

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

імені В. Н. Каразіна

**Кафедра органічної хімії**

УДК 543.544

До захисту допускаю \_\_\_\_\_



завідувач кафедри органічної хімії

д.х.н., проф. Андрій ДОРОШЕНКО

« » \_\_\_\_\_ 2024 року

**СИНТЕЗ БІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАН-2-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ**

Кваліфікаційна робота магістра II курсу

групи ХМ-13

хімічного факультету

Скорика Олександра Ігоровича



Науковий керівник

д.х.н., професор



Андрій ДОРОШЕНКО

Харків – 2024

## РЕФЕРАТ

Робота присвячена розробці підходів до синтезу 4-заміщених біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонових кислот, зокрема фтор-, метокси- та гідроксипохідних. У ході роботи проведено літературний огляд методів синтезу біцикло[2.2.1]гептанових карбонових кислот та способів побудови норборнанового каркаса. Розроблено багатостадійний (8–9 етапів) синтетичний маршрут, що базується на внутрішньомолекулярній циклізації тризаміщених похідних циклопентану.

Ключовим етапом синтезу є внутрішньомолекулярне алкілування, проведене за участі біс(триметилсиліл)аміду літію, що забезпечило утворення біциклическої структури з високою стереоселективністю. Синтетичний підхід дозволив отримати 4-заміщені похідні з різними функціональними групами. Зокрема, встановлено, що в реакцію циклізації вступає лише один діастереомер, що обмежує вихід на цьому етапі, але забезпечує високу просторову контрольованість синтезу.

Отримані результати розширюють можливості створення нових біциклических сполук із фіксованою конформацією, які можуть бути корисними для дизайну молекул з потенційними фармакологічними властивостями.

Ключові слова: біцикло[2.2.1]гептан, норборнан, циклізація, внутрішньомолекулярне алкілування, бромовання подвійного зв'язку.

## ABSTRACT

The work describes development of approaches for the synthesis of 4-substituted bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acids, including fluorine-, methoxy-, and hydroxy-substituted derivatives. A comprehensive literature review on the methods for synthesizing bicyclo[2.2.1]heptane carboxylic acids and strategies for constructing the norbornane framework has been conducted. A multistep (8–9 stages) synthetic route has been developed, based on the intramolecular cyclization of trisubstituted cyclopentane derivatives.

The key stage of the synthesis is the intramolecular alkylation, carried out in the presence of lithium bis(trimethylsilyl)amide, which facilitated the formation of the bicyclic structure with high stereoselectivity. The synthetic approach allowed for the preparation of 4-substituted derivatives with various functional groups. Notably, only one diastereoisomer participates in the cyclization reaction, which limits the yield at this stage but ensures high stereochemical control in the synthesis.

The obtained results expand the possibilities for creating new bicyclic compounds with fixed conformations, which may be useful for the design of molecules of potential pharmacological importance.

Keywords: bicyclo[2.2.1]heptane, norbornane, cyclization, intramolecular alkylation, bromination of the double bond.

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ.....	7
1 МЕТОДИ ОТРИМАННЯ БІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАН КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА СПОСОБИ ПОБУДОВИ НОРБОРНАНОВОГО КАРКАСУ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД) .....	8
2 РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ.....	22
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	29
4 ОХОРОНА ПРАЦІ .....	38
5 ВИСНОВКИ.....	40
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	41
ДОДАТОК А .....	45
ДОДАТОК Б.....	53

## ВСТУП

Синтез біциклічних сполук викликає значний інтерес у сучасній органічній хімії завдяки їх унікальним структурним властивостям та широкому спектру застосувань у фармацевтиці. Одним із найбільш перспективних представників цієї групи є біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонові кислоти, які завдяки своїй жорсткій тривимірній будові забезпечують високу конформаційну стабільність і точне просторове розташування функціональних груп. Ці властивості сприяють їхній ефективній взаємодії з біологічними мішенями та відкривають нові можливості для розробки біологічно активних речовин[1].

Біцикло[2.2.1]гептановий каркас привертає увагу як неklasичний ізостер бензолу та циклоалканів, що дозволяє оптимізувати фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості молекул. Такі сполуки, як мекамеламін, який є антигіпертензивним препаратом та гангліоблокатором[2], або похідні камфорової кислоти, які демонструють протизапальні властивості[3], підтверджують значний потенціал біцикло[2.2.1]гептану у створенні лікарських засобів. Крім того, похідні цього каркасу активно досліджуються як інгібітори вірусних ферментів та селективні інгібітори ферментів циклооксигенази, що розширює можливості їх застосування в терапії вірусних і запальних захворювань.

Незважаючи на їхню біологічну важливість, синтез біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонових кислот часто ускладнюється жорсткими умовами реакцій та необхідністю високої стереоселективності. Розробка нових підходів до синтезу цих сполук із покращеними виходами та контрольованою регіо- і діастереоселективністю є **актуальним завданням** сучасної органічної хімії.

**Метою** цієї роботи є розробка методу синтезу біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонових кислот, що можуть слугувати ключовими будівельними блоками для створення інноваційних лікарських засобів із покращеними терапевтичними властивостями.

**Наукова новизна.** Вперше було застосовано електрофільну функціоналізацію з подальшим внутрішньомолекулярним алкілуванням для

отримання 3 нових похідних 4-заміщених біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонових кислот.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем особисто виконано основний обсяг експериментальної роботи, включаючи аналіз отриманих даних та встановлення структури синтезованих сполук. Формулювання завдань дослідження, збір та систематизація літературних джерел, обговорення результатів, їх узагальнення та оформлення були здійснені разом із науковим керівником, д.х.н. Дорошенком Андрієм Олеговичем, а на окремих етапах — за участі Семено Володимира Володимировича. Дослідження проводились у тісній співпраці з ТОВ "НВП "Укроргсинтез", якому висловлюється щира подяка за підтримку.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ**

rt - кімнатна температура;  
Норборнан – біцикло[2.2.1]гептан;  
NBS – N-бромсукцинімід;  
AIBN – азобісизобутиронітрил  
Ts – тозил;  
Ms – мезил;  
Cy – циклогексил;  
LDA – діізопропіламід літію;  
HMPA – гескаметилфосфорамід;  
LiHMDS - літій біс(триметилсилил)амід;  
HMDS - біс(триметилсилил) амін;  
MePPh<sub>3</sub><sup>+</sup>I<sup>-</sup> - Метилтрифенліфосфоній йодид;  
CDI - 1,1'-Карбонілдіімідазол;  
BuLi – н-бутиллітій;  
EtOAc – етилацетат;  
ДХМ, DCM – дихлорметан;  
ТГФ, THF – тетрагідрофуран;  
MTBE – метилтретбутиловий ефір;  
δ - хімічний зсув, м.ч. (ЯМР–спектроскопія);  
J - константа спін–спінової взаємодії, Гц.

## 1 МЕТОДИ ОТРИМАННЯ БІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАН КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА СПОСОБИ ПОБУДОВИ НОРБОРНАНОВОГО КАРКАСУ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

Першим задокументованим способом побудови біцикло[2.2.1]гептанового каркасу є робота Отто Дільса та Курта Альдера 1928 року, які використали [4+2] приєднання дієну з дієнофілом у присутності кислоти Льюїса з наступним відновленням воднем у присутності паладієвого каталізатору[4]. Варто відзначити, що більша частина літературних описів побудови норборнанового фрагменту включають реакцію Дільса-Альдера. За відкриття цієї реакції автори в 1950 році отримали Нобелівську премію з хімії. Ними були також отримані біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонові кислоти (Схеми 1.1, 1.2):

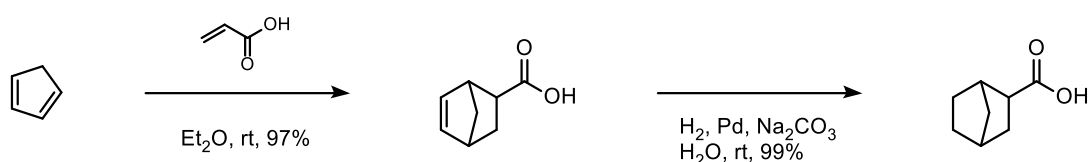


Схема 1.1 – Застосування реакції Дільса-Альдера для отримання біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонвої кислоти.

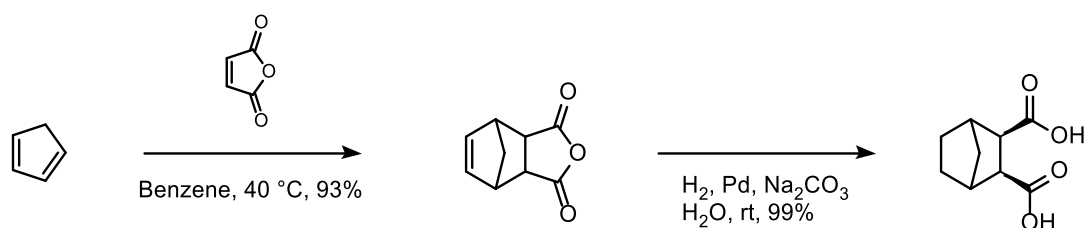


Схема 1.2 – Застосування реакції Дільса-Альдера для отримання біцикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбонвої кислоти.

В 1964 році Річардом Фіннеганом та Робертом Макнісом був розроблений метод отримання біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонвої кислоти металюванням норборнену, використовуючи як електрофіл діоксид вуглецю, з наступним відновленням подвійного зв'язку[5] (Схема 1.3):

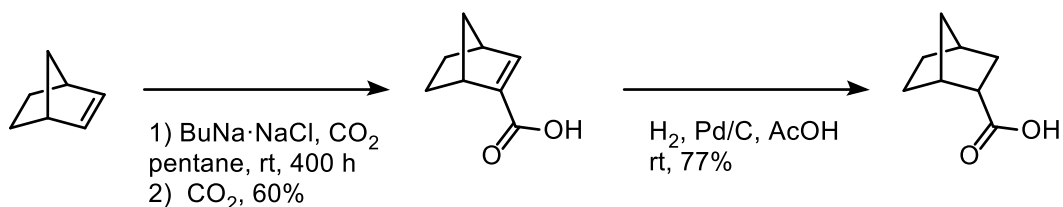


Схема 1.3 – Використання металювання норборнену для отримання біцикло[2.2.1]гептан-2-карбоної кислоти.

Ганс Гейгер та Зігфрід Бекман зробили значний внесок у хімічну науку, розробивши метод отримання кето-кислот. Цей метод базується на використанні перегрупування лактонів під дією концентрованої сірчаної кислоти[6,7]. У ході цієї реакції молекулярна структура лактону змінюється, приводячи до утворення двох регіоізомерів (Схема 1.4).

Процес перегрупування в сірчаній кислоті є прикладом хімічної реакції, в якій кислотний каталізатор викликає перебудову зв'язків у молекулі. Концентрована сірчана кислота тут діє не лише як середовище, а й як активатор, що сприяє розкриттю лактонного кільця та утворенню нового функціонального фрагмента.

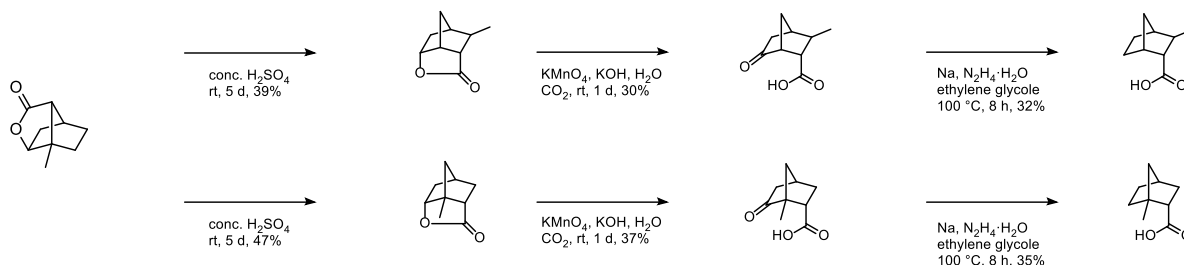


Схема 1.4 – Використання перегрупування лактонів для синтезу біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонових кислот.

Хіміки Оскар Родіг та Роберт Сиско розробили метод синтезу похідних біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонових кислот, заснований на утворенні енолятів[8]. Цей процес включає відщеплення протонів у положенні  $\alpha$  відносно кето-групи, що дозволяє утворити активний енолят-аніон. У подальшому цей енолят реагує з діоксидом вуглецю (CO<sub>2</sub>) у процесі електрофільної атаки, що забезпечує формування карбоної кислоти (Схема 1.5):

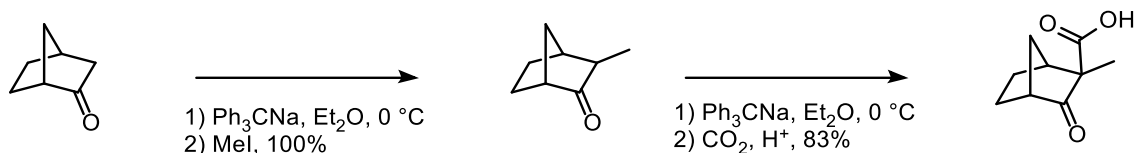


Схема 1.5 – Металювання кето-норборнану, як метод отримання похідних біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонових кислот.

Біцикло[2.2.1]гептановий каркас можна синтезувати тандемною циклізацією діолефінових алкіллітєєвих сполук, які отримують шляхом взаємодії між акілгалогенідом та літій-органічними сполуками[9]. Реакція відбувається через дві високо стереоселективні та регіоспецифічні циклізації, що дозволяє синтезувати біциклічні алкіллітєєві сполуки. Подальша взаємодія електрофільних реагентів з органолітєєвими сполуками забезпечує чисте утворення функціоналізованих біциклічних молекул із задовільним виходом (Схема 1.6).

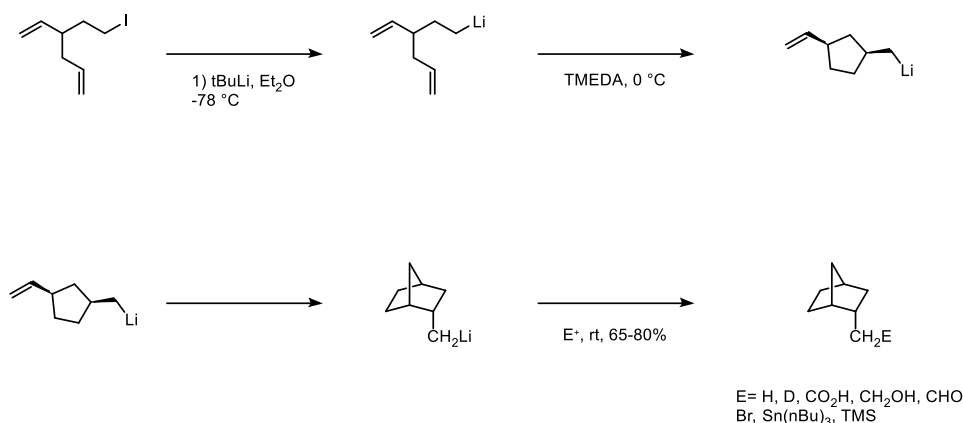


Схема 1.6 – Побудова біцикло[2.2.1]гептанового каркасу циклізацією діолефінових алкіллітєєвих сполук.

Група нідерландських хіміків під керівництвом Вербрюгге успішно здійснила синтез ряду дикарбонових кислот, до складу яких входить норборнановий каркас[10]. Основою методу став процес внутрішньомолекулярного алкілування діетилмалонового фрагменту (Схема 1.7).

Розроблений метод використовується у створенні специфічних біциклічних систем із двома карбоксильними групами. Також автори вказують, що декарбоксилювання отриманих дикислот можуть привести до значної

кількості біциклічних похідних, що робить його цінним інструментом для отримання структурно унікальних сполук.

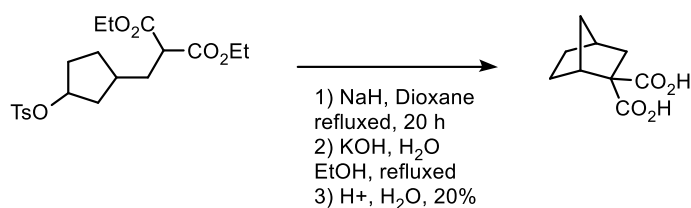


Схема 1.7 – Отримання норборнанового біциклу внутрішньомолекулярним алкілюванням.

У статті, виконаній під керівництвом Євгенія Буткуса, запропоновано метод синтезу похідних біцикло[2.2.1]гептанових систем[11]. Метод базується на стереоселективній перециклізації енантімерно чистого (+)-(1S,5S)-біцикло[3.3.1]нонан-2,6-діону з використанням нітрату талію(III). В результаті отримано (+)-(1S,4S)-екзо,екзо-біцикло[2.2.1]гептан-2,5-дикарбоксилат із високою селективністю (Схема 1.8):

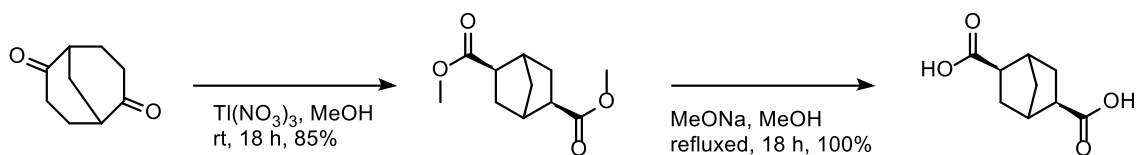


Схема 1.8 – Перетворення під дією нітрату талію біцикло[3.3.1]нонан-2,6-діону в біцикло[2.2.1]гептан-2,5-дикарбонову кислоту.

Вільям Адкок та ін. описали реакцію перегрупування біцикло[2.2.2]октан-2-ону під дією водного розчину гідроксиду калію, що супроводжується відкриттям циклу та приводить до утворення похідних біцикло[2.2.1]гептан-1-карбонових кислот[12] (Схема 1.9):

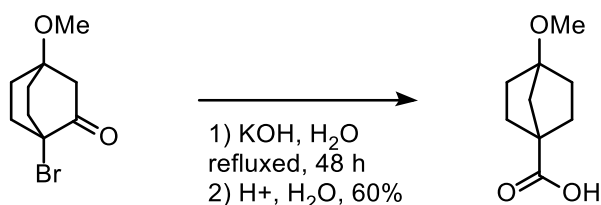


Схема 1.9 – Перегрупування під дією лугу біцикло[2.2.2]октанон-2-ону в біцикло[2.2.1]гептан-1-карбонову кислоту.

Ернест В. Делла, Ендрю М. Нілл і Пол Е. Пігоул розробили ефективну методику синтезу каркасу біцикло[2.2.1]гептану за механізмом

внутрішньомолекулярної радикальної циклізації[13]. В основі цього підходу лежить використання алкено-бромідів, які обробляються трибутилстанатом ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ), що виступає як джерело вільних радикалів.

Процес починається з утворення радикального інтермедіату шляхом реакції трибутилстанату з алкено-бромідом у присутності ініціатора, наприклад, азобісізобутиронітрилу (AIBN). Отриманий радикал вступає у внутрішньомолекулярну циклізацію, що приводить до формування стабільної біциклічної структури біцикло[2.2.1]гептану (Схема 1.10):

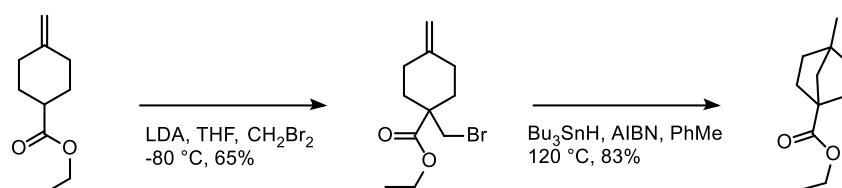


Схема 1.10 – Побудова біциклічної структури внутрішньомолекулярною радикальною циклізацією алкenu.

Ці ж хіміки продовжили подальше дослідження радикальних циклізацій і розробили метод отримання оксимового етеру[14], які є прекурсором до отримання нонборнаної амінокислоти (Схема 1.11) :

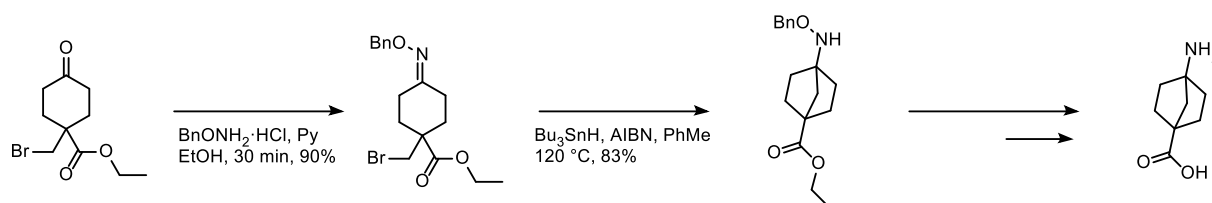


Схема 1.11 – Побудова біциклічної структури внутрішньомолекулярною радикальною циклізацією оксимового етеру.

Одне з досліджень розглядає застосування фенілселенової групи ( $\text{PhSe}$ ) у хімії радикальної циклізації [15]. Автори підкреслюють, що  $\text{PhSe}$ -група є хімічно інертною до основ і нуклеофільних реагентів, що робить її зручною для багатостадійного синтезу. Зокрема, вона сумісна з каталізатором Граббса ( $(\text{C}_5\text{H}_5)_2\text{Cl}_2\text{RuNCHPh}$ ), що дозволяє використовувати її у послідовностях із метатезом кільцевого закриття та радикальною циклізацією (Схема 1.12).

У роботі представлено синтез вихідних сполук для таких послідовностей, зокрема через реакції з вінілітієм, алілмагнійбромідом та іншими реагентами. Продемонстровано, що  $\text{PhSe}$ -група ефективно використовується як джерело

радикалів для конструювання складних кільцевих структур із високою селективністю. Це підкреслює її важливість у створенні поліциклічних сполук, недосяжних іншими методами.

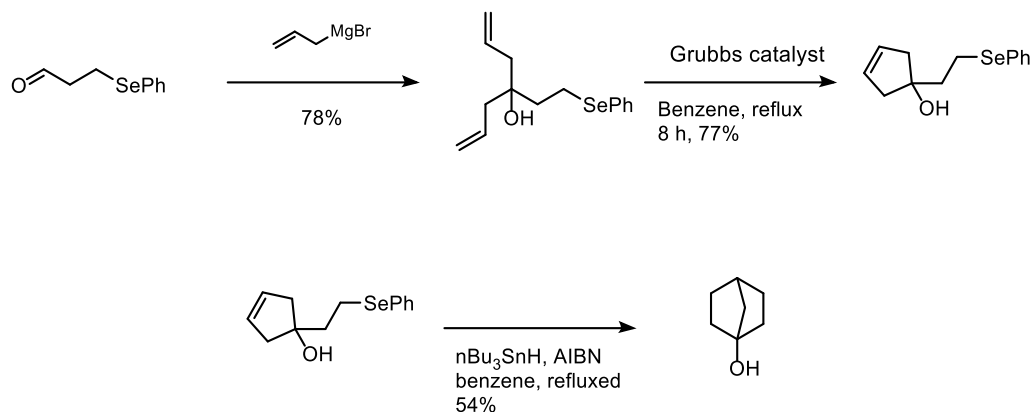


Схема 1.12 – Отримання біцикло[2.2.1]гепатного фрагменту внутрішньомолекулярною радикальною циклізацією алкєну та селєніду.

Деріл Ставенєс та його колеги описали фотохімічний синтез похідних норборнану через радикальний механізм циклізації[16]. Основним етапом є перетворення аміноциклопропанів у 1-амінонорборнани шляхом формальної реакції [3+2] циклоприєднання (Схема 1.13). Процес ініціюється гомолітичним фрагментуванням радикальних катіонів амінів, яке активується іридєєвим каталізатором під впливом опромінювання світлом синього спектрального діапазону. Важливим аспектом є утворення єнамінів як проміжних сполук у цьому механізмі.

Методологія демонструє високу функціональну толерантність до таких груп, як -ОН та -NH<sub>2</sub>, і забезпечує стабільність кінцевих продуктів до фермент-каталізованого окислення. Це робить отримані 1-амінонорборнани перспективними біоізоєстерами для фармацевтичного застосування. Крім того, використання видимого світла, низьких концентрацій каталізатора та доступних неорганічних солей підкреслює екологічність і масштабованість методу, що дозволяє синтезувати ці сполуки у достатньо великих, грамових кількостях.

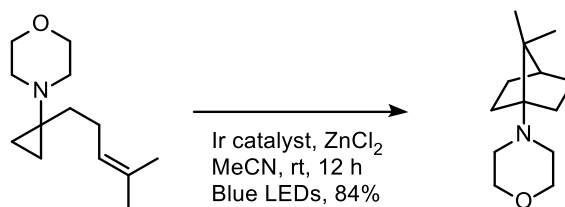


Схема 1.13 – Метод отримання норборнанового біциклу з розривом циклопропанового фрагменту в умовах фото-активації.

Також були проведені дослідження щодо електрохімічної циклізації для синтезу біцикло[2.2.1]гептанових похідних з використанням електровідновлення як ключового етапу[17]. Зокрема, процес включає утворення вінільного радикалу через катодне відновлення броміду, який далі зазнає послідовної циклізації на ненасичений бічний ланцюг і еноновий фрагмент (Схема 1.14). В результаті утворюється біциклічна система з високою ефективністю та контрольованою стереоселективністю.

Метод демонструє екологічні переваги, оскільки замість хімічних реагентів використовує електричну енергію для ініціювання перетворень, не залучаючи токсичних металів. Електрохімічний підхід дозволяє синтезувати структурно складні біциклічні сполуки з високим виходом, пропонуючи економічний та екологічно безпечний метод отримання похідних біцикло[2.2.1]гептану.

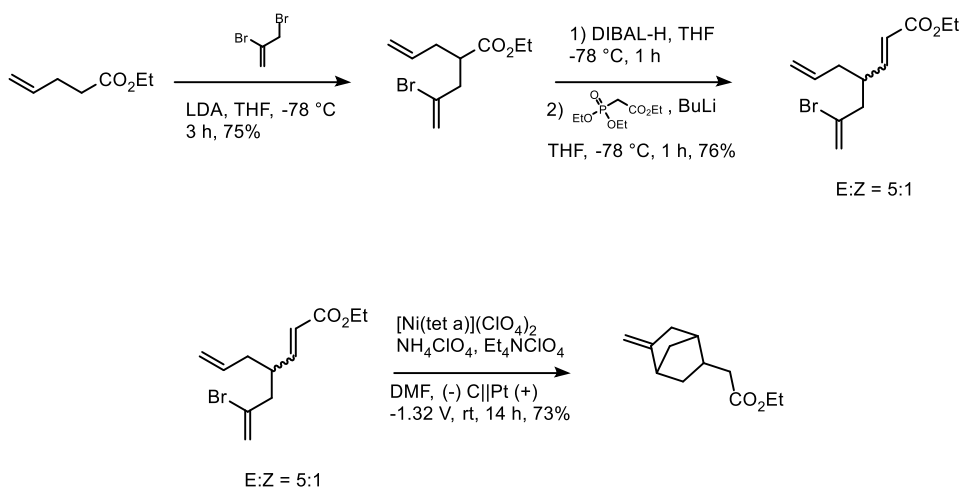


Схема 1.14 – Електрохімічний метод отримання біцикло[2.2.1]гептанових сполук електровідновленням діолефінів.

У статті Дебі Мухерджі та Дж. С. Барда описано перетворення барієвої солі дикарбоксильної похідної циклопентану в біцикло[2.2.1]гептан-2-он при її піролізі[18]. Дикарбоксильна кислота нагрівалася з невеликою кількістю

гідроксиду барію при температурі 310–330°C. У процесі реакції відбувається декарбоксілювання, яке супроводжується утворенням біциклічного каркасу (Схема 1.15):

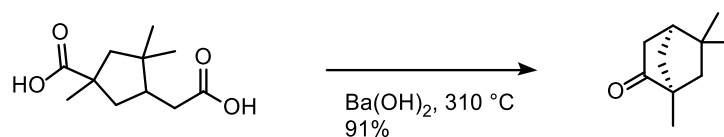


Схема 1.15 – Піроліз циклопентан-дикарбонової кислоти з утворенням біциклічного кетону.

У статті Кеннета Віберга та Бетті Р. Лоурі описано метод отримання [2.2.1]гептанових систем із [2.1.1]гексану[19]. Синтез базується на перебудові карбонієвого йона, що утворюється внаслідок реакції тозилат-похідних [2.1.1]гексану з ацетатом калію (Схема 1.16):

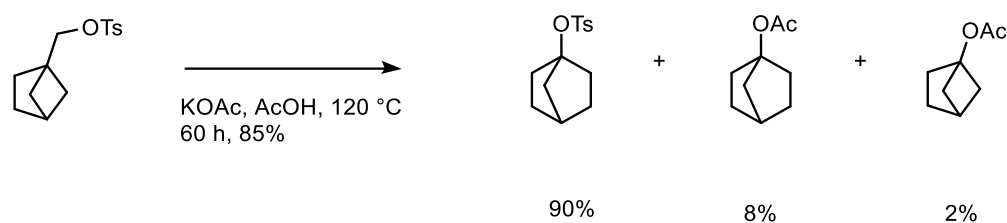


Схема 1.16 – Перециклізація тозилат похідного біцикло[2.1.1]гексану в біцикло[2.2.1]гептан під дією ацетату калію.

Було запропоновано декілька ефективних методів синтезу біцикло[2.2.1]гептан-1-олів, які базуються на реакціях за участю карбонільних сполук. Ключовою стадією цих підходів є нуклеофільна атака по карбонільній групі, що дозволяє отримати бажані продукти з високою селективністю.

Ці методи включають утворення проміжних сполук, які через внутрішньомолекулярні перетворення формують біциклічну систему з гідроксильною групою в позиції 1. Використання таких стратегій дозволяє контролювати просторову організацію молекули, що є особливо важливим для синтезу структур із високим ступенем напруженості.

Баррі Трост та Браян Коппола розробили метод синтезу похідних 3-(триметилсиліл)пропену, які демонструють здатність до внутрішньомолекулярної реакції з кетонами за дії дихлоретилалюмінію ( $C_2H_5AlCl_2$ )[20].

Цей процес приводить до утворення біцикло[2.2.1]гептан-1-олу (Схема 1.17), що є надзвичайно важливим з точки зору структурної складності та синтетичної цінності. Реакція базується на ефективній активації кетонів і використанні триметилсилильних похідних для полегшення формування біциклічної системи.

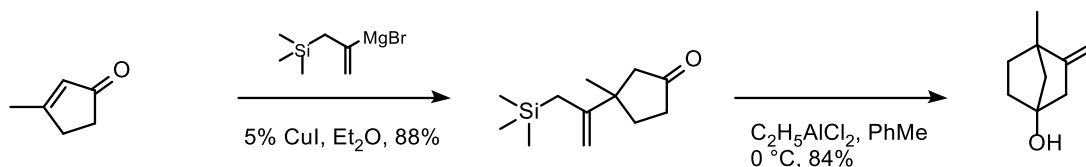


Схема 1.17 – формування біциклу, використовуючи триметилсилильні-кето сполуки.

Гері А. Моландер та Джеффри А. МакКі розробили новаторський метод синтезу похідних біцикло[2.2.1]гептан-1-олу (схема 1.18), заснований на використанні йодиду самарію ( $\text{SmI}_2$ ) як відновлювального агента[21]. Ця методика базується на внутрішньомолекулярній реакції типу Барб'є, яка дозволяє отримувати ці важливі сполуки з високою ефективністю та зручністю.

Запропонований підхід забезпечує універсальний і доступний спосіб синтезу біцикло[2.2.1]гептанових систем. Однією з ключових особливостей цього методу є наявність органосамарієвих інтермедіатів, що було підтверджено експериментальними даними.

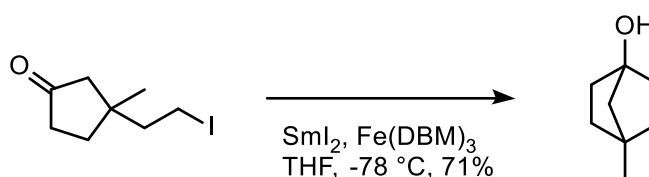


Схема 1.18 – Циклізація в біциклічну систему кето-галогеніда під дією  $\text{SmI}_2$

Розроблено метод циклізації, заснований на застосуванні  $\text{SmI}_2$ , який включає внутрішньомолекулярне приєднання кетильного радикала до  $\beta$ -центру  $\alpha,\beta$ -ненасиченої карбонільної системи[22] (Схема 1.19). Цей підхід дозволяє ефективно формувати циклічні структури за рахунок селективної активації подвійного зв'язку карбонільного фрагмента.

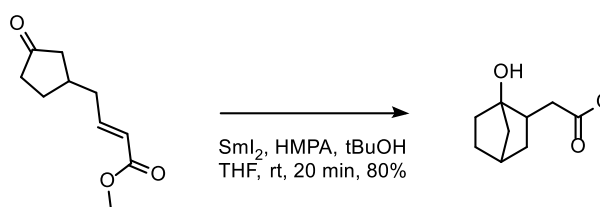


Схема 1.19 – Внутрішньомолекулярна циклізація ненасиченого естерного угруповання з карбонільною групою під дією  $\text{SmI}_2$  з утворенням норборнанового біциклу.

Інша стаття описує використання йодиду самарію(II) для синтезу [2.2.1]каркасних систем через внутрішньомолекулярну циклізацію алкілгалогенідів із  $\alpha,\beta$ -ненасиченими карбонільними сполуками (Схема 1.20). Завдяки регулюванню відновного потенціалу  $\text{SmI}_2$  додаванням каталізаторів ( $\text{NiI}_2$ ,  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  тощо), вдалося уникнути 1,4-редукції та забезпечити високі виходи цільових продуктів[23]. Метод демонструє високу толерантність до функціональних груп і придатний для синтезу як простих, так і напружених біциклічних структур.

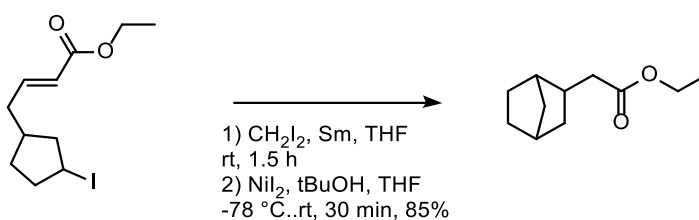


Схема 1.20 – Утворення циклу під дією  $\text{SmI}_2$  за участю галогеніду та ненасиченого естеру.

Запатентований метод описує отримання похідної біцикло[2.2.1]гептан-1-олу шляхом внутрішньомолекулярної циклізації[24] (схема 1.21). Процес починається з депротонування  $\alpha$ -вуглецевого атома метилкетону сильною основою, внаслідок чого утворюється енолят. Цей енолят здійснює нуклеофільну атаку іншої карбонільної групи тієї ж молекули, що приводить до утворення нових C–C зв'язків і формування біциклічної структури.

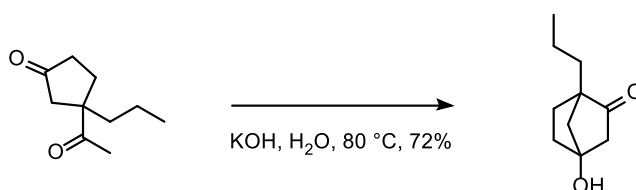


Схема 1.21 – Отримання біцикло[2.2.1]гептан-1-олу циклізацією дикетона за умов лужного каталізу.

Важливим методом побудови біцикло[2.2.1]гепатного каркасу є приєднання за Міхаелем. Так, Колінз і Джонс описали реакцію, в якій роль нуклеофілу відіграє карбаніон, що утворюється в  $\alpha$ -положенні циклопентанону, а приєднання відбувається до  $\alpha,\beta$ -ненасиченого сульфону[25] (Схема 1.22):

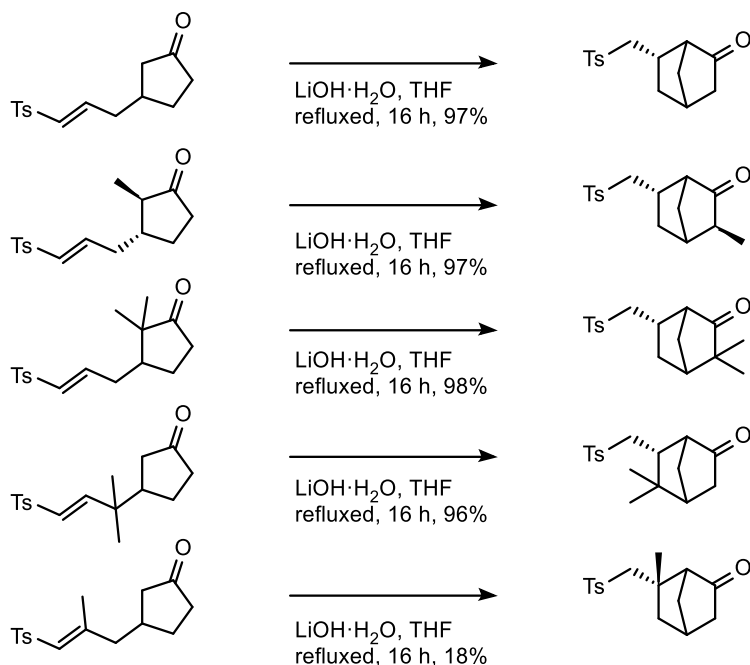


Схема 1.22 – Реакція приєднання за Міхаелем  $\alpha,\beta$ -ненасиченого сульфону і кетонного угруповування.

Варто зауважити, що як електроноакцепторні групи, сполучені з кратним зв'язком, можуть виступати не тільки сульфони, але й сульфоксиди та фосфіноксиди (Схема 1.23):

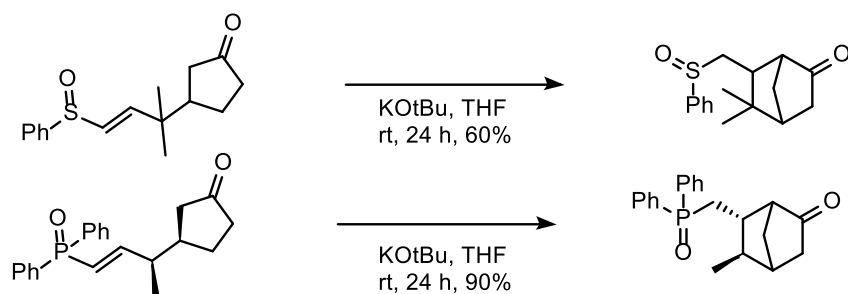


Схема 1.23 – Приєднання за Міхаелем  $\alpha,\beta$ -ненасичених сульфоксидів та фосфіноксидів з кетоном.

Важливим підходом до синтезу ядра біцикло[2.2.1]гептану є метод, що базується на діалкілюванні, яке проводять з використанням циклопентандієстерів (Схема 1.24). У літературі описано декілька методик утворення етильного містка[26, 27], і всі вони передбачають використання 1-бромо-2-хлороетану як

реагенту алкілювання, а також LDA як основи для утворення енолятів. Вихід цієї реакції варіюється від помірного (33%) до доволі високого (56%). Існує також двоетапний метод, який передбачає застосування того ж LDA та 1-бромо-2-хлороетану, але включає проміжний етап виділення моноалкільованого продукту, після чого відбувається внутрішньомолекулярна циклізація.

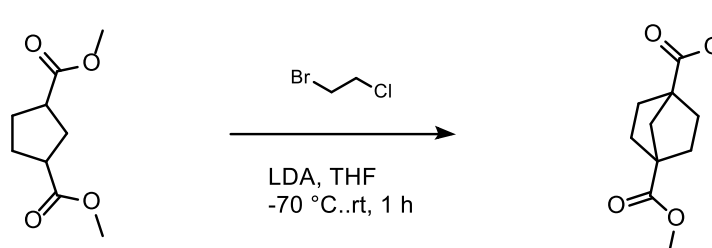


Схема 1.24 – Діалкілювання діестеру циклопентану з утворенням біцикло[2.2.1]гептанового фрагменту.

У дослідженні під керівництвом Вільяма Даубена було проведено реакцію сольволізу *p*-нітробензоатного естеру біцикло[2.2.0]гексан-1-метанолу у 60% водному ацетоні при температурі 110 °C [28]. В результаті перегрупування було отримано два основних продукти: 81% 1-норборніл *p*-нітробензоату та 19% 1-норборнанолю (Схема 1.25):

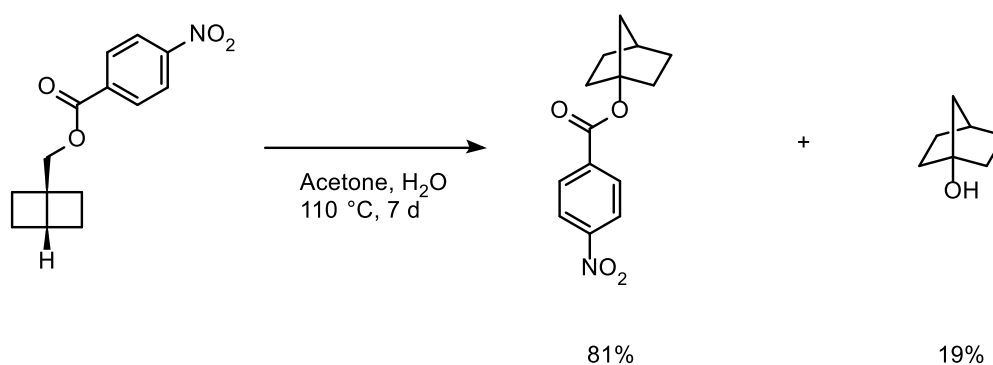


Схема 1.25 – Рециклізація похідної біцикло[2.2.0]гексану в норборнановий каркас.

Ернест Венкерт із співавторами дослідили синтез біциклічних систем внутрішньомолекулярним перегрупуванням Вольфа діазокетонів під дією сульфату міді (II) [29], які приводили і до отримання похідних біцикло[2.2.1]гептану (Схема 1.26):

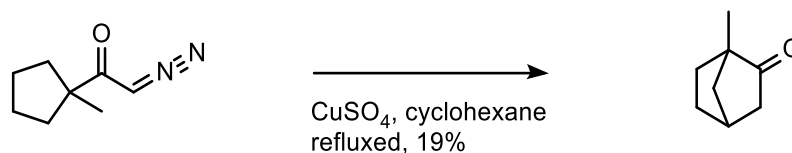


Схема 1.26 – Перегрупування діазокетонів в біциклічну систему.

У роботі Балана Ченера та співавторів описано синтез норборнанового фрагмента шляхом внутрішньомолекулярної конденсації Дікмана дієстеру під дією LiHMDS[30]. Реакція включає утворення еноляту, який здійснює нуклеофільну атаку на інше естерне угруповання, приводячи до циклізації та формування кето кислоти (Схема 1.27).

Метод характеризується високою регіоселективністю та ефективністю, а також утворенням мінімальних кількостей побічних продуктів. Розроблений підхід може бути використаний для синтезу ряду похідних біцикло[2.2.1]гептана.

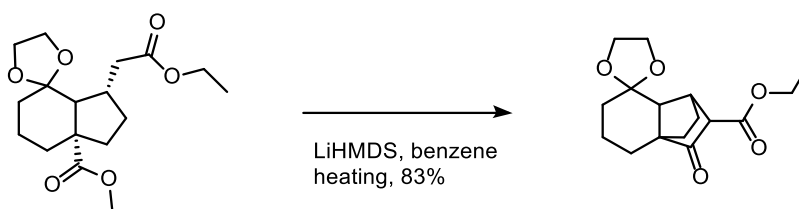


Схема 1.27 – Використання конденсації Дікмана для отримання біцикло[2.2.1]гептанового фрагменту.

Під час тотального синтезу (-)-терспетаціна Йоган Чан та Тімоті Джемісон дослідили реакцію алкіну з кетоном у присутності каталізатора Ni(cod)<sub>2</sub>, трибутилфосфіну (PBU<sub>3</sub>) та триетилбору (BEt<sub>3</sub>) у толуолі[31]. В результаті було отримано продукт, утворений шляхом внутрішньомолекулярного відновного при'єднання алкіну до кетогрупи (Схема 1.28).

Зазначено, що у випадку міжмолекулярних нікель-каталізованих відновних реакцій з ацетоном подібні продукти не виявлялися, що свідчить про роль близькості алкіну до кетогрупи при утворенні біцикло[2.2.1]гептанового фрагменту. Автори припускають, що кетогрупа приймає участь в реакції через взаємодію з нікелем як каталізатором цього процесу.

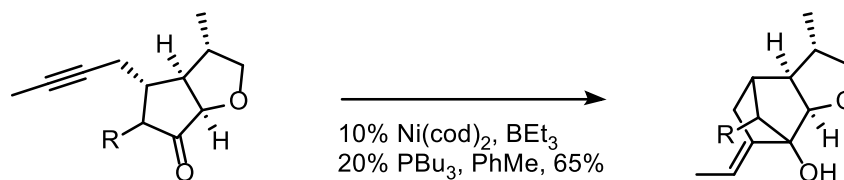


Схема 1.28 – Отримання біциклу внутрішньомолекулярним відновним приєднанням алкіну до кетогрупи

Камлакар Авасті та Роберт Саломон в своєму дослідженні отримують ряд норборанових похідних зі спиртовою групою на «містковому» атомі карбону перегрупуванням спиртів, що мають біцикло[3.2.0]гептановий каркас, в присутності кислоти з виходами в 43-85%[32] (Схема 1.29). Також автори наводять процедури, що дозволяють відновити спиртову групу до вуглеводня (Схема 1.30):

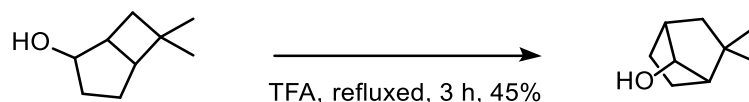


Схема 1.29 – Перегрупування біцикло[3.2.0]гептану в біцикло[2.2.1]гептан в кислому середовищі.

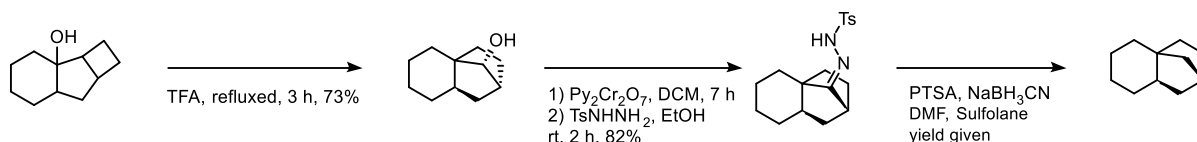


Схема 1.30 – приклад муьтистадійного відновлення спиртової групи.

## 2 РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Для отримання 4-заміщених біцикло[2.2.1]гептан-2-карбоних кислот методом функціоналізації подвійного зв'язку та наступним внутрішньомолекулярним алкілуванням, як прекурсор було обрано 2-(3-метиленциклопентил)ацетонітрил. Послідовність його синтезу показана на Схемі 2.1:

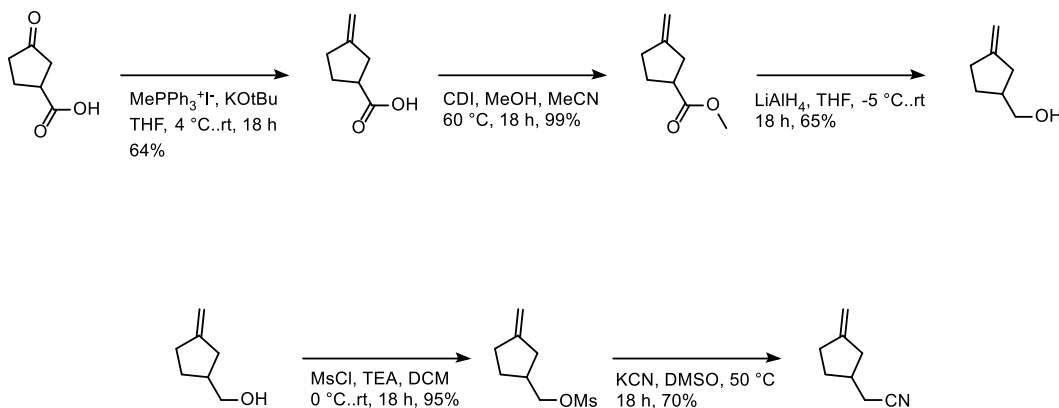


Схема 2.1 – Схема отримання прекурсору для подальших перетворень.

Як вихідну сполуку всієї синтетичної схеми було обрано 3-оксоциклопентан-1-карбонову кислоту. Цей реактив вирізняється широкою доступністю, відносно низькою вартістю та зручністю у використанні, що робить його ідеальним вибором для реалізації поставленої задачі.

На першому етапі отримання алкену методом реакції Віттіга проводилося з використанням естеру цієї кислоти. Однак, результати виявилися незадовільними — вихід продукту був низьким, що ускладнювало практичну реалізацію цього підходу.

З огляду на ці труднощі, було прийнято рішення провести реакцію безпосередньо на карбоновій кислоті. Зміна методики дала задовільні результати: вихід продукту досягнув 64%, що підтвердило доцільність такого підходу.

Для подальшого синтезу алкено-кислоту було вирішено перетворити на її естер, оскільки пряме відновлення кислоти за допомогою літій алюміній гідриду ( $\text{LiAlH}_4$ ) показало низький вихід продукту. Крім того, стандартний для таких перетворень метод з використанням комплексу борану з диметилсульфідом

виявився непридатним через високу ймовірність побічної реакції з алкеновою групою.

Естерифікацію було проведено шляхом попередньої активації карбоксильної групи за допомогою карбонілдімідазолу, після чого до реакційної суміші додавали метанол. Цей підхід дозволив отримати метиловий естер з практично кількісним виходом, що підтверджує ефективність та доцільність застосованої методики.

Відновлення метилового естеру до відповідного алкено-спирту проводили за допомогою алюмогідриду літію ( $\text{LiAlH}_4$ ). Реакцію здійснювали в умовах охолодження та інертної атмосфери для запобігання небажаним побічним процесам. Такий підхід забезпечив високий рівень селективності, а вихід спирту склав 65%, що є задовільним результатом.

Отриманий алкено-спирт було піддано перетворенню на мезилат, щоб підготувати його до подальшої заміни гідроксильної групи на ціаногрупу. Реакцію проводили за участі мезилхлориду ( $\text{MsCl}$ ) у присутності органічної основи. Ацилювання спиртової групи пройшло з майже кількісним виходом — 95%, що підтвердило ефективність використаного методу.

Наступний етап полягав у заміні мезилатної групи на нітрил шляхом реакції з ціанідом калію ( $\text{KCN}$ ) у диметилсульфоксиді ( $\text{DMSO}$ ). Процес проводили при температурі  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , що дозволило завершити реакцію з виходом у 70%. Застосований метод забезпечив високу відтворюваність та чистоту кінцевого продукту.

Далі отриманий прекурсор, алкено нітрил, піддавався функціоналізації подвійного зв'язку, внутрішньомолекулярній циклізації та гідролізу нітрильної групи. Якщо для 4-фтор та 4-метоксі схеми були практично ідентичні (Схема 2.2), за відмінністю умов реакції фтор- та метоксибромовання, то для спирто-броміду схема включала попередній захист спиртової групи з метою виключення можливого побічного процесу утворення епоксиду (Схема 2.3).

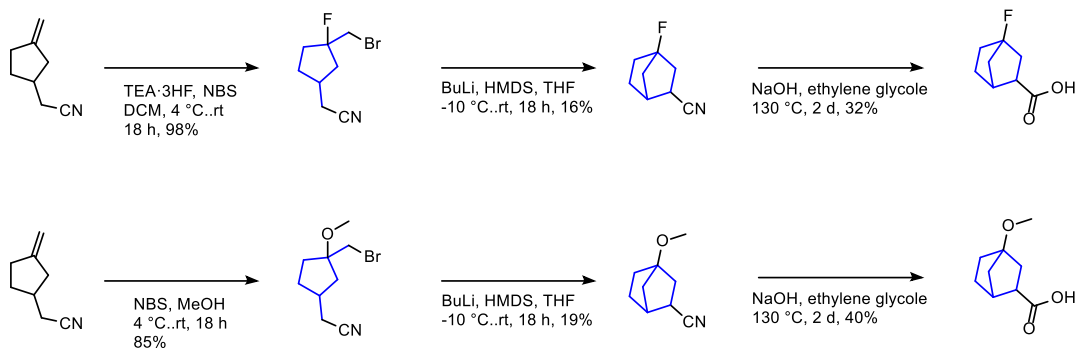


Схема 2.2 – Схеми отримання 4-фтор та 4-метоксібiцикло[2.2.1]гептан-2-карбонiх кислот.

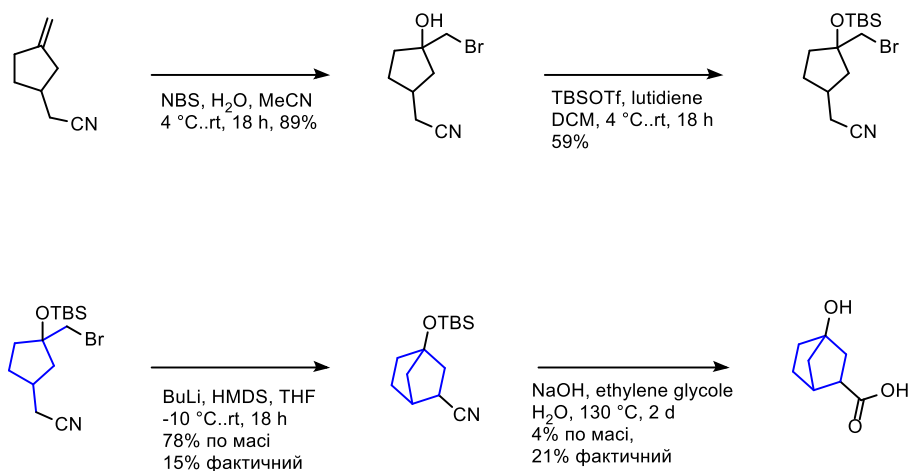


Схема 2.3 – Схеми отримання 4-гiдроксiбiцикло[2.2.1]гептан-2-карбонoвiї кислоти.

Функціоналізація подвійного зв'язку проводилася за допомогою N-бромсукциніміду (NBS), що приводить до утворення бромоксонієвого катіону як проміжної сполуки. Утворений катіон піддається атаці нуклеофілом, який приєднується до більш стерично навантаженого положення. Ця реакція не є діастереоселективною, що призводить до утворення суміші стереоізомерів.

Серед отриманих ізомерів у подальше внутрішньомолекулярне алкілювання вступає виключно цис-ізомер. Важливо, що в цьому ізомері нітрильна група і атом бромов розташовані по одному боку молекули, що робить його просторову конфігурацію сприятливою для наступної стадії синтезу. Це підкреслює ключову роль просторової орієнтації функціональних груп у перебігу реакції.

Для внутрішньомолекулярного алкілювання були випробувані різні умови із використанням широкого набору основ. Спроби провести реакцію з LiOtBu,

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  та  $\text{NaH}$  не дали бажаного результату — продукт не вдалося ідентифікувати. Використання  $\text{NaHMDS}$  та  $\text{LDA}$  дало позитивні результати, але виходи були нижчими порівняно з  $\text{LiHMDS}$ , яка виявилася найефективнішою основою для цього процесу.

Таблиця 2.1 – підбір умов внутрішньомолекулярного алкілування

Запис	R	Основа	Розчинник	Температура	Час	Чистота за GCMS, %
1	F	$\text{LiOtBu}$	Толуол	5 °C до кімнатної	ніч	0
2	F	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	ДМФ	90 °C	ніч	0
3	F	$\text{NaH}$	ДМФ	5 °C до 60 °C	ніч	0
4	F	$\text{NaHMDS}$	ТГФ	-20 °C до кімнатної	ніч	29
5	F	$\text{LDA}$	ТГФ	-20 °C до кімнатної	ніч	31
6	F	$\text{LiHMDS}$	ТГФ	-10 °C до кімнатної	ніч	45

Оскільки у реакції бере участь лише один діастереоізомер, очікувано, що максимальні виходи продукту є меншими за 50%. Для різних похідних було отримано наступні результати: у випадку фторзаміщеної похідної вихід реакції склав 16%, тоді як для метоксипохідної — 19%.

За Схемою 2.3 проведення циклізації в 4-гідроксібцикло[2.2.1]гептан-2-карбонітрил відбулося з виходом по масі в 78%. Однак слід зазначити, що інші похідні піддавалися додатковій очистці перед гідролізом. Натомість спирто-нітрил вводився в реакцію гідролізу у вигляді суміші з “транс”-діастереоізомером, що не вступив у реакцію внутрішньомолекулярного алкілування. Це стало причиною значного зниження виходу на стадії гідролізу,

підкреслюючи важливість попередньої очистки для забезпечення високої ефективності процесу. Фактичні ж виходи становлять 15% для стадії внутрішньомолекулярного алкілування та 21% для стадії гідролізу.

Стереоселективність реакції внутрішньомолекулярного алкілування заслуговує на окрему увагу. Цей процес призводить до утворення суміші ізомерів, зокрема екзо- та ендо-форм, у співвідношенні приблизно 8:2. Такий розподіл продуктів свідчить про переважне формування екзо-ізомеру в умовах реакції.

Для підтвердження просторової конфігурації отриманих ізомерів на прикладі 4-метоксібіцикло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти були використані сучасні методи двовимірної ЯМР-спектроскопії, зокрема COESY та NOESY. Ці методи дозволили чітко визначити відносне розташування функціональних груп у молекулі, підтвердивши природу кожного ізомеру.

Гідроліз проводився в суміші етиленгліколю з водою з використанням великої кількості лугу. Такий підхід був обраний через неефективність реакції за більш звичайних і м'яких умов, як, наприклад, кип'ятіння в етанолі, де гідроліз практично не відбувався. Крім того, кислий гідроліз у водному середовищі з використанням соляної або сульфатної кислоти також не дав бажаного результату.

Після проведення гідролізу отримані речовини демонстрували задовільну чистоту, проте для отримання матеріалу аналітичної якості застосовувалися додаткові методи очистки. Зокрема, для фтор- та метоксипохідних використовували флеш-хроматографію, тоді як для гідроксипохідної застосовували метод затирання.

Розглядаючи відтворюваність методик реакцій з малих масштабів на більші, варто відзначити, що проведені перетворення здебільшого показували себе задовільно як на малому, так і на великому масштабі. Однак, є два приклади суттєвого зменшення виходу: для реакцій Віттіга та отримання нітрилу з мезилату, де зниження склало 15% та 12% відповідно (Таблиця 2.2).

Таблиця 2.2 – порівняння виходів малих (1 г..10 г) та більших (50 г і більше) масштабів реакцій.

Запис	Перетворення	Вихід на малому масштабі, %	Вихід на більшому масштабі, %
1	Реакція Віттіга	79	64
2	Естерифікація з CDI	99	99
3	Відновлення LiAlH <sub>4</sub>	65	62
4	Ацилювання MsCl	99	95
5	Заміщення мезилу на нітрил	82	70
6	Фтор-бромовання	95	98
7	Метоксі-бромовання	89	85
8	Гідроксі-бромовання	88	83

Основною причиною зниження виходу під час масштабування реакції Віттіга є складність контролю ключових параметрів при роботі з великими масами реагентів (кетона, іліда та основи). На малих масштабах концентрація реагентів і перемішування є більш рівномірними, тоді як у великих об'ємах підтримання однорідності реакційної суміші стає проблематичним. Крім того, екзотермічність реакції у великих масштабах може призводити до локального перегрівання, що стимулює побічні процеси або розкладання іліда. Ще одним важливим фактором є співвідношення реагентів: при великих масштабах навіть невеликі відхилення у кількості реагентів (через точність зважування чи чистоту) мають більш суттєвий вплив на ефективність реакції. Усі ці аспекти пояснюють, чому зниження виходу в реакції Віттіга є досить значним у великомасштабних умовах.

Для реакції перетворення мезилату на нітрил ключовою причиною зменшення виходу є використання диметилсульфоксиду (ДМСО) як розчинника. У маломасштабних реакціях екстракція нітрилу в органічну фазу є достатньо ефективною. Однак у великомасштабних умовах висока кількість ДМСО

ускладнює фазовий розподіл, оскільки він частково розчиняється у воді. Це зменшує ефективність екстракції та може сприяти втратам продукту. Окрім того, збільшення обсягу розчину може змінювати концентрацію активних речовин, що впливає на селективність реакції. У великих масштабах також важче підтримувати однорідність реакційної суміші, що може призводити до нерівномірного перебігу реакції. Всі ці фактори роблять процес менш ефективним у масштабних синтезах.

Таким чином, описані труднощі у масштабуванні реакцій дозволяють ідентифікувати потенційні обмеження методик та області для їхньої оптимізації. Контроль температури, удосконалення екстракції та забезпечення рівномірності концентрації реагентів є ключовими завданнями для підвищення виходу реакцій у великомасштабних синтезах.

Порівняння виходів для реакцій внутрішньомолекулярного алкілювання та гідролізу не проводилося, оскільки на цих стадіях малі масштаби не піддавалися окремій очистці. Отримані проміжні продукти були об'єднані з речовиною, синтезованою у більших масштабах, для проведення спільної очистки.

Методики проведення експерименту детально розписані в наступному розділі.  $^1\text{H}$  NMR спектри вихідних та фінальних сполук наведені в Додатку А.

## 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### 3.1 Обладнання та методи дослідження

Усі роботи в лабораторії органічного синтезу проводилися виключно у витяжній шафі. Цей пристрій призначений для видалення небезпечних парів, газів або пилу з робочої зони, запобігаючи можливому отруєнню хіміка. Окрім цього, витяжна шафа виконує функцію фізичного бар'єра, захищаючи працівника від можливих розливів хімічних речовин, викидів токсичних газів та вибухів.

Конструкція витяжної шафи включає робочу камеру, обладнану прозорим фронтальним вікном, яке може регулюватися по висоті для забезпечення доступу до внутрішньої частини. Стандартні розміри витяжних шаф варіюються, але зазвичай їхня ширина становить до 2,5 метра, глибина — приблизно 0,9 метра, а висота — до 2,5 метра.

Ефективність роботи витяжної шафи визначається швидкістю потоку повітря, яке проходить через вентиляційний отвір. Оптимальна швидкість повітряного потоку на вході зазвичай становить 0,3–0,5 м/с. Цей показник забезпечує ефективне видалення небезпечних речовин, зберігаючи при цьому енергоефективність.

Реакційні та екстракційні процеси виконувалися за допомогою магнітних мішалок Basic ІКА (Рисунок 2.1.1). Мішалка забезпечує перемішування з швидкістю до 1500 обертів за хвилину та нагрів до 300 °С.



Рисунок 3.1.1 – мішалка Basic ІКА.

Для реакційних мас, які мали здатність загустівати і не перемішувались мішалкою Basic ІКА, використовувалась механічна мішалка ІКА RW 20 digital, що забезпечує перемішування від 60 до 2000 обертів за хвилину.



Рисунок 3.1.2 – механічна мішалка ІКА RW 20 digital.

Реакції проводилися в одно- та трьохгорлих колбах-реакторах, об'єм яких варіювався в межах від 50 мл до 10 літрів, залежно від поставленого завдання та масштабу синтезу. Для виконання екстракцій застосовували ділительні воронки різного розміру: для малих об'ємів використовували воронки на 250 мл, а для більших – на 2 літри.

Процес концентрування реакційних мас і видалення розчинників після екстракції здійснювався за допомогою роторного випаровувача ІКА RV 3 V-C (рисунок 2.1.2). Цей пристрій має можливість працювати зі швидкістю до 300 обертів на хвилину та нагрівати реакційний об'єм до 100 °С, що забезпечує ефективне видалення розчинників у процесі упарювання.



Рисунок 3.1.3 – роторний випаровувач ІКА RV 3 V-C.

Отримані речовини були проаналізовані  $^1\text{H}$ NMR спектроскопією та GCMS аналізом. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  зняті на спектрометрі Varian Mercury 400 з робочою частотою 400 МГц в DMSO- $d_6$ , або у  $\text{CDCl}_3$ . GCMS аналіз був проведений на приладі Agilent 5975C VL MSD з іонізацією електронним ударом.

### Розділ 3.2 Опис проведених експериментів

В даному розділі наведені повні методики синтезу проміжних та фінальних сполук. Наведений вихід за масою отриманої речовини та чистоту отриманих сполук за  $^1\text{H}$  NMR. Описані спектри  $^1\text{H}$  NMR, які наведені в додатку А, підтверджують будову синтезованих сполук.

#### Синтез 3-метиленциклопентан-1-карбонової кислоти.

Метилтрифенліфосфоній йодид (867.5 г, 2.145 моль) суспендували в 2 л ТГФ. Суспензію охолодили до 4 °С на бані вода-лід в інертній атмосфері аргону і присипали третбутилат калію (361,3 г, 3.22 моль). Реакційну масу перемішували 30 хвилин при охолодженні, після чого додали по крапельно розчин 3-оксоциклопентан-1-карбонву кислоту (137,5 г, 1,07 моль) в 500 мл ТГФ. Реакційну суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в водному гідроксиді натрію (171.7 г, 800 мл, 4.29 моль). Водний шар екстрагували 2 рази метиленхлоридом і потім підкислили концентрованим розчином соляної кислоти до рН = 1-2, тримаючи температуру розчину не вище кімнатної. Водний шар був екстрагований 2 рази EtOAc. Об'єднаний органічний шар був посушений над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , нерозчинні залишки були відфільтровані, а фільтрат упарений. Відповідна методика була повторена ще 3 рази. Вихід 350 г (64%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.60 (br, 1H), 4.87 (dt,  $J = 5.1, 2.5$  Hz, 2H), 2.87 (p,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 2.58 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 2.50 – 2.38 (m, 1H), 2.30 (dt,  $J = 16.5, 8.5$  Hz, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 1H), 1.92 (dtt,  $J = 17.1, 11.6, 5.5$  Hz, 1H).

### **Синтез метил 3-метиленциклопентан-1-карбоксилату.**

3-метиленциклопентан-1-карбонова кислота (350 г, 2.77 моль) була розчинена в 3,5 л ацетонітрилу. CDI (539,8 г, 3.33 моль) було додано порціями, після чого реакційна маса перемішувалась при кімнатній температурі протягом 1 години, далі було додано метанол (444.5 г, 13.87 моль) однією порцією. Розчин перемішувався при 60°C впродовж ночі, охолодили до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчинили в EtOAc, промили розчином гідросульфату, водою, просушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, нерозчинні залишки були відфільтровані, а фільтрат упарений. Вихід 380 г (99%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.87 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.84 (p, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.65 – 2.51 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.29 (dt, *J* = 16.9, 9.1 Hz, 1H), 2.01 (tt, *J* = 12.3, 5.7 Hz, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 1H).

### **Синтез (3-метиленциклопентил)метанолу.**

В охолоджених до 0°C 3,5 л ТГФ в інертній атмосфері аргону було суспендовано LiAlH<sub>4</sub> (61.73 г, 1.63 моль). Метил 3-метиленциклопентан-1-карбоксилат (380 г, 2.71 моль) розчинили в 0,5 л ТГФ і прикапали до суспензії в діапазоні температур -5 °C-10 °C. Реакційну масу перемішували ніч при кімнатній температурі, охолодили до -10 °C і почергово додали 150 мл води, 150 мл 20% NaOH та 300 мл води. Утворений осад відфільтрували, замішали в 2 л ТГФ, довели до кипіння і відфільтрували ще раз. Об'єднані фільтрати концентрували. Вихід 196 г (65 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (dd, *J* = 16.2, 7.7 Hz, 1H), 2.40 – 2.23 (m, 2H), 2.19 (dq, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.44 – 1.33 (m, 1H).

### **Синтез (3-метиленциклопентил)метил метансульфоната.**

(3-метиленциклопентил)метанол (196 г, 1.75 моль) розчинили в 2 л ДХМ, охолодили до 0°C, додали триетиламін (424.4 г, 4,19 моль) і прикапали MsCl (240.2 г, 2.1 моль). Реакційна маса перемішувалась при кімнатній температурі впродовж ночі, потім була розведена ДХМ. Органічний шар промили розчином

гідросульфата, водою, посушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували нерозчинні залишки і концентрували. Вихід 316 г (95%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.86 (s, 2H), 4.22 – 4.00 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.50 (dd,  $J = 15.9, 7.7$  Hz, 1H), 2.44 – 2.23 (m, 3H), 2.07 (ddd,  $J = 15.7, 7.6, 2.2$  Hz, 1H), 1.91 (dt,  $J = 13.2, 6.5$  Hz, 1H), 1.46 (dt,  $J = 12.6, 8.5$  Hz, 1H).

#### **Синтез 2-(3-метиленциклопентил)ацетонітрила.**

(3-метиленциклопентил)метил метансульфонат (316 г, 1.66 моль) розчинили в 3 л ДМСО і додали KCN (216.3 г, 3.3 моль). Реакційна маса перемішувалась при  $50^\circ\text{C}$  впродовж ночі, далі була охолоджена до кімнатної температури. Після цього додали воду та EtOAc. Органічний шар відділили, водний шар промили ще раз EtOAc. Органічний шар було об'єднано, промито 4 рази водою, 1 раз розсолон  $\text{NaCl}$ , посушено над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , далі відфільтрували нерозчинні залишки і концентрували. Вихід 141 г (70%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.56 (dd,  $J = 16.1, 6.8$  Hz, 1H), 2.46 – 2.20 (m, 4H), 2.19 – 2.02 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.52 – 1.38 (m, 1H).

#### **Синтез 2-(3-бромометил-3-фторциклопентил)ацетонітрила.**

2-(3-метиленциклопентил)ацетонітрил (121 г, 1 моль) розчинили в 1,2 л ДХМ. Розчин охолодили до  $4^\circ\text{C}$ , додали  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  (483 г, 3 моля) і присипали порціями NBS (195.5 г, 1.1 моль). Реакційна маса перемішувалася при кімнатній температурі впродовж ночі, далі була розведена ДХМ. Органічний шар промили водою, розчином поташа, ще раз водою, посушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували нерозчинні залишки і концентрували. Вихід 216 г (98%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.71 – 3.45 (m, 2H), 2.55 – 2.37 (m, 3H), 2.39 – 2.25 (m, 1H), 2.25 – 1.98 (m, 3H), 1.99 – 1.81 (m, 1H), 1.80 – 1.61 (m, 1H).

#### **Синтез 2-(3-(бромометил)-3-метоксіциклопентил)ацетонітрила.**

2-(3-метиленциклопентил)ацетонітрил (137 г, 1.13 моль) розчинили в 1,4 л метанолу. Розчин охолодили до  $4^\circ\text{C}$  і присипали порціями NBS (221.3 г, 1.24 моль). Реакційна маса перемішувалася при кімнатній температурі впродовж ночі та концентрувалася. Залишок розчинявся в етилацетаті. Органічний шар промили

розчином поташу та водою, посушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували нерозчинні залишки і концентрували. Вихід 224 г (85%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.61 – 3.44 (m, 2H), 3.21 (d,  $J = 2.8$  Hz, 3H), 2.58 – 2.30 (m, 3H), 2.29 – 1.76 (m, 4H), 1.76 – 1.57 (m, 2H).

#### **Синтез 2-(3-(бромометил)-3-гідроксіциклопентил)ацетонітрилу.**

2-(3-метиленциклопентил)ацетонітрил (10 г, 82.5 ммоль) розчинили в 70 мл ацетонітрилу та 30 мл води. Розчин охолодили до  $4^\circ\text{C}$  і присипали порціями NBS (16.2 г, 90.8 ммоль). Реакційна маса перемішувалася при кімнатній температурі впродовж ночі, розводилася ДХМ. Органічний шар промили водою, розчином поташа, ще раз водою, посушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували нерозчинні залишки і концентрували. Вихід 16 г (83%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.56 (dd,  $J = 16.0, 2.4$  Hz, 2H), 2.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.42 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 2.25 – 2.01 (m, 3H), 1.99 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.55 (m, 3H).

#### **Синтез 2-(3-(бромметил)-3-((трет-бутилдиметилсіліл)окси)циклопентил) ацетонітрилу.**

2-(3-(бромометил)-3-гідроксіциклопентил)ацетонітрил (16 г, 73.4 ммоль) розчинили в 160 мл ДХМ, додали 2,6-диметилпіридин (15.7 г, 146.7 ммоль), охолодили до  $0^\circ\text{C}$ , далі прикапали TBSOTf (23.3 г, 88 ммоль). Реакційна маса перемішувалась при кімнатній температурі, була розведена ДХМ. Органічний шар промили розчином гідросульфату натрію, водою, просушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували нерозчинні залишки і концентрували. Отриманий продукт було очищено флеш-хроматографією (гексан- $\text{EtOAc}$ , градієнт). Вихід 14.5 г (59%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.55 – 3.32 (m, 2H), 2.47 – 2.33 (m, 2H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 2.13 – 1.74 (m, 4H), 1.66 – 1.53 (m, 2H), 0.86 (d,  $J = 3.2$  Hz, 9H), 0.12 (t,  $J = 4.1$  Hz, 6H).

#### **Синтез 4-фторбіцикло[2.2.1]гептан-2-карбонітрила.**

HMDS (396 г, 2.45 моля) розчинили в 2 л ТГФ, охолодили під аргоном до  $-10^\circ\text{C}$  і прикапали 2.5 М розчин  $n\text{-BuLi}$  в гексані (150.9 г, 2.36 моля, 942 мл). Реакційна маса перемішувалася 20 хв при  $0^\circ\text{C}$ , охолоджувалася до  $-10^\circ\text{C}$ , після

чого до неї був покрпельно додано розчин 2-(3-бромометил-3-фторциклопентил)ацетонітрила в 400 мл ТГФ. Реакційна маса перемішувалася при кімнатній температурі впродовж ночі, охолоджена до  $-20^{\circ}\text{C}$ , і до неї було додано 1 л концентрованого розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Далі реакційна маса розводиться МТБЕ та водою. Органічний шар відділяється, промивається водою, сушиться над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарюється. Отриману речовину було дистильовано при тиску в 1-2 мм.рт.ст. Вихід 22.4 г (16%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.09 – 2.56 (m, 1H), 2.41 (d,  $J = 26.8$  Hz, 1H), 2.24 (q,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.05 – 1.86 (m, 3H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 1H).

#### **Синтез 4-метоксібіцикло[2.2.1]гептан-2-карбонітрила.**

HMDS (389.4 г, 2.41 моль) розчинили в 2 л ТГФ, охолодили під аргоном до  $-10^{\circ}\text{C}$  і прикапали 2.5 М розчин  $n\text{-BuLi}$  в гексані (148.3 г, 2.32 моль, 926 мл). Реакційна маса перемішувалася 20 хв при  $0^{\circ}\text{C}$ , охолоджувалася до  $-10^{\circ}\text{C}$ , після чого до неї покрпельно було додано розчин 2-(3-бромометил-3-метоксіциклопентил)ацетонітрилу (224 г, 0.965 моль) в 400 мл ТГФ. Реакційна маса перемішувалася при кімнатній температурі впродовж ночі, охолоджувалася до  $-20^{\circ}\text{C}$ , далі до неї додавалося 100 мл концентрованого розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Реакційна маса розводиться МТБЕ та водою. Органічний шар відділяється, промивається водою, сушиться над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарюється. Отриману речовину було дистильовано при тиску в 1-2 мм.рт.ст. Вихід 27.4 г (19 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.34 (d,  $J = 12.2$  Hz, 3H), 3.0-2.6(m, 1H), 2.44 (d,  $J = 31.6$  Hz, 1H), 2.21 – 1.73 (m, 5H), 1.65 (dd,  $J = 28.1, 9.5$  Hz, 2H), 1.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H).

#### **Синтез 4-((трет-бутилдиметилсілил)оксі)біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонітрилу.**

HMDS (17.6 г, 109.1 ммоль) розчинили в 150 мл ТГФ, охолодили під аргоном до  $-10^{\circ}\text{C}$ , після чого прикапали 2.5 М розчин  $n\text{-BuLi}$  в гексані (6.7 г, 105 ммоль, 41.9 мл). Реакційна маса перемішувалася 20 хв при  $0^{\circ}\text{C}$ , охолоджувалася до  $-10^{\circ}\text{C}$ , після чого до неї було покрпельно додано розчин 2-(3-(бромметил)-3-

((трет-бутилдиметилсіліл)окси)циклопентил)ацетонітрилу (14.5 г, 43.6 ммоль) в 30 мл ТГФ. Реакційна маса перемішувалася при кімнатній температурі впродовж ночі, охолоджувалася до  $-20^{\circ}\text{C}$ , далі до неї було додано 100 мл концентрованого розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Реакційна маса розводиться МТБЕ та водою. Органічний шар відділяється, промивається водою, сушиться над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарюється. Вихід 8.6 г (78%, 10% NMR). Отримана речовина була використана в наступній стадії без попередньої очистки.

#### **Синтез 4-фторбіцикло[2.2.1]гептан-2-карбонної кислоти.**

4-фторбіцикло[2.2.1]гептан-2-карбонітрил (22.4 г, 154.5 ммоль) був змішаний з 150 мл етиленгліколю та 70 мл води, після чого був доданий гідроксид натрію (62 г, 1.5 моля). Реакційна маса перемішувалась при  $130^{\circ}\text{C}$  протягом двох діб, після чого її охолодили до кімнатної температури та розвели водою. Водний шар промили два рази МТБЕ, після чого підкислили до  $\text{pH} = 1-2$  гідросульфатом натрію та промили 2 рази  $\text{EtOAc}$ . Об'єднаний органічний шар промили 3 рази водою, посушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарили. Отриману речовину було очищено флеш-хроматографією (гексан-етилацетат, градієнт). Вихід 8.1 г (32%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.14 (s, 1H), 3.08 – 2.55 (m, 1H), 2.34–2.24 (m, 1H), 2.12 – 1.37 (m, 8H).

#### **Синтез 4-метоксібіцикло[2.2.1]гептан-2-карбонної кислоти.**

4-метоксібіцикло[2.2.1]гептан-2-карбонітрил (27.4 г, 181.2 ммоль) був змішаний з 200 мл етиленгліколю та 100 мл води, після чого був доданий гідроксид натрію (72.5 г, 1.81 моль). Реакційна маса перемішувалась при  $130^{\circ}\text{C}$  протягом двох днів після чого її охолодили до кімнатної температури та розвели водою. Водний шар промили два рази МТБЕ, після чого підкислили до  $\text{pH} = 1-2$  гідросульфатом натрію та промили 2 рази  $\text{EtOAc}$ . Об'єднаний органічний шар промили 3 рази водою, просушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарили. Отриману речовину було очищено флеш-хроматографією (гексан-етилацетат, градієнт). Вихід 12.3 г (40%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.07 (s, 1H), 3.15 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H), 2.9–2.8 (m, 0.2H) 2.27 – 2.13 (m, 1H), 1.93 – 1.83 (m, 0.8 H), 1.79 – 1.19 (m, 8H).

**Синтез 4-гідроксібіцикло[2.2.1]гептан-2-карбнної кислоти.**

4-((трет-бутилдиметилсілил)оксі)біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонітрил (8.6 г, 34.2 ммоль, 10% NMR) був змішаний з 60 мл етиленгліколю та 20 мл води, після чого був доданий гідроксид натрію (20.5 г, 513 ммоль). Реакційна маса перемішувалась при 130°C протягом двох днів, після чого її охолодили до кімнатної температури та розвели водою. Водний шар промили два рази МТБЕ, після чого підкислили до рН = 1-2 гідросульфатом натрію та промили 2 рази EtOAc. Об'єднаний органічний шар промили 3 рази водою, посушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випарили. Отриману матерію замішано в ацетонітрилі. Осад, що випав, відфільтрували та просушили під вакуумом. Вихід 0.2 г (4%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.72 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.88-1.66 (m, 2H), 1.59 – 1.44 (m, 2H), 1.39-1.3 (m, 3H), 1.25-1.18 (m, 1H).

## 4 ОХОРОНА ПРАЦІ

Робота в лабораторії органічного синтезу пов'язана із застосуванням різноманітних небезпечних хімічних речовин, що вимагає чіткого дотримання правил техніки безпеки. Основними принципами забезпечення безпечної роботи є використання витяжної шафи, засобів індивідуального захисту (захисні окуляри, рукавички, лабораторний халат) та суворе дотримання інструкцій щодо роботи з небезпечними речовинами.

Під час виконання лабораторних операцій використовувались такі розчинники, як тетрагідрофуран (ТГФ), дихлорметан (ДХМ), диметилсульфоксид (ДМСО) та етиленгліколь. ТГФ є легкозаймистим розчинником, який може утворювати вибухонебезпечні пероксиди при тривалому зберіганні. Тому його слід зберігати в темному місці, зазвичай зі стабілізатором, а роботу з ним виконувати виключно у витяжній шафі. Дихлорметан, у свою чергу, є токсичною речовиною, пари якої викликають подразнення дихальних шляхів. Його використання передбачає застосування рукавичок із високою хімічною стійкістю, а також постійний контроль роботи витяжної шафи. ДМСО є унікальним розчинником через здатність проникати через шкіру разом із розчиненими в ньому речовинами, тому під час роботи з ним важливо уникати контакту з руками, використовуючи нітрилові рукавички. Етиленгліколь є токсичним при потраплянні в організм, тому робота з ним повинна бути обмежена добре вентильованими приміщеннями та суворим дотриманням правил гігієни.

Серед основ та відновників, які використовувались в синтезі, варто виділити гідрид літію-алюмінію ( $\text{LiAlH}_4$ ), бутиллітій ( $\text{BuLi}$ ) і гідрид натрію ( $\text{NaN}$ ).  $\text{LiAlH}_4$  і  $\text{NaN}$  є надзвичайно реактивними сполуками, які вступають у бурхливу реакцію з водою або спиртами, утворюючи водень, що може призвести до займання. Під час роботи з ними всі операції виконувалися у витяжній шафі, а зберігання здійснювалося у герметичних контейнерах у сухому приміщенні. Бутиллітій є ще більш небезпечним через здатність спонтанно займатися на

повітрі. Робота з ним виконувалася під інертною атмосферою (аргон або азот) із використанням спеціальних шприців і канюль для дозування.

Серед основ, що використовувалися, я працював із гідроксидом натрію (NaOH) та трет-бутилоксидом натрію (tBuOK). NaOH є сильним лугом, який викликає хімічні опіки при контакті зі шкірою або слизовими оболонками, тому розчини готувалися повільно, додаючи речовину до води, і завжди використовувалися захисні окуляри та рукавички. tBuOK є високо реактивним і може займатися при контакті з вологою або повітрям, тому зберігався в герметичних контейнерах, а робота виконувалася у витяжній шафі.

Робота з кислотами також вимагала особливої обережності. Наприклад, хлоридна кислота (HCl) викликає сильне подразнення дихальних шляхів, тому всі маніпуляції з нею проводилися у витяжній шафі із використанням засобів захисту очей та рук. Триетиламін тригідрофторид (TEA·3HF) є потужним фторуєчим агентом, що викликає важкі хімічні опіки, тому під час роботи з ним обов'язково використовували рукавички високої стійкості, фартух із ПВХ та витяжну шафу.

Особливої уваги вимагала робота з ціанідом калію (KCN) — надзвичайно токсичною сполукою, смертельна доза якої для людини складає 1,7 мг/1 кг. Робота з KCN виконувалася виключно у витяжній шафі, із застосуванням подвійних рукавичок. Після завершення операцій усі поверхні та інструменти оброблялися дезактивувальним розчином.

Таким чином, робота з небезпечними речовинами передбачає постійний контроль, увагу до деталей і дотримання всіх вимог техніки безпеки, що дозволяє мінімізувати ризики та забезпечити безпечне виконання експериментів.

## 5 ВИСНОВКИ

У межах виконаної магістерської роботи було проведено всебічний літературний огляд методів синтезу біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонових кислот, а також стратегій збирання норборнанового каркаса. Це дозволило обґрунтовано вибрати синтетичні підходи та оптимізувати їх для досягнення поставлених цілей.

Розроблено та реалізовано багатостадійний синтез, що включає 8–9 етапів, у результаті якого було отримано три похідні 4-заміщених біцикло[2.2.1]гептан-2-карбонових кислот із різними функціональними групами: фтор-, метокси- та гідрокси-. Будова синтезованих продуктів була доведена сучасними фізико-хімічними методами дослідження.

Ключовим досягненням роботи стала розробка методу внутрішньомолекулярної циклізації для побудови біцикло[2.2.1]гептанового каркаса з заміщенням в 4 положенні. Цей метод створює можливості для подальшого використання отриманих сполук у хімічному синтезі біологічно активних речовин та їх практичного застосування.



**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Che J.-X., Wang Z.-L., Dong X.-W., Hu Y.-H., Xie X., Hu Y.-Z. Bicyclo[2.2.1]heptane containing N,N'-diarylsquaramide CXCR2 selective antagonists as anti-cancer metastasis agents // RSC Advances. 2018, 8 (20), 11061–11069. DOI: 10.1039/c8ra01806e.
2. Drugbank. Mecamylamine. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1155/2022/9354555> (дата звернення: 02.12.2024).
3. Fazmiya M. J. A., Sultana A., Rahman K., Heyat M. B. B., Sumbul, Akhtar F., Khan S., Appiah S. C. Y. Current Insights on Bioactive Molecules, Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Other Pharmacological Activities of Cinnamomum camphora Linn // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2022, Article ID 9354555, 23 p. DOI: 10.1155/2022/9354555.
4. Diels O., Alder K. Synthesen in der hydroaromatischen Reihe // Justus Liebig's Annalen Der Chemie. 1928, 460 (1), 98–122. DOI: 10.1002/jlac.19284600106.
5. Finnegan R. A., McNeese R. S. Organometallic Chemistry. VII. The Reactions of Amylsodium with Norbornene, endo-5-Hydroxymethylnorbornene, Nortricyclene, and Norbornadiene // The Journal of Organic Chemistry. 1964, 29 (11), 3234–3241. DOI: 10.1021/jo01034a026.
6. Geiger H., Beckmann S. Über innermolekulare Umlagerungen in der Bicyclo[2.2.1]heptan-Reihe, XI) Die Umlagerung von 1-Methyl-norbornan-carbolacton-(7.2) in Schwefelsäure // Justus Liebigs Annalen Der Chemie. 1969, 722 (1), 219–221. DOI: 10.1002/jlac.19697220121.
7. Beckmann S., Geiger H., Schaber-Kiechle M. Über innermolekulare Umlagerungen in der Bicyclo-[1.2.2]-heptan-Reihe, VIII. Die Hydratisierung der beiden stereoisomeren trans-3-Methyl-bicyclo-[1.2.2]-hepten-(5)-carbonsäuren-(2) // Chemische Berichte. 1959, 92 (10), 2419–2427. DOI: 10.1002/cber.19590921006.

8. Rodig O. R., Sysko R. J. Efficacious methyl-labeled ( $\pm$ )-camphor synthesis // *The Journal of Organic Chemistry*. 1971, 36 (16), 2324–2327. DOI: 10.1021/jo00815a029.
9. Bailey W. F., Khanolkar A. D., Gavaskar K. V. Highly stereoselective tandem cyclizations of 5-hexenyllithiums: preparation of endo-2-substituted bicyclo[2.2.1]heptanes and 3-substituted trans-bicyclo[3.3.0]octanes // *Journal of the American Chemical Society*. 1992, 114 (21), 8053–8060. DOI: 10.1021/ja00047a013.
10. Verbrugge P. A., Tieleman J. H., van der Jagt P. J., Bickelhaupt F. Bridged Ring Compounds by Malonic Ester Synthesis // *Synthetic Communications*. 1977, 7 (1), 1–11. DOI: 10.1080/00397917709410049.
11. Butkus E., Žilinskas A., Stončius S., Rozenbergas R., Urbanová M., Setnička V., Volka K. Synthesis and chiroptical properties of enantiopure tricyclo[4.3.0.0<sup>3,8</sup>]nonane-4,5-dione (twistbrendanedione) // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2002, 13 (6), 633–638. DOI: 10.1016/s0957-4166(02)00157-x.
12. Adcock W., Abeywickrema A. N., Kok G. B. Transmission of polar substituent effects in bicycloalkane systems. Synthesis and nuclear magnetic resonance study (carbon-13 and fluorine-19) of 4-substituted bicyclo[2.2.1]hept-1-yl fluorides // *The Journal of Organic Chemistry*. 1984, 49 (8), 1387–1397. DOI: 10.1021/jo00182a014.
13. Della E. W., Knill A. M., Pigou P. E. Synthesis of bridgehead-substituted bicyclo[2.2.1]heptanes by radical cyclization // *The Journal of Organic Chemistry*. 1993, 58 (8), 2110–2114. DOI: 10.1021/jo00060a029.
14. Della E., Knill A. Synthesis of Bridgehead Substituted Bicyclo[2.2.1]Heptanes. Radical Cyclization of an Oxime Ether and an  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ester // *Australian Journal of Chemistry*. 1994, 47 (10), 1833. DOI: 10.1071/ch9941833.
15. Clive D. L. J., Cheng H. Tandem ring-closing metathesis–radical cyclization based on 4-(phenylseleno)butanal and methyl 3-(phenylseleno)propanoate — a route to bicyclic compounds // *Chemical Communications*. 2001, (7), 605–606. DOI: 10.1039/b100336b.

16. Staveness D., Sodano T. M., Li K., Burnham E. A., Jackson K. D., Stephenson C. R. J. Providing a New Aniline Bioisostere through the Photochemical Production of 1-Aminonorbornanes // *Chem.* 2018. DOI: 10.1016/j.chempr.2018.10.017.
17. Toyota M., Ilangovan A., Kashiwagi Y., Ihara M. One-Pot Assembly of Tricyclo[6.2.1.0<sup>1,6</sup>]undecan-4-one and Related Polycyclic Compounds by Tandem Electroreductive Cyclization // *Organic Letters*. 2004, 6 (20), 3629–3632. DOI: 10.1021/ol0484660.
18. Mukherji D., Bardhan J. C. Terpene compounds. Part VI. A synthesis of (±)-isofenchone // *J. Chem. Soc.* 1949, (0), 197–199. DOI: 10.1039/jr9490000197.
19. Wiberg K. B., Lowry B. R. Strained Small Ring Compounds: Bridgehead Substituted Bicyclo[2.1.1]hexanes // *Journal of the American Chemical Society*. 1963, 85 (20), 3188–3193. DOI: 10.1021/ja00903a031.
20. Trost B. M., Coppola B. P. 2-Bromo-3-trimethylsilylpropene. An annulating agent for five-membered carbo- and heterocycles // *Journal of the American Chemical Society*. 1982, 104 (24), 6879–6881. DOI: 10.1021/ja00388a112.
21. García Martínez A., Osío Barcina J., Rodríguez Herrero M. E., Iglesias de Dios M., Teso Vilar E., Subramanian L. R.  $\sigma$ -Assistance of the C4-C7 bond in the solvolysis of 1-norbornyl triflates // *Tetrahedron Letters*. 1994, 35 (11), 1793–1796. DOI: 10.1016/0040-4039(94)88348-3.
22. Molander G. A., Harris C. R. Conjugate Addition Reactions Mediated by Samarium(II) Iodide // *The Journal of Organic Chemistry*. 1997, 62 (21), 7418–7429. DOI: 10.1021/jo971047e.
23. Beijing Bayi Space LCD Materials Technology Co Ltd. Bicyclo[2.2.1]heptane-containing compounds and application thereof: China patent CN103553872B / T. Huiqiang, J. Tianmeng, H. Deyu, G. Lilong, B. Quanzhi, L. Xianli, C. Haiguang, C. Shihong, S. Xuehui, C. Maoxian. Published 2016-04-06.
24. Collins M. A., Neville Jones D. Efficient synthesis of bicyclo[2.2.1]heptane derivatives via stereoselective intramolecular Michael reactions

of vinyl sulfones // *Tetrahedron*. 1996, 52 (26), 8795–8806. DOI: 10.1016/0040-4020(96)00421-8.

25. Al Hussainy, R., Verbeek, J., van der Born, D., Braker, A. H., Leysen, J. E., Knol, R. J., ... Herscheid, J. (Koos) D. M. Design, Synthesis, Radiolabeling, and in Vitro and in Vivo Evaluation of Bridgehead Iodinated Analogues of N-{2-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]ethyl}-N-(pyridin-2-yl)cyclohexanecarboxamide (WAY-100635) as Potential SPECT Ligands for the 5-HT<sub>1A</sub> Receptor // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2011, 54 (10), 3480–3491. DOI: 10.1021/jm1009956.

26. Della E. W., Tsanaktsidis J. Synthesis of bridgehead-bridgehead substituted bicycloalkanes // *Australian Journal of Chemistry*. 1985, 38 (11), 1705–1718. DOI: 10.1071/CH9851705.

27. Dauben W. G., Chitwood J. L., Scherer K. V. Solvolysis of bicyclo[2.2.0]hexane-1-methyl p-nitrobenzoate // *Journal of the American Chemical Society*. 1968, 90 (4), 1014–1020. DOI: 10.1021/ja01006a029.

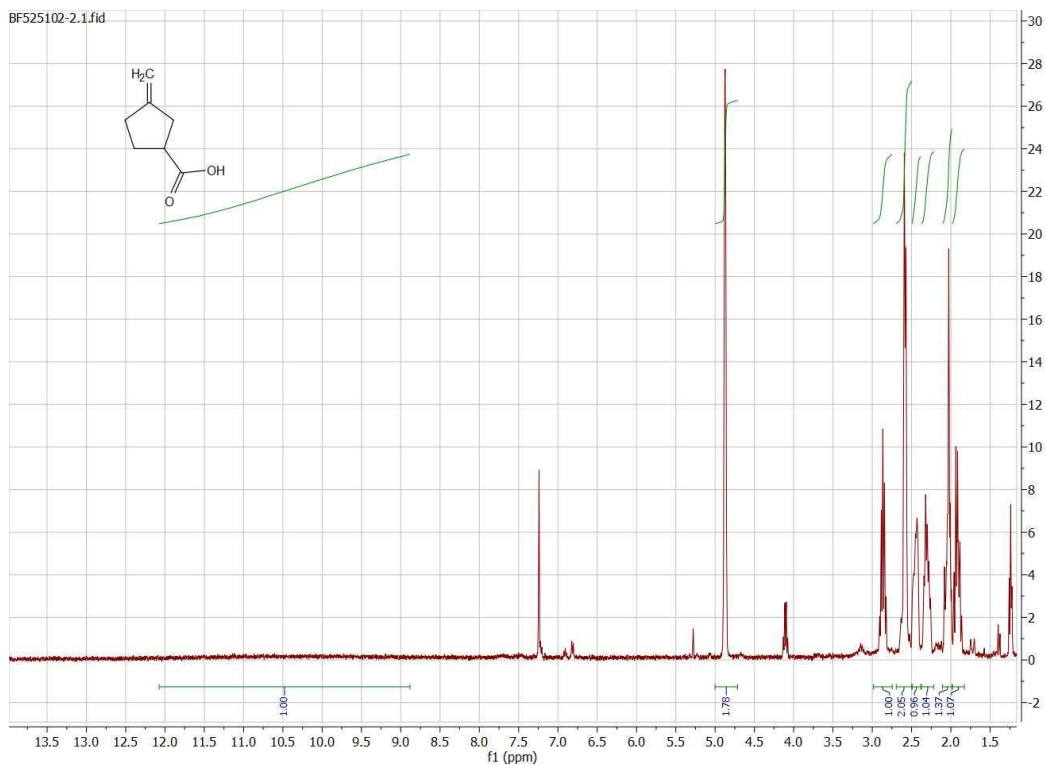
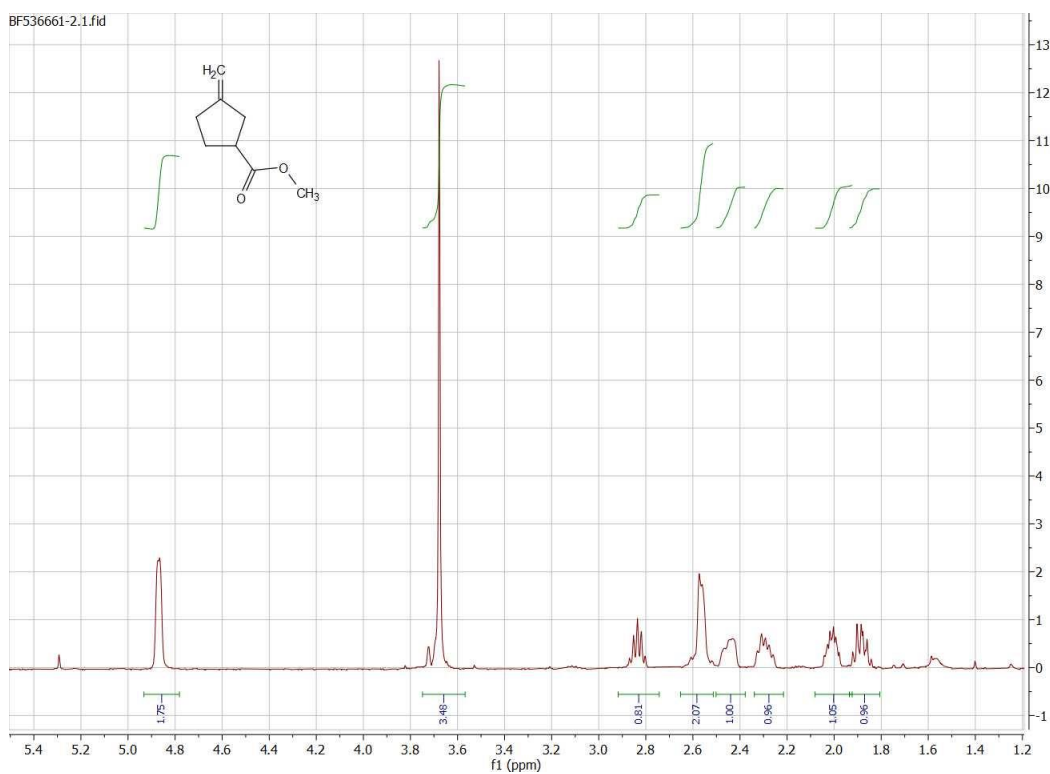
28. Wenkert E., Mylari B. L., Davis L. L. Anomalous Wolff rearrangements // *Journal of the American Chemical Society*. 1968, 90 (14), 3870–3872. DOI: 10.1021/ja01016a054.

29. Chenea B., Chuang C. P., Hart D. J., Lai C. S. Synthetic approaches to the axane family of sesquiterpenoids. Total synthesis of (dl)-axamide-4, (dl)-axisonitrile-4, and (dl)-axisothiocyanate-4 // *The Journal of Organic Chemistry*. 1992, 57 (7), 2018–2029. DOI: 10.1021/jo00033a023.

30. Chan J., Jamison T. F. Enantioselective Synthesis of (–)-Terpestacin and Structural Revision of Siccanol Using Catalytic Stereoselective Fragment Couplings and Macrocyclizations // *Journal of the American Chemical Society*. 2004, 126 (34), 10682–10691. DOI: 10.1021/ja0470968.

31. Avasthi K., Salomon R. G. Copper(I) catalysis of olefin photoreactions. 14. A copper(I)-catalyzed photobicyclization route to exo-1,2-polymethylene- and 7-hydroxynorbornanes. Nonclassical 2-bicyclo[3.2.0]heptyl and 7-norbornyl carbenium ion intermediates // *The Journal of Organic Chemistry*. 1986, 51 (13), 2556–2562. DOI: 10.1021/jo00363a029.

## ДОДАТОК А

 $^1\text{H}$  NMR спектри отриманих речовинРисунок А.1 –  $^1\text{H}$ NMR спектр 3-метиленциклопентан-1-карбонової кислоти.Рисунок А.2 –  $^1\text{H}$ NMR спектр метил 3-метиленциклопентан-1-карбоксилату.

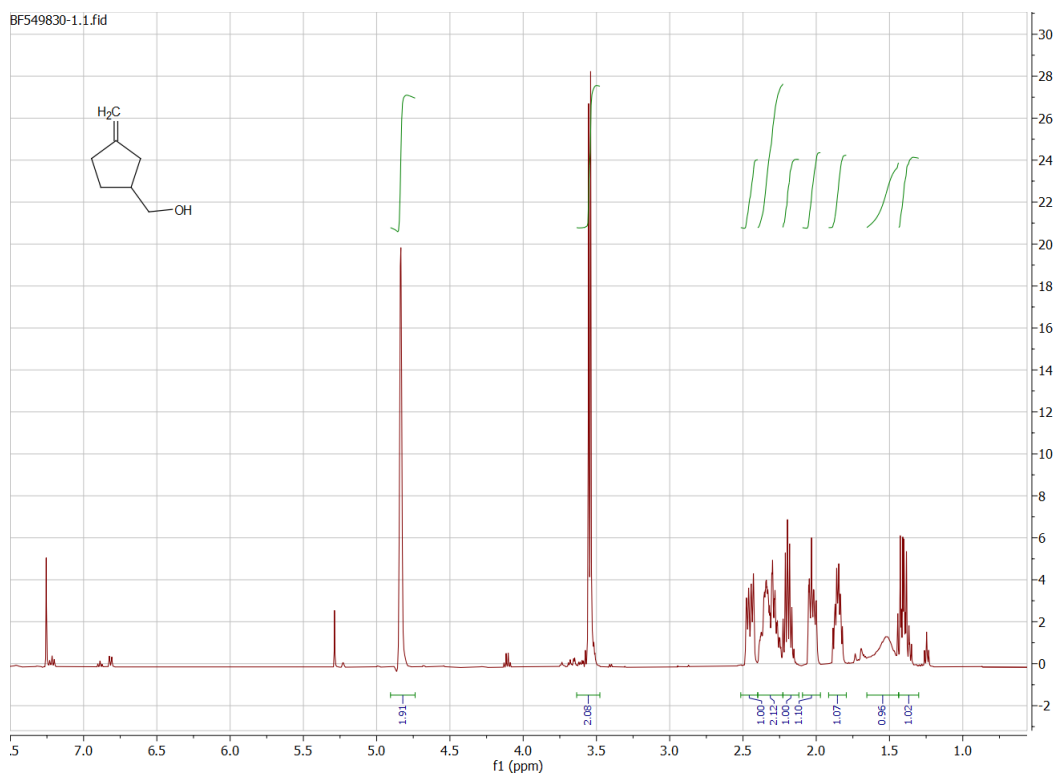


Рисунок А.3 –  $^1\text{H}$ NMR спектр (3-метиленциклопентил)метанола.

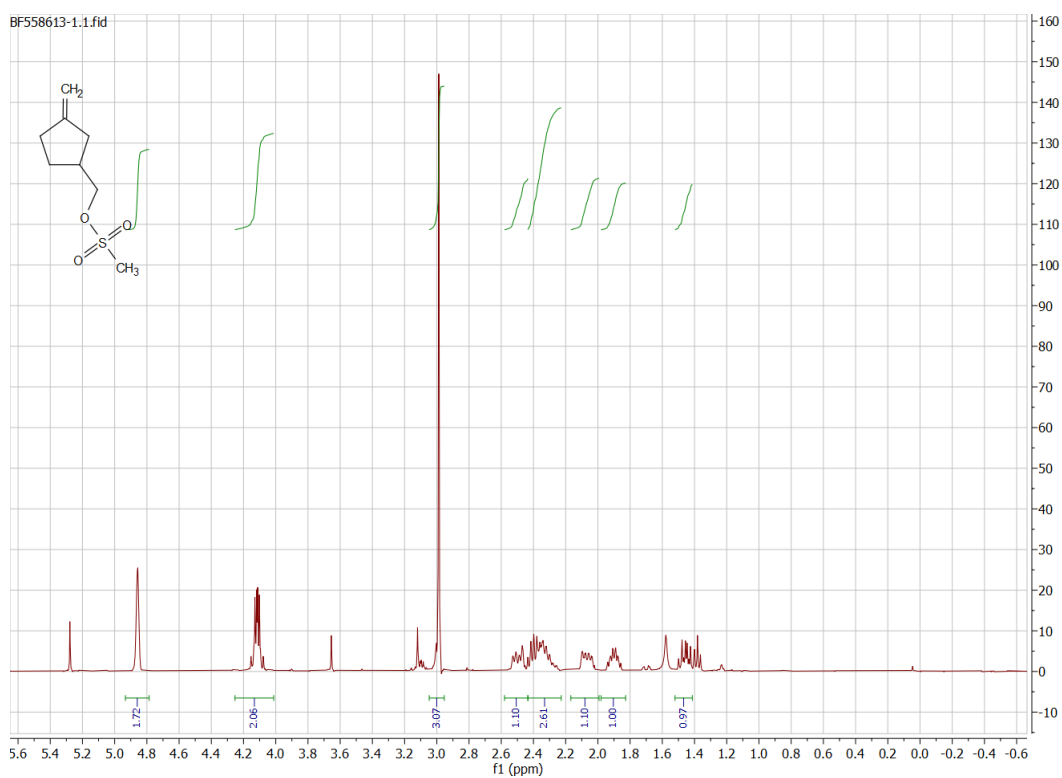


Рисунок А.4 –  $^1\text{H}$ NMR спектр (3-метиленциклопентил)метил метансульфоната.

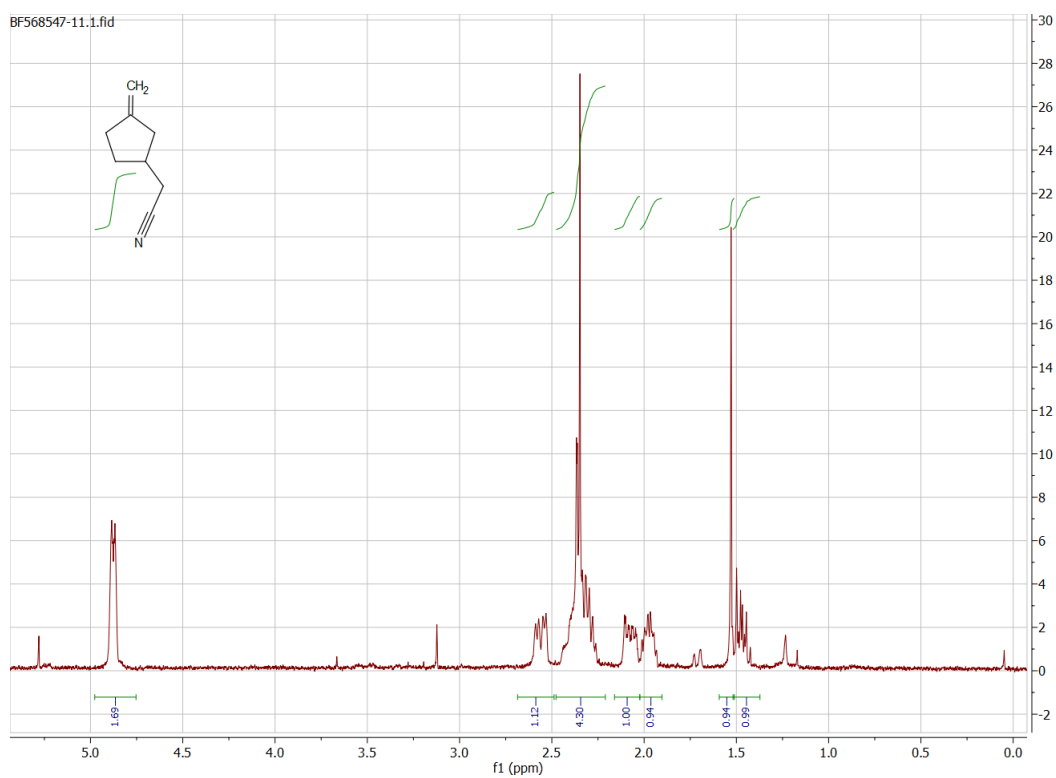


Рисунок А.5 –  $^1\text{H}$ NMR спектр 2-(3-метиленциклопентил)ацетонітрила.

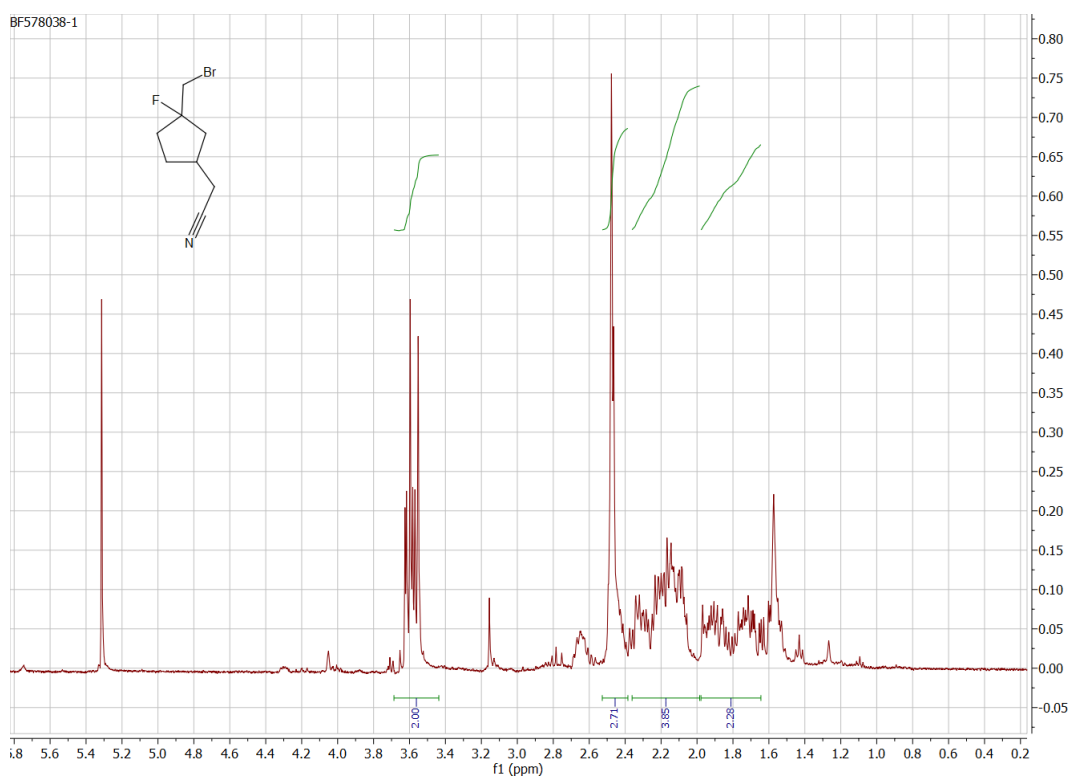


Рисунок А.6 –  $^1\text{H}$ NMR спектр 2-(3-бромометил-3-фторциклопентил)ацетонітрила.

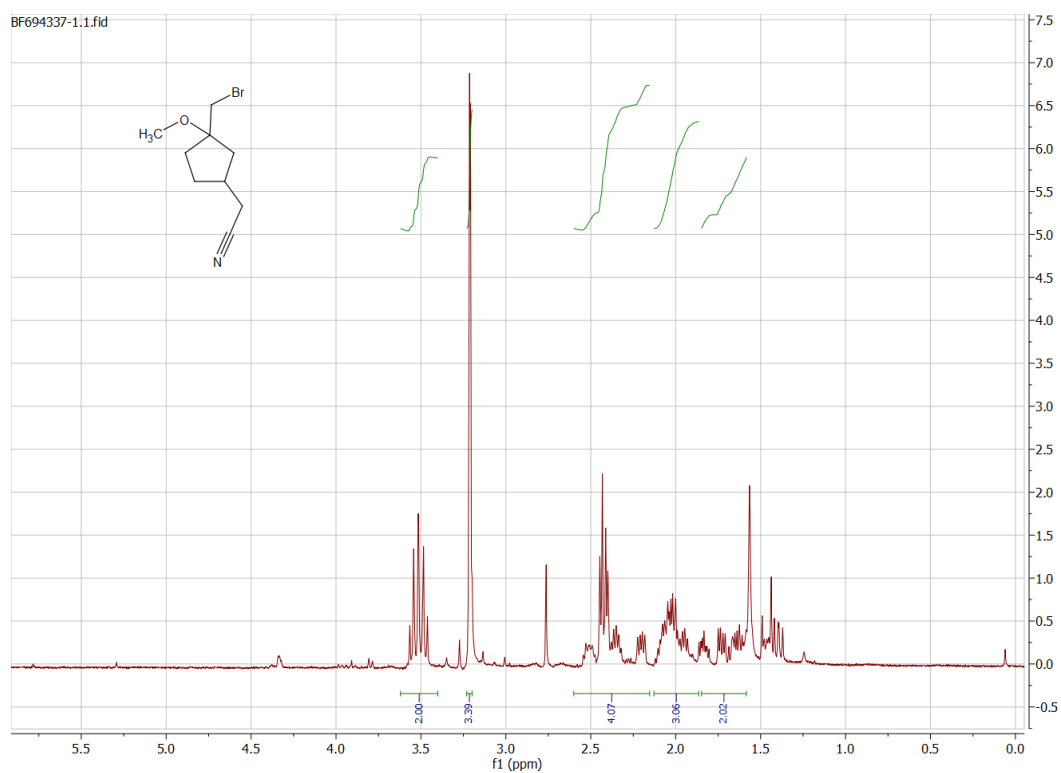


Рисунок А.7 –  $^1\text{H}$ NMR спектр 2-(3-бромометил-3-метоксіциклопентил)ацетонітрила.

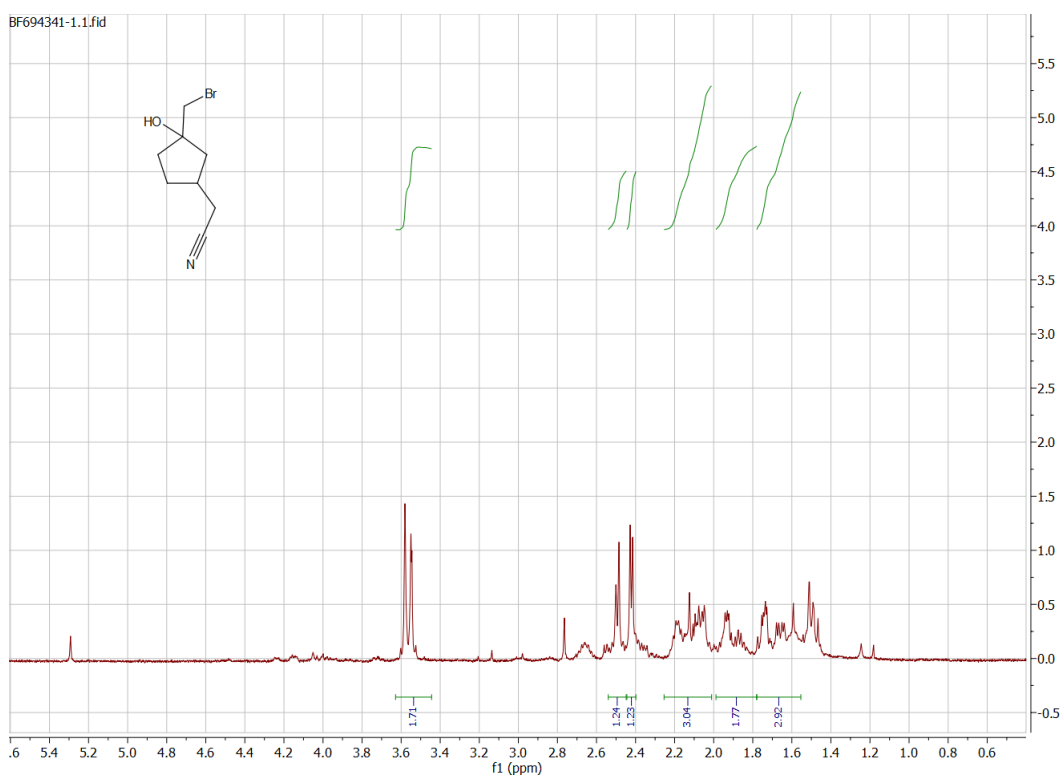


Рисунок А.8 –  $^1\text{H}$ NMR спектр 2-(3-бромометил-3-гідроксіциклопентил)ацетонітрила.

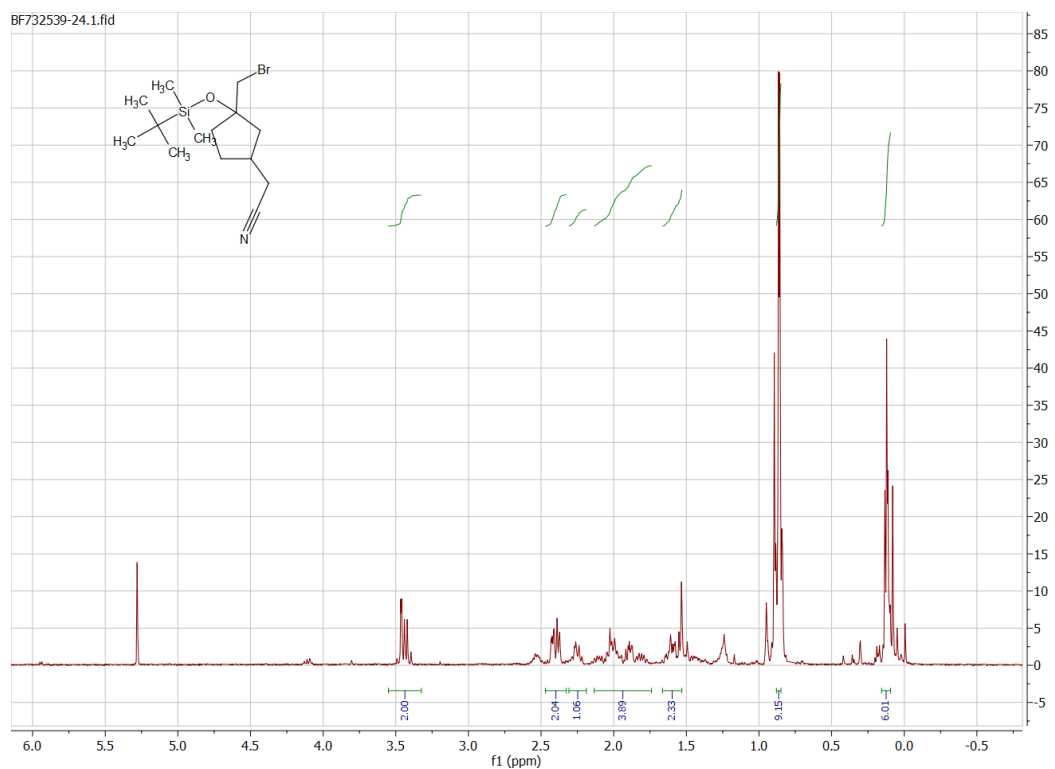


Рисунок А.9 –  $^1\text{H}$ NMR спектр 2-(3-(бромметил)-3-((трет-бутилдиметилсіліл)окси)циклопентил) ацетонітрила.

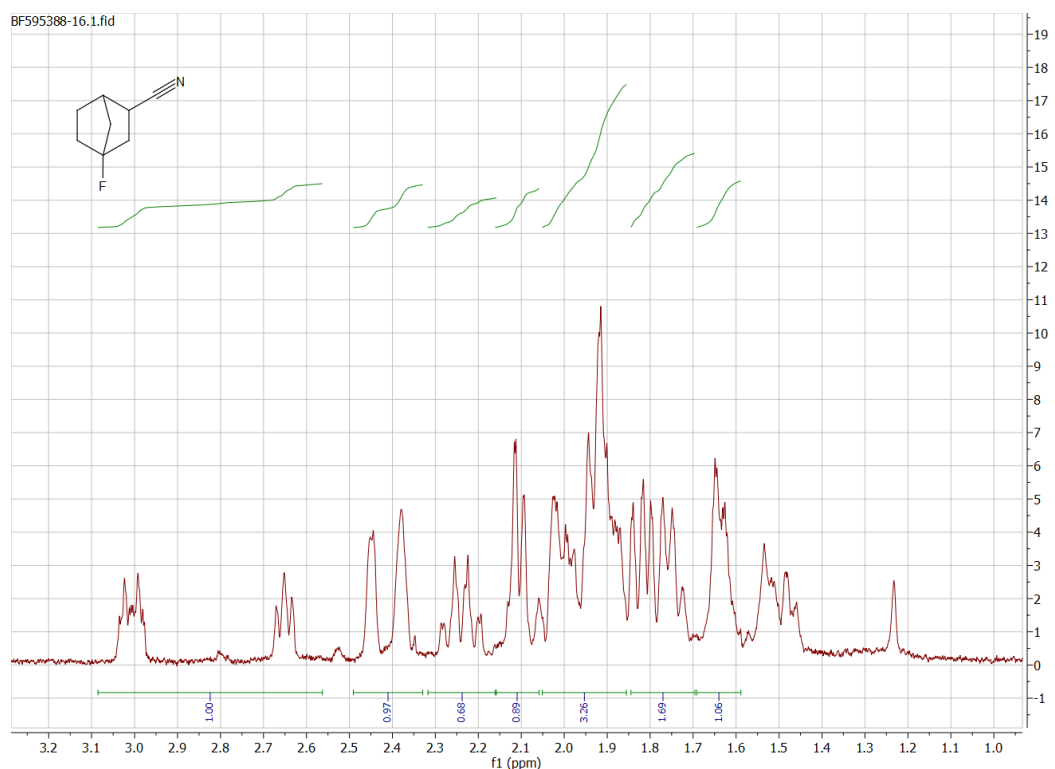


Рисунок А.10 –  $^1\text{H}$ NMR спектр 4-фторбіцикло[2.2.1]гептан-2-карбонітрила.

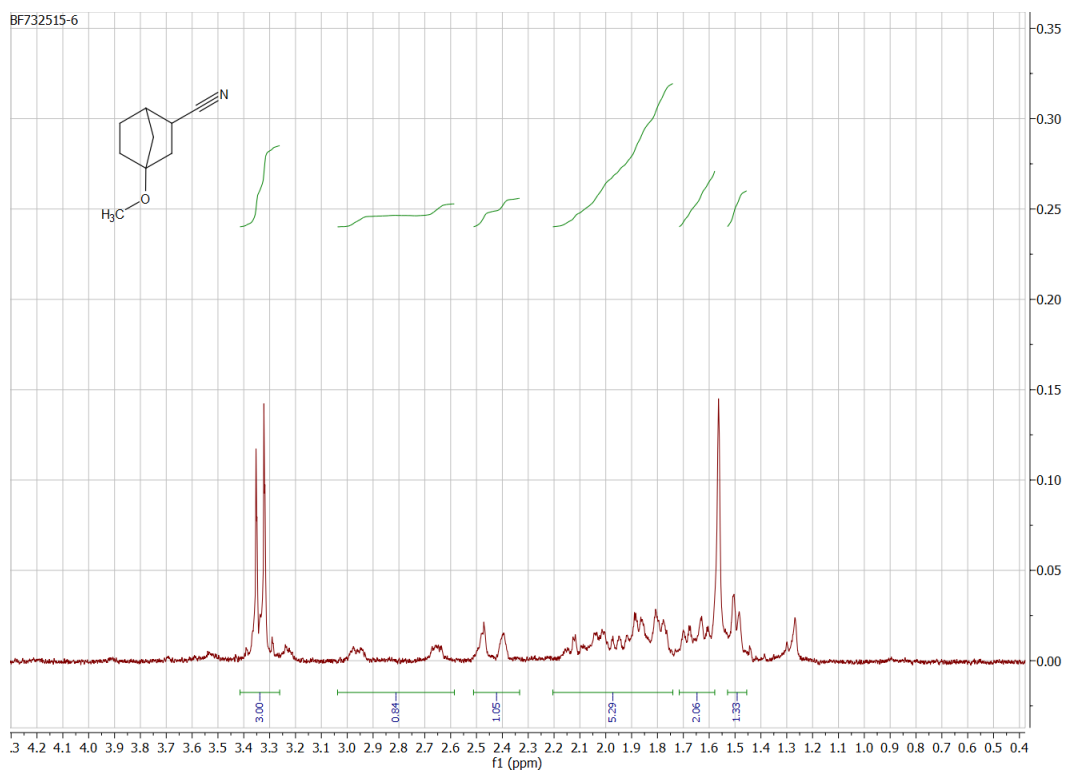


Рисунок А.11 –  $^1\text{H}$ NMR спектр 4-метоксібiцикло[2.2.1]гептан-2-карбонiтрила.

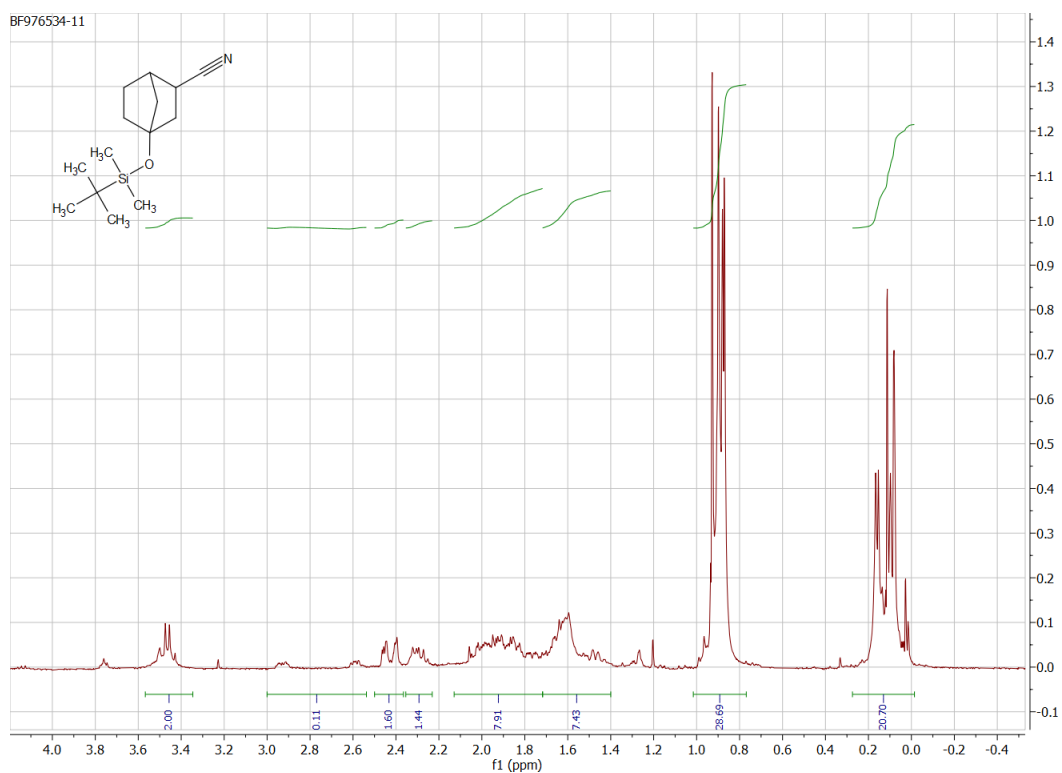


Рисунок А.12 –  $^1\text{H}$ NMR спектр 4-((трет-бутилдиметилсiлил)оксi)бiцикло[2.2.1]гептан-2-карбонiтрила.

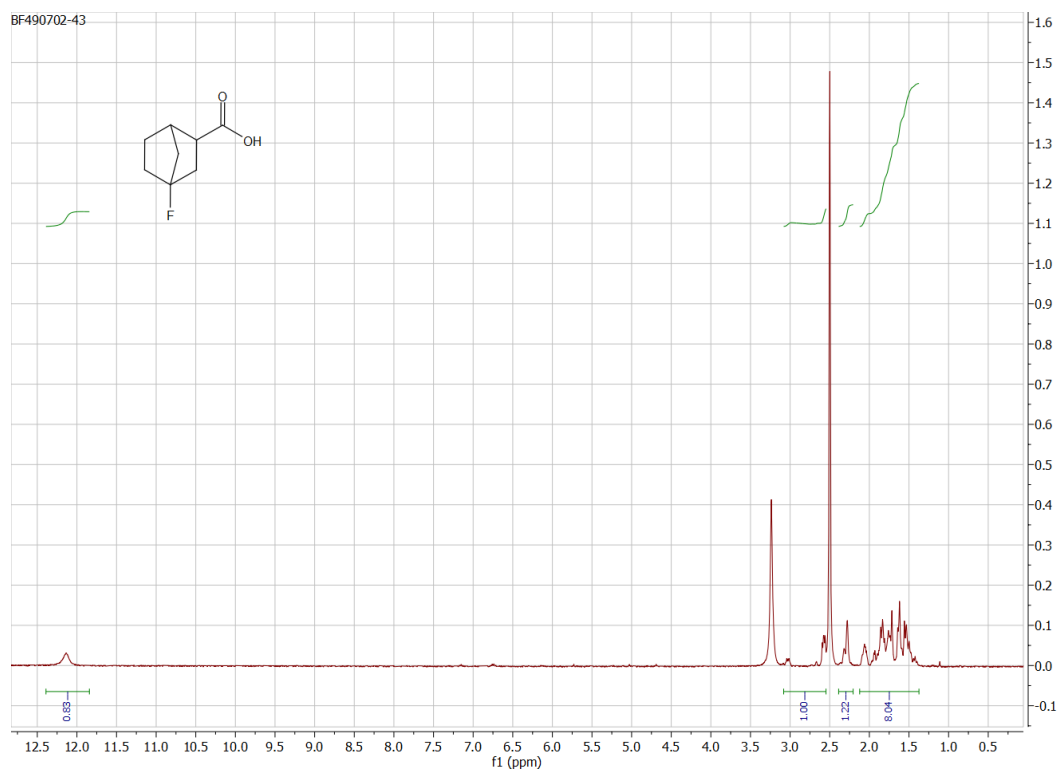


Рисунок А.13 –  $^1\text{H}$ NMR спектр 4-фторбіцкло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти.

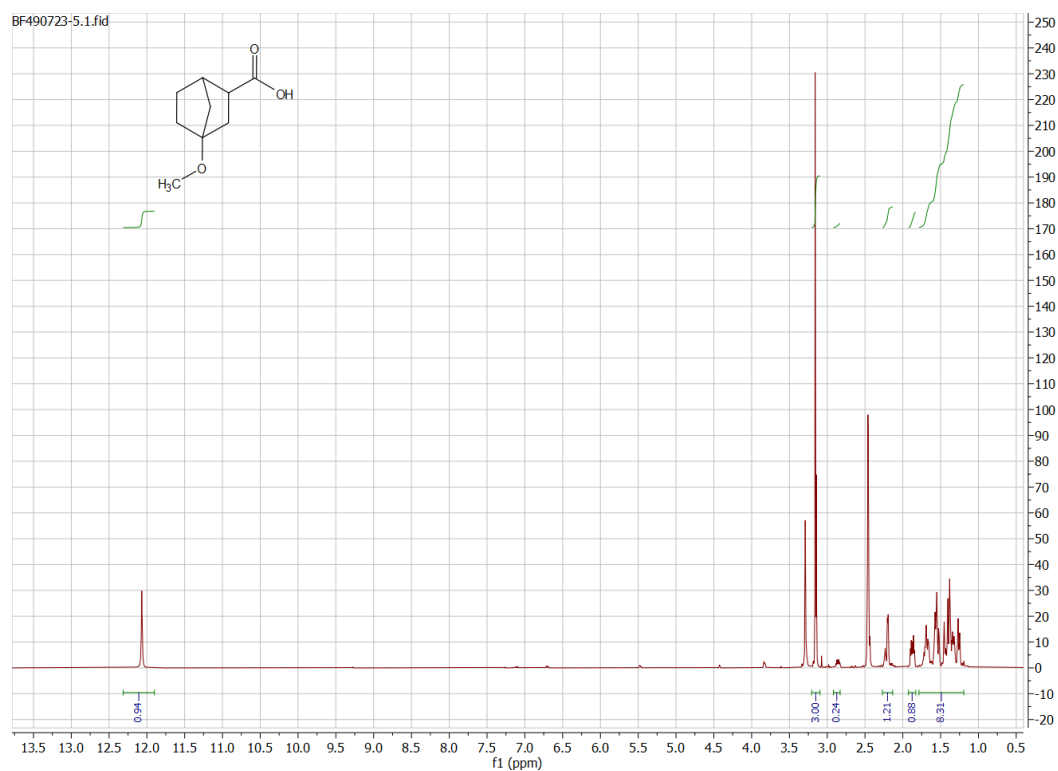


Рисунок А.14 –  $^1\text{H}$ NMR спектр 4-метоксібїцкло[2.2.1]гептан-2-карбонової кислоти.

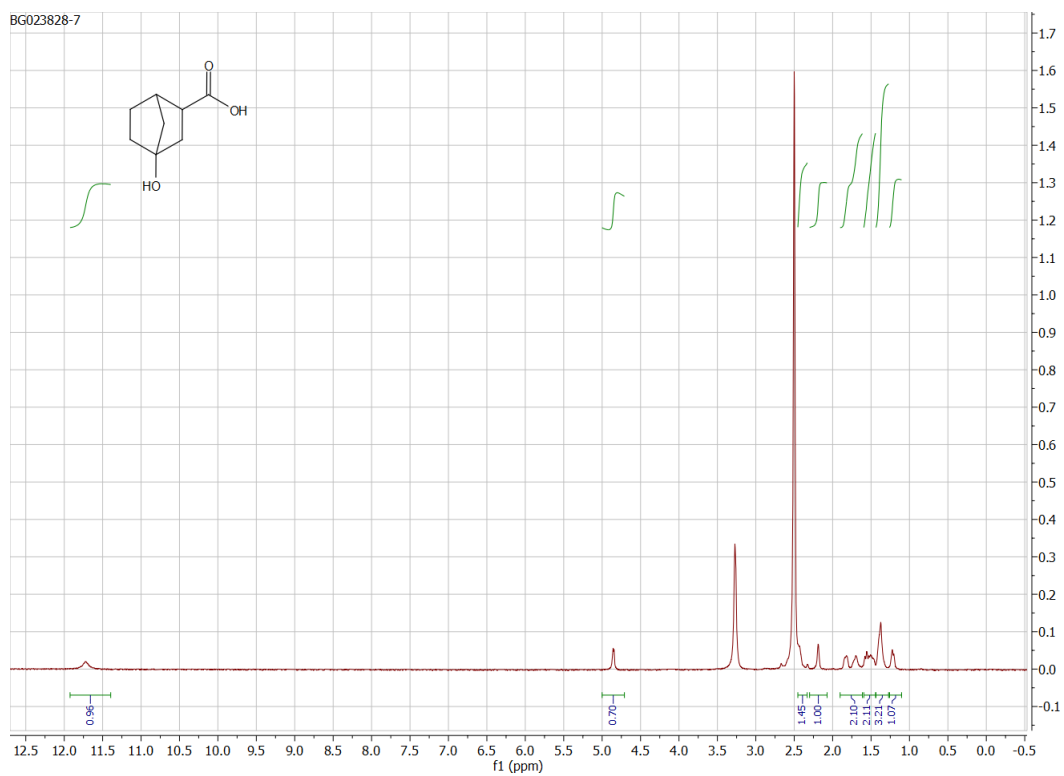


Рисунок А.15 –  $^1\text{H}$ NMR спектр 4-гідроксібікло[2.2.1]гептан-2-карбоної кислоти.

## ДОДАТОК Б

Підтвердження конфігурацій мажорного та мінорного стереоізомерів  
методом 2D NMR.

