

Cookson diketone derivatives in reactions with chlorosulfonic acid

O.G. Mitlenko¹, D.I. Sharapa¹,
D.D. Troyanchuk¹, I.A. Levandovskiy¹,
T.E. Shubina²

¹ Department of Organic Chemistry, National Technical University of Ukraine «KPI», Pr. Pobedy 37, 03056 Kiev, UKRAINE, E-mail: lia@xtf.ntu-kpi.kiev.ua

² Computer-Chemie-Centrum and Interdisciplinary Center for Molecular Materials, University Erlangen-Nuremberg, Nagelsbachstr. 25, 91052, Erlangen, GERMANY, E-mail: Tatyana.Shubina@chemie.uni-erlangen.de

There are many derivatives of polycyclic highly symmetrical cage compounds that have biological activity and they often are used to treat viral and neurological diseases. From this point of view, pentacyclo-[6.3.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]undecane is very promising due to its high symmetry and chirality. However, derivatives of this compound are not well studied.

We have surveyed existing methods of synthesis and chlorosulfatation of pentacyclo-[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]undecane-8,11-dione derivatives.

We have synthesized *D*₃-trishomocubane chloroketol, which was oxidized to chlorodiketone. The latter was used to obtain 1-chloro-*D*₃-trishomocubane.

We also developed synthetic approaches to derivatives of pentacyclo[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]undecane-8,11-dione (1-chloro-pentacyclo-[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]undecane-8,11-dione, 2,9-dibromopentacyclo[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]undecane-8,11-dione and 1,10-pentacyclo-[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]undecane-8,11-dione) and investigated their reactions with chlorosulfonic acid.

Взаємодія заміщених дикетонів Куксона з хлорсульфоною кислотою

О.Г. Мітленко¹, Д.І. Шарапа¹,
Д.Д. Троянчук¹, І.А. Левандовський¹,
Т.Є. Шубіна²

¹ Кафедра ОХ і ТОР, ХТФ, НТУУ «КПІ», Київ, УКРАЇНА пр. Перемоги 37, 03056 E-mail: lia@xtf.ntu-kpi.kiev.ua

² Центр Комп'ютерної Хімії та Міждисциплінарний Центр Молекулярних Матеріалів, університет Ерланген-Нюрнберг, Нагельсбахштрассе 25, 91052 Ерланген, НІМЕЧЧИНА, E-mail: Tatyana.Shubina@chemie.uni-erlangen.de

*В роботі вдосконалено методику реакцій хлорсульфатування дикетону Куксона, досліджено закономірності протікання цієї реакції для заміщених дикетонів та отримано різноманітні похідні *D*₃-трисгомокубану.*

Ключові слова – дикетон Куксона, *D*₃-трисгомокубан, хлорсульфонова кислота, перегрупування, *C*₅-трисгомокубан.

Синтез високосиметричних каркасних сполук завжди був пріоритетним напрямком структурно-орієнтованого дизайну. Серед них найбільш широке використання знайшли похідні на основі кубану та адамантану, оскільки вони проявляють високу біологічну активність, що дає змогу використовувати їх для лікування вірусних та нервових захворювань. В цьому контексті, досить перспективним є *D*₃-трисгомокубан, так як він є високо симетричною та хіральною сполукою. Але його похідні в осьових положеннях вивчені мало.

Для отримання таких похідних було проаналізовано існуючі методи синтезу та удосконалено методику хлорсульфатування похідних дикетону Куксона. Отриманий нами хлоркетол *D*₃-трисгомокубану було окислено до хлордикетону, а з останнього в свою чергу синтезовано 1-хлор-*D*₃-трисгомокубан.

Також було розроблено схеми синтезу заміщених похідних пентацикло[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]-ундека-8,11-діону (1-хлор-*C*₅-трисгомокубан-8,11-діону, 2,9-дибром-*C*₅-трисгомокубан-8,11-діону та 1,10-дибром-*C*₅-трисгомокубан-8,11-діону) та досліджено їх взаємодію з хлорсульфоною кислотою.

І. Вступ

Синтез високосиметричних каркасних сполук завжди був пріоритетним напрямком структурно-орієнтованого дизайну. *D*₃-трисгомокубан є високо симетричною та хіральною сполукою, тому його похідні можуть знайти своє застосування в медицині, каталізі, нанотехніці тощо. Не зважаючи на те, що *D*₃-трисгомокубан був синтезований уже відносно великий проміжок часу [1], до цих пір залишається актуальною проблема в розробці зручних препаративних методів синтезу його функціоналізації. Особливо це стосується тих випадків, коли перед хіміками-синтетиками постає задача в отриманні похідних *D*₃-трисгомокубану з замісниками в третинних положеннях каркасу.

II. Обговорення результатів

Проведений літературний показав що найбільш перспективною для подальшого вдосконалення та застосування є методика запропонована Толстіковим та Лерман. Не зважаючи на те, що ця реакція була відкрита понад 30 років тому [2,3], вона залишилася практично не дослідженою.

Так в наведеній в літературі реакції дикетон Куксона (1) при взаємодії з хлорсульфоною кислотою приводить до утворення сполуки 2, подальший гідроліз якої приводить виключно до стереоізомеру 4a, структуру якого було доведено методом РСА. При зміні умов проведення реакції хлорсульфатування нами було збільшено вихід за реакцією від 64 до 75%. Крім того було доведено, що в результаті реакції також утворюється сполука 3 (12%), а 1-хлор-11-гідрокси- D_3 -трисгомокубан-7-он 4 складається з 2 стереоізомерів хлоркетолів – 4a та 4b у співвідношенні 9:1 (Схема 1). Сполуки 3 та 4a були виділені в індивідуальному вигляді.

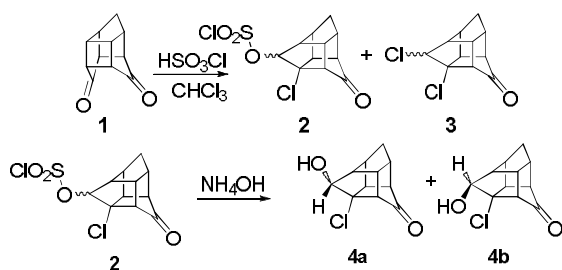


Схема 1. Отримання
1-хлор-11-гідрокси- D_3 -трисгомокубан-7-ону

В результаті подальших перетворень нами було отримано 1-хлор- D_3 -трисгомокубан (Схема 2). Сполуки 6 та 7 отримані нами вперше.

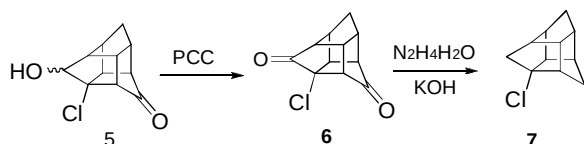


Схема 2. Отримання 1-хлор- D_3 -трисгомокубану

Для з'ясування яким чином відбувається взаємодія хлорсульфонової кислоти із заміщеними похідними дикетону Куксона, нами було синтезовано моно хлор- та дибром- похідні дикетону Куксона. Схема перетворень, які відбуваються при їх взаємодії з хлорсульфоновою кислотою, наведені на схемі 3.

В результаті проведених досліджень встановлено, що для введення замісників в третинне положення на вісь C_3 D_3 -трисгомокубану необхідно ввести 1,10-ди-заміщеного похідного дикетону Куксона в реакцію хлорсульфатування.

1,10-дибром дикетон Куксона був синтезований нами вперше по наведеній нижче схемі (Схема 4).

Введення синтезованого нами 1,10-дибром-пентацикло-[5.4.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]-ундека-8,11-діону (19) у реакцію з хлорсульфоновою кислотою дозволить з'ясувати

можливість отримання цільового замісника на осі хірального D_3 -трисгомокубану.

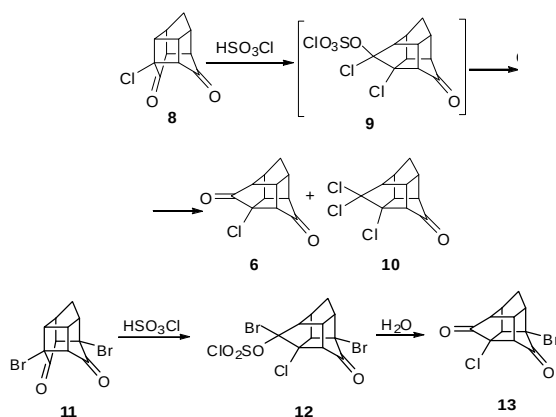


Схема 3. Перегрупування заміщених дикетонів Куксона під дією хлорсульфонової кислоти.

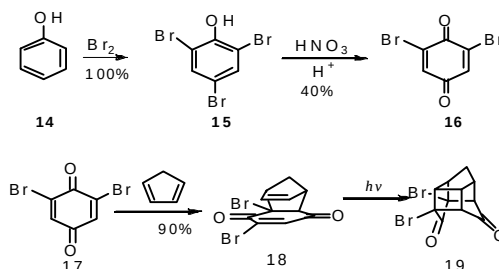


Схема 4. Отримання 1,10-дибром дикетону Куксона

Висновок

В результаті проведених досліджень розроблено зручний препаративний метод функціоналізації D_3 -трисгомокубану, який дозволяє вводити замісники у третинні положення.

Література

- [1] Sharapa D. I. A Convenient Road to 1-Chloropentacycloundecanes – A Joint Experimental and Computational Investigation / D.I. Sharapa, A.V. Gayday, A.G. Mitlenko, I.A. Levandovskiy, T. E. Shubina // Eur. J. Org. Chem. 2011, – p. 2554
- [2] Tolstikov G.A. Synthesis of trishomocubane and dihomobasketane derivatives via the skeletal rearrangement under the action of chlorosulphonic acid / G.A. Tolstikov; B.M. Lerman, F.Z. Galin // Tetrahedron Lett., 1978, – № 43, p. 4145
- [3] Толстіков Г.А. О скелетной перегруппировке при взаимодействии каркасных γ -дикетонів с хлорсульфоновою кислотою / Г.А. Толстіков; Б.М. Лерман // Журн. орг. химии, 1976. – №12 (5), с. 1133
- [4] Толстіков Г.А. Синтез и некоторые превращения хлоркетохлорсульфатов трисгомокубана и дигомобаскетана / Г.А. Толстіков; Б.М. Лерман, // Журн. орг. химии, 1977, – № 13 (8), с. 1634
- [5] Грант Президента України для молодих вчених для підтримки наукових досліджень Ф 32-2011