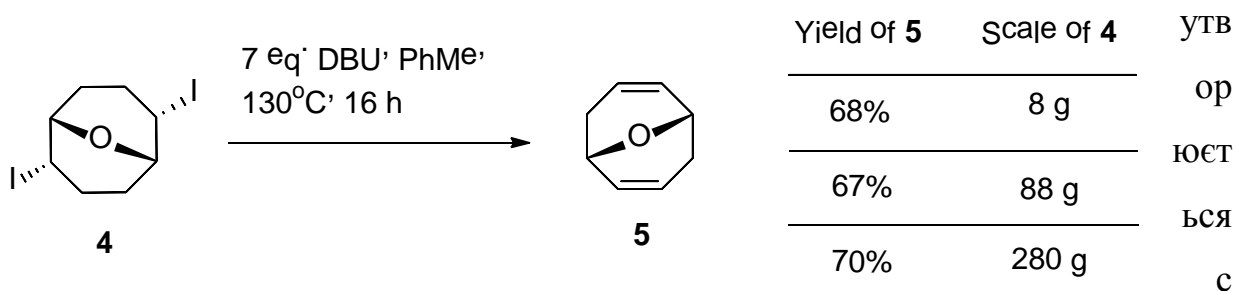
Для першої стадії утворення біциклічної структури (4) з COD застосування токсичних сполук ртуті (Штетер) було відкинута. Виявилось, що йодування N-йодсукцинімідом в метанолі, за умов кислого каталізу утворює бажаний (4) з гарним виходом (Схема 51). В процесі реакції майже не утворюється побічних продуктів і утворена сполука після виділення не потребує додаткової очистки. Поступове масштабування реакції до 100 г дієну (2) не



падіння виходу процесу.

## Схема 51

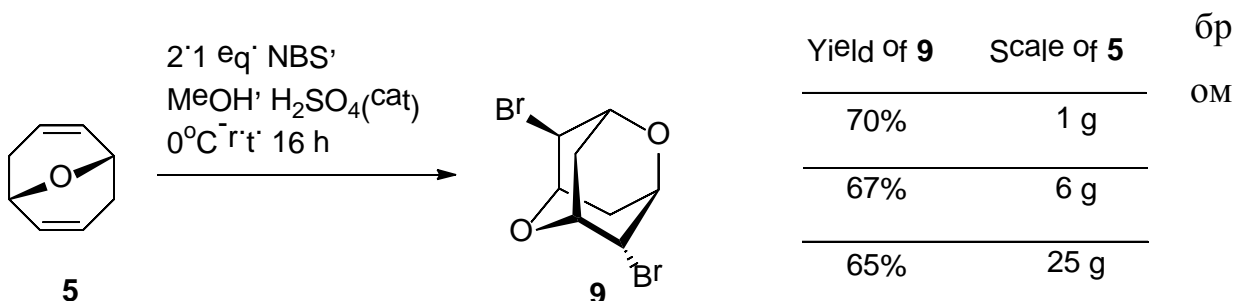
Для другої стадії дегідрогалогенування (**4**) було підбрано DBU, як основу для відщеплення HI (Схема 52). За використання цієї основи не утворюється побічних продуктів, залишки основи легко відміваються водою. Для повного проходження реакція потребує великого надлишку основи і енергійного кип'ятіння в толуолі для прискорення процесу. За таких умов (**5**)



гарними виходами, що не падають при масштабуванні до 280 г вихідного дийодиду (**4**).

## Схема 52

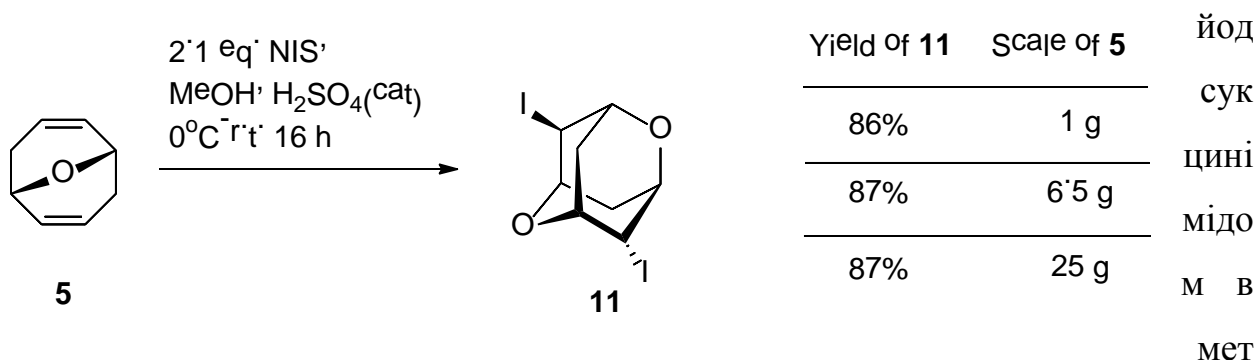
Орієнтуючись на дослідження Катберстона, використання токсичних сполук ртуті для стадії отримання 2,6-диоксидамантанового кільця з дієну (**5**) було відкинуто. Застосувавши аналогічну до першої стадії реакцію бромовання N-



сукцинімідом в метанолі, за умов кислого каталізу, було досягнуто гарних виходів 4,8-дібром-2,6-діоксидамантану (**9**) (Схема 53). При масштабуванні реакції до 25 г дієну (**5**), значне падіння виходу не спостерігалось. Будову продукту довели рентгеноструктурно.

Схема 53

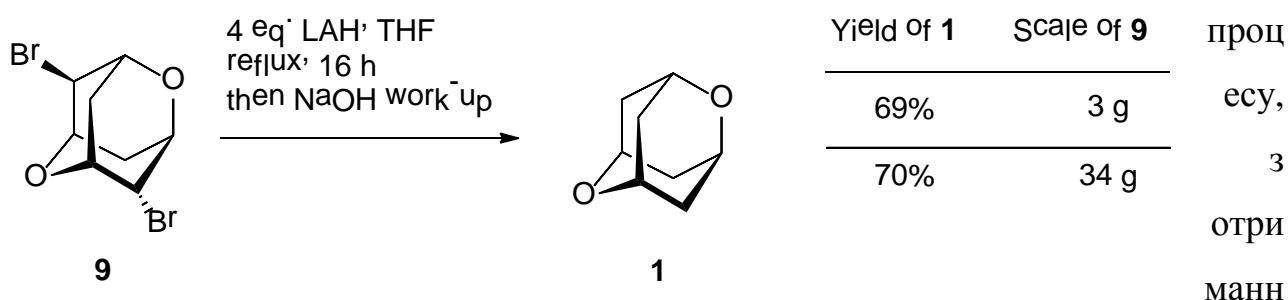
Для розширення синтетичних можливостей, було синтезовано також і дийод похідну (**11**) застосувавши аналогічну до першої стадії реакцію йодування N-



анолі, за умов кислого каталізу (Схема 54). Внаслідок низької розчинності отриманої сполуки в метанолі, виділення реакції зводилося до простого фільтрування і було досягнуто відмінних виходів 4,8-дйод-2,6-діоксидамантану (**11**). При масштабуванні реакції до 25 г дієну (**5**), значне падіння виходу не спостерігалось.

## Схема 54

Нарешті, 2,6-діоксидамантан (**1**) був досягнутий відновленням дибромпохідної (**9**). Як відновник був підібраний літій алюмогідрид (Схема 55). Для повного проходження реакція потребує надлишку відновника і енергійного кип'ятіння в тетрагідрофурані. Після гасіння надлишку алюмогідриду водним розчином гідроксиду натрію і виділення було досягнуто гарних виходів 2,6-діоксидамантану (**1**). Було виконано масштабування до 34 г дибром похідної (**9**), без значної втрати виходу



ям 11 г продукту (**1**).

## Схема 55

### 3. 2. Спроба функціоналізації 4,8-дибром-2,6-диоксидамантану.

Реагенти	Розчинник	T°C	Час, год.
----------	-----------	-----	-----------

5 eq NaN <sub>3</sub>	DMF	120	16
5 eq NaN <sub>3</sub>	DMF	155	24
5 eq NaCN	DMF	155	24
5 eq CuCN	Pyridine	90	16
5 eq CuCN	DMF	155	24
5 eq NaCN 0.2 eq NaI	DMSO	180	16
5 eq NaCN 0.2 eq NaI	MeOH	120	16
5 eq NaCN 0.2 eq NaI	DMF	180	16

Для дослідження реакційної здатності 4,8-дибром-2,6-диоксаадамantanу було виконано численні спроби нуклеофільної заміни, з послідовним збільшенням жорсткості умов (Табл.1). Однак майже у всіх випадках було виділено чисту вихідну речовину, що свідчить про дуже низьку реакційну здатність до нуклеофільного заміщення.

Таблиця 1

Тільки при нагріві до 230°C вдалося досягти невеликої кількості монозаміщеного ціанід-аніоном продукту (**121**) (Схема 56) (конверсія по результату спектра GC/MS отриманої суміші). Зрозуміло, що стерична утрудненість унеможливорює нуклеофільну заміну атомів бромів по S<sub>N</sub>2 механізму, при жорстких умовах ймовірно реалізується S<sub>N</sub>1, але з низькими виходами.

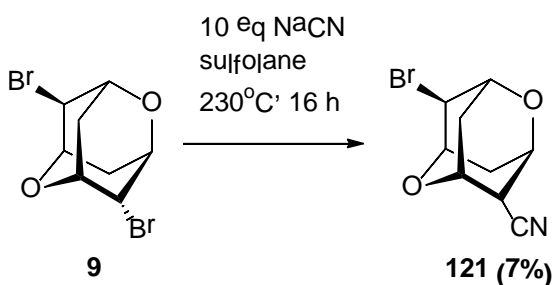


Схема 56

Також було досліджено реакції за участі кислот Льюїса, кросс-сполучення за каталізом сполуками палладію, декілька методик за радикальним механізмом (радикальне карбонілювання[22] і заміна на ціанід під каталізом нікелем(II)[12]), але було виділено вихідну речовину(Табл.2).

Реагенти	Розчинник	T°C	Час, год.
3 eq TMSN <sub>3</sub> 3 eq SnCl <sub>4</sub>	CHCl <sub>3</sub>	65	16
3 eq TMSCN 3 eq SnCl <sub>4</sub>	DCE	90	16
3 eq Zn(CN) <sub>2</sub> 0.1 eq Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	DMF	120	24
3 eq Zn(CN) <sub>2</sub> 0.1 eq Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	DMF	180	24
80 atm. CO, 3 eq. TEA 0.1 eq PdCl <sub>2</sub> (dppf) <sub>2</sub>	MeOH	80	16
80 atm. CO, 5 eq. NaBH <sub>4</sub> 0.2 eq AIBN	MeCN	80	16
5% Ni(acac) <sub>2</sub> , 5% XantPhos, 0.4 eq Zn, 2 eq DMAP, 0.8 eq Zn(CN) <sub>2</sub> , 0.5 eq n-Bu <sub>4</sub> NCl	MeCN	120	8

Таблиця 2

Після спроби функціоналізації за участі цинкорганічних сполук за аналогією з 2-бромадамантаном (активованій цинк реагує з дибром-похідною (9) з наступною спробою кросс-сполучення з бензоїл хлоридом при каталізі Cu(I) ), основною речовиною після проходження реакції, по даним GC/MS був 4-бром-2,6-диоксидамантан (122), що вказує на ускладненість підходу об'ємних електрофілів, окрім протону (Схема 57).

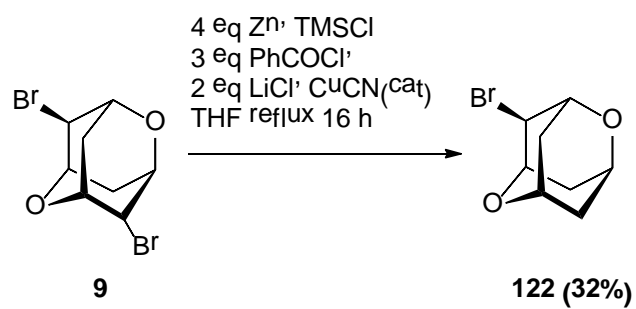


Схема 57

Зрозуміло, що функціоналізація за участю метал-органічних сполук і радикалів на основі 2,6-диоксидамантану потребує подальшого вивчення.

#### 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР виміряні в  $\text{DMCO-D}_6$  і  $\text{CDCl}_3$  на спектрометрі Mercury Varian 400. Хімічні зсуви  $^1\text{H}$  наведені у м.ч. відносно ТМС (внутрішній стандарт). Масспектри були виміряні на приладі Agilent 1100 Series з детектором Agilent LC/MSD SL. Рентгенівські дифракційні дослідження проводили на CCD-1896555, кристали вирощені з ДСМ/Гексан методом дифузії.

Використані скорочення для опису спектрів:

s – синглет

d – дублет

t – триплет

dd – дублет дублетів

dt – дублет триплетів

m – мультиплет (мультиплетність розмита)

Усі дослідження були виконані на виробничих потужностях компанії Enamine.Ltd.

**Ендо,ендо-2,6-дйодо-9-оксабіцикло[3.3.1]нонан:** В двугорлій круглодонній колбі обладнаній термометром циклоокта-1,5-дієн (100 г, 0.924 mol) був розчинений в метанолі (1500 мл) і охолоджений до  $5^\circ\text{C}$ . При перемішуванні була додана каталітична кількість сконцентрованої сірчаної кислоти  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.0462 mol, 4.53 г) і після цього N-йодсукцинімід (416 г, 1.849 mol) був доданий порціями протягом 30 хвилин з підтриманням температури нижче  $20^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш вимішували протягом 14 годин при кімнатній температурі, утворений осад сфільтрували і промили метанолом. Маточний розчин упарили, залили водою (1500 мл) і проекстрагували гексаном (2\*600 мл). Утворений розчин промили 5% розчином тіосульфату натрію (2\*400 мл) і водою (300 мл), просушили над сухим  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , і упарили. Залишок після упарювання перекристалізували з метанолу і об'єднали з осадом з першого фільтрування. Вихід 280 г (80%),

білий кристалічний порошок.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  4.61 (dt,  $J = 12.4, 5.5$  Hz, 2H), 4.03 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.70 – 2.47 (m, 4H), 2.37 – 2.12 (m, 4H).

**(1S,5S)-9-оксабіцикло[3.3.1]нона-3,7-дієн:** В круглодонній колбі ендоендое-2,6-дидо-9-оксабіцикло[3.3.1]нонан (280 г, 0.74 mol) був розчинений в толуолі (1000 мл) і DBU (788.6 г, 5.18 mol). Розчин енергійно кип'ятився при  $130^\circ\text{C}$  протягом 16 год. Розчин був охолоджений до кімнатної температури, було додано 10% водний розчин  $\text{NaHSO}_4$  (1500 мл) і суміш екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2000 мл). Органічний шар був промитий 10% водним розчином  $\text{NaHSO}_4$  (3\*1000мл), водою (500 мл) і концентрованим розчином хлориду натрію (400 мл), просушений над сульфатом натрію і упарений. Отримано (63.2 г, 70%) продукту у вигляді жовтуватої рідини.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  5.86 – 5.66 (m, 4H), 4.45 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 2.52 (dd,  $J = 17.9, 6.3$  Hz, 2H), 1.76 (dd,  $J = 17.5, 5.4$  Hz, 2H).

**4,8-дибром-2,6-диоксидамантан:** В двугорлій круглодонній колбі обладнаній термометром (1S,5S)-9-оксабіцикло[3.3.1]нона-3,7-дієн (25 г, 0.205 mol) був розчинений в метанолі (600 мл) і охолоджений до  $5^\circ\text{C}$ . При перемішуванні була додана каталітична кількість сконцентрованої сірчаної кислоти  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.01 mol, 0.98 г) і після цього N-бромсукцинімід (73 г, 0.41 mol) був доданий порціями протягом 30 хвилин з підтриманням температури нижче  $20^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш вимішували протягом 14 годин при кімнатній температурі, утворений осад сфільтрували і промили метанолом. Маточний розчин упарили, залили водою (400 мл) і проекстрагували  $\text{EtOAc}$  (2\*300 мл). Утворений розчин промили 5% розчином тіосульфату натрію (2\*200 мл) і водою (100 мл), просушили над сухим  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , і упарили. Залишок після упарювання перекристалізували з метанолу і об'єднали з осадом з першого фільтрування. Вихід 40 г (65%), білий кристалічний порошок.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  4.38 (d,  $J = 4.1$  Hz, 2H), 4.28 – 4.15 (m,

4H), 3.02 (dd, J = 13.8, 5.2 Hz, 2H), 2.02 (dd, J = 13.8, 4.5 Hz, 2H).

**4,8-дйод-2,6-диоксидамантан:** В двугорлій круглодонній колбі обладнаній термометром (1S,5S)-9-оксабіцикло[3.3.1]нона-3,7-дієн (25 г, 0.205 mol) був розчинений в метанолі (600 мл) і охолоджений до 5°C. При перемішуванні була додана каталітична кількість сконцентрованої сірчаної кислоти H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.01 mol, 0.98 г) і після цього N-йодсукцинімід (92 г, 0.41 mol) був доданий порціями протягом 30 хвилин з підтриманням температури нижче 20°C. Реакційну суміш вимішували протягом 14 годин при кімнатній температурі, утворений осад сфільтрували і промили метанолом. Вихід 69 г (87%), білий кристалічний порошок.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 4.63 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.16 (dd, J = 13.7, 5.2 Hz, 2H), 2.22 (dd, J = 13.8, 4.4 Hz, 2H). + рентгеноструктурний аналіз

**2,6-диоксидамантан:** В круглодонній колбі 4,8-дйод-2,6-диоксидамантан (34 г, 0.114 mol) був розчинений в THF (500 мл) і до розчину обережно, порціями додали LiAlH<sub>4</sub> (17.33 г, 0.456 mol). Реакційна суміш кип'ятилася при 75°C 16 год і після цього була охолоджена до 0°C. Надлишок алюмогідриду був обережно нейтралізований розчином 4 екв. H<sub>2</sub>O в THF і далі 4 екв. гідроксиду натрію в H<sub>2</sub>O при охолодженні на льодяній бані протягом 1 год. Утворений аморфний осад був сфільтрований через сульфат натрію і промитий EtOAc (2\*200 мл), фільтрат упарили. Отримали 11.2 г (70%), білі кристали.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 4.22 – 4.17 (m, 4H), 1.98 (t, J = 3.1 Hz, 8H).

## 5. ВИСНОВКИ

- Розроблено нову методику синтезу 2,6-диоксидамантану у 10+ грамівих кількостях з комерційно доступних реагентів.
- Досліджено реакційну здатність отриманої сполуки та її похідних до подальшої функціоналізації.
- Показано, що 2,6-диоксидамантан є набагато менш реакційно здатним ніж відповідний адамантан, а його ефективна подальша модифікація потребує додаткових досліджень.

## 6. СПИСОК ПОСИЛАНЬ

- (1) Stetter, H., & Meissner, H.-J. (1966). *Synthese des 2,6-dioxaadamantans*. *Tetrahedron Letters*, 7(38), 4599–4602.  
doi:10.1016/s0040-4039(00)70084-0
- (2) Cuthbertson, E., & MacNicol, D. D. (1974). *Novel formation of the 2,6-dioxaadamantane nucleus*. *Tetrahedron Letters*, 15(27), 2367–2368.  
doi:10.1016/s0040-4039(01)92256-7
- (3) Ackermann, P., Portmann, R. E., & Ganter, C. (1976). *Heterotricyclodecane XIX. Umlagerungen von 4,8-disubstituierten 2,6-Dioxa- und 2-Oxa-6-aza-adamantanen zu 4,10-disubstituierten 2,7-Dioxa- und 2-Oxa-7-aza-isotwistanen sowie -twistanen*. *Helvetica Chimica Acta*, 59(7), 2515–2530.  
doi:10.1002/hlca.19760590727
- (4) Buchs, P., & Ganter, C. (1980). *Heterotricyclodecane. XXVI. 2,6-Dioxatricyclo [3.3.2.0<sup>3,7</sup>]decan, ein neuartiges isomers von 2,6-dioxaadamantan*. *Helvetica Chimica Acta*, 63(4), 970–986.  
doi:10.1002/hlca.19800630426
- (5) Tabushi, I., Hamuro, J., & Oda, R. (1968). *Chlorocarbonylation of adamantane*. *The Journal of Organic Chemistry*, 33(5), 2108–2109.  
doi:10.1021/jo01269a090
- (6) Zheng, Y., Narobe, R., Donabauer, K., Yakubov, S., & König, B. (2020). *Copper(II)-Photocatalyzed N-H Alkylation with Alkanes*. *ACS Catalysis*. doi:10.1021/acscatal.0c01924
- (7) An, Q., Wang, Z., Chen, Y., Wang, X., Zhang, K., Pan, H., ... Zuo, Z. (2020). *Cerium-Catalyzed C–H Functionalizations of Alkanes Utilizing Alcohols as Hydrogen Atom Transfer Agents*. *Journal of the American Chemical Society*, 142(13), 6216–6226.  
doi:10.1021/jacs.0c00212
- (8) Liu, S., Jin, S., Wang, H., Qi, Z., Hu, X., Qian, B., & Huang, H. (2021). *Nickel-catalyzed oxidative dehydrogenative coupling of alkane with*

- thiol for C(sp<sup>3</sup>)-S bond formation. Tetrahedron Letters, 68, 152950.*  
doi:10.1016/j.tetlet.2021.152950
- (9) Ikeda, T., Ochiishi, H., Yoshida, M., Yazaki, R., Ohshima, T. (2021). *Catalytic Dehydrogenative  $\beta$ -Alkylation of Amino Acid Schiff Bases with Hydrocarbon. Org. Lett. 2022, 24, 1, 369–373.*  
doi.org/10.1021/acs.orglett.1c04042
- (10) Yadav, A. K., & Yadav, L. D. S. (2015). *Direct construction of 2-alkylbenzo-1,3-azoles via C–H activation of alkanes for C–C and C–X (X = O, S) bond formation. Organic & Biomolecular Chemistry, 13(9), 2606–2611.*  
doi:10.1039/c4ob02488e
- (11) Guo, Z., Jin, C., Zhou, J., & Su, W. (2016). *Copper(II)-catalyzed cross dehydrogenative coupling reaction of N-hydroxyphthalimide with alkanes and ethers via unactivated C(sp<sup>3</sup>)-H activation at room temperature. RSC Advances, 6(82), 79016–79019.*  
doi:10.1039/c6ra14697j
- (12) Xia, A., Xie, X., Chen, H., Zhao, J., Zhang, C., & Liu, Y. (2018). *Nickel-Catalyzed Cyanation of Unactivated Alkyl Chlorides or Bromides with Zn(CN)<sub>2</sub>. Organic Letters.*  
doi:10.1021/acs.orglett.8b03539
- (13) Wang, G.-Z., Jiang, J., Bu, X.-S., Dai, J.-J., Xu, J., Fu, Y., & Xu, H.-J. (2015). *Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Allyl Boron Ester with 1°/2°/3°-Halogenated Alkanes. Organic Letters, 17(15), 3682–3685.*  
doi:10.1021/acs.orglett.5b01612
- (14) Powell, D. A., Maki, T., & Fu, G. C. (2005). *Stille Cross-Couplings of Unactivated Secondary Alkyl Halides Using Monoorganotin Reagents. Journal of the American Chemical Society, 127(2), 510–511.*  
doi:10.1021/ja0436300
- (15) Powell, D. A., & Fu, G. C. (2004). *Nickel-Catalyzed Cross-Couplings of Organosilicon Reagents with Unactivated Secondary Alkyl Bromides. Journal of the American Chemical Society, 126(25), 7788–7789.*

doi:10.1021/ja047433c

- (16) Ludwig, J. R., Simmons, E. M., Wisniewski, S. R., & Chirik, P. J. (2020). *Cobalt-Catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) Suzuki-Miyaura Cross Coupling*. *Organic Letters*. doi:10.1021/acs.orglett.0c02934
- (17) Wu, X., Hao, W., Ye, K.-Y., Jiang, B., Pombar, G., Song, Z., & Lin, S. (2018). *Ti-Catalyzed Radical Alkylation of Secondary and Tertiary Alkyl Chlorides Using Michael Acceptors*. *Journal of the American Chemical Society*. doi:10.1021/jacs.8b08605
- (18) Wang, X., Cui, P., Xia, C., & Wu, L. (2021). *Catalytic Boration of Alkyl Halides with Borane without Hydrodehalogenation Enabled by Titanium Catalyst*. *Angewandte Chemie International Edition*, 60(22), 12298–12303. doi:10.1002/anie.202100569
- (19) Dudnik, A. S., & Fu, G. C. (2012). *Nickel-Catalyzed Coupling Reactions of Alkyl Electrophiles, Including Unactivated Tertiary Halides, To Generate Carbon-Boron Bonds*. *Journal of the American Chemical Society*, 134(25), 10693–10697. doi:10.1021/ja304068t
- (20) Bose, S. K., Fucke, K., Liu, L., Steel, P. G., & Marder, T. B. (2014). *Zinc-Catalyzed Borylation of Primary, Secondary and Tertiary Alkyl Halides with Alkoxy Diboron Reagents at Room Temperature*. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(7), 1799–1803. doi:10.1002/anie.201308855
- (21) Ryu, I., Niguma, T., Minakata, S., Komatsu, M., Hadida, S., & Curran, D. P. (1997). *Hydroxymethylation of organic halides. Evaluation of a catalytic system involving a fluorous tin hydride reagent for radical carbonylation*. *Tetrahedron Letters*, 38(45), 7883–7886. doi:10.1016/s0040-4039(97)10076-4
- (22) Kobayashi, S., Kawamoto, T., Uehara, S., Fukuyama, T., & Ryu, I. (2010). *Black-Light-Induced Radical/Ionic Hydroxymethylation of Alkyl*

- Iodides with Atmospheric CO in the Presence of Tetrabutylammonium Borohydride. Organic Letters, 12(7), 1548–1551. doi:10.1021/ol1002847*
- (23) Kawamoto, T., Fukuyama, T., & Ryu, I. (2011). *Radical Addition of Alkyl Halides to Formaldehyde in the Presence of Cyanoborohydride as a Radical Mediator. A New Protocol for Hydroxymethylation Reaction. Journal of the American Chemical Society, 134(2), 875–877. doi:10.1021/ja210585n*
- (24) Caiger, L., Sinton, C., Constantin, T., Douglas, J. J., Sheikh, N. S., Juliá, F., & Leonori, D. (2021). *Radical hydroxymethylation of alkyl iodides using formaldehyde as a C1 synthon. Chemical Science, 12(31), 10448–10454. doi:10.1039/d1sc03083c*
- (25) Lukach, A. E., & Rossi, R. A. (1999). *Reactions of 2-Iodo- and 1,2-Dihaloadamantanes with Carbanions in DMSO by the S<sub>RN</sub>1 Mechanism. The Journal of Organic Chemistry, 64(16), 5826–5831. doi:10.1021/jo990156l*
- (26) Do, H.-Q., Bachman, S., Bissember, A. C., Peters, J. C., & Fu, G. C. (2014). *Photoinduced, Copper-Catalyzed Alkylation of Amides with Unactivated Secondary Alkyl Halides at Room Temperature. Journal of the American Chemical Society, 136(5), 2162–2167. doi:10.1021/ja4126609*
- (27) Wang, Q., Dong, J., Wang, X., wang, Z., Song, H., & Liu, Y.-X. (2019). *Visible-Light-Initiated Manganese-Catalyzed Giese Addition of Unactivated Alkyl Iodides to Electron-Poor Olefins. Chemical Communications. doi:10.1039/c9cc06400a*
- (28) Rueping, M. (2018). *Oxidative Addition to Palladium(0) Made Easy through Photoexcited-State Metal Catalysis: Experiment and Computation. Angewandte Chemie International Edition. doi:10.1002/anie.201811439*
- (29) Sumino, S., Uno, M., Huang, H.-J., Wu, Y.-K., & Ryu, I. (2018). *Palladium/Light Induced Radical Alkenylation and Allylation of*

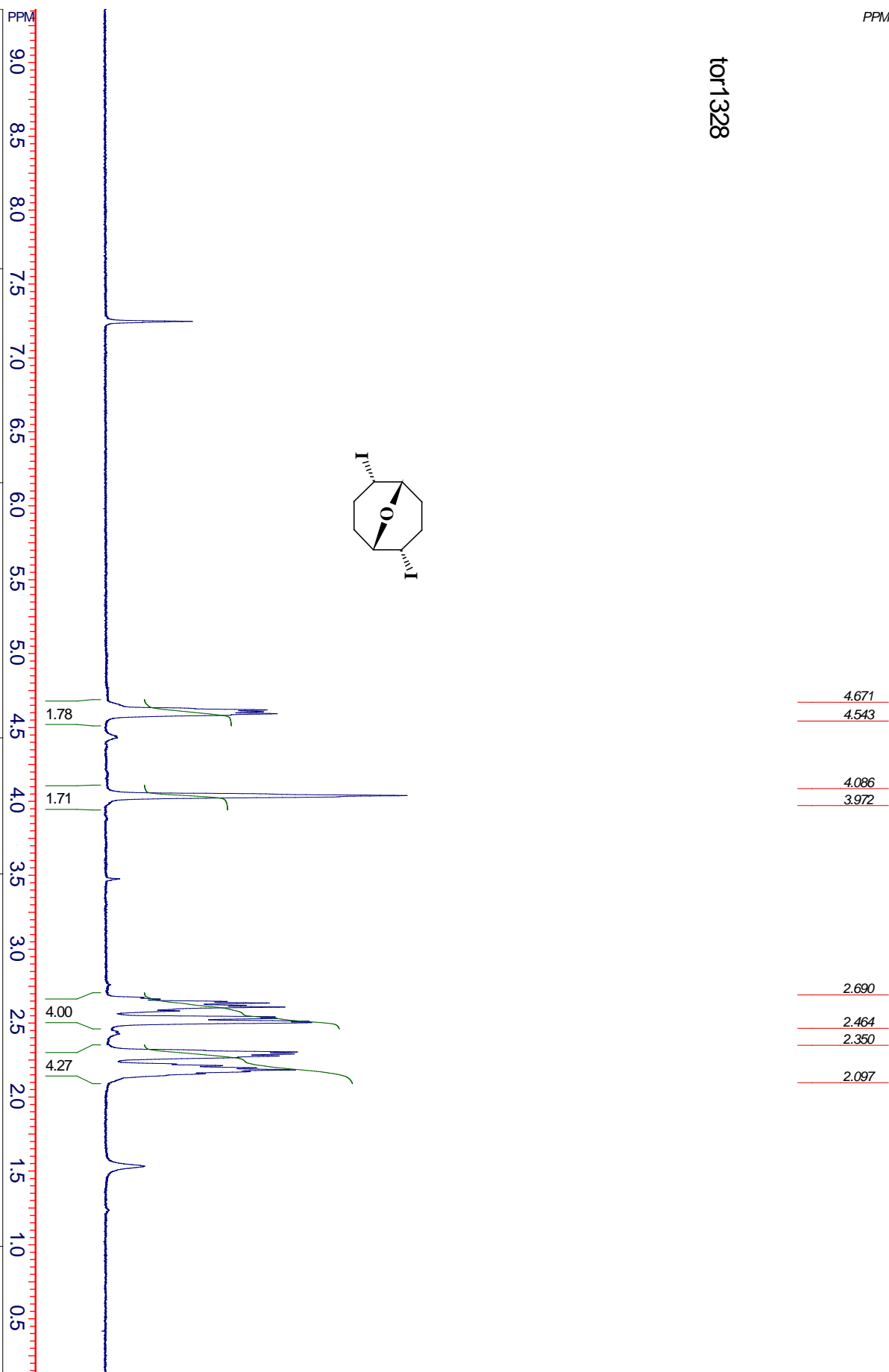
- Alkyl Iodides Using Alkenyl and Allylic Sulfones. Organic Letters*, 20(4), 1078–1081. doi:10.1021/acs.orglett.7b04050
- (30) Kvasovs, N., Iziumchenko, V., Palchykov, V., & Gevorgyan, V. (2021). *Visible Light-Induced Pd-Catalyzed Alkyl-Heck Reaction of Oximes. ACS Catalysis*, 11(6), 3749–3754. doi:10.1021/acscatal.1c00267
- (31) Dow, N. W., Cabré, A., & MacMillan, D. W. C. (2021). *A general N-alkylation platform via copper metallaphotoredox and silyl radical activation of alkyl halides. Chem*, 7(7), 1827–1842. doi:10.1016/j.chempr.2021.05.005
- (32) Dong, J., Lv, X., wang, Z., Wang, X., Song, H., Liu, Y.-X., & Wang, Q. (2019). *Visible-Light-Mediated Minisci C–H Alkylation of Heteroarenes with Unactivated Alkyl Halides Using O<sub>2</sub> as an Oxidant. Chemical Science*. doi:10.1039/c8sc04892d
- (33) Garbacz, M., & Stecko, S. (2020). *The synthesis of chiral allyl carbamates via a merger of photoredox and nickel catalysis. Advanced Synthesis & Catalysis*. doi:10.1002/adsc.202000404
- (34) Rieke, R. D., & Hanson, M. V. (1997). *New organometallic reagents using highly reactive metals. Tetrahedron*, 53(6), 1925–1956. doi:10.1016/s0040-4020(96)01097-6
- (35) Hwang, H.-S., Joo, S.-R., & Kim, S.-H. (2015). *Adamantylzinc Bromides: Direct Preparation and Application to Cross-Coupling Reaction. Bulletin of the Korean Chemical Society*, 36(11), 2769–2772. doi:10.1002/bkcs.10537
- (36) Krasovskiy, A., Malakhov, V., Gavryushin, A., & Knochel, P. (2006). *Efficient Synthesis of Functionalized Organozinc Compounds by the Direct Insertion of Zinc into Organic Iodides and Bromides. Angewandte Chemie International Edition*, 45(36), 6040–6044. doi:10.1002/anie.200601450
- (37) Dunsford, J. J., Clark, E. R., & Ingleson, M. J. (2015). *Direct C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) Cross-Coupling of Diaryl Zinc Reagents with Benzylic, Primary,*

*Secondary, and Tertiary Alkyl Halides. Angewandte Chemie International Edition, 54(19), 5688–5692. doi:10.1002/anie.201411403*

- (38) Agnew-Francis, K. A., & Williams, C. M. (2016). *Catalysts Containing the Adamantane Scaffold. Advanced Synthesis & Catalysis, 358(5), 675–700. doi:10.1002/adsc.201500949*

PPM

tor1328



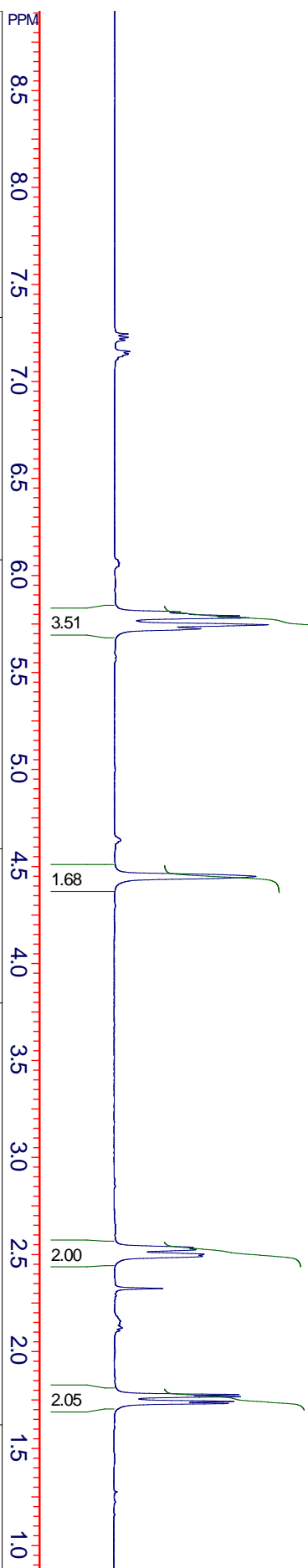
File name: tor1328	Operator: root	SF: 499.7730 MHz	NSC: 1	PW: 0.00 usec, RG: 22	SI: 32768
Date: 16-Dec-2021	Solvent: CDCl3	SW: 10776 Hz	TE: 683 K	AQ: 1.52 sec, RD: 0.00 sec	<input type="checkbox"/>

ДОДАТКИ

PPM

tor1334b

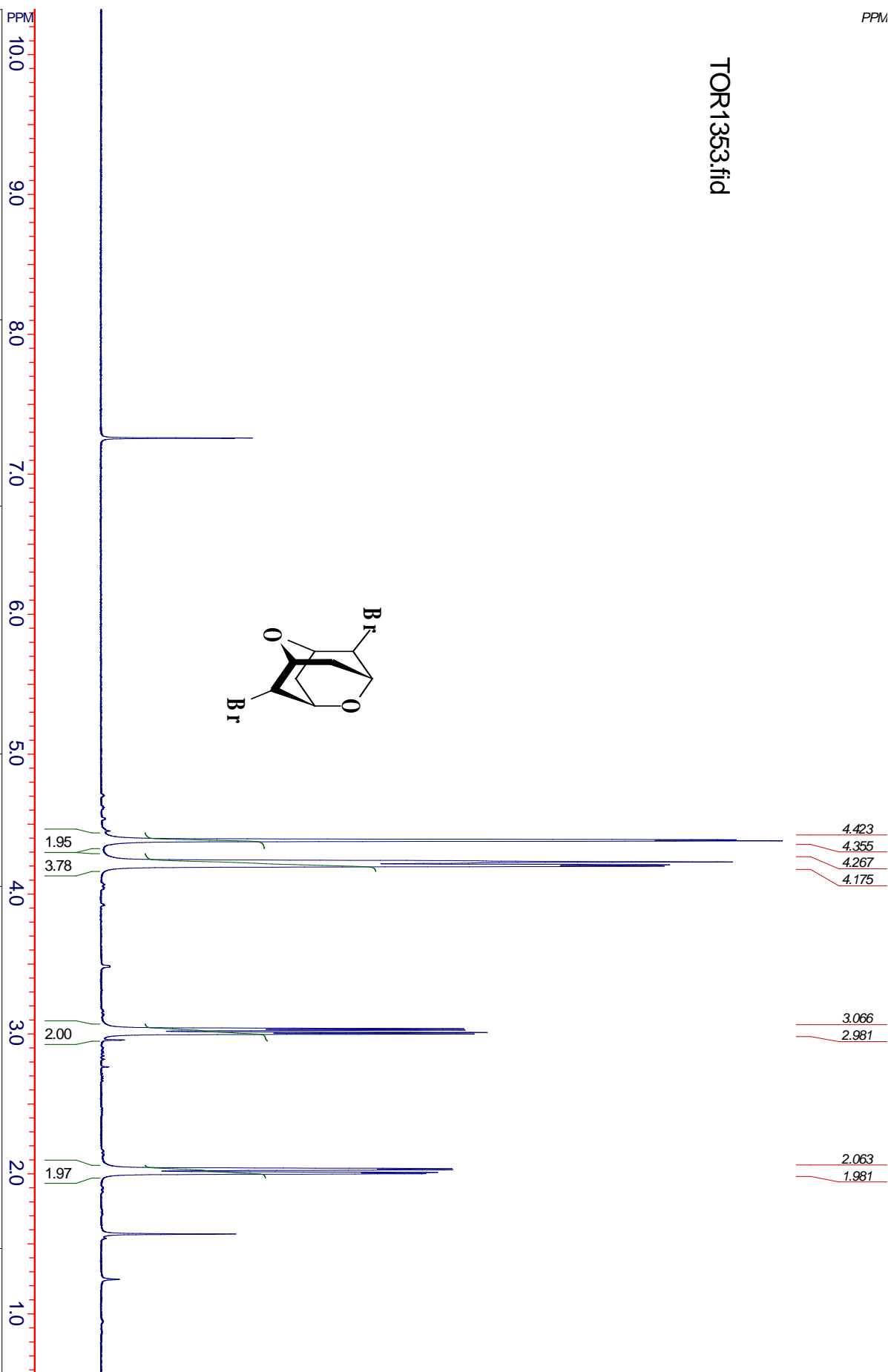
<u>5.836</u>
<u>5.696</u>
<u>4.496</u>
<u>4.403</u>
<u>2.565</u>
<u>2.456</u>
<u>1.805</u>
<u>1.716</u>



File name: tor1334b	Operator: root <input type="checkbox"/>	SF: 499.7730 MHz	NSC: 1	PW: 0.00 usec, RG: 22	SI: 32768
Date: 21-Dec-2021	Solvent: CDCl3	SW: 10776 Hz	TE: 683 K	AQ: 1.52 sec, RD: 0.00 sec	<input type="checkbox"/>

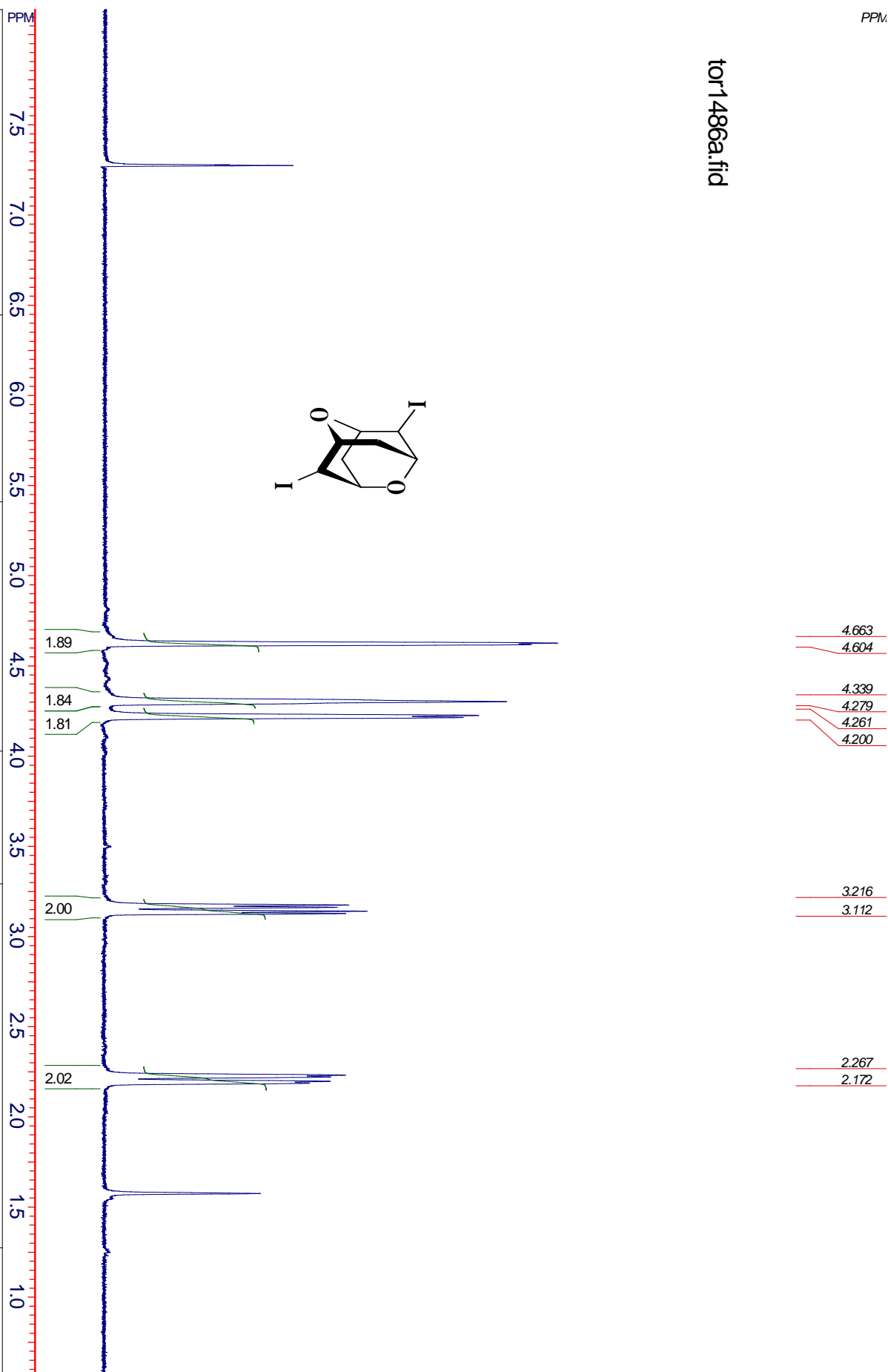
PPM

TOR1353.fid



File name: TOR1353.fid	Operator:	SF: 499,8180 MHz	NSC: 0	PW: 12.40 usec, RG: 12	SI: 32768
Date: 28-Dec-2021	Solvent: cdc13	SW: 9328 Hz	TE: 298 K	AQ: 1.72 sec, RD: 0.00 sec	<input type="checkbox"/>

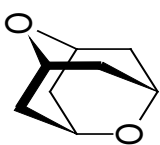
tor1486a.fid



File name: tor1486a.fid	Operator:	SF: 399.9714 MHz	NSC: 0	PW: 10.90 usec, RG: 24	SI: 32768
Date: 11-May-2022	Solvent: cddc3	SW: 8000 Hz	TE: 298 K	AQ: 2.00 sec, RD: 0.00 sec	<input type="checkbox"/>

PPM

## Dioxadamantan

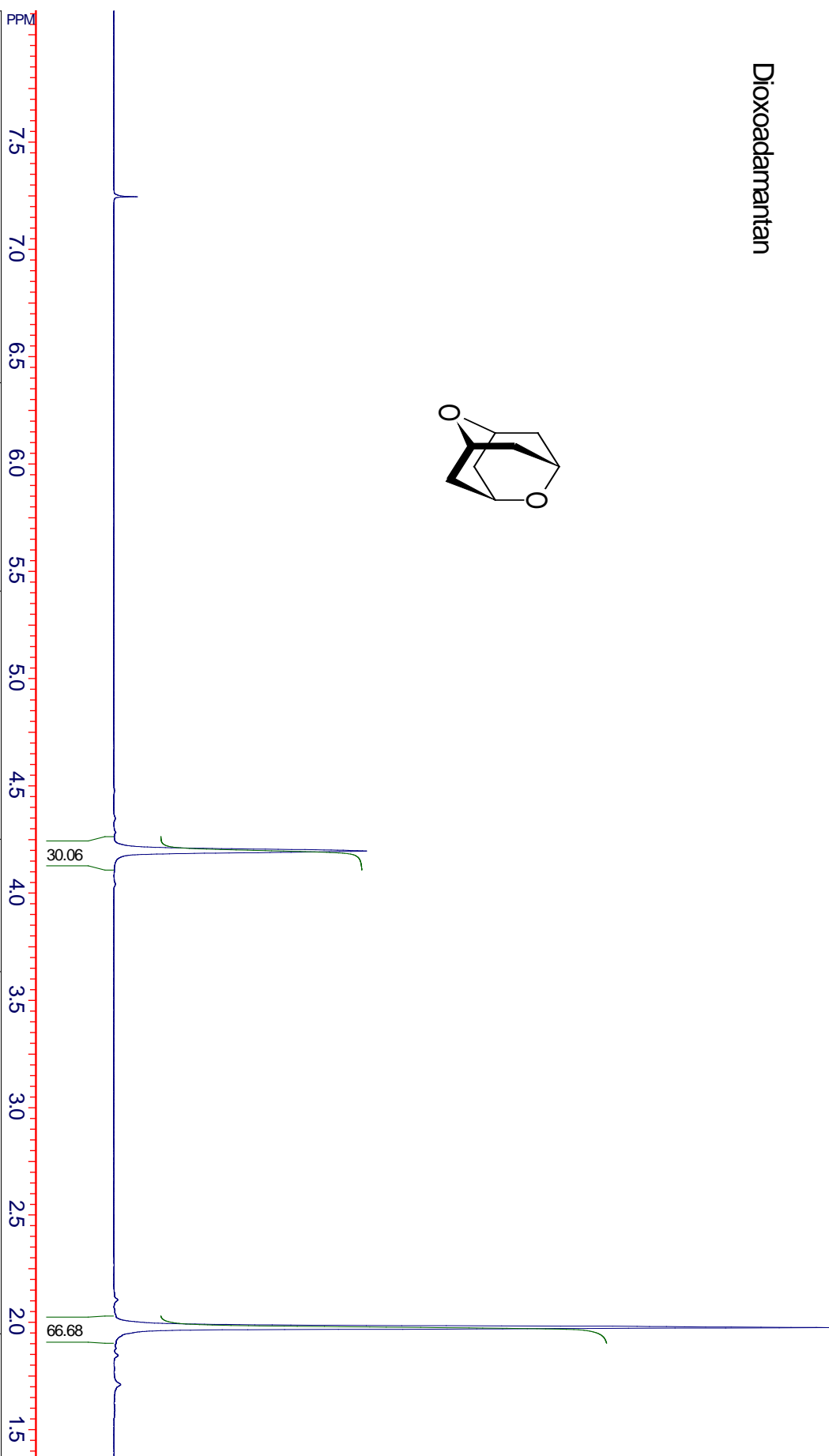


4.246

4.157

2.035

1.923



File name: Dioxadamantan	Operator: root	SF: 499.7730 MHz	NSC: 1	PW: 0.00 usec, RG: 22	SI: 32768
Date: 25-Feb-2021	Solvent: DMSO	SW: 10776 Hz	TE: 683 K	AQ: 1.52 sec, RD: 0.00 sec	

