

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА



Хімічний факультет
Кафедра органічної хімії

Кваліфікаційна робота
Вереньки Ігоря Степановича

Перегрупування оксимів камфор-4-карбонової та камфор-4-оцтової кислот

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

Науковий керівник:

Горічко М. В.

кандидат хімічних наук, доцент кафедри органічної хімії

Допустити до захисту:

завідувач кафедри, доктор хімічних наук, професор кафедри органічної хімії

Київського національного університету імені Тараса Шевченка Григоренко О.О.

“ ___ ” _____ 2023 р.

Київ – 2023

Анотація

В даній роботі було синтезовано камфор-4-оцтову кислоту та проведені подальші дослідження оксимів камфор-4-карбонової та камфор-4-оцтової кислот у фрагментації Бекмана. Доведено утворення перехідних симетричних циклопентандикарбонових катіонів в умовах внутрішньомолекулярного перегрупування Бекмана. Будову сполук та взаємне просторове розташування замісників було доведено за допомогою ЯМР-спектроскопії на ядрах ^1H , ^{13}C , двовимірними спектрами та даними HRMS.

Зміст

• Вступ	4
• Розділ 1. Літературний огляд	5
• Розділ 2. Обговорення результатів	14
• Розділ 3. Експериментальна частина	19
• Висновки	25
• Список використаних джерел	26
• Додатки	28

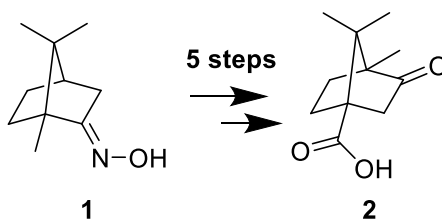
Вступ

4-Карбоксикамфора, яку легко отримати, виходячи з камфори, використовується як універсальний попередник у високопродуктивних синтезах широкого кола циклопентанкарбонових кислот в декілька стадій. Регіоселективне бромовання 4-карбокси- та 4-метоксикарбоніл-3-бромокамфорів призводить до 10-бромметил- похідних з хорошими виходами. Для 10-бромокамфор-4-карбонової кислоти, 10-бромокамфорхінон-4-карбонової кислоти та 3,4-дибромокамфори реакції фрагментації типу Гроба протікають плавно з утворенням ненасичених циклопентанкарбонових кислот. Детальні дослідження реакцій бромовання та перегрупування бромованої камфор-4-карбонової кислоти та її похідних, підкреслюють унікальну хімію заміщеної камфори та пропонують хороший метод синтезу похідних 2,2-диметил-3-метиленциклопентанкарбонової кислоти.

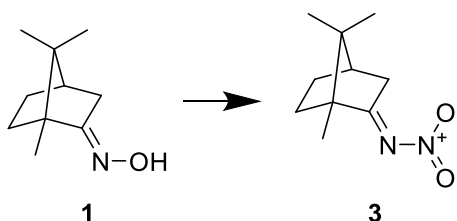
Метою дослідження даної роботи став синтез камфор-4-оцтової кислоти та дослідження впливу карбоксильної групи в скелеті камфори на проведення перегрупування Бекмана відповідних оксимів камфор-4-карбонової та камфор-4-оцтової кислот.

Літературний огляд

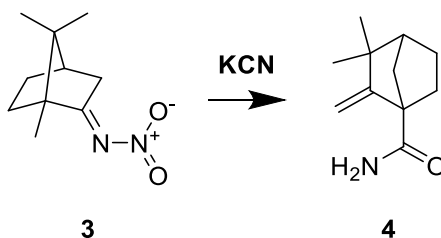
Одним із методів одержання камфор-4-карбонової кислоти **2** – це 5-ти стадійний синтез із d-камфороксиму **1** [1].



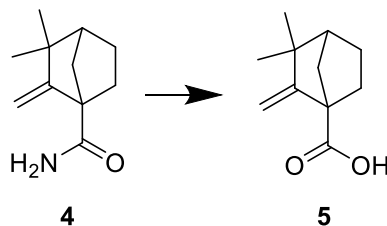
Камфорнітромін 3. На першій стадії до розчину d-камфороксиму **1**, додавають концентрований водний розчин нітриту натрію. Потім добавляють розведений розчин сірчаної кислоти [1].



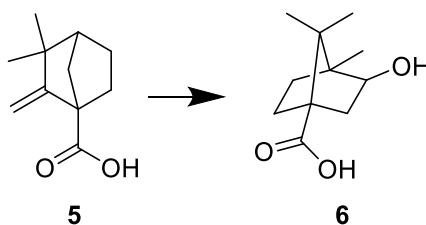
Камфен-1-карбоксамід 4. На другій стадії камфорнітромін **3** піддають перегрупуванню Вагнера-Меєрвейна, подіявши ціанідом калію. Реакція відбувається доволі швидко, при кип'ятінні [1].



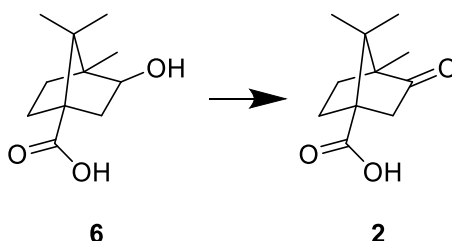
На третій стадії *камфен-1-карбонову кислоту 5* синтезують з камфен-карбоксаміду **4** реакцією гідролізу аміду до карбонової кислоти. Реакція проходить повільно та потребує тривалого кип'ятіння з гідроксидом калію [1].



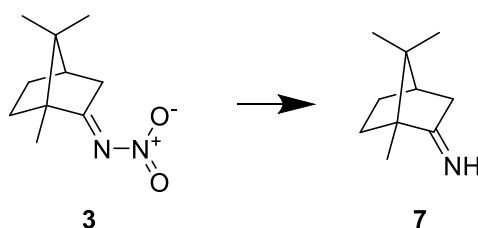
На четвертій стадії *ізоборнеол-4-карбонову кислоту 6* отримують достатньо легко, для цього нагрівають камфен-1-карбонову кислоту **5** із трихлороцтовою кислотою, без вологи [1].



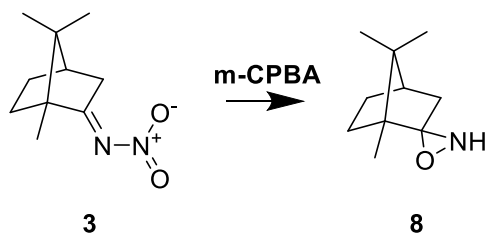
На п'ятій стадії *камфор-4-карбонову кислоту 2* одержують окисненням *ізоборнеол-4-карбонової кислоти 6* реактивом Джонса. Реакція проходить швидко та екзотермічно, тому потребує охолодження [1].



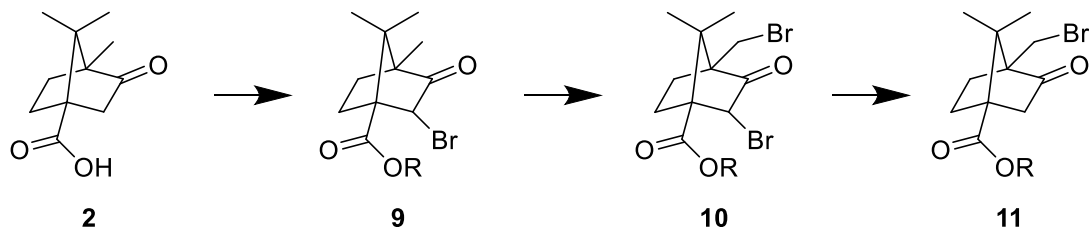
Первинний імін **7**, що отримують з камфори, є стабільний при кімнатній температурі та був одержаний із нітроіміну **3**. Нітрозування/перегрупування відповідного оксиму з подальшим амонолізом отриманого нітроіміну дає первинний імін **7** із кількісним виходом [2].



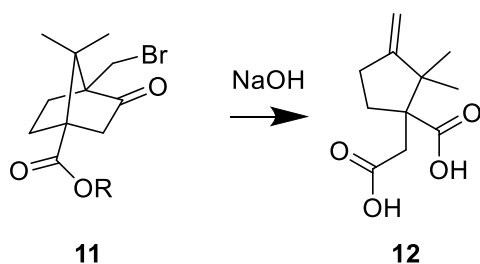
Окиснення нітроіміну **3** одним еквівалентом *m*-CPBA відбувається швидко та екзотермічно, тому потребує охолодження реакційної суміші, з отриманням *N*-*H* оксазиридину **8** з виходом в 94% [2].



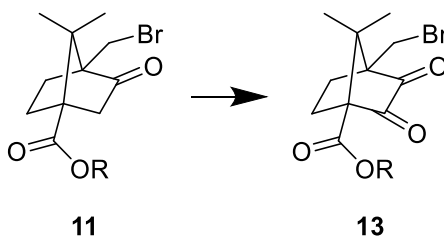
Подібно до камфори, камфор-4-карбонова кислота **2** здатна послідовно приєднувати бром. Спершу в крижаній оцтовій кислоті бромовання відбувається по третьому положенні – утворюється 3-бromo-4-карбоксамфору **9**. Після цього можна пробромувати десяте положення у сильнішій - хлорсульфоновій кислоті отримавши 3,10-дибromo-4-карбоксамфору **10**. При відновленні цинком відновлюватиметься третє положення даючи 10-бromo-4-карбоксамфору **11** [3].



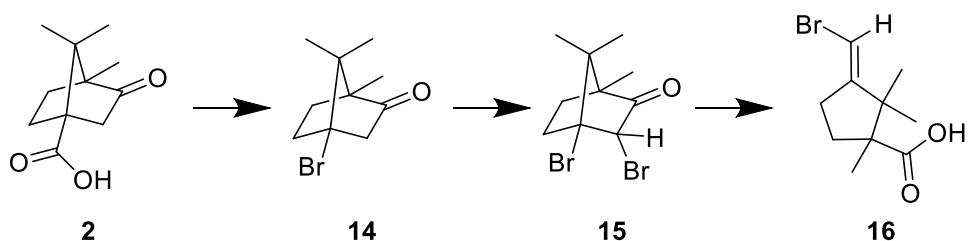
Гідролізом 10-бromo-4-карбоксамфору **11** отримують 1-карбоксиметил-2,2-диметил-3-метилен-1-циклопентанкарбонову кислоту **12**. Реакція відбувається швидко при нагріві [3].



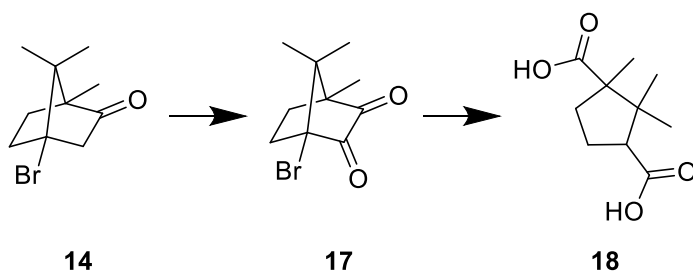
10-бromo-4-карбоксамфору **11** можна окислити за допомогою SeO_2 до 4-(бромметил)-7,7-диметил-2,3-діоксобіцикло[2.2.1]гептан-1-карбонової кислоти **13** з хорошим виходом [3].



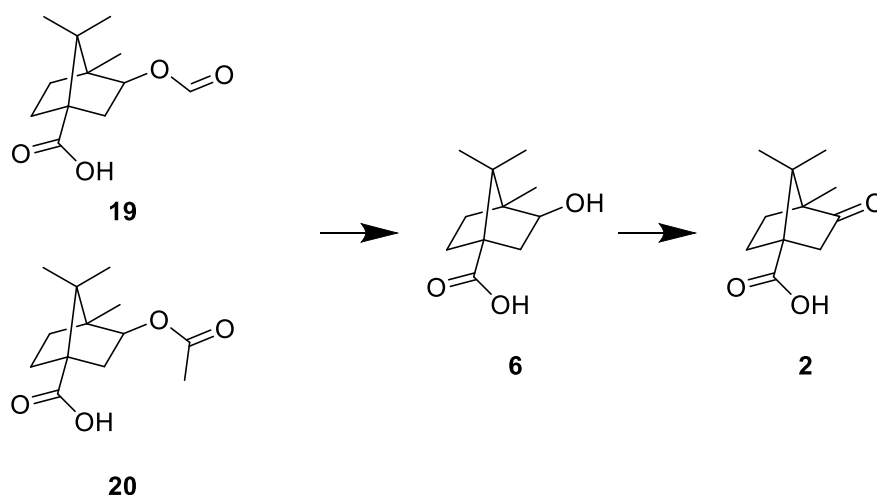
Якщо ж на камфор-4-карбонову кислоту **2** подіяти AgNO_3 , а після цього додати Br_2 – відбувається заміщення карбоксильної групи атомом бромю. Для такої сполуки (**14**), як і для попередніх, сприятливим є бромовання в оцтовій кислоті по 3 положенні. Далі 3,4-дибромокамфора **15** легко зазнає фрагментації, утворюючи циклопентанкарбонову кислоту **16** [3].



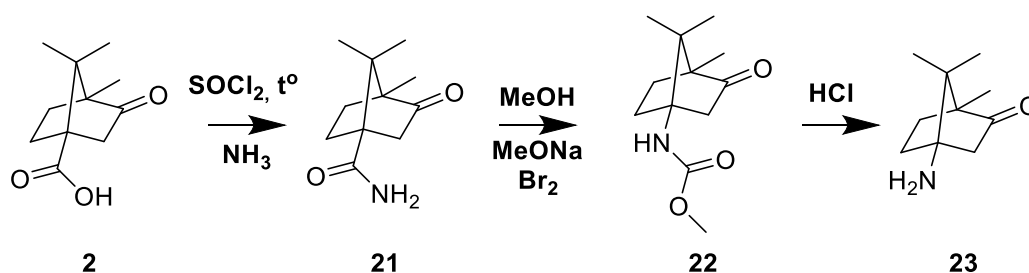
4-бромкамфора **14** піддається окисненню селен IV оксидом даючи 4-бромкамфорхінон **17**. 4-Бромкамфорхінон **17**, ймовірно, піддається фрагментації Гроба перетворюючись на камфору кислоту **18** [3].



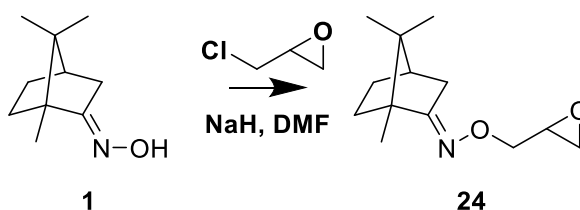
Також для проведення реакцій, можна зустріти O-захищені сполуки, наприклад **19** та **20**, захист легко знімається лужним розчином, а подальше окиснення призводить до камфор-4-карбонової кислоти **2** [4].



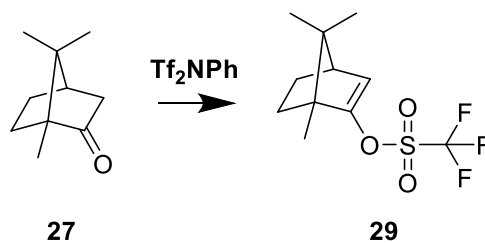
4-Амінокамфору **23** одержують із 4-карбоксихамфору **2**. Спершу класично синтезують амід **21**, із якого утворюють уретан **22**, подальший гідроліз якого, водним розчином соляної кислоти, призведе до 4-амінокамфору **23** [4].



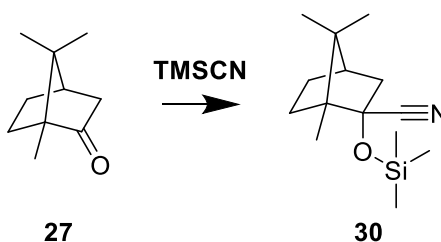
О-гліцидилкамфороксим **24** одержують взаємодією камфороксиму **1** із гідридом натрію в диметилформаміді, після відриву протона при охолодженні додають епіхлоргідрин [5].



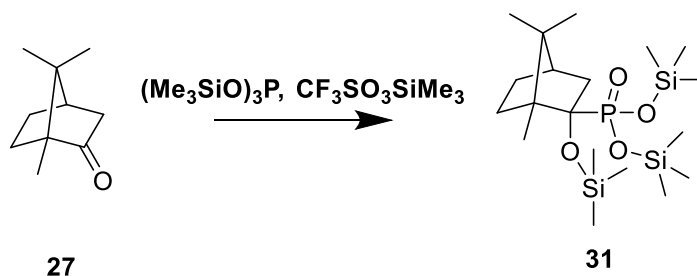
За такою ж аналогією (з гідридом натрію) можна одержати $=\text{N-O-R}$ камфороксими **25** додаючи відповідні галогеніди (наприклад метил йодид, етил йодид, алілбромід тощо) [6].



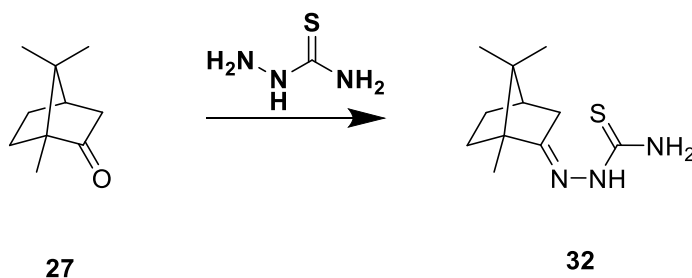
При її (27) обробці триметилсиліл ціанідом у присутності «ідеальної кислоти Льюїса» (трис(пентафторфеніл)борану) в дихлорометані утворюється гідрокілзахищений нітрил **30** із майже кількісним виходом – 98% [10].



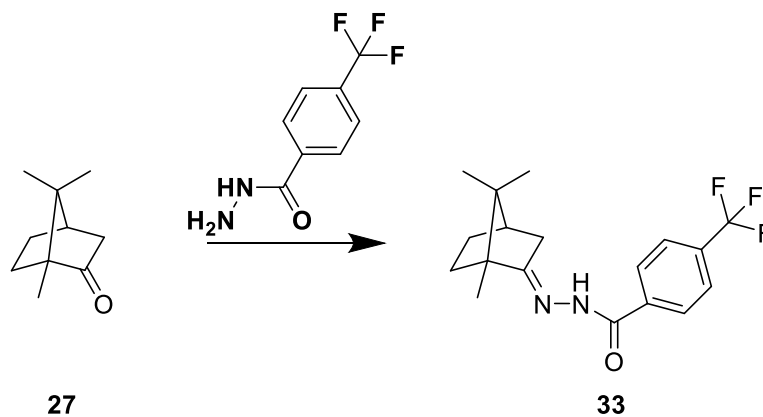
Подібним методом утворюються фосфонати камфори **31**. Трис(триметилсиліл)фосфіт додають до розчину камфори **27** в дихлорометані, а потім триметилсилілтрифлату, після чого розчин нагрівають [11].



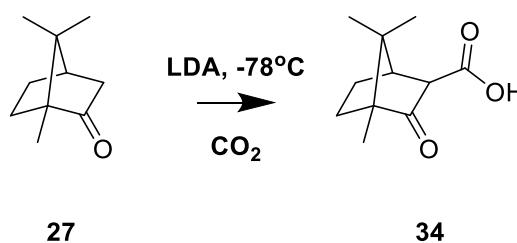
Тіосемікарбазон камфори **32** утворюється методом зеленої хімії (без розчинника) із камфори **27** та тіосемікарбазону [12].



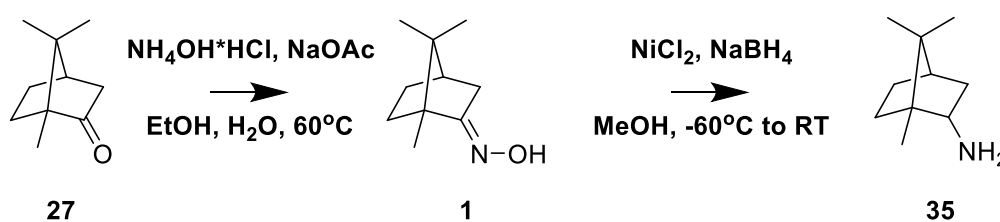
Подібно приєднуються гідразиди до карбонільної групи. Наприклад, 4-(трифлуорометил)бензогідразид в присутності сірчаної кислоти приєднується до камфори **27** з утворенням продукту **33** [13].



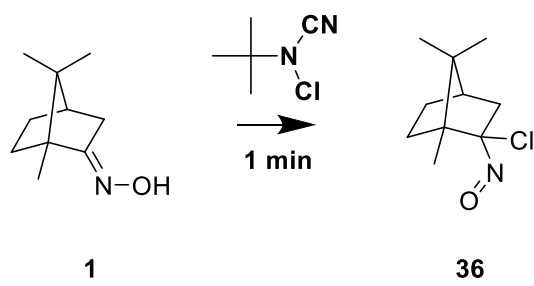
Камфор-3-карбонову кислоту **34** одержують реакцією карбоксилювання камфори **27** за допомогою LDA.



Екзо-(-)-борніламін **35** одержують із природної камфори **27** з подальшим відновленням оксиму за допомогою NiCl_2 та NaBH_4 [14].



Із виходом в 96% було одержано хлорнітрозосполуку **36** із оксиму **1** за допомогою *N*-трет-бутил-*N*-хлорціанаміду в CCl_4 [15].

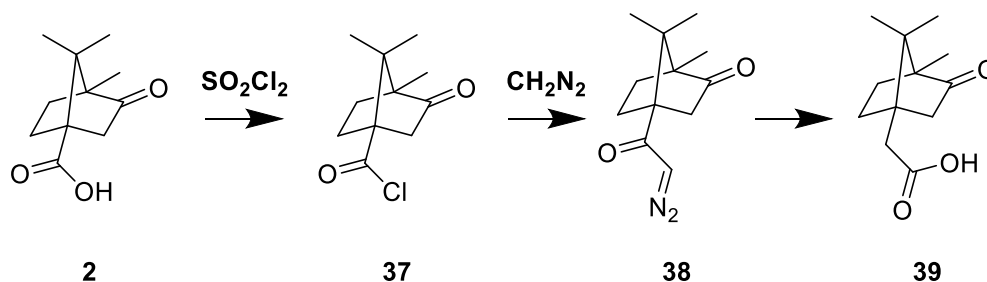


Обговорення результатів

Одержували сполуку **39** із 4-карбоксамфори в 3 стадії. На першій стадії на речовину **2** подіяли надлишком тіонілхлориду та кип'ятили протягом двох годин. Утворений хлорангідрид **37** очищали вакуумною перегонкою. Після очистки, білу кристалічну речовину, ввели в реакцію із діазометаном та одержали стабільний діазокетон **38** із виходом 90% та 10% домішки – хлоркетону. Суміш цих продуктів, без очистки, було запущено в наступну стадію, а саме, перегрупування діазокетону в карбонову кислоту із використанням каталізатора трифлуороацетату срібла. Стадія перегрупування проходить дуже повільно через просторові перешкоди скелету камфори. Для здійснення такого перегрупування та отримання камфор-4-оцтової кислоти **39** довелося замінити класичний розчинник для цієї реакції тетрагідрофуран на діоксан, що має вищу температуру кипіння, та проводити реакцію при тривалому нагріванні, періодично додаючи невеликі свіжі порції каталізатора, так як він є не стійким та псується на світлі.

Іншим способом сполуку **39** можна синтезувати фотохімічним перегрупуванням діазокетону **38**, але це потребує додаткового обладнання для проведення реакції.

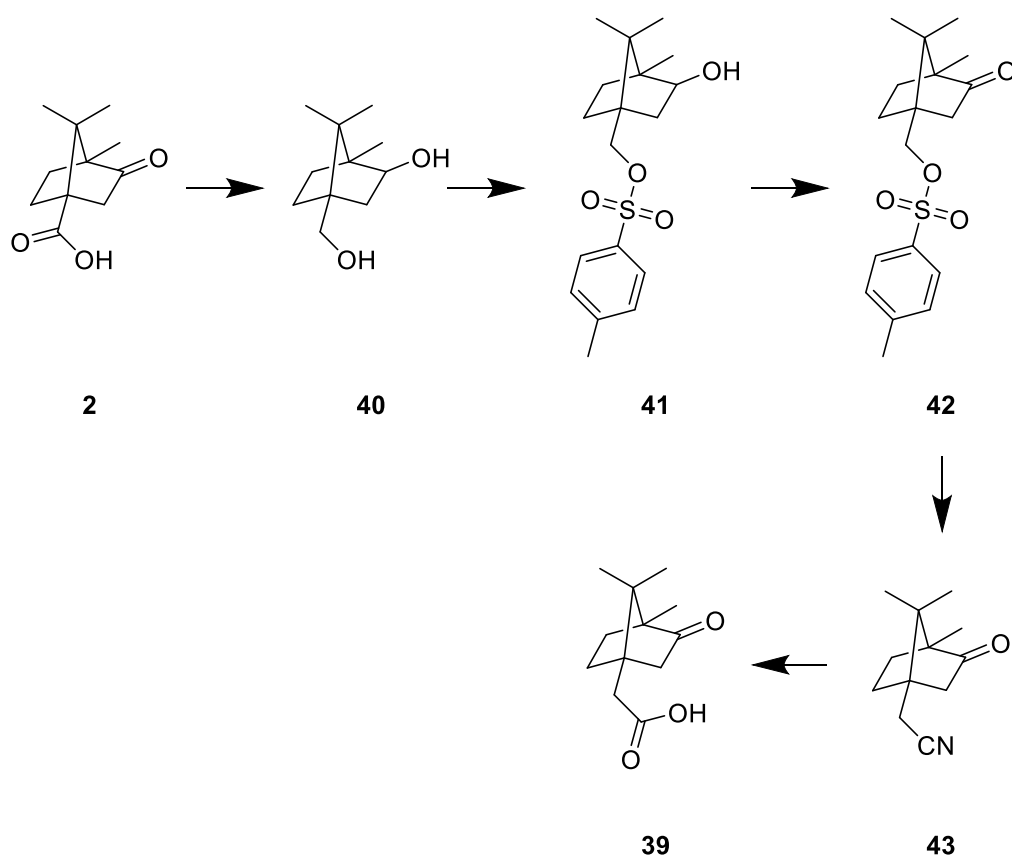
Отриману камфор-4-оцтову кислоту **39** очищали хроматографічно.



Альтернативною схемою одержання камфор-4-оцтової кислоти **39** є 5-ти стадійний синтез із камфор-4-карбонової кислоти **2**. На першій стадії відновлення камфор-4-карбонової кислоти **2** до діолу **40**. Другою стадією селективне тозилування гідроксильної групи з одержанням речовини **41**. На третій стадії окиснення незахищеної гідроксильної групи до кетону з утворенням 4-заміщеної

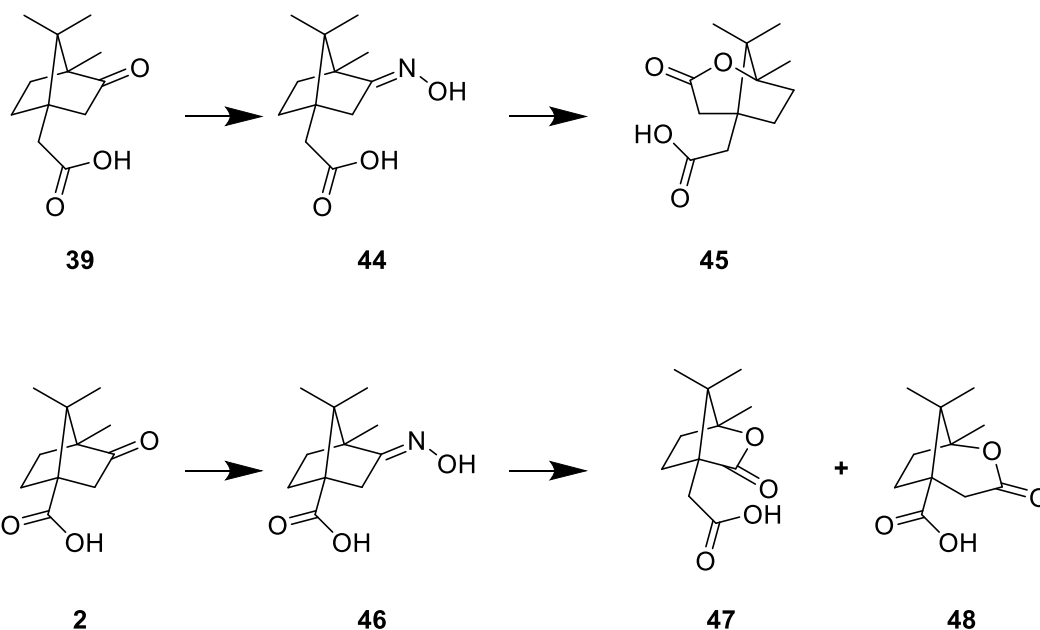
камфори **42**. Четвертою стадією є реакція з KCN - заміщення тозильної групи на CN, продуктом реакції є нітрил **43**. На п'ятій стадії реакція гідролізу у гідроксиді калію при тривалому кип'ятінні зі зворотнім холодильником для утворення камфор-4-оцтової кислоти **39**.

Недоліками цієї схеми є більша кількість стадій та можливі проблеми на другій стадії із селективним тозилуванням, тому для синтезу речовини **39** було обрано першу схему і вона стала успішною.

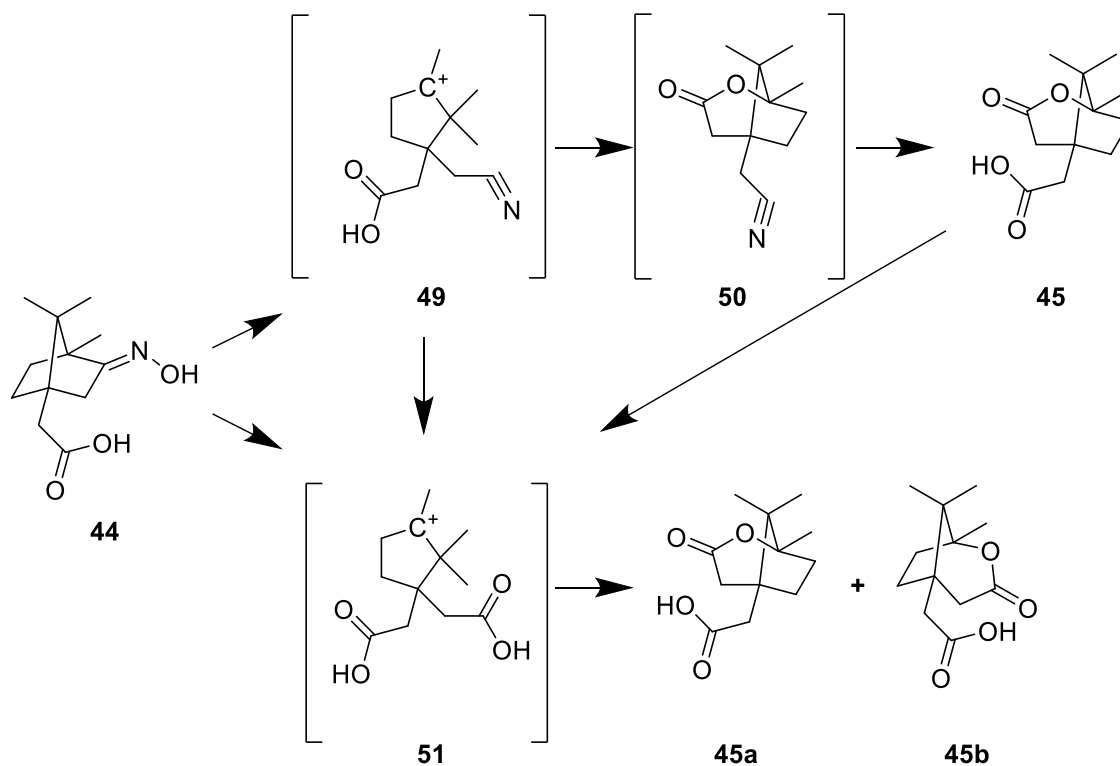


Порівнювали хімічні властивості одержаної сполуки **39** із її синтетичним аналогом та нашою вихідною сполукою - камфор-4-карбоною кислотою **2**, яка відрізняється на одну метиленову ланку. Для цього було одержано оксими обох сполук **44** та **46** відповідно, та ввели їх в реакцію фрагментації Бекмана. Успішно провести реакцію вдалось в м'яких умовах – з концентрованою соляною кислотою. Було одержано чисті речовини з домішкою амоній хлориду, який легко відділився екстракцією дистильованою водою. Знаючи що оксим камфори **1** в реакції фрагментації Бекмана дає суміш із великою кількістю продуктів, з якої

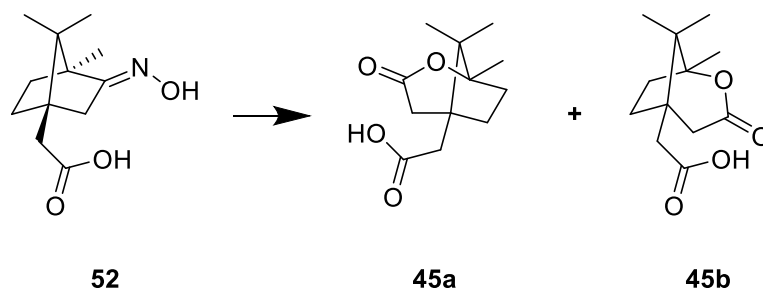
важко хоч щось виділити, було зроблено висновок, що карбоксильна група має сприятливий вплив у даній фрагментації.



Дізнавшись, що в солянокислих умовах реакції, обидві сполуки зазнають фрагментації Бекмана із відщепленням атома Нітрогену (у вигляді іона NH_4^+) (доведено за допомогою двовимірної ЯМР спектроскопії) було запропоновано декілька шляхів проходження реакції гідролізу.

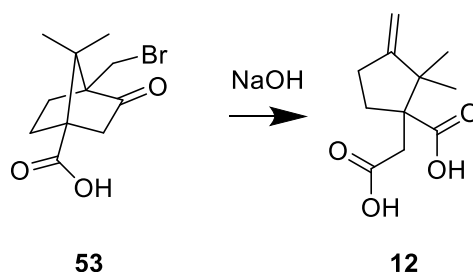


Для того, щоб впевнитись, що циклізація проходить через симетричний карбокатион **51** з утворенням обох ізомерів **45a** та **45b**, було одержано та виділено оптично чистий оксим **52**. Провівши реакцію, отримано обидва продукти **45a** та **45b**. Дані підтвержені хіральною препаративною рідинною хроматографією.

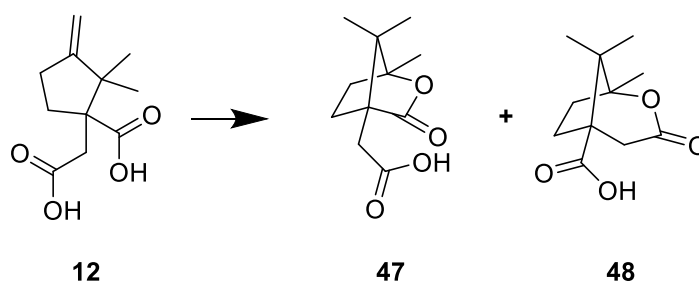


Це стало свідченням того, що в процесі реакції утворюється симетричний карбокатион **51** на одному із етапів реакції.

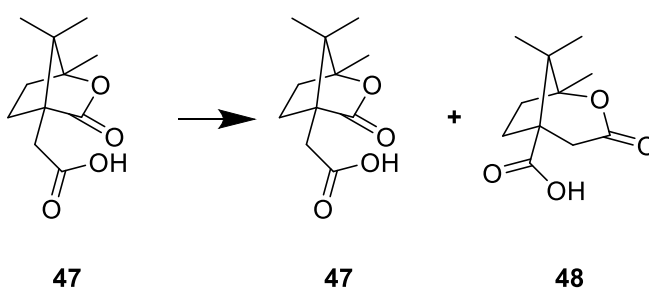
Для остаточного переконання в утворенні симетричного карбокатиону дикислоти **51** було одержано 1-карбоксиметил-2,2-диметил-3-метилен-1-циклопентанкарбонову кислоту **12** за методом наведеним у літературному пошуку.



1-Карбоксиметил-2,2-диметил-3-метилен-1-циклопентанкарбонову кислоту **12** прокип'ятили 5 год у соляній кислоті. Основними продуктами реакції було одержано вище згадані карбоксилактони **47** та **48**. Обидва лактони було розділено за допомогою високоефективної рідинної хроматографії та отримано в чистому вигляді.



Для ще одного доказу утворення перехідного карбокатиону було взято сполуку **47** та введено в реакцію з соляною кислотою. Продуктами реакції були обидва лактони **47** та **48**. Дані підтверджені спектрами LCMS.



Експериментальна частина

Дослідження будови сполук встановлено шляхом ЯМР-спектроскопії на ядрах ^1H , ^{13}C та двовимірними спектрами. Чистоту підтверджено хроматографічно, а молекулярний склад доведено за допомогою даних HRMS. Знімались розчини сполук у гексадейтеродиметилсульфоксиді та дейтерохлороформі, з використанням внутрішнього стандарту тетраметилсилану. Розчинники, перед використанням, були осушені та очищені перегонкою.

(1S,4S)-4-(2-діазаацетил)-1,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-он 38

Вихідну сполуку, камфор-4-карбонову кислоту **2** 30г (0.15 моль), поміщають у колбу із магнітною мішалкою, заливають надлишком тіонілхлоридом 100мл, поміщають у масляну баню та кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 2 годин. Після цього тіонілхлорид видаляють на роторному випарювачі, а речовину очищають перегонкою. Отримують білу кристалічну речовину - хлорангідрид камфор-4-карбонової кислоти 28г (0.13 моль) вихід 85%.

У тригорлу круглодонну колбу оснащену магнітною мішалкою, входом для газоподібного азоту, лічильником бульбашок і гумовою перегородкою на центральному горлі, поміщають хлорангідрид камфор-4-карбонової кислоти 28г (0.13 моль) та розчиняють у тетрагідрофурані. Колбу занурюють у баню з крижаною водою та додають триетиламін. Через 15 хвилин додають етилхлорформіат. Реакційну суміш перемішують ще 15 хв, при цьому випадає білий осад триетиламоній хлориду; потім перемішування припиняють. Перегородку замінюють крапельною воронкою. Ефірний розчин діазометану додають через воронку. Охолоджуючу баню прибирають і розчину дають прореагувати протягом 3 годин без перемішування. Згодом при перемішуванні обережно додають 0,5н розчин оцтової кислоти, щоб зруйнувати діазометан, що не прореагував, і обережно додають насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водний шар відокремлюють у ділительній воронці, а органічний шар промивають насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і розчинники видаляють у вакуумі на роторному випарювачі. Неочищений продукт поміщають у високий вакуум на 3 години отримують жовту кристалічну речовину $T_{пл} = 129-130^{\circ}\text{C}$ масою 28г (0.13 моль) вихід 90%.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ : 6.32 (s, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 2.07 (d, $J = 9$ Гц, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.33-1.28 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

2-((1R,4S)-4,7,7-триметил-3-оксобіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)оцтова кислота **39**

Тригорлу колбу на 500 мл оснащена входом для газоподібного аргону, лічильником бульбашок, перегородкою та магнітною мішалкою обережно загортають в алюмінієву фольгу (щоб виключити потрапляння світла під час реакції). Неочищений діазокетон, з домішкою хлоркетону, масою 28г (0.13 моль) з попередньої стадії розчиняють у діоксані і додають у колбу в атмосфері аргону. Додають деіонізовану воду, і розчин охолоджують до -25°C . Трифторацетат срібла поміщають у колбу Ерленмейера на 50 мл і швидко розчиняють у триетиламіні. Отриманий розчин додають до розчину діазокетону однією порцією (шприцом). Розчин залишають нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Виділення азоту починається при температурі, приблизно, -15°C . Потім реакційну суміш нагрівали до 80°C докидуючи періодично трифлуороацетат срібла протягом 5 годин.

Розчин переносять в круглодонну колбу об'ємом 1л і реакційну посудину промивають етилацетатом. Розчин випаровують насухо за допомогою роторного випарювача, а залишок перемішують протягом 1 години з насиченим водним розчином бікарбонату натрію (NaHCO_3). Чорну суміш переносять у ділильну воронку об'ємом 1л з водою та етилацетатом, суміш добре збовтують. Прозорий водний шар відокремлюють і відкладають, залишаючи органічну фазу, що містить суспензію чорної твердої речовини. Розсіл додають до органічної фази та отриману суміш енергійно струшують. Додають насичений водний розчин NaHCO_3 , знову струшують і шари поділяють. Чорна тверда речовина виноситься з водною фазою, яка тепер об'єднується з першою відокремленою водною фазою. Органічний шар промивають трьома додатковими порціями насиченого водного розчину NaHCO_3 і всі водні шари об'єднують. Перший органічний шар відкладають і далі не використовують. Об'єднані водні шари, що містять чорну суспензію, екстрагують етилацетатом і етилацетатний шар потім знову екстрагують двома порціями насиченого водного розчину NaHCO_3 , які об'єднують з вихідними водними шарами. Етилацетат відкладають і більше не

використовують. Усі об'єднані водні шари потім переносять у круглодонну колбу об'ємом 2л, обладнану магнітною мішалкою, і підкислюють розчин розбавленою соляною кислотою. Розчин поміщають в ділільну воронку і тричі екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію і випарюють на роторному випарювачі. Продукт очищували хроматографічно. Одержали білу кристалічну речовину 5г (0,024 моль) вихід 18.5% $T_{пл} = 253-254^{\circ}\text{C}$.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 10.87 (br. s, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.81-1.61 (m, 3H), 1.45-1.37 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ : 218.0, 178.3, 59.1, 49.0, 46.6, 46.4, 36.0, 31.7, 29.2, 17.5, 16.0, 9.7.

2-((1R,4S,E)-3-(гідроксііміно)-4,7,7-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-1-іл)оцтова кислота **44**

Камфор-4-оцтову кислоту масою 1г (5 ммоль) поміщають в колбу з магнітною мішалкою, розчиняють у ізопропіловому спирті та додають гідрохлорид гідроксиламіну і піридин. Колбу занурюють в масляну баню та кип'ятять із зворотнім холодильником протягом 5 годин. Спирт видаляли на роторному випарювачі, додали розбавлений розчин соляної кислоти та відекстрагували дихлорометаном. Після видалення розчинника одержали білу кристалічну речовину масою 0.9г (4 ммоль) вихід 80% $T_{пл} = 231-232^{\circ}\text{C}$.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12.04 (br. s, 1H), 10.02 (s, 1H), 2.24-2.18 (m, 3H), 2.10 (d, $J = 8.9$ Гц, 1H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.43 (t, $J = 6.1$ Гц, 1H), 1.29 (t, $J = 6.1$ Гц, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.58 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (150 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 173.8, 165.7, 52.6, 50.0, 47.1, 37.4, 36.6, 32.5, 32.3, 17.3, 16.1, 12.3.

2-((1S)-1,8,8-триметил-3-оксо-2-оксабіцикло[3.2.1]октан-5-іл)оцтова кислота **45**

Оксим із попередньої стадії 0.9г (4 ммоль) поміщають в колбу з магнітною мішалкою заливають надлишком концентрованої соляної кислоти та кип'ячать із зворотнім холодильником протягом 5 годин. Екстракцією відділяють амоній хлорид, що утворився в процесі реакції та упарюють на роторному випарювачі. Одержали білу кристалічну речовину масою 0.8г (3.5ммоль), вихід 87.5% $T_{пл} = 238-239^{\circ}\text{C}$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ : 12.25 (br. s, 1H), 2.91(d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.41 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.54-1.39 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (125 МГц, DMSO-*d*6) δ : 175.3, 172.6, 158.6, 95.7, 48.2, 45.4, 43.7, 43.2, 37.0, 23.4, 23.1, 15.7.

1,8,8-триметил-3-оксо-2-оксабіцикло[3.2.1]октан-5-карбонова кислота **48** і 2-(1,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабіцикло[2.2.1]гептан-4-іл)оцтова кислота **47**

Камфор-4-карбонову кислоту 1г (5 ммоль) поміщають в колбу з магнітною мішалкою, розчиняють у ізопропіловому спирті та додають гідрохлорид гідроксиламіну і піридин. Колбу занурюють в масляну баню та кип'ячать із зворотнім холодильником протягом 5 годин. Спирт видаляли на роторному випарювачі, додали розбавлений розчин соляної кислоти та відекстрагували дихлорометаном. Після видалення розчинника одержали білу кристалічну речовину – оксим камфор-4-карбонової кислоти масою 0.95г (4.5ммоль) вихід 90% $T_{пл}=219-220^{\circ}\text{C}$.

Оксим із попередньої стадії 0.95г (4.5ммоль) поміщають в колбу з магнітною мішалкою заливають надлишком концентрованої соляної кислоти та кип'ячать із зворотнім холодильником протягом 5 годин. Екстракцією відділяють амоній хлорид, що утворився в процесі реакції та упарюють на роторному випарювачі. Хроматографічно було розділено та одержано в чистому вигляді обидві сполуки, а їх будову доведено за допомогою двохвимірної ЯМР спектроскопії. Обидві сполуки білі кристалічні речовини.

2-(1,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабіцикло[2.2.1]гептан-4-іл)оцтова кислота **47** 0,42г (2 ммоль) вихід 44,4% $T_{пл} = 234-235^{\circ}\text{C}$.

^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ): 9.79 (br. s, 1H), 3.69 (d, $J = 9.1$ Гц, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.53 (d, $J = 9.1$ Гц, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)

^{13}C -ЯМР (150 МГц, CDCl_3) δ): 178.8, 174.8, 99.9, 58.8, 46.3, 41.6, 37.9, 35.5, 23.2, 23.1, 17.4.

1,8,8-триметил-3-оксо-2-оксабіцикло[3.2.1]октан-5-карбонова кислота **48** 0,21г (1 ммоль) вихід 22,2% $T_{пл} = 232-233^{\circ}\text{C}$.

^1H -ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ): 10.25 (br. s, 1H), 2.72 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 2.39 (d, $J = 8.1$ Гц, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.34 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

^{13}C -ЯМР (150 МГц, CDCl_3) δ): 179.7, 175.1, 93.4, 55.2, 52.4, 32.4, 31.7, 25.9, 16.5, 16.3, 13.8.

Висновки

1. Карбоксильна група оксимів камфор-4-карбонової та камфор-4-оцтової кислот сприяє проходженню фрагментації Бекмана шляхом перехоплення карбокатионних інтермедіатів з утворенням функціоналізованих лактонів.
2. Фрагментація енантімерно чистого оксиму камфор-4-оцтової кислоти призводить до втрати оптичної активності, імовірно, через утворення C2 симетричного карбокатионного інтермедіату.
3. Перегрупування оксиму камфор-4-карбонової кислоти призводить до утворення рівноважної суміші 1,8,8-триметил-3-оксо-2-оксабіцикло[3.2.1]октан-5-карбонової кислоти та 2-(1,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабіцикло[2.2.1]гептан-4-іл)оцтової кислоти.
4. Отримані функціоналізовані лактони в подальшому можуть бути використанні як зручні будівельні блоки для синтезу складніших терпеноїдів.

Список використаних джерел

1. Sherrod S.A., Bergman R.G., Gleicher G.J., Morriszd D.G. Shelby A. Sherrod,z& Robert G. Bergman,*zb Gerald.– 1971.– Vol. 268, № 6.
2. Page P.C.B., Murrell V.L., Limousin C., Laffan D.D.P., Bethell D., Slawin A.M.Z., Smith T.A.D. The First Stable Enantiomerically Pure Chiral N - H Oxaziridines : Synthesis and Reactivity.– 2000.– P. 4204–4207.
3. Knizhnikov V.O., Voitenko Z. V., Golovko V.B., Gorichko M. V. A route to a wide range of cyclopentanecarboxylic acids via 4-substituted camphors // Tetrahedron.– 2012.– Vol. 68, № 7.– P. 1972–1978.
4. von J. Houbm und E. Pfankuch. Ober 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. -.– 1931.– Vol. 669, №1926.
5. Schenone S., Bruno O., Ranise A., Bondavalli F., Filippelli W., Falcone G., Rinaldi B. Short Communication and antiarrhythmic activities.– 2000.– Vol. 55.– P. 495–498.
6. Jan D., Balcerzak L., Niewiadomska M., Kula J., Sikora M., Gibka J. Tetrahedron : Asymmetry Stereochemistry of terpene derivatives . Part 8 : synthesis of novel terpenoids from (1 S , 4 R) - and (1 R , 4 S) -fenchone and their comparative odour characteristics.– 2014.– Vol. 25.– P. 1038–1045.
7. Taylor P., Ortiz-marciales M. Synthetic Communications : An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry A General Uncatalyzed Method for the Synthesis of O- Silylated Oximes A General Uncatalyzed Method for the.– 2003.– № September 2013.– P. 37–41.
8. Krasovskiy A., Kopp F., Knochel P. Soluble Lanthanide Salts (LnCl₃ · 2 LiCl) for the Improved Addition of Organomagnesium Reagents to Carbonyl Compounds. AngewandteChemie – 2006.– P. 497–500.
9. Bunlaksananusorn T., Knochel P. t -BuOK-Mediated Hydrophosphination of Functionalized Alkenes : A Novel Synthesis of Chiral P , N- and P , P-Ligands.–

2004. *Journal of Organic Chemistry* – № 9.– P. 4595–4601.
10. Bolles A.K., Fujiwara R., Briggs E.D., Nomeir A.A., Furge L.L. Mechanism-Based Inactivation of Human Cytochrome P450 3A4 by Two Piperazine-Containing Compounds. *Drug Metabolism and Disposition* – 2014.
 11. Prishchenko A.A., Alekseyev R.S., Livantsov M. V, Novikova O.P., Livantsova L.I., Petrosyan V.S. Tris (trimethylsilyl) phosphite as key synthon for convenient synthesis of new organosilicon (phosphorus) -containing N -heterocycles // *J. Organomet. Chem.*– Elsevier B.V, 2017.– P. 4–9.
 12. Gaffer H.E., Khalifa M.E. Eco-Friendly Synthesis of Some Thiosemicarbazones and Their Applications as Intermediates for 5-Arylazothiazole Disperse Dyes. *Molecules* – 2015.– № Scheme 1.– P. 21982–21991.
 13. Baranyai Z., Krátky M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* Synthesis and biological evolution of hydrazones derived from 4- (trifluoromethyl) benzohydrazide.– 2017.– Vol. 27.– P. 5185–5189.
 14. Zhou Y., Dong J., Zhang F., Gong Y. Synthesis of C 1 -Symmetric Chiral Secondary Diamines and Their Applications in the Asymmetric Copper (II) -Catalyzed Henry (Nitroaldol) Reactions. *Journal of Organic Chemistry* – 2011.– № Ii.– P. 588–600.
 15. Kumar V., Kaushik M.P. N - tert -Butyl- N -chlorocyanamide : a new reagent for the efficient preparation of gem -chloronitroso compounds. *Tetrahedron* – 2005.– Vol. 46.– P. 8121–8123.

Додатки

