

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**



ХІМІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

КАФЕДРА ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА НА ЗДОБУТТЯ СТУПЕНЯ МАГІСТРА

**«Синтез та дослідження властивостей оптично активної камфор-4-
карбонової кислоти»**

студента II курсу магістратури
кафедри органічної хімії
Асояна Давида Грачяновича

Науковий керівник:
доцент, к. х. н.
Мар'ян Віталійович Горічко

Допустити до захисту
зав. кафедри
д. х. н., професор Хиля В.П.

«__» _____ 2020 р.

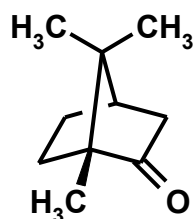
Київ – 2020

ЗМІСТ

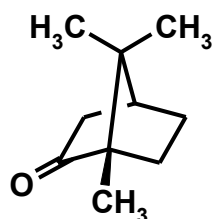
ВСТУП	3
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	5
1.1. Дослідження оптичної активності	5
1.1.1. Стерика при відновленні карбонільної групи	7
1.1.2. Дослідження можливих конформацій	13
1.2. Енантіоселективний синтез	17
1.3. Галогенпохідні камфори та її аналогів	21
2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ	31
2.1. (4S)-3-бромо-4,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота	32
2.2. Ізопропіловий естер (4S)-3-бромо-4,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти	32
2.3. (4S)-3-гідрокси-4,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота (борнеол-4-карбонова кислота)	33
2.4. (4S)-4,7,7-триметил-3-оксобіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота (камфор-4-карбонова кислота)	34
3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	35
ВИСНОВОК	37
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	38
ДОДАТКИ	40

ВСТУП

Камфора та її похідні – це терпеноїди, кетони терпенового ряду, які містяться у деревині камфорного лавра (*Cinnamomum camphora*), а також борнеокамфорного дерева. У природі камфора зустрічається у вигляді двох енантіомерів:

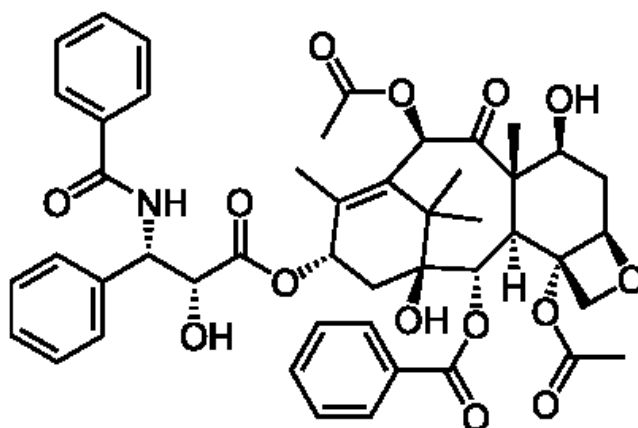


(1R)-(+)-Камфора



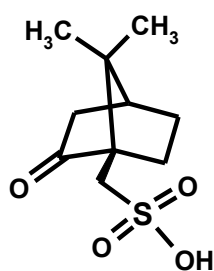
(1S)-(-)-Камфора

Камфора використовується в синтезі таких складних природних сполук, як таксол (Robert A. Holton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994), вітаміну D₄ (R. V. Stevens, D. S. Lawrence. *Tetrahedron*, Vol.41, 1985) та B₁₂ (Robert Burns Woodward, Albert Eschenmoser, *Pure Appl. Chem.*, 1973):



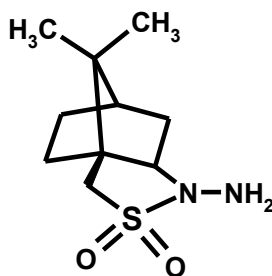
Таксол

Також різноманітні похідні камфори використовуються у якості хіральних індукторів:

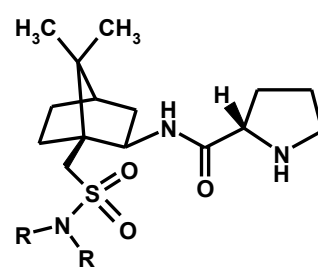


Reychler's acid

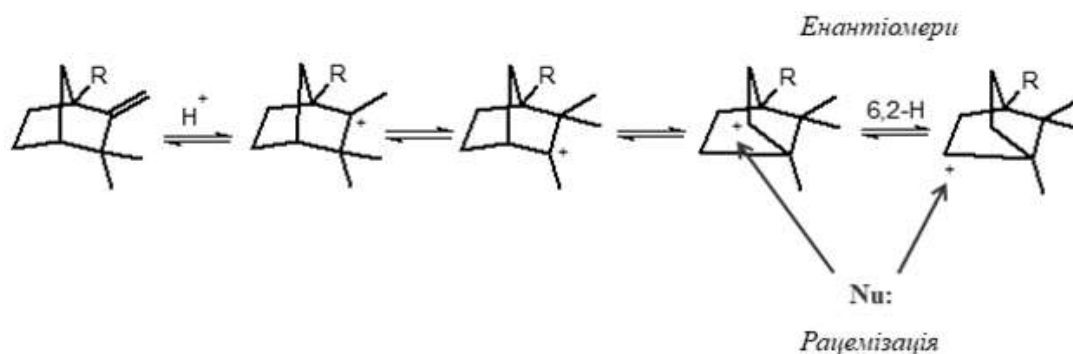
Bull. Soc. Chim.,
1898



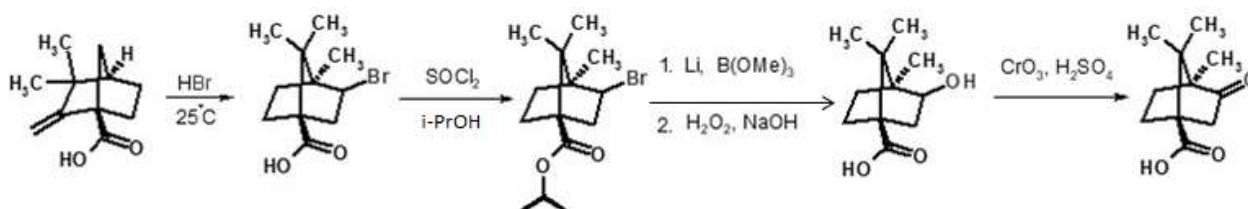
Current Organic Chemistry, 2016 *Chem. Asian J*, 2014



Раніше при спробах синтезувати камфенілон-4-карбонову кислоту був отриманий рацемат двох енантіомерів:



Тому метою нашої роботи є синтез оптично активної камфор-4-карбонової кислоти, отримання одного з енантіомерів:



1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

З метою дізнатися, які вже існують відомі методи синтезу камфори та її різноманітних похідних, зокрема камфор-4-карбонової кислоти, нами було проведено літературний пошук. В ході пошуку ми дійшли висновку, що при попередніх спробах синтезувати камфор-4-карбонову кислоту утворювався рацемат. Тому, враховуючи те, що наша мета полягає в отриманні оптично активного продукту, питання оптичної активності камфори та її похідних стало надзвичайно важливим у нашому дослідженні.

1.1. Дослідження оптичної активності

В якості вихідної речовини нами була обрана камфен-4-карбонова кислота, проте її оптична активність була досліджена ще в 1931 р. Дж. Хоубеном та Е. Пфанкучем [1].

У цій роботі описується рацемізація оптично активних похідних камфену та переходу від *D*- до *L*-камфорних похідних. В основу отримання камфорних похідних із похідних камфену лягло відкрите вже на той час перегрупування Вагнера-Меєрвейна. Було визначено, що кожен обмін атома хлору в положенні 6 в гідрохлориді камфену на один із двох метильних груп в положенні 5, будь то *цис*- або *транс*- переміщення, переміщується без зміни напрямку обертання в будь-якому випадку, тобто система зберігає свою оптичну активність.

Якщо хлор замінено метильною групою в *цис*-положенні, енантіомер вихідної речовини утворюється шляхом зміни напрямку обертання. Якщо хлор замінюється на *транс*-метильну групу, зміни напрямку обертання не відбувається, тобто утворюється не енантіомер, а його *транс*-форма. Обидві форми знаходяться у співвідношенні 1:1, тобто утворюють рацемат, як і вихідні речовини.

Ця зміна місця розташування не призводить до зміни структури камфенідрохлориду через симетричну конструкцію мосту камфена. Різниця між положеннями 1 і 4 зображається у випадку оптично активних вихідних матеріалів у вигляді просторового дзеркального зображення, тобто оптичного антипода, поки вихідний матеріал не буде повністю рацемізований за схемою 1.1:

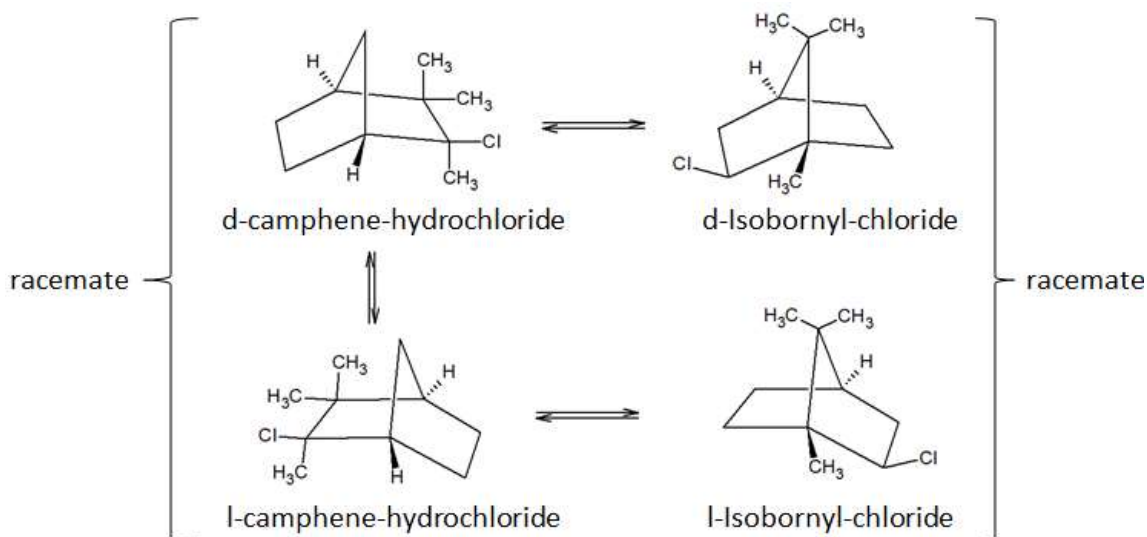


Схема 1.1

Окрім гідрохлоридів камфену, заміщених метильними групами, також були досліджені аміді із замісником $-\text{CONH}$ тощо у 1 положенні. 2-Хлоро-2,3,3-триметилкамфен-1-карбоксамід (1) здатен поміняти місцями метильний залишок та хлор, оскільки галоген знаходиться поряд з 4 атомом вуглецю, тобто CH -групою без бічного ланцюга. Таким чином, з'являється можливість перегрупування камфену, яке пов'язане з ізомеризацією кільця, на 3-хлоро-2,3,3-триметилкамфен-1-карбоксамід (2), який був синтезований і структура якого була доведена (Рис. 1.1):

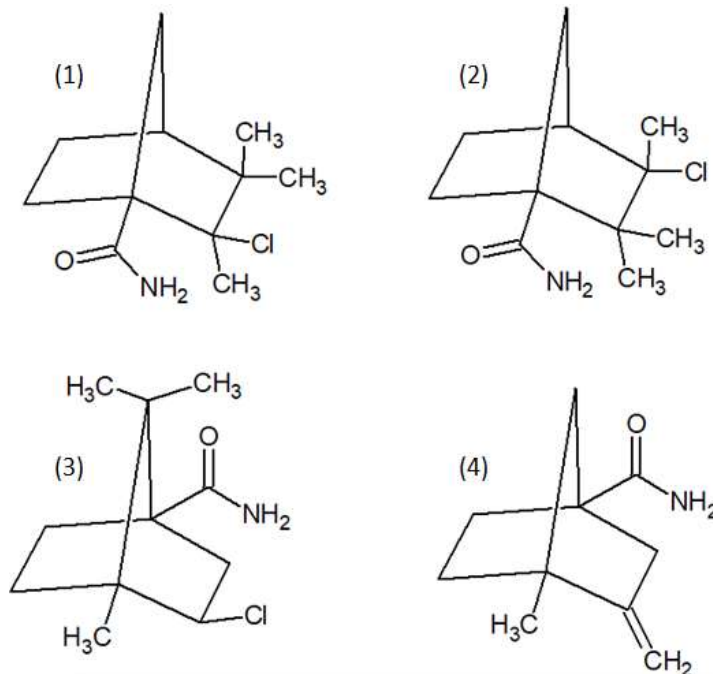


Рис. 1.1

При його взаємодії з концентрованою соляною кислотою утворюється 2-хлор-1,7,7-триметилкамфен-4-карбоксамід (3), який у подальшому перетворюється на 1-метилкамфен-4-карбоксамід (4) при розщепленні HCl (Рис. 1.1).

1.1.1. Стерика при відновленні карбонільної групи

Оптичну активність камфори та її похідних також досліджували в роботі про стереоселективне відновлення карбонільної групи камфори літій алюмогідридом [2].

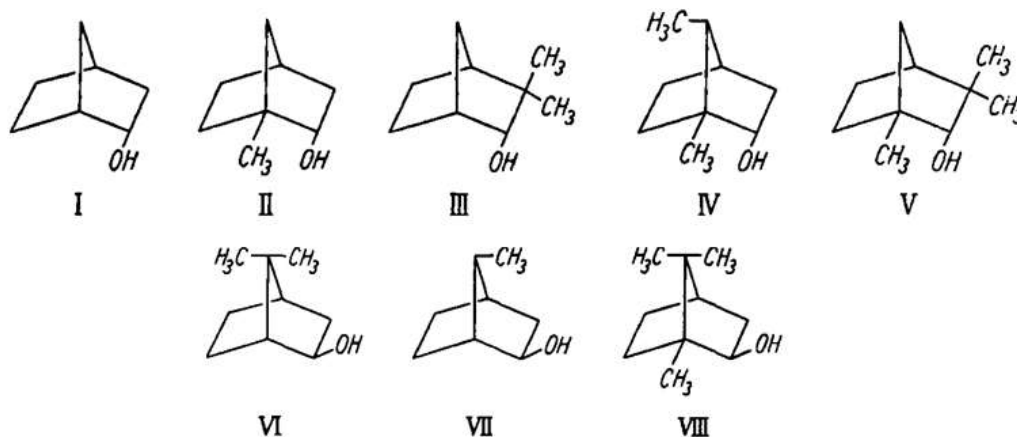


Рис. 1.2

Коли біцикло[1.2.2]гептанони відновлюються до відповідних спиртів, діастереомери можуть виникати внаслідок утворення нового центру асиметрії. Каталітичне відновлення часто, але не завжди, забезпечує переважно одну з двох можливих форм; однак у конфігурації різних спиртів, отриманих таким чином, немає згоди. Таким чином ви отримуєте із борнеолу (VIII) практично чистий *ендо*-норборнеол (I), з ізофенхону (1,5,5-триметилбіцикло[2.1.1.]гептан-2-ону) головним чином утворюється *ендо*-, рідше *екзо*-ізофенхол (1,5,5-триметилбіцикло[2.1.1.]гептан-2-ол) (Рис. 1.2).

Наявні результати показують, що каталітичне відновлення стерично неутруднених кетонів продукує *ендо*-спирти, і що зі збільшенням стеричної утрудненості карбонільної групи утворюються переважно *екзо*-ізомери із замісниками в положенні 7 як у камфорі і епікамфорі.

Коли кетони відновлюються натрієм у спирті, зазвичай отримують суміші діастереомерів, але в основному явно переважає *ендо*-спирт, а в деяких випадках, як у випадку *ендо*-епіборнеола, спирт утворюється практично сам по собі. Але і тут є винятки: ізофенхон під дією натрію і етанолу дає більш *екзо*-, ніж *ендо*-ізофенхол.

Немалий досвід у дослідженні камфори дає реакція Меєрвейна-Пондорфа-Верлі: камфора дає суміш 70% *екзо*- та 30% *ендо*-борнеолу, головним чином, *ендо*-камфенілолу, фенхону та *екзо*-фенхолу.

При дослідженні спиртів біцикло[1.2.2]гептану від двох кетонів слід очікувати дві основні проблеми:

- 1) часте утворення стереоізомерних сумішей;
- 2) певна невизначеність у прогнозуванні конфігурації того, що очікується, як основний продукт.

Спостереження про те, що практично чистий ізоборнеол (VIII) утворюється при взаємодії камфори з літій алюмогідридом (Рис. 1.2),

змусило науковців дослідити відновлення ряду різних камфорних похідних з LiAlH_4 . Вони посилаються на публікацію П. Хірсгівілла [2] щодо відновлення біцикло[1.2.2]гептанонів з LiAlH_4 , оскільки на той час цієї інформації було недостатньо. У підсумку вони отримали результати, подібні до вже відомих.

Відновлення норкамфори без замісників за допомогою LiAlH_4 дає α -норборнеол (I) із кількісним виходом (Рис. 1.2). Завдяки його утворенню синтезом дієна з циклопентадієну та вінілацетату, а також лужним та каталітичним відновленням норкамфори, велика ймовірність, що йому слід присвоїти *ендо*-конфігурацію.

1-метил-норкамфору отримували з трет-2-метил-норборнеолу шляхом перегрупування та одночасного окиснення хромосилуром у сірчаній кислоті. При відновленні LiAlH_4 він давав 1-метил-норборнеол-(*ендо*) (β -1-метил-норборнеол) (II) з доволі високим ступенем чистоти (Рис. 1.2). Спирт плавиться при $103\text{ }^\circ\text{C}$; нижчі температури плавлення: $90\text{ }^\circ\text{C}$ (Бекман і Шабер) і $99\text{ }^\circ\text{C}$ (Тайвонен), які наведені раніше в цій роботі, можуть бути пов'язані з наявністю незначних домішок в цих речовинах.

Відновлення камфенілолу (3,3-диметил-норкамфери) з LiAlH_4 дало кількісний вихід камфенілолу, який також виникає внаслідок взаємодії основного продукту з натрієм. Його скоріш за все правильно було б назвати *ендо*-камфенілолом (III) (Рис. 1.2). Також α -сантенон, який містить метильну групу на мостовому атомі вуглецю (положення 7) перехід у карбонільну групу забезпечує практично чистий *ендо*- α -сантеноновий спирт (IV). Так само з фенхону отримують α -фенхол (V), для якого характерна *ендо*-конфігурація (Рис. 1.2).

На відміну від них, апокамери та ізоапосантенон демонструють іншу поведінку. Хоча обидва дають переважну кількість одного з двох можливих діастереомерних спиртів при відновленні LiAlH_4 , спирти, що утворюються в обох випадках, мають *екзо*-конфігурацію. Апоізорборнеол (VI) отримують з апокамперу (Рис. 1.2), який також може бути отриманий різними реакціями, що протікають при перегрупуванні Вагнера-Меєрвейна і тому повинен розглядатися як *екзо*-форма.

Ізоапосантенон отримують шляхом окислення ізоапосантенолу (VII), який утворюється при перегрупуванні Вагнера-Меєрвейна 3-метил-норборніламіну-2 з азотною кислотою, тобто, що діє на гідроксильну групу в *екзо*-положенні. Той самий ізоапосантенол (VII) зберігається при відновленні ізоапосантенону з LiAlH_4 . Визначаючи ступінь асоціації криоскопічними засобами, для ізоапосантенолу було встановлено конфігурацію 7-*цис*-метил-норборнеолу (*екзо*) (VII), а для апоізорборнеолу – 7,7-диметил-норборнеолів (*екзо*) (VI). Структури речовин були підтверджені (Рис. 1.2).

Апокамфер та ізоапосантенон ведуть себе як спочатку згадана камфора, яка також дає *екзо*-спирт при відновленні з LiAlH_4 . Всі три мають загальну заміну на мостовому 7 атомі вуглецю: апокамфер і камфора мають гемінальні метильні групи (згідно VI та VIII), тоді як ізоапосантенон має *цис*-метильну групу (згідно VII) (Рис. 1.2). Наявність 7-метильної групи в *цис*-

Неймовірність того, що два кислих реагенти повинні впливати на етинілкарбінол за принципово різними механізмами, змусила перевірити докази Рупа. Цікаво, що все це підтримувало кетон (III), але альдегідну структуру присвоювали на основі тонких кольорових реакцій (реагент Шиффа та реагент Анжелі) (Рис. 1.3).

Свідченням проти альдегідної формули було неутворення циклогексиліденоцтової кислоти з оксидом срібла. Озонування підтримується (III), оскільки адипінова кислота була продуктом реакції замість циклогексанона (Рис. 1.3). Прекрасним свідченням для (III) була його поведінка під час каталітичного гідрування. Отриманий матеріал кип'ятять при 69° (12 мм) (Рис. 1.3). Це константи для циклогексилу метилу, кетону та його семикарбазону, а не для циклогексилацетальдегіду (79-80°, 10 мм.). Фішер і Лоуенберг [6] сумнівалися у висновку Рупа і, повторюючи роботу, виявили, що гідрований продукт насправді являє собою циклогексил метилкетон.

Руп також вивчив перегрупування близько десятка інших етинілкарбінолів. У кількох випадках, а саме, 1-етиніл- α -(і 4-)-метил-1-циклогексанол та 1-етиніл-2-метил-5-ізопропіл-1-циклогексанол, повідомлялося про перегрупування, що дають ненасичені кетони типу (III) (Рис. 1.3).

Однак більшість реакцій свідчать про те, що утворюються ненасичені альдегіди. Жодної пропозиції не було пояснено, чому в кількох випадках утворюються кетони, а в інших – альдегіди. Альдегідутворюючі карбіноли включали етинілметилалкилкарбінол (алкіл = ізогексил, трет-бутил, феніл, ізобутил, β -фенілетіл), 1-етиніл-2-(або 5)-ізопропіл-5-(або 2)метил-іциклогексанол та етинілфенхіловий спирт. В цих випадках, як і у випадку з 1-етиніл-1-циклогексанолом, тлумачення доказів здавалося сумнівним. Звідси було досліджено цю проблему, і для дослідження було відібрано етинілметилфенілкарбінол, 1-етиніл-1-циклогексанол та етинілборніловий спирт, нову сполуку. Ні в одному з цих випадків не було виявлено жодних доказів для альдегідних структур, постульованих Рупом. Докази щодо кетонів як продуктів перестановки були дуже переконливими.

Структура (III) є продуктом перегрупування (I), що було підтверджено синтезом 1-ацетил-1-циклогексена з циклогексену, ацетилхлориду та хлориду алюмінію. Також отриманий його напівкарбазон (220-221°) і доведена тотожність напівкарбазонів (III) та (I) шляхом змішаного визначення температури плавлення (Рис. 1.3).

Етинілметилфенілкарбінол синтезували за вказівками Рупа, але масло (122-130°, 12 мм.) – напівкарбазон (201°), який був отриманий з невеликим виходом під час реакції з мурашиною кислотою, не був β -фенілкротональдегідом (IV), як заявляли Руп та Гізлерг, а був просто ацетофеноном (Рис. 1.4).

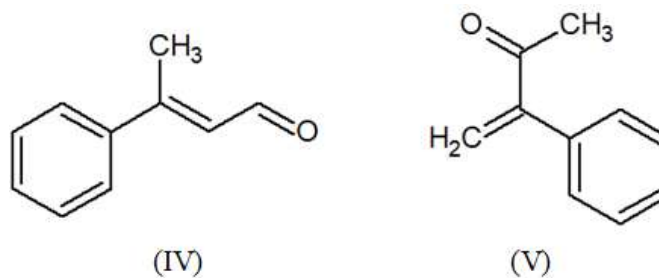


Рис. 1.4

Основна частина продукту реакції була дьогтем, який, ймовірно, надходив через фенілбутенон (V). І (IV), і (V) мають кон'юговані системи, але (V) із своїм незаміщеним метиленовим вуглецем являє собою тип, особливо сприйнятливий до полімеризації (Рис. 1.4).

Етинілборніловий спирт (VI) синтезувався з камфори, ацетилену та металевого натрію (Рис. 1.5). Плавна перестановка відбулася мурашиною кислотою. Однак продукт не був альдегідом (VII), а був кетоном (IX) (Схема 1.2).

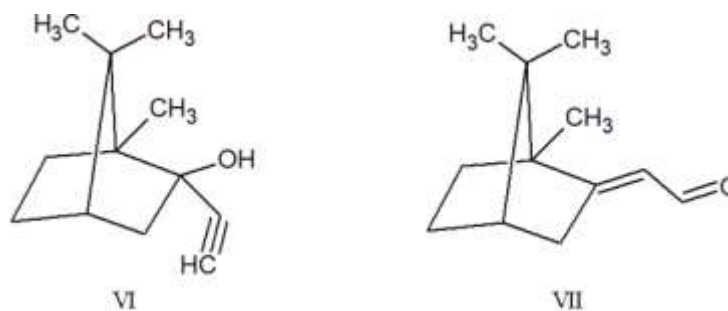


Рис. 1.5

По-перше, жодної кислоти не можна було отримати при тривалій дії оксиду срібла. По-друге, аналіз відповідав складу $C_{12}H_{20}O_2$, а не $C_{12}H_{18}O$. Нарешті, окислення озоном дало 6-гідрокси-2-камфанкарбонову кислоту (X). З цих даних видно, що продуктом перестановки є 2-ацетил-6-гідроксикамфан (IX) (Схема 1.2).

Оскільки останній являє собою γ -гідрокси-кетон, він може зазнати циклізації в гемі-ацетальній конфігурації. Механізм трансформації (VI) до (IX) включає два перегрупування Вагнера (Схема 1.2).

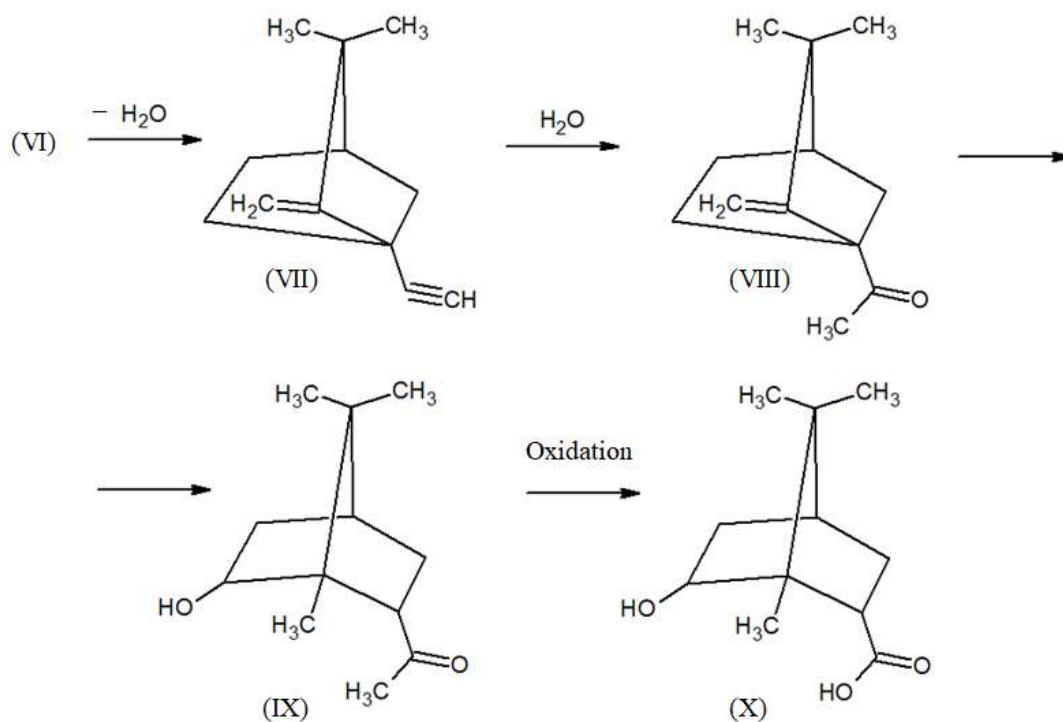


Схема 1.2

Зневоднення (VI) в (VIII) нагадує перетворення борнеолу в камфен (Схема 1.3):

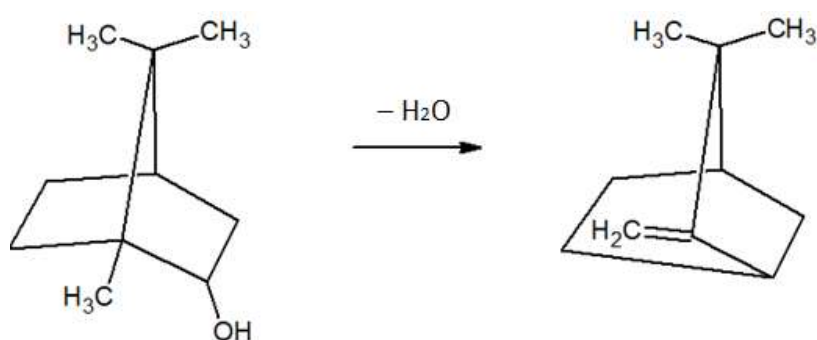


Схема 1.3

тоді як перехід (VIII) у (IX) суворо аналогічний перетворенню камфен-карбонової кислоти (XI) у (X) (Схема 1.4):

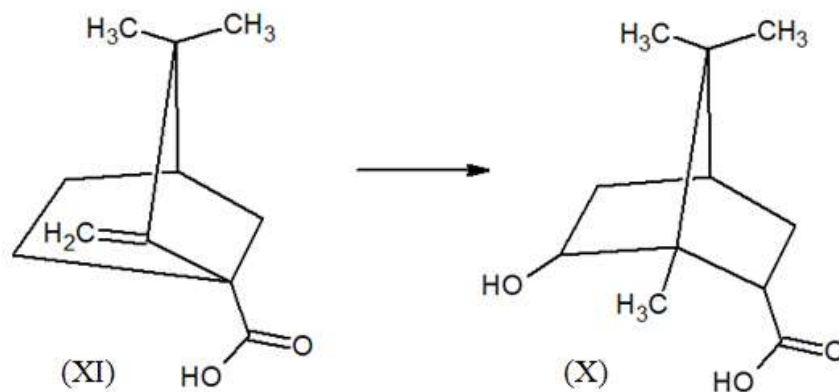


Схема 1.4

Гідроксикамфан-карбонова кислота (X), отримана шляхом окислення (IX), була ідентичною кислоті Хоубена (X), отриманої з (XI) (Схема 1.4).

Оскільки в цих кількох випадках було доведено, що кетони є важливими продуктами перегрупування етинілкарбінолів, а не альдегідів, серйозні сумніви виникають до інших подібних випадків, коли альдегіди, як заявляється, утворюються, але де відсутні певні докази твердження. Очевидно, що різноманітні реакції «альдегідів», які з'являються в літературі (такі як реагент Гриньяра, відновлювачі, гідроксиламін або напівкарбазид), повинні бути перепроверені на основі кетонів.

1.1.2. Дослідження можливих конформацій

Різнманітні можливі конформації похідних камфори, таких як камфенілліл та α -фенхокамфорол були досліджені у 1936 році Г. Комппа та Г. А. Німаном [7].

Походження сантену (3) у виведенні хлористого водню з камфеніллілхлориду намагалися пояснити припущенням про перегрупування в основному ретропінаколінового перетворення камфеніллілхлориду (1) на хлорид третинного сантену (2) (Схема 1.5). Однак ця схема реакції є лише гіпотетичною, оскільки проміжний продукт не був виділений. Тому науковці піддали «камфеніллілхлорид» новій експертизі і дійшли висновків, які частково породжують погляд на механізм реакції виведення HCl, який відрізняється від попереднього.

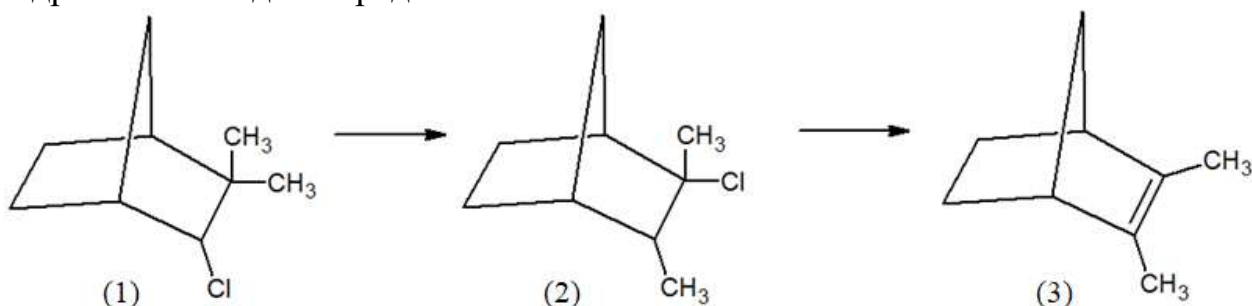


Схема 1.5

Оскільки хлорид камфенілілу готують обробкою камфенілолу пентахлоридом фосфору, тобто у сильноокислому середовищі, дослідникам здавалося можливим, що відбувається «плавне перенесення» і отриманий хлорид має повністю або частково третинний характер. Як відомо, обидва отримані продукти у разі фенхолу та ізофенхолу із сумішами хлористого пентахлориду фосфору залежно від умов реакції виявилися значною мірою третинними. Вторинну або третинну природу хлоридів можна виявити в камфені, як і у серії Фенхена [8], шляхом визначення швидкості дегалогенізації за умов впливу спирту. Визначити калій при кімнатній температурі також завдання непросте: поки третинні хлориди реагують за кілька хвилин, вторинним для цього потрібні дні та тижні. Коли науковці застосували цей метод до камфеніллілхлориду, вони виявили, що він реагує

надзвичайно повільно, роблячи його повністю вторинним. Перегрупування у зазначеному вище напрямку не відбувається під дією пентахлориду фосфору.

Якщо камфенілхлорид омити вапном, то результат не є рівномірним продуктом, а скоріше спиртовою сумішшю, яка при окисленні перманганатом дає апокамфер, апофенхокамфер – кислоту та камфенілон. Таким чином, продукт омилення складається з α -фенхокамфору, β -фенхокамфору та камфенілолу. Фракційною кристалізацією продукту омилення був виділений α -фенхокамфорол з температурою плавлення 125-126° (фенілуретан, т. пл.: 115-116°). Оскільки омилення проводилося при низькій температурі (60-70°), перегрупування неможливе. Отже, так званий камфенілхлорид не є нормальним похідним камфенілолу. Скоріше, він був створений за рахунок зміни структури вуглецю і складається здебільшого з апоборнілхлориду (α -фенхосамфорилхлориду).

Вчені Комппа і Хассельштрот проводили омилення апопоциклічного хлоргідрату вапном, кристалічним вторинним спиртом (т. пл.: 85,5-86,5°), який під час окислення давав апокамфору кислоту та нечистий α -фенхокамфорон, і тому вважався стереоізомерним α -фенхокамфоролом. Коли ця реакція повторювалася з дещо більшими кількостями, вони також отримували спирт, який плавився сирим при 85-95°, але все-таки давав апофенхокамфору кислоту при окисленні іншої апокамфоруної кислоти. Таким чином, вийшла суміш α - та β -фенхокамфору, з якої фракційною кристалізацією виділяли α -фенхокамфорол (т. пл.: 125-126°), який виявився ідентичним спирту, отриманому з хлориду камфенілолу. Фталат цього спирту (т. пл. 168-169°) дав із фталатом (т. пл. 166,5-167,5°) α -фенхокамфору спирт, отриманий лужним відновленням кетону. Отже, спирт, отриманий з апоциклічного хлоргідрату та камфенілхлориду, не є ідентичним, але, як припускали Комппа та Хассельштрот, є стереоізомерним з α -фенхокамфоролом і тому його слід називати α -ізофенхокамфоролом. Після ретельного очищення від фталату було виявлено, що його температура плавлення становить 132-133°C.

Попередньо науковці встановили малоімовірним, що камфенілол зазнає звичайного перегрупування Вагнера під впливом бісульфату калію, чітко розрізняючи вагнерове перегрупування, ідентичне ретропінаколіновому перегрупуванню, і зміну скелета, яка є трициклічною. Проміжний продукт було отримано та підтверджено.

П. Ліпп і Даніельс з «Камфенілхлориду» відщепили хлорид водню з фенолатом калію за Рейхлером і тим самим отримали апоборнілен як основний продукт, тому вони вважали неправильність попереднього припущення доведеною. Порошкоподібний бісульфат, а не відщеплений HCl від «камфенілхлориду». Немає паралелі між цими двома випадками, оскільки, як підкреслюють Ліпп і Даніельс, склад «камфеніленів» дуже залежить від способу представлення. По-друге, слід підкреслити, що Ліпп і Даніельс припускали, що отримали справжній камфенілхлорид у чистому вигляді, тоді як «камфенілхлорид», як було пояснено вище, насправді складається по суті з α -фенхокамфорилхлориду. α -фенхокамфорилхлорид

вводять для усунення HCl, наприклад з амілатом галію. Тому в цілому спостереження Ліппа і Даніельса не містили нової інформації.

Що стосується ізомеризації камфенілолу пентахлоридом фосфору до α -ізофенхокамфолхлориду, це можна пояснити або вагнеровою швидкістю перегруповання, або перегрупованням через трициклічний проміжний продукт. Тому Комппа і Німан виступили за остаточний варіант, згідно з яким механізм реакції повинен був виражатися за схемою 1.6:

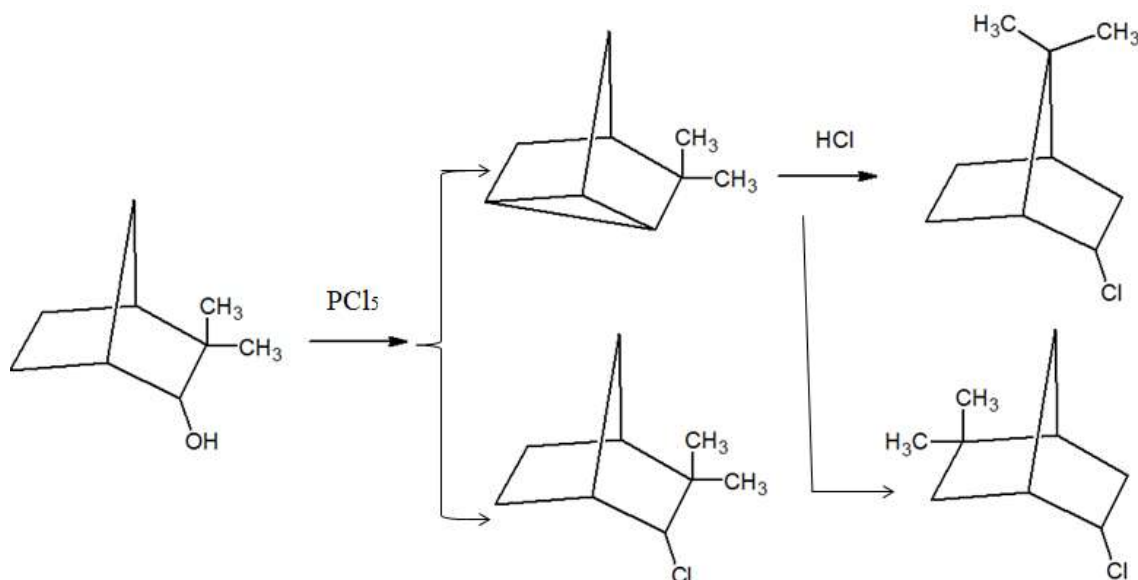


Схема 1.6

Науковці мотивували свою позицію таким чином:

а) апоцикли утворюють проміжний продукт у реакції, це, мабуть, тому, що вона утворює хлоридну суміш у складі HCl, яка дуже сильно нагадує «камфенілхлорид» як якісно, так і кількісно камфенілол був створений без перегруповання;

б) особливу увагу слід приділити наявності хлориду β -фенхокамфорилу в хлоридній суміші. Його утворення вже не можна пояснити перегрупованням Пінакоха хлориду каніфенілілу за Вагнером, але β -фенхокамфорилхлорид може бути отриманий дією хлориду водню на апоцикли;

в) Ліпп і Даніельс стверджують, що в реакції вищезазначеного виду трициклічні структури ніколи не виступають як проміжні продукти. Згадані автори покладаються лише на механізм реакції при переході від борнеолу до камфену, і в цьому випадку трициклічні сполуки не повинні бути інтерпретовані, як проміжні. На погляд дослідників, цей окремий випадок жодним чином не дозволяє узагальнити, швидше механізм реакції угледневого утворення може відрізнитися від конкретного випадку. Вугледневий циклофенхен, отриманий з фенхолу дією бісульфата калію, при нагріванні до температури кипіння, тобто при тих же або навіть більш м'яких умовах, ніж у разі зневоднення, кількісно перетворюється в ненасичені фени; при взаємодії із фосфорною кислотою вона забезпечує метилсантен. Тойвонен також показав, що дія на циклофенхен викликає

реакцію з підвищенням температури, утворюючи метиловий сантен або продукт полімеризації залежно від умов.

Хід реакції камфенілол \rightarrow «камфенілілхлорид» \rightarrow сантен ускладнюється появою α -ізофенхокамфорилхлориду (та 9-фенхокамфорилхлориду) як проміжного, як уявлялося раніше. Можна заперечити, що сантен походить від справжнього хлориду камфенілілу, який також присутній у хлоридній суміші. Однак мала кількість хлориду камфенілілу не має відношення до кількості сантена, фактично отриманого в результаті виведення HCl. Крім того, Рузика та Лібл показали, що і α -, і β -фенхокамфорол дають сантен під час зневоднення.

Нарешті, що стосується думки Сніттера, що камфенілен – це рівномірний вуглеводень і має структуру (4), яка суперечить правилу Бредца, то ця думка, як сама по собі є дуже мало ймовірною (рис. 6). Проте вона була підтверджена висновками Комппа і Німана стосовно складу та конфігурації «камфенілхлориду».

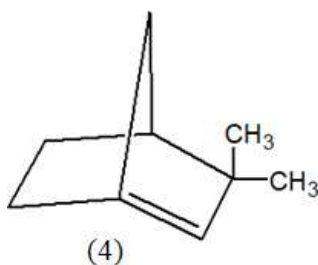


Рис. 1.6

Як показано, 4-метил-камфенілол також зазнає плавного перегрупування при відщепленні води, завдяки чому гомологічний 1-метил-сантен може бути виявлений у продукті зневоднення, як і хлорид 4-метил-камфенілол в рамках цього дослідження. Ретельно миючи «4-метил-камфенілілхлорид», дослідники отримали d, 1-епіборнеол як основний продукт (т. пл.: 179-181°C), який давав d, 1-камфору кислоту під час окиснення. Необхідно подіяти пентахлоридом фосфору для зміни карбонового каркаса, яка по суті призводить до утворення епіборнілхлориду (Схема 1.7):

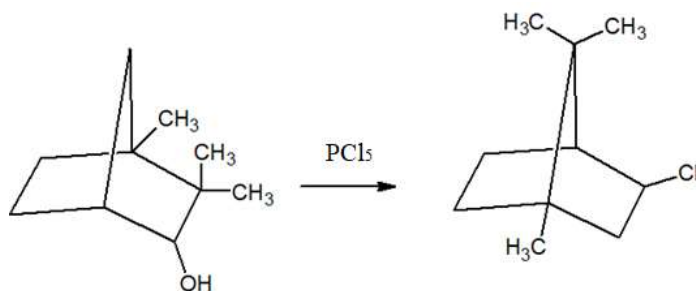


Схема 1.7

На жаль, невелика кількість доступної речовини не дозволяла Комппа та Німану вивчити будь-які інші продукти перегрупування, які можуть бути

присутніми, але, ймовірно, реакція протікає повністю аналогічно реакції камфенілолу.

1.2. Енантіоселективний синтез

Ще один з цікавих представників похідних камфори – це 4-метилкамфори, про енантіоселективний синтез якої писали Т. Мані та М. Палм у 1993 р. [9]

Взаємодія (-)-2-метиленборнана (7) (Схема 1.8), отриманого з (+)-камфори (1), із 45% HBr / HOAc призводить до перегрупування Вагнера-Меєрвейна та утворення 4-метилізобомілброміду з виходом 80-90%. Енантіоселективну чистоту 4-метилізобомілброміду визначали шляхом перетворення в (+)-4-метилізоборнеол (5) і (-)-4-метилкамфору (3) (Рис. 1.7).

Дослідження ряду дослідницьких груп показали, що (+)-камфори (1) або (-)-камфори (ent-1) та відповідні похідні можуть бути використані як проміжні енантіоселективно чисті речовини при синтезі стероїдів та терпеноїдів. Що стосується синтезу стероїдів, то вони проілюстрували універсальність (+)-9,10-дибромокамфори (2) та (ent-2) як енантіоселективно чистих проміжних сполук при синтезі кільцевої системи C, D та блоку бічного ланцюга в цих сполуках (Рис. 1.7).

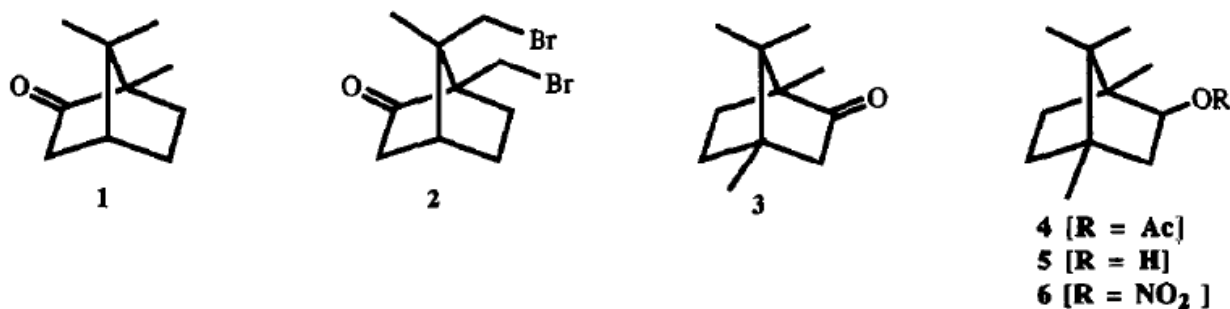


Рис. 1.7

Поширення цієї хімії до (-)-4-метилкамфори (3) та її енантіомеру (ent-3) повинно бути можливим і може забезпечити енантіоселективно чисті проміжні сполуки для синтезу тритерпеноїдів типу ланостану та евфану. Однак останні дослідження показали, що жоден із опублікованих синтетичних шляхів до 4-метилкамфори через 4-метилізоборнілацетат (4), 4-метилізобомеол (5) або 4-метилізобомілнітрат (6) не забезпечує енантіоселективну чистоту (Рис. 1.7).

Загальне пояснення механізму цих експериментальних результатів ґрунтується на припущенні, що опубліковані синтетичні шляхи до проміжних сполук (4)-(6) включають проміжний карбокатион (10) (Схема 1.8), який може перегрупуватися двома альтернативними способами. По одному шляху (А, Схема 1.8) перегрупування Вагнера-Меєрвейна (10) з подальшим додаванням ацетату, нітрату або води до карбокатиону (11) забезпечує (+)-4 метилізобомілацетат (4) або відповідний спирт (5) або селітра (6). В альтернативному шляху (В, Схема 1.8) карбокатион (11) зазнає

6,2-гідридного зсуву з подальшим додаванням ацетату, води або нітрату для отримання (-)-4-метилізобомілацетату (ent-4) або відповідного спирту (ent-5) або нітрату (ent-6). Таким чином, здавалося очевидним, що синтез енантіоселективно чистої метилкамфори з 2-метиленборману (7) може бути здійснений тільки шляхом 6,2-гідридної зсуву (В, Схема 1.8), що призводить до енантіомерної суміші. Однак кілька останніх спроб досягти цієї мети шляхом оброблення С(5)-заміщених похідних 2-метиленборману HOAc / H₂SO₄ були невдалими.

В результаті цього збою науковці перевірили звіти літератури, які описують значимі дослідження щодо отримання карбокакатіонів біцикло[2.2.1]гептилу. Класичні дослідження Робертса, Вінштейнта та їх колег показали на відносну схильність карбокатионів норборнілу до перегрупування Вагнера-Меєрвейна та до 6,2-гідридного зсуву, на яку можуть впливати умови реакції.

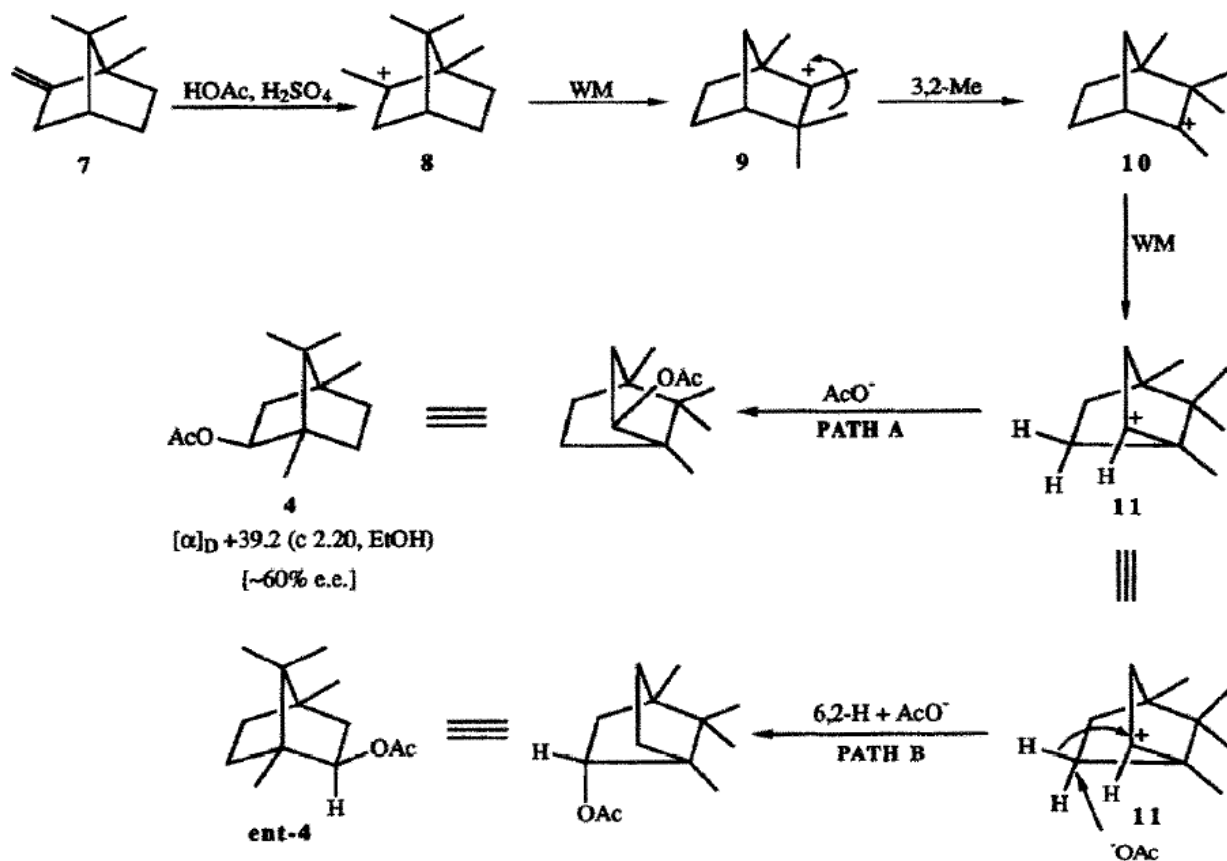


Схема 1.8 (WM = Wagner-Meerwein rearrangement; 3,2-Me = exo-3,2-methyl shift; 6,2-H = endo-6,2-hydride)

З результатів численних досліджень очевидно, що карбокакатіон біцикло[2.2.1]гептилу (11, Схема 1.8), отриманий перегрупуванням Вагнера-Меєрвейна, може або реагувати безпосередньо з нуклеофілом (А, Схема 1.8), або зазнавати 6,2-гідридного зсуву з подальшою реакцією з нуклеофілом (В, Схема 1.8), отриманим перегрупуванням Вагнера-Меєрвейна, може або реагувати безпосередньо з нуклеофілом (А, Схема 1.8), або зазнати 6,2-гідридного зсуву з подальшою реакцією з нуклеофілом (Б, Схема 1.8). В даних випадках відносна швидкість цих реакційних шляхів відображається

на енантіоселективній чистоті продукту, і існує достатня кількість доказів, що підтверджують думку про те, що це частка енантіомерів (тобто відносна швидкість реакції карбокатіону з нуклеофілом проти швидкості 6,2-гідридного зміщення).

Особливо актуальними для енантіоселективного синтезу 4-метилкамфори (3) (Рис. 1.7) є уявлення про перетворення 1-хлоркамфену (12) у продукти, (13)-(15), енантіоселективна чистота яких помітно залежала від умов реакції (Схема 1.9).

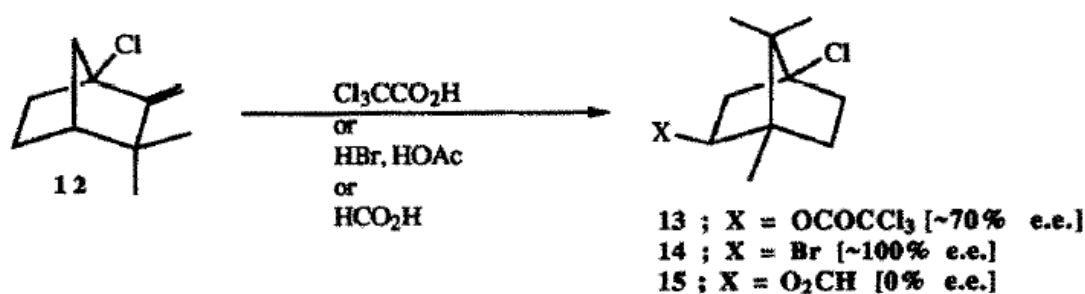


Схема 1.9

Причина енантіоселективної чистоти продуктів, отриманих з 1-хлорокамфену (12), раніше не була пояснена. Однак доцільно припустити, що ці перегрупування включають проміжний карбокатіон (16; Схема 1.10), який може або реагувати безпосередньо з нуклеофілом (шлях А), або піддаватися 6,2-гідридному зсуву, реагуючи з нуклеофілом (шлях В, Схема 1.10). Крім того, відносні швидкості цих двох процесів впливають на енантіоселективну чистоту продуктів. Однак особливе значення має спостереження, що взаємодія 1-хлоркамфену (12) із 45% HBr / HOAc забезпечує енантіоселективно чистий 4-хлороізоборнілбромід (14). Таким чином, здається, що в цій реакції нуклеофільний бромід-аніон взаємодіє із проміжним карбокатіоном (16), перш ніж він може здійснити 6,2-гідридний зсув.

Подібність між інтемедіатами (11) (Схема 1.9) та (16) (Схема 1.10) привела до вивчення перебудови (-)-2-метилборнанау (7) у присутності 45% HBr / HOAc і, як результат, науковці встановили (Схема 1.11), що обробка (7) цим реагентом протягом 5 хвилин при кімнатній температурі дає 4-метилізоборнілбромід (17) з виходом 80-90%.

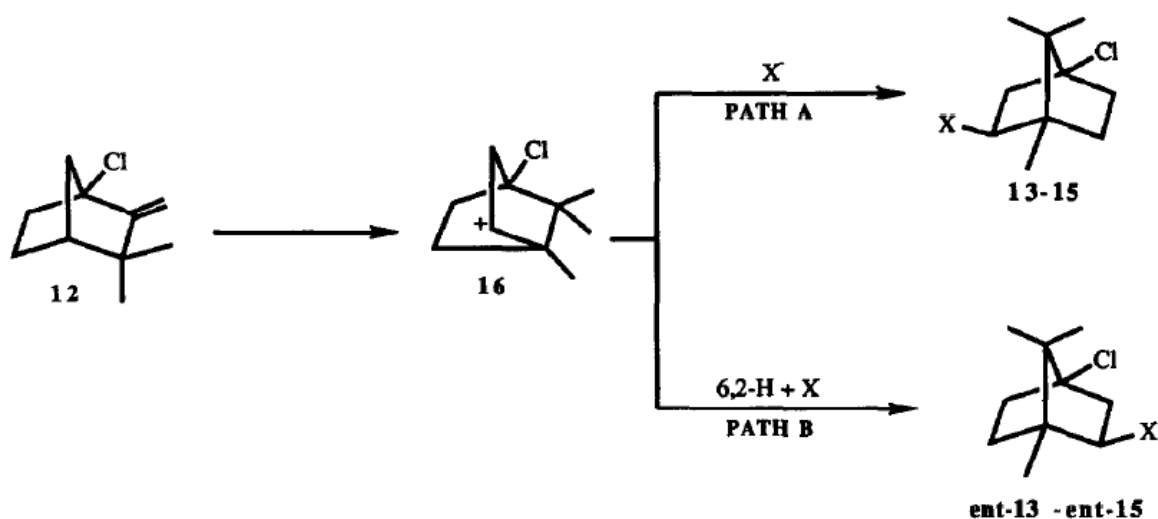


Схема 1.10

Енантіоселективну чистоту цієї сполуки визначали шляхом перетворення сполуки (17) у суміш (+)-4-метилізорборнеол (5) та 4-метилборнеол (18). Відокремлення (5) від його енантіомеру (18) здійснювалося колоночною хроматографією, а спектроскопічні характеристики (5) були ідентичними тим, які раніше були записані для енантіоселективно чистого 4-метилізорборнеолу (5 + ent-5).

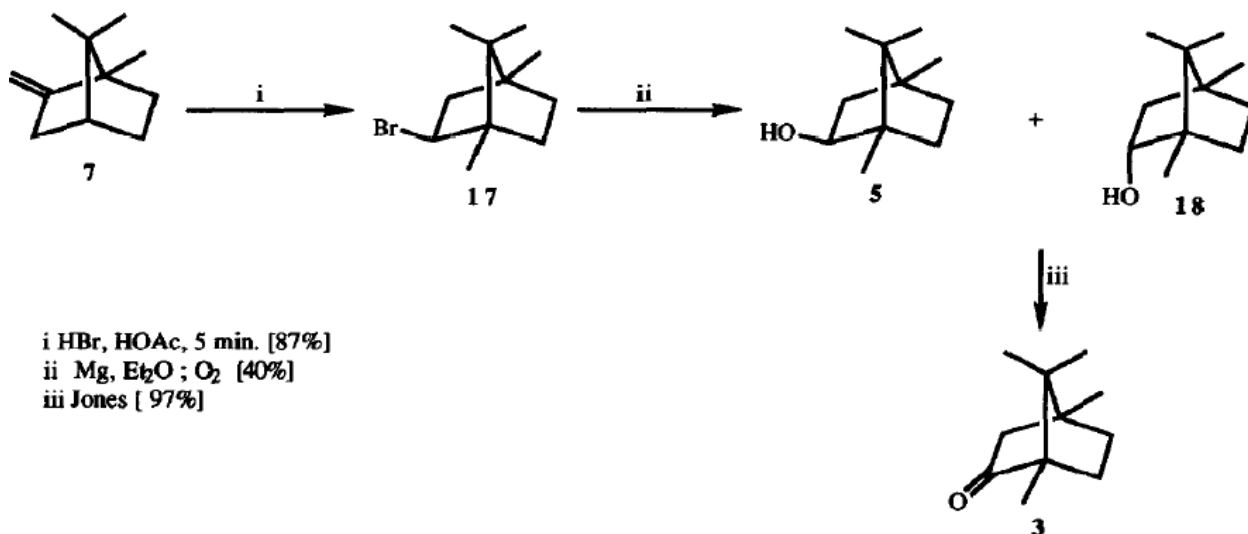


Схема 1.11

Наявність енантіоселективно чистої 4-метилкамфори (3) дала науковцям можливість оцінити потенціал цієї сполуки та її енантіомеру як синтетичних вихідних речовин кільцевої системи C, D з ланостану та тритерпеноїдів еуфану, і дослідження в цій області ведуться до сих пір. Крім того, будуть зроблені спроби збільшити вихід (40%) при перетворенні 4-метилізорборнілброміду (17) в суміш (+)-4-метилізорборнеол (5) і 4-метилборнеол (18) (Схема 1.11).

1.3. Галогенпохідні камфори та її аналогів

Різноманітні хлорпохідні норборнану досліджували у 1954 р. Дж. Робертс та Ф. Джонсон [10].

Ендо-цис та транс-5,6-дихлоронорборневи отримують за допомогою відповідного додавання цис- та транс-дихлороетилену до циклопентадієну. Стереохімія була підтверджена дослідженнями дипольного моменту. Цис-дихлорид був інертним до гідролізу, тоді як транс-ізомер гідролізувався до 3,5-дигідроксинторцикліну. Гідрування ізомерів дихлориду дало ендоцис- та транс-2,3-дихлоронорборнани. На відміну від очікувань, заснованих на переважній транселімінації галогеніду водню, насичений цис-дихлорид виявився дегідрогалогенатом дещо менш легким, ніж транс-ізомер, хоча реакція була повільною в обох випадках. Обидва ізомери давали однаковий продукт дегідрогалогенізації, 2-хлоронорборен, структуру якого підтверджували окисненням цис-циклопентану-1,3-дикарбоксилату і гідролізом до норкамфори. Хлорування норборнену при -75°C дало хлорид нортрициклілу та син-7-екзо-2-дихлоронорборнану. Структура останнього була визначена (на відміну від екзо-цис-2,3-дихлорнорборнану) через відносну інертність сполуки до дегідрогалогенізуючих реагентів. Ендо-цис-5,3-дихлоронорборнан не легко гідролізується, але транс-2,3-дихлоронорборнан і син-7-екзо-2-дихлоронорборнан гідролізують до анти- та син-7-екзо-2-норборнеолу, відповідно.

Син-ізомер також був отриманий додаванням до норборнену гіпохлорної кислоти. Структури хлорних спиртів впливають із способів їх утворення та окислення до хлорвмісних дикарбонових кислот, які, як вважалося, відповідно, транс- та цис-2-хлор-цис-циклопентан-1,3-дикарбонові кислоти. Ці кислоти відрізнялися від транс- і цис-4-хлор-цис-циклопентил-1,3-дикарбонової кислоти, одержаної окисненням екзо- та ендо-дегідронорборнільних хлоридів відповідно. Призначення «син» та «анти» конфігурацій кетонам було підтверджено вимірюванням дипольного моменту. Син- та анти-хлоргідрини були перетворені піролізом їх складних ефірів карбонової кислоти з низьким виходом у син- та анти-7-хлоронорборнени. Хлорові спирти також окислювалися до відповідних кетонів, анти- та син-7-хлоронокарфори. Кожна з останніх речовин при гідруванні давала ту саму сполуку, 7-хлоронорборнан.

До недавнього часу про хімію віцінально-цис-аліциклічних дихалідів було відомо мало, і в даний час дослідження стосувалося синтезу таких сполук шляхом додавання належним чином заміщених етиленів до циклопентадієну за шляхами, викладеними Альдером і Рікертом [11]. Спочатку планувалося вивчити швидкість та механізми реакцій елімінації таких сполук, але, зважаючи на недавні елегантні дослідження професора Крістоля та його співробітників щодо подібних речовин, ця мета була відмовлена на користь більш загального дослідження хімії заміщених хлором норборнанів (біцикло [2.2.1] похідних гептану, Рис. 1.8).

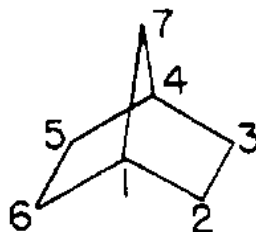


Рис. 1.8

Насичений транс-дихлорид (VII) повільно гідролізується при кипінні з водою з отриманням твердого хлорогідрину (VIII). Цей хлорогідрин, очевидно, не був транс-2-гідрокси-3-хлоронорборнасі, коли окиснення перманганатом давав тверду дикарбонову кислоту, нейтральний еквівалент та елементарний аналіз відповідали хлорциклопентандикарбоновій кислоті (Схема 1.12). Тут передбачається, що хлорогідрин (VIII) має структуру анти-7-хлор-екзо-2-норборнеол і утворюється за допомогою неklasичного хлору, заміщеного катіоном «норборнонію» (IX), що є результатом сольволізу екзо-хлориду (VII), як показано в наступній послідовності реакцій.

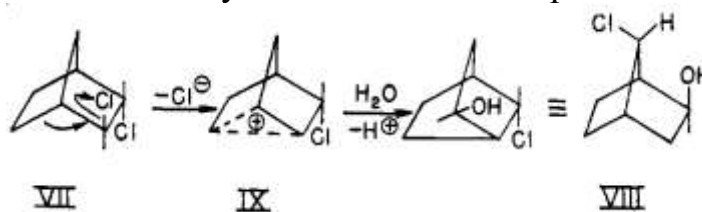


Схема 1.12

Відомо, що норборнен реагує з н-пентанхлоридом при температурі -75°C , утворюючи два продукти у приблизному співвідношенні від 5 до 3. Продукт з нижчою температурою кипіння вважався 2-хлоронорборненом, оскільки при гідролізі він давав нормофор. Речовина з більш високою температурою кипіння являла собою невідомий раніше насичений дихлорид, структуру якого не було визначено. Підготовка Шмерлінга була повторена в рамках цього дослідження, щоб визначити, чи були його продуктами 2-хлоронорборн та транс-2,3-дихлорборборнан, отримані в цій роботі. Було виявлено, що «2-хлорнорборнен» є насправді нортрициклілхлоридом і був ідентифікований шляхом порівняння його інфрачервоного спектру з спектром аутентичного зразка.

Припускається, що хлоронорборнільний катіон (XII) утворюється на повільній стадії реакції і тут призначається хлор у конфігурації ехо, оскільки введення хлору таким чином сприяло б утворенню неklasичного катіону, катіону (XII) є стереоізомером (IX) (Схема 1.13). Відповідно до звичайної стереоспецифічної поведінки норборнільного катіону, другий хлорид-іон, що атакує С-1 або С-2 (XII), повинен приймати екзо-конфігурацію.

Дихлорид Шмерлінга (XI) не був легко дегідрогалогенізований при температурі зворотного холодильника 20%-ним гідроксидом калію у метанолі протягом 30 годин. Більша частина вихідного дихлориду була відновлена, і виявилось, що утворюється лише дуже мала кількість ненасиченого матеріалу.

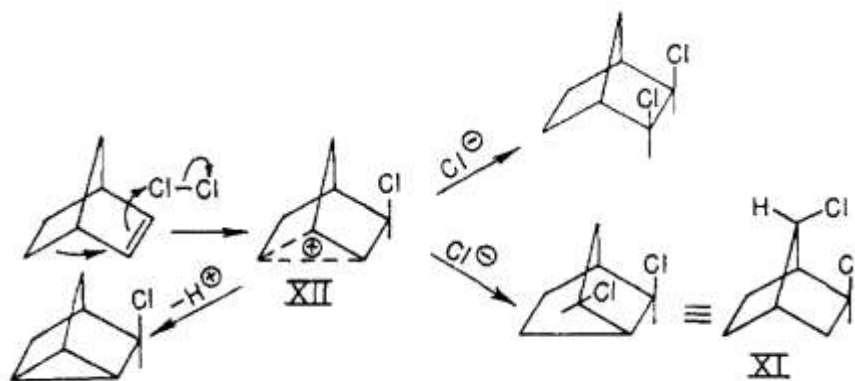


Схема 1.13

Діхлорид вступав у реакцію з цинком при кип'ятінні ацетаміду зі зворотнім холодильником, і, хоча, здавалося, в результаті з'явився деякий ненасичений продукт, в продукті реакції не було жодних доказів норборнену. Оскільки (XI) не був дегалогенований норборненом з цинком і не дегідрогалогенату давав значну кількість 2-хлорнорборнену, йому було присвоєно структуру син-7-екзо-2-дихлорнорборнан на перевагу екзо-цис-2,3-дихлорнорборнану.

Син-7-екзо-2-дихлорнорборнан (XI) (Схема 1.13) повільно гідролізується до хлоргідрину, що доказує його інфрачервоний спектр та похідні відрізняються від продукту гідролізу (VIII) транс-2,3-дихлорнорборнана (VII) (Схема 1.12). Хлоргідрин, похідний від 2,7-дихлориду, явно не був 2-гідрокси-3-хлорнорборнаном, оскільки він, як і хлоргідрин (VIII), давав при окисненні хлородикарбонову кислоту, яка з нейтрального еквівалента, аналізу та способу утворення була присвоювали структуру цис-2-хлор-цис-циклопентану-1,3-дикарбонової кислоти. Кислота відрізнялася від хлородикарбонової кислоти, отриманої в результаті окиснення хлоргідрину (VIII) (Схема 1.12). Утворення хлоргідрину, відмінного від хлоргідрину (VIII), слід очікувати при гідролізі дихлориду (XI) (Схема 1.13), якщо неklasичний катіон є першим проміжним продуктом і згодом реагує з водою у 2-му положенні. Значну підтримку цього механізму надає спостереження, що хлоргідрин отримується безпосередньо шляхом додавання до норборнену гіпохлорної кислоти.

Невелика ймовірність того, що атоми хлору в хлоргідрині (VIII) (Схема 1.12) були розташовані в 5-му або 6-му положенні, повністю відпадає, враховуючи, що хлорциклопентандикарбонові кислоти, одержані окисненням хлоргідринів, відрізняються від цис- та транс-4-хлороцис-циклопентан-1,3-дикарбонових кислот, одержаних окисненням екзо- та ендодегідронборнілхлоридів (XIV) та (XV) відповідно (Схема 1.14). Єдиними можливостями для структур хлоргідринів є (VIII) (Схема 1.12) та хлорнорборнеоли виду (XVI) та (XVII) (Рис. 1.9).

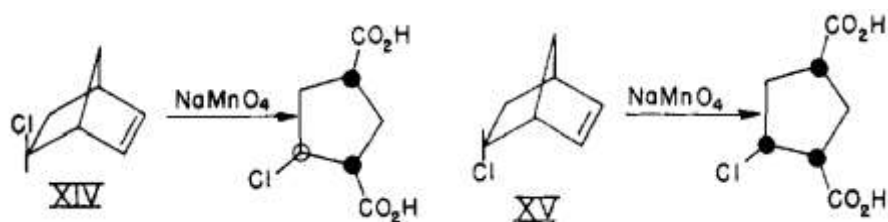


Схема 1.14

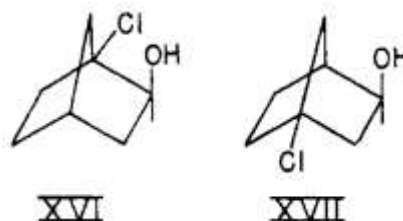


Рис. 1.9

Очевидно, що обидва хлорогідрини не можуть бути ідентифіковані зі структурами (XVI) та (XVII) (Рис. 1.9), оскільки вони окислюються до різних хлорциклопентан-1,3-дикарбонових кислот. Таким чином, обидва хлорогідрини можуть мати хлор у положенні 7 або один з них може мати хлор у 1-му положенні, а інший у 7-му положенні. Остання альтернатива була виключена наступним чином. Піроліз 2-нафтоатів хлорогідринів (VIII) (Схема 1.12) дав два різних хлоронорборна, кожен з яких був забруднений невеликою кількістю хлориду нортрициклілу. Каталітичне гідрування хлоронорборненів дало однаковий насичений хлоронорборен від кожного. Отримання однієї хлорної сполуки за рахунок відновлення двох різних хлоронорборнів можливе лише в тому випадку, якщо хлор розташований у 7-му положенні кільцевої системи норборнана. Можливість перебудови в піролізі нафтоатів повністю виключається для син-7-хлоронорборнену, оскільки при окисненні він отримував той самий хлороциклопентан-1,3-дикарбонову кислоту, який отримували при окисненні вихідного хлорогідрину.

Теоретичні значення для дипольних моментів хлоркетонів були розраховані (Схема 1.15), використовуючи 2,95 D (камфора) та 2,08 D (циклопентилхлорид) як відповідні карбонільні та вуглеклористі вектори, вставляючи їх в певні формули.

Якщо ϕ і θ рівні відповідно 30 і 60°, обчислені моменти син- та антикетонів становлять відповідно 4,29 і 1,55 D (Схема 1.15).

Ці значення не дуже узгоджуються з експериментальними даними, наведеними, які суттєво ближче один до одного. Невідповідність обґрунтовано виникає із значень, припущених для ϕ та θ . Стеричні перешкоди між 7-м хлором та вуглецем та воднем кільця, безумовно, становлять кут θ дещо більше, ніж 60°, очікуваних для чотиригранного вуглецю. Крім того, деформація кільця у 2-му положенні робить ϕ істотно більше 60°. Збільшення на θ та / або ϕ над значеннями, припущеними в

обчисленнях, як правило, зближує обчислені моменти та краще узгоджується з експериментальними показниками (Схема 1.15).

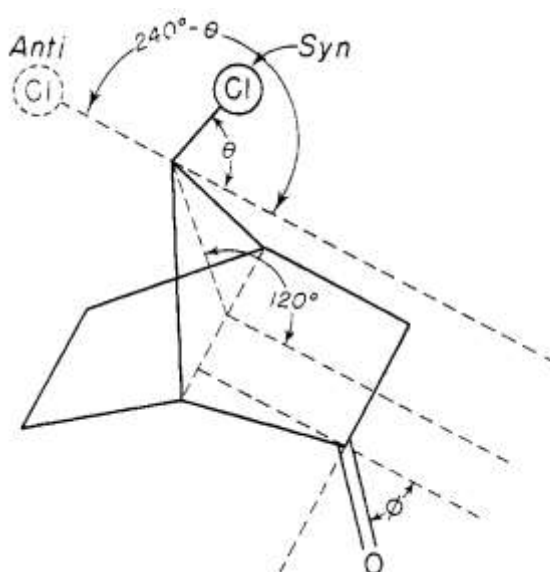


Схема 1.15

Попередні результати показують, що син-7-хлоронорборнен та 7-хлоронорборнан є винятково неактивними порівняно з циклопентилхлоридом у 80% етанолі. Недостатня реакційна здатність може бути пов'язана зі стеричним пригніченням гіперкон'югації катіонного вуглецю в 7-му положенні з 1-го і 4-го атомів водню (такий резонанс передбачав би форми, що порушують правило Бредта) та / або збільшення кутової деформації при переході від хлориду до катіона.

Тричленні вуглецеві кільця здавна легко взаємодіють з електрофілами. Відомо велику кількість міжмолекулярних реакцій, в яких було досягнуто відкриття кільця галогенами, іонами ацилію та протонами. Протоновані циклопропани також були встановлені як проміжні речовини в ряді реакцій іонізації н-пропільних похідних. [12]

Приклади внутрімолекулярних взаємодій циклопропан-електрофіл забезпечуються добре встановленою стабільністю катіонів циклопропілкарбінілу, 1-циклопропілвінілу та гомоциклопропілкарбінілу. Хоча циклопропанові кільця часто вважаються проміжними між одинарними та подвійними зв'язками у багатьох типах хімічної поведінки, вони в деяких випадках реагують ще швидше з електрофілами, ніж подвійні зв'язки.

Інтуїтивно зрозуміло, що порівняно легко передбачити найбільш сприятливий підхід електрофіла до подвійного зв'язку. Якщо припустити, що атака відбувається в області найвищої електронної щільності в підкладці, здається розумним, що електрофіл наблизиться перпендикулярно (вісь z, Схема 1.16), а не до площини молекули (вісь x або y, Схема 1.16), оскільки останній підхід включає стеричні втручання з боку вінілових атомів водню, а також прив'язку до області, в якій на заповненій π молекулярній орбіталі є вузол.

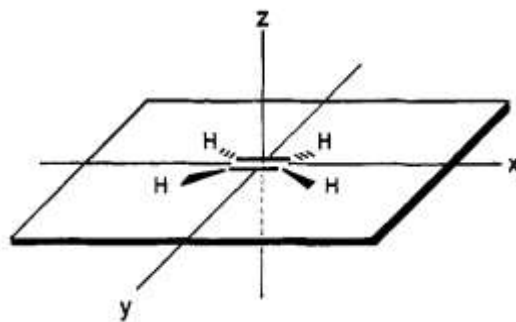


Схема 1.16

Однак ситуація з циклопропаном є менш зрозумілою. Два крайніх напрямки електрофільного підходу спрямовані до "грані" кільця (z вісь z, Схема 1.17) або до «краю» кільця (вісь y, Схема 1.17). Модель Уолша циклопропана (Схема 1.18) передбачає відносно високу щільність електронів в обох місцях, перше пов'язане з орбіталями sp^2 , спрямованими до центру кільця, а остання пов'язана з p-орбіталями на периферії кільця.

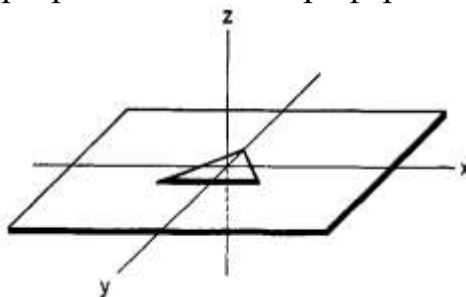


Схема 1.17

Ряд теоретичних досліджень передбачають, що атака на циклопропанове кільце явно менш сприятлива, ніж інші способи наближення. Проте тестування цих прогнозів породило суттєві суперечки.

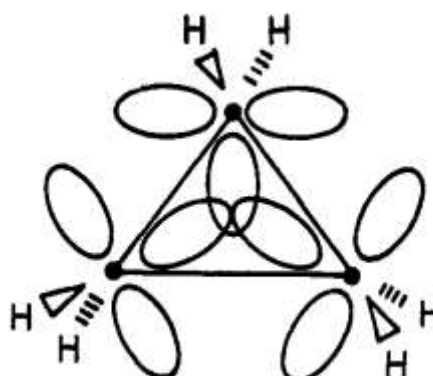


Схема 1.18

Найбільш енергійний з них зосереджений навколо структури протонованого нортрициклону (2), який, в принципі, може бути породжений бімолекулярною реакцією нортрициклону (1) та H^+ , або альтернативно сольволизом норборнільних похідних (3) (Схема 1.19).

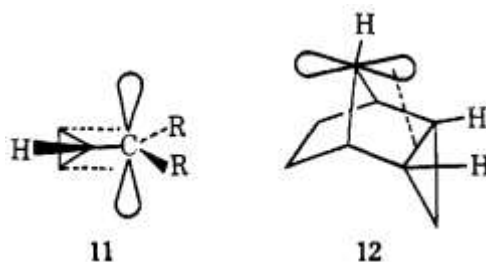


Рис. 1.11

Узагальнені вище дослідження дали велику кількість інформації про циклопропан-електрофільні комплекси, пов'язані з краєм та кутом. На початку дослідження було доступно дуже мало експериментальної інформації щодо циклопропанів, що утворюють комплекси. Тому для того, щоб вивчити такі проміжні продукти та порівняти їх хімічну поведінку з аналогами, що утворюють комплекси краєм, науковці розпочали роботу, про яку згадувалось раніше.

Через тенденцію гнучких систем до вибору крайових чи кутових комплексів на початку дослідження було зрозуміло, що для забезпечення взаємодії електрофілу з лицевим кільцем циклопропану дослідникам доведеться вбудувати обидві компоненти в структуру досить жорстко, щоб допускати лише таку взаємодію. Однією з небагатьох карбоциклічних систем, що володіє відповідною симетрією та жорсткістю, є 4-нортрицикліл (13) (Рис. 1.12).

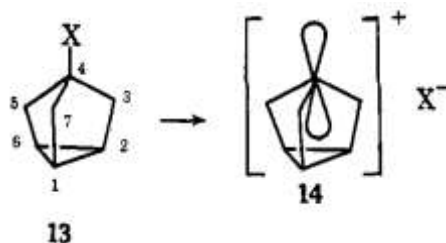


Рис. 1.12

Іонізація субстрату, такого як (13), обов'язково повинна генерувати іон карбонію, в якому порожня р-орбіталь розташована безпосередньо над лицьовою частиною кільця. Крім того, атом 4 вуглецю в (13) розташований лише на 2,08 Å від площини кільця, що забезпечує можливість перекриття порожньої р-орбіталі на С-4 в (14) принаймні триразово-симетричною комбінацією sp^2 -орбіталі в тричленному кільці. Якби ця взаємодія була стабілізуючою, можна було б очікувати, що похідні (13) піддаються сольволізу швидкими темпами відносно відповідних модельних систем. Якби взаємодія була менш сприятливою, швидкість сольволізу (13) була б повільнішою, і порівняння цієї швидкості з моделлю могло б дати кількісну оцінку несприятливості взаємодії.

Відповідно, було поставлено за мету приготувати і сольволізувати молекули, пов'язані з (13) (Рис. 1.12). Науковці зважилися на 4-трициклісульфонати, такі як (23), оскільки 4-трицикленкарбонова кислота (20) була відомою сполукою (13), і вони вважали, що група карбонових кислот легко може бути перетворена в сульфоксильну функцію без скелетних збурень (Схема 1.20). Їм не вдалося перетворити енантіоселективно чисту суміш 2-етиніл борнеолу в 4-ацетилізорборніл формату Рупа в достатній кількості, щоб зробити синтетичний метод на основі цього проміжного можливим.

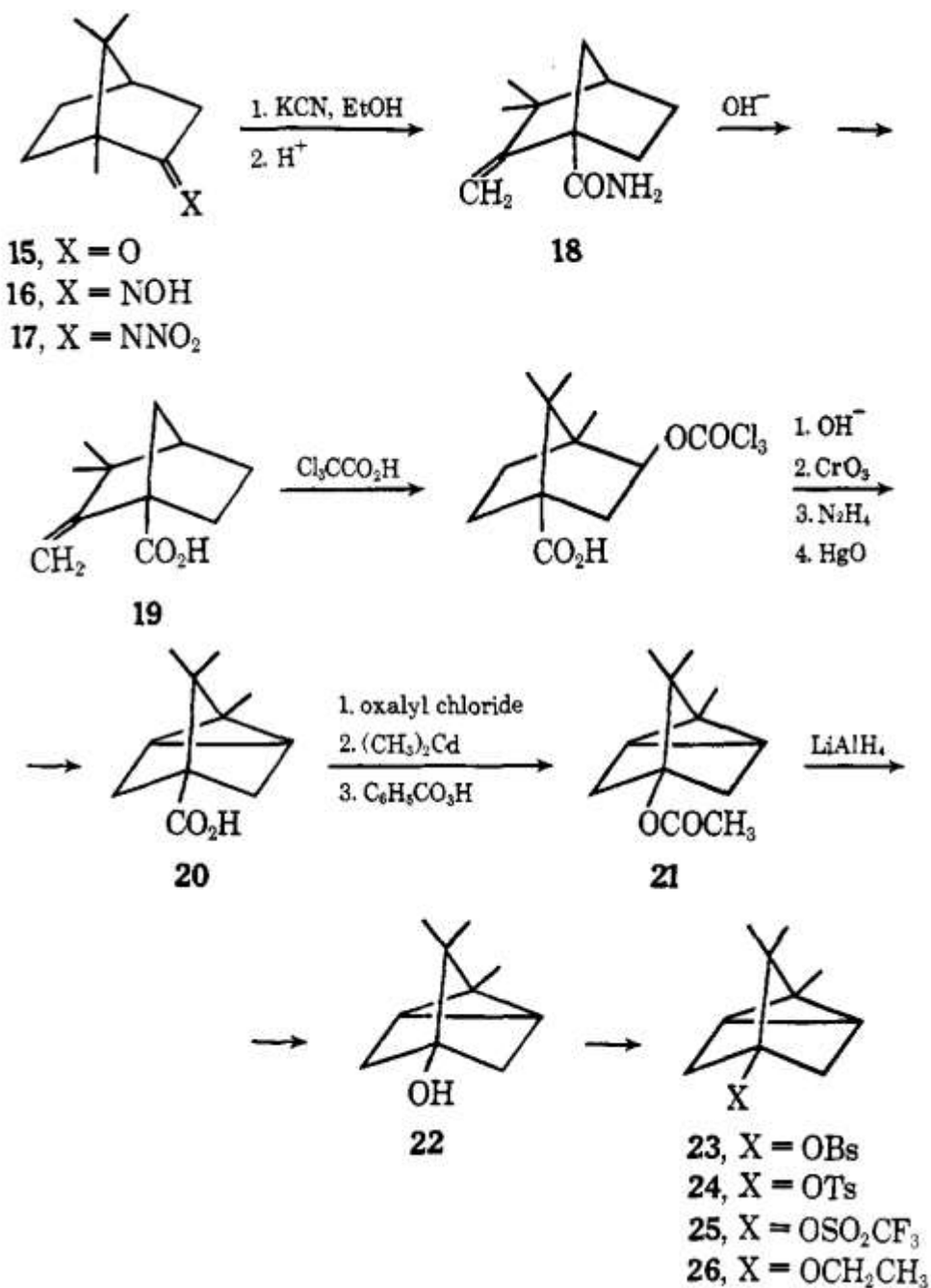


Схема 1.20

Першою метою було синтезувати камфен-1-карбонову кислоту (19). Відомо, що азотна кислота перетворює камфороксим (16) у камфорнітримін (17), структура якого однозначно встановлена. Ця реакція, яка, як видається,

застосовна лише до певних терпеноїдних та стероїдних оксимів, може протікати як шляхом початкового N-, так і O-нітрування. Походження інтенсивного фіолетового забарвлення в ефірному шарі під час цієї реакції не ясно. Однак, коли реакцію проводять із використанням оцтової кислоти як розчинника та джерела кислоти, цей колір є лише тимчасовим.

Перетворення камфорнітриміну в камфен-1-карбоксамід (18) досягається в двоступеневому процесі, що включає атаку іона ціаніду при C₂ (17); утворена сіль розкладається надлишком мінеральної кислоти, отримуючи безпосередньо сполуку (18). Виділення газу супроводжувало другу стадію цієї реакції, і він був визначений як оксид азоту за допомогою мас-спектрометрії високої роздільної здатності, жоден інший газ не виділявся у порівняльній кількості (Схема 1.20).

Перетворення камфена-1-карбонової кислоти (19) у похідне ізоборнеол-4-карбонової кислоти здійснювали за допомогою трихлороцтової кислоти. Це досягається початковою протонуванням групи екзометилу в (19) з подальшим зміною метилу з положення 3 у положення 2, перестановкою Вагнера-Меєрвейна та утриманням розчинника під термодинамічним контролем. Омилення та окислення до відповідного кетону досягалося стандартними реакціями. Перетворення кетону в (20) було здійснено з помірним, хоча відтворюваним виходом шляхом розкладання його гідразону оксидом ртуті. Структуру (20) було видно з спектральних даних. Зображення спектрів, що демонструє метиленові протони (20), відповідає відомій відсутності зв'язку між метиленовим та циклопропіловим воднем у похідних нортрицикліну (Схема 1.20).

Потім можна було здійснити трансформацію (20) до (22) через хлорангідрид кислоти та 4-ацетилтрициклін. Окислення цього метилкетону за Беєром-Віллігером призвело безпосередньо до ацетату (21), спектральні властивості якого вказували на те, що скелет трициклена вижив без руйнування. До спирту відновлювали за допомогою літій алюмогідриду (22) (Схема 1.20).

Для досліджень модельної швидкості була обрана 1-апокамфільна система. 1-Апокамфанол (28) (Схема 1.21) отримували з 1-апокамфанкарбонової кислоти (27) за модифікацією Хаторна, Еммонса та Маккалума [13] та спирту, перетвореного у відповідні сульфони стандартними методами.

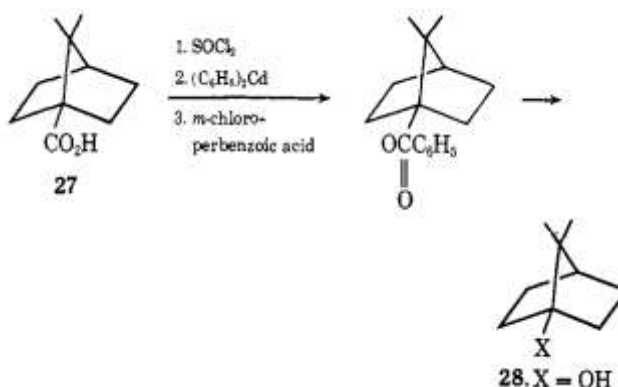


Схема 1.21

2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ

Перед початком проведення синтезу ми працювали з дещо іншим субстратом, та нами були здійснені спроби отримати 1-вос-7,7-диметил-2-оксо-біцикло[2.2.1]гептан. У якості вихідної речовини була обрана 7,7-диметил-2-оксо-біцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота (Схема 2.1):

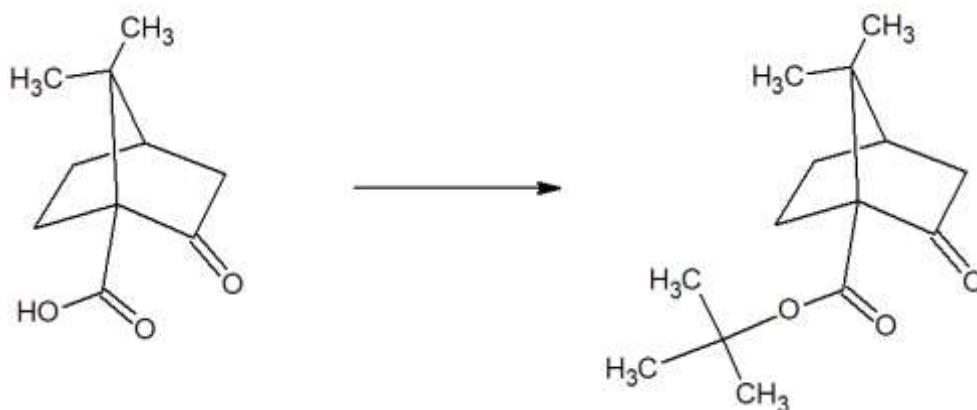


Схема 2.1

Першою спробою отримання продукту стала взаємодія вихідної кислоти із тіонілхлоридом у трет-бутиловому спирті. Після промивання реакційної суміші розчином соди нам вдалося позбутися вихідної кислоти та соляної кислоти (що є побічним продуктом), але спектр ЯМР ^1H показав ще безліч домішок, яких, нажаль, було більше, ніж продукту.

Також був утілений спосіб дії ди-трет-бутил дикарбонатом ($\text{t-Bu}_2\text{CO}$) на вихідну кислоту у ТГФ при нагріванні, де в якості каталізатору використовувався ДМАП. Як і в описаній методиці, ми отримали продукт у вигляді масла, що згодом затверділо, проте вихід був надзвичайно малим, що змусило нас відкинути цей шлях синтезу, як неефективний.

Наступною спробою була взаємодія трет-бутанолу, вихідної кислоти, ДМАП та DCC у сухому дихлорметані при 0°C . Аналіз отриманого осаду за допомогою хромато-мас-спектрометрії показав, що окрім продукту в осаді міститься 1,3-дициклогексил-сечовина, що утворилася із DCC (Рис. 2.1). Тому подальшими діями стала оптимізація та очистка продукту для здійснення наступних стадій.

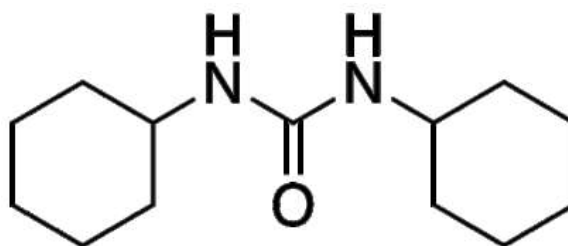
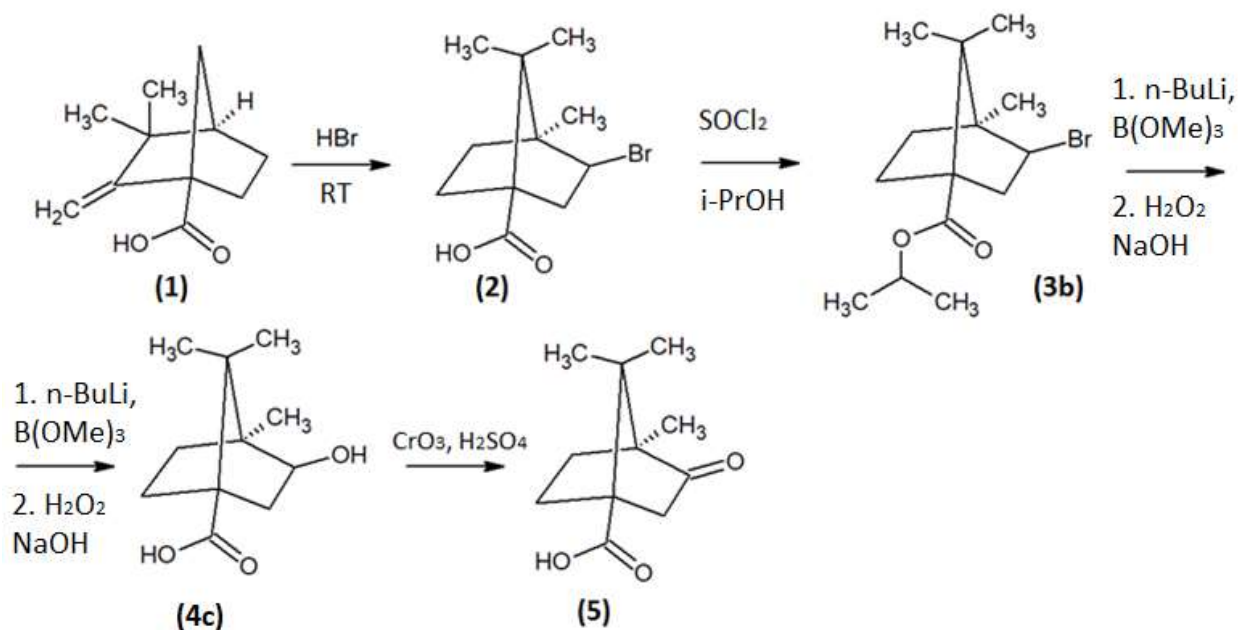


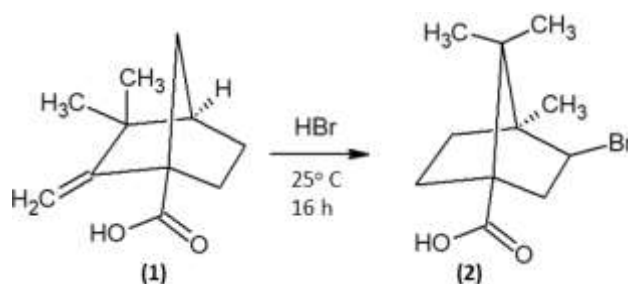
Рис. 2.1

Після декількох невдалих спроб отримання трет-бутилового естеру нами було обрано інший шлях синтезу.

Наступним кроком було отримання оптично активної камфор-4-карбонової кислоти. Загальна схема синтезу має наступний вигляд:

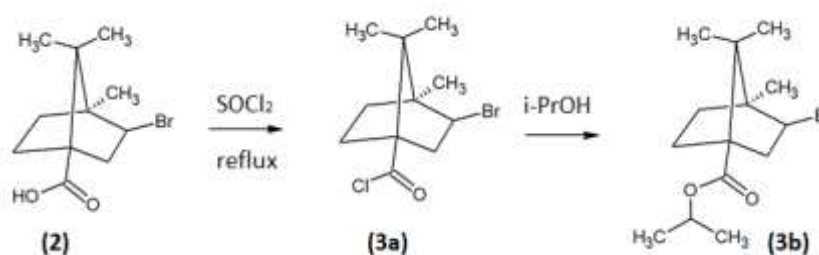


2.1. (4S)-3-бромо-4,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота



Змішуємо вихідну камфен-4-карбонову кислоту (1) (Схема 2.3) із бромідною кислотою, перемішуємо приблизно добу. Реакційну суміш необхідно відфільтрували та промили водою. Осад висушуємо.

2.2. Ізопропіловий естер (4S)-3-бромо-4,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти



До вихідної кислоти (2) (Схема 2.4) ми повинні прилити хлористий тіоніл та кип'ятити протягом ~20 хв. Далі переганяємо отриманий хлорангідрид (3а) (Схема 2.4), розчиняємо його у ізопропіловому спирті та лишаємо на добу. Упарили ІПС, залили його водою, проекстрагували хлористим метилом, посушили, упарили.

На жаль, через відсутність можливості проведення синтезу наступні стадії будуть викладені теоретично.

2.3. (4S)-3-гідрокси-4,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота (борнеол-4-карбонова кислота)

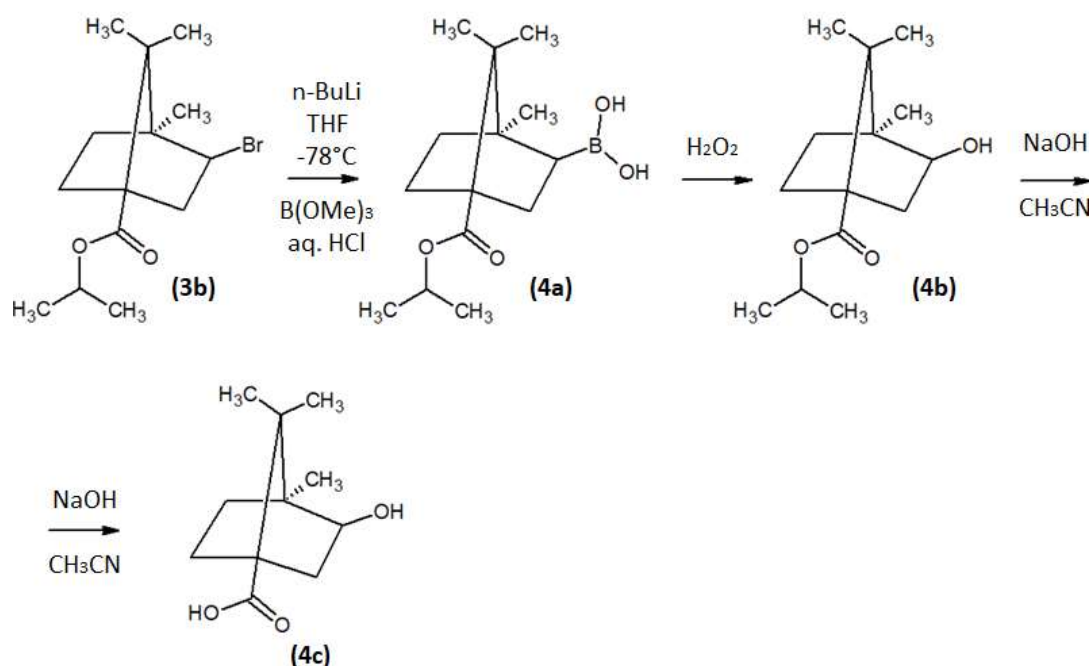


Схема 2.5

Як описано у методиці [14], вихідний бромід розчиняли у ТГФ та прикапували $n\text{-BuLi}$ при -78°C для отримання літєвої солі, на яку потім діяли триметилним естером борної кислоти, що утворювала сполуку типу $\text{R-B}(\text{OMe})_2$. Подальшою дією був гідроліз, де 6N розчин соляної кислоти утворював необхідне для нас похідне борної кислоти типу $\text{R-B}(\text{OH})_2$ (4а) (Схема 2.5). На тих субстратах, які описано в методиці, вихід становив порядку 60-65%, проте слід зазначити, що ці субстрати були ароматичними.

Згідно з методикою [15] окиснення проводилось за наступних умов: у тригорлому реакторі, обладнаному термометром та крапельною воронкою, при кімнатній температурі розчинили вихідну речовину (4а) (Схема 2.5) у діетиловому етері та у 20% розчину NaOH. Після охолодження до 0°C додавали по краплях 30% розчин H_2O_2 і залишали перемішуватись протягом ночі. Дали реакційній суміші відстоятися, щоб вона розділилася на дві фази, відділили ефірну фазу та промили її водою декілька разів до нейтрального рН, після чого посушили сульфатом натрію та випарили. Вихід отриманого спирту (4b) (Схема 2.5) мав становити близько 76%.

Омилення планували провести за класичних умов, згідно [16], розчинивши (4b) (Схема 2.5) в ацетонітрилі та подіявши на нього лугом. Вихід в даній методиці був вище 95%.

2.4. (4S)-4,7,7-триметил-3-оксобіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота (камфор-4-карбонова кислота)

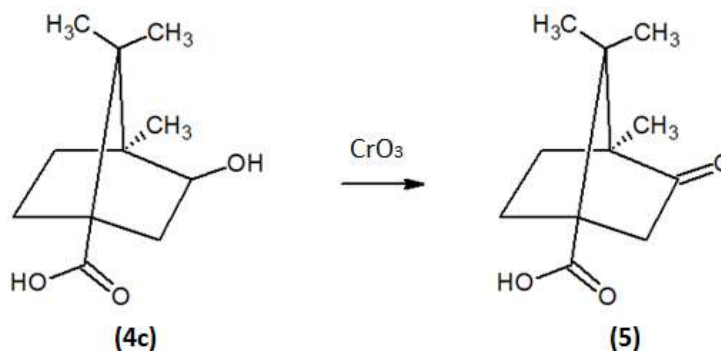


Схема 2.6

Згідно описаної методики [17] вихідну борнеол-4-карбонову кислоту (4c) (Схема 2.6) розчинили в оцтовій кислоті, охолодили до 5-10°C та порціями прибавили CrO_3 . Залишили перемішуватись на ніч, після чого реакційну суміш підігрівали протягом 1 год., а від оцтової кислоти позбулися за допомогою перегонки при зниженому тиску. Отриманий продукт (5) (Схема 2.6) розчинили у воді, проекстрагували діетиловим ефіром. Далі ефірну фазу промили розчином Na_2CO_3 , посушили, упарили. Утворений кристалічний осад потім перекристалізували із суміші оцтової кислоти та петролейного ефіру. Вихід повинен був становити приблизно 80%.

3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

(4S)-3-бромо-4,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота

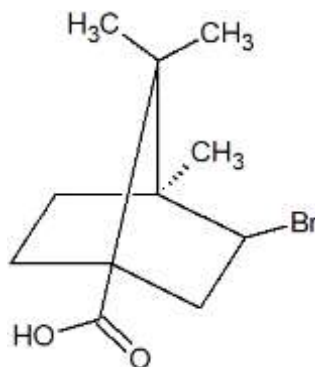


Рис. 3.1

В колбі на 100 мл змішуємо 10 г вихідної камфен-4-карбонової кислоти (0,055 моль) і ~33 мл HBr (1,35 моль), перемішуємо приблизно добу. Реакційну суміш відфільтрували та промили водою – спектри ЯМР ^1H показали, що залишилось ще 6% вихідної речовини [додаток 1.1], тому спочатку спробували затерти осад у Et₂O (залишилось 2-3%) [додаток 1.2], а потім перекристалізували із метанолу. Осад висушили.

Вихід: 9,63 г (66,41 %)

Ізопропіловий естер (4S)-3-бромо-4,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти

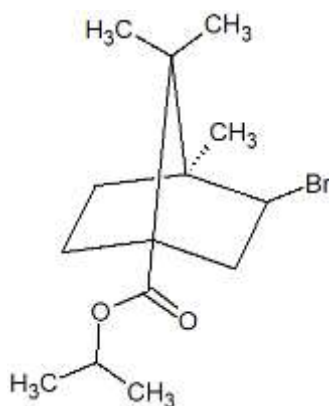


Рис. 3.2

До 2 г вихідної кислоти (0,036 моль) приливаємо 6 мл хлористого тіонілу (0,4 моль) та кип'ятим протягом ~20 хв. Далі переганяємо отриману речовину при 80 °С та при 0,02 мм. рт. ст. – ЯМР ^1H [Додаток 2.1]. Розчинили у ~20 мл ізопропілового спирту та лишили на добу. Упарили ІПС, залили ~20 мл води, проекстрагували хлористим метиленом (2×15 мл), посушили, упарили – ЯМР ^1H [Додаток 2.2]. Із спектрів ПМР ми припустили, що залишилась вихідна кислота. Тоді розчинили речовину у CH_2Cl_2 і помили 2×15 мл розчином NaHCO_3 , посушили, упарили – ЯМР ^1H , LCMS, GCMS [Додаток 2.3]. Із спектрів видно, що знов нічого не змінилось, тому знов перегнали при 80 °С та при 0,02 мм. рт. ст. – ЯМР ^1H , LCMS, GCMS [Додаток 2.4].

Вихід: 1,45 г (80,2%)

ВИСНОВОК

На шляху отримання оптично активної камфор-4-карбонової кислоти було здійснено 2 стадії та отримано (4S)-3-бромо-4,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонову кислоту із виходом 66,41%, а також ізопропіловий естер (4S)-3-бромо-4,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти із загальним виходом 80,2%.

Через неможливість проведення наступних стадій ми були вимушені призупинити виконання синтезу, проте опрацьована література дозволяє нам припустити, що в наступних стадіях ми б отримали цільовий продукт із досить високим загальним виходом (приблизно від 70 до 90%).

У подальшому планується довести до кінця даний ланцюг перетворення, оптимізувати методику попереднього синтезу 1-вос-7,7-диметил-2-оксо-біцикло[2.2.1]гептану для подальших перетворень, а також дослідити хімічні властивості безлічі нових похідних камфори та винайти оптимальну методику для їх синтезу.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Houben J.; Pfankuch. E. Über den Ersatz von 2,6 - Umlagerungen in der Campherreihe die Racemisation optisch aktiver Camphenderivate und den Obergang von D- in L-Campherderivate durch Camphenumlagerungen zweiter Art. *Eur. J. Org. Chem.* **1931**, 53, 249-295.
2. Beckmann S.; Mezger R. Über sterisch selektive Reduktion von Ketonen der Campherreihe mit Lithiumaluminiumhydrid. *Eur. J. Org. Chem.* **1956**, 40, 2738-2742.
3. Hirsjärvi P. Selenium Dioxide Oxidation of Camphene. *Suomen Kemistilehti 29 B.* **1956**, 138, 135-142.
4. Hum C. D.; Christ. R. E. The Rearrangement of Ethynylcarbinols. *Chem. Eur. J.* **1937**, 12, 1341-1353.
5. Rupe H.; Messner W.; Kambli E. Aldehydes from acetylenecarbinols. Cyclohexylideneacetaldehyde. *Helv. Chim. Acta.* **1928**, 11, 449-462.
6. Fischer H.; Lewenberg K. Synthese des Hämatoporphyrins, Protoporphyrins und Hämins. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 103, 98-116.
7. Komppa G.; Nyman G. A. Über die wahre Konstitution des Camphenyl- and 4-methyl-camphenylchlorids und ein etereoisomeres α -Fenchocamphorol. *Eur. J. Org. Chem.* **1936**, 16, 1813-1820.
8. Komppa G.; Beckmann S. Mechanisms of chlorination by hypochlorous acid. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, 52, 609-614.
9. Money T.; Palme M. H. An Enantiospecific Synthesis of 4-Methylcamphor. *Tetrahedron-Asymmetry.* **1993**, 115, 2363-2370.
10. Roberts J. D.; Johnson F. O. Carboni R. A. Some Chlorine Derivatives of Norbornane (Bicyclo [2.2.1] heptane). *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5692-5699.
11. Alder K.; Rickert H. F. Zur Kenntnis der Dien-Synthese. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1940**, 1, 643-651.
12. Sherrod S. A.; Bergman R. G.; Gleicher G. J.; Morris D. G. Solvolytic Reactivity of 4-Tricycyl, 1-Apocamphyl, and 1-Methyl-4-tricyclo[2.2.2.0]octyl Trifluoromethanesulfonates. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4601-4615.
13. Hawthorne M. F.; Emmons W. D.; McCallum K. S. The chemistry of permaleic acid. *J. Amer. Chem. Soc.* **1958**, 80, 6393-6402.

14. Jana D.; Ghorai B. K. Synthesis and aggregation-induced emission properties of tetraphenylethylene-based oligomers containing triphenylethylene moiety. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6838-6842.
15. Mikhailov B. M.; Lavrinovich L. I. Synthesis of 2-substituted 1-iodo-4-hydroxymethyl-1,6-heptadienes from 1-bora-2-cyclohexene compounds. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 17, 1077-1082.
16. Humbert-Voss E.; Arrault A.; Jamart-Gregoire B. Synthesis and conformational behavior of pseudopeptides containing d-azaproline. *J Photochem Photobiol B.* **2014**, 130, 161-169.
17. Kagawa M. Rearrangement of Cyclic Ethynylcarbinol. *Chemical and Pharmaceutical.* **1959**, 7, 751-756.