

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

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф. Сергій Вікторович Рябухін

Протокол № \_\_\_\_ засідання кафедри

від “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2024 р.

ПРЕПАРАТИВНИЙ СИНТЕЗ МОНОЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ КУНЕАНУ

Випускна кваліфікаційна робота магістра  
студента спеціальності 102 Хімія  
ОП Високі технології «Хімія та наноматеріали»  
**Григор'єва Назара Едуардовича**

Науковий керівник від кафедри  
Науковий співробітник  
Кафедри супрамолекулярної хімії  
к.х.н. **Пащенко Олександр Євгенійович**

Робота виконана на базі

підприємства «ТОВ «НВП Єнамін»

Під керівництвом к.х.н. **Олександра Васильовича Гайдая**

Оцінка захисту роботи

---

Київ – 2024 р.

## АНОТАЦІЯ

Григор'єв Н.Е. Препаративний синтез монозаміщених похідних кунеану. — Випускна кваліфікаційна робота магістра за спеціальністю 10.102 Високі технології ОП «Хімія та наноматеріали».

У роботі було досліджено перегрупування похідних кубану у кунеани під дією солей срібла та розширено дані, щодо впливу замісників на швидкість та селективність перегрупування. Оптимізовано умови для селективного перегрупування похідних кубану в кунеани та одержано ряд похідних кунеану у вигляді чистих ізомерів. Запропоновано підходи до синтезу 2- та 3- кунеан карбонових кислот, що дозволяють отримувати монофункціональні похідні кунеану у мультиграмових кількостях. Проведено дослідження реакційної здатності та стабільності кунеанових похідних в умовах реакцій протодекарбоксилювання, йододекарбоксилювання, перегрупування Курціуса. Було досліджено перегрупування кунеанового каркасу під дією родієвих комплексів із утворенням семібульваленів та вплив замісників на хід реакції. В ході оптимізації реакцій перегрупування було досліджено каталізовану солями срібла реакцію нуклеофільного заміщення на кубановому каркасі.

**Ключові слова:** кунеан, кубан, перегрупування, семібульвален, декарбоксилювання.

## ABSTRACT

The work investigated the rearrangement of cubane derivatives into cuneanes under the action of silver salts and expanded the data on the effect of substituents on the rate and selectivity of the rearrangement. The conditions for the selective rearrangement of cubane derivatives into cuneanes were optimized and a number of cuneane derivatives were obtained in the form of pure isomers. Approaches to the synthesis of 2- and 3-cuneane carboxylic acids are proposed, which allow obtaining monosubstituted cuneane derivatives in multigram quantities. The reactivity and stability of cuneane derivatives under such conditions as protodecarboxylation, iododecarboxylation, and Curtius rearrangement were

studied. A rhodium complexes catalyzed rearrangement of the cuneane framework with the formation of semibulvalenes were investigated along with the effect of substituents on the course of the rearrangement. In the course of optimization of rearrangement reactions, the reaction of nucleophilic substitution on the cubane framework, catalyzed by silver salts, was investigated.

**Key words:** cuneane, cubane, rearrangement, semibulvalene, decarboxylation.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	6
Вступ.....	7
РОЗДІЛ 1 .....	9
ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД .....	9
1.1 Відомі реакції перегрупування .....	9
1.2 Використання каталізаторів в реакції перегрупування .....	9
1.3 Стабільність кунеанового каркасу .....	14
1.4 Застосування.....	14
РОЗДІЛ 2 .....	16
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	16
2.1. Оптимізація перегрупування кубан метилгідроксиестеру .....	16
2.2. Вплив замісників на перегрупування .....	18
2.3. Побічні продукти перегрупування .....	24
2.4. Реакція протодекарбоксілювання.....	27
2.5. Реакція декарбоксілятивного йодування.....	30
2.6. Отримання кунеан-1-карбонової кислоти .....	33
2.7. Отримання кунеан-2-карбонової кислоти .....	36
2.8. Отримання кунеан-3-карбонової кислоти .....	38
2.9. Отримання кунеан амінів .....	39
2.10 Реакція кунеан карбонових кислот із родієм .....	41
ВИСНОВКИ.....	43
Список використаних джерел .....	44
ДОДАТКИ.....	50

Загальна частина .....	50
Використані синтетичні методики .....	50

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

TFA	Трифтороацетат
Boc	<i>трет</i> -Бутоксикарбоніл, захисна група
PhMe	Толуен
DCM	Дихлорометан
DCE	1,2-дихлороетан
EDC	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід
TEMPO	2,2,6,6-тетраметил-1-піперідінілокси радикал
TEA	Триетиламін
DIPEA	N,N-Діізопропілетиламін
DMAP	4-диметиламінопіридин
DMF	N,N-диметилформамід
DIC	N,N'-диізопропідкарбодіїмід
NHPI	N-гідроксифталемід
DMA	Диметилацетамід
NIS	N-йодосукцинімід
PIDA	(Діацетоксидо)бензен
TBAI	Тетрабутиламоній йодид
асас	Ацетилацетон
COD	1,5-циклооктадієн

## Вступ

З моменту отримання кунеану перегрупуванням кубану [1] кунеан залишався досить погано вивченим. Разом із збільшенням доступності кубану шляхом оптимізації його синтезу [2], та із ростом цікавості до насичених каркасних вуглеводнів у фармацевтичній сфері як до біоізостерів бензену, так і до нових, унікальних білдинг блоків, зросла й цікавість до кунеанів. Кунеан – один із 3 можливих насичених скелетних вуглеводневодневих структур складу  $C_8H_8$  поруч із кубаном. Перша згадка отримання кунеанів ізомеризацією кубанового скелету під дією солей срібла та паладію групою Ітона датована 1970 роком [1]. З того часу значного прогресу у вивченні кунеанів досягли відносно недавно. За останні роки значно збільшилась кількість публікацій на тему отримання кунеанів [3], та квантово-хімічні дослідження механізму перегрупування [4], застосування кунеанів в ролі біоізостерів [5], [6] та в ролі енергетичних матеріалів [7].

Кунеан термодинамічно стабільніший за кубан, проте останні дослідження свідчать про руйнування кунеанового скелету у ході деяких реакцій [7]. В світлі цього відомі в літературі реакції на кунеанах обмежуються простими перетвореннями функціональних груп [5]. Також у разі синтезу похідних кунеану кунеановий скелет отримують на пізніх стадіях синтезу [6]. Тому виникає потреба в загальному дослідженні їхньої стабільності відносно широкого спектру умов.

На відміну від кубану, кунеан має 3 різних положення, які можуть мати різну реакційну здатність. Тому для дослідження стабільності каркасу виникає необхідність в отриманні монозаміщених кунеанів. Для виконання цієї задачі були обрані саме карбонові кислоти, так як вони прості в отриманні та зручні для подальших перетворень.

Всі відомі методи отримання кунеанів – стабіломерні перегрупування відповідних кубанів. У ході реакції майже завжди утворюється суміш регіоізомерів, яка важко піддається розділенню. Тож препаративне

отримання кунанів та збільшення їх доступності для подальшого вивчення застосування та властивостей є актуальною проблемою.

## РОЗДІЛ 1

### ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

У цьому розділі представлено літературний огляд на методи отримання кунеанів, аргентум каталізоване перегрупування кубанів, гомо- та бісгомокубанів та основні його тенденції, стабільність кунеанового каркасу.

#### 1.1 Відомі реакції перегрупування

Одними із перших згадок в літературі перегрупування вуглеводневого скелету катіонами важких металів є перегрупування 1,1'-бісгомокубану водно-метанольним розчином нітрату срібла або пропусканням ефірного розчину 1,1'-бісгомокубану через імпрегнований нітратом срібла силікагель [8], та перегрупування гомокубану та бензо1,1 бісгомокубану каталітичною кількістю трифторборату срібла в хлороформі [9]. Незадовго після цього було отримано кунеан та описано перегрупування на кубановому каркасі перхлоратом срібла у бензені, та виміряно константи цих реакцій. Також було описано селективність в отриманні ізомерів кунеану шляхом перегрупування кубанів із різними функціональними групами [1].

Також було проведено перегрупування заміщених гомокубанів [10] та фосфор-заміщених гомокубанів [11]. Було досліджено селективність перегрупування гомокубанонів, які вже були описані раніше, проте не було згадок про різні регіоізомерні гомокунеани в залежності від замісника в 4 положенні вихідного гомокубану [12]. Кунеановий каркас, на відміну від 1,4-дизаміщеного кубану може містити в собі центр симетрії. Наприклад, було отримано 2,6-дизаміщений кунеан та проведено розділення енантіомерів, присвоєно відповідні абсолютні конфігурації [13].

#### 1.2 Використання каталізаторів в реакції перегрупування

Відомі перегрупування кубан в кунеан під дією температури та розчинника. Перегрупування кубан-1,4-дикарбонової кислоти в кунеан-2,6-дикарбонову кислоту спостерігалось в полярних протонних розчинниках. У полярних апротонних розчинниках відбувається розкладання або кубановий каркас розкривається з утворенням циклооктатетраєну. Подібне термічне

розкриття кубану також було помічено в полярних протонних розчинниках при більш високих температурах. Механізм такого перегрупування ґрунтується на утворенні моноаніону дикарбонової кислоти [14], тому це перетворення знаходить обмежене застосування. Також відома реакція перегрупування кубану з використанням паладію на вугіллі [15]. Використання підвищеної температури, обмежений перелік субстратів, та перетворення, утвореного в ході реакції 1,3-дизаміщеного кунеану в семібувальен не дозволяють розглядати даний метод для отримання заміщених кунеанів. Також було досліджено використання солей Li(I) із слабокоординуючим аніоном  $\text{CB}_{11}\text{Me}_{12}^-$  [16].

Реакція перегрупування кубану, каталізована солями перехідних металів залишається найбільш зручним методом отримання широкого переліку заміщених кунеанів. В першій роботі показано каталіз солями Ag(I) та Pd(II) [1], також відомо про каталітичну активність Au(I) [17], та із квантово-хімічних розрахунків солей Cu(I) [4]. На даний момент відомо лише декілька прикладів використання каталізаторів Pd(II) та Au(I) для отримання заміщених кунеанів, при цьому ці каталізатори мають меншу швидкість реакції та регіоселективність по відношенню до каталізаторів на основі Ag(I) [6], [17]. Із механістичних досліджень слідує, що Pd(II) має зависокий бар'єр стадії діатропного перегрупування, що значно знижує швидкість реакції [4].

Аніон в солі Ag(I) також чинить значний вплив як і на швидкість, так і на регіоселективність реакції. На прикладі аргентум трифтороацетату було проведено розрахункові механістичні дослідження ізомеризації кубану під дією каталізатора та побудовано модель передбачення регіоселективності реакції [7].

Недавні дослідження оптимізації реакцій перегрупування можна розділити на дві категорії: із використанням аргентум нітрату в полярних протонних розчинниках (суміші води і метанолу, гексафторізопропанолу [5], ізоаміловому спирті [6]) та із використання солей аргентуму із слабокоординуючим аніоном в неполярному розчиннику [1], [3], [7]. На

прикладі перегрупування кубан гідроксиестеру **1.1** (Таблиця 1.1), як важливої стадії в схемах отримання 1,3- дизаміщеного кунану.

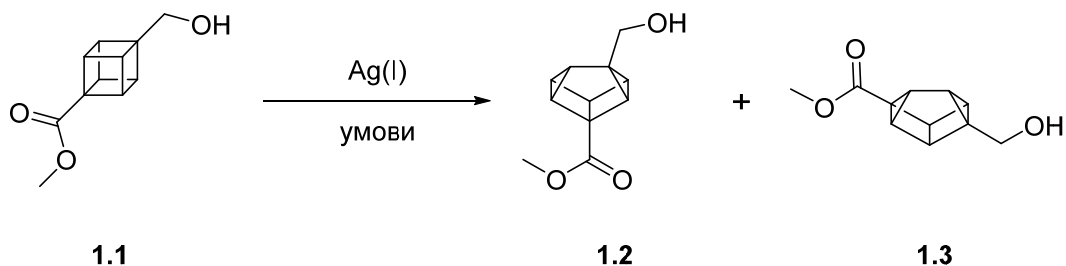


Схема 1.1

Номер	Умови	Вихід, %
1	AgTFA (50 мольних %), PhMe, 40 °С, 15 год [7]	99
2	AgNTf <sub>2</sub> (10 мольних %), DCM, к.т., 16 год [6]	95
3	AgNO <sub>3</sub> (5 мольних %), MeOH/H <sub>2</sub> O, 55 °С, 24 год [5]	88

Таблиця 1.1 – відомі приклади реакції перегрупування кубану **2.1** (Схема 1.1)

Швидкість та продукти перегрупування заміщених кубанів досить сильно залежать від кількості та природи замісників. Введення навіть одного алкільного замісника зменшує швидкість реакції в 13 разів, один електроноакцепторний замісник зменшує швидкість в 548 разів відносно незаміщеного кубану. (Таблиця 1.2)[1]. Таким чином будь які замісники сповільнюють швидкість реакції перегрупування, але електроноакцепторні значно сильніше.

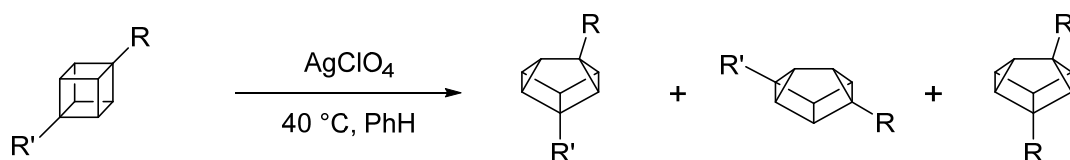


Схема 1.2

Номер	R	R'	Відносна швидкість реакції
1	H	H	17000
2	CH <sub>2</sub> OAc	H	1300
3	COOMe	H	310
4	CH <sub>2</sub> OAc	CH <sub>2</sub> OAc	830



2	N(i-Pr) <sub>2</sub>	2.5:1
3	N(4-MePh)	1.1:1

Таблиця 1.3 – Селективності реакцій перегрупування кубан діамідів (Схема 1.4)

На відміну від алкільних та карбоксильних деякі замісники проявляють іншу регіоселективність реакції. Таким чином перегрупування арилкубанів з високою селективністю призводить до кунеану із арильним замісником в 3 положенні (Схема 1.5 А). Схожу селективність проявляють і гетероарильні замісники (Схема 1.5 Б) [7].

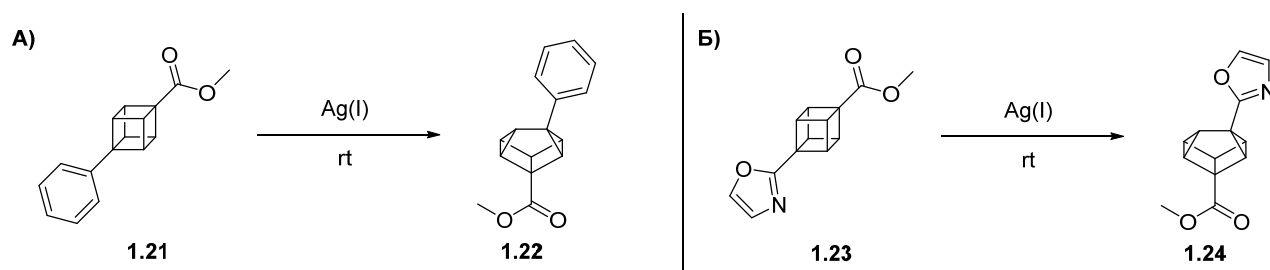


Схема 1.5

В умовах перегрупування кубанів сріблом можливі побічні реакції, що унеможливають подальше отримання відповідних кунеанів. Наприклад під дією срібла з отримують складну суміш (Схема 1.6 А), а з отримують гомокубан через карбокатионне перегрупування (Схема 1.6 Б)[6].

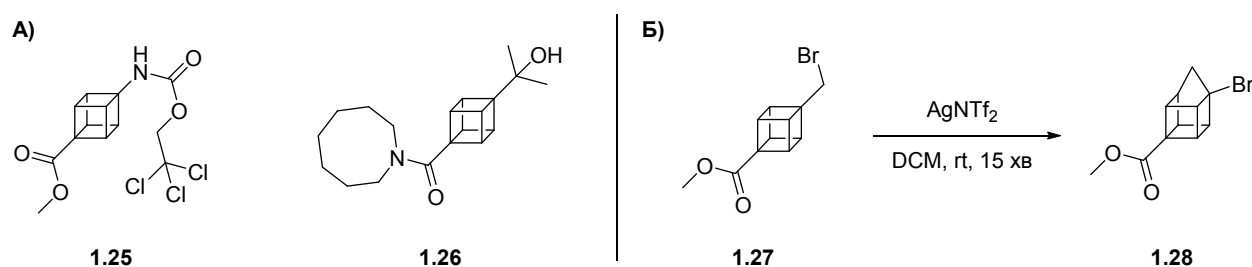


Схема 1.6

Подальший розвиток перетворень на кунеановому каркасі включає в себе реакції направлено орто-металювання, та подальшого металювання та функціоналізації кунеанового каркасу в положеннях, отримання яких перегрупуванням кубану не є можливим. Таким чином було отримано

похідні 1,2- дизаміщеного кунеану направленим орто-металюванням [3]. Також в роботі було проведено дослідження індукції хіральними центрами на аміді на хіральний центр в каркасі 1,2- дизаміщеного кунеану. Проте через використання диакілзаміщених амідів, які потребують гідролізу в жорстких умовах, подальша функціоналізація похідних, отриманих за такою схемою є значним викликом.

### **1.3 Стабільність кунеанового каркасу**

Перелік відомих реакцій на кунеановому каркасі досить обмежений та включає в себе нікель-каталізоване декарбоксіятивне арилювання та перегрупування Курціуса [7]. Не зважаючи на меншу енергію напруження в кунеані, отримані похідні були менш стабільні, ніж відповідні кубанові аналоги, що, в свою чергу, завадило в отриманні та дослідженні нітропохідних кунеану. Така відносна кінетична нестабільність каркасу може бути наслідком наявності циклопропанових фрагментів [7].

Було продемонстровано розклад кунеанового каркасу до семібульвалену під дією температури у воді [15]. Також відомо, що внаслідок взаємодії незаміщеного кунеану з Rh(I) утворюється семібульвален, на відміну від аналогічної реакції кубану, де утворюється циклооктатетраєн [1]. Перегрупування кунеану в семібульвален також відоме у фотохімічних умовах з використанням тетраціанобензену, перегрупуванням катіон радикалу [18].

### **1.4 Застосування**

Було проведено оцінку можливості застосування 1,3- дизаміщених кунеанів, як біоізостерів мета- заміщеного бензену. Синтезовано 2 регіоізомерів кунеанових аналогів кетопрофену (Схема 1.7 А) [5].

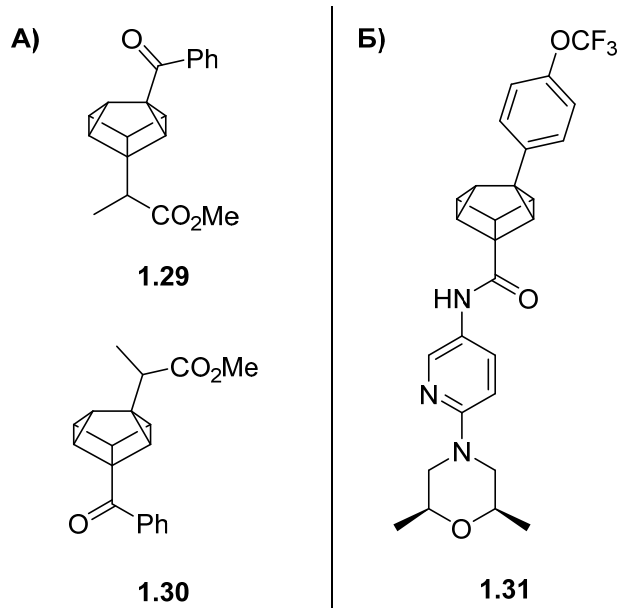


Схема 1.7

Також було синтезовано кунеановий аналог сонідегібу (Схема 1.7 Б), та проведено порівняння 2,6-кунеан дикислотою та 1,4-кубандикислотою у якості біоізостерів бензолу, та було визначено, що 2,6-кунеандикарбонова кислота має більший  $\log P$  та кращу розчинність у воді, при інших рівних параметрах [6].

## РОЗДІЛ 2

### ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

#### 2.1. Оптимізація перегрупування кубан метилгідроксиестеру

Гідроксиестер **2.2** - важливий інтермедіат для доступу до 1,3-дизаміщених кунеанів, тому саме перегрупування кубанового гідроксиестеру **2.1** є першою і важливою стадією в отриманні багатьох похідних кунеану (Схема 2.1).

В якості каталізатору для оптимізації реакцій перегрупування було обрано солі Ag(I). Аніон в солі Ag(I) також чинить значний вплив як і на швидкість, так і на регіоселективність реакції. Використання неполярних розчинників із слабокоординуючими аніонами дозволяє збільшити швидкість реакції перегрупування за рахунок слабшої сольватації катіону, що дозволяє проводити реакцію в більш м'яких умовах. Додатково існують певні обмеження в підборі умов реакції через розчинність вихідних кубанів та солей аргентуму. Проте на початковому етапі оптимізації, було обрано 4 солі (Таблиця 2.1). В результаті було визначено, що аніон в солі аргентуму не значно впливає на селективність реакції в даних умовах, проте найкращий результат було продемонстровано у випадку використання аргентум трифлату [4], та трифторацетату [7]. Механізми реакцій перегрупування з використанням саме цих солей відомі, та вказують на те, що саме оксигеновмісні аніони демонструють найвищу селективність завдяки координації оксигену до водню гідроксильної групи кубану, що зменшує енергію перехідного стану стадії окиснювального приєднання .

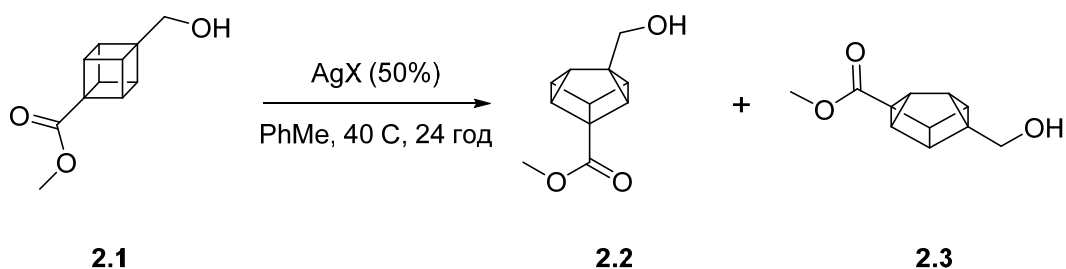


Схема 2.1

Номер	X	Відношення <b>2.2</b> до <b>2.3</b>
-------	---	-------------------------------------

1	BF <sub>4</sub>	18:1
2	ClO <sub>4</sub>	20:1
3	TFA	>20:1
4	OTf	>20:1

Таблиця 2.1 – Реакції оптимізації солі аргентуму

Вибір розчинника для реакції перегрупування обмежується розчинністю аргентум трифлату та вихідного кубану. На відміну від аніонів солей аргентуму при розрахунках механізмів не було враховано вплив розчинника, на перебіг реакції. Проте як можна визначити із оптимізації розчинника (Таблиця 2.2). Досить значну перевагу хлоровмісних розчинників у швидкості реакції можна пояснити безпосередньою участю молекул розчинника у ході реакції, різною сольватацією катіонів аргентуму, або утворенням з розчинником комплексів з катіоном аргентуму [19].

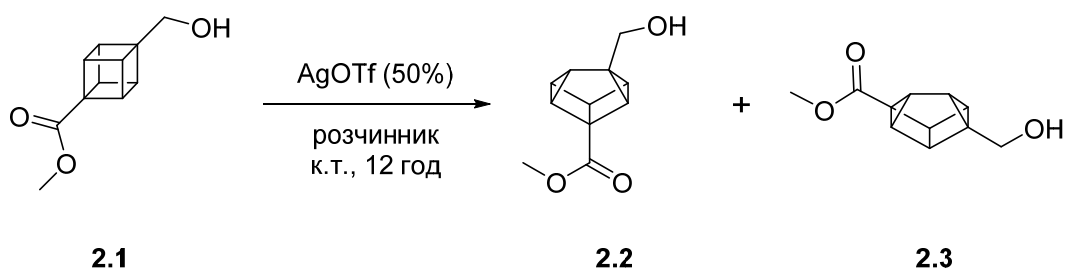


Схема 2.2

Номер	Розчинник	Конверсія	Відношення <b>2.2</b> до <b>2.3</b>
1	PhMe	100%	>20 : 1
2	DCE	100%	>20 : 1
3	DCM	100%	>20 : 1
4	Et <sub>2</sub> O	92%	19 : 1
5	MeCN	71%	15 : 1
6	MeOH	91%	11 : 1

Таблиця 2.2 – оптимізація розчинника реакції перегрупування (Схема 2.2)

Не зважаючи на каталітичну поведінку солі аргентуму в ході реакції в деяких прикладах було використано до 4 еквівалентів надлишку солі срібла [5]. Також в літературі було вказано, що кількість каталізатора впливає на

селективність перегрупування кубілдіізопропіламіду [3]. В результаті оптимізації нами не було виявлено впливу надлишку солі аргентуму на селективність. В ході оптимізації вдалося досягти надлишку в 1 мольний % без змін у селективності реакції.

Також для розробки препаративного методу отримання похідних кунеану важливо оптимізувати кількість розчинника. Високе розведення реакції не лише уповільнює перебіг реакції, але й ускладнює постановку та виділення реакції. Тому нами було проведено оптимізацію кількості розчинника у реакції перегрупування із концентрацією вихідного кубану в межах від  $0,05 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$  до  $0,5 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$ , та виявлено, що розбавлення реакційної суміші не впливає на селективність реакції перегрупування.

Також було проведено вимірювання виходу продукту в залежності від часу реакції. Для вимірювання використовували 1 молярний % надлишок солі аргентуму. В проби додавали насичений метанольний розчин літій хлориду, випарювали, розчиняли в  $\text{CDCl}_3$ , додавали внутрішній стандарт (1,3,5-триметилбензен), фільтрували, та визначали вихід за  $^1\text{H}$  ЯМР.

Номер	Час реакції	Вихід, %
1	15 хв	5,6
2	30 хв	15,9
3	45 хв	22,0
4	1 год	32,5
5	2 год	52,9

Таблиця 2.3 – Залежність виходу за  $^1\text{H}$  ЯМР від часу реакції перегрупування в дихлорметані

## 2.2. Вплив замісників на перегрупування

Швидкість та продукти перегрупування заміщених кубанів досить сильно залежать від кількості та природи замісників [1].

З метою подальшого дослідження реакційної здатності заміщених кубанів в умовах реакції аргентум каталізованої ізомеризації нами було

отримано тризаміщені кубани **2.6** та **2.8**. Діамідоестер **2.6** було отримано за описаною в літературі схемою, ключовою стадією якої є направлене орто-металювання діізопропіламіду [20](Схема 2.4 А). Триестер було отримано за описаною в літературі методикою хлоркарбонілювання діестеру [21](Схема 2.4 Б).

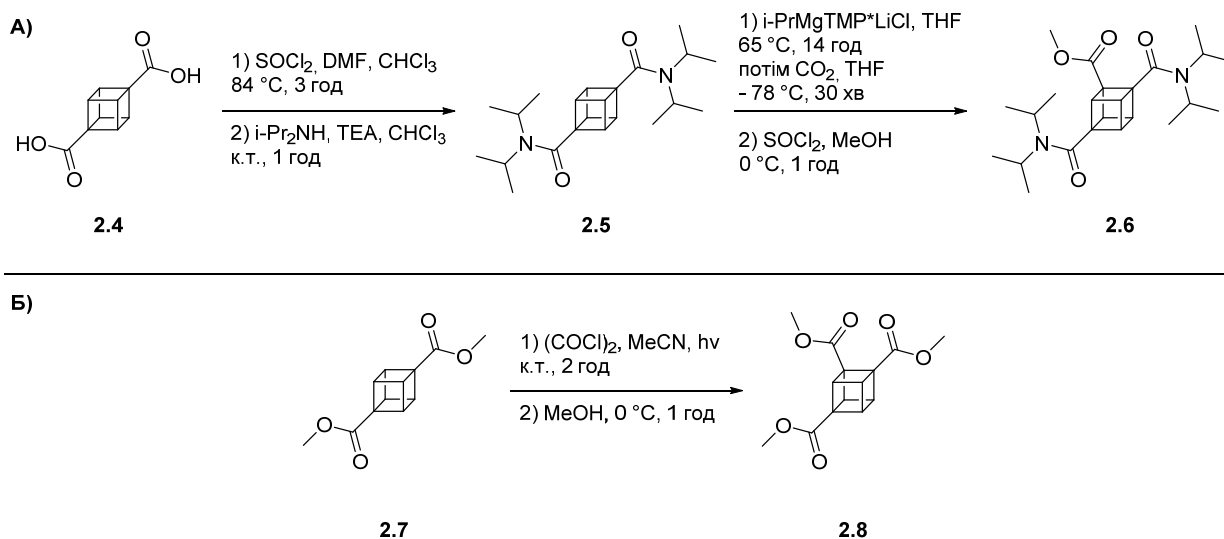


Схема 2.3

В результаті проведених експериментів нами було визначено, що тризаміщені кубани **2.7**, **2.8** не вступають в реакцію перегрупування навіть при збільшеному часі реакції (Схема 2.4). Це може бути поясненим через введення додаткового електронакцепторного замісника, який відтягує електронну густину від кубанового скелету в результаті чого кожен наступний замісник на кубановому скелеті сповільнює реакцію перегрупування. Також можливе значне збільшення енергії перехідного стану окиснювального приєднання по  $\sigma$ -зв'язку в кубановому каркасі через вплив електронакцепторних груп.

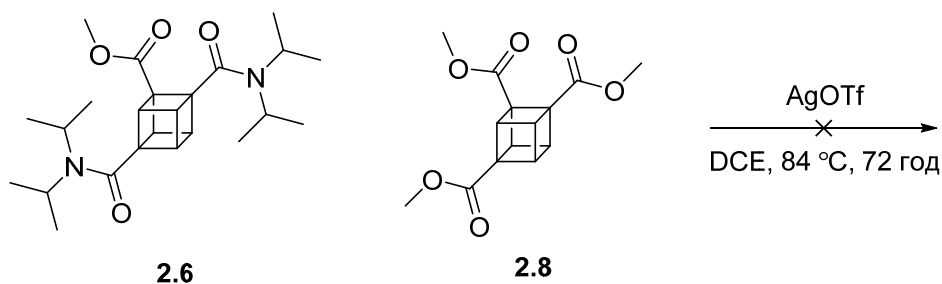


Схема 2.4



Поміж отриманих реакцій значно вирізняються перегрупування кубілкарбінолу **2.12** та 4-йодокубілкарбінолу **2.13**. У випадку кубілкарбінолу **2.12** спостерігалось зменшення виходу 3- та 2- кунеанілкарбінолів **2.17** і **2.22**. Це пояснюється утворенням 1- ізомеру. Така селективність в апротонних розчинниках з переважним утворенням 3-кунеанілкарбінолу відома в літературі [1]. Щодо перегрупування 4-йодокубілкарбінолу **2.12** отримані виходи були значно зменшені через заміщення йоду протийоном аргентуму, проте в ході реакції утворювався виключно 2,6- дизаміщений ізомер **2.23**. Така селективність перетворення не була раніше відома. Також в ході перегрупування Вос- аміноспирту **2.10** було отримано **2.15** із високою селективністю.

З метою подальшого дослідження впливу розчинника на реакцію ізомеризації кубілкарбінолів нами було проведено оптимізацію розчинника для реакції (Таблиця 2.5). У випадку кубілметанолу **2.12** вплив розчинника на швидкість реакції виявився набагато більш значимим ніж для дослідженого раніше гідроксиестеру **2.1**. У випадку перегрупування в полярному апротонному розчиннику (Таблиця 2.5, номер 4) при кімнатній температурі не було зафіксовано продуктів реакції, проте зі збільшенням температури та надлишку аргентум трифлату вдалося досягти повної конверсії вихідного кубану. Також реакція в суміші розчинників ацетонітрил/дихлорметан призвела до повної конверсії при кімнатній температурі (Таблиця 2.5, номер 5) та з селективністю схожою до реакції в чистому дихлорметані. Нами було висунуто припущення щодо безпосередньої участі молекул хлорованих розчинників у механізмі реакції, шляхом утворення комплексу із аргентумом [19].

Найкращі результати було отримано у випадку реакції у толуені (Таблиця 2.5 номер 1), проте через відносно високу температуру кипіння розчинника ізолюваний вихід продукту був низьким (41 %). Тому для подальшого напрацювання нами було обрано бензен, як оптимальний розчинник.

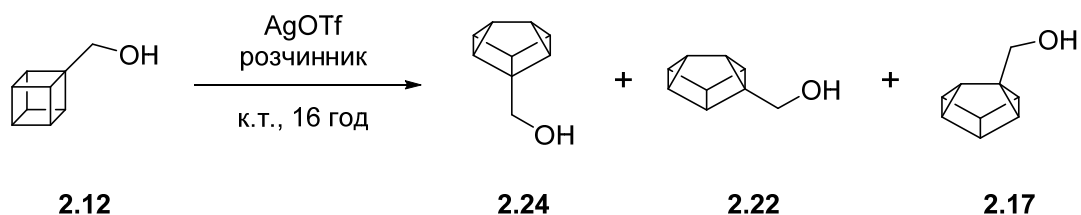


Схема 2.6

Номер	Розчинник	Відношення <b>2.17</b> до <b>2.22</b> до <b>2.24</b>
1	PhMe	18 : 1,1 : 1
2	PhH	16 : 1 : 1
3	DCM	10 : 1,3 : 1
4	MeCN	Н. З.
5	MeCN/DCM 1:1	9,5 : 1,4 : 1

Таблиця 2.5 – Оптимізація розчинника реакції перегрупування кубілметанолу (Схема 2.6)

Для дослідження впливу акцепторних замісників на реакцію ізомеризації також було синтезовано ряд кубанових естерів за описаними раніше в літературі методиками отримання кубанових естерів **2.25**, **2.28** [25], та модифікованими методиками отримання естерів **2.29**, **2.27** [26]. Для перегрупування були використані більш жорсткі умови (Схема 2.7), та було отримано ряд результатів (Таблиця 2.6)

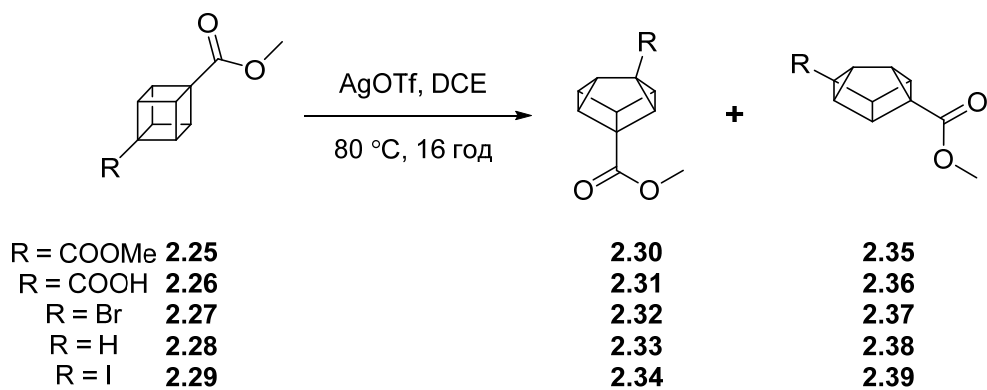


Схема 2.7

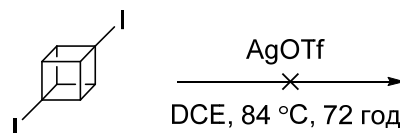
Номер	R	Відношення 2.30-
-------	---	------------------

		2.34 до 2.35-2.39
1	COOMe	1 : 9.6
2	COOH	1 : >20
3	Br	<b>2.37</b> не знайдено
4	H	2,4 : 1
5	I	<b>2.39</b> не знайдено

Таблиця 2.6 – відношення виходів за  $^1\text{H}$  ЯМР продуктів перегрупування деяких заміщених метил кубанкарбоксилатів.

На відміну від перегрупування кубілметанолу **2.12** (Схема 2.6) у результаті реакції з кубіл естером утворилося тільки два регіоізомери кунеану **2.33** і **2.38**. Це пояснюється збільшеною енергією перехідного стану окиснювального приєднання до  $\alpha$ - C-C зв'язку в кунеановому каркасі, що в результаті подальшого перегрупування утворює кунеан-3-карбоксилат. Найкращої селективності отримання 2-карбоксі кунеану вдалося досягти у випадку перегрупування кубанів **2.27** та **2.29** (Таблиця 2.6, номер 3, 6). Підвищена селективність по відношенню до диестеру **2.25** та напівестеру **2.26**, може бути пояснена впливом галогену на стадію ізомеризації  $\sigma$ - зв'язків.

Також для дослідження впливу галогенів на реакцію перегрупування кубану нами було отримано 1,4-дйодкубан **2.40** за описаною в літературі методикою [27].



**2.40**

Схема 2.8

Дйодкубан **2.40** не вступав у реакцію перегрупування навіть за збільшеного часу реакції. Після 72 годин кип'ятіння в дихлоретані було

виділено вихідний дийодкубан. Відсутність навіть слідових кількостей продуктів реакції вказує на значний вплив йоду на швидкість реакції.

### 2.3. Побічні продукти перегрупування

Солі срібла можуть взаємодіяти із наявними функціональними групами на кубановому скелеті, таким чином зменшуючи вихід цільових продуктів реакції, уповільнюючи або і в цілому унеможливаючи перебіг реакції перегрупування.

Відомі приклади реакцій заміщення на кубановому каркасі, які включають в себе заміщення гіпервалентного йоду [28], [29], діазонієвих солей [30], та трифлатів. На прикладі сольволізу кубіл трифлатів було доведено кінетичними дослідженнями, механізм реакції – мономолекулярне заміщення [29].

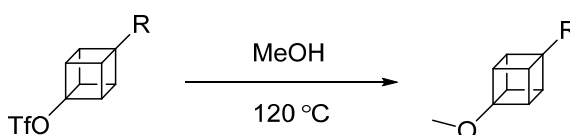


Схема 2.9

Номер	R	Швидкість реакції, с <sup>-1</sup>
1	H	$7,1 \cdot 10^{-2}$
2	Me	$2,2 \cdot 10^{-2}$
3	COOMe	$6,6 \cdot 10^{-4}$
4	I	$3,8 \cdot 10^{-6}$

Таблиця 2.7 – Швидкість реакції сольволізу 4-заміщених кубілтрифлатів [29](Схема 2.9)

Солі срібла ефективно зв'язують галогени та знижують енергію перехідного стану утворення карбокатиону, чим пришвидшують реакцію нуклеофільного заміщення галогенів. В ході експерименту було показано, що в умовах реакції перегрупування деякі із заміщених кубіл йодидів вступають в реакцію нуклеофільного заміщення аніонами солей срібла. Утворені в ході реакції перегрупування куненіл йодиди також можуть вступати в подібну реакцію нуклеофільного заміщення, проте це не має значного внеску в

отримання побічних продуктів реакції, через відносно високу швидкість реакції нуклеофільного заміщення у вихідних кубіл йодидів.

Швидкість такої побічної реакції значно залежить від замісника в 4 положенні кубану (Таблиця 2.8), що корелює із відомими швидкостями сольватацій 4-заміщених кубіл трифлатів (Таблиця 2.7).

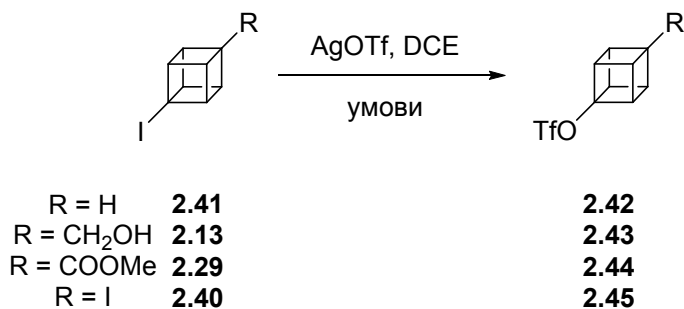


Схема 2.10

Номер	R	Умови	Вихід, %
1	H	0 °C, 1 год	90
2	CH <sub>2</sub> OH	0 °C, 1 год	78
3	COOMe	0 °C, 1 год	0
4	I	0 °C, 1 год	0
5	COOMe	80 °C, 16 год	0
6	I	84 °C, 72 год	0

Таблиця 2.8 – Умови та вихід реакції заміщення на кубановому скелеті

У випадку йодестеру **2.29** (Таблиця 2.8, номери 3,5) продукти реакції заміщення не було отримано через конкуруючу реакцію ізомеризації кубанового скелету. У випадку дийодиду **2.40** (Таблиця 2.8, номери 4,6) продуктів реакції заміщення йоду виявлено не було, регеновано вихідний кубан.

Виділені кубілтрифлати **2.42** і **2.43** було ізомеризовано у відповідні кунеанілтрифлати (Схема 2.11). Співвідношення продуктів було визначено зі спектру <sup>1</sup>H ЯМР без використання внутрішнього стандарту. Отримане в ході розподілення продуктів перегрупування характерне для кубанів із акцепторним замісником, що підтверджує в акцепторний вплив трифлатної

групи на кубановий скелет. У випадку перегрупування кубілтрифлату **2.42** (Схема 2.11 А) співвідношення **2.46** до **2.47** виявилось 6 : 1 відповідно. У випадку перегрупування гідроксиметил кубілтрифлату **2.43** співвідношення **2.48** до **2.49** - 3 : 1 відповідно.

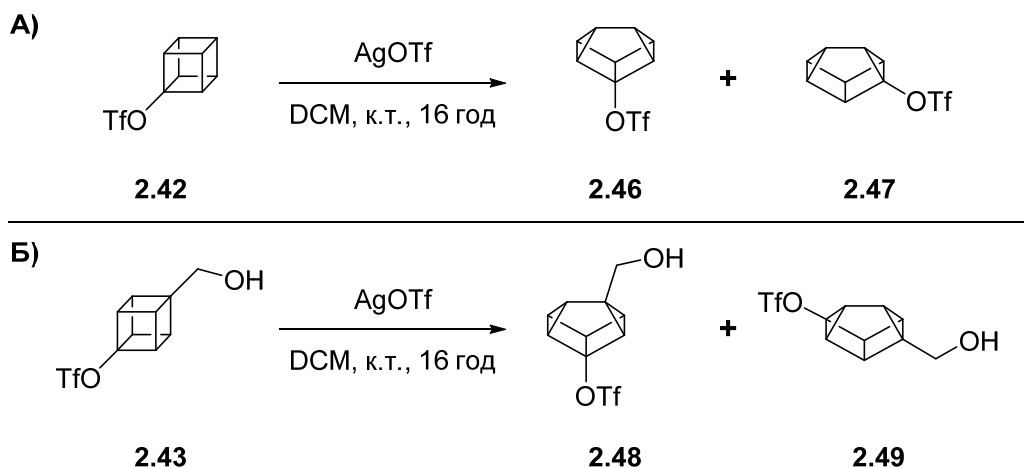


Схема 2.11

З метою отримання йодоспирту **2.23** нами було проведено серію експериментів для оптимізації надлишку солі аргентуму (Таблиця 2.9). Виходи були отримані із спектру  $^1\text{H}$  ЯМР із використанням внутрішнього стандарту.

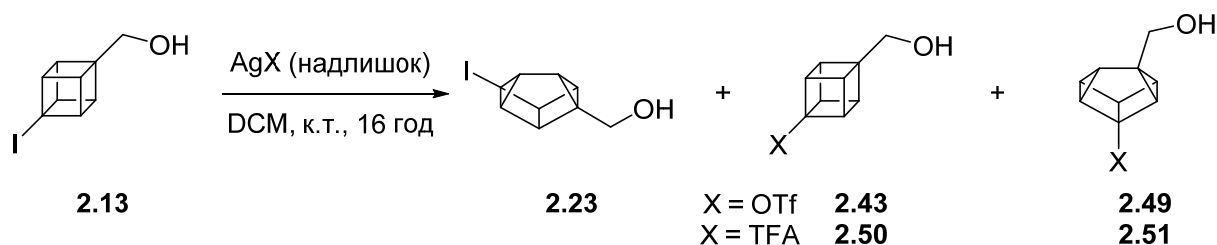


Схема 2.12

Номер	X	Надлишок, еквіваленти	Вихід, %			
			2.13	2.23	2.34 або 2.50	2.49 або 2.51
1	OTf	0.1	83	8	0	0
2	OTf	0.5	28	37	6	20
3	OTf	2	0	0	4	69

4	TFA	0.1	75	10	0	5
5	TFA	2	0	0	15	61

Таблиця 2.9 – оптимізація надлишку солі аргентуму в реакції із 4-йодокубан-1-ілметанолом

З отриманих результатів можна визначити, що для досягнення повної конверсії необхідно використовувати більше 1 еквіваленту надлишку солі аргентуму. У випадку нестачі вся сіль перетворюється в результаті побічної реакції заміщення на аргентум йодид який випадає з розчину, та не каталізує, в подальшому, реакцію перегрупування. У випадку двократного надлишку солі спостерігалася повне заміщення йоду на кубановому каркасі ще до перегрупування.

Для уникнення побічних реакцій заміщення було використано аргентум тетрафтороборат, як каталізатор, проте в ході реакції було виділено складну суміш.

#### 2.4. Реакція протодекарбоксілювання

З метою отримання монозаміщених кунан карбонових кислот декарбоксілюванням нами було отримано відповідні напівестери **2.31**, **2.36** та **2.52**. Відомий в літературі 1,3-кунан напівестер **2.31** [7], було синтезовано з покращеним виходом реакцією окиснення гідроксиестеру **2.2** натрій хлоритом у фосфатному буфері в присутності TEMPO (Схема 2.13).

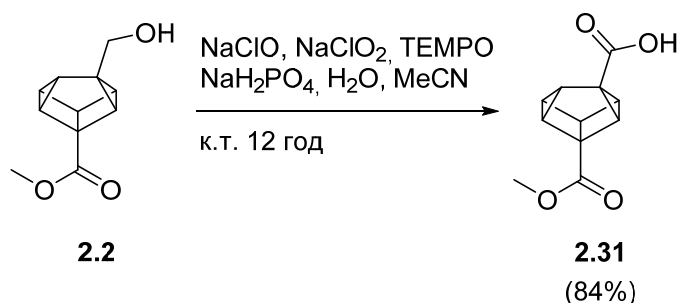


Схема 2.13

2,6-напівестер **2.36** було отримано прямим перегрупуванням кубан напівестеру **2.26**, яке було описане раніше [7](Схема 2.7).

Обернений 1,3-дизаміщений напівестер **2.52** було синтезовано захистом трет-бутильною групою вільної карбоксильної групи напівестеру **2.31** та подальшим гідролізом утвореного диестеру.

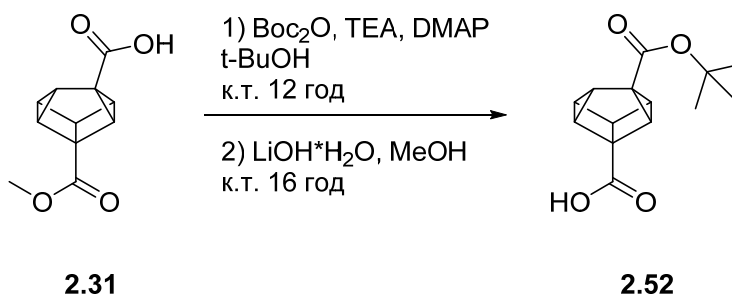


Схема 2.14

Реакція декарбоксілювання кунеанових напівестерів є однією із важливих стадій в схемі отримання монозаміщених кунеанових похідних. Тож було випробувано декілька підходів до протодекарбоксілювання. Класичний спосіб радикального декарбоксілювання карбонових кислот був представлений групою Бартон [31], із використанням N-гідрокситіопіридину. Оскільки отримані ацилгідрокситіопіридини нестійкі на повітрі та світлі, що ускладнює їх виділення та очистку. Тому модифіковані методики уникають виділення естеру, а отримують його *in situ* із відновником та, за наявності, радикальним ініціатором. Це дозволяє підтримувати низьку концентрацію естеру у реакційній суміші, та зменшувати кількість димеризованого продукту [32].

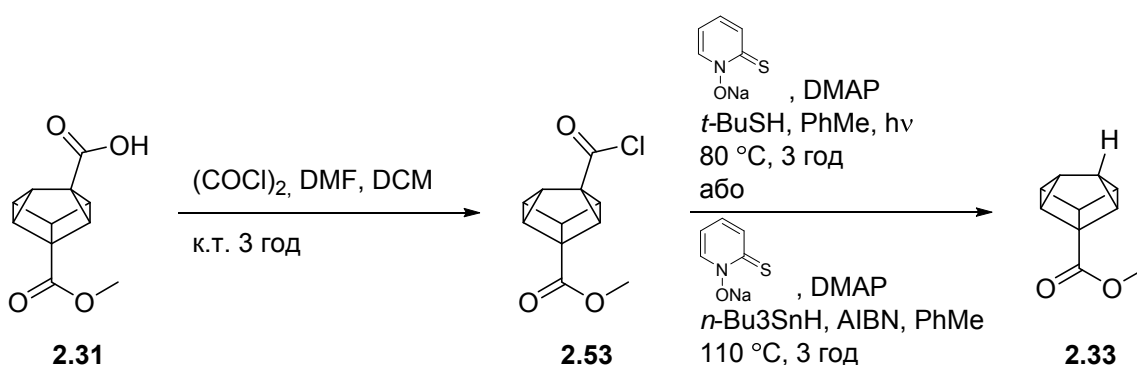


Схема 2.15

Нами було випробувано декілька методик декарбоксілювання естеру Бартон із використанням різних гідридних донорів, проте нам не вдалося отримати продукту за жодною з методик

Оскільки із використанням естеру Бартона нами не було досягнуто позитивного результату, та зважаючи на те, що недоліком декарбоксілювання за Бартоном є використання токсичних реагентів як гідридних донорів наступним випробуваним підходом є декарбоксілювання із використанням гідроксифталемідних естерів. Диестер **2.54** було отримано з напівестеру **2.31** із гарним виходом з використанням диізопропілкарбодііміду за відомою методикою [33] з гарними виходами (87 % - 95 %). Нами було випробувано метод протодекарбоксілювання з використанням нікелевого каталізатору, фенілсилану в якості донору атому водню та цинку в якості відновника [33]. Протодекарбоксілювання на кунановому каркасі в таких умовах йде із значною домішкою складної суміші побічних продуктів. Використанням фотокаталітичних умов в присутності естеру Ганча як відновника та донором атому водню [34], вдалося досягнути вихід в 31% (Схема 2.16). Нам не вдалося масштабувати або збільшити вихід реакції. За допомогою аналогічної методики було отримано естери **2.38** та **2.56** з виходом 11% та 15% відповідно.

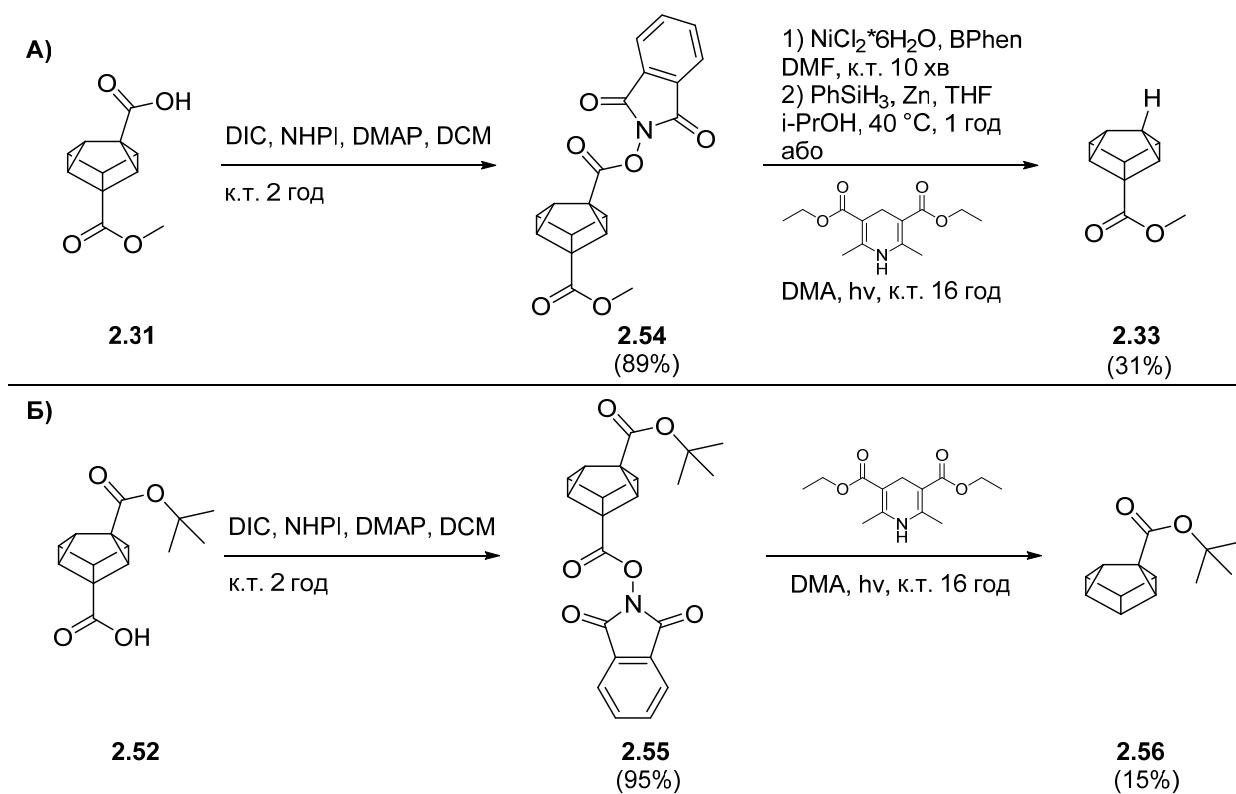


Схема 2.16

Також було випробувано декілька інших методик прямого декарбоксілювання кислоти із використанням фотокаталізаторів. Жодні із умов декарбоксілювання кислоти **2.31** (Таблиця 2.10) не дали позитивного результату.



Схема 2.17

Номер	Умови	Вихід, %
1	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ , 2,4,6-колідин, DMSO, 60 °C, 2 год [35]	0
2	Mes-Acr-Me $\text{BF}_4$ , $(\text{PhS})_2$ , HFIP	0

Таблиця 2.10 – Вихід та умови реакцій декарбоксілювання (Схема 2.17)

### 2.5. Реакція декарбоксілятивного йодування

З метою подальшого дослідження реакційної здатності кунеан карбонових кислот було проведено спробу оптимізації отримання йодокунеанів методом декарбоксілятивного йодування. Було використано декілька підходів до реакції йодування: пряме (Схема 2.18), з використанням гідрокситіопіридинових естерів (Схема 2.19) та з отриманням N-гідроксифталеміних естерів (Схема 2.20). Нами було використано широкий перелік методик, деякі з них (Таблиця номер 1-3, схема 2.19) були відпрацьовані на відповідних кубанах, проте жодна з них не дала очікуваного результату. Результати реакцій (Таблиця 2.12) не залежать від положення карбоксильної групи на кунеановому ядрі, та зазвичай в ході реакцій було отримано складну суміш, та відбувалося повне руйнування кунеанового каркасу.



Схема 2.18

Номер	Умови	Вихід, %
1	Pb(OAc) <sub>4</sub> , I <sub>2</sub> , CHCl <sub>3</sub> , hv (лампа розжарювання), 61 °С, 4 год [26]	0
2	NIS, DCE, hv (лампа розжарювання), rt, 2 год [36]	0
3	PIDA, I <sub>2</sub> , hv (лампа розжарювання), PhMe, 80 °С, 12 год [37]	0
4	tBuOK, I <sub>2</sub> , PhH, hv (лампа розжарювання), 80 °С, 4 год [38]	0

Таблиця 2.11 - Вихід та умови реакцій декарбоксілювання (Схема 2.18)

У випадку використання естерів Бартона для йододекарбоксілювання [39], окрім продуктів руйнування каркасу також по спектрам ЯМР було визначено домішку розкладу естеру - приєднання атома сульфуру тіопіридину (Схема 2.19).

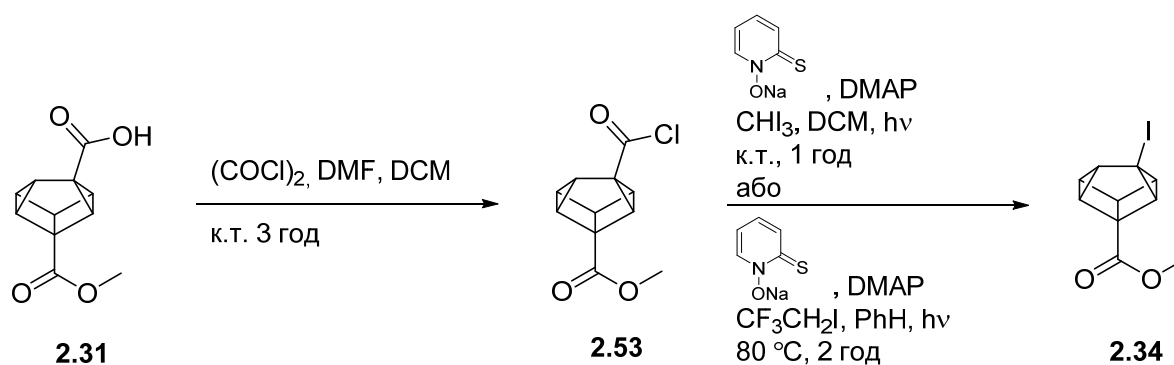


Схема 2.19

У випадку використання гідроксифталемідних естерів (Таблиця 2.12) також не вдалося досягти позитивного результату, у деяких випадках (Таблиця 2.12, номер 2,3) конверсія вихідного гідроксифталеміду була незначною.

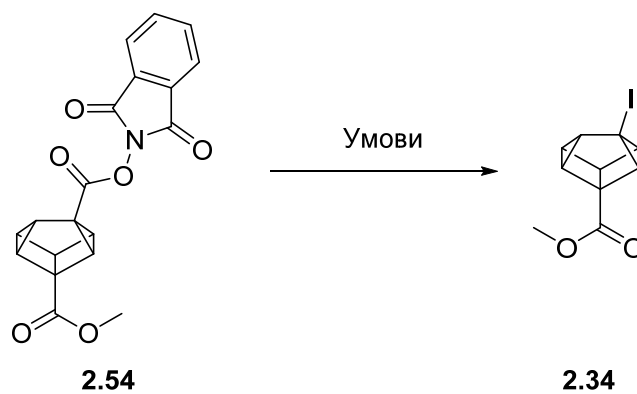


Схема 2.20

Номер	Умови	Вихід, %
1	TBAI, DCM, $h\nu(450 \text{ нм})$ , к.т., 16 год [40]	0
2	LiI, PPh <sub>3</sub> , acetone, $h\nu(450 \text{ нм})$ , к.т., 12 год [41]	0
3	Fe(асас) <sub>3</sub> , DMBP, 2,4,6-колідін, NIS, MeCN, $h\nu(450 \text{ нм})$ , к.т., 12 год [42]	0

Таблиця 2.12 – Умови використаних методик декарбоксілювання (Схема 2.20)

## 2.6. Отримання кунан-1-карбонової кислоти

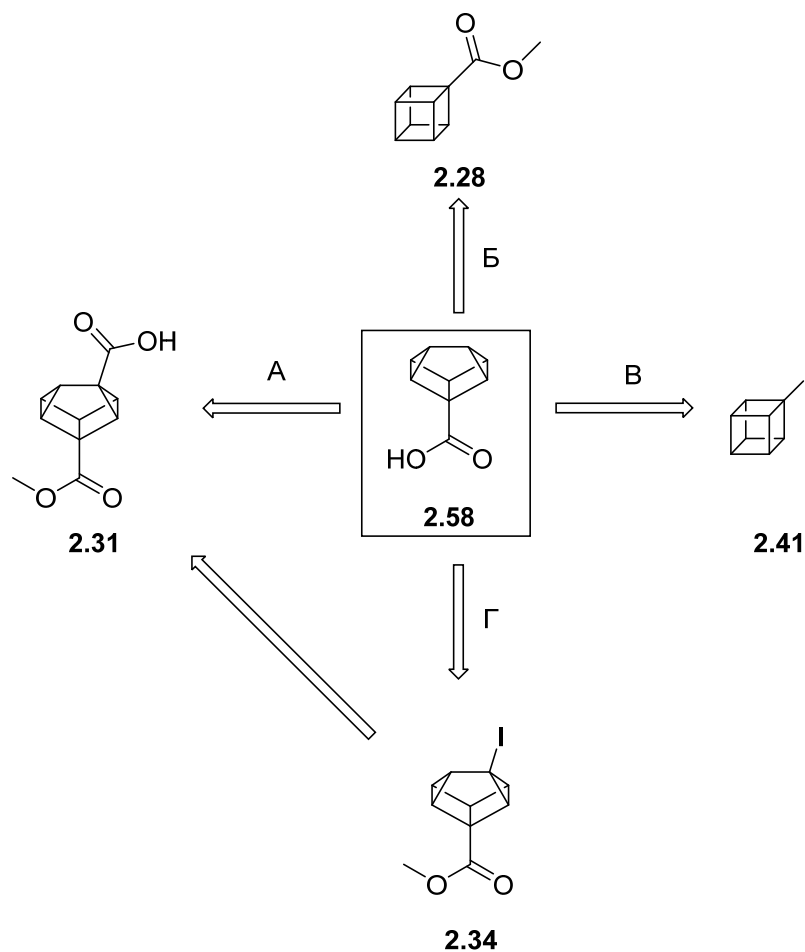


Схема 2.21

Для синтезу кунан-1-карбонової кислоти нами було розглянуто 4 різних схеми (Схема 2.21). Шляхи **A** та **Г** – отримання монокислоти **2.58** через декарбоксілювання та декарбоксілятивне йодування і протодейодування були розглянуті раніше. Шлях **B** включає в себе ізомеризацію йодокубану **2.41** та подальшу заміну йоду на карбоксил. Проте йодокубан **2.41** в умовах перегрупування нестабільний. Шлях **B** включає в себе перегрупування похідного кубанової кислоти з метою досягнення максимальної селективності реакції із подальшою заміною групи на карбоксильну. Нами було обрано шлях **B**. Метил кубанкарбоксилат **2.28** було синтезовано описаним раніше декарбоксілюванням естеру Бартонна із гарним виходом [25](Схема 2.22).

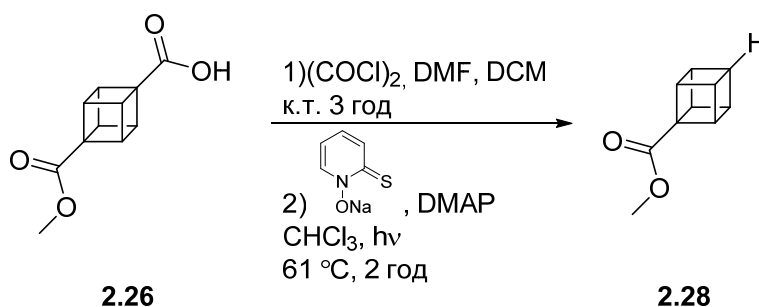


Схема 2.22

Отриманий естер **2.28** було гідролізовано, та з кислоти **2.59** отримано ряд амідів з гарними виходами (85% - 95%) (Схема 2.23).

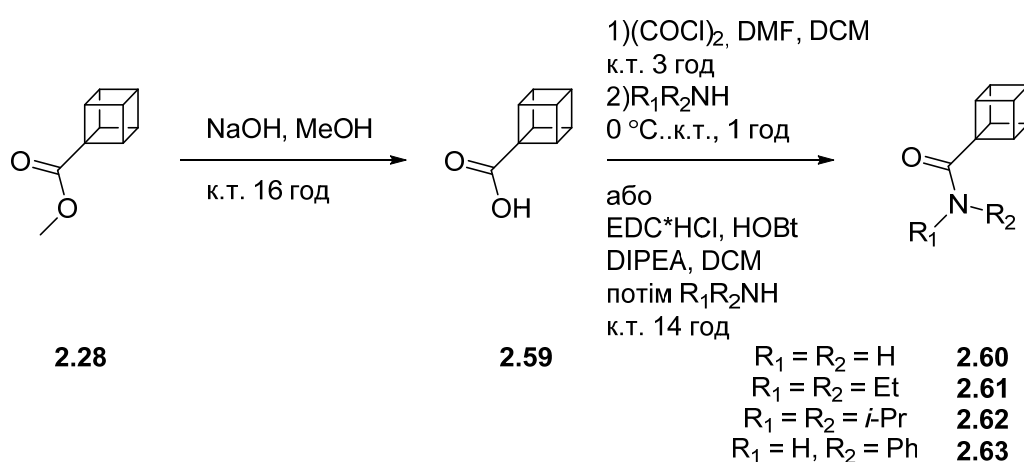


Схема 2.23

Вибір амідів ґрунтувався на відомих в літературі даних про перегрупування амідів **2.61**, **2.62** [3]. Амід **2.60** і **2.63** було обрано через його обмежену розчинність в органічних розчинниках, що сприяло б полегшенню його очистки перекристалізацією, а також втратою селективності в реакції перегрупування діаміду в 2,6-діамідокунеан (Таблиця 1.2).

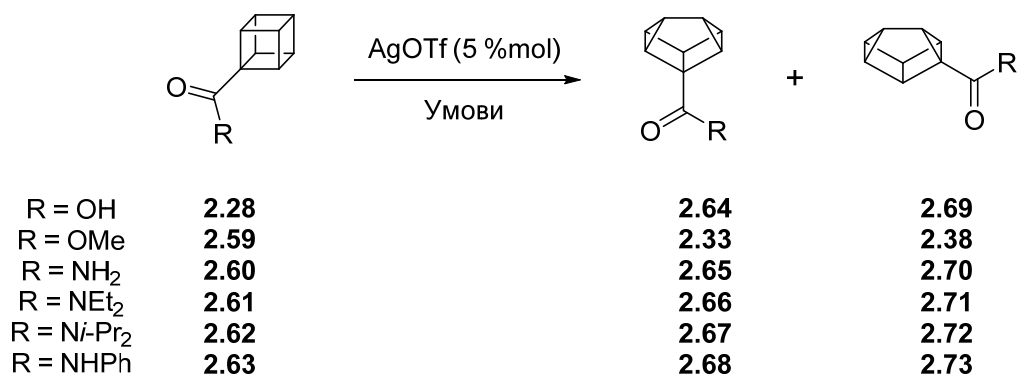


Схема 2.24

Номер	R	Умови	Відношення 2.33, 2.64-2.68 до 2.38, 2.69-2.73
1	OMe	DCE, rt, 16 год	2.4 : 1
2	OMe	PhMe, 80 °C, 12 год	2.9 : 1
3	NPh	DCE, rt, 16 год	1.4 : 1
4	NPh	PhMe, 80 °C, 12 год	1.5 : 1
5	OH	DCE, rt, 16 год	1.4 : 1
6	NEt <sub>2</sub>	DCE, rt, 16 год	5.8 : 1
7	Ni-Pr <sub>2</sub>	DCE, rt, 16 год	7 : 1
8	NH <sub>2</sub>	DCE, rt, 16 год	Н.З.

Таблиця 2.13 – Відношення ізомерів кунеанів в реакції перегрупування  
(Схема 2.24)

Нами не було отримано значного покращення селективності перегрупування (Таблиця 2.13). Подальша оптимізація умов перегрупування не призвела до жодного покращення селективності реакції (Таблиця 2.13 номер 2, 4). Найкращі результати було одержано у випадку діізопропіламіду **2.62**, проте через складність очистки та гідролізу подібних амідів нами не було отримано кунеан кислоти **2.58**. Реакція перегрупування аміду **2.60** мала низьку конверсію через погану розчинність аміду.

Також було проведено спроби очистки естеру **2.59** та отриманого з нього кислоти **2.58**. Найкращі результати було отримано кристалізацією кислоти із гексану при -20 °C, проте низький вихід із кристалізації не дозволяє назвати метод препаративним.

## 2.7. Отримання кунеан-2-карбоної кислоти

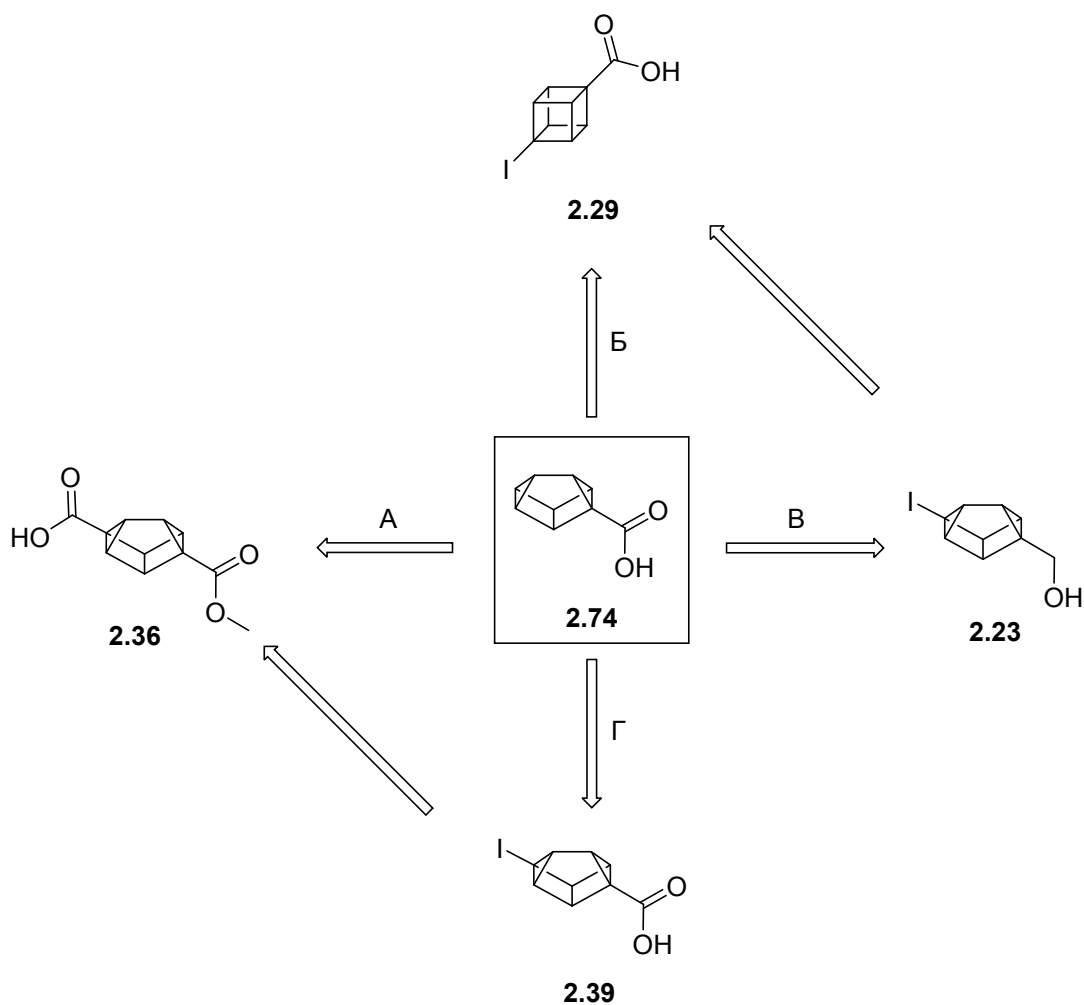


Схема 2.25

Для синтезу кунеан-2-карбоксилату нами було розглянуто 4 різних схеми (Схема 2.25). Шляхи А та Г – отримання монокислоти **2.73** через декарбоксілювання та декарбоксілятивне йодування і протодейодування були розглянуті раніше. Шлях В включає в себе ізомеризацію йодокубанкарбінолу **2.23** та подальше відновлення йоду і окиснення отриманого спирту до кислоти **2.73**. Проте в ході даного перегрупування були отриманні низькі виходи (Таблиця 2.9). Шлях Б включає в себе відоме в літературі перегрупування [17], та дейодування отриманого кунеану.

Йодокубановий естер **2.39** було отримано за модифікованою методикою [26] із гарним виходом (Схема 2.26), та ізомеризовано із високою селективністю (Таблиця 2.6).

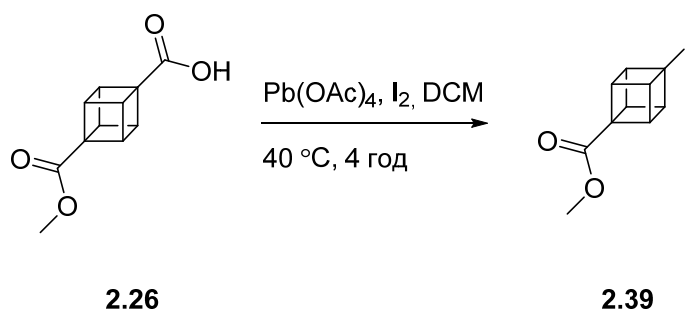


Схема 2.26

В ході подальшого відновлення йоду літій алюмінійгідридом у присутності кобальт хлориду було отримано спирт **2.22**. У виділеному спирті наявна домішка йодоспирту **2.23**, проте збільшення часу реакції призвело до побічного продукту реакції, який утворюється в ході відновлення С-С зв'язку. Реакція окиснення неочищеного спирту натрій хлоритом з TEMPO у фосфатному буфері йде із поганим виходом, а спроби очистки значно зменшували вихід реакції відновлення. Найкращих результатів вдалося досягти окисненням неочищеного спирту калій перманганатом в суміші вода/третбутанол, та очистки отриманої кислоти перекристалізацією з ацетонітрилу (Схема 2.27).

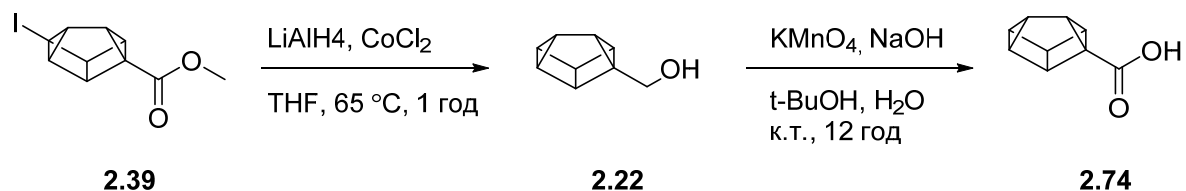


Схема 2.27

## 2.8. Отримання кунан-3-карбонової кислоти

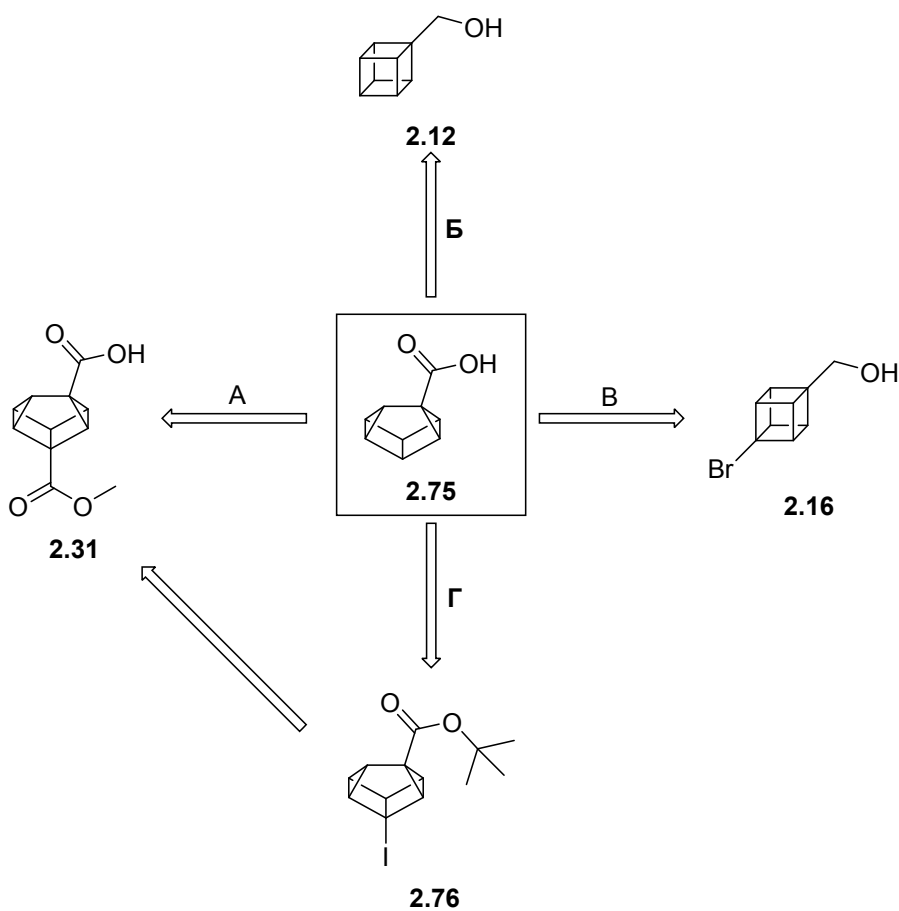


Схема 2.28

Для синтезу кунан-3-карбоксилату нами було розглянуто 4 різних схеми (Схема 2.28). Шляхи А та Г – отримання монокислоти через декарбоксілювання та декарбоксілятивне йодування і протодейодування **2.76** були розглянуті раніше. Шлях В включає в себе ізомеризацію бромкубанкарбінолу **2.16** та подальше радикальне протодегалогенування і окиснення отриманого спирту **2.17** до кислоти **2.75**. Нами було обрано шлях **Б**, який включає в себе відоме в літературі перегрупування кубілкарбінолу кубілкарбінолу [1], яке було оптимізовано (Таблиця 2.5) та подальше окиснення спирту **2.17** в кислоту **2.75**. Вихідний спирт було отримано відновленням метил кубанкарбоксилату літій боргідридом (Схема 2.29).

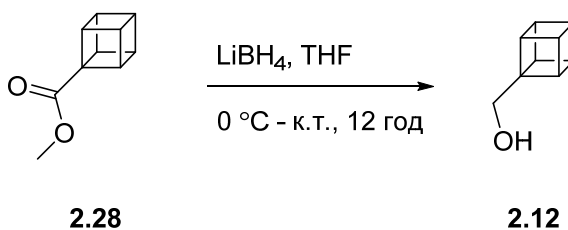


Схема 2.29

В ході оптимізації реакції перегрупування кубілкарбінолу **2.12** (Таблиця 2.5) найкращий вихід після виділення було отримано перегрупуванням у бензені. Отриману суміш кунеаніл карбінолів було окиснено натрій хлоритом в фосфатному буфері з TEMPO (Схема 2.30), та кислоту **2.75** виділено в чистому вигляді кристалізацією з ацетонітрилу.

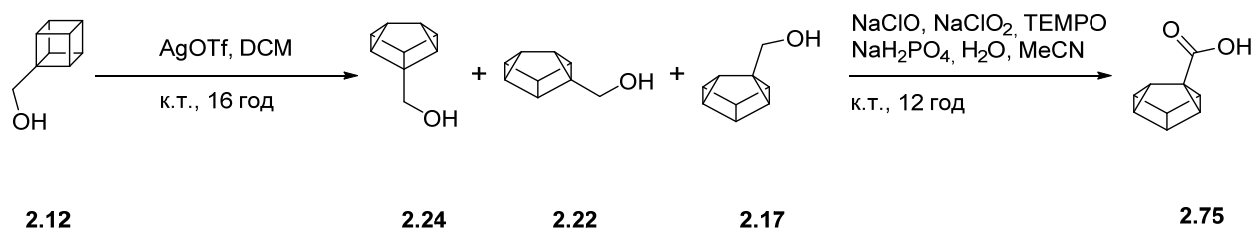


Схема 2.30

## 2.9. Отримання кунеан амінів

Аміно група є важливою функціональною групою із великою кількістю застосувань, тому в даному підрозділі нами було досліджено синтез та стабільність амінокунеанів та деяких кунеанових амінокислот.

В літературі відоме перегрупування Курціуса кунеан монOMETИЛ дикарбоксилату **2.36** у 2 положенні [7]. Проте зняття захисної групи з Вос- захищеного аміну **2.77** у кислих умовах це призводить до руйнування структури кунеанового скелету з отриманням кетокислоти **2.78**. Така реакційна здатність обумовлюється наявністю в кунеановому каркасі циклопропанових циклів. Нами було одержано аналогічні результати (Схема 2.31).

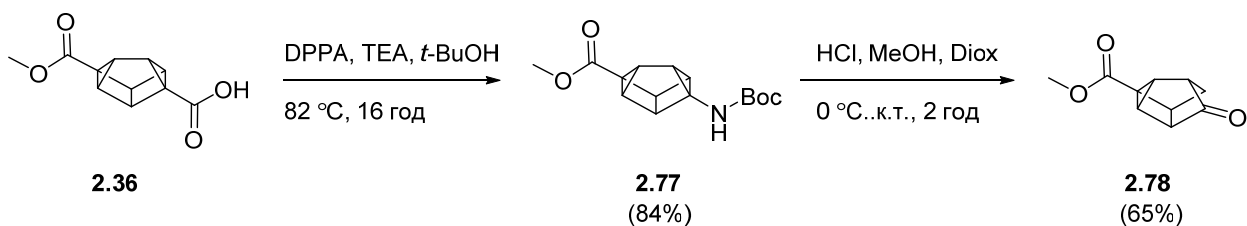


Схема 2.31

Подальше дослідження включало в себе отримання Boc- захищених аміноестерів **2.79** і **2.81**, з якого було знято захисну групу, та отримано аміноестери у вигляді гідрохлориду **2.80** і **2.82** (Схема 2.32). Отримані аміни виділені з гарним виходом, на відміну від Boc- аміну **2.77** не мали слідів руйнування кунеанового каркасу по  $^{13}\text{C}$  ЯМР реакційної суміші.

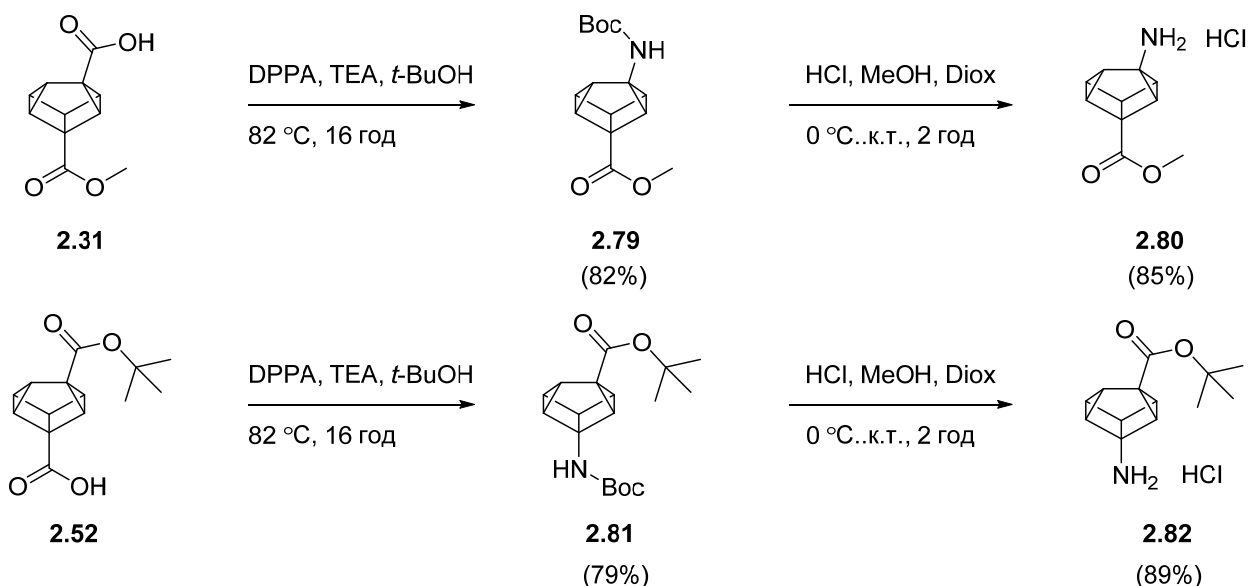


Схема 2.32

З метою подальшого дослідження стабільності 2-амінокунеанів було проведено реакцію Курціуса в трет-бутанолі з метою отримання Boc- захищеного 2-амінокунеану, проте в результаті реакції було отримано кетон **2.83** (Схема 2.33 А). Також нами було отримано відповідні гідрохлориди амінів **2.85** та **2.87**, проте із низькими виходами. Амін **2.85** не вдалося ізолювати в чистому вигляді, в  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрі реакційної суміші були наявні значні домішки продукту руйнування кунеанового каркасу.

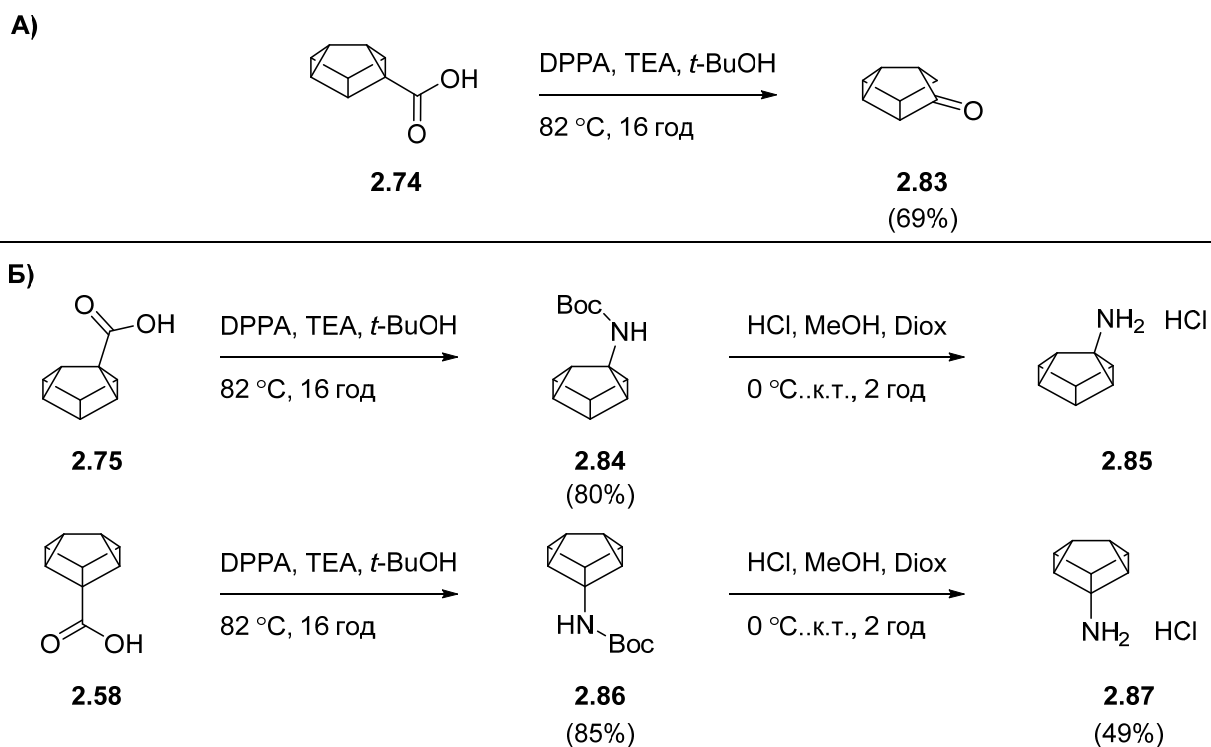


Схема 2.33

В ході реакцій було визначено стабільності кунеанових амінів та аміноестерів. 2-амінокунеани виявились найбільш нестабільними. Монозаміщені аміни були отримані з меншими виходами. У випадку 2-амінокунеану не було отримано відповідного Boc- захищеного аміну через руйнування каркасу. Підвищену стабільність аміноестерів можна пояснити стабілізуючим впливом акцепторного замісника на кунеановий каркас.

### 2.10 Реакція кунеан карбонових кислот із родієм

З метою подальшого вивчення стабільності кунеанового каркасу нами було досліджено стабільність кунеанів по відношенню до родію.

Реакції ізомеризації було проведено при 80 °C, проте в даних умовах лише кислота **2.31** вступила в реакцію із значною конверсією (40 % за  $^1\text{H}$  ЯМР реакційної суміші), у всіх інших випадках в реакційній суміші було отримано лише сліди продукту. Зважаючи на недостатню конверсію, експерименти було повторено за вищої температури (Схема 2.34). В ході реакцій було охарактеризовано семібульвалени **2.88** – **2.90**, які існують в рівновазі двох ізомерних форм. Отримані семібульвалени існують переважно у вигляді ізомеру **a** [43].

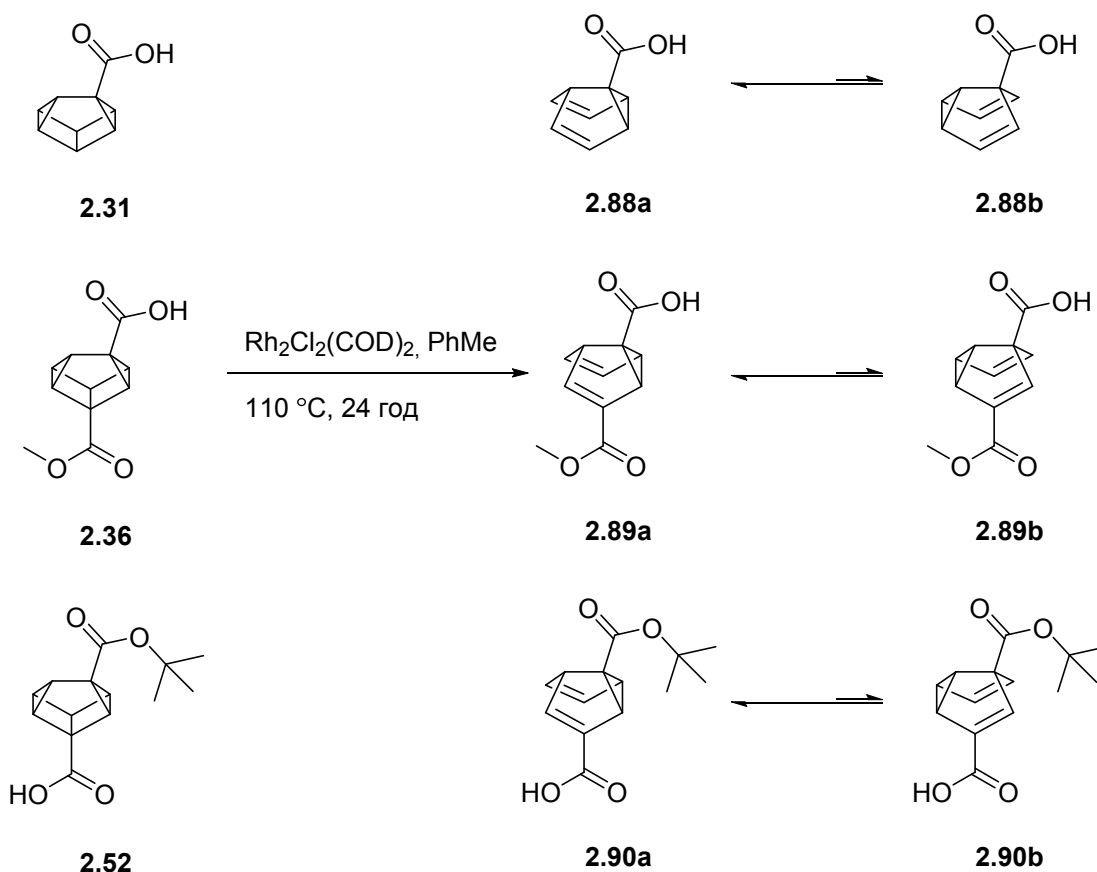


Схема 2.34

В разі реакції 2,6- дизаміщеного напівестеру **2.36** та 2- монозаміщеної кислоти **2.74** з родієм при 80 °С було отримано вихідні речовини, а у разі нагрівання до 110 °С за 24 години вихідні кислоти полімеризувались. Таким чином замісник у 2 положенні кунеанового скелету має значний вплив на реакцію ізомеризації, у випадку 2- заміщених кунеанів не було отримано відповідних семібультваленів.

## ВИСНОВКИ

- 1) Було оптимізовано відомі раніше методи селективного перегрупування кубанів в кунеани.
- 2) Було досліджено вплив замісників на кубановому скелеті на хід реакції перегрупування кубану в кунеан.
- 3) Було розроблено ефективні та масштабовані синтетичні підходи для синтезу 2- та 3- кунеан карбонових кислот.
- 4) Було досліджено реакційну здатність карбоксильних похідних кунеану на прикладі реакції Курціуса, із отриманням неописаних раніше амінів та аміноестерів кунеану.
- 5) Було досліджено реакцію перегрупування карбоксильних похідних кунеану комплексами родію, із отриманням неописаних раніше дикарбоксильних похідних семібульваленів.
- 6) Було досліджено реакцію нуклеофільного заміщення на кубановому каркасі. Отримано за новою методикою кубілтрифлат та описано його ЯМР спектри.

**Список використаних джерел**

- [1] P. E. Eaton, L. Cassar, and J. Halpern, "Silver(I)- and palladium(II)-catalyzed isomerizations of cubane. Synthesis and characterization of cuneane," *J Am Chem Soc*, vol. 92, no. 21, pp. 6366–6368, Oct. 1970, doi: 10.1021/ja00724a061.
- [2] K. F. Biegasiewicz, J. R. Griffiths, G. P. Savage, J. Tsanaktsidis, and R. Priefer, "Cubane: 50 Years Later," *Chem Rev*, vol. 115, no. 14, pp. 6719–6745, Jul. 2015, doi: 10.1021/CR500523X.
- [3] H. Takebe and S. Matsubara, "Directed Metalation of 1-Cuneanecarboxamide: Simple Route to 1,2-Disubstituted Cuneanes," *Chem Lett*, vol. 52, no. 5, pp. 358–360, May 2023, doi: 10.1246/CL.230101.
- [4] Y. Ma, "Computational Research on Ag(I)-Catalyzed Cubane Rearrangement: Mechanism, Metal and Counteranion Effect, Ligand Engineering, and Post-Transition-State Desymmetrization," *J Org Chem*, vol. 89, no. 5, pp. 3430–3440, Mar. 2024, doi: 10.1021/acs.joc.3c02891.
- [5] K. Fujiwara *et al.*, "Biological evaluation of isosteric applicability of 1,3- $\square$  substituted cuneanes as m- $\square$  substituted benzenes enabled by selective isomerization of 1,4- $\square$  substituted cubanes," *Chemistry – A European Journal*, vol. 30, no. 11, Feb. 2024, doi: 10.1002/chem.202303548.
- [6] E. Smith *et al.*, "Silver(I)-Catalyzed Synthesis of Cuneanes from Cubanes and their Investigation as Isosteres," *J Am Chem Soc*, vol. 145, no. 30, pp. 16365–16373, Aug. 2023, doi: 10.1021/jacs.3c03207.
- [7] J.-Y. Son *et al.*, "Exploring Cuneanes as Potential Benzene Isosteres and Energetic Materials: Scope and Mechanistic Investigations into Regioselective Rearrangements from Cubanes.," *J Am Chem Soc*, vol. 145, no. 30, pp. 16355–16364, Aug. 2023, doi: 10.1021/jacs.3c03226.
- [8] W. G. Dauben, M. G. Buzzolini, C. H. Schallhorn, D. L. Whalen, and K. J. Palmer, "Thermal and silver ion catalyzed isomerization of the 1,1'-bishomocubane system: preparation of a new C<sub>10</sub>H<sub>10</sub> isomer," *Tetrahedron*

- Lett*, vol. 11, no. 10, pp. 787–790, Jan. 1970, doi: 10.1016/S0040-4039(01)97830-X.
- [9] L. A. Paquette and J. C. Stowell, “Silver ion catalyzed rearrangements of strained  $\sigma$  bonds. Application to the homocubyl and 1,1'-bishomocubyl systems,” *J Am Chem Soc*, vol. 92, no. 8, pp. 2584–2586, Apr. 1970, doi: 10.1021/ja00711a082.
- [10] L. A. Paquette and J. S. Ward, “Reversible complex formation and kinetic substituent effects in the silver(I) ion induced bond reorganization of homocubanes,” *Tetrahedron Lett*, vol. 13, no. 48, pp. 4909–4912, Jan. 1972, doi: 10.1016/S0040-4039(01)94463-6.
- [11] E. Wayne. Turnblom and T. J. Katz, “Synthesis of alkylphosphoranes,” *J Am Chem Soc*, vol. 95, no. 13, pp. 4292–4311, Jun. 1973, doi: 10.1021/ja00794a027.
- [12] G. Mehta, Ch. Ravikrishna, and K. Ravikumar, “Observation of a new rearrangement pathway in the silver(I) catalysed bond reorganization of cubyl-caged systems. A caveat on the generality of the homocubane? nornorbornane rearrangement,” *J Chem Soc Chem Commun*, no. 20, p. 2321, 1994, doi: 10.1039/c39940002321.
- [13] H. Takebe, A. Muranaka, M. Uchiyama, and S. Matsubara, “Studies for Absolute Configuration of Chiral 2,6-Cuneanedicarboxylic Acid Esters,” *Chem Lett*, vol. 51, no. 7, pp. 754–755, Jul. 2022, doi: 10.1246/CL.220197.
- [14] G. Durkó and I. Jalsovszky, “Solvent-induced, selective rearrangement of hydrogen cubane-1,4-dicarboxylate to hydrogen cuneane-2,6-dicarboxylate,” *Tetrahedron*, vol. 69, no. 25, pp. 5160–5163, Jun. 2013, doi: 10.1016/j.tet.2013.04.056.
- [15] H. Takebe, T. Umemura, and S. Matsubara, “Constitutional isomerization of cubane to semibullvalene via cuneane in hot water,” *Chem Lett*, vol. 53, no. 1, Jan. 2024, doi: 10.1093/chemle/upad010.

- [16] S. Moss, B. T. King, A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, P. E. Eaton, and J. Michl, "LiCB11Me12: A Catalyst for Pericyclic Rearrangements," *Org Lett*, vol. 3, no. 15, pp. 2375–2377, Jul. 2001, doi: 10.1021/ol0161864.
- [17] H. Takebe and S. Matsubara, "Catalytic Asymmetric Synthesis of 2,6-Disubstituted Cuneanes through Enantioselective Constitutional Isomerization of 1,4-Disubstituted Cubanes," *European J Org Chem*, vol. 2022, no. 37, Oct. 2022, doi: 10.1002/ejoc.202200567.
- [18] P. R. Schreiner, A. Wittkopp, P. A. Gunchenko, A. I. Yaroshinsky, S. A. Peleshanko, and A. A. Fokin, "The Rearrangement of the Cubane Radical Cation in Solution," *Chemistry - A European Journal*, vol. 7, no. 13, pp. 2739–2744, Jul. 2001, doi: 10.1002/1521-3765(20010702)7:13<2739::AID-CHEM2739>3.0.CO;2-R.
- [19] M. R. Colman *et al.*, "Silver(I) complexes of dichloromethane and 1,2-dichloroethane," *J Am Chem Soc*, vol. 112, no. 6, pp. 2349–2362, Mar. 1990, doi: 10.1021/ja00162a040.
- [20] P. E. Eaton, Y. Xiong, and C. Lee, "On the Discovery of Direct Ortho-Magnesiumation," *Journal of the Chinese Chemical Society*, vol. 38, no. 4, pp. 303–306, Aug. 1991, doi: 10.1002/jccs.199100052.
- [21] M. P. Wiesenfeldt *et al.*, "General access to cubanes as benzene bioisosteres," *Nature*, vol. 618, no. 7965, pp. 513–518, Jun. 2023, doi: 10.1038/s41586-023-06021-8.
- [22] J. T. Edward, P. G. Farrell, and G. E. Langford, "Proton magnetic resonance spectra of cubane derivatives. I. Syntheses and spectra of mono- and 1,4-disubstituted cubanes," *J Am Chem Soc*, vol. 98, no. 11, pp. 3075–3085, May 1976, doi: 10.1021/ja00427a003.
- [23] S. Nagasawa, M. Hosaka, and Y. Iwabuchi, "ortho -C–H Acetoxylation of Cubane Enabling Access to Cubane Analogues of Pharmaceutically Relevant Scaffolds," *Org Lett*, vol. 23, no. 22, pp. 8717–8721, Nov. 2021, doi: 10.1021/acs.orglett.1c03144.

- [24] R. Priefer, P. G. Farrell, and D. N. Harpp, "Effective Synthetic Routes to Cubylcarbinol Derivatives," *Synthesis (Stuttg)*, no. 18, pp. 2671–2673, 2002, doi: 10.1055/s-2002-35981.
- [25] J. Ho *et al.*, "Chloroform as a Hydrogen Atom Donor in Barton Reductive Decarboxylation Reactions," *J Org Chem*, vol. 78, no. 13, pp. 6677–6687, Jul. 2013, doi: 10.1021/jo400927y.
- [26] E. W. Della and N. J. Head, "Synthesis of bridgehead fluorides by fluorodeiodination," *J Org Chem*, vol. 57, no. 10, pp. 2850–2855, May 1992, doi: 10.1021/jo00036a018.
- [27] J. R. Griffiths, J. Tsanaktsidis, G. P. Savage, and R. Priefer, "Thermochemical properties of iodinated cubane derivatives," *Thermochim Acta*, vol. 499, no. 1–2, pp. 15–20, Feb. 2010, doi: 10.1016/j.tca.2009.10.015.
- [28] R. M. Moriarty and J. S. Khosrowshahi, "Functionalization of Cubanes and Homocubanes via Oxidative Displacement of Iodine Using Hypervalent Iodine," *Synth Commun*, vol. 19, no. 7–8, pp. 1395–1403, Apr. 1989, doi: 10.1080/00397918908054549.
- [29] R. M. Moriarty, S. M. Tuladhar, R. Penmasta, and A. K. Awasthi, "Solvolyses of cubyl triflates. The cubyl cation," *J Am Chem Soc*, vol. 112, no. 8, pp. 3228–3230, Apr. 1990, doi: 10.1021/ja00164a063.
- [30] A. J. H. Klunder and B. Zwanenburg, "Chemistry of strained polycyclic compounds—III," *Tetrahedron*, vol. 28, no. 15, pp. 4131–4138, Aug. 1972, doi: 10.1016/S0040-4020(01)93644-0.
- [31] D. H. R. Barton, H. P. Faro, E. P. Serebryakov, and N. F. Woolsey, "445. Photochemical transformations. Part XVII. Improved methods for the decarboxylation of acids," *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, p. 2438, 1965, doi: 10.1039/jr9650002438.
- [32] E. W. Della and J. Tsanaktsidis, "Decarboxylation of Bridgehead Carboxylic Acids by the Barton Procedure," *Aust J Chem*, vol. 39, no. 12, pp. 2061–2066, 1986, doi: 10.1071/CH9862061.

- [33] T. Qin *et al.*, “Nickel-Catalyzed Barton Decarboxylation and Giese Reactions: A Practical Take on Classic Transforms,” *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 56, no. 1, pp. 260–265, Jan. 2017, doi: 10.1002/ANIE.201609662.
- [34] L. M. Kammer, S. O. Badir, R. M. Hu, and G. A. Molander, “Photoactive electron donor–acceptor complex platform for Ni-mediated C(sp<sup>3</sup>)–C(sp<sup>2</sup>) bond formation,” *Chem Sci*, vol. 12, no. 15, pp. 5450–5457, Apr. 2021, doi: 10.1039/D1SC00943E.
- [35] E. B. McLean, D. T. Mooney, D. J. Burns, and A.-L. Lee, “Direct Hydrodecarboxylation of Aliphatic Carboxylic Acids: Metal- and Light-Free,” *Org Lett*, vol. 24, no. 2, pp. 686–691, Jan. 2022, doi: 10.1021/acs.orglett.1c04079.
- [36] K. Kulbitski, G. Nisnevich, and M. Gandelman, “Metal-Free Efficient, General and Facile Iododecarboxylation Method with Biodegradable Co-Products,” *Adv Synth Catal*, vol. 353, no. 9, pp. 1438–1442, Jun. 2011, doi: 10.1002/adsc.201100145.
- [37] J. I. Concepcion, C. G. Francisco, R. Freire, R. Hernandez, J. A. Salazar, and E. Suarez, “Iodosobenzene diacetate, an efficient reagent for the oxidative decarboxylation of carboxylic acids,” *J Org Chem*, vol. 51, no. 3, pp. 402–404, Feb. 1986, doi: 10.1021/jo00353a026.
- [38] R. S. Abeywickrema and E. W. Della, “Decarboxylative iodination: a convenient synthesis of bridgehead iodides,” *J Org Chem*, vol. 45, no. 21, pp. 4226–4229, Oct. 1980, doi: 10.1021/jo01309a034.
- [39] D. H.R. Barton, B. Lacher, and S. Z. Zard, “The invention of radical reactions,” *Tetrahedron*, vol. 43, no. 19, pp. 4321–4328, 1987, doi: 10.1016/S0040-4020(01)90307-2.
- [40] J. jing Luo, D. Jing, C. Lu, and K. Zheng, “Photoinduced Metal-Free Decarboxylative Transformations: Rapid Access to Amines, Alkyl Halides, and Olefins,” *European J Org Chem*, vol. 26, no. 14, p. e202300167, Apr. 2023, doi: 10.1002/EJOC.202300167.

- [41] M. C. Fu, J. X. Wang, and R. Shang, "Triphenylphosphine-Catalyzed Alkylative Iododecarboxylation with Lithium Iodide under Visible Light," *Org Lett*, vol. 22, no. 21, pp. 8572–8577, Nov. 2020, doi: 10.1021/ACS.ORGLETT.0C03173/SUPPL\_FILE/OL0C03173\_SI\_001.PDF.
- [42] J. Qian, Y. Zhang, W. Zhao, and P. Hu, "Decarboxylative halogenation of aliphatic carboxylic acids catalyzed by iron salts under visible light," *Chemical Communications*, vol. 60, no. 20, pp. 2764–2767, Mar. 2024, doi: 10.1039/D3CC06149C.
- [43] G. Mehta and C. Ravikrishna, "A new synthesis of semibullvalenes via photodecarbonylation of norsnoutanones," *Tetrahedron Lett*, vol. 39, no. 27, pp. 4899–4900, Jul. 1998, doi: 10.1016/S0040-4039(98)00890-9.

## ДОДАТКИ

### Загальна частина

Очищення розчинників проводили за стандартними процедурами.

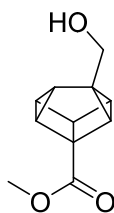
Сpektри ЯМР записано на спектрометрах Varian Unity Plus 400 (400.4 МГц для  $^1\text{H}$ ; 100.7 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) та Bruker Avance 500 (499.9 МГц для  $^1\text{H}$ ; 124.9 МГц для  $^{13}\text{C}$ ). Хімічні зсуви наведені в м. ч. відносно ТМС ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) або 1,3,5-триметилбензену як внутрішніх стандартів.

Аналітична тонкошарова хроматографія здійснена на пластинках Polychrom SI F254.

Колонкова хроматографія проведена з використанням Kieselgel Merck 60 (230–400 меш) як стаціонарної фази.

### Використані синтетичні методики

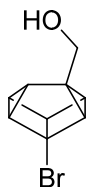
#### Репрезентативна методика А для перегрупування кубану



**2.2**

Метил 3-(гідроксиметил)кунеан-1-карбоксилат **2.2**. До розчину метил 4-(гідроксиметил)кубан-1-карбоксилату **2.1** (24,03 г, 125 ммоль) в дихлорметані (625 мл) додали аргентум трифлат (321 мг, 1,25 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин при відсутності світла. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин натрій хлориду (32 мл), перемішували впродовж 1 години, після чого реакційну суміш фільтрували через коротку колону безводного натрій сульфату та силікагелю. Колону промивали дихлорметаном (3 x 100 мл), об'єднані фільтрати сушили над безводним натрій сульфатом та випарювали у вакуумі. Вихід 23,9 г (99%). Безбарвне масло. Отриманий продукт використовували в наступних стадіях без додаткової очистки.

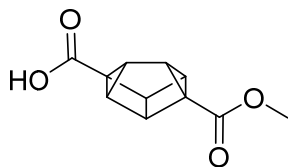
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.94 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.00 – 2.92 (m, 1H), 2.40 (d,  $J = 4.7$  Hz, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.24 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.01, 61.30, 53.85, 51.84, 47.05, 47.02, 36.40, 35.20, 31.96, 30.92, 30.61.

**2.16**

(1-бромокунеан-3-іл)метанол **2.16**. Отримували згідно репрезентативної методики А з бромоспирту **2.11** (0,213 г, 1 ммоль). Очищали перекристалізацією з ацетонітрилу. Вихід 0,151 г (71 %). Білі кристали.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 2.44 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 2H)

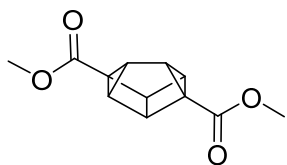
**Репрезентативна методика Б** для перегрупування кубану

**2.36**

6-(метоксикарбоніл)кунеан-2-карбокисьна кислота **2.36**. До розчину моноестеру **2.26** (5,15 г, 25 ммоль) в дихлоретані (125 мл) додали аргентум трифлат (0,642 г, 2,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 16 годин при відсутності світла, потім охолоджували та додавали насичений водний розчин натрій хлориду (6,4 мл), та перемішували впродовж 1 години. Реакційну суміш фільтрували через коротку колону безводного натрій сульфату та силікагелю. Колону промивали дихлорметаном (3 x 50 мл), об'єднані фільтрати сушили над безводним натрій сульфатом та випарювали у вакуумі. Вихід 5,05 г (98%).

Жовті кристали. Отриманий продукт використовували в наступних стадіях без додаткової очистки.

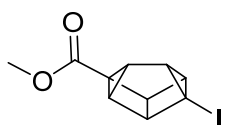
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12.12 (br s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.13 - 3.03 (m, 3H), 3.03 - 2.94 (m, 3H)



**2.35**

Диметил кунан-2,6-дикарбоксилат **2.35**. Отримували згідно репрезентативної методики Б з диестеру **2.25** (2,2 г, 10 ммоль). Вихід 2,16 г (98%). Білі кристали. Отриманий продукт використовували в наступних стадіях без додаткової очистки.

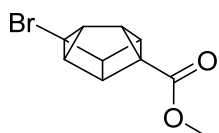
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.6 (s, 6H), 3.12 - 3.06 (m, 4H), 3.03 (m, 2H)



**2.39**

6-йодокунан-2-карбоксильна кислота **2.39**. Отримували згідно репрезентативної методики Б з йодоестеру **2.29** (5,85 г, 20,3 ммоль). Отриманий продукт затирали з гексану, фільтрували, випарювали фільтрат. Вихід 5,1 г (87%). Безбарвне масло.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.62 (s, 3H), 3.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.08 - 3 (m, 2H), 2.72 - 2.65 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  169.99, 51, 48.48, 42.68, 42.15, 41.41, 41.09, 40.46, 39.09.

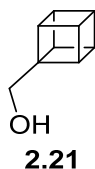


**2.37**

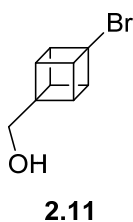
6-бромокунан-2-карбоксильна кислота **2.37**. Отримували згідно репрезентативної методики Б з бромоестеру **2.27** (0,241 г, 1 ммоль). Вихід 0,22 г (91%). Білий порошок.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.61 (s, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.16 - 3.11 (m, 1H), 3.06 - 3 (m, 2H), 2.86 - 2.81 (m, 1H), 2.75 - 2.71 (m, 1H)

Репрезентативна методика В: відновлення естерів

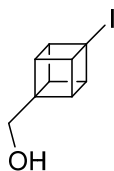


Кубілметанол **2.21**. До розчину кубанового естеру **2.28** (3,57 г, 22 ммоль) в тетрагідрофурані (73 мл) при 0 °С в атмосфері аргону порціями присипали літій боргідрид (0,575 г, 26,4 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі 12 годин, після чого гасили розведеним водним розчином амоній хлориду (20 мл), та екстрагували діетиловим етером (3 x 70 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (30 мл), сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Вихід 2,74 г (93%). Білі кристали. Аналітичну пробу очищали кристалізацією з ацетонітрилу. Отриманий продукт використовували в наступних стадіях без додаткової очистки.

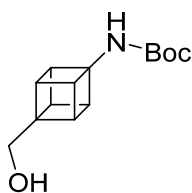


(4-бромокубан-1-іл)метанол **2.11**. Отримували згідно репрезентативної методики В з бромоестеру **2.27** (0,3 г, 1,24 ммоль). Вихід 0,25 г (94%). Білий порошок. Отриманий продукт був достатньо чистим за ЯМР.

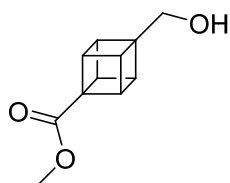
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.2 - 4.14 (m, 3H), 4 - 3.94 (m, 3H), 3.78 (s, 2H)

**2.13**

(4-йодокубан-1-іл)метанол **2.13**. Отримували згідно репрезентативної методики В з йодоестеру **2.29** (1 г, 3,47 ммоль). Реакційну суміш екстрагували етил ацетатом. Вихід 0,81 г (89%). Білий порошок. Отриманий продукт був достатньо чистим за ЯМР.

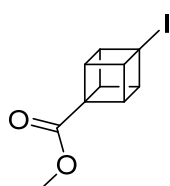
**2.92**

Трет-бутил (4-(гідроксиметил)кубан-1-іл)карбамат **2.92**. До розчину трет-бутил (4-(метоксикарбоніл)кубан-1-іл)карбамату **2.91** (0,2 г, 0,72 ммоль) в тетрагідрофурані (7 мл) при 0 °С в атмосфері аргону прикапували боран диметилсульфід (290 мкл, 2,89 ммоль). Отриману суміш перемішували 1 годину при кімнатній температурі, та 6 годин при кипінні із зворотнім холодильником. Реакційну суміш охолодили до 0 °С та вилили в насичений водний розчин амоній хлориду (10 мл). Отриману суміш екстрагували етил ацетатом (2 x 15 мл). Об'єднані водні шари промивали розсолем (10 мл), сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Отриманий продукт чистили флеш-хроматографією (0 % - 10 % етил ацетат в гексані). Чисті фракції, що містять продукт об'єднували та випарювали. Вихід 0,14 г (78 %). Білий порошок. Отриманий продукт був достатньо чистим за ЯМР.

**2.9**

4-(метоксикарбоніл)кубан-1-карбонова кислота **2.9**. До розчину напівестеру **2.26** (25 г, 121,2 ммоль) і триетиламіну (25,3 мл, 181,9 ммоль) у тетрагідрофурані (600 мл) при 0 °С прикапували розчин етилхлорформіату (13,9 мл, 145,5 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл). Отриману суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин і до суміші порціями додавали натрій боргідрид (13,76 г, 363,7 ммоль). Після 6 годин перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш насиченим водним розчином амоній хлориду (100 мл), екстрагували трет-бутил метиловим етером (3×500 мл), об'єднані органічні шари прививали розсолем (200 мл), сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Вихід 19,58 г (84 %). Білий порошок. Отриманий продукт був достатньо чистим за ЯМР.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.12 (m, 3H), 3.86 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.52 (br s, 1H)

**2.29**

Метил 4-йодокубанкарбоксилат **2.29**. До розчину кубан напівестеру **2.26** (20 г, 97 ммоль) в дихлорметані (485 мл) під током аргону додали плюмбум тетрацетат (51,6 г, 116,4 ммоль) і йод (73,85 г, 291 ммоль), реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником та освітлювали лампою розжарювання (100 Вт) впродовж 4 годин. Отриману реакційну суміш при сильному перемішуванні порціями приливали у розчин натрій

сульфіту (61,11 г, 485 ммоль) у воді (100 мл), після чого утворену суміш фільтрували і промивали осад дихлорметаном (2 x 100 мл). Фільтрат розділяли і водний шар екстрагували дихлорметаном (2 x 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Вихід 26,27 г (94 %). Жовтий порошок. Отриманий продукт був достатньо чистим за ЯМР.

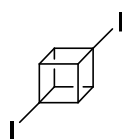
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.42 - 4.37 (m, 3H), 4.33 - 4.27 (m, 3H), 3.72 (s, 3H)



2.41

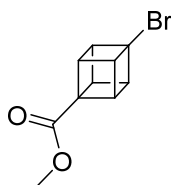
Йодокубан **2.41**. До розчину кубанкарбонової кислоти **2.28** (1,5 г, 10,1 ммоль) в дихлорметані (50 мл) під током аргону додали плюмбум тетрацетат (4,71 г, 10,6 ммоль) і йод (7,71 г, 30,4 ммоль), реакційну суміш освітлювали лампою розжарювання (100 Вт) впродовж 1 години при кімнатній температурі. Отриману реакційну суміш при сильному перемішуванні порціями приливали у розчин натрій сульфату (6,38 г, 50,6 ммоль) у воді (20 мл), після чого утворену суміш фільтрували і промивали осад дихлорметаном (2 x 30 мл). Фільтрат екстрагували дихлорметаном (2 x 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Отриманий продукт очищали флеш хроматографією (гексан). Фракції, що містять продукт, об'єднували та випарювали у вакуумі. Вихід 1,28 г (55 %). Легкоплавкі світло-жовті кристали.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.37 - 4.29 (m, 3H), 4.25 - 4.13 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  58.09, 48.55, 47.88, 38.71.



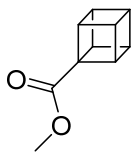
2.40

1,4-дйодокубан **2.40**. До суспензії кубан дикислоти **2.26** (2 г, 10,4 ммоль) та йоду (7,92 г, 31,2 ммоль) в бензені (52 мл) в атмосфері аргону додали йодбензолдіацетат (10,06 г, 31,2 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником 8 годин. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури та додали водний розчин натрій сульфїту (13,12 г, 104 ммоль). Отримані шари розділили та органічний шар промили водним розчином натрій сульфїту (2 x 10 мл). Органічний шар сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. В отриману суміш додавали гексан (40 мл), зтирали та фільтрували. Осад промивали гексаном (2 x 10 мл) та сушили у вакуумі. Вихід 2,74 г (74 %). Білий порошок.

**2.27**

4-бромокубанметилкарбоксилат **2.27**. До розчину кубан напівестеру **2.26** (2 г, 9,7 ммоль) в дихлорметані (48 мл) під током аргону додавали плюмбум тетрацетат (4,73 г, 10,6 ммоль) при 0 °С. До отриманої суспензії при і в атмосфері аргону прикапували літій бромід (2,53 г, 29 ммоль), після чого реакційну суміш освітлювали лампою розжарювання (100 Вт) впродовж 2 годин з охолодженням льодяною банею. Отриману реакційну суміш при сильному перемішуванні порціями приливали у розчин натрій сульфїту (6,11 г, 48,5 ммоль) у воді (20 мл), після чого утворену суміш фільтрували і промивали осад дихлорметаном (2 x 10 мл). Фільтрат розділяли і водний шар екстрагували дихлорметаном (2 x 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Отриманий залишок кристалізували з гексану. Вихід 2,06 г (88 %). Білі кристали. Отриманий продукт був достатньо чистим за ЯМР.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  4.34 - 4.24 (m, 6H), 3.62 (s, 3H)

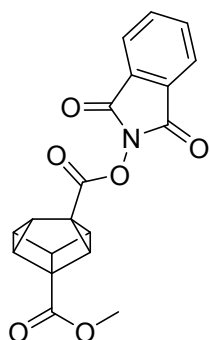


2.28

Метил кубанкарбоксилат **2.28**. До розчину кубан напівестеру **2.26** (8,25 г, 40 ммоль) і диметилформаміду (10 мкл) в дихлорметані (130 мл), прикапували розчин оксаліл хлориду (5,12 мл, 60 ммоль) в дихлорметані (30 мл) і перемішували при кімнатній температурі до припинення виділення газу. Отриману суміш випарювали у вакуумі, залишок розчиняли у дихлорметані (100 мл) і перевипарювали у вакуумі. Отриманий хлорангідрид розчиняли у хлороформі (130 мл) і повільно прикапували до суспензії натрієвої солі гідрокситіопіридину (8,95 г, 60 ммоль) і DMAP (0,24 г, 2 ммоль) у хлороформі (270 мл) при кип'ятінні із зворотнім холодильником у атмосфері аргону, освітлюючи реакційну суміш лампою розжарювання (150 Вт). Після закінчення прикапування отриману суміш кип'ятили і освітлювали ще 2 години, після чого охолодили до кімнатної температури. Отриману суміш промивали водою (3 x 100 мл) і насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату (3 x 100 мл). Органічний шар сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Отриманий залишок очищали флеш хроматографією (50% дихлорметан в гексані). Фракції, що містять продукт, об'єднували та випарювали у вакуумі. Вихід 5,45 г (84 %). Аналітичну пробу очищали кристалізацією з метанолу при -20 °С. Білі кристали.

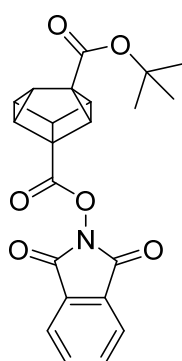
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.28 - 4.21 (m, 3H), 4.05 - 3.96 (m, 4H), 3.69 (s, 3H).

**Репрезентативна методика Г:** отримання N-гідроксифталемідних естерів.

**2.54**

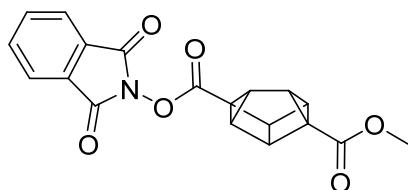
3-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл) 1-метил кунеан-1,3-дикарбоксилат **2.54**. До розчину напівестеру **2.31** (5 г, 24,2 ммоль), NHPI (4,15 г, 25,5 ммоль) і DMAP (148 мг, 1,2 ммоль) в дихлорметані (121 мл) при 0 °С додали DIC (3,98 мл, 25,5 ммоль), після чого реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Отриману реакційну суміш фільтрували через коротку колонку силікагелю, та промивали дихлорметаном (2 x 40 мл). Об'єднані фільтрати випарювали у вакуумі. Вихід 7,57 г (89 %). Світло-жовтий порошок. Отриманий продукт використовували в наступних стадіях без додаткової очистки.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (m, 2H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.3 - 3.2 (m, 2H), 3.05 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 2.63 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 1H)

**2.55**

3-(трет-бутил) 1-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл) кунеан-1,3-дикарбоксилат **2.55**. Отримували згідно репрезентативної методики Г з напівестеру **2.52** (2 г, 8,1 ммоль). Вихід 3,01 г (95 %). Білий порошок. Отриманий продукт використовували в наступних стадіях без додаткової очистки.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 2H), 2.73 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)

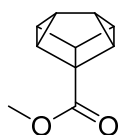


**2.93**

2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл) 6-метил кунеан-2,6-дикарбоксилат **2.93**. Отримували згідно репрезентативної методики Г з напівестеру **2.36** (2 г, 9,7 ммоль). Вихід 2,96 г (87 %). Жовтий порошок. Отриманий продукт використовували в наступних стадіях без додаткової очистки.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.8 - 7.72 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 3H), 3.13 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.06, 165.77, 162.01, 134.75, 128.89, 125.67, 51.66, 46.18, 44.12, 43.78, 42.69, 41.12, 39.11, 38.81.

**Репрезентативна методика Д:** декарбоксилювання гідроксифталемідних естерів

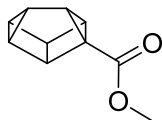


**2.33**

Метил кунеан-1-карбоксилат **2.33**. Естер Ганча (0,76 г, 3 ммоль) додали до розчину гідроксифталемідного діестеру **2.54** (0,7 г, 2 ммоль) в суміші диметилацетаміду (10 мл) та тетрагідрофурану (10 мл). Отриманий розчин барботували аргоном впродовж 5 хвилин та опромінювали синім світлом (світлодіод, 50 Вт, 450 нм) впродовж 16 годин з повітряним охолодженням. Отриманий розчин розбавили дистильованою водою (40 мл) та екстрагували етил ацетатом (3 x 40 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Отриманий залишок очищали флеш хроматографією (0% - 25% метил трет-

бутиловий етер в гексані). Фракції, що містять продукт, об'єднували та випарювали у вакуумі. Вихід 101 мг (31 %). Світло-жовте масло.

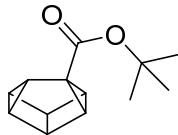
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.73 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.39 (dt,  $J = 20.1$ , 4.5 Hz, 4H), 2.25 – 2.18 (m, 2H).



**2.38**

Метил кунеан-2-карбоксилат **2.38**. Отримували згідно репрезентативної методики Д з гідроксифталемідного діестеру **2.93** (0,7 г, 2 ммоль). Очищали флеш хроматографією (25% етил ацетат у гексані). Вихід 36 мг (11 %). Жовте масло.

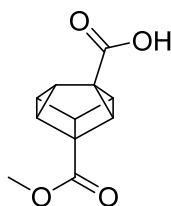
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.58 (s, 3H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H)



**2.56**

Трет-бутил кунеан-3-карбоксилат **2.56**. Отримували згідно репрезентативної методики Д з гідроксифталемідного діестеру **2.55** (0,79 г, 2 ммоль). Очищали флеш хроматографією (10% етил ацетат у гексані). Вихід 61 мг (15 %). Безбарвне масло.

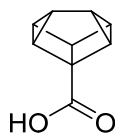
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.85 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.22 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.03, 79.64, 48, 44.21, 41.22, 31.22, 28.87, 27.68



**2.31**

1-(метоксикарбоніл)кунеан-3-карбонова кислота **2.31**. До розчину гідроксиестеру **2.2** (24,6 г, 128 ммоль) в ацетонітрилі (512 мл) додали розчин натрій дигідрофосфату (43,54 г, 320 ммоль) у воді (128 мл). До отриманої суміші додали TEMPO (4,36 г, 32 ммоль), натрій хлорит (23,15 г, 256 ммоль) та 10% водний розчин натрій гіпохлориту (2,5 мл) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі 14 годин. Реакційну суміш випарили у вакуумі, та розбавили водою (260 мл). Отриману суспензію фільтрували, промили дистильованою водою (3 x 20 мл) та метанолом (2 x 20 мл). Осад сушили у вакуумі. Вихід 23,04 г (87 %). Білий порошок.

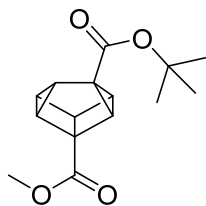
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  3.65 (s, 3H), 3.1 (s, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.71 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 2.44 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  172.10, 171.02, 53.64, 51.71, 46.92, 46.54, 42.72, 42.01, 31.47, 30.22, 29.45.



**2.58**

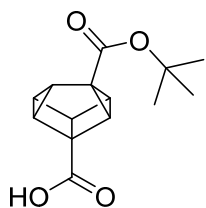
Кунеан-1-карбонова кислота **2.58**. До розчину натрій гідроксиду (124 мг, 3,1 ммоль) в метанолі (3 мл) додали метил кунеан-1-карбоксилат **2.33** (101 мг, 0,62 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, після чого випарили розчинник і сухий залишок розчинили у воді (10 мл). Отриманий розчин закислили водним розчином гідроген хлориду (2 M) та екстрагували метил трет-бутиловим етером (3 x 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Вихід 86 мг (93 %). Білі кристали. Отриманий продукт був достатньо чистим за ЯМР.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.86 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.43 (dt, J = 20.9, 4.7 Hz, 4H), 2.26 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.15, 53.28, 47.04, 31.24, 30.37, 29.73.

**2.94**

3-(трет-бутил) 1-метил кунеан-1,3-дикарбоксилат **2.94**. До суміші трет-бутанолу (121 мл) та триетиламіну (5,05 мл, 36,4 ммоль) додавали напівестер **2.31** (5 г, 24,2 ммоль) та DMAP (0,296 г, 2,4 ммоль). До отриманого розчину прикапували  $\text{Vos}_2\text{O}$  (16,7 мл, 72,7 ммоль), та перемішували 16 годин при кімнатній температурі. Отриману суміш випарювали у вакуумі, та сухий залишок розчиняли у метил трет-бутиловому етері (150 мл). Розчин промивали водним розчином натрій гідросульфату (3 x 40 мл), насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату (3 x 40 мл) та розсолом (30 мл), сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Вихід 6,21 г (98 %). Безбарвне масло. Отриманий продукт використовували в наступній стадії без очистки.

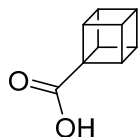
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.73 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.32 (s, 1H), 1.43 (s, 9H)

**2.52**

3-(трет-бутоксикарбоніл)кунеан-1-карбонова кислота **2.52**. До розчину літій гідроксиду (1,7 г, 71 ммоль) в суміші метанолу (50 мл) і тетрагідрофурану (50 мл) додали 3-(трет-бутил) 1-метил кунеан-1,3-дикарбоксилат **2.94** (6,21 г, 23,7 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, після чого розбавили дистильованою водою (200 мл). Отриману суміш екстрагували метил трет-бутиловим етером (3 x 100 мл), водний шар закисляли водним розчином

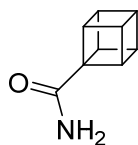
лимонної кислоти, та екстрагували трет-бутиловим етером (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Вихід 5,35 г (91 %). Білі кристали. Отриманий продукт був достатньо чистим за ЯМР.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.17 (s, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.5 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.45 (s, 9H)



**2.59**

Кубанкарбонова кислота **2.59** До розчину натрій гідроксиду (3,7 г, 92,5 ммоль) в метанолі (100 мл) додали метил кубанкарбоксилат **2.28** (3 г, 18,5 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, після чого випарили розчинник і сухий залишок розчинили у воді (100 мл). Отриманий розчин закислили водним розчином гідроген хлориду (2 М) та екстрагували метил трет-бутиловим етером (3 x 60 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Вихід 2,58 г (94 %). Білі кристали. Отриманий продукт був достатньо чистим за ЯМР.



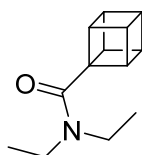
**2.60**

Кубанкарбоксамід **2.60**. До розчину кубанкарбонової кислоти **2.59** (0,5 г, 3,4 ммоль) і диметилформаміду (10 мкл) в дихлорметані (15 мл), прикапували розчин оксаліл хлориду (0,43 мл, 5,1 ммоль) в дихлорметані (5 мл) і перемішували при кімнатній температурі до припинення виділення газу. Отриману суміш випарювали у вакуумі, залишок розчиняли у дихлорметані (10 мл) і перевипарювали у вакуумі. Отриманий хлорангідрид розчиняли у

ацетоні (5 мл) та прикапували у водний розчин аміаку (25 мл) при  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Отриману суспензію фільтрували, осад промивали холодним ацетоном (2 x 5 мл) та сушили у вакуумі. Вихід 0,436 г (88 %). Світло-жовті кристали. Отриманий продукт був достатньо чистим за ЯМР.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  7.15 (s, 1H), 6.95 - 6.76 (m, 1H), 4.1 (s, 3H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 3H)

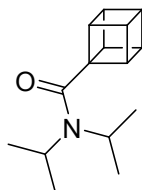
Репрезентативна методика E: отримання кубанамідів



**2.61**

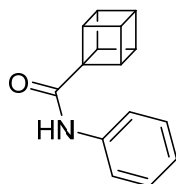
N,N-діетилкубанкарбоксамід **2.61**. До розчину кубанкарбонової кислоти **2.59** (0,5 г, 3,4 ммоль) і диметилформаїду (10 мкл) в дихлорметані (15 мл), прикапували розчин оксаліл хлориду (0,43 мл, 5,1 ммоль) в дихлорметані (5 мл) і перемішували при кімнатній температурі до припинення виділення газу. Отриману суміш випарювали у вакуумі, залишок розчиняли у дихлорметані (10 мл) і перевипарювали у вакуумі. Отриманий хлорангідрид розчиняли у дихлорметані (5 мл) та прикапували до розчину діетиламіну (1,06 мл, 10,1 ммоль) в дихлорметані (20 мл) при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 1 годину, промивали водою (10 мл), водним розчином натрій гідросульфату (3 x 10 мл) та насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату (2 x 10 мл). Органічний шар сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Вихід 0,63 г (92 %). Прозоре масло. Отриманий продукт був достатньо чистим за ЯМР.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.22 (m, 3H), 3.98 (m, 4H), 3.34 (br br s, 2H), 3.14 (s, 2H), 1.14 (d,  $J = 21.7\text{ Hz}$ , 6H)

**2.62**

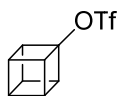
N,N-діізопропілкубанкарбоксамід **2.62**. Отримували згідно репрезентативної методики E з кубанкарбонової кислоти **2.59** (0,5 г, 3,4 ммоль). Вихід 0.71 г (91 %). Білі кристали. Отриманий продукт був достатньо чистим за ЯМР.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.20 - 4.17 (m, 3H), 3.99 - 3.95(m, 4H), 3.53(m, 1H), 3.29(m, 1H), 1.41(d,  $J= 6.5\text{Hz}$ , 6H), 1.19(d,  $J= 6.5\text{Hz}$ , 6H).

**2.63**

N-фенілкубанкарбоксамід **2.63**. Розчин кубанкарбонової кислоти **2.59** (0,3 г, 2 ммоль), EDC\*HCl (0,49 г, 2,5 ммоль), HOBT (0,358 г, 2,6 ммоль) та діізопропілетиламіну (0,85 мл, 6,1 ммоль) в дихлорметані (7 мл) перемішували при кімнатній температурі 1 годину. До отриманого розчину додали анілін (0,371 г, 4,05 ммоль) та перемішували 14 годин при кімнатній температурі. Отриману реакційну суміш промивали водним розчином натрій гідросульфату (3 x 10 мл), насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату (2 x 10 мл). Органічний шар сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Вихід 0,36 г (79 %). Білі кристали. Отриманий продукт був достатньо чистим за ЯМР.

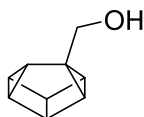
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.53 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.28 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.02 (dd,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.27 (m, 3H), 3.98 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  170.58, 139.63, 129, 123.63, 120.11, 58.06, 49.37, 47.22, 44.41.



2.42

Кубаніл трифлуорометансульфонат **2.42**. До розчину кубілідиду **2.41** (230 мг, 1 ммоль) в дихлоретані (10 мл), в атмосфері аргону при 0 °С додавали аргентум трифлат (257 мг, 1 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 1 години при 0 °С та додавали насичений водний розчин натрій хлориду (3 мл), інтенсивно перемішували впродовж 1 години, після чого реакційну суміш фільтрували через коротку колону безводного натрій сульфату та силікагелю. Колону промивали дихлорметаном (3 x 10 мл), об'єднані фільтрати сушили над безводним натрій сульфатом та випарювали у вакуумі. Вихід 198 мг (77 %). Білий порошок. Отриманий продукт був достатньо чистим за ЯМР.

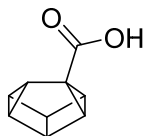
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.52 (m, 3H), 4.01 - 3.96 (m, 3H), 3.94 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  96, 56.23, 41.29.



2.17

Кунеан-3-ілметанол **2.17**. До розчину кубілметанолу **2.12** (2,68 г, 20 ммоль) в бензені (100 мл) додали аргентум трифлат (51 мг, 0,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин при відсутності світла. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин натрій хлориду (0,5 мл), перемішували впродовж 1 години, після чого реакційну суміш фільтрували через коротку колону безводного натрій сульфату та силікагелю. Колону промивали дихлорметаном (3 x 30 мл), об'єднані фільтрати сушили над безводним натрій сульфатом та випарювали у вакуумі. Вихід 2,41 г (90%). Безбарвне масло. Отриманий продукт мав домішки інших ізомерів кунеанілметанолу, використовували в наступних стадіях без додаткової очистки.

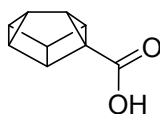
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.03 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.18 (m, 3H)



**2.75**

Кунеан-3-карбонова кислота **2.75**. До розчину кунеан-3-ілметанолу **2.17** (2,41 г, 18 ммоль) в ацетонітрилі (72 мл) додали розчин натрій дигідрофосфату (9,78 г, 71,8 ммоль) у воді (18 мл). До отриманої суміші додали TEMPO (0,49 г, 3,6 ммоль), натрій хлорит (4,87 г, 53,9 ммоль) та 10% водний розчин натрій гіпохлориту (360 мкл) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі 14 годин. Реакційну суміш випарили у вакуумі, розбавили водою (36 мл) та підкислили отриманий розчин розбавленим розчином гідроген хлориду. Отриману суміш екстрагували трет-бутил метиловим етером (3 x 40 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (30 мл), сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Сухий залишок кристалізували з ацетонітрилу. Вихід 1,89 г (71 %). Білі кристали.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12.02 (s, 1H), 2.86 (q,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 2.69 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 2.62 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 2.25 – 2.20 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  173.31, 47.05, 43.90, 40.85, 31.41, 29.09.



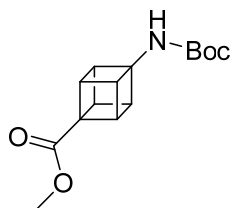
**2.74**

Кунеан-2-карбонова кислота **2.74**. До суспензії літій алюмінійгідриду (1,32 г, 34,7 ммоль) в тетрагідрофурані (50 мл) при охолодженні льодяною банею в атмосфері аргону прикапали розчин йодестеру **2.39** (5 г, 17,4 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) і отриману суміш перемішували при 0 °C 10 хвилин. Потім до реакційної суміші під током аргону порціями додали безводний кобальт хлорид (0,45 г, 3,5 ммоль) і перемішували при кипінні зі

зворотнім холодильником впродовж 1 години, після чого реакційну суміш швидко охолодили до 0 °С. В отриману суміш послідовно прикапали розчин води (1,3 мл) в тетрагідрофурані (5 мл), 20% розчин натрій гідроксиду у воді (1,3 мл), та дистильовану воду (4 мл), після чого суспензію перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин. Отриману суміш сфільрували, осад промили дихлорметаном (5 x 25 мл), фільтрат розділили і органічний шар промили розсолем (40 мл), сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Отримане безбарвне масло розчинили у трет-бутанолі (40 мл) та прикапали до розчину калій перманганату (10,97 г, 69,4 ммоль) та натрій гідроксиду (2,78 г, 69,4 ммоль) у воді (40 мл) при охолодженні водяною банею. Реакційну суміш перемішували 16 годин, після чого вилили в насичений водний розчин натрій сульфїту (21,87 г, 173,5 ммоль), сфільтрували, осад промили дистильованою водою (3 x 10 мл). Отриманий фільтрат екстрагували дихлорметаном (3 x 30 мл), водний шар закислили водним розчином гідроген хлориду та естрагували трет-бутил метиловим етером (3 x 40 мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем (30 мл), сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Сухий залишок кристалізували з ацетонїтрилу. Вихід 1,74 г (68 %). Білі кристали.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11.86 (s, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.87 (td, J = 8.2, 3.5 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.42 (td, J = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 2.26 – 2.20 (m, 1H), 2.14 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  171.21, 43.71, 43.12, 40.51, 39.77, 37.65, 31.85, 31.78, 29.27.

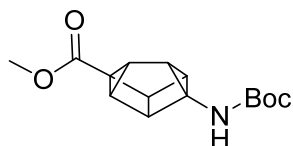
Репрезентативна методика Є: реакція Курціуса



2.91

Метил 4-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)кубан-1-карбоксилат **2.91**. До розчину напівестеру **2.26** (206 мг, 1 ммоль) і ТЕА (208 мкл, 1,5 ммоль) в *t*-BuOH (3,3 мл) додали DPPA (280 мкл, 1,3 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували та розчинник випарювали у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в етил ацетаті (15 мл) та промивали водним розчином натрій гідросульфату (3 x 8 мл), насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату (2 x 8 мл), розсолем (10 мл). Органічний шар сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували та випарювали у вакуумі. Отриманий продукт очищали флеш хроматографією (25% етил ацетат у гексані). Фракції, що містять продукт, об'єднували та випарювали у вакуумі. Вихід 205 мг (74 %). Білий порошок.

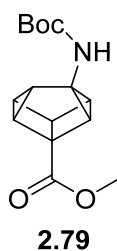
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.09 (s, 1H), 4.10 (m, 6H), 3.71 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.81, 153.95, 79.97, 66.31, 56.02, 51.51, 50.28, 44.54, 28.32.



**2.77**

Метил 6-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)кунеан-2-карбоксилат **2.77**. Отримували згідно репрезентативної методики Є з напівестеру **2.36** (206 мг, 1 ммоль). Очищали флеш хроматографією (25% етил ацетат у гексані). Вихід 234 мг (84 %). Білий порошок.

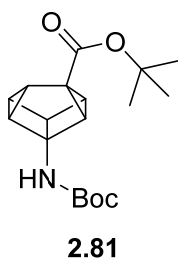
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.29 - 4.93 (br s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 3 - 2.89 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.5 - 1.35 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.31, 155.03, 79.77, 51.15, 44.66, 42.78, 41.34, 40.8, 39.8, 37.53, 27.



Метил 3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)кунеан-1-карбоксилат **2.79**.

Отримували згідно репрезентативної методики Є з напівестеру **2.31** (206 мг, 1 ммоль). Очищали флеш хроматографією (25% етил ацетат у гексані). Вихід 230 мг (82 %). Білий порошок.

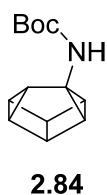
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.73 (s, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.46 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.47, 156.34, 80.56, 54.86, 53.52, 51.85, 46.71, 39.12, 38.52, 31.97, 30.5, 29.17, 28.35.



Трет-бутил 1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)кунеан-3-карбоксилат **2.81**.

Отримували згідно репрезентативної методики Є з напівестеру **2.52** (248 мг, 1 ммоль). Очищали флеш хроматографією (10% етил ацетат у гексані). Вихід 252 мг (79 %). Білий порошок.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.02 (s, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.41 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.96, 154.67, 81.04, 64.56, 48.65, 48.47, 46.34, 41.36, 34.69, 30.17, 29.34, 29.12, 28.34, 28.14.

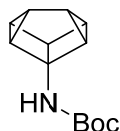


Трет-бутил кунеан-3-ілкарбамат **2.84**. Отримували згідно

репрезентативної методики Є з кунеан-3-карбонової кислоти **2.75** (148 мг, 1

ммоль). Очищали флеш хроматографією (10% етил ацетат у гексані). Вихід 175 мг (80 %). Білий порошок.

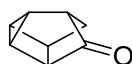
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.74 (m, 2H), 2.33 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.05, 79.18, 44.8, 40.63, 39.58, 37.44, 36.02, 31.82, 31.25, 30.04, 27.88.



**2.86**

Трет-бутил кунеан-1-ілкарбамат **2.86**. Отримували згідно репрезентативної методики Є з кунеан-1-карбонової кислоти **2.58** (148 мг, 1 ммоль). Очищали флеш хроматографією (10% етил ацетат у гексані). Вихід 186 мг (85 %). Білий порошок.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.86 (m, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.24 - 2.08 (m, 3H), 1.57 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.16 - 155.96, 79.3, 63.89, 47.59, 34.81, 30.18, 29.13, 27.86.

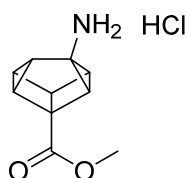


**2.83**

Тетрацикло[3.3.0.0<sup>2,4</sup>.0<sup>3,7</sup>]октан-6-он **2.83**. Отримували згідно репрезентативної методики Є з кунеан-2-карбонової кислоти **2.74** (148 мг, 1 ммоль). Очищали флеш хроматографією (5% етил ацетат у гексані). Вихід 83 мг (69 %). Білий порошок.

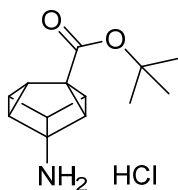
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  214.15, 39.77, 38.57, 37.96, 37.49, 30.74, 19.38, 13.5.

Репрезентативна методика Ж: зняття Boc захисту

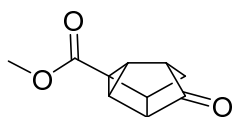
**2.80**

Метил 3-амінокуненан-1-карбоксилат гідрохлорид **2.80**. До розчину Вос- захищеного аміну **2.79** (230 мг, 0,83 ммоль) в метанолі (4 мл) при 0 °С додали 4 М розчин гідроген хлориду в діоксані (2 мл, 8,3 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі 2 години, та випарили у вакуумі. Сухий залишок зтирали з діетилового етеру (5 мл), фільтрували та осад сушили у вакуумі. Вихід 152 мг (85 %). Білий порошок.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.43 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.55 (s, 1H), 3.1 (s, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.7 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.42 (m, 1H)

**2.82**

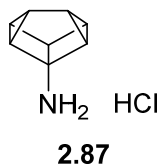
Трет-бутил 1-амінокуненан-3-карбоксилат гідрохлорид **2.82**. Отримували згідно репрезентативної методики Ж з Вос- аміноестеру **2.81** (252 мг, 0,79 ммоль). Вихід 180 мг (89 %). Виділено суміш із відповідним гідрохлоридом амінокислоти. Білий порошок.

**2.78**

Метил 6-оксотетрацикло[3.3.0.0<sup>2,4</sup>.0<sup>3,7</sup>]октан-2-карбоксилат **2.78**. Отримували згідно репрезентативної методики Ж з Вос- аміноестеру **2.77** (234 мг, 0,84 ммоль). Фільтрат випарювали у вакуумі. Вихід 54 мг (64 %). Білий порошок.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  3.59 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.56 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126

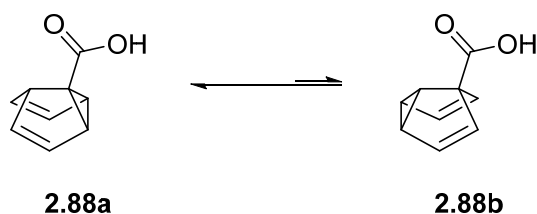
MHz, DMSO)  $\delta$  211.91, 171.01, 51.29, 42.72, 38.35, 39.7, 39.1, 37.74, 31.53, 25.15;



Кунеан-1-амін гідрохлорид **2.87**. Отримували згідно репрезентативної методики Г з Вос-аміну **2.86** (186 мг, 0,8 ммоль). Вихід 61 мг (49 %). Білі кристали.

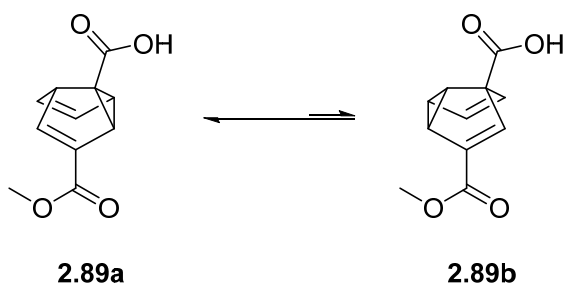
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  9.07 (br s, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  61.75, 45.42, 33.28, 30.75, 29.59

### Репрезентативна методика З: отримання семібувальваленів



Семібувальвален-3-карбонова кислота **2.88**.  $\text{Rh}_2\text{Cl}_2\text{COD}_2$  (9 мг, 20 мкмоль) додали до розчину кислоти **2.31** (148 мг, 1 ммоль) в толуені (10 мл). Отриманий розчин барботували аргоном впродовж 5 хвилин та нагрівали з перемішуванням до 110 °C в закритій віалі впродовж 24 годин. Реакційну суміш випарювали та очищали флеш хроматографією (25 % етил ацетат в гексані). Фракції, що містять продукт, об'єднували та випарювали у вакуумі. Вихід 85 мг (57 %). Жовтий порошок.

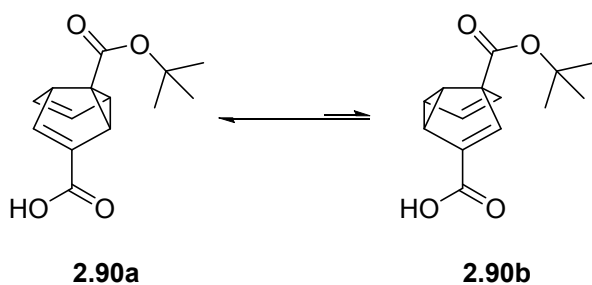
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  12.56 - 11.94 (br s, 1H), 5.76 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 5.17 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.42 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  172.73, 132.51, 119.04, 60.19, 52.33, 49.15.



1-(метоксикарбоніл)семібульвален-3-карбонова кислота **2.89.**

Отримували згідно репрезентативної методики 3 з напівестеру **2.36** (206 мг, 1 ммоль). Фільтрували реакційну суміш, осад сушили у вакуумі. Вихід 63 мг (31 %). Білий порошок.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  12.85 - 12.27 (br s, 1H), 6.6 (s, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  171.86, 163.85, 139.76, 130.2, 123.77, 122.31, 59.55, 52.99, 51.37, 48.32, 46.92.



3-(трет-бутоксикарбоніл)семібульвален-1-карбонова кислота **2.90.**

Отримували згідно репрезентативної методики 3 з напівестеру **2.52** (206 мг, 1 ммоль). Очищали флеш хроматографією (50% - 100% етил ацетат в гексані). Вихід 86 мг (42 %). Жовті кристали

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  12.65 (br s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.36 (dd,  $J = 5.2, 2.5$  Hz, 1H), 3.63 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.59 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J = 7.1, 2.1$  Hz, 1H), 1.36 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO)  $\delta$  169.56, 165, 138.93, 130.2, 122.02, 80.39, 60.32, 52.83, 48.45, 47.25, 27.59.