

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА



Хімічний факультет
Кафедра органічної хімії

Кваліфікаційна робота
Осипенко, Дарина, Володимирівна

Перегрупування 9-флуорокамфори

**на здобуття освітнього ступеня «магістр»
спеціальність 102 «Хімія»
спеціалізація «Хімія природних сполук»
галузь знань 10 «Природничі науки»**

Науковий керівник:

Горічко, М.В., к.х.н., доцент кафедри органічної хімії

Допустити до захисту:

“ ____ ” _____ 2021 р.

Київ – 2021

Вступ

Камфора - біциклічний монотерпеноїд, є одним з основних компонентів ефірних олій з різних трав, таких як розмарин, лаванда та шавлія [1]. Її похідні здавна використовуються як високоефективні лікарські засоби, наприклад Тековірімат (ліки від оспи) [2], каталізатори для енантіоселективних синтезів, такі як DAIB, камфоросультам та інші [3]. Також приваблює доступність стереоізомерів камфори та їхня відносно низька вартість.

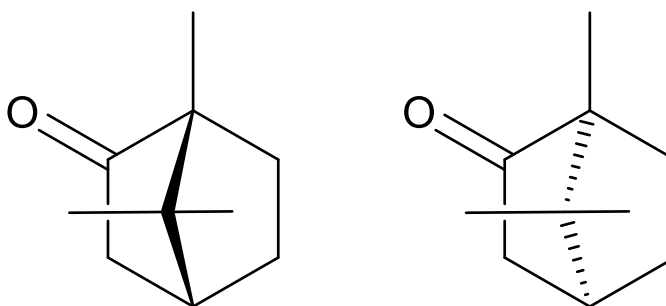


Рис. 1. (1*R*)-(+)-Камфора та (1*S*)-(-)-Камфора

Похідні камфори широко використовуються для енантіоселективних синтезів сполук терпеноїдного ряду, також норборнільні модифікації різноманітних молекул можуть надавати їм цікавих нових властивостей.

Цікавою хімічною модифікацією камфори можна назвати фторування її по 9 положенню. Завдяки незначному розміру атому фтору в біологічних системах він розпізнається як водень, при цьому повністю змінюючи хімічні властивості та активність функціональних груп тої чи іншої молекули.

У своїй роботі ми дослідили вплив наявності фтору в молекулі камфори на її реакційну здатність, поведінку в типових реакціях, зокрема на результат карбокатионних перегрупувань. Використовуючи оптично чистий ізомер в якості вихідної речовини, а саме (1*R*)-(+)- камфору, отримані в результаті нашої роботи нові сполуки можна застосовувати не лише як цікаві будівельні блоки, але і як каталізатори для асиметричного синтезу хіральных молекул, в разі перетворення їх на амінокарбонові кислоти такі сполуки можна використовувати в пептидному синтезі.

Крім того цікавим є і хімічний аспект дослідження через його перспективи оптимізації та модифікації методів отримання сполук, що мають біологічну активність. Важливим фактором є звичайно і комерційна доступність вихідних реагентів.

Також метою нашої роботи було дослідження впливу атому фтору в сполуках на типові карбокатионні перегрупування, механізми реакцій.

1. Літературний пошук

Дослідження фторорганічних сполук має високу актуальність серед наукової спільноти. Це пов'язано з тим, що заміщення атому гідрогену в молекулах на фтор надають їм більшої хімічної стійкості та термостійкості. Також розглядаючи їх з точки зору біологічної активності було помічено позитивні результати низки фторовмісних молекул. Подібні лікарські засоби вже активно використовуються в лікарській практиці, наприклад в якості нейролептиків, антидепресантів, гормональних препаратів, протиракових засобів та інших[8]. Модифікація останніх та пошук нових лікарських засобів, що направленні на вирішення проблем, пов'язаних з небезпечними хворобами на зразок раку, автоімунних захворювань, захворювань нервової та ендокринної систем, є на даному етапі досить важливими.

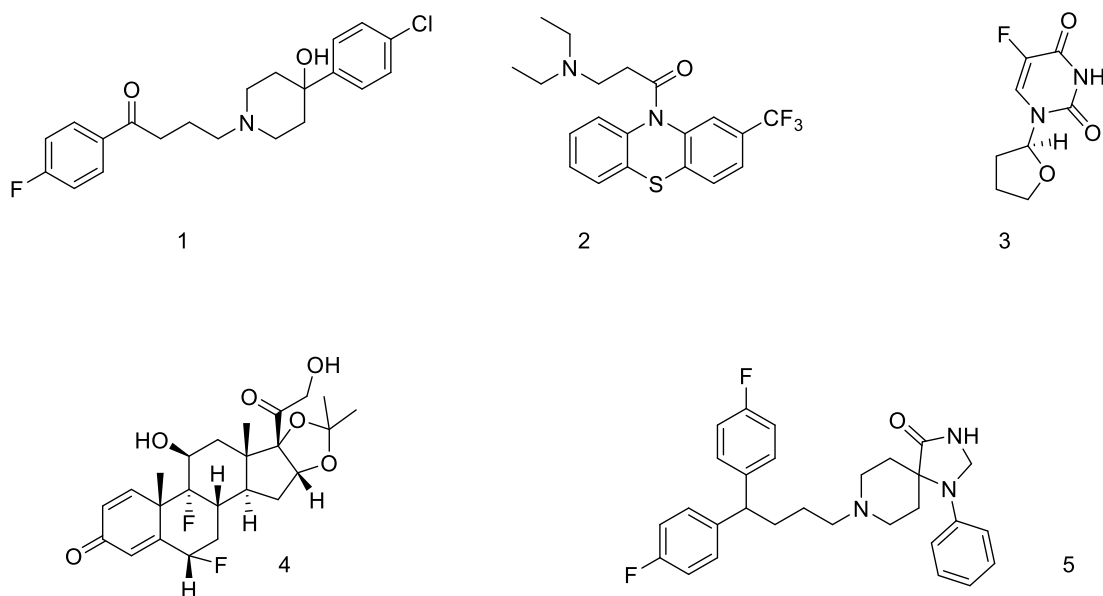


Рис.1.1. Лікарські засоби, що активно використовуються в лікарській практиці (1 – галоперидол, 2 – фторацизін, 3 – тегафур, 4 – флуоцинолон ацетонід, 5 – флуспірилен)

Хоча природній вміст фтору в вигляді флюоритів та апатитів є досить значним, тим не менше вивчено лише 12 фторорганічних природніх сполук [4].

Проте включення атому фтору в молекулу надає їй абсолютно унікальних властивостей, яких не можна досягнути за допомогою будь яких інших елементів. Особливо яскравим прикладом в сфері медичної хімії можна назвати 9- α -фторгидрокортизол (протизапальний препарат), введення лише одного атому фтору до якого надало йому чудових фармакологічних властивостей [4].

	Element (X)					
	H	C	O	F	Cl	Br
Electronegativity ^a	2.20	2.55	3.44	3.98	3.16	2.96
van der Waals radius ^b (Å)	1.20	1.70	1.52	1.47	1.75	1.85
H ₃ C-X bond length ^c (Å)	1.087	1.535 ^d	1.425 ^e	1.382	1.785	1.933
H ₃ C-X dissociation energy ^c (kcal/mol)	103.1	88.0 ^d	90.2 ^e	108.1	81.1	67.9
Ionization potential ^f (kcal/mol)	313.9	259.9	314.3	402.2	299.3	272.7
Electron affinity ^g (kcal/mol)	17.42	29.16	3.73	78.52	83.40	77.63

Рис. 1.2. Деякі фізичні властивості атомів

Оскільки зв'язок H₃C-F сильніший, ніж зв'язок H₃C-H на 5,0 ккал/моль (Рис. 1.2), заміна специфічного зв'язку С-Н на зв'язок С-F може ефективно блокувати метаболічні процеси за допомогою гідроксилювання зв'язків С-Н, переважно цитохромом Р-450 сімейство ферментів. Цю функцію називають "блокуючим ефектом", стратегічне включення фтору(-ів) у ділянку(-и) метаболізму широко використовується для запобігання дезактивації біологічно активних речовин *in vivo* [4].

Крім впливу «блочного ефекту», встановлено, що введення як замісника одного атому фтору може спричинити перерозподіл електронної густини на сусідніх атомах та групах. Ці електронні ефекти зменшують значення рK_a та основність Льюїса таких функціональних груп як аміно- гідроксильна, карбоксильна група і уповільнюють їх окислення.

Compound	pK _a	Compound	pK _a	Compound	pK _a
CH ₃ CO ₂ H	4.76	CH ₃ CH ₂ CO ₂ H	4.87	(CH ₃) ₂ CHOH	17.1 ^a
CH ₂ FCO ₂ H	2.59	CF ₃ CH ₂ CO ₂ H	3.06	(CF ₃) ₂ CHOH	9.3 ^a
CH ₂ ClCO ₂ H	2.87	C ₆ H ₅ CO ₂ H	4.21 ^a	(CH ₃) ₃ COH	19.0 ^a
CH ₂ BrCO ₂ H	2.90	C ₆ F ₅ CO ₂ H	1.7 ^a	(CF ₃) ₃ COH	5.4 ^a
CHF ₂ CO ₂ H	1.33	CH ₃ CH ₂ OH	15.93 ^a	C ₆ H ₅ OH	9.99
CF ₃ CO ₂ H	0.50	CF ₃ CH ₂ OH	12.39 ^a	C ₆ F ₅ OH	5.5 ^a

Рис.1.3. Вибрані значення рKa різних фторованих сполук

Всмоктування та розподіл молекул лікарського засобу *in vivo* контролюються балансом їх ліпофільності та гідрофільності, а також іонізацією. Посилена ліпофільність разом із зміною рKa аміну часто призводить до збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єру, кращого транспорту у випадку малополярних звязуючих сайтів. Загалом вважається, що включення атома фтору або фторованих груп збільшує ліпофільність органічних сполук.

Важливим показником в хімії лікарських засобів можна назвати tPSA (топологічна площа полярної поверхні) - цей показник може впливати на здатність препарату проникати через клітинні мембрани. Молекули з полярною поверхнею більше 140 \AA^2 не досить добре проникають у клітинні мембрани. Для проникнення молекул через гематоенцефалічний бар'єр (і, таким чином, дії на рецептори центральної нервової системи), зазвичай необхідний PSA менше 90 ангстрем в квадраті [5]. Введення до камфори та її похідних атому фтору проблему низького значення tPSA можна також виправити.

Розглядаючи застосування похідних камфори важко не звернути увагу на енантіоселективний синтез природних сполук, які мають протибактеріальну активність. Тірандаміцини А та Б, а також (+)-кробатову кислоту можна легко отримати з (+)-камфори.

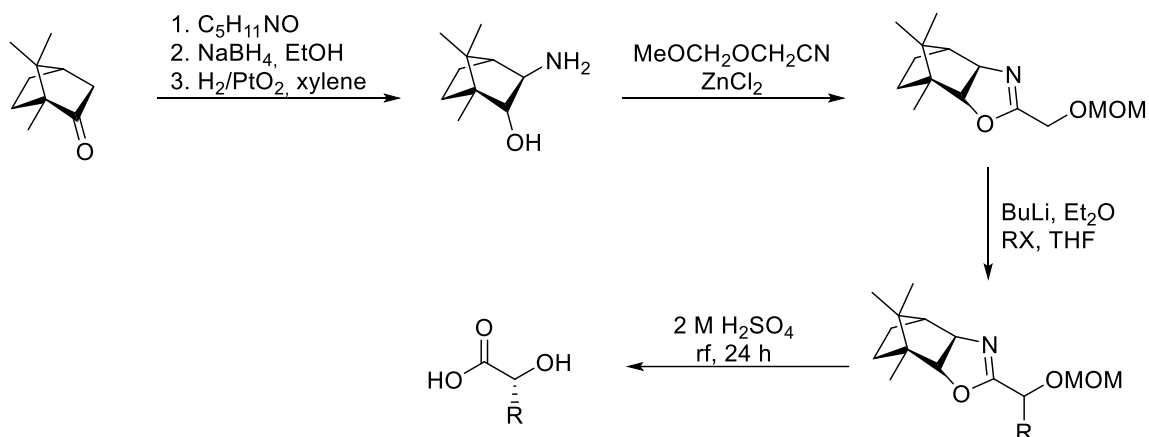


Рис. 1.4. Синтез хіральных (R-)-гiдроксикислот з хорошими енантіомерними виходами [6]

Аналізуючи структурні формули вже відомих діючих препаратів (Рис. 1.1) можна побачити, що фторовані аліфатичні та ароматичні сполуки також містять різноманітні функціональні групи, наприклад: амідні групи, галогени, гідрокси та ацетильні фрагменти.

Монофторування аліфатичних сполук здійснюється різними шляхами, деякі з них: синтез з відповідних спиртів, наприклад дією на них DFI (2,2-дифторо-1,3-диметилімідазолідін), HF чи інших фторуючих агентів, фторуванням ненасичених зв'язків трет-бутилгіпофторитом, заміною галогенів на фтор за допомогою фториду калію та інші [7]. Останній метод є найбільш оптимальним у випадку легкодоступних галогенопохідних камфори. Камфору враховуючи її широке розповсюдження в природньому середовищі та легкість добування у вигляді обох енантіомерів можна вважати зручною та дешевою вихідною речовиною.

Нами було вибрано оптично активну (1R)-(+)-камфору для асиметричного синтезу функціоналізованих фторовмісних терпеноїдів та вивчення реакцій перегрупувань.

Серед різноманітних перегрупувань, які так часто зустрічаються в хімії норборнільних терпеноїдів слід виділити перегрупування Вагнера-Мерейвейна, яке спостерігається наприклад при переході від борнеолу або ізоборнеолу до камфену.

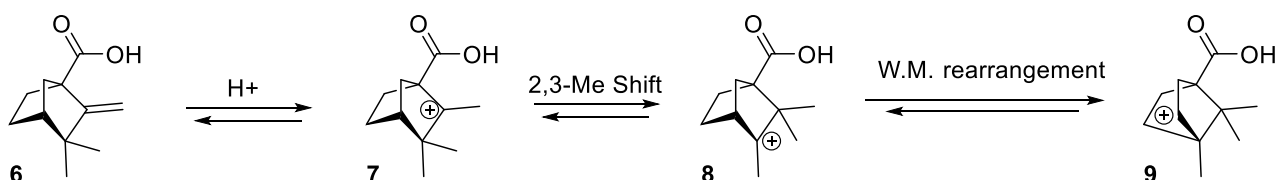


Схема 1.1. – перегрупування камфен карбонової кислоти

Високу здатність карбокатиону до перегрупувань можна проілюструвати на прикладі схеми 1.1, де камфен карбонова кислота (6) в кислих умовах

перегрупується в карбокатион (**9**) через 2,3-метильний зсув між сполуками (**7**) і (**8**) та з подальшим перегрупуванням Вагнера-Мерейвейна. Цікаво що карбокатион **9** в свою чергу здатен швидко рацемізуватися через 2,6-гідридний зсув з утворенням рацемічної кислоти **11** як продукту реакції (схема 1.2).

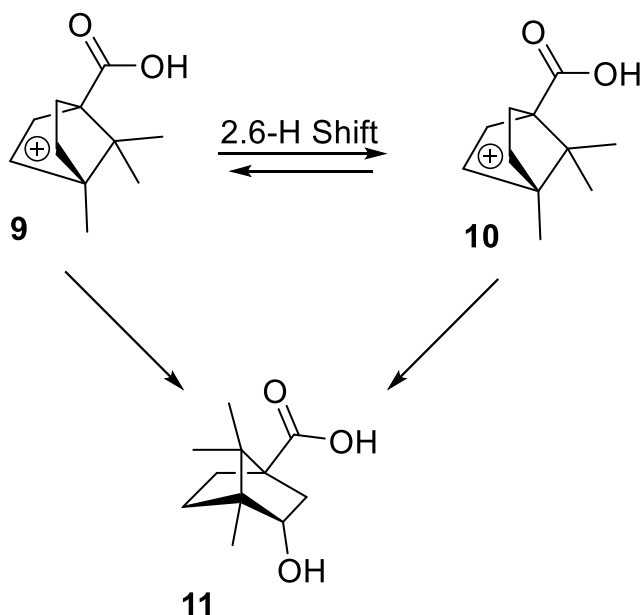


Схема 1.2. Рацемізація за рахунок 2,6-гідридного зсуву

Гідроксикислота **11** є зручним попередником в отриманні 4-камфор карбонової кислоти **12** (Схема 1.3) [8].

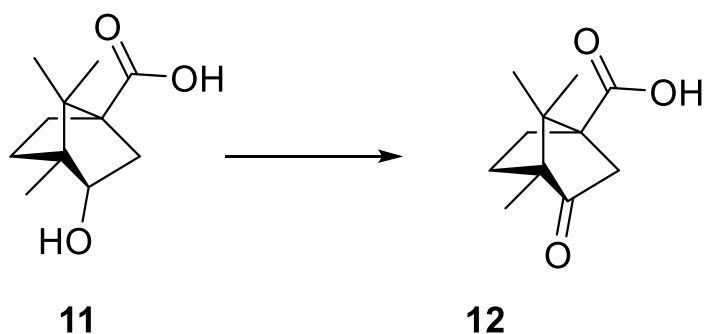


Схема 1.3. Окиснення 3-гідрокси-4,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти

Зміни електронної густини, що відбуваються в органічній молекулі при появі в ній замісника, зазвичай пояснюються його індуктивними та мезомерними ефектами. Мезомерний ефект, описує тенденцію замісника розширювати шлях кон'югації шляхом міграції неподілених електронних пар та кратних зв'язків. Це передбачає або передачу електронів, або їх прийняття.

Атоми галогенів проявляють позитивний мезомерний та негативний індуктивний ефект, оскільки містять неподілені електронні пари і є більш електронегативними за атом карбону. Зазвичай позитивний мезомерний ефект зростає від атому фтору до атому йоду.

Вплив (на швидкості реакції, іонізаційної рівноваги) замісника, через перекриття його p - або π -орбіталей з p - або π - орбіталями решти молекули є суттєвим фактором для появи енергетичної стабілізації. Вводячи, чи розширюючи делокалізацію, електронний заряд протікає або до замісника, або від нього. Мезомерний ефект діє в основному електронному стані молекули. Коли молекула піддається електронному порушенню або її енергія збільшується на шляху до перехідного стану хімічної реакції, мезомерний ефект може бути посилений електромерним ефектом, але цей термін мало використовується, а мезомерний і електромерний ефекти скоріше об'єднують під терміном "резонансний ефект замісника". Згідно з загальним принципом мезомерний ефект буде зростати в ряду : $F > Cl > Br > I$, а тобто і стабілізація ним розподілу електронної густини. З іншого боку, частина стабілізації галогеніду через різницю в електронегативності "між атомами β -вуглецю та β -галогену втрачається, оскільки ненасичений вуглець виявляється більш електронегативним ніж насичений вуглець. Оскільки додаткова енергія зв'язку між двома атомами змінюється приблизно по квадрату різниці електронегативності, величина втраченої стабільності буде найбільшою у фтору. Тобто за рахунок стабілізації при наявності атому фтору елімінування відбувається значно важче, ніж за його відсутності. Результати такого впливу даного замісника також були розглянуті в нашій роботі [9].

Загалом розглядаючи поняття карбокатиону можна виокремити «класичний» карбокатион, який представляє з себе позитивно заряджену частинку, де значна частина заряду знаходиться на одному атомі вуглецю, та може бути представлений єдиною структурою Льюїса. Тоді як визначення «некласичного» карбокатиону, не зважаючи на тривалий час вивчення його

структури, досі викликає суперечки серед наукової спільноти. В першу чергу – він не може бути представленим у вигляді одної граничної валентної схеми, а є резонансним гібридом.

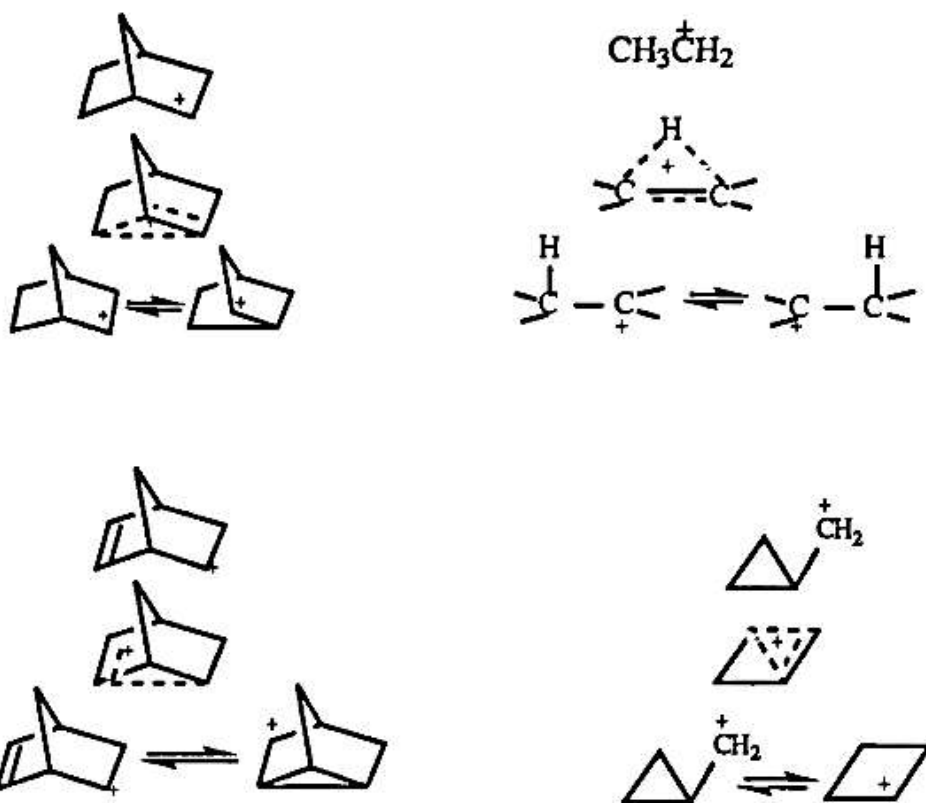


Рис. 1.5. Зображення деяких «некласичних» карбокатионів (норборнільний, норборненовий, метилциклопропільний, етильний)

Такі карбокатиони легко аналізувати на основі норборнільних систем, похідних камфори та інших природніх сполук [10].

Наприклад здавалось би звичайна взаємодія електрофілу, наприклад галогену, з норборнадієном в випадку утворення класичного карбокатиону давала би два продукти. Проте на практиці бромовання норборнадієну **12** з молекулярним бромом при низькій температурі призводить до утворення перегрупованих продуктів.

Ця реакція наочно демонструє, що навіть у тому випадку, коли об'ємна група, така як атом бром, розташована над подвійним зв'язком у мості біциклічної системи, додавання бром не впливає на екзоселективність. [11]

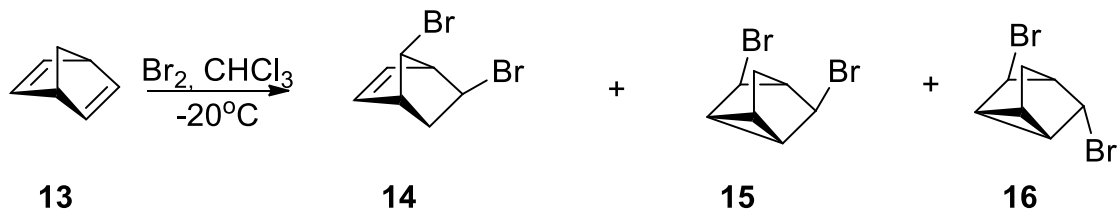


Рис.1.6. – Взаємодія норборнадієну з бромом

Норборнадієн (**13**) має просторово спряжену дієнову систему. При низьких температурах при бромованні реалізується перегрупування з утворенням переважно цибропропаноїдних дибромідів (**15**) і (**16**). Також наукова група Капле та їхні співавтори показали, що бромовання 7-бромобензонорборнадієну (**17**) дає трибромід (**20**) з кількісним виходом. Ексклюзивне утворення *цис-екзо*-триброміду (**20**) можна пояснити утворенням симетричного некласичного карбокатиону під час перегрупування Вагнера-Меєрвейна. Ця реакція наочно демонструє, що навіть у тому випадку, коли об'ємна група, така як атом бром, розташований над подвійним зв'язком у 8, додавання бром не впливає на екзоселективність. Об'ємний атом бром у не перешкоджає екзобромованню сполуки (**19**).

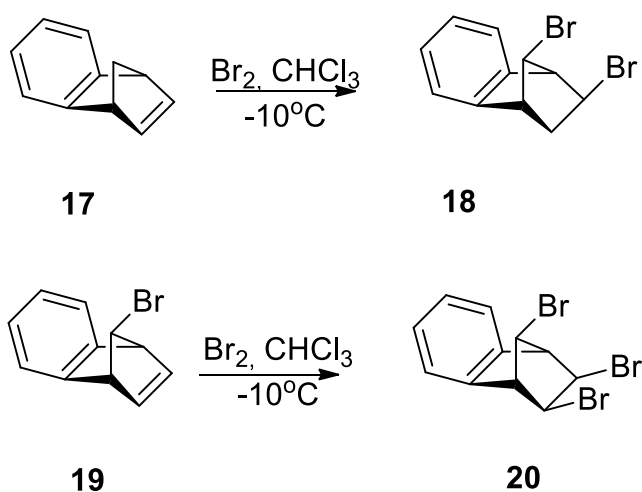


Рис. 1.7. Бромовання 7-бромбензонорборнадієну

При проведенні реакції, спектральні дослідження ЯМР ^1H сирого продукту виявили утворення п'яти ізомерів. Кристалізація та колонкова хроматографія дозволили виділити продукти **22**, **23**, **24**, **25** та **26** із виходами 37, 22, 19, 18 та 4% відповідно.

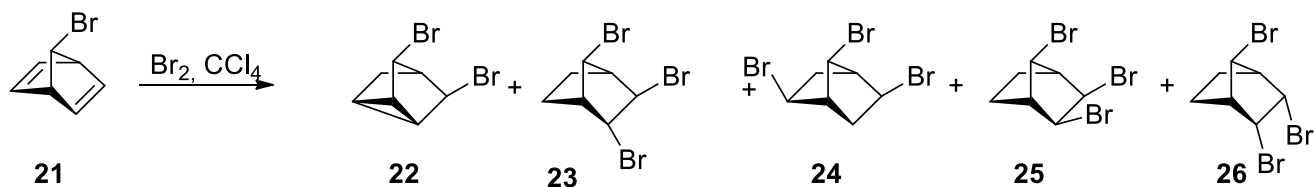


Рис. 1.8. – Бромовання 7-бромобіцикло[2.2.1]гепт-2-ену

При чому було помічено, що значний вплив на хід реакції та співвідношення продуктів мала температура (табл.1.1). Це спричинено різною стабільністю відповідних інтермедіатів та значеннями енергій бар'єрів переходу з одного інтермедіату в інший.

	22	23	24	25	26
-20°C	37%	22%	19%	18%	4%
+ 70°C	-	75%	-	8%	17%

Таблиця 1.1. Залежність співвідношення продуктів реакції (рис 1.8) від температури

Електрофільний бром може атакувати подвійний зв'язок (**21**) як з *ендо*-, так і з *екзо*- боку подвійного зв'язку, та утворювати циклічні іони бромонію (**27**) та (**28**) відповідно [12].

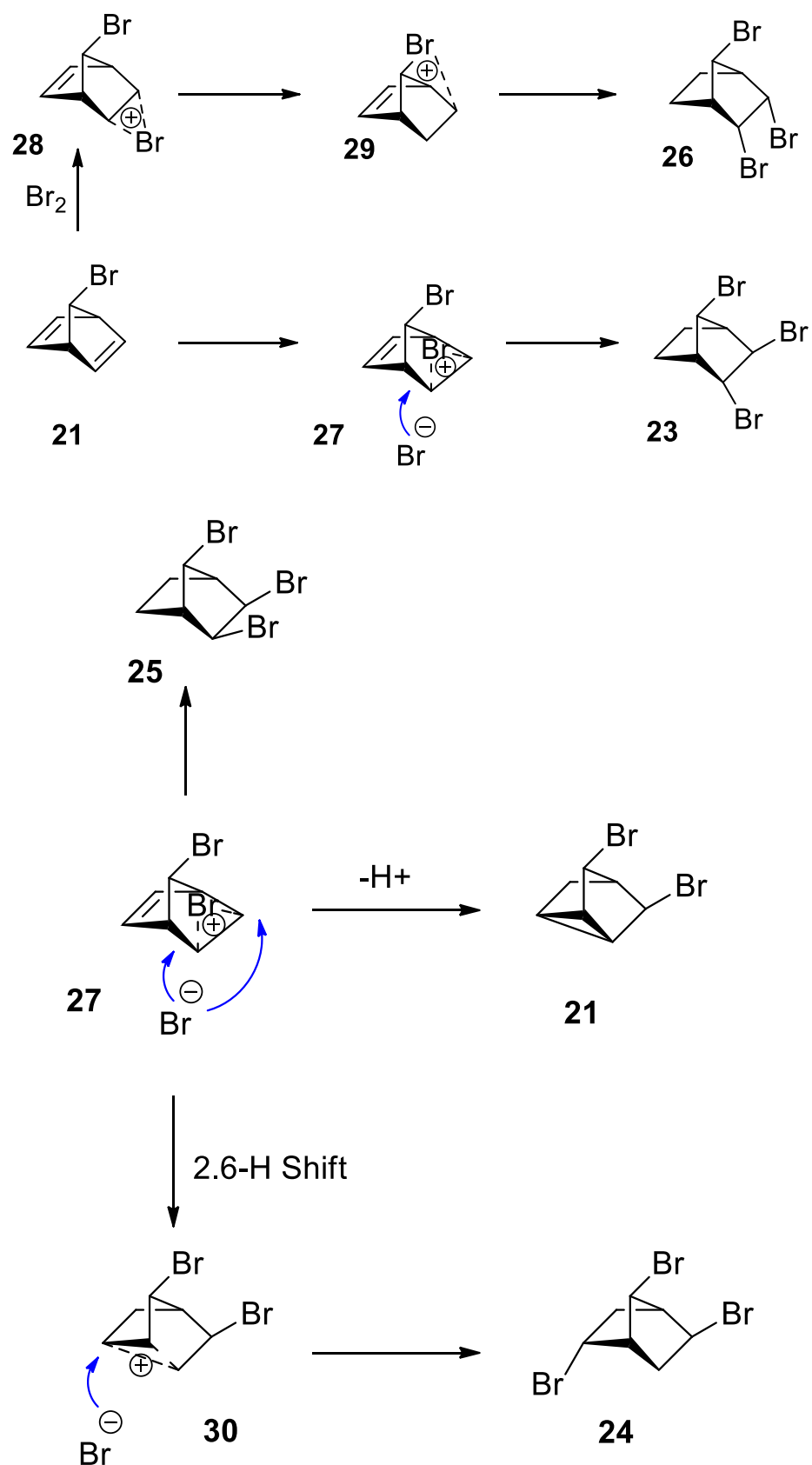


Рис. 1.9. Можливий механізм перегрупування при бромованні 7-бромобіцикло[2.2.1]гепт-2-ену

Очікується, що атоми вуглецю C-1 і C-2 в незаміщеному катіоні норборнілу (**31**) будуть еквівалентними, незалежно від того, є карбокатион класичним чи некласичним (Рис.1.10). Однак призначті спектри ЯМР при 70° С, можна помітити їхню еквівалентність з атомом вуглецю C-6. Це пояснюється швидкими 1,2,6-гідридними зрушеннями між цими трьома атомами вуглецю. Отже, симетричний проміжний продукт (**27**) буде генерувати некласичний карбокатион (**30**). Бромід-аніон може атакувати атом вуглецю C-6 через (**30**) із тильної сторони і утворювати трибромід (**24**).

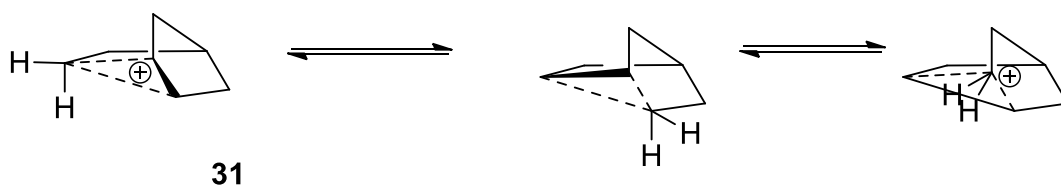


Рис. 1.10. Механізм гідридного зсуву

З конфігурації атомів бромю в (**24**) і (**25**) видно, що початкова атака бромю відбулася з зовнішнього боку подвійного зв'язку. Утворений іон бромонію (**27**) може перегрупуватись до некласичного карбокатиону (**30**). Симетричний карбокатион (**30**) під дією бромід-іону перегруповується, з утворенням цис-продукту (**25**).

Добре відомо, що взаємодії, пов'язані з ефектом ван дер Ваальса, мають парамагнітний внесок у екрануючі константи, що призводить до зсувів протонних сигналів у бік слабкого поля, а сигналів відповідних атомів вуглецю навпаки у бік більш сильного поля. Ψ -Гош ефекти добре спостерігаються в конформаційно-жорстких системах. В молекулах (**23**), (**25**) і (**26**) ψ -Гош ефект може спостерігатися залежно від конфігурації атому бромю (Рис. 1.10). Порівняння мостових сигналів вуглецю показує, що екзоорієнтація одного з атомів бромю в (**23**) викликає зсув сигналу приблизно на 2,1 проміле, а другий екзо-бром у (**24**) викликає додатковий зсув на 1,7 ппм. Подібні ефекти спостерігаються у метиленових протонів, а також відповідних атомів вуглецю.

При аналізі протонів норборнільної системи значення вініціальних констант віцинальної (J_{vic}) завжди потрапляють в характерні діапазони, що залежать від двогранних кутів, і, маючи певні характерні екрануючі ефекти, ці значення допомагають в з'ясуванні стереохімічних параметрів сполуки. Заміна протонів на атоми дейтерію часто дещо спрощують протонні спектри.

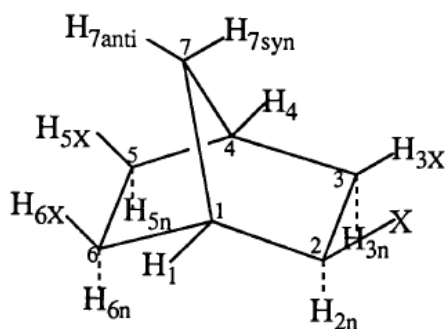
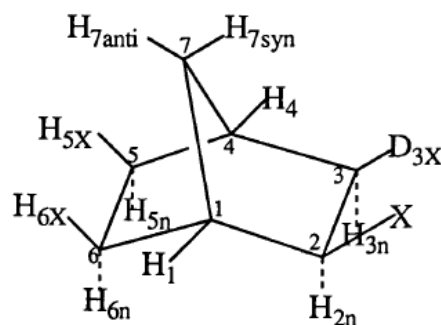
Figure 7 *exo*-2-Norbornyl Halide.Figure 8 *exo*-3-d-*exo*-2-Norbornyl Halide.

Рис.1.11. Протони в норборнільній системі

Протон, що знаходиться в α -положенні до атому галогену в норборнільній системі знаходиться в набагато слабшому полі, ніж інші протони норборнільної системи в спектрі ЯМР ^1H завдяки електронегативності атому галогену. Висновок щодо того, чи відбувається перебудова Вагнера-Меєрвейна, можна робити аналізуючи характер розщеплення протонів в α -положенні до галогену в спектрі ЯМР ^1H [13].

2. Обговорення результатів

Аналізуючи дані ліпофільності отриманих фторованих похідних камфори можна помітити, що вона вища, ніж у не фторованих аналогів.

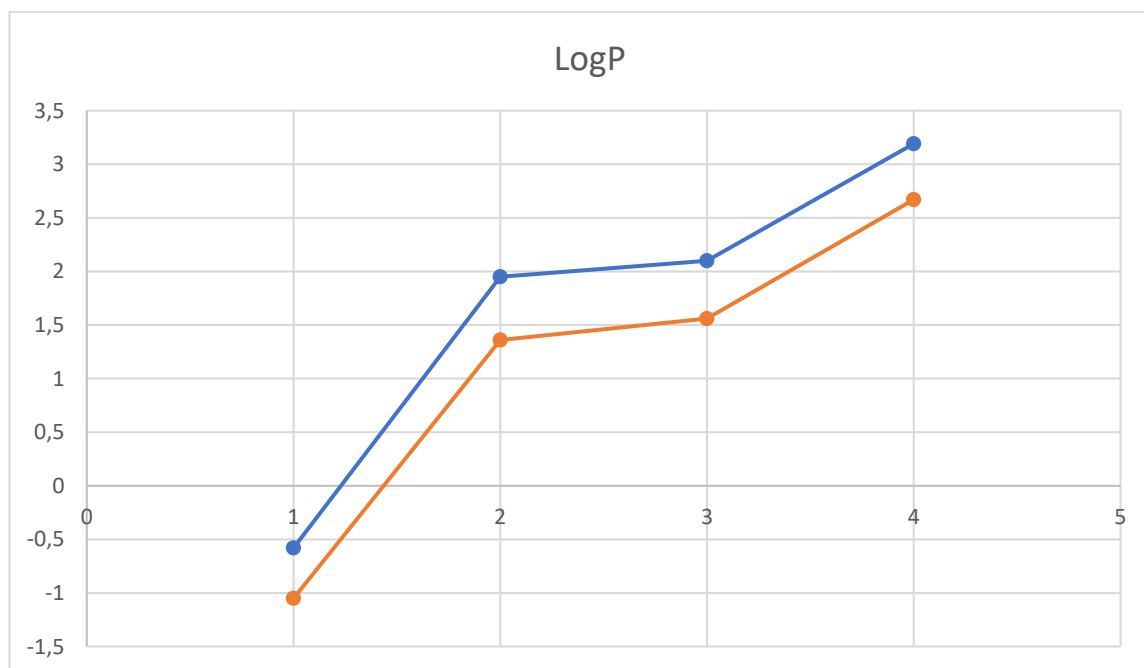


Рис. 2.1. Залежність значення LogP від структури фторовмісних похідних камфори (помаранчева лінія) та не фторованих похідних (синя лінія) (1 - (7-(фторометил)-7-метил-2-оксобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)метансульфонова кислота, 2 - 7-(фторометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-он, 3 - 3-(фторометил)-3-метил-2-метиленбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамід, 4 - 3,3-дибромо-7-(фторометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-он)

Отримання 9-бромокамфори в одну стадію було неможливим через ймовірність перегрупування Вагнера-Мерейвейна як зазначено на схемі 2.1 [14].

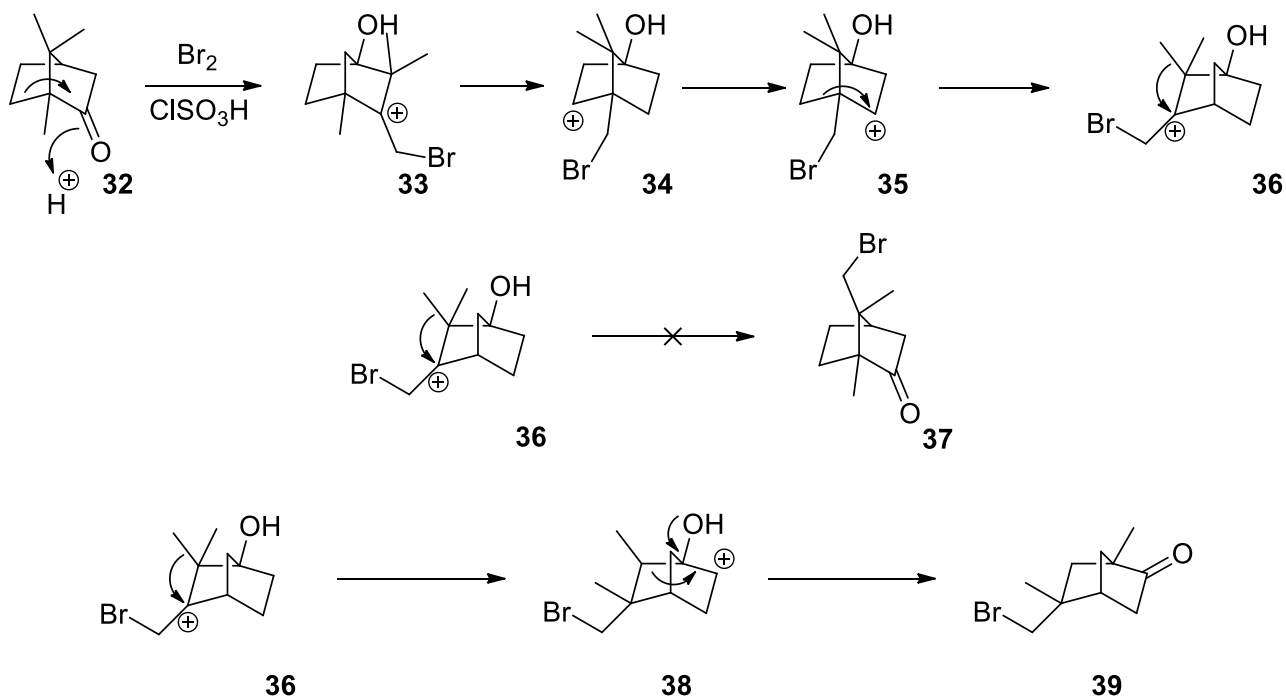


Схема 2.1 – Перегрупування Вагнера-Меєрвейна

Тому був обраний інший шлях бромовання. При наявності замісника в 3 положенні подальше бромовання камфори відбувається саме по 9 положенню [15]. Дибромкамфору (41) можна перетворити на 9-бромкамфору (42) відновивши більш активний атом галогену в м'яких умовах за допомогою цинкового пилю в оцтовій кислоті [16].

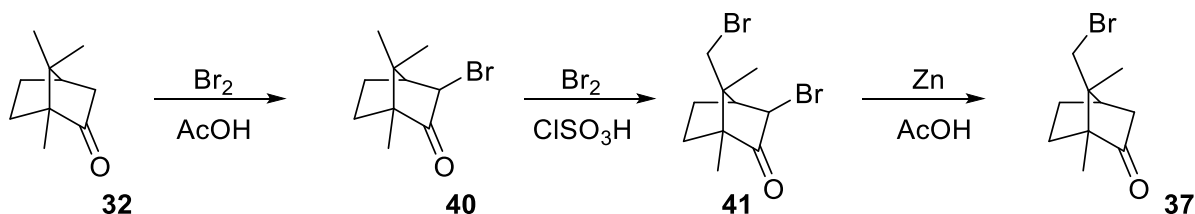


Схема 2.2. – Отримання 9-бромкамфори

Заміна бром на фтор в неопентильному положенні відбувається повільно, тому для фторування 9-бромкамфори було обрано досить жорсткі умови, як джерело фторид йону було обрано фторид калію. Для збільшення конверсії реакції, фториду калію було взято надлишок, також було обрано висококиплячий розчинник, що забезпечив би проведення реакції при значних температурах. Таким розчинником послуговував диетиленгліколь.

Для вивчення впливу атому фтору на хімічні властивості камфори далі було обрано декілька шляхів модифікації. Сульфування, бромовання, а також

отримання фторованих амідів, кислот паралельно також дозволило дослідити вплив замісника в 9 положенні, а саме атому фтору, на хід вивчених на базі камфори типових реакцій.

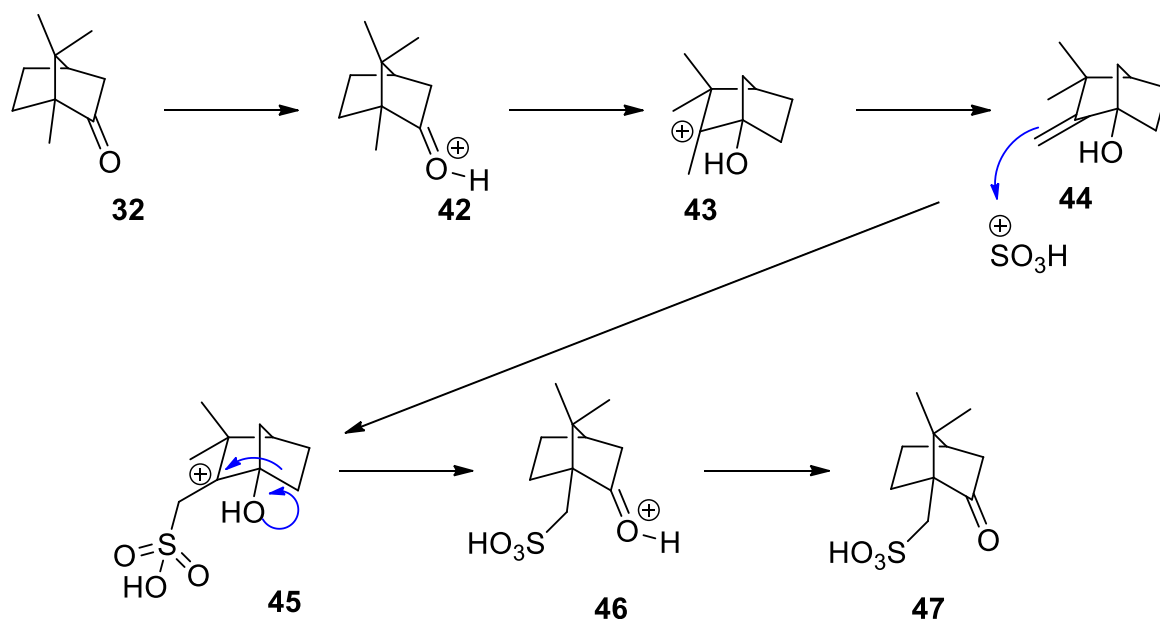


Схема 2.3. Механізм сульфонування камфори

Розчинником та рушійною силою даної реакції виступає ангідрид оцтової кислоти.

Проте при сульфонуванні 7-(фторометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону (**48**) в умовах, при яких легко проходить сульфонування камфори, була виділена вихідна сполука майже кількісно. Тобто наявність фтору стабілізує карбокатион, що не дає можливості утворюватися алкену (**52**) (Схема 2.4).

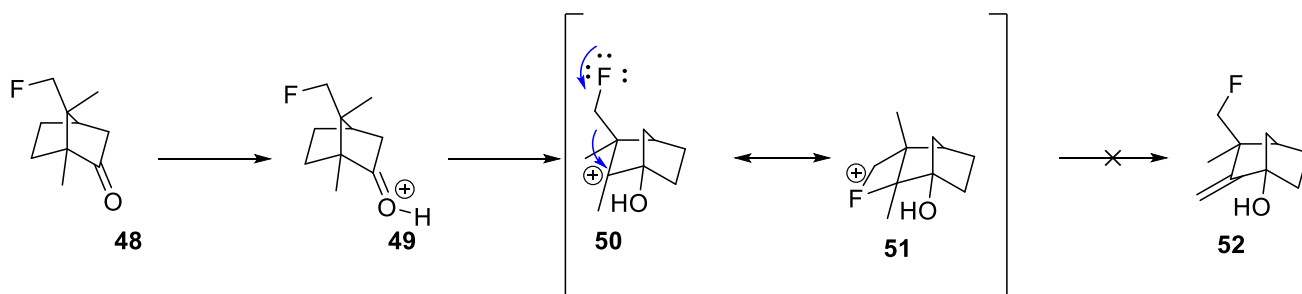


Схема 2.4. Сульфонування 7-(фторометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону сульфатною кислотою в оцетовому ангідриді

Для отримання 7-(фторметил)-7-метил-3-оксобіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти через проміжний 3-(фторметил)-3,4-диметил-2-метиленбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксамід спершу потрібно отримати нітроімін, який легко отримується в 2 стадії.

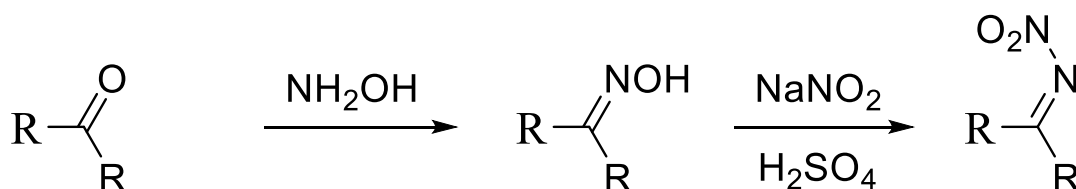


Схема 2.4. Загальна схема отримання нітроіміну [17]

За хімічними властивостями нітроіміни подібні до карбонільних сполук, їм притаманна оборотна таутомерна ізомерія та висока електрофільність C^2 .

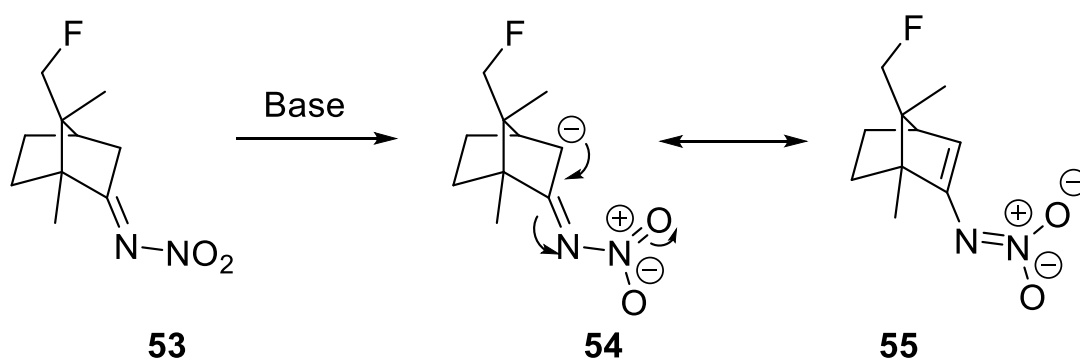


Схема 2.5. Резонансні структури аніону 7-(фторметил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-уліден)нітроаміду

За рахунок цього при проведенні реакції з ціанідом калію відбувається атака по електрофільному центру та подальше перегрупування сполуки під дією кислоти для утворення термодинамічно стійкого карбокатиону.

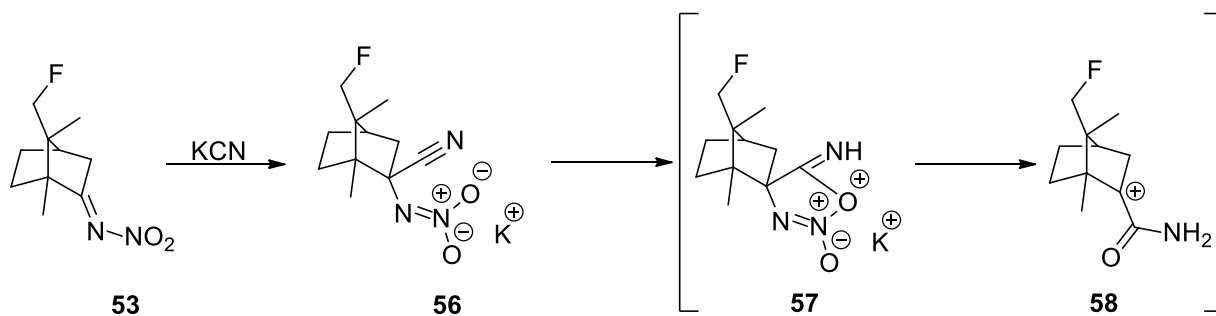


Схема 2.6. Реакція перетворення нітроіміну на амід

Електронна пара зв'язку C₆-C₁ мігрує з подальшим утворенням сполуки (59).

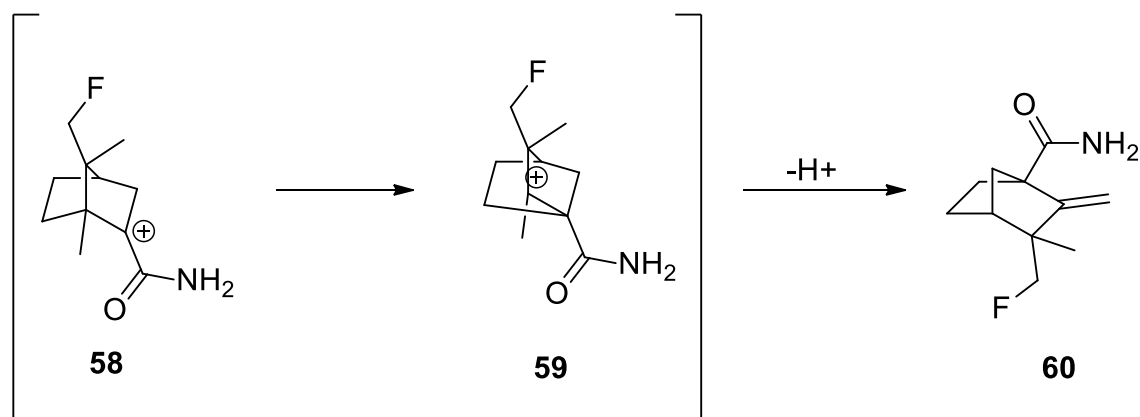


Схема 2.7. Перегрупування з утворенням 3-(фторметил)-3,4-диметил-2-метилєнбїцкло[2.2.1]гептан-1-карбоксамїду

Для дослідження точної структури амїду та її пїдтвердження згїдно попереднїх припущень було використано 2D-NOESY спектроскопїю, що є потужним їнструментом для з'ясування просторової структури, оскїльки вїн може бути використаний для їдентифїкацїї пар ядер, якї знаходяться близько один до одного [18].

Спектр показав кореляцїї мїж протонами метильної групи і Н_б та протонами Н_б і Н_с (рис. 2.1).

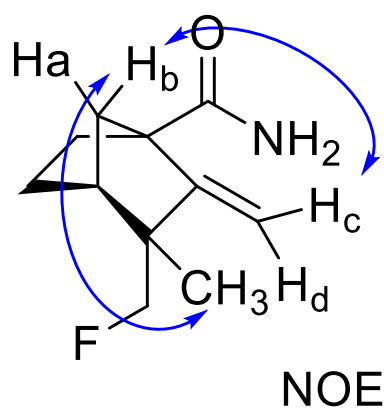


Рис. 2.1. – Протони, мїж якими виникає ядерний ефект Оверхаузера
При обробленнї (1S,4S)-3-(фторометил)-3-метил-2-метилєнбїцкло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти (63) трифтороцетовою кислотою та бромоводневою кислотою бажанї продукти не були отриманї, як

це відбувалося при взаємодії цих кислот з камфен-1 карбоною кислотою (схема 2.8) [19].

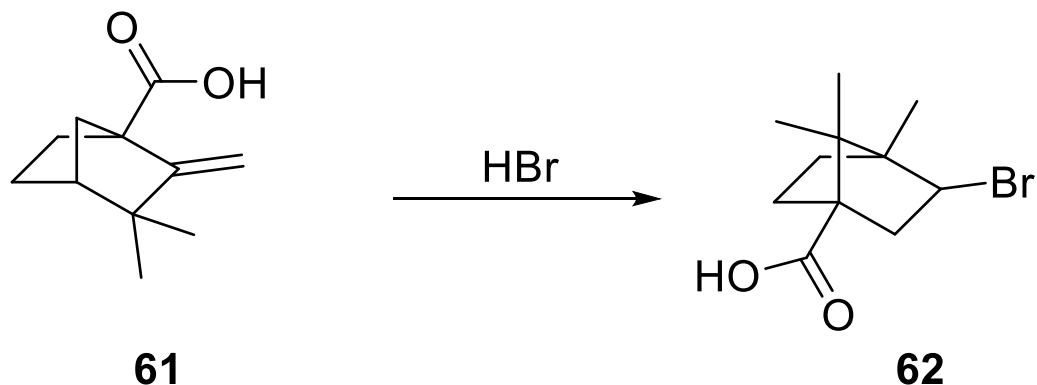


Схема 2.8. Отримання ізоборнеол-4 карбоною кислоти

Це вказує на те, що відбулася стабілізація карбокатиону і перегрупування не відбулося (схема 2.9).

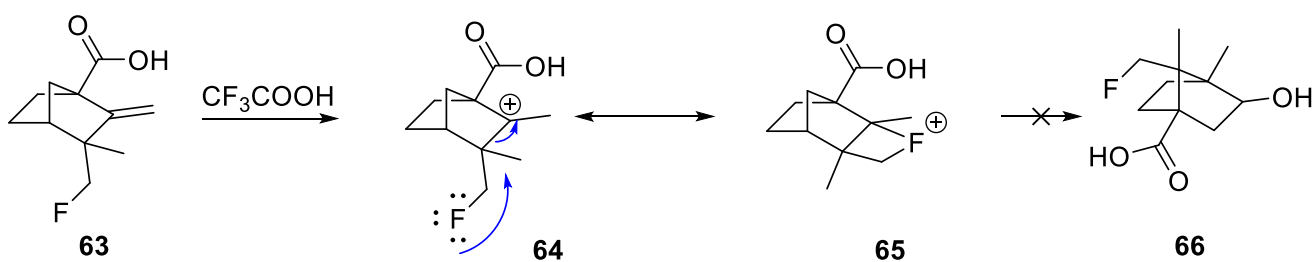


Схема 2.9. – Взаємодія (1S,4S)-3-(фторометил)-3-метил-2-метиленбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбоною кислоти трифтороцетовою кислотою

При цьому при обробці сполуки дейтерованою трифтороцетовою кислотою атоми гідрогену при подвійному зв'язку частково та досить повільно були замінені на атоми дайтерію. Про це свідчить відповідний спектр HNMR, інтенсивність протонів на якому, при ненасиченому зв'язку, значно знижена. (рис. 2.2)

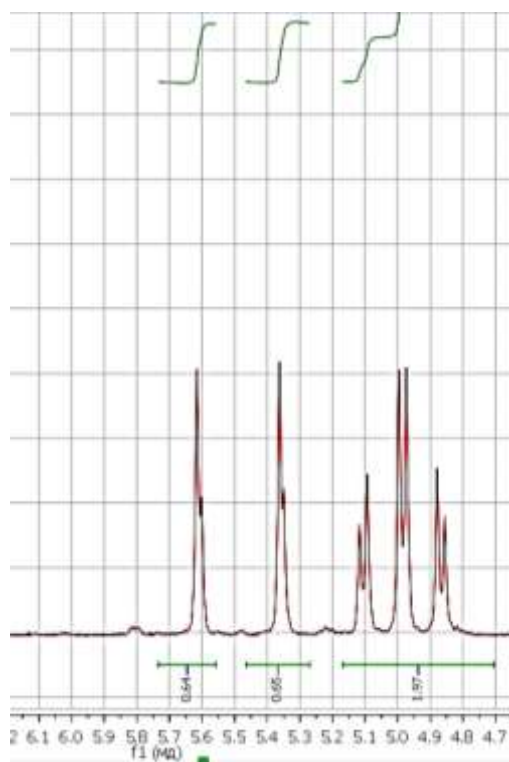


Рис. 2.2. Протонний спектр, знятий в дейтерованій трифтороцетовій кислоті

Також при окисненні 3-(фторометил)-3,4-диметил-2-метиленбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти періодатом натрію та перманганатом калію у воді була отримана 3-(фторометил)-3-метил-2-оксобіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонова кислота, тобто подібне окиснення відбувається аналогічно до окиснення в даних умовах 3,3-диметил-2-метиленбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти [20].

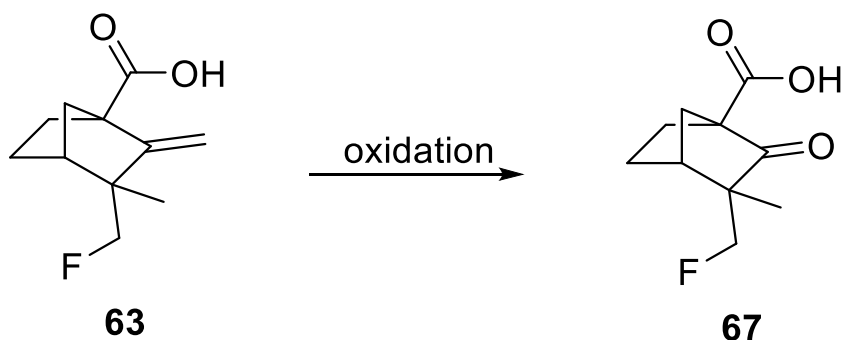


Схема 2.10. – Реакція окиснення 3-(фторометил)-3-метил-2-метиленбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти

Вихід сполуки (**64**) був майже кількісним, що свідчить про легкість перебігу даної реакції.

Експериментальна частина

Структури отриманих речовин встановлювалися за допомогою методів ЯМР-спектроскопії на ядрах ^{19}F , ^{13}C та ^1H , 2D-методів, а саме NОSY спектрів, як розчинники були використані дейтерований диметилсульфоксид, хлороформ, трифтороцтова кислота на приладі DRX-400 “Bruker”, внутрішнім стандартом слугував тетраметилсилан.

Газова хроматографія мас спектрометрія проводилася з використанням як розчинника дихлорметану, детектор полуменево-іонізаційний, прилад Agilent Technologies [21].

Поточний контроль перебігу реакцій здійснювався з використанням ТШХ на пластинках сілікагелю Silufol-UV254.

Диетиловий ефір перед використанням осушувався та переганявся. Ізопропанол-2, дихлорметан, етанол, гексан, метанол, оцтова кислота та хлороформ попередньо не очищувалися.

Отримання (1S, 4S, 7S)-7-(фторометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону (48)

В круглодонній колбі, оснащентій магнітною мішалкою, змішують 29 г 7-(бромометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону (0,13 моль), 58.5 г (1 моль) KF та диетиленгліколь, нагрівають до $+200^\circ\text{C}$ при перемішуванні протягом 12 годин. Після чого реакційну суміш охолоджують, виливають у воду та екстрагують метилтретбутиловим етером. Органічний шар висушують за допомогою Na_2SO_4 , упарюють, утворену масу переганяють на водоструменевому насосі при температурі $+70^\circ\text{C}$. Після чого поміщають в субліматор при температурі $+50^\circ\text{C}$. Білі кристали 7-(фторометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону зберігають в закритій тарі через високу летючість продукту. Вихід становить 17 г (0,1 моль), 79%.

^{19}F NMR (377 MHz, Benzene- d_6) δ -231.80; $[\alpha]_D^{21}$ – (5 мг/мл MeOH, 21°C) +39,87; +40,04.

**Отримання (1S, 4S, 7S, E)-7-(фторометил)-1,7-
диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-он оксиму**

До розчину 2 г (1S, 4S, 7S)-7-(фторометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону (0,01 моль) в ізопропіловому спирті додають 1.2 г (0,02 моль) гідроксиламіну гідрохлорид та 1.82 г (24 ммоль) піридину. Реакційну суміш кип'яють 12 годин, після чого упарюють. Потім розчиняють у дихлорметані та промивають декілька разів водою. Органічний шар висушують за допомогою сульфату натрію, упарюють, отримуючи прозору рідку речовину масою 1.75 г (з виходом 80%).

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 9.12 (s, 1H), 4.66 – 4.12 (m, , J = 44.0, 2H), 2.57 (ddd, J = 18.0, 4.7, 3.0 Hz, 1H), 2.29 – 1.92 (m, 2H), 1.92 – 1.65 (m, 2H), 1.57 (ddd, J = 13.3, 9.4, 4.0 Hz, 1H), 1.34 (ddd, J = 12.3, 9.3, 3.6 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.95 (d, J = 1.7 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform- d) δ -231.39 (t, J = 47.3 Hz). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 168.58, 86.12 (d, J = 167.6 Hz), 52.08, 40.49, 33.05, 32.47, 26.74, 13.98, 12.12. $[\alpha]_D^{21}$ - (5 мг/мл MeOH, 21°C) - 30,02; -30,00. HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{FNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 186,1289; found: 187,1300.

**Отримання N-((1S,4S,7S,E)-7-(фторометил)-1,7-
диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-уліден)нітраміду (53)**

До розчину 1.75 г (1S, 4S, 7S, E)-7-(фторометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-он оксиму (9,46 ммоль) в дихлорметані додають 20% водний розчин 0.93 г сульфатної кислоти (9,46 ммоль), вимішують 10 хвилин, після чого додаючи 1.69 г (24,59 ммоль) нітриту натрію в 3 мл води. Через півгодини органічний шар відділяють від водного та декілька разів промивають водою. Після осушування та випарювання отримують 1.3 г (6,07 ммоль) жовтого кристалічного осаду з виходом 64%.

^{19}F NMR (377 MHz, Chloroform-d) δ -231.79 (t, J = 47.4, 6.2 Hz). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 4.49 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 2.72 (ddd, J = 18.7, 4.9, 2.0 Hz, 1H), 2.32 – 2.08 (m, 2H), 2.02 – 1.80 (m, 2H), 1.68 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 1.59 – 1.34 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 187.98, 85.23 (d, J = 169.4 Hz), 54.01, 52.44, 40.31, 35.06, 31.26, 26.20, 14.04, 11.39. HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 215,1194; found: 216,1231. $[\alpha]_D^{21}$ – (5 мг/мл MeOH, 21°C) -14,9; -15,02.

Отримання (1S,4S)-3-(фторометил)-3-метил-2-метиленбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксаміду (60)

В круглодонну колбу на 250 мл засипають 1.3 г N-((1S,4S,7S,E)-7-(фторометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-уліден)нітраміду (6,07 ммоль) та приливають 25 мл етанолу. Після розчинення до суміші додають 0.43 г (12,15 ммоль) ціаніду калію. Суміш нагрівають зі зворотнім холодильником протягом 1 години. Потім дають охолонути та підкисляють 20 мл 10 % розчину соляної кислоти. Утворений осад відфільтровують та перекристалізують з етилового спирту.

Отримують 1 г (4,7 ммоль, 78 %) білої кристалічної речовини.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.99 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.48 – 4.24 (m, 1H), 2.69 – 2.30 (m, 1H), 2.26 – 1.91 (m, 2H), 1.51 (ddt, J = 56.2, 23.8, 10.0 Hz, 4H), 1.13 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 174.26, 159.26, 159.18, 103.08, 86,6 (d, J = 170 Hz), 60.49, 47.15, 46.97, 43.97, 40.11, 31.44, 24.48, 23.94.

$[\alpha]_D^{21}$ – (5 мг/мл MeOH, 21°C) +87,79; +87,76. HRMS calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{FNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 198,1290; found: 198,1297, T_k = 589,67 K.

Отримання (1S,4S)-3-(фторометил)-3-метил-2-метиленбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти (63)

В круглодонну колбу ємністю 50 мл оснащену магнітною мішалкою поміщають 1 г (4,7 ммоль) 3-(фторометил)-3,4-диметил-2-метиленбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбоксаміду та додають розчин 0.56 г (14,2 ммоль) гідроксиду калію в 5 мл метанолу. Суміш кип'ятять при перемішуванні зі зворотнім холодильником протягом 12 годин, потім охолоджують та підкисляють розчином 4 М соляної кислоти до рН 7. Потім додають метил третбутиловий етер, промивають 2 рази водою. Органічну витяжку сушать за допомогою безводного сульфату натрію та випаровують при пониженому тиску. Утворюються білі кристали.

Вихід становить 0.8 г (4 ммоль, 86 %). ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 5.08 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.29 (ddd, $J = 47.3, 41.7, 9.2$ Hz, 2H), 2.21 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.06 (ddt, $J = 12.4, 8.9, 4.0$ Hz, 2H), 1.92 – 1.43 (m, 4H), 1.23 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ 180.92, 156.99, 103.94, 87.98 (d, $J = 174$ Hz), 59.10, 47.32, 43.98, 40.45, 31.75, 24.39. $[\alpha]_D^{21} - (5 \text{ мг/мл MeOH}, 21^\circ\text{C}) +97,12; +97,06$. HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 199,1131; found: 200,1172.

Отримання (1S,4R,7S)-3-бромо-7-(фторометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону

В трьохгорлий реактор оснащений магнітною мішалкою, термометром та воронкою для прикапування заливають 1 л оцетової кислоти, потім при перемішуванні засипають 1 г (1S, 4S, 7S)-7-(фторометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону (5,88 ммоль), розчин нагрівають до 80°C та прикапують повільно 1,88 г Br_2 (11,76 ммоль). Реакційну суміш продовжують гріти 5.5 годин. Після завершення реакції розчин виливають на лід, додають води, осад фільтрують та сушать. Очистку проводять перекристалізацією з етанолу, після чого отримують 0,73 г білих кристалів 3-бромо-1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону (2,95 ммоль).

Була отримана кристалічна речовина білого кольору. Вихід 50%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.10 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.74 – 4.51 (m, $J = 44$ Hz, 1H), 4.51 – 4.28 (m, 1H), 2.55 – 2.31 (m, 2H), 2.08 – 1.63 (m, 3H), 1.45 – 1.12 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 0H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 211.25, 86.39 (d, $J = 174$ Hz), 57.08, 54.61, 49.86, 46.02, 30.12, 21.95, 14.58, 10.87. ^{19}F NMR (377 MHz, Benzene- d_6) δ -231.93 (t, $J = 47.0$ Hz). $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{FBr}$.

Отримання (1S, 4R)-3-бромо-1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону (40)

В трьохгорлий реактор оснащений магнітною мішалкою, термометром та воронкою для прикапування заливають 1 л оцетової кислоти, потім при перемішуванні засипають 273 г (1R)-(+)-камфори (1,79 моль), розчин нагрівають до 80°C та прикапують повільно 315.21 г Br_2 (2 моль). Реакційну суміш продовжують гріти 5.5 годин. Після завершення реакції розчин виливають на лід, додають води, осад фільтрують та сушать. Очистку проводять перекристалізацією з етанолу, після чого отримують 200 г білих кристалів 3-бромо-1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону (0,87 моль). Вихід становить 49%.

Отримання (1S, 4R, 7S)-3-бромо-7-(бромометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону (41)

В круглодонну колбу, оснащену магнітною мішалкою та льодяною банею поміщають 80 г (1S, 4R)-3-бромо-1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону (0,35 моль), потім при 0°C та перемішуванні доливають 112 г (0,96 моль) хлорсульфенової кислоти, відбувається розігрів суміші. Потім, підтримуючи температуру 0°C-+5°C, прикапують 87 г (0,96 моль) Br_2 . Реакційну масу вигрівають до кімнатної температури та залишають на 3 години. Після чого суміш порціями виливають на лід, екстрагують дихлорметаном, органічний шар упарюють. Отриману суміш перекристалізовують з ізопропілового

спирту, щоб отримати білі кристали 3-бромо-7-(бромометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону. Вихід становить 40 г (0,13 моль), 37%.

**Отримання (1S, 4S, 7S)-7-(бромометил)-1,7-
диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону (37)**

В трьохгорлий реактор оснащений магнітною мішалкою, термометром заливають 0.5 л оцтової кислоти, потім при перемішуванні засипають 40 г (1S, 4R, 7S)-3-бромо-7-(бромометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону (0,13 моль), до розчину повільно протягом години присипають 12.65 г (0,36 моль) цинку так, щоб температура не підіймалася вище +40°C. Через годину реакційну суміш фільтрують, фільтрат упарюють. Отримують 29 г білого кристалічного (1S, 4S, 7S)-7-(бромометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону (0,13 моль). Вихід становить 97.7%.

**Отримання ((1R,4S,7S)-7-(фторометил)-7-метил-2-
оксобіцикло[2.2.1]гептан-1-ил)метансульфонової кислоти**

В трьохгорлу круглодонну колбу, що оснащена тефлоновим магнітним якорем та термометром при помірному перемішуванні та охолодженні льодово-сольовою банею наливають 12 г (0.118 моль) ангідриду оцтової кислоти та додають порціями 5.8 г (0.059 моль) концентрованої сірчаної кислоти підтримуючи температуру. Через 10 хвилин присипають 10 г (0.059 моль) 7-(фторометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-он протягом 5 хвилин. Реакційну суміш вигрівають до кімнатної температури та залишають на 36 годин. Після закінчення реакції додають диетиловий ефір та відфільтровують осад. Очистка відбувається методом перекристалізації із оцтової кислоти.

Реакція була неуспішною і при виділенні була отримана вихідна речовина майже кількісно.

**Отримання (1S,4S)-3-(фторометил)-3-метил-2-
оксобіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти (67)**

3-(фторометил)-3,4-диметил-2-метиленбіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонову кислоту 1 г (5,05 ммоль) та карбонат калію 2,2 г (15,94 ммоль) у воді (20 мл) обробляли розчином метаперіодата натрію 8,0 г (37,4 ммоль) та перманганату калію 0,6 г (3,8 ммоль) у 20 мл води. Суміш перемішували 1 день при кімнатній температурі і підкислювали розведеною соляною кислотою. Екстрагували диетиловим ефіром, органічний шар просушуючи Na₂SO₄, потім фільтрат упарювали та випаровували, отримуючи 0,71 г твердої речовини (3,7 ммоль). Кристалізували в бензапентані.

¹H NMR (400 MHz, TFA/DMSO) δ 6.55 (t, *J* = 52.8 Hz, 0H), 5.61 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.99 (td, *J* = 47.8, 47.2, 9.3 Hz, 2H), 3.11 – 2.79 (m, 1H), 2.71 (dt, *J* = 15.7, 11.4 Hz, 2H), 2.57 – 2.00 (m, 3H), 1.83 (s, 3H). ¹⁹F NMR (377 MHz, Chloroform-*d*) δ -221.63 (t, *J* = 47.4 Hz). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 180.17, 156.99, 103.94, 88.98 (d, *J* = 174 Hz), 59.10, 47.32, 43.98, 40.45, 31.75, 24.39, 23.88. $[\alpha]_D^{21}$ – (5 мг/мл MeOH, 21°C) +48,1; +48,08. HRMS calcd for C₁₁H₁₁FO₃ [M+H]⁺: 201,093; found: 202,098.

Отримання 3,3-дибромо-7-(фторометил)-1,7- диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону

Методика згідно отримання (1*S*, 4*R*, 7*S*)-3-бромо-7-(бромометил)-1,7-диметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-ону.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.45 (td, *J* = 46.4, 9.4 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.43 (dt, *J* = 14.2, 6.0 Hz, 1H), 2.25 – 1.92 (m, 1H), 1.88 – 1.61 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 204.95, 87,43 (d, *J* = 171 Hz), 61.80, 57.11, 56.02, 49.85, 49.67, 28.83, 28.26, 18.87, 18.82, 11.26. ¹⁹F NMR (377 MHz, Chloroform-*d*) δ -231.95 (t, *J* = 46.9 Hz). C₁₀H₁₄FBr₂.

Висновки

Введення атому фтору в 9 положення камфори впливає на стабільність карбокатионних інтермедіатів, а саме:

- Блокує реакцію сульфування в середовищі оцтового ангідриду за рахунок можливого ефективного перекривання електронної пари атому фтору з карбокатионним центром через утворення чотирьохчленного циклу;

- Блокує 1,2-метильний зсув (перегрупування Намьоткіна) фторокамфенкарбонової кислоти в кислих умовах через утворення чотирьохчленного циклу.

Введення атому фтору в камфорний скелет і синтез нових фторованих сполук, що були отримані в ході роботи, з комерційно доступних реагентів, показали, що дослідження хімії фторорганічних сполук досі актуальне не лише з точки зору вивчення електронних ефектів при введенні в молекулу атому того чи іншого елемента, а й з точки зору медичної хімії, як цікаві біологічно активні об'єкти, що мають підвищену ліпофільність, термостійкість, хімічну стійкість та краще проникають через клітинні мембрани.

Список літератури

1. Андриенко О.С., Сачков В.И., Яновский В.А. Практические А 659 методы введения фтора в органические соединения. - Томск: Изд-во НТЛ, 2010. - 176 с.
2. Фурин Г.Г., Файнзильберг А.А. Современные методы фторирования органических соединений М.: Наука, 2000. – 234 с.
3. Camphor: A Chiral Starting Material in Natural Product Synthesis T. Money Department of Chemistry, University of British Columbia, Vancouver, Canada V6T 1 Y6

4. Ketocarbenoids by a Elimination. Intramolecular Trapping by Carbon-Hydrogen insertionrobert T. Mciver, Jr.,* Judith A. Scott Department of Chemistry, University of California Irvine, Calijornia 92664
5. The Sulfonic Acids Of D-Camphor And A-Bromo-D-Camphor August* 1950 State University of Iowa
6. Suggitt, J. W., Myers, G. S., & Wright, G. F. (1947). *FURFURALNITRIMINE*. *The Journal of Organic Chemistry*, 12(3), 373–378. Doi:10.1021/jo01167a003
7. Grytsai, O. V., Gorichko, M. V., & Golovko, V. B. (2013). *Rearrangement of chiral 1-bromo-N-nitrobicyclo[2.2.1]heptan-2-imines*. *Tetrahedron: Asymmetry*, 24(13-14), 817–821. Doi:10.1016/j.tetasy.2013.06.001
8. Fluorine in medicinal chemistry and chemical biology / Iwao Ojima (editor) p. Cm. Includes bibliographical references and index. ISBN 978-1-4051-6720-8 (cloth : alk. Paper)
9. Synthesis of D-(+)-camphor-based N-acylhydrazones and their antiviral activity† Kseniya S. Kovaleva,*abc Fedor I. Zubkov, *c Nikolay I. Bormotov,d Roman A. Novikov, e Pavel V. Dorovatovskii,f Victor N. Khrustalev, cf Yuriy V. Gatilov,ab Vladimir V. ZarubaeV, g Olga I. Yarovaya, *ab Larisa N. Shishkinad and Nariman F. Salakhutdinov
10. Phytotherapy Research *Phytother. Res.* 29: 1917–1925 (2015) Published online 13 October 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ptr.5484
11. Stereodivergent Synthesis of Camphor-Derived Diamines and Their Application as Thiourea Organocatalysts Sebastijan Ričko , Franc Požgan , Bogdan Štefane , Jurij Svete , Amalija Golobič and Uroš Grošelj *
12. Ley, S. V., Sheppard, T. D., Myers, R. M., & Chorghade, M. S. (2007). Chiral Glycolate Equivalents for the Asymmetric Synthesis of α -Hydroxycarbonyl Compounds. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 80(8), 1451–1472. Doi:10.1246/bcsj.80.1451

13. Finch, A. M. T., & Vaughan, W. R. (1969). *Racemization of camphor during .pi. Sulfonation. Journal of the American Chemical Society, 91(6), 1416–1424.* Doi:10.1021/ja01034a025
14. Hutchinson, J. H., Money, T., & Piper, S. E. (1986). *Ring cleavage of camphor derivatives: formation of chiral synthons for natural product synthesis. Canadian Journal of Chemistry, 64(5), 854–860.* Doi:10.1139/v86-141
15. Clark, D. T., Murrell, J. N., & Tedder, J. M. (1963). *234. The magnitudes and signs of the inductive and mesomeric effects of the halogens. Journal of the Chemical Society (Resumed), 1250.* Doi:10.1039/jr9630001250
16. Hine, J., & Langford, P. B. (1956). *The Effect of Halogen Atoms on the Reactivity of Other Halogen Atoms in the Same Molecule. VII. The Reaction of β -Haloethyl Bromides with Sodium Hydroxide I. Journal of the American Chemical Society, 78(19), 5002–5004.* Doi:10.1021/ja01600a053
17. Nickon, A., Nishida, T., Frank, J., & Muneyuki, R. (1971). *Synthesis of the bridgehead ketol, 3,3-dimethyl-1-hydroxynorbornan-2-one. The Journal of Organic Chemistry, 36(8), 1075–1078.* Doi:10.1021/jo00807a014
18. Hitchcock, S. A., & Pennington, L. D. (2006). *Structure–Brain Exposure Relationships. Journal of Medicinal Chemistry, 49(26), 7559–7583.* Doi:10.1021/jm060642i
19. Meerwein, H. (1914). *Über den Reaktionsmechanismus der Umwandlung von Borneol in Camphen; [Dritte Mitteilung über Pinakolinumlagerungen.]. Justus Liebig's Annalen Der Chemie, 405(2), 129–175.* Doi:10.1002/jlac.19144050202
20. Gültekin, D. D., Taşkesenligil, Y., Daştan, A., & Balci, M. (2008). *Bromination of norbornene derivatives: synthesis of brominated norbornanes and norbornenes. Tetrahedron, 64(19), 4377–4383.* Doi:10.1016/j.tet.2008.02.067

21. Ebmeyer, F. (2002). Theoretical investigations towards an understanding of the α -pinene/camphene rearrangement. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 582(1-3), 251–255. Doi:10.1016/s0166-1280(01)00784-9