

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Самарский государственный технический университет»

На правах рукописи

Незамутдинова Камила Ренатовна

**Синтез и структурные трансформации моно- и поликарбонилсодержащих
функциональных производных бициклических терпеноидов**

1.4.3. Органическая химия

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Научный руководитель
доктор химических наук, профессор
Климочкин Юрий Николаевич

Самара – 2026

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1 Гомологизация циклических кетонов diaзосоединениями	10
1.1.1 Гомологизация монотерпеноидных кетонов diaзосоединениями	24
1.2 Синтез карбонильных соединений бицикло[3.2.1]октанового ряда	28
1.2.1 Каскадный синтез карбонильных соединений бицикло[3.2.1]октанового ряда	29
1.2.2 Металлокатализируемые процессы в синтезе карбонильных соединений бицикло[3.2.1]октанового ряда	40
1.2.3 Прочие методы построения бицикло[3.2.1]октанового скелета	46
1.3 Перегруппировка Вагнера-Меервейна в соединениях бицикло[2.2.1]гептанового ряда	50
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	68
2.1 Гомологизация кетонов норборнанового ряда	68
2.2 Химические свойства экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата	84
2.2.1 Реакции экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата с гетероатомными электрофильными и нуклеофильными агентами	85
2.2.2 Синтез α -алкилпроизводных на основе экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата	92
2.2.3 Кислотно-индуцированные превращения в ряду производных экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата	97
2.3 Кислотно-индуцированные перегруппировки β -гидроксикислот и их эфиров бицикло[2.2.1]гептанового ряда	108
2.4 Химические свойства 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона	113

2.5 Биологическая активность синтезированных соединений	118
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	124
3.1 Оборудование и реагенты	124
3.2 Синтез исходных соединений	125
3.3 Гомологизация кетонов норборнанового ряда	126
3.4 Химические свойства экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата	141
3.5 Кислотно-индуцированные перегруппировки в ряду производных экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата	156
3.6 Кислотно-индуцированные перегруппировки β -гидроксикислот и эфиров бицикло[2.2.1]гептанового ряда	164
3.7 Химические свойства 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона	169
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	176
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	178

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Δ	нагревание при кипении
COSY	гомоядерный корреляционный спектр ^1H - ^1H через 2–3 связи
DABCO	1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан
dr	соотношение диастереомеров
ee	энантиомерный избыток
EWG	электроноакцепторная группа
FG	функциональная группа
HMBC	гетероядерный корреляционный спектр ^1H - ^{13}C через 2–3 связи
HMQC	гетероядерный корреляционный спектр ^1H - ^{13}C через одну связь
<i>in situ</i>	в реакционной смеси
NOESY	пространственная корреляция ^1H - ^1H на расстоянии менее 5 Å
r.t.	комнатная температура
TMS	триметилсилил-
1,2-ДХЭ	1,2-дихлорэтан
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
мольн. %	мольные проценты
ТГФ	тетрагидрофуран

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Терпеноиды представляют собой один из наиболее обширных и значимых классов природных органических соединений, традиционно привлекающих внимание в качестве платформы для поиска биологически активных молекул. Многие представители этого класса соединений демонстрируют модулирующую активность в отношении ГАМКергической системы [1], противовирусные свойства [2] и цитотоксичность в отношении опухолевых клеток [3, 4]. В связи с этим химическая модификация терпеноидов является перспективной стратегией разработки новых терапевтических агентов для лечения заболеваний центральной нервной системы, вирусных инфекций и онкологии.

Среди терпеноидов особое место занимают бициклические терпеноиды борнанового ряда, классическим представителем которых выступает камфора. Интерес к камфоре и её производным не ослабевает на протяжении всей истории химии природных соединений [5]. Это во многом связано с тем, что камфора подвергается разнообразным превращениям, часто включающим процессы перегруппировки остова [6–8]. Исследования в области медицинской химии показали, что камфора и ее производные проявляют противовирусную, противоопухолевую, противомикробную, анальгетическую, а также противосудорожную активность, обусловленную ингибированием фермента GABA-АТ [9–13]. Модификация камфоры способствует усилению ее биологической активности [14–19].

Синтетически менее доступным и малоизученным аналогом камфоры является ее гомолог – гомокамфора. В литературе нет данных, в которых гомокамфора была бы исследована на предмет возможной биологической активности. Вероятно, это связано с отсутствием эффективного метода гомологизации камфоры. Однако ее бицикло[3.2.1]октановый фрагмент содержится во многих природных соединениях, проявляющих широкий спектр биоактивности [20–25]. В связи с этим синтез новых поликарбонильных

производных бицикло[3.2.1]октанового ряда на основе доступных терпеноидов, изучение их химических превращений и оценка биологической активности является актуальной задачей.

Цель и задачи научного исследования.

Цель работы – реализация синтетического потенциала моно- и поликарбонилсодержащих функциональных производных бициклических монотерпеноидов с получением новых структурных типов аналогов природных соединений.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- исследование реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека кетонов бицикло[2.2.1]гептанового ряда с этилдиазоацетатом;
- синтез производных *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата и 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона на основе реакций α -модификации;
- исследование кислотно-катализируемых превращений α -замещённых поликарбонилсодержащих производных бицикло[3.2.1]октанового ряда;
- изучение кислотно-индуцированных превращений β -гидроксикислот и их эфиров, полученных из кетонов норборнанового ряда;
- первичная оценка биологической активности некоторых из полученных соединений.

Научная новизна. Гомологизацией камфоры в условиях реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека получен эфир енола – этил-2-(2-этокси-2-оксоэтокси)-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилат, кислотное расщепление которого приводит только к *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилату. Обнаружена возможность необратимой эпимеризации полученного *экзо*-кетоефира в *эндо*-изомер под действием NaH. Установлено, что α -замещенные производные *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в H₂SO₄ способны претерпевать перегруппировку Вагнера-Меервейна с образованием полициклических γ -лактонов с бицикло[2.2.2]октановым остовом. Выявлено, что успех перегруппировки

критически зависит от экзо-ориентации этоксикарбонильной группы. Изучены кислотно-индуцированные превращения продуктов реакции Реформатского, синтезированных из кетонов бицикло[2.2.1]гептанового ряда. Установлено, что направление процесса существенно зависит от структуры β -гидроксикислот и их эфиров: наряду с простой дегидратацией могут наблюдаться превращения, включающие каскадные 1,2-алкильные и 1,3-гидридные сдвиги, а также перегруппировки, приводящие к новым δ -лактонным системам.

Практическая значимость. Разработаны препаративные методы гомологизации камфанового остова и трансформации соединений с бицикло[3.2.1]октановым скелетом в каркас бицикло[2.2.2]октана. Скрининг биологической активности выявил, что некоторые из полученных соединений обладают выраженным противовирусным действием в отношении гриппа A(H1N1) *in vitro*.

Личный вклад автора. Автором работы проведён поиск и анализ литературных данных, написан литературный обзор по теме исследования, выполнены экспериментальные исследования. Все полученные промежуточные и целевые соединения охарактеризованы современными физико-химическими методами анализа. Подготовка публикаций по теме диссертационного исследования осуществлена при непосредственном участии автора.

На защиту выносятся следующие положения:

- методы синтеза β -кетозэфиров и поликарбонильных соединений норборнанового ряда на основе реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека;
- особенности химического поведения экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата;
- перегруппировка Вагнера-Меервейна в ряду α -замещенных производных экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата;
- особенности кислотно-индуцированных превращений продуктов реакции Реформатского бициклических монотерпеноидов;

• особенности химического поведения 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона.

Достоверность полученных данных гарантирована тщательностью проведения эксперимента и применением совокупности современных физико-химических методов установления структуры и индивидуальности синтезированных соединений: ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H и ^{13}C , включая двумерные корреляционные гетеро- и гомоядерные эксперименты, хромато-масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, элементного анализа, рентгеноструктурного анализа.

Методология и методы диссертационного исследования. В данной работе применялись общепринятые методы органического синтеза, а также современные инструментальные методы установления строения синтезированных соединений.

Объекты исследования: ($\pm$)- и (+)-камфора, ($\pm$)-камфорсульфоновая и ($\pm$)-кетопиновая кислоты и их метиловые эфиры, ($\pm$)-изокамфанон, ($\pm$)-экто-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат и его 3-замещенные производные, ($\pm$)-4-оксогомокамфора.

Апробация работы и публикации. Результаты диссертационной работы опубликованы в 3 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых в Web of Science и Scopus, а также 5 тезисах докладов всероссийских и международных конференций: XXXII-ая Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2022); Всероссийская научная школа-конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2024); IX-ая Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Пермь, 2025); VIII-ой Северо-Кавказский симпозиум по органической химии (Ставрополь, 2026); «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты 2026» (Казань, 2026).

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 209 страницах машинописного текста, содержит 5 таблиц, 7 рисунков, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы, включающего 255 наименований.

Диссертация выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках базовой части государственного задания (№ FSSE-2026-0003) и при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-73-20144).

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Гомологизация циклических кетонов диазосоединениями

Гомологизация циклических кетонов диазосоединениями представляет собой один из наиболее эффективных и простых способов расширения кольца по карбонильной группе. В литературе это превращение именуется реакцией Бухнера-Курциуса-Шлоттербека (рисунок 1) [26]. Первые работы по присоединению диазометана к карбонильным соединениям были выполнены Э. Бухнером и Т. Курциусом в 1885 году [27] и впоследствии дополнены исследованиями Ф. Шлоттербека [28, 29].

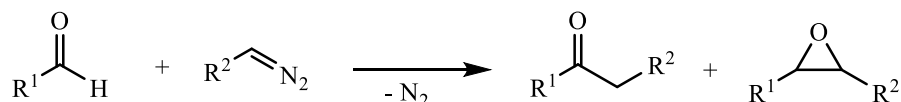


Рисунок 1.

Некоторые из наиболее серьезных ограничений, присущих расширению цикла циклических кетонов с диазосоединениями, включают низкую реакционную способность, возможность множественной гомологизации и образование побочных продуктов, например, эпоксидов. Использование протонных растворителей, таких как спирты и вода, было описано еще в 1928 году в качестве эффективного метода для увеличения скорости реакции гомологизации [30, 31]. Более того, способность протонных кислот и кислот Льюиса облегчать 1,2-присоединение диазоалканов к карбонильным соединениям подробно описана в работе [32].

Механизм реакции включает несколько конкурирующих путей. Электрофильный центр кетонов реагирует с диазосоединениями, образуя диазониевый бетаин **A** в качестве тетраэдрического промежуточного соединения, который может протонироваться в кислой среде с образованием гидроксидиазосоединений **B** (рисунок 2, путь 1) или претерпевать 1,2-алкильную перегруппировку с выделением молекулярного азота и регенерацией карбонильной

группы (рисунок 2, путь 2). В некоторых случаях тетраэдрическое промежуточное соединение **A** разрушается в результате нуклеофильной атаки на вицинальный атом углерода с формированием оксирана **D** (рисунок 2, путь 3) или подвергается нуклеофильной атаке на соседний оксофильный атом X, что приводит к нестабильному четырехчленному интермедиату **E**, который участвует в дальнейших превращениях (рисунок 2, путь 4). В целом, судьба интермедиата **A** в значительной степени зависит от его структурных особенностей, а именно: от стерических и электронных эффектов [33].

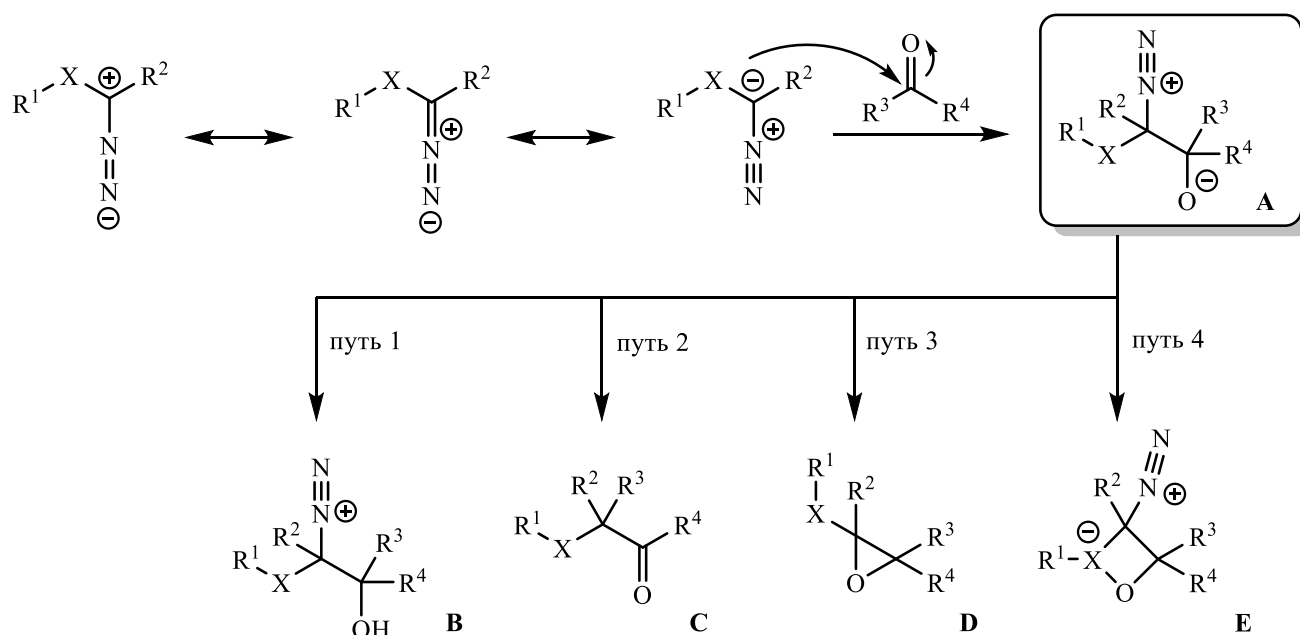


Рисунок 2.

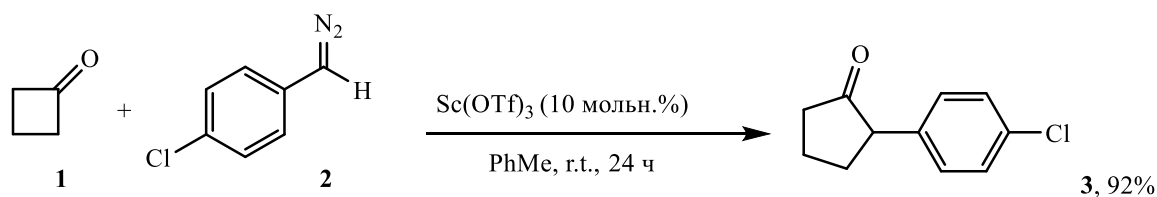
На сегодняшний день в литературе можно найти множество обзорных статей, посвященных гомологизации кетонов [32, 34–37]. Некоторые из них обобщают и систематизируют примеры гомологизации циклических кетонов, уделяя внимание природе используемых диазосоединений [38]. Другие обзоры структурированы по типу расширяемого цикла: от малых циклов к полициклическим структурам [39].

Данная часть настоящего литературного обзора посвящена примерам гомологизации циклических кетонов, опубликованным за последнее десятилетие. Материал организован по принципу увеличения размера цикла: от расширения колец кетонов с малым циклом к более крупным системам. В случае кетонов, карбонильная группа которых входит в состав нескольких циклов, при

расположении материала по размеру цикла ориентиром служил наименьший из них. Отдельно рассмотрены реакции расширения цикла монотерпеноидных кетонов, которые не были ограничены временными рамками.

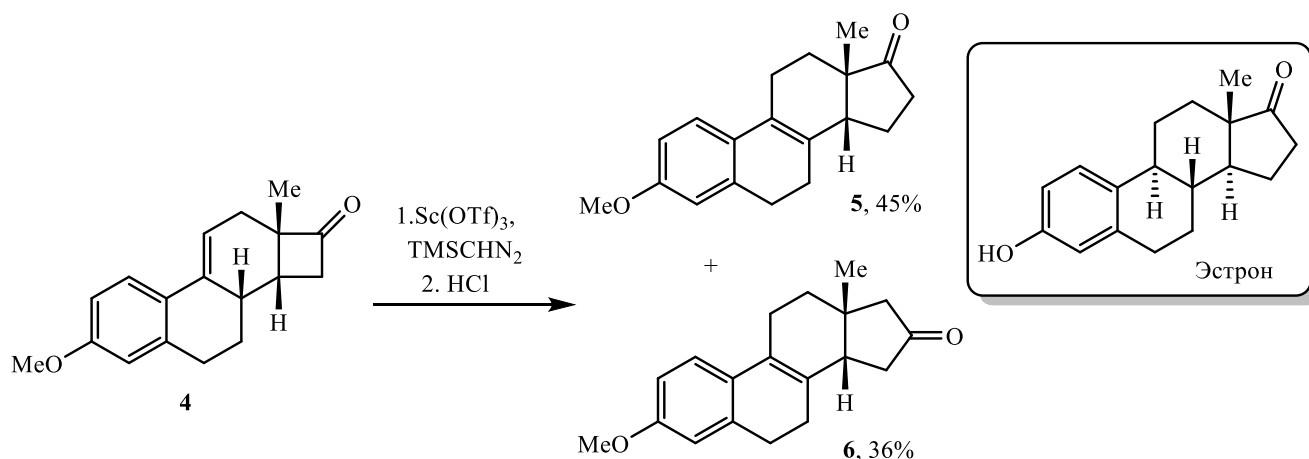
Циклобутанон (**1**) является высоконапряжённой системой ($\Delta E = 29$ ккал/моль), что делает его отличным субстратом для реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека. Расширение до циклопентанона сопровождается существенным снижением напряжения, поскольку пятичленный цикл практически свободен от углового напряжения и имеет энергию напряжения (ΔE) всего 10 ккал/моль, обусловленную преимущественно торсионными взаимодействиями [40]. Примером служит реакция 4-хлорфенилдиазометана (**2**) с циклобутаноном (**1**) в присутствии каталитических количеств $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. Продукт расширения цикла **3** получен с выходом 92% (схема 1.1.1) [41].

Схема 1.1.1



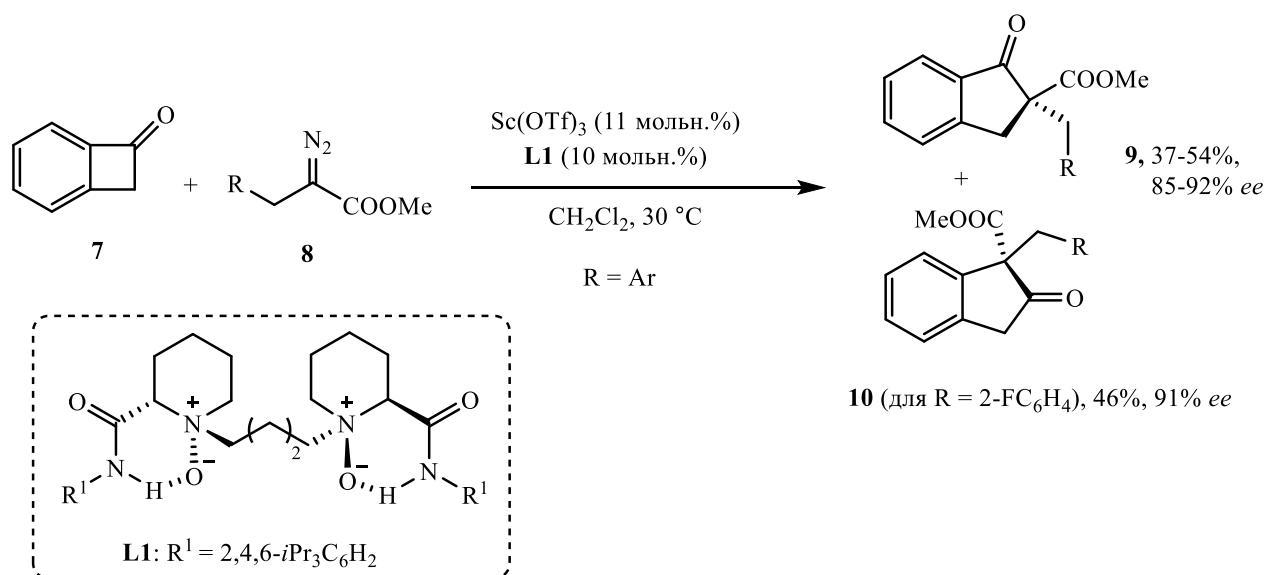
Одной из стадий формального синтеза эстрона является расширение четырехчленного цикла в структуре **4** под действием TMSCHN_2 в присутствии $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (схема 1.1.2) [42]. В результате образуется смесь двух региоизомеров **5** и **6** с выходами 45% и 36% соответственно.

Схема 1.1.2



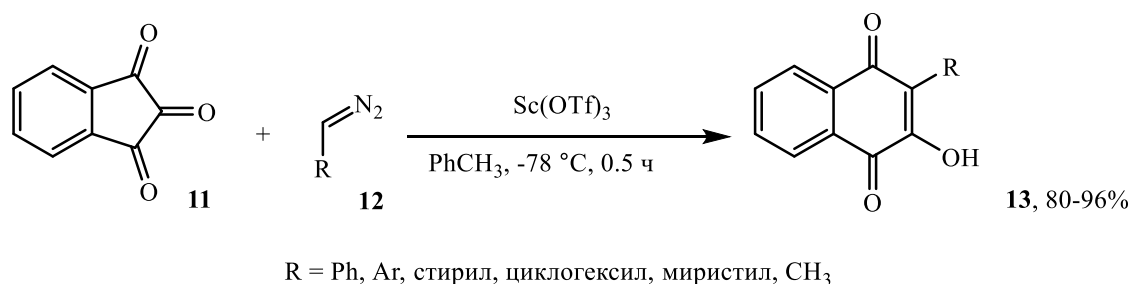
В работе [43] показано каталитическое асимметрическое расширение циклического кетона **7** с использованием широкого круга α -алкил- α -дiazоэфиров **8** (схема 1.1.3). Электронная природа заместителей в арильном фрагменте diaзосоединений практически не влияет на энантиоселективность, позволяя получать продукты **9** с выходами 37–54% и энантиомерным избытком 85–92% *ee*. Только для 2-фторфенилзамещенного diaзоэфира наблюдалось образование как продукта алкильного сдвига **9**, так и продукта арильного сдвига **10**.

Схема 1.1.3



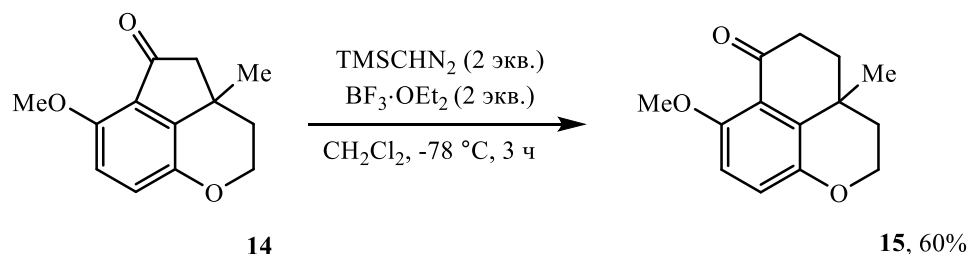
Нингидрин (**11**) вступает в реакцию Бухнера-Курциуса-Шлоттербека с образованием 3-замещенных 2-гидрокси-1,4-нафтохинонов **13** [44]. Реакция катализируется $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ и протекает с широким рядом diaзосоединений **12**, обеспечивая выходы целевых продуктов **13** до 96% (схема 1.1.4).

Схема 1.1.4



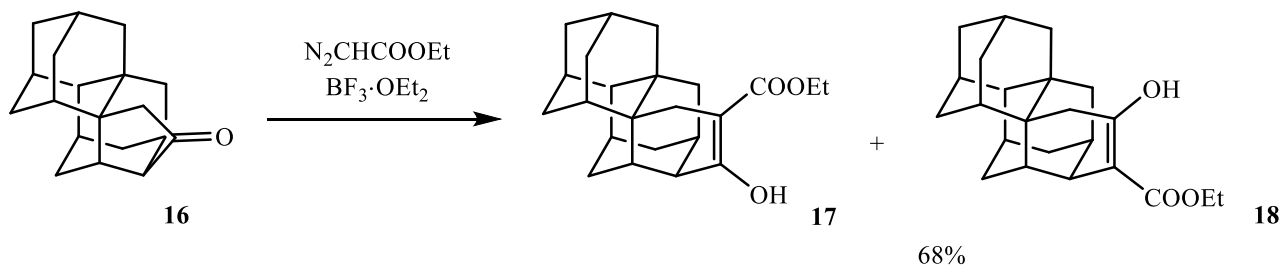
Из соединения **14** путем расширения цикла под действием TMSCHN_2 в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ был получен гомологизированный кетон **15** с выходом 60% (схема 1.1.5) [45]. Образование региоизомеров не наблюдалось.

Схема 1.1.5



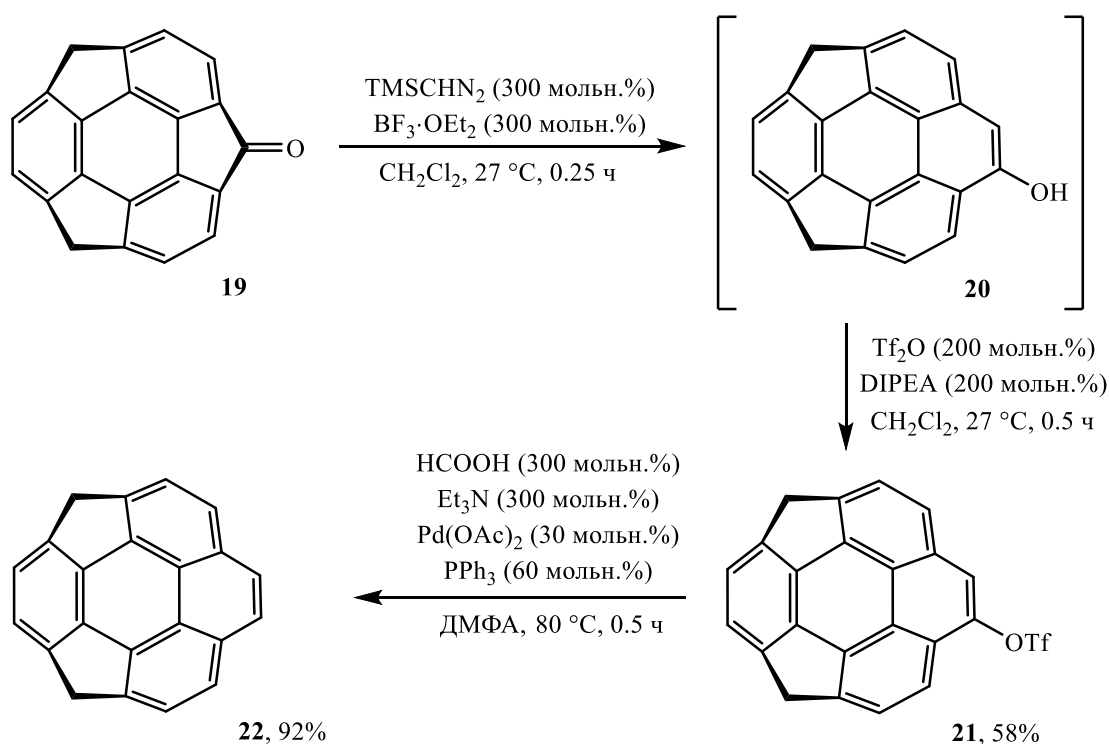
Кетон **16** обрабатывали этилдиазоацетатом в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ в условиях реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека (схема 1.1.6) [46]. В результате образовалась смесь продуктов расширения цикла **17** и **18** с общим выходом 68% и селективностью 5:1.

Схема 1.1.6



Синтез гомосуманена (**22**) основан на расширении цикла суманенона (**19**) под действием TMSCHN_2 в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ [47]. Образующийся при этом неустойчивый интермедиат **20** без выделения обрабатывали Tf_2O в присутствии основания, что привело к трифлату **21** с выходом 58% (схема 1.1.7).

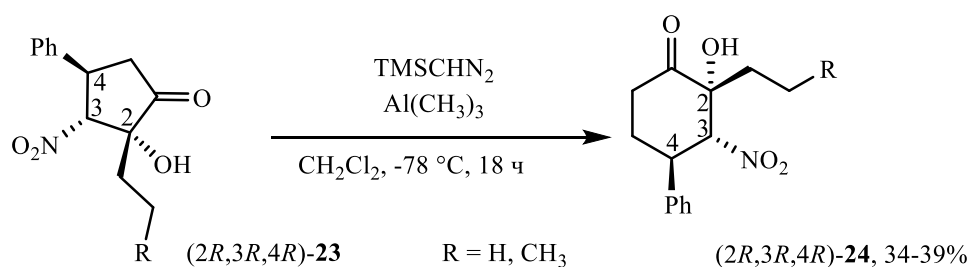
Схема 1.1.7



Синтетический потенциал циклопентанонов (2*R*,3*R*,4*R*)-**23**

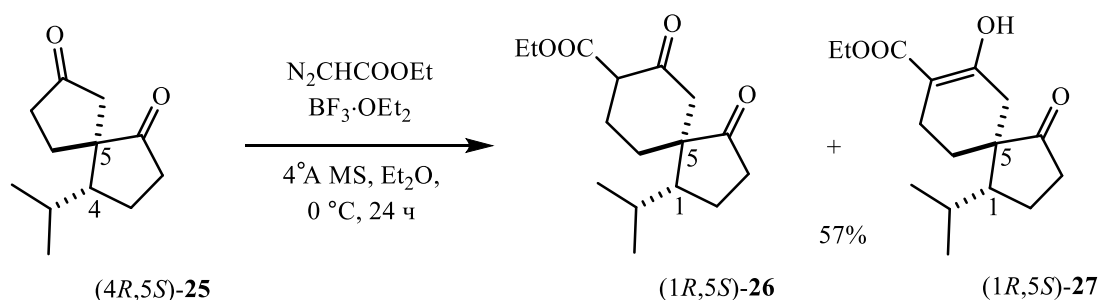
продемонстрирован в реакции гомологизации в работе [48]. Обработка TMSCHN_2 в присутствии AlMe_3 привела к расширению пятичленного цикла с образованием циклогексанонов (2*R*,3*R*,4*R*)-**24** с умеренными выходами (схема 1.1.8).

Схема 1.1.8



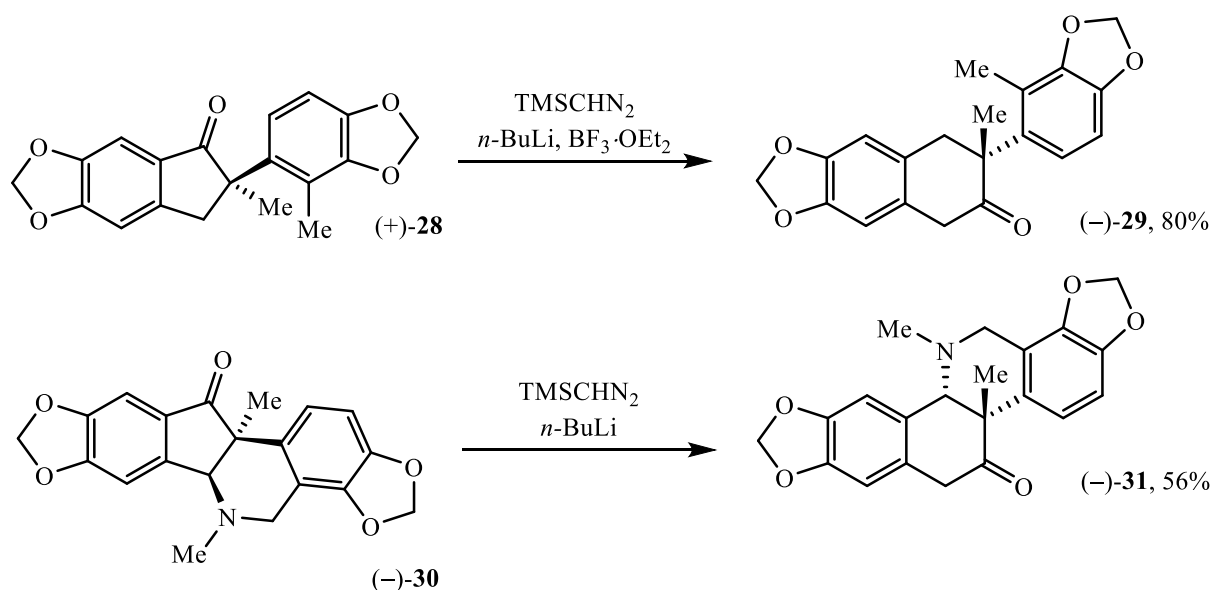
Спироциклический 1,4-дикетон (4*R*,5*S*)-**25** вводили в реакцию Бухнера-Курциуса-Шлоттербека с этилдиазоацетатом в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ [49]. Реакция протекала региоселективно с расширением стерически более доступного пятичленного цикла с образованием смеси β -кетозфира (1*R*,5*S*)-**26** и его енольной формы (1*R*,5*S*)-**27** с общим выходом 57% (схема 1.1.9).

Схема 1.1.9



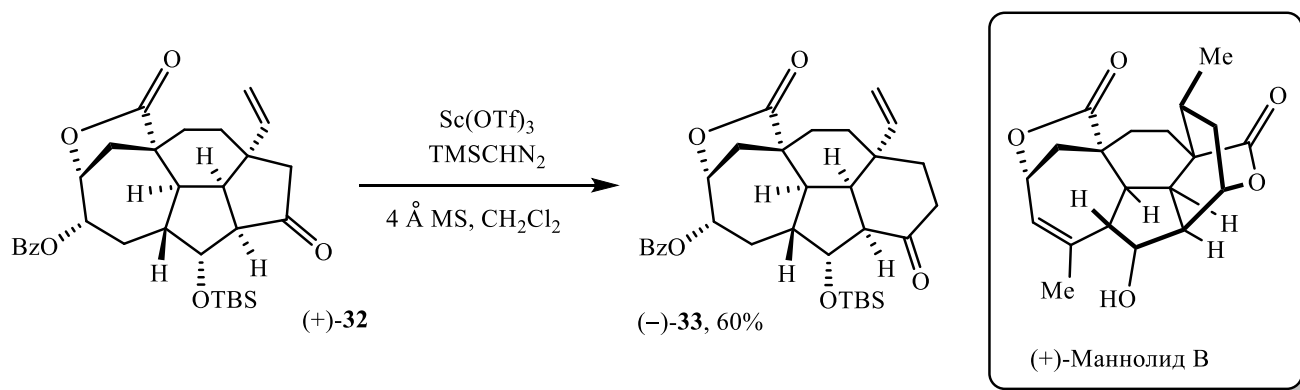
Заключительной стадией в синтезе (–)-DeN-коринолона (**29**) стала гомологизация инданона (+)-**28** под действием TMSCHN_2 в присутствии $n\text{-BuLi}$ и $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ с выходом 80%. Аналогичное расширение цикла стерически более затрудненного инданона (–)-**30** в условиях реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека позволило получить (–)-коринолон (**31**) с выходом 56% (схема 1.1.10) [50].

Схема 1.1.10



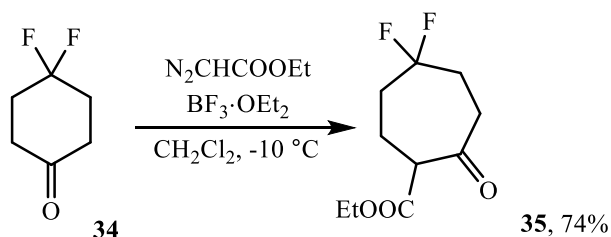
Одним из ключевых этапов в построении полициклического остова (+)-маннолида В, природного дитерпеноида, выделенного из растений рода *Cephalotaxus*, стала реакция Бухнера-Курциуса-Шлоттербека [51]. При обработке соединения (+)-**32** TMSCHN_2 в присутствии $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ наблюдалось региоселективное расширение цикlopentanового фрагмента, что привело к образованию тетрациклического кетона (–)-**33** с выходом 60% (схема 1.1.11).

Схема 1.1.11



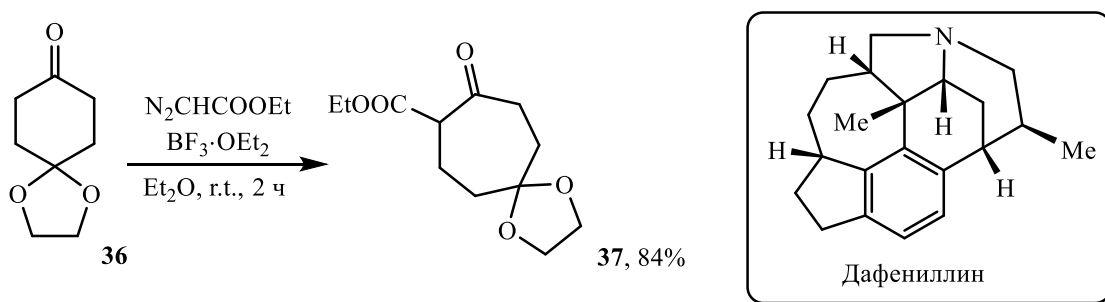
Гомологизацию 4,4-дифторциклогексанона (**34**) этилдиазоацетатом проводили в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в среде CH_2Cl_2 при -10°C . Целевой β -кетозфир **35** был выделен с выходом 74% (схема 1.1.12) [52].

Схема 1.1.12



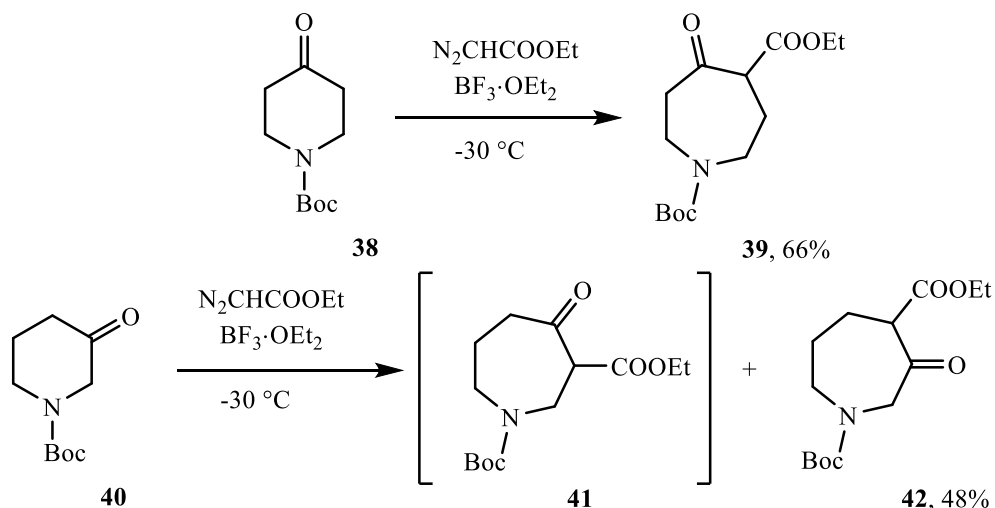
В поисках синтетических подходов к алкалоиду дафениллину, выделенному из растения *Daphniphyllum longracemosum* [53], авторы работы [54] предложили несколько стратегий, одна из которых включала реакцию Бухнера-Курциуса-Шлоттербека (схема 1.1.13). Под действием этилдиазоацетата в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-он (**36**) давал β -кетозфир **37** с выходом 84%, который подвергали дальнейшим превращениям.

Схема 1.1.13



В работе [55] продемонстрировано, что реакция *N*-Бос-пиперидинона **38** с этилдиазоацетатом в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ приводит к β -кетоефиру **39** с выходом 66% (схема 1.1.14).

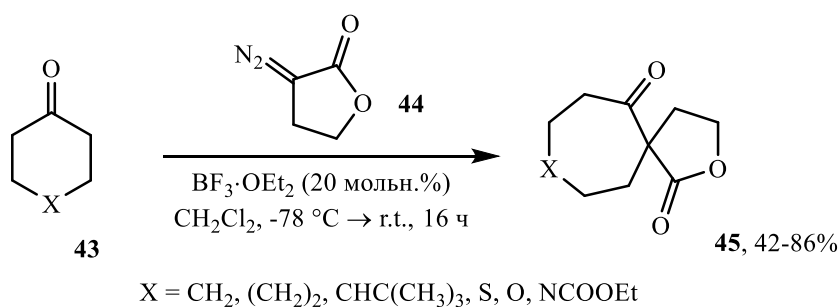
Схема 1.1.14



Для изомерного пиперидинона **40** данное превращение сопровождается образованием региоизомерной смеси β -кетоефиров **41** и **42**, из которой методом колоночной хроматографии был выделен только продукт **42** с выходом 48% (схема 1.1.14).

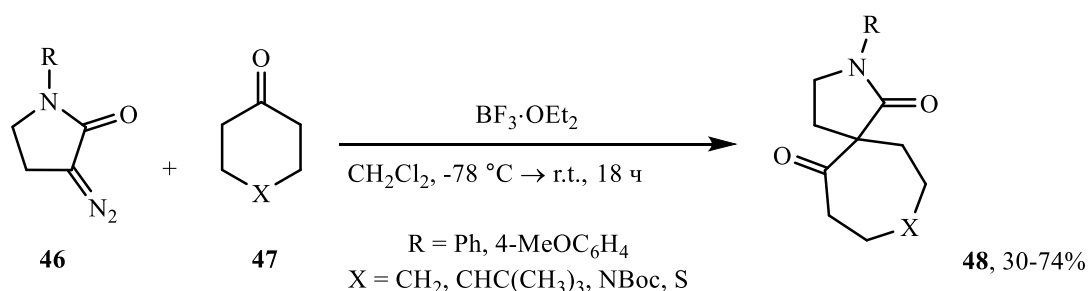
Показан первый пример реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека с использованием стабилизированного циклического α -дiazокарбонильного соединения **44** [56]. В присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ α -дiazо- γ -бутиролактон (**44**) вступал в реакцию с циклическим кетоном **43** с образованием спироциклического кетолактона **45** (схема 1.1.15). Наилучшие результаты были получены для шестичленных кетонов, в то время как пяти- и восьмичленные кетоны оказались нереакционноспособными в данных условиях.

Схема 1.1.15



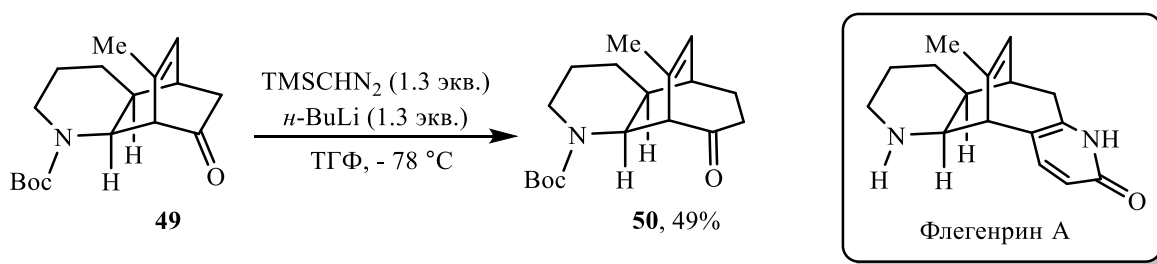
В рамках развития темы по применению α -дiazо- γ -бутиролактона (**44**) в реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека, авторы расширили этот подход на α -дiazо- γ -бутиролактамы **46** [57]. Циклический кетон **47** в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ вступал в реакцию с **46**, образуя спироциклический 2-пирролидон **48** (схема 1.1.16). Наиболее реакционноспособными оказались шестичленные кетоны, тогда как пяти- и семичленные кетоны не вступали в реакцию вовсе.

Схема 1.1.16



В полном синтезе алкалоида флегенрина А, перспективного соединения для поиска лекарств против болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний, расширение бицикло[2.2.2]октенового остова в соединении **49** проводили с использованием TMSCHN_2 и $n\text{-BuLi}$ в ТГФ при -78°C . Продукт **50**, содержащий бицикло[3.2.2]ноненоновый остов, был выделен с выходом 49% (схема 1.1.17) [58].

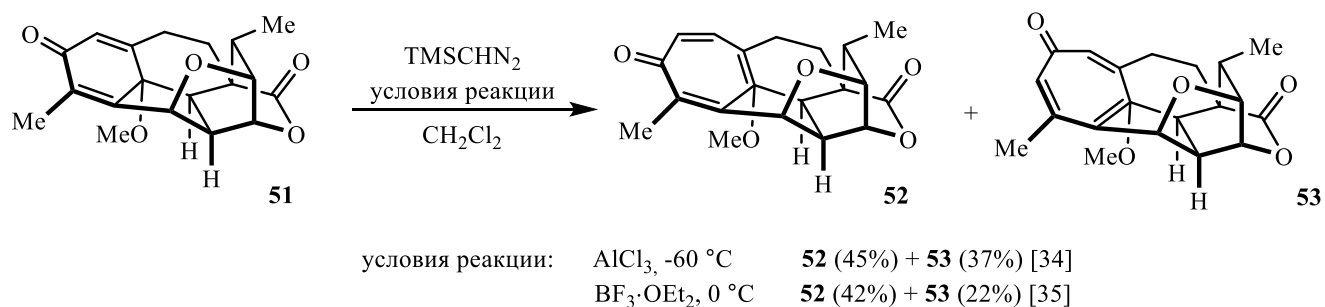
Схема 1.1.17



В синтезе харрингтонолида (**53**), выделенного из растений рода *Cephalotaxus*, ключевой стадией стало расширение цикла n -хинолметилового эфира **51** в условиях реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека (схема 1.1.18) [59]. Среди опробованных кислот Льюиса наилучшие результаты показал AlCl_3 , а использование TMSCHN_2 в качестве diazosоединения оказалось критически важным, поскольку обычный diaзометан в этих условиях оказался недостаточно

реакционноспособным. Целевой продукт **53** был выделен с выходом 37%, а побочное соединение **52** – с выходом 45%.

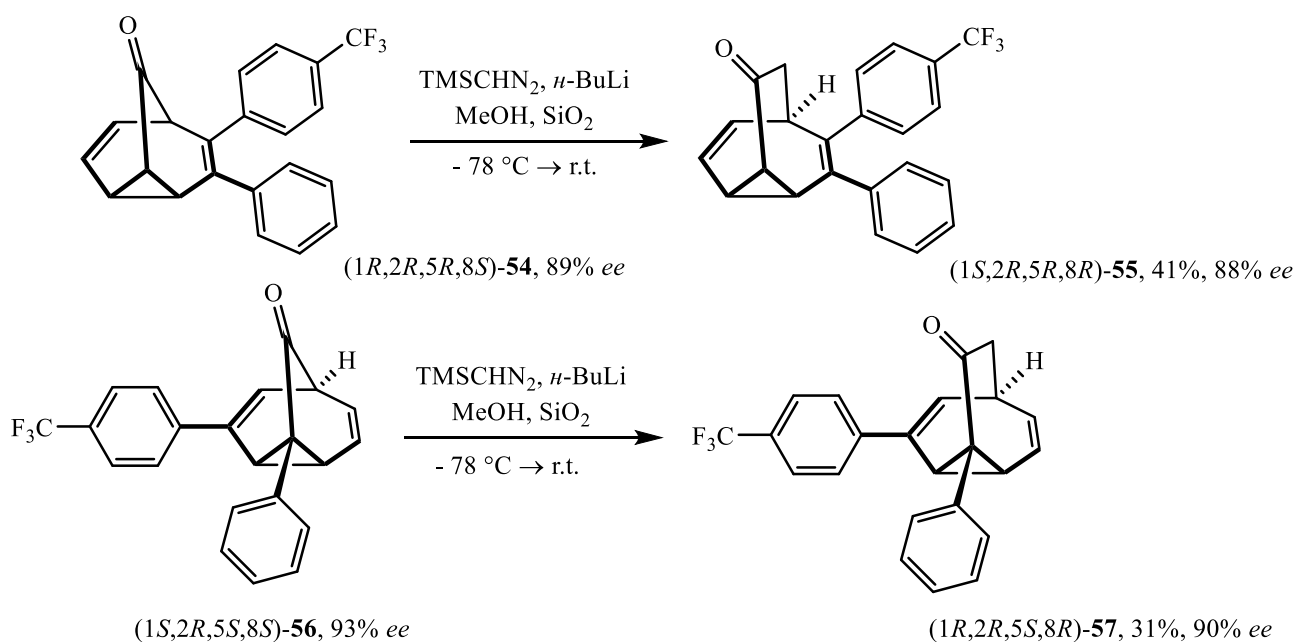
Схема 1.1.18



В это же время другая группа ученых опубликовала полный синтез харрингтонолида (**53**), в котором рассматриваемая реакция проводилась в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ при $0\text{ }^\circ\text{C}$. В этом случае продукт **53** был выделен с выходом 22%, а побочный региоизомер **52** – с выходом 42% (схема 1.1.18) [60].

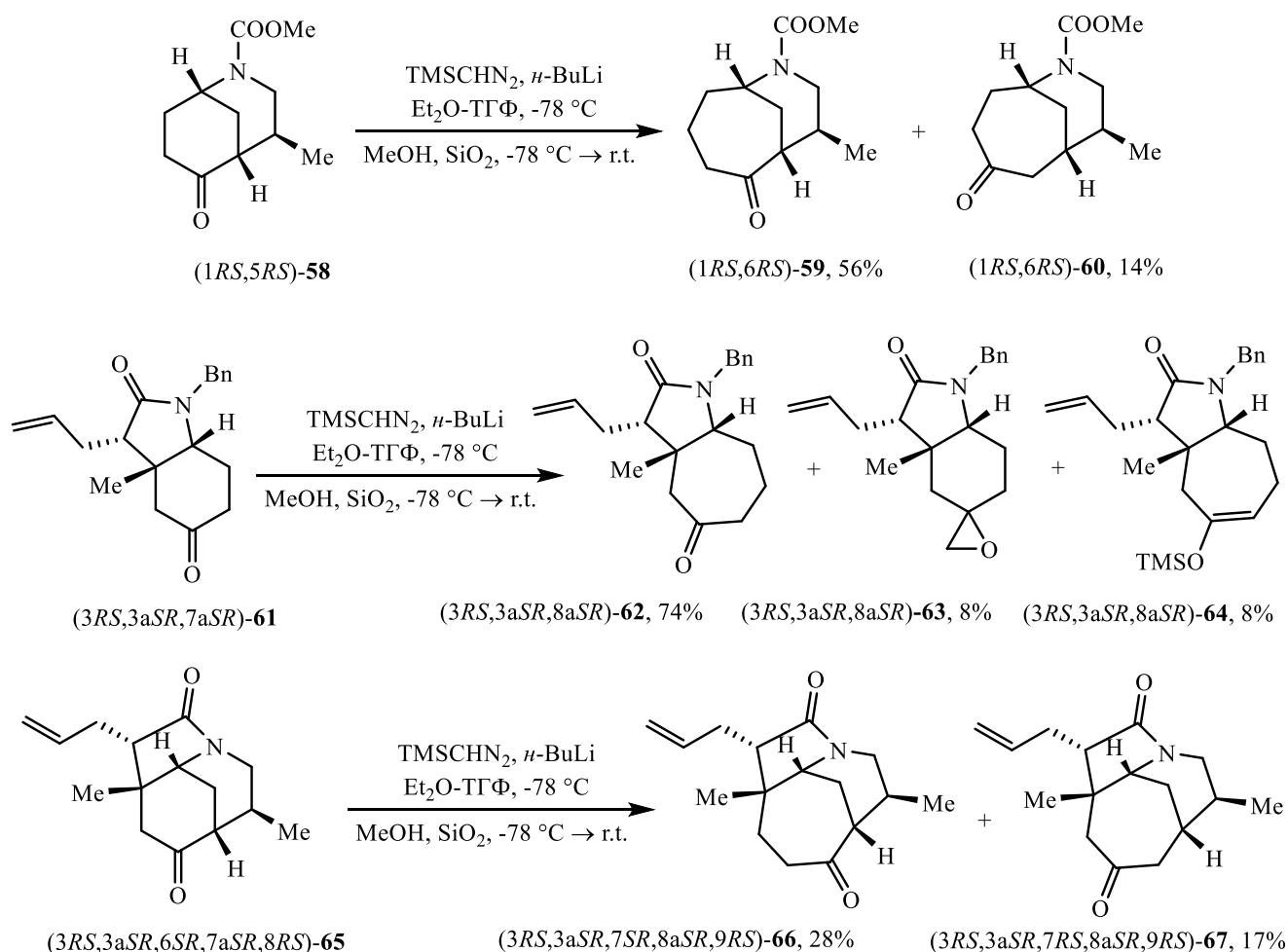
Барбаралон ($1R,2R,5R,8S$)-**54** вводили в реакцию с литированным триметилсилилдиазометаном с последующей обработкой SiO_2 , что привело к образованию бульвалона ($1S,2R,5R,8R$)-**55** с выходом 41% без существенной потери энантиомерной чистоты. При распространении указанных условий на изомерный барбаралон ($1S,2R,5S,8S$)-**56** соответствующий бульвалон ($1R,2R,5S,8R$)-**57** был получен с выходом 31% (схема 1.1.19) [61].

Схема 1.1.19



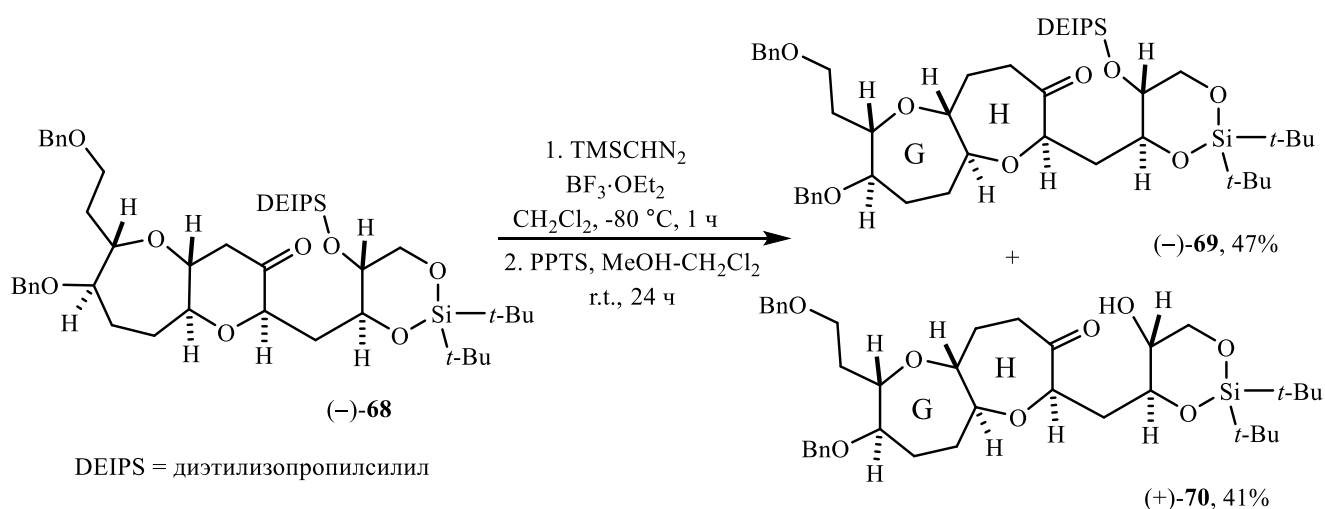
Реакцию Бухнера-Курциуса-Шлоттербека с использованием TMSCHN_2 и $n\text{-BuLi}$ применили для расширения цикла ряда азабициклических и азатрициклических кетонов [62]. В первую очередь исследование проводили на бициклическом морфане $(1R,5R)$ -**58**, где наблюдалось образование смеси региоизомерных гомоморфанов $(1R,6R)$ -**59** и $(1R,6R)$ -**60**. При расширении цикла октагидроиндолона $(3R,3aR,7aR)$ -**61** наряду с целевым продуктом $(3R,3aR,8aR)$ -**62** наблюдалось образование побочных продуктов – эпоксида $(3R,3aR,8aR)$ -**63** и силилового эфира $(3R,3aR,8aR)$ -**64** в следовых количествах. Далее реакцию распространили на трициклические системы. Гомологизация азатрициклического кетона $(3R,3aR,6R,7aR,8R)$ -**65** дала смесь изомеров $(3R,3aR,7R,8aR,9R)$ -**66** и $(3R,3aR,7R,8aR,9R)$ -**67** с общим выходом 46% (схема 1.1.20).

Схема 1.1.20



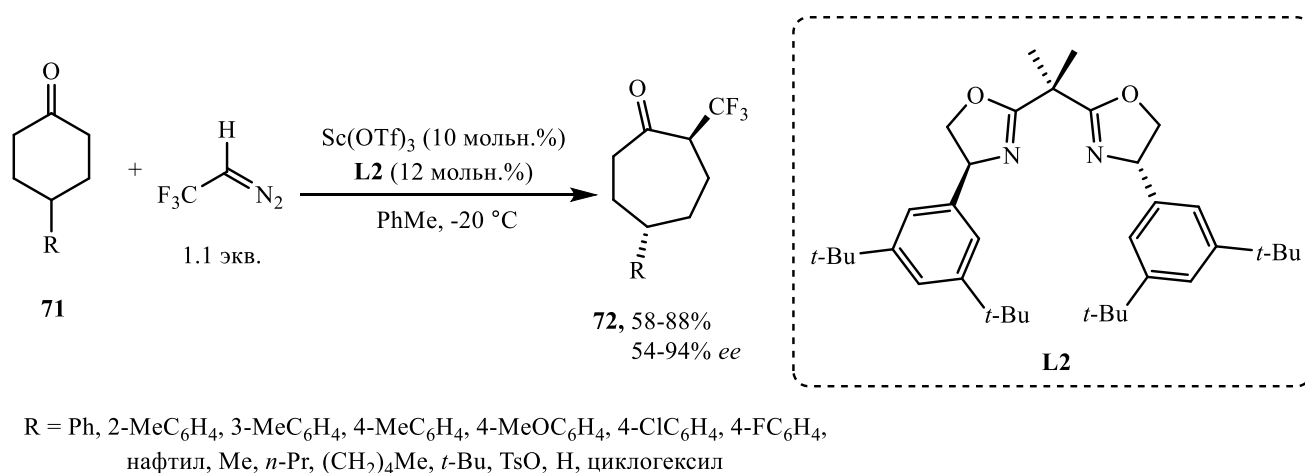
В статье [63] описан синтез фрагмента полициклического гимноцина-В, выделенного из динофлагеллята *Karenia mikimotoi*, где формирование бисоксепановой структуры достигается применением реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека. Расширение шестичленного кетона (–)-**68** под действием TMSCHN_2 с последующей обработкой реакционной смеси пиридиной *n*-толуолсульфонатом (PPTS) приводит к эквимольной смеси продуктов (–)-**69** и (+)-**70** (схема 1.1.21).

Схема 1.1.21



Разработан каталитический вариант реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека с использованием CF_3CHN_2 для асимметрической гомологизации 4-замещенного циклического кетона **71** в присутствии хирального комплекса $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ с бисоксазолиновым лигандом **L2** (схема 1.1.22) [64].

Схема 1.1.22

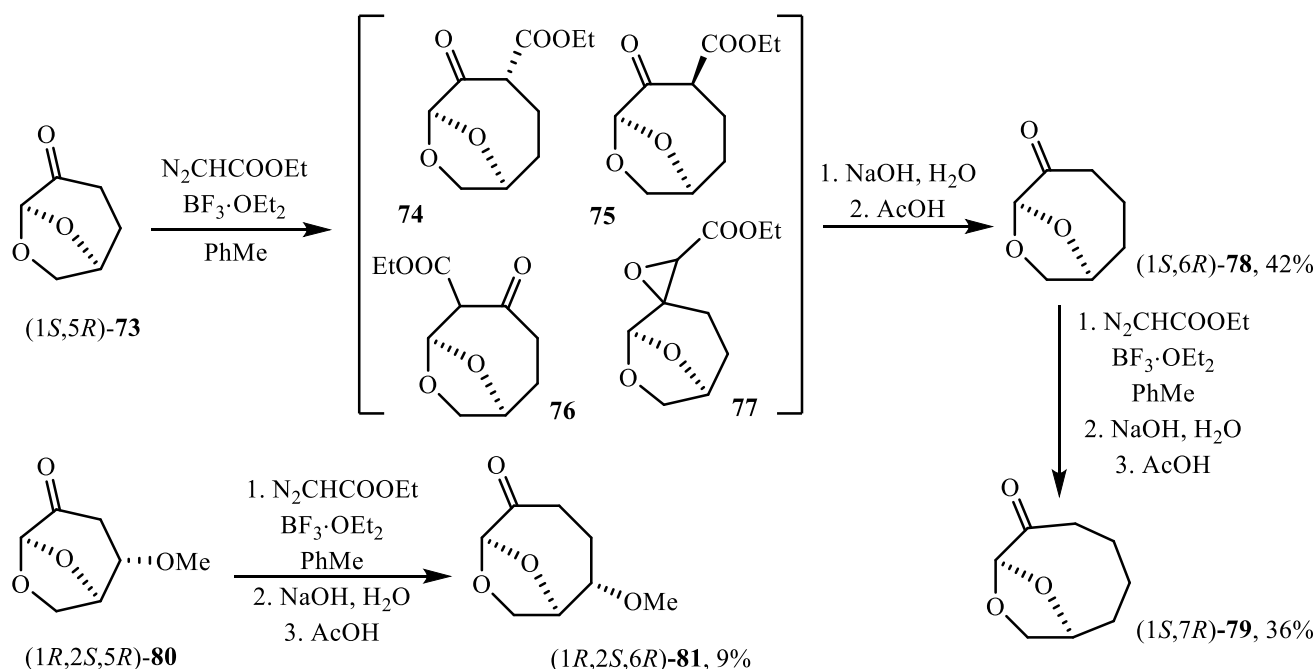


При изучении границ применимости метода установлено, что как алкил-, так и арилзамещённые циклогексаноны с различными электронодонорными и

электроноакцепторными заместителями успешно вступали в реакцию, образуя **72** с высокими выходами (58–88%) и энантиомерным избытком 54–94% *ee* (схема 1.1.22). В то же время цикlopentanон, циклооктанон, циклододеканон и бензоциклические кетоны в данных условиях практически не проявляли реакционной способности, а использование перфтордиазопропана вместо CF_3CHN_2 не приводило к образованию целевых продуктов.

Взаимодействие (1*S*,5*R*)-цирена (**73**) с этилдиазоацетатом в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ приводило к смеси продуктов, включающей диастереомерные β-кетозфиры **74** и **75**, их региоизомер **76** и эпоксид **77** (схема 1.1.23) [65].

Схема 1.1.23

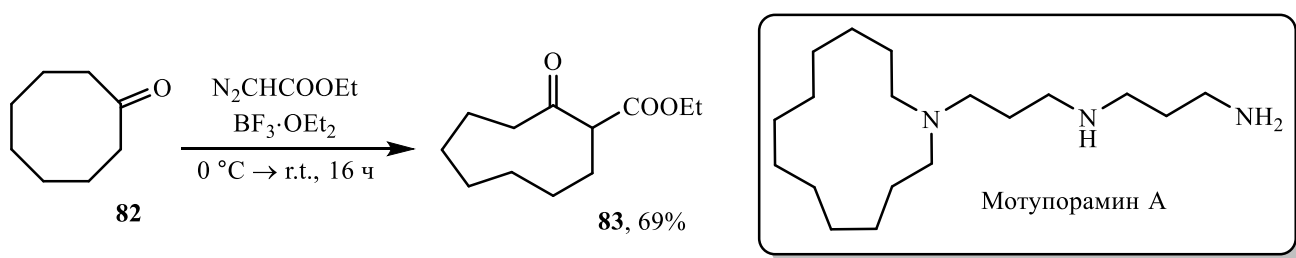


Использование других кислот Льюиса, как AlCl_3 , TiCl_4 и SnCl_4 давало низкую конверсию исходного кетона **73**, а в случае Et_2AlCl наблюдалось преимущественное образование изомера **76**. Разделение образующихся интермедиатов **74–76** оказалось затруднено вследствие их эпимеризации на силикагеле, в связи с чем реакционная смесь была гидролизована до кетона (1*S*,6*R*)-**78**, выделенного с выходом 42% после колоночной хроматографии. Дальнейшая гомологизация соединения **78** привела к образованию продукта двукратного расширения цикла (1*S*,7*R*)-**79** с выходом 36%. Попытка распространить данную методологию на 2-замещённые производные цирена оказалась малоуспешной:

лишь в случае соединения (1*R*,2*S*,5*R*)-**80** удалось выделить продукт (1*R*,2*S*,6*R*)-**81** с выходом 9%.

Отправной точкой в синтезе алкалоида мотупорамина А стала реакция Бухнера-Курциуса-Шлоттербека, в ходе которой циклооктанон (**82**) обрабатывали этилдиазоацетатом в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, что позволило получить β -кетозфир **83** с выходом 69% (схема 1.1.24) [66].

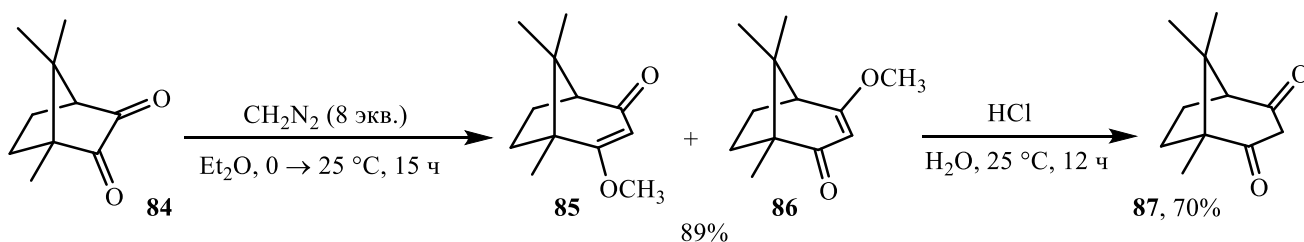
Схема 1.1.24



1.1.1 Гомологизация монотерпеноидных кетонов диазосоединениями

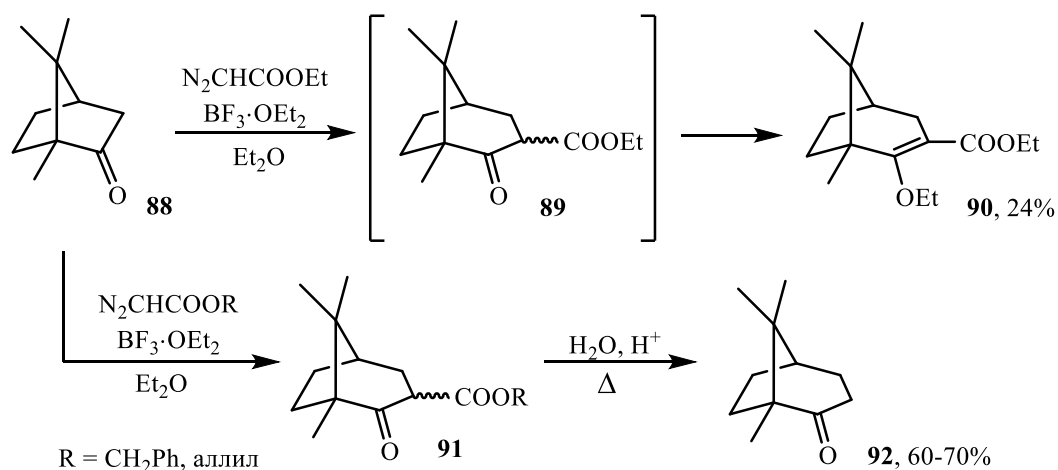
Монотерпеноидные кетоны – одна из групп природных соединений, которые давно привлекают внимание химиков благодаря своему структурному разнообразию и биологической активности. Однако на фоне множества исследований бросается в глаза скудное число работ, посвященных гомологизации их каркаса диазосоединениями. Одним из первых примеров, опубликованных в 1956 году, является расширение камфорхинона (**84**) под действием избытка эфирного раствора диазометана. В результате образуется смесь двух метиловых эфиров енола **85** и **86** с общим выходом 89% в соотношении 65:35 соответственно. Последующий гидролиз эфиров приводит к 4-оксогомокамфору (**87**) с выходом 70% (схема 1.1.1.1) [67, 68].

Схема 1.1.1.1



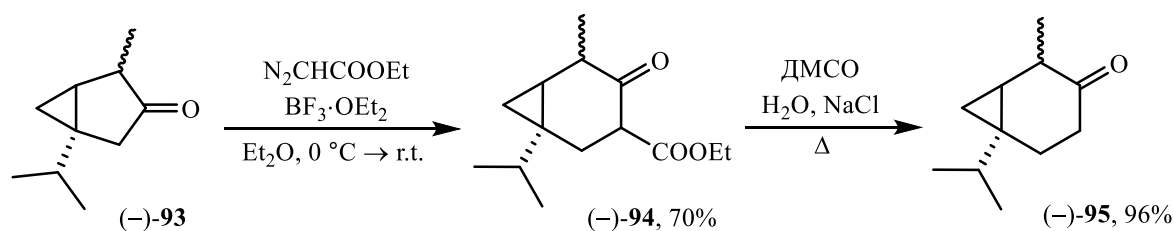
При взаимодействии камфоры (**88**) с этилдиазоацетатом и избытком $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ был получен эфир енола **90** с выходом 24%. Реакцию проводили в течение 63 часов, где каждые 24 часа в реакционную смесь дополнительно вводили свежие порции обоих реагентов по 0.5 эквивалента. Примечательно, что в данных условиях образование ожидаемого β -кетозфира **89** зафиксировано не было [69]. Позднее другая группа ученых усовершенствовала методику расширения цикла камфоры (**88**), используя свежеперегнанный $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ с аллил- или бензилдиазоацетатом [70]. В таких условиях образование эфира енола было полностью подавлено, в результате были выделены β -кетозфиры **91**, выходы которых в статье не приводятся. Гидролиз сложноэфирной группы с последующим декарбоксилированием привел к гомокамфоре (**92**) (схема 1.1.1.2).

Схема 1.1.1.2



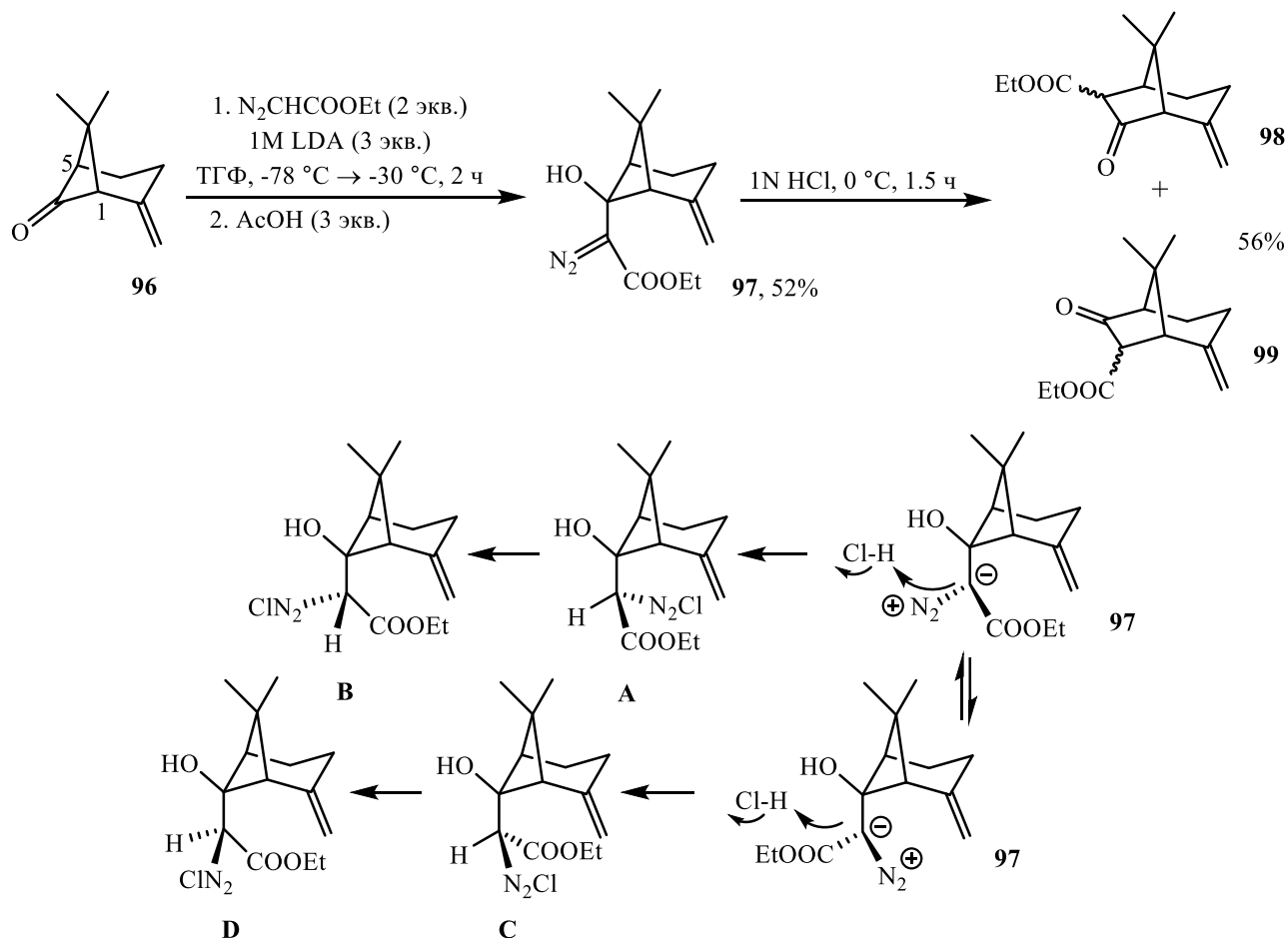
Расширение пятичленного цикла в (–)-туйоне (**93**) проведено по реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека под действием этилдиазоацетата в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Образовавшийся (–)- β -кетозэфир **94**, существовавший преимущественно в енольной форме, выделен с выходом 70%. Реакция протекала исключительно с менее замещённой стороны карбонильной группы, что исключало образование другого региоизомера. Декарбоксилирование продукта **94** привело к (–)-гомотуйону (**95**) с выходом 96% (схема 1.1.1.3) [71].

Схема 1.1.1.3



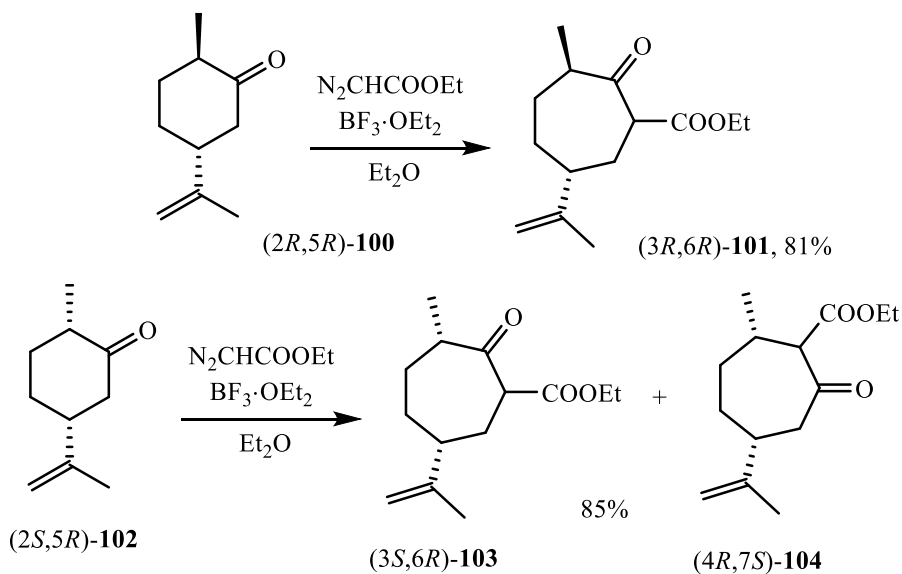
Расширение цикла пиненона (**96**) было исследовано в рамках синтеза таксола [72]. Кетон **96** вводили в реакцию с этиллитиодиазоацетатом, получив гидроксидиазоэфир **97**, обработка которого HCl привела к смеси β -кетоефиров **98** и **99** в соотношении 9:1 с общим выходом 56%. Региоселективность реакции объясняется тем, что при протонировании диазосоединения **97** интермедиат **A** образуется труднее, поскольку его формированию мешает этоксикарбонильная группа, взаимодействующая с экзометиленовым фрагментом. В итоге предпочтение отдается интермедиату **C**, который легко перегруппировывается с миграцией связи $\text{C}_5\text{—C}_6$, давая основной продукт **98** (схема 1.1.1.4).

Схема 1.1.1.4



В статье [73] дигидрокарвон (2*R*,5*R*)-**100** и (2*S*,5*R*)-**102** вводили в реакцию с этилдиазоацетатом в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. В случае (2*R*,5*R*)-**100** наблюдалась полная региоселективность с образованием β -кетоефира (3*R*,6*R*)-**101**. Для (2*S*,5*R*)-**102** реакция приводила к смеси двух продуктов (3*S*,6*R*)-**103** и (4*R*,7*S*)-**104** в соотношении 2:1, разделение которых оказалось затруднено (схема 1.1.1.5).

Схема 1.1.1.5



Проведенный анализ литературных данных однозначно свидетельствует о том, что реакция Бухнера-Курциуса-Шлоттербека представляет собой гибкий и контролируемый подход к расширению циклических кетонов на один атом углерода. Критическими факторами, определяющими успех гомологизации, являются природа диазосоединения, тип используемой кислоты Льюиса и структурные особенности субстрата. Показано, что стерическая доступность карбонильной группы и электронные эффекты заместителей напрямую влияют на региоселективность и выход продуктов, что особенно важно при работе с полициклическими и монотерпеновыми кетонами.

Реакционная способность циклических кетонов в реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека убывает в ряду $4 > 6 > 7 \geq 5$ [74]. Низкая активность циклопентанонов обусловлена отсутствием значительного углового напряжения, тогда как циклогексаноны, обладая наименее стерически затрудненной карбонильной группой, занимают оптимальное положение между стабильностью и

реакционной способностью, что объясняет преобладание в литературе примеров расширения шестичленных кетонов до семичленных. Семичленные кетоны реагируют хуже шестичленных из-за меньшего выигрыша в напряжении при расширении и конформационной подвижности [75].

Развитие каталитических энантиоселективных вариантов и расширение субстратной специфичности за счет использования неклассических диазосоединений открывают новые перспективы для применения данной реакции в синтезе оптически чистых соединений и сложных природных структур.

1.2 Синтез карбонильных соединений бицикло[3.2.1]октанового ряда

Неизменный интерес к химии соединений на основе бицикло[3.2.1]октанового остова продиктован как широкой распространенностью данного каркаса в составе многих важных природных соединений, проявляющих биологическую активность [76–80], так и его уникальной реакционной способностью, обусловленной напряжением цикла [81–86]. Первое сообщение о построении бицикло[3.2.1]октанового скелета с использованием внутримолекулярной реакции Пириа было опубликовано Г. Комппой и Т. Хирном в 1903 году [87]. На сегодняшний день литература богата рядом оригинальных и традиционных подходов к стереоселективному синтезу производных бицикло[3.2.1]октанового ряда и подробно изложена в обзорных работах [88, 89]. Они включают примеры синтеза производных бицикло[3.2.1]октанового ряда, основанных на реакциях циклоприсоединения, перегруппировках полициклических структур, металлокомплексном катализе, каскадных превращениях, а также расширении бицикло[2.2.1]гептанового каркаса.

В соответствии с темой диссертационной работы в данной части настоящего литературного обзора, не претендующей на исчерпывающую полноту, мы сосредоточились на примерах синтеза карбонилсодержащих производных бицикло[3.2.1]октанового ряда, опубликованных за последние 15 лет. Поскольку

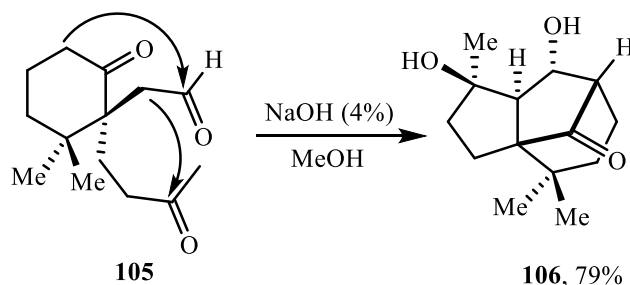
работы по гомологизации бицикло[2.2.1]гептанового остова уже частично освещены в предыдущем разделе, здесь они не рассматриваются.

1.2.1 Каскадный синтез карбонильных соединений бицикло[3.2.1]октанового ряда

В литературе отсутствует строгое терминологическое разграничение между каскадными, тандемными и домино-реакциями. Эти выражения нередко используются как взаимозаменяемые для описания одnoreакторных последовательных превращений, в которых промежуточные соединения не выделяются [90]. В ряде случаев к этой категории относят также процессы, предполагающие добавление реагентов на разных стадиях, что расширяет границы классического определения. В настоящей работе мы придерживаемся широкой трактовки и применяем термин «каскадные реакции» как обобщающий для обозначения и тандемных, и домино-превращений.

Трикарбонильное соединение **105** под действием 4%-ного водного раствора NaOH в MeOH вступает в каскадную реакцию, включающую двойную внутримолекулярную альдольную конденсацию [91]. Это неожиданное превращение приводит к образованию диола **106**, содержащего бицикло[3.2.1]октановый скелет, с выходом 79% (схема 1.2.1.1).

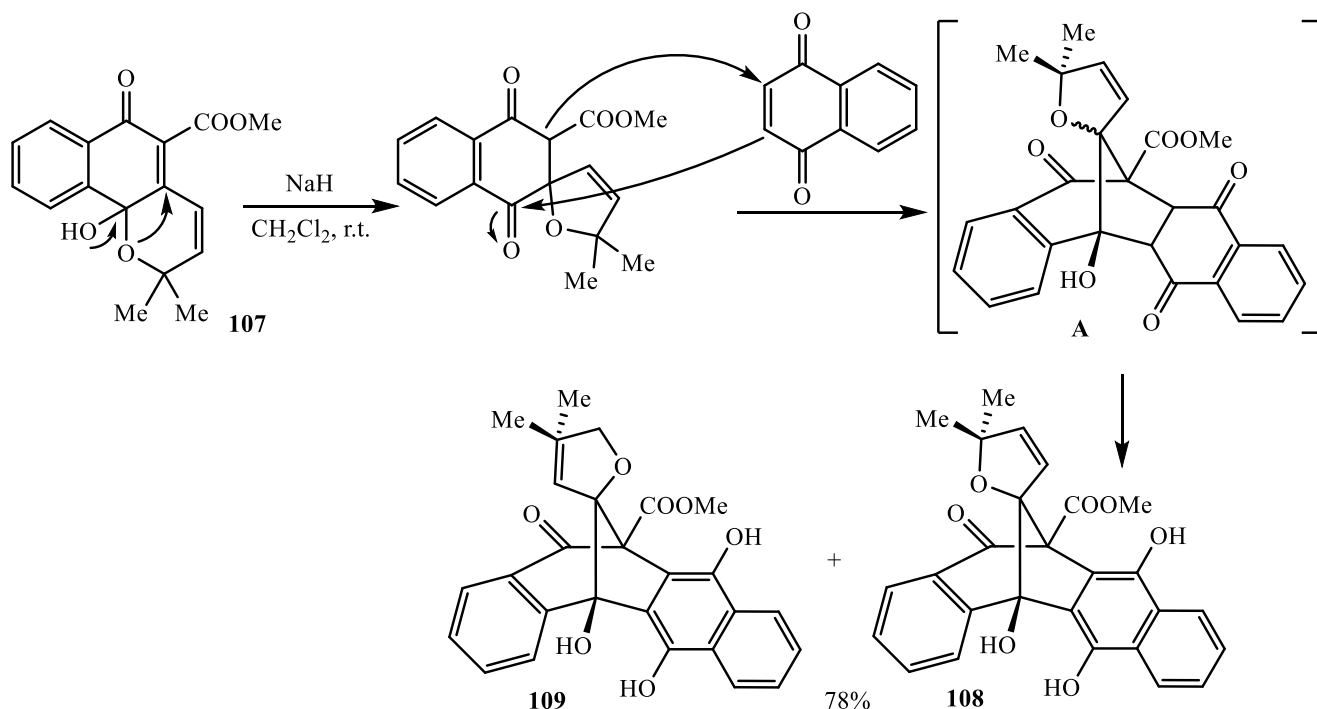
Схема 1.2.1.1



Каскадная реакция, включающая присоединение по Михаэлю и последующую внутримолекулярную альдольную конденсацию, протекает между соединением **107** и 1,4-нафтохиноном в присутствии NaNH. Процесс идет через образование интермедиата **A**, который спонтанно подвергается таутомеризации с

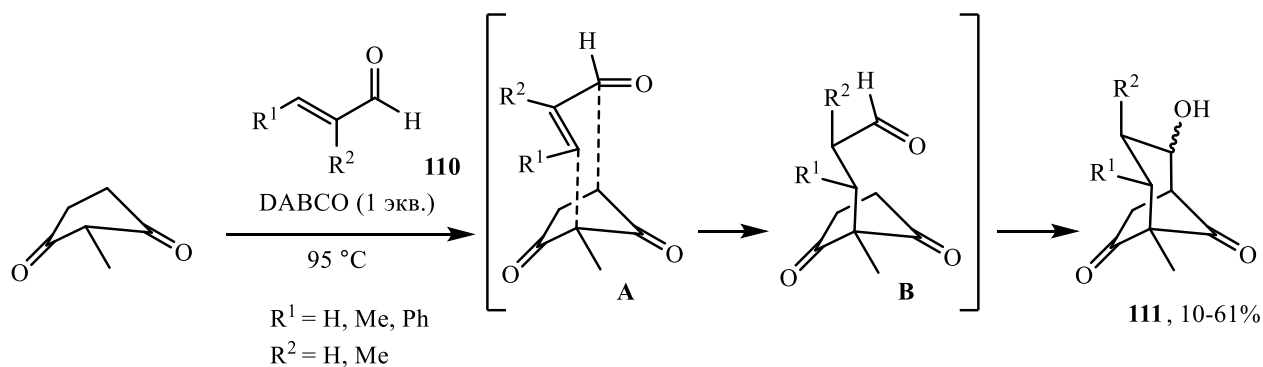
образованием смеси эимерных продуктов **108** и **109** с общим выходом 78% (схема 1.2.1.2) [92].

Схема 1.2.1.2



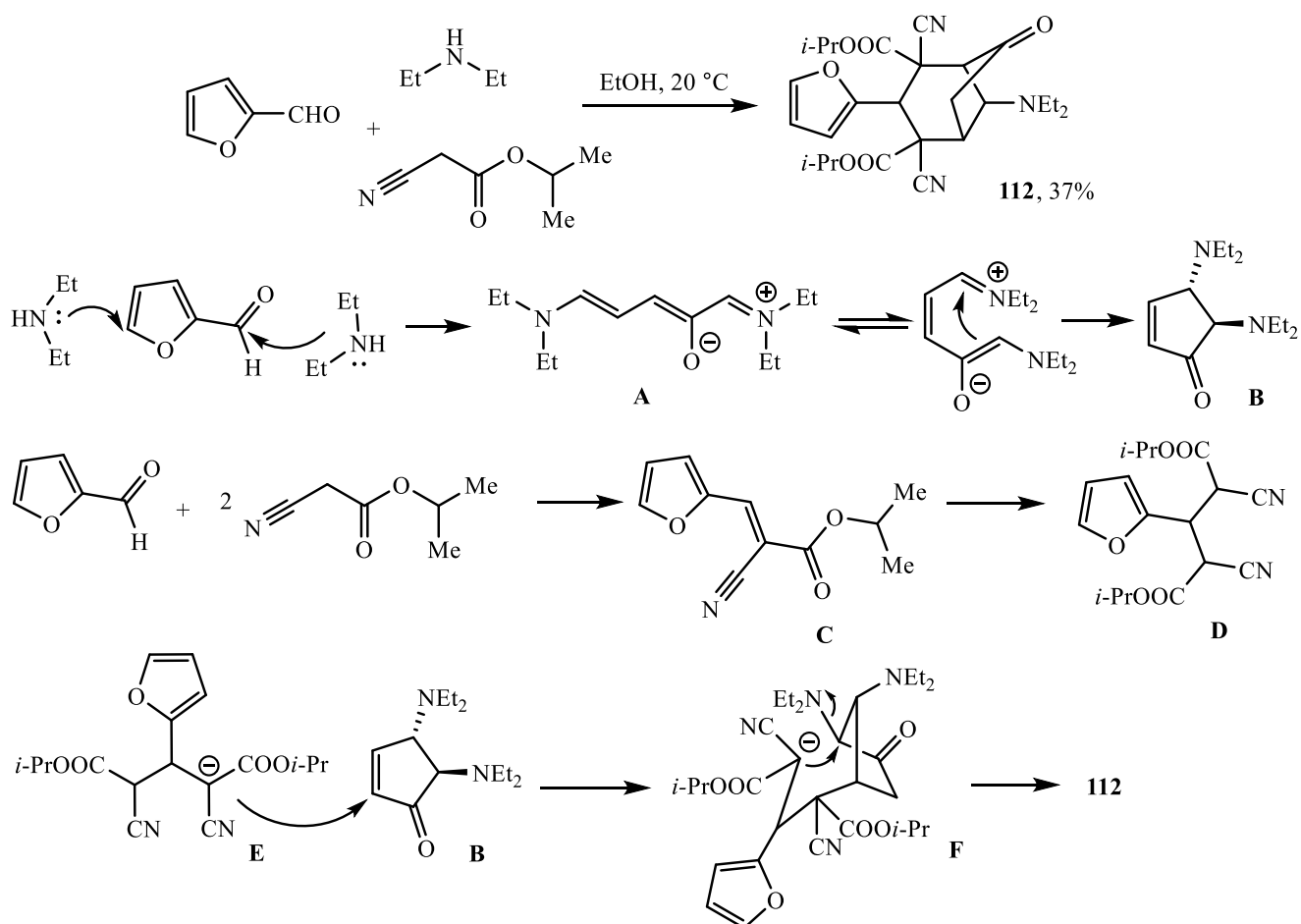
Разработана каскадная реакция, включающая присоединение по Михаэлю с последующей внутримолекулярной альдольной циклизацией, позволяющая получить карбонилсодержащие продукты **111** с бицикло[3.2.1]октановым каркасом [93]. Метод основан на взаимодействии 2-метилциклопентан-1,3-диона с некоторыми акцепторами Михаэля **110** в присутствии DABCO. Продукты **111** выделены в виде смеси экзо- и эндо-изомеров. Низкий выход продукта (10%) из коричневого альдегида, вероятно, связан с его частичным разложением на этапе выделения (схема 1.2.1.3).

Схема 1.2.1.3



Реализован каскадный синтез полифункционального бицикло[3.2.1]октанона **112** на основе фурфурола, Et_2NH и изопропилового эфира цианоуксусной кислоты [94]. Процесс включает образование соли Стенхауза **A**, ее аза-перегруппировку Пианкателли с последующей 4π -электроциклизацией Назарова в 4,5-диаминоциклопентенон **B**. Далее следует тандемное присоединение по Михаэлю интермедиата **B** к аддукту Кневенагеля **D** с последующим нуклеофильным замещением. Выход продукта **112** составил 37% (схема 1.2.1.4). Позднее авторы расширили круг используемых альдегидов и аминов в данной реакции, что позволило получить серию соответствующих бицикло[3.2.1]октанонов [95, 96].

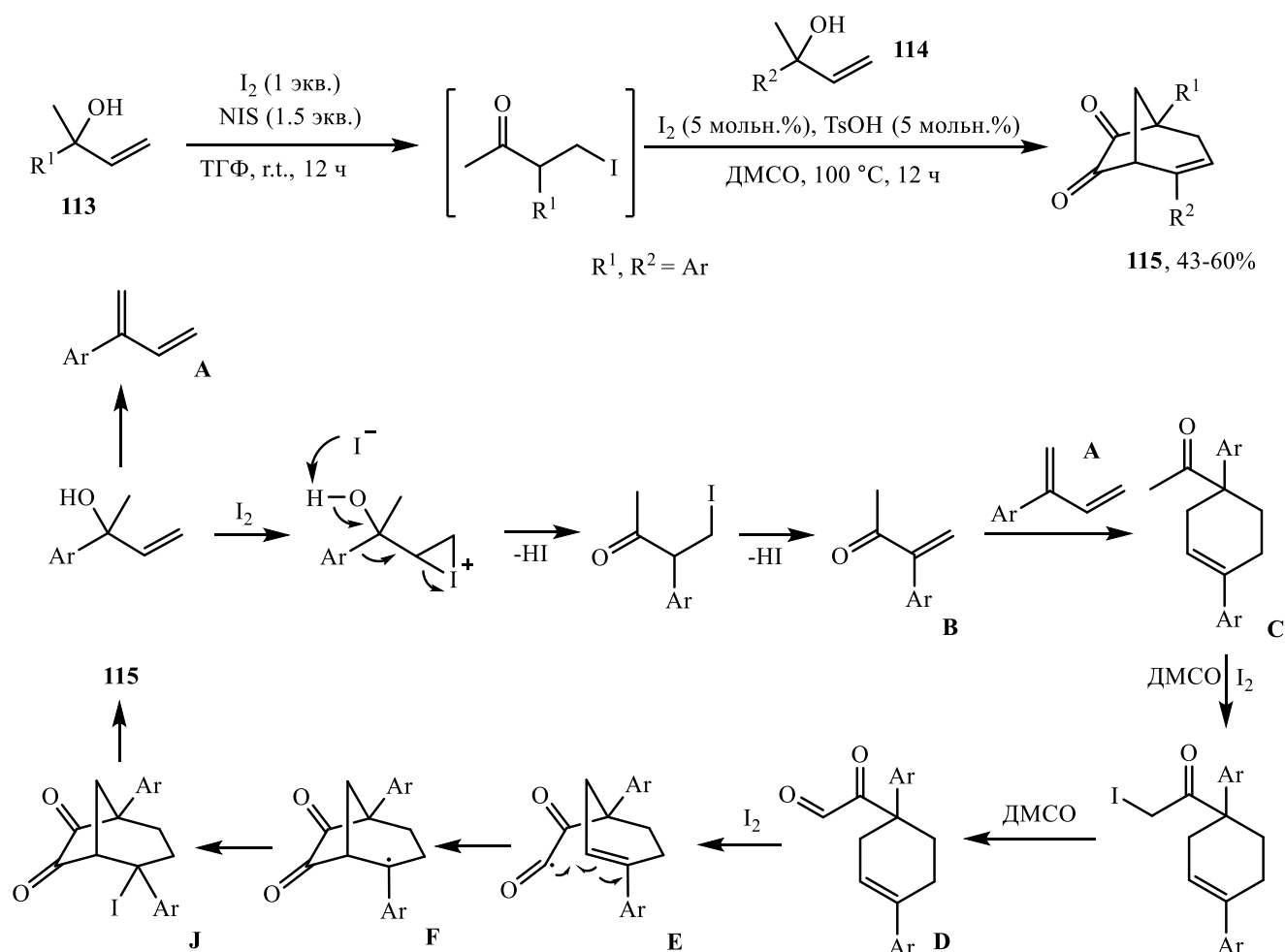
Схема 1.2.1.4



Описан каскадный метод построения высокофункционализированных производных бицикло[3.2.1]октанового ряда **115**, основанный на использовании двух различных аллиловых спиртов в качестве бифункциональных предшественников [97]. Согласно предложенному механизму, под действием I_2 и ДМСО в одну стадию происходит дегидратация одного спирта до диена **A** и

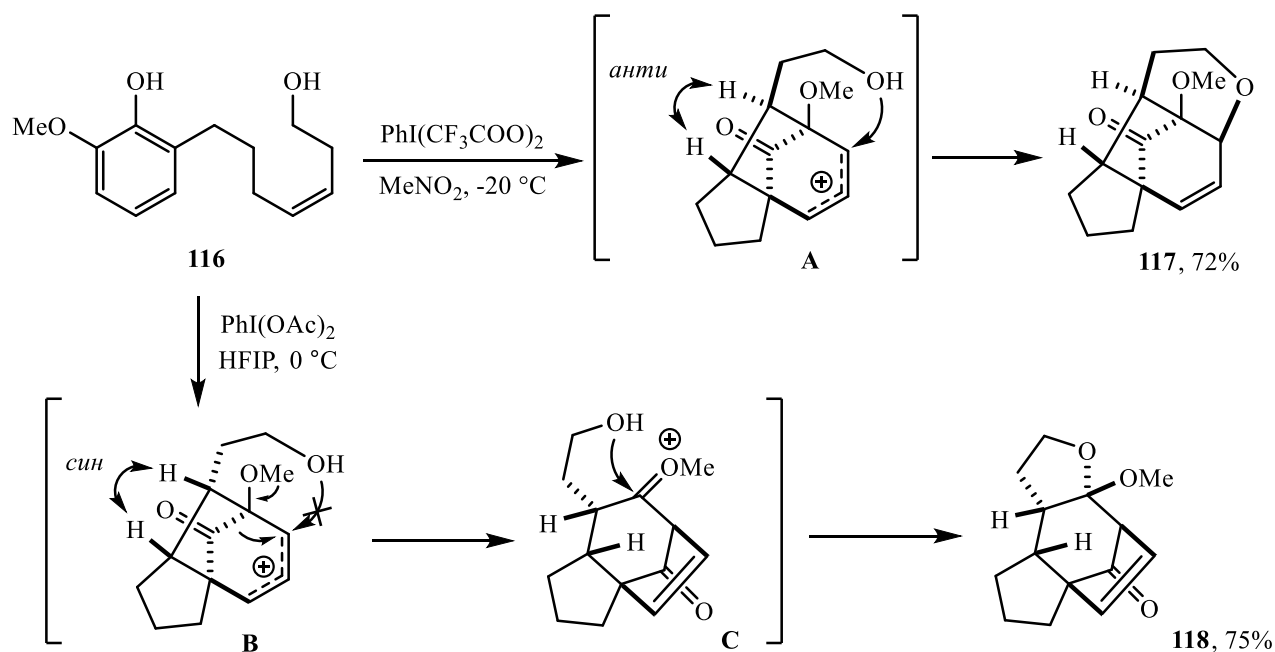
семипинаколиновая перегруппировка другого спирта в енон **B**. Образовавшиеся интермедиаты **A** и **B** вступают в реакцию Дильса-Альдера, давая аддукт **C**, который окисляется по Корнблему с образованием промежуточного 2-оксоальдегида **D**. Молекулярный I_2 выступает как инициатор радикальной реакции и генерирует интермедиат **E**, внутримолекулярная циклизация которого образует радикал **F**. Последний захватывает I_2 с формированием третичного иодида **J**, элиминирование которого завершает построение мостикового каркаса. Метод отличается субстратной совместимостью в отношении аллиловых спиртов, содержащих электроноакцепторные и слабые электронодонорные заместители в ароматическом кольце, однако замена арильного заместителя на метильную группу полностью подавляет реакцию, что указывает на ключевую роль ароматического фрагмента в стабилизации интермедиатов (схема 1.2.1.5).

Схема 1.2.1.5



Дивергентный каскадный процесс, направление которого определяется выбором растворителя, показан в работе [98]. Производное фенола **116** под действием окислителя подвергается деароматизации с последующим ступенчатым [5+2]-циклоприсоединением. В зависимости от условий реакции образуются два различных циклических интермедиата **A** и **B**. При использовании $\text{PhI}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ в нитрометане процесс протекает через интермедиат **A**, в котором карбокатион захватывается гидроксильной группой посредством внутримолекулярной этерификации, что приводит к продукту цедренового типа **117** с выходом 72%. В гексафторизопропанол (HFIP) с $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ реакция следует по альтернативному пути через интермедиат **B**. В этом случае *син*-конфигурация интермедиата **B** делает этерификацию стерически затрудненной, что приводит к пинаколиновой 1,2-алкильной миграции, промотированной метоксигруппой. Образующийся оксокарбениевый ион **C** подвергается кетализации, давая продукт **118** с выходом 75% (схема 1.2.1.6).

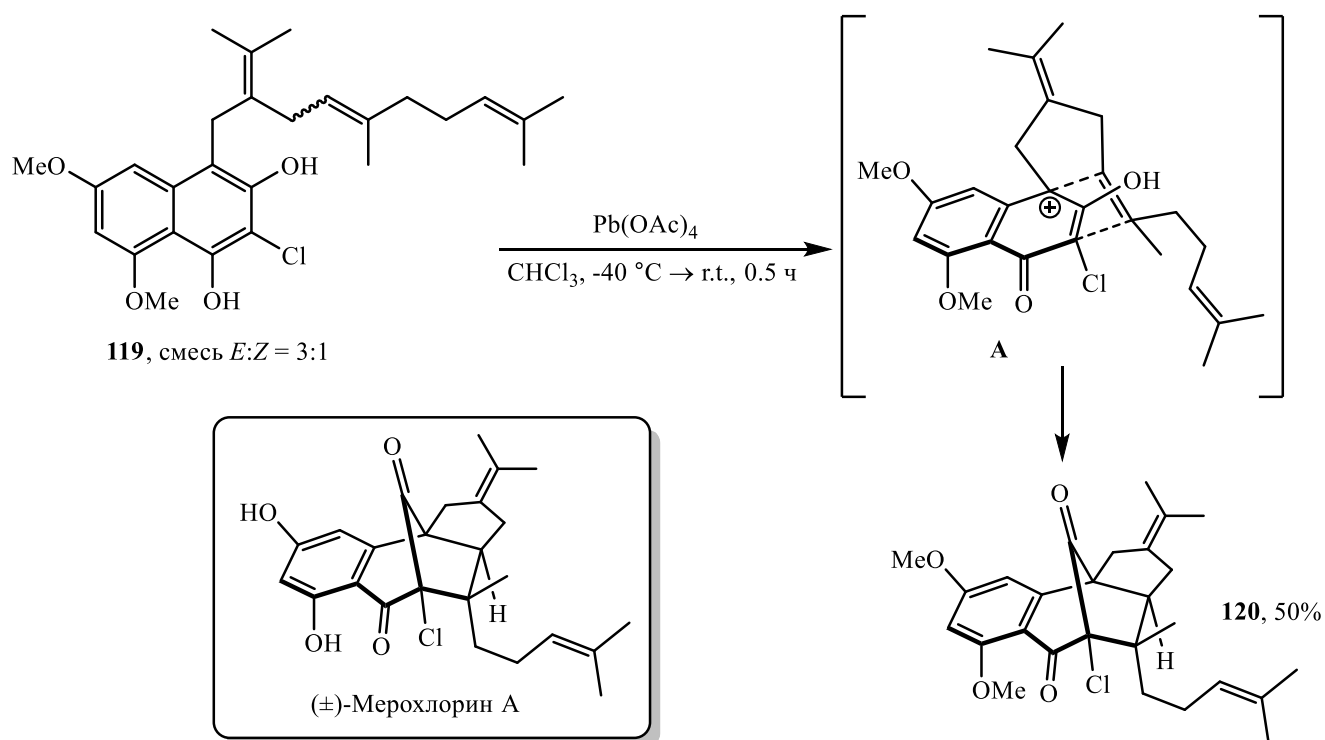
Схема 1.2.1.6



Биомиметический синтез ($\pm$)-мерохлорина **A**, выделенного из морской актинобактерии *Streptomyces* sp. CNH189, представляет каскадный процесс, в ходе которого из нафтола **119** под действием $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ образуется полициклическое соединение **120**, содержащее бицикло[3.2.1]октановый фрагмент [99, 100]. Реакция

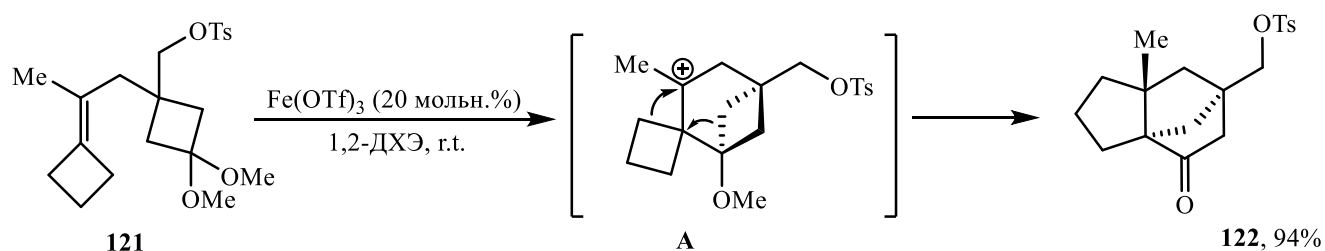
инициируется окислительной деароматизацией субстрата **119**, приводящей к образованию феноксониевого иона **A**, который подвергается внутримолекулярному [5+2]-циклоприсоединению. Продукт **120** был выделен с выходом 50% в виде единственного диастереомера, несмотря на использование исходного соединения **119** в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров (схема 1.2.1.7). В 2015 году данный подход получил развитие в работах по синтезу ($\pm$)-мерохлорина **A**, где в качестве субстратов для каскадной циклизации выступали хлорированные производные фенола, что также приводило к образованию карбонилсодержащих производных бицикло[3.2.1]октанового ряда [101].

Схема 1.2.1.7



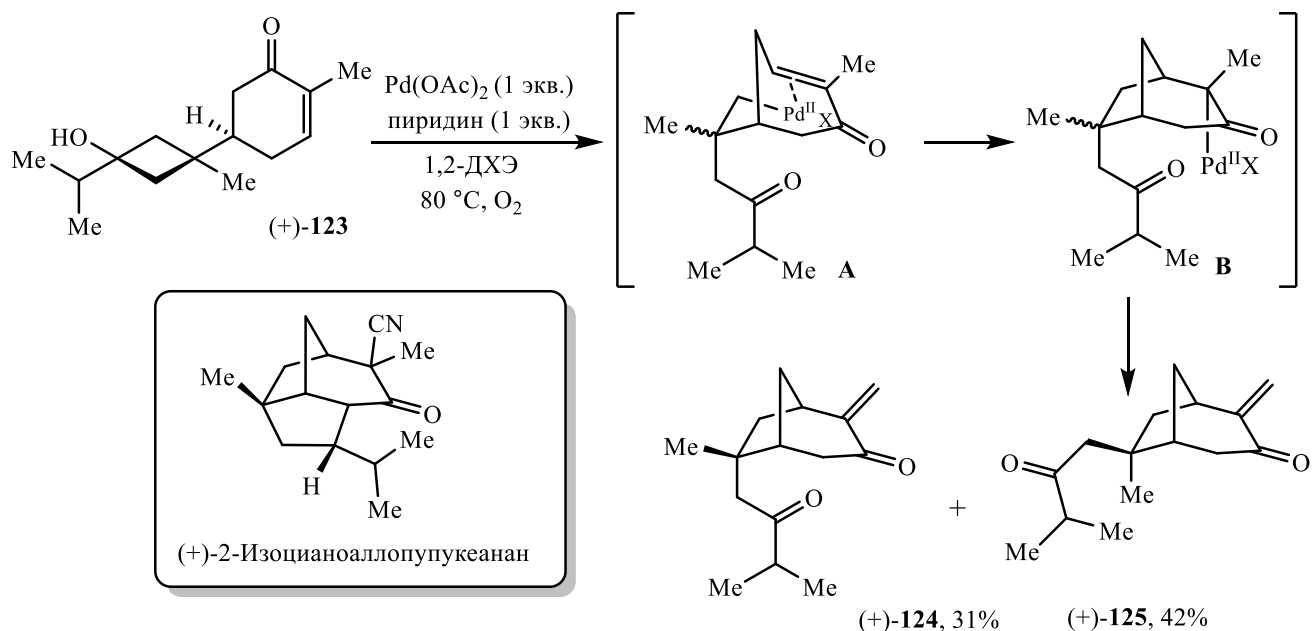
В статье [102] предложен каскадный процесс, включающий внутримолекулярную циклизацию Принса с последующим расширением циклов в субстратах с циклоалкилиденовым фрагментом. В качестве примера приведено соединение **121**, которое в присутствии $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ образует трициклический продукт **122**, содержащий бицикло[3.2.1]октановый фрагмент (схема 1.2.1.8). Ключевая роль в данном каскаде отводится карбокатионному интермедиату **A**, в котором наблюдается расширение циклобутанового цикла.

Схема 1.2.1.8



В основе формального синтеза (+)-2-изоцианоаллопупуканана, проявляющего противомаларийную активность, лежит палладий-катализируемый каскад расщепления С–С связи и циклизации по типу Мизороки-Хека, который преобразует циклобутанол (+)-**123** в бицикло[3.2.1]октановый остов (+)-**124** и (+)-**125**. Под действием $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ циклобутанол (+)-**123** претерпевает раскрытие напряженного циклобутанового кольца с образованием алкилпалладиевого интермедиата **A**. Последующая атака на двойную связь енонового фрагмента формирует новую С–С связь, давая палладиевый енолят **B**. Завершающее β -гидридное элиминирование приводит к экзоциклическим енонам (+)-**124** и (+)-**125** с изолированными выходами 31% и 42% соответственно (схема 1.2.1.9) [103].

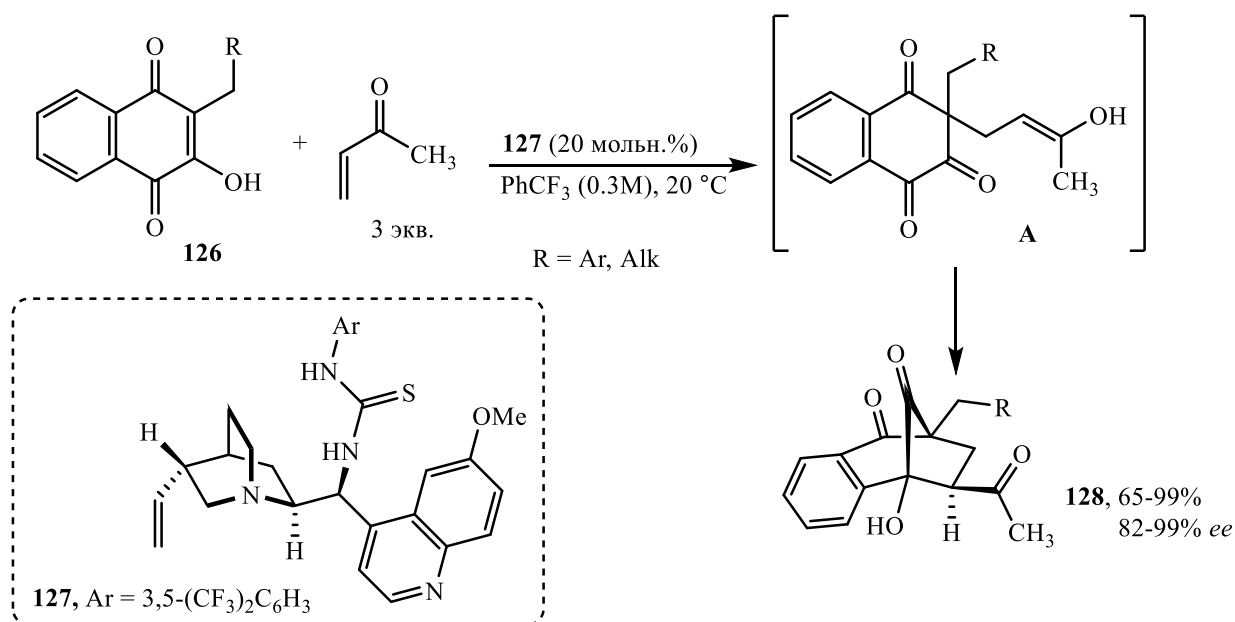
Схема 1.2.1.9



Показан органокалитический метод синтеза хиральных бицикло[3.2.1]октановых систем [104]. Несмотря на то, что метод позиционируется как формальное [3+2]-циклоприсоединение, по механизму он представляет собой

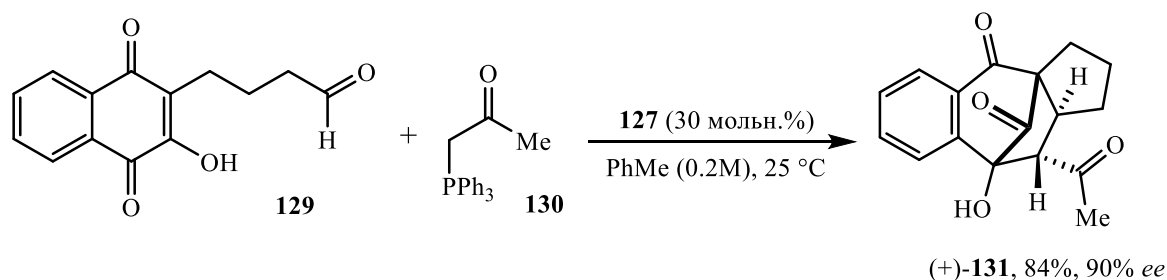
каскадную реакцию, включающую присоединение по Михаэлю и последующую 5-(*енолэкзо*)-*экзо-триг* циклизацию. При использовании хирального катализатора на основе тиомочевины **127** реакция между производными 1,4-нафтохинона **126** и метилвинилкетона в бензотрифториде привела к образованию продуктов **128** с выходами 65–99% и энантиоселективностью 82–99% *ee* (схема 1.2.1.10).

Схема 1.2.1.10



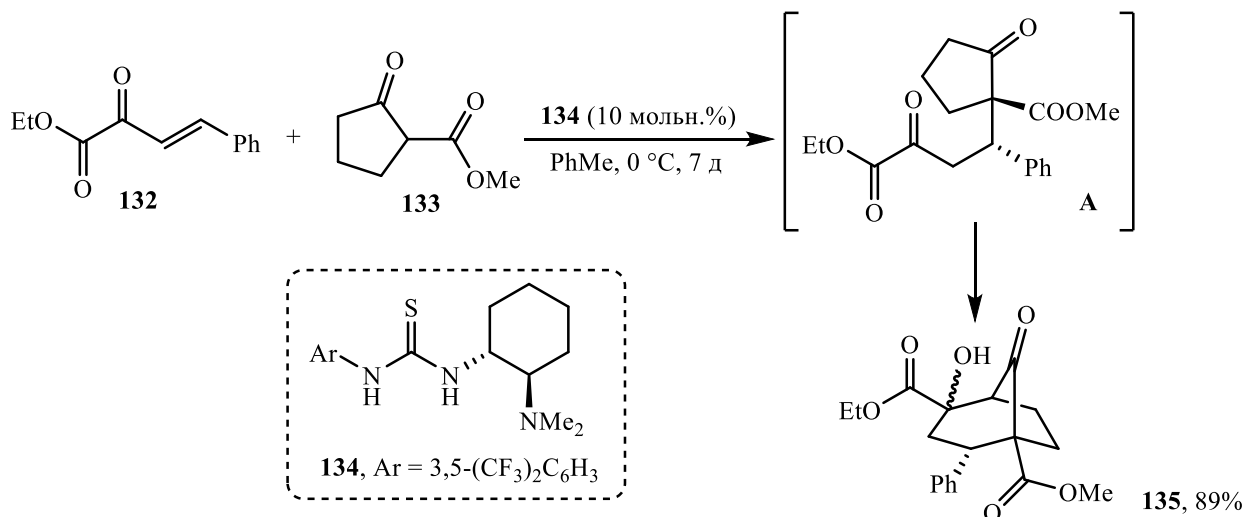
Разработан асимметрический органокаталитический каскадный процесс, включающий последовательные реакции Виттига, присоединение по Михаэлю и внутримолекулярную альдольную циклизацию, для стереоселективного построения хиральных бензобицикло[3.2.1]октановых систем [105]. В присутствии хирального катализатора **127** альдегид **129** и реактив Виттига **130** дают продукт (+)-**131** с выходом 84% и энантиоселективностью 90% *ee* (схема 1.2.1.11). Авторы отмечают, что даже в отсутствие катализатора реакция протекает с высоким выходом, что свидетельствует о ее спонтанном характере, однако использование **127** позволяет эффективно контролировать стереохимический результат превращения.

Схема 1.2.1.11



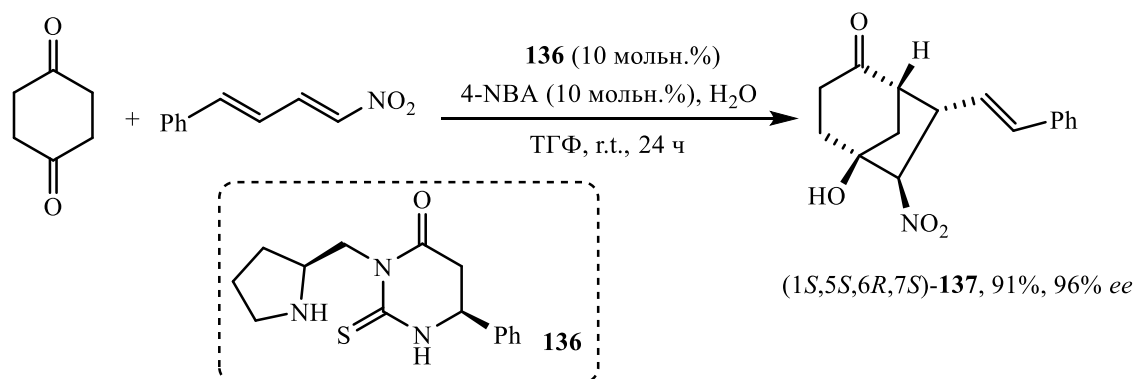
В статье [106] продемонстрирована органокалитическая реакция, механизм которой включает последовательное присоединение по Михаэлю и внутримолекулярную альдольную циклизацию, причем стереохимия второй стадии контролируется уже сформированным стереогенным центром в циклопентановом кольце интермедиата **A**. Так при взаимодействии циклического β -кетозфира **133** с β,γ -ненасыщенным α -кетозфиром **132** в присутствии катализатора **134** был получен полизамещенный бицикло[3.2.1]октанон **135** с выходом 89% (схема 1.2.1.12).

Схема 1.2.1.12



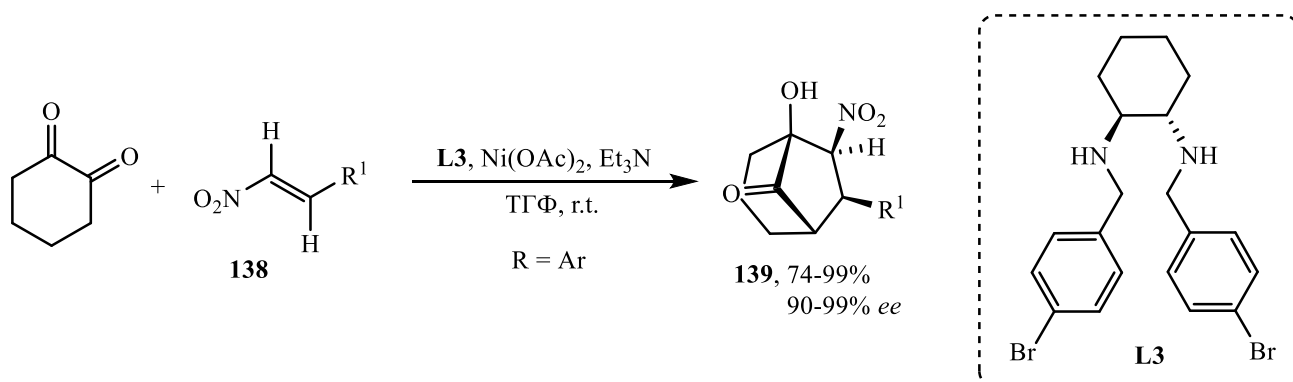
Каскадная реакция Михаэля-Анри с использованием 1,4-циклогександиона и (4-нитро-1,3-бутадиен-1-ил)бензола в присутствии органокализатора **136** позволила получить энантиобогащенный бицикло[3.2.1]октанон (1*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-**137** с выходом 91% (схема 1.2.1.13) [107].

Схема 1.2.1.13



Разработанная каталитическая система на основе лиганда диаминоциклогексана **L3** и Ni(OAc)₂ была успешно применена в каскадной реакции Михаэля-Анри нитроалкенов **138** с 1,2-циклогександионом (схема 1.2.1.14). Продукты **139**, полифункционализированные производные бицикло[3.2.1]октана с четырьмя стереогенными центрами, были получены с высокими выходами (74–99%) и отличной энантиоселективностью (90–99% *ee*).

Схема 1.2.1.14

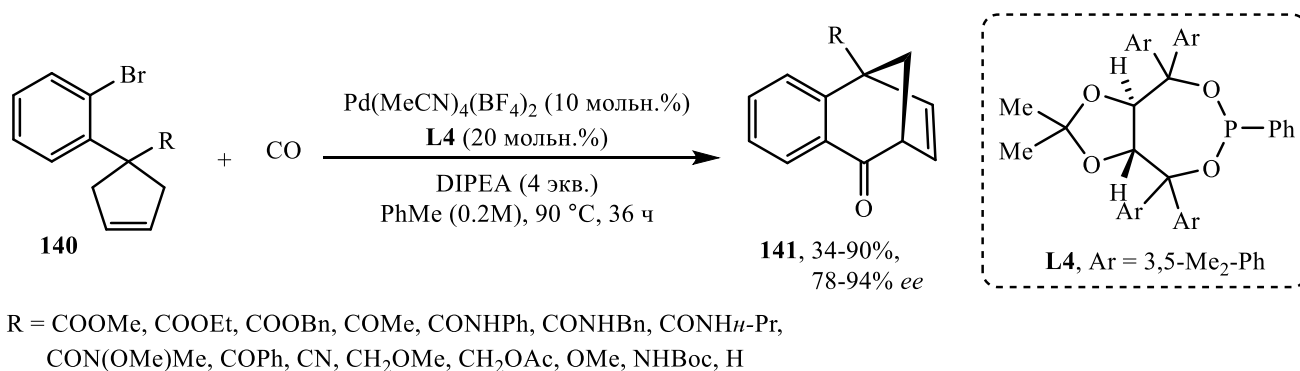


Высокую стереоселективность каскадной реакции авторы связывают с тем, что в начале переходного состояния нитронат-анион стабилизируется за счет взаимодействия в открытом апикальном положении иона никеля. Затем происходит присоединение Михаэля с активированной металлоенолятной структурой 1,2-диона. В предпочтительном переходном состоянии замещенная группа нитроолефина ориентирована в сторону от объемной ароматической группы хирального лиганда **L3**. π – π -Стекинг-взаимодействие между енолятной структурой 1,2-диона и двойной связью нитроолефина, вероятно, оказывает благоприятное влияние на стереоселективность реакции. Образовавшийся аддукт

впоследствии подвергается внутримолекулярной реакции Анри с образованием целевого продукта (схема 1.2.1.14) [108].

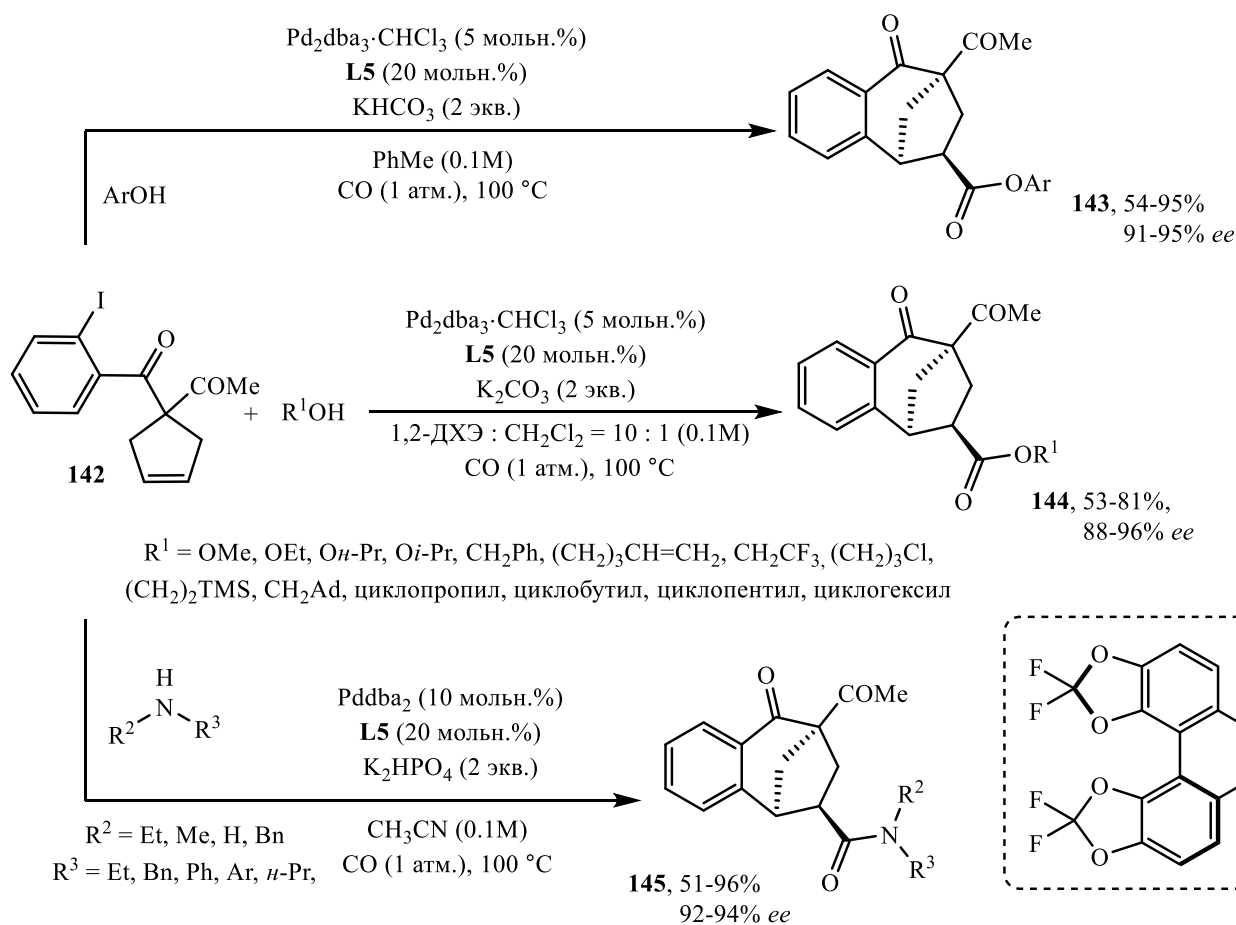
Описана палладий-катализируемая асимметрическая реакция карбонилирования-Хека цикlopентенов **140** с монооксидом углерода [109]. Метод применим к широкому кругу субстратов: реакция протекает с различными заместителями при четвертичном центре цикlopентена, в том числе со сложноэфирной, амидной и нитрильной группами. В результате был получен ряд карбонилсодержащих бицикло[3.2.1]октенов **141** с хорошими выходами (34–90%) и высокой энантиоселективностью (78–94% *ee*) (схема 1.2.1.15).

Схема 1.2.1.15



Продемонстрирована палладий-катализируемая реакция Хека-карбонилирования цикlopентена **142** с использованием хирального лиганда (*S*)-Difluorophos (**L5**), где в качестве нуклеофилов выступают спирты, фенолы и амины. Этот подход позволяет получать широкий ряд полизамещенных производных бицикло[3.2.1]октана, содержащих один четвертичный и два третичных стереоцентра. Метод отличается высокой диастерео- и энантиоселективностью (схема 1.2.1.16) [110].

Схема 1.2.1.16

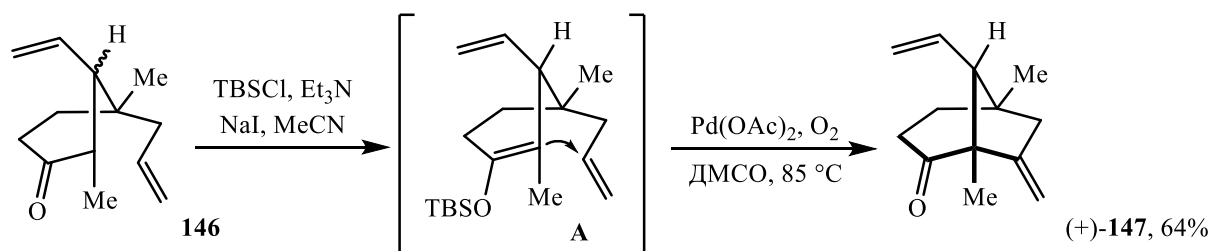


1.2.2 Металлокатализируемые процессы в синтезе карбонильных соединений бицикло[3.2.1]октанового ряда

Настоящий раздел посвящён металлокатализируемым методам синтеза карбонильных соединений бицикло[3.2.1]октанового ряда, включая катализ как лигандными комплексами металлов, так и их солями. Некоторые примеры реакций, протекающих в присутствии металлов, уже приведены в разделе 1.2.1 и в настоящей части обзора не повторяются.

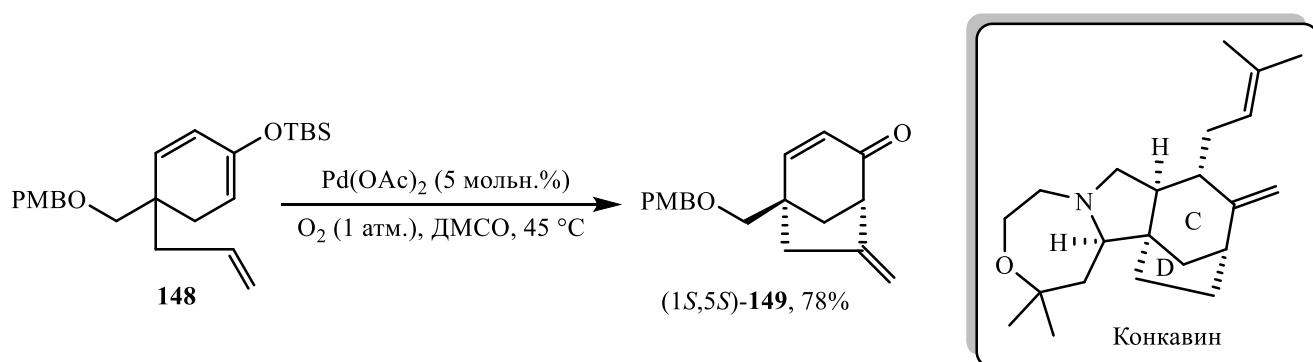
Бицикло[3.2.1]октановый остов в соединении (+)-**147** был сформирован с использованием палладий-катализируемой окислительной циклизации по Саэгузе-Ито [111]. Кетон **146** был преобразован в *трет*-бутилдиметилсилильный эфир енола **A**, который без выделения вводили в реакцию циклизации с $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в атмосфере кислорода. Продукт (+)-**147** выделен с выходом 64% (схема 1.2.2.1).

Схема 1.2.2.1



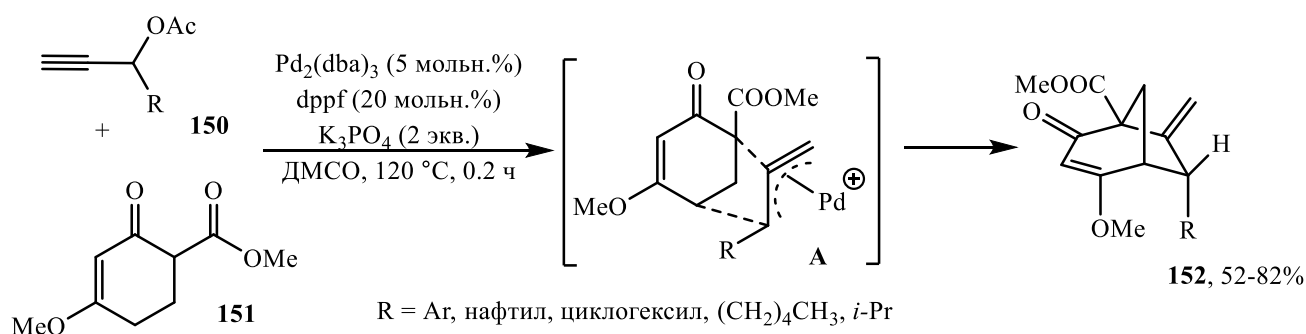
В схожих условиях палладий-катализируемой окислительной циклизации из *трет*-бутилдиметилсилильного эфира енола **148** с выходом 78% был синтезирован бициклический кетон (1*S*,5*S*)-**149**. Полученный продукт является CD-кольцевой частью редкого дитерпенового алкалоида конкавина, выделенного из культуры гриба *Clitocybe concava* (схема 1.2.2.2) [112].

Схема 1.2.2.2



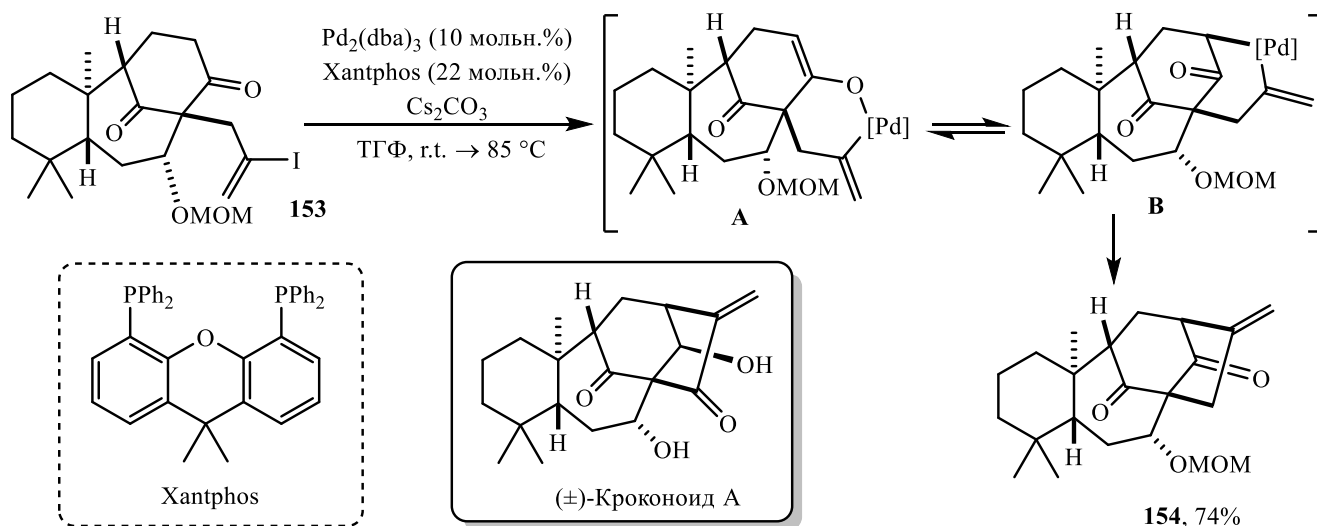
Сообщается о палладий-катализируемой реакции пропаргилацетатов **150** с циклогексеноном **151** для синтеза функционализированных бицикло[3.2.1]октенонов **152** с высокой стереоселективностью (схема 1.2.2.3) [113]. Реакция протекает через образование π -пропаргилпалладиевого комплекса **A** с последующей циклизацией, давая соответствующие бициклические продукты **152** с выходами 52–82%.

Схема 1.2.2.3



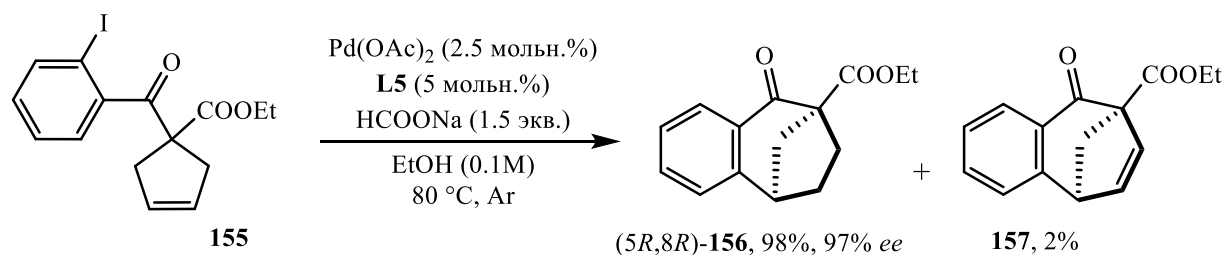
Ключевая стадия формирования бицикло[3.2.1]октанового остова в полном синтезе (±)-крононоида **A**, проявляющего цитотоксическую активность в отношении линий раковых клеток человека HL-60 и A-549, была реализована в условиях палладий-катализируемой циклоалкенилизации винилйодида **153** в присутствии $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, лиганда Xantphos и Cs_2CO_3 [114]. Как предполагают авторы, образование шестичленных металациклов **A** и **B** в этих условиях создает благоприятную пространственную структуру для восстановительного элиминирования, что позволяет преодолеть конформационные ограничения, обусловленные бицикло[4.3.1]декановой системой. В результате был выделен продукт **154** с выходом 74% (схема 1.2.2.4).

Схема 1.2.2.4



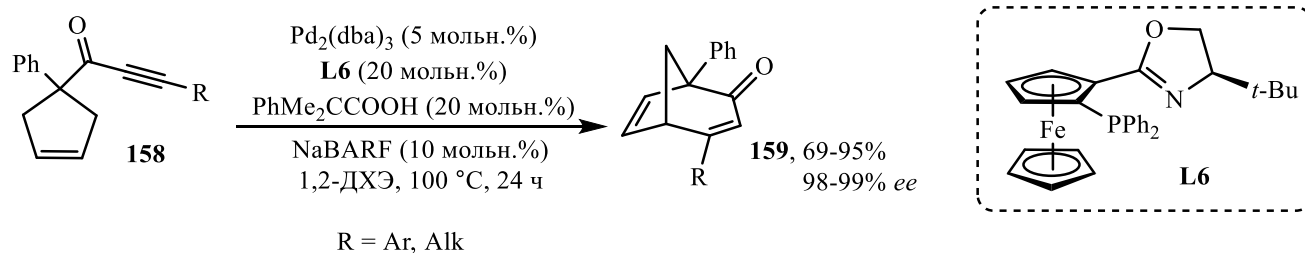
Хиральное производное бицикло[3.2.1]октанового ряда (5*R*,8*R*)-**156** было получено из циклопентена **155** с использованием палладий-катализируемой асимметрической внутримолекулярной восстановительной реакции Хека [115]. Реакция протекала в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и хирального лиганда **L5**. Целевой продукт (5*R*,8*R*)-**156** выделен с выходом 98% и энантиомерным избытком 97% *ee* (схема 1.2.2.5). Ключевое отличие данного подхода от классической реакции Хека — использование формиат-иона, подавляющего конкурентное β-гидридное элиминирование, что привело к образованию продукта **157** лишь в следовых количествах.

Схема 1.2.2.5



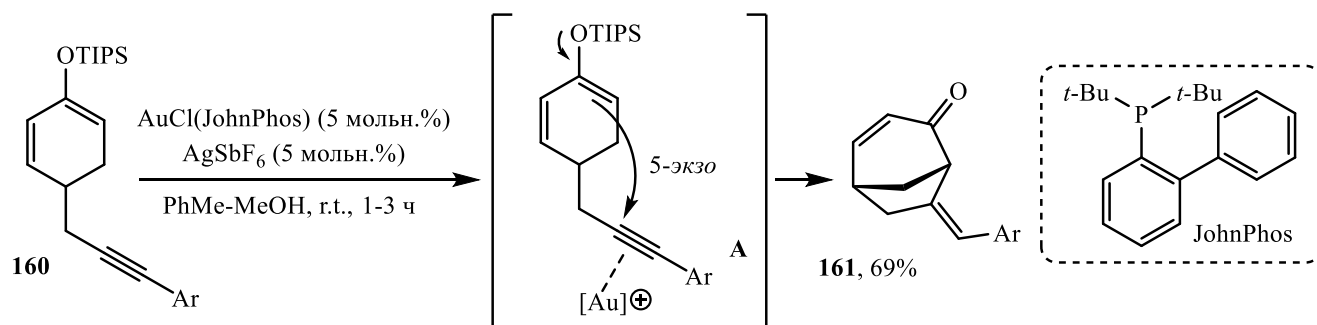
Синтез энантиобогащенных бицикло[3.2.1]октадиенонов **159** был осуществлен с использованием палладий-катализируемой асимметрической внутримолекулярной реакции сочетания алкена с алкином в субстратах **158**. Реакция протекает в присутствии $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, хирального лиганда **L6**, NaBARF и α,α -диметилфенилуксусной кислоты, используемой в качестве кислотной добавки. Продукты **159** были получены с выходами 69–95% и энантиомерным избытком 98–99% *ee* (схема 1.2.2.6) [116].

Схема 1.2.2.6



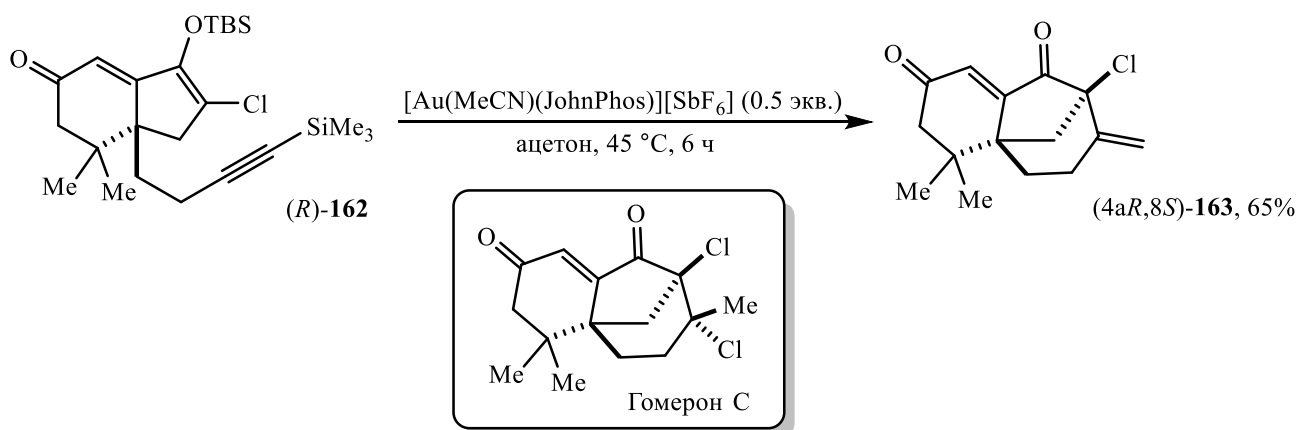
Золото-катализируемая циклоизомеризация алкинилсилиловых еноловых эфиров **160** была успешно применена для синтеза бицикло[3.2.1]октаноновых производных **161**. Реакция протекает в присутствии каталитической системы $\text{AuClJohnPhos-AgSbF}_6$ и приводит к продуктам **161** в виде единственных изомеров. Процесс следует пути 5-экзо-циклизации с анти-присоединением силилового эфира к π -активированному алкиновому фрагменту в интермедиате **A** (схема 1.2.2.7) [117].

Схема 1.2.2.7



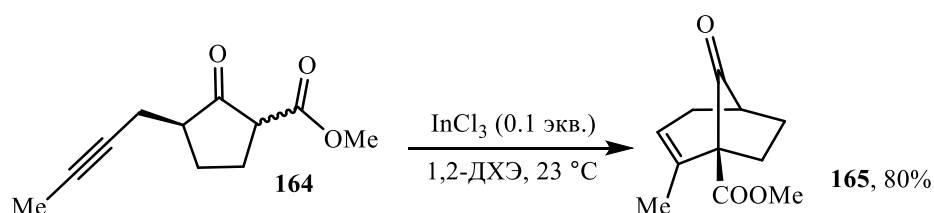
Хлорированный силиловый эфир енола (*R*)-**162** был подвергнут золото-катализируемой Кониа-еновой реакции под действием катализатора Эчаваррена с образованием продукта (4*aR*,8*S*)-**163**, что стало ключевой стадией в построении трициклического остова гомерона **C**, выделенного из красной водоросли рода *Laurentia majuscula* (схема 1.2.2.8) [118].

Схема 1.2.2.8



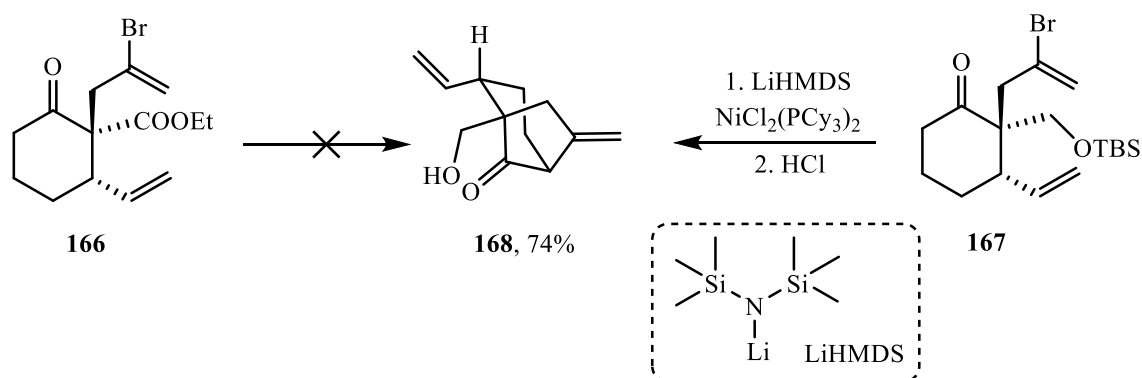
Аналогичный подход, включающий золото-катализируемую Кониа-еновую реакцию, оказался неэффективным для циклизации β -кетоефира **164**. Применение каталитических количеств InCl_3 в 1,2-дихлорэтаноле позволило получить целевой бицикло[3.2.1]октенон **165** с выходом 80% (схема 1.2.2.9) [119].

Схема 1.2.2.9



Попытки сформировать бициклический кетон **168** из галогенида **166** оказались безуспешными, поскольку его предпочтительная конформация, в которой сложноэфирная группа занимает аксиальное положение, а аллильный заместитель — экваториальное, препятствует протеканию желаемого C-винилирования. Замена сложноэфирной группы на более объемный заместитель в соединении **167** сместила равновесие в сторону конформера с аксиальным аллильным заместителем, что позволило успешно провести реакцию. Винилирование было осуществлено с использованием $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ и LiHMDS , что оказалось эффективнее палладиевых катализаторов, для которых кросс-сочетание с 1,1-дизамещенными алкенами часто протекает проблематично. После снятия TBS-защиты целевой продукт **168** был получен с выходом 74% (схема 1.2.2.10) [120].

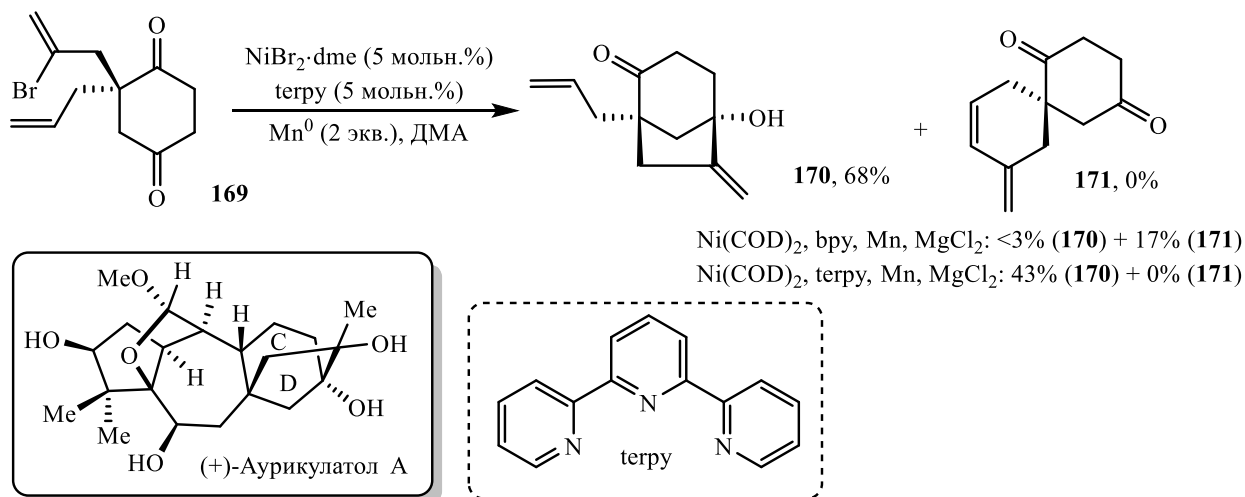
Схема 1.2.2.10



В полном синтезе (+)-аурикулатола А, обладающего анальгетической активностью, авторы столкнулись со сложностью формирования бицикло[3.2.1]октанового фрагмента, соответствующего CD-кольцевой части целевого дитерпеноида. Первоначальные попытки циклизации алкенилбромиды **169** в присутствии катализаторов на основе меди или лития приводили к сложным смесям продуктов или к низким выходам кетона **170**. При использовании никелевого катализатора с 2,2'-бипиридином (bpy) в качестве лиганда продукт **170** образовывался лишь в следовых количествах, а основным результатом реакции был диен **171**, возникающий в ходе конкурирующей реакции Хека. Замена на тридентатный лиганд 2,2':6',2''-терпиридин (terpy) с магниевой добавкой

позволила подавить побочную реакцию Хека, предотвратив стадии внедрения олефина или β -гидридного элиминирования, что дало продукт **170** с выходом 43%. Повысить выход до 68% удалось при переходе к каталитической системе $\text{NiBr}_2 \cdot \text{dme}$ и *terpy* в отсутствие магниевой добавки (схема 1.2.2.11) [121].

Схема 1.2.2.11

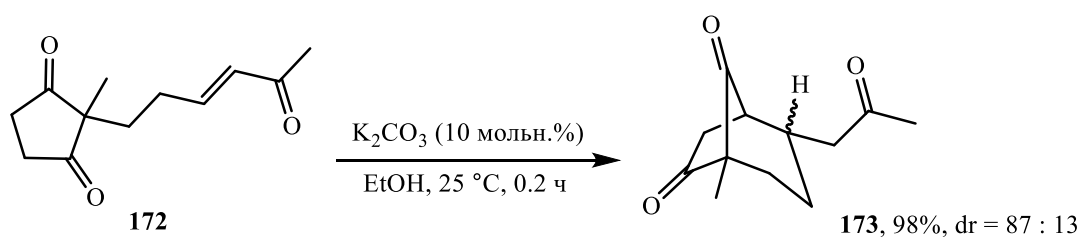


1.2.3 Прочие методы построения бицикло[3.2.1]октанового скелета

В настоящем разделе освещены подходы к построению бицикло[3.2.1]октанового остова с участием радикальных реакций, перегруппировок, циклоприсоединения, а также внутримолекулярного присоединения по Михаэлю.

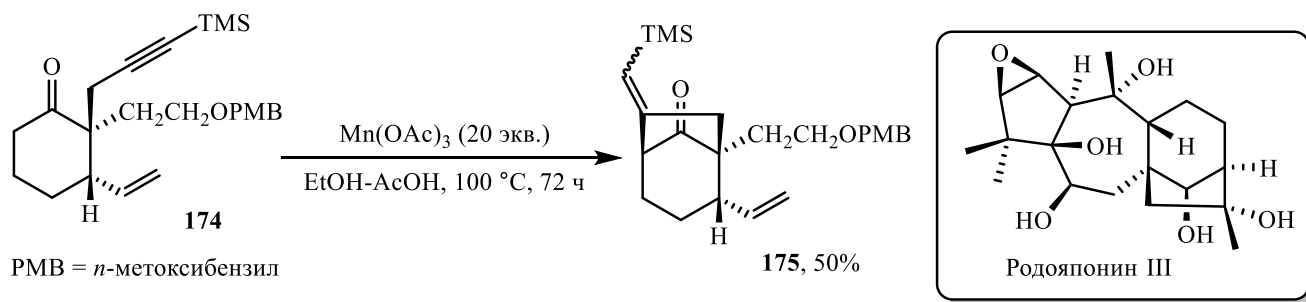
Под действием основания трикетон **172** подвергается внутримолекулярному присоединению по Михаэлю. В результате бицикло[3.2.1]октан-6,8-дион **173** был выделен с выходом 98% (схема 1.2.3.1) [122].

Схема 1.2.3.1



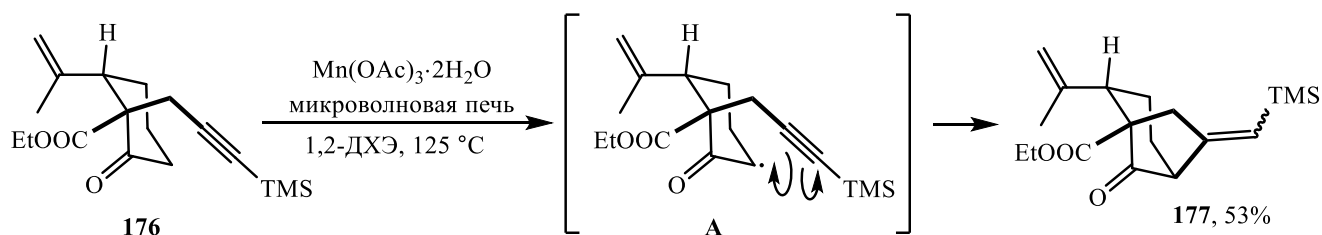
В ходе исследований, направленных на получение бицикло[3.2.1]октанового фрагмента дитерпеноида родояпонина III, обладающего инсектицидными и антифидантными свойствами, авторы [123] провели свободнорадикальную 5-экзо-*dig* циклизацию рацемического алкинилкетона **174**, инициируемую $Mn(OAc)_3$. В результате бициклический кетон **175** был выделен с выходом 50% (схема 1.2.3.2).

Схема 1.2.3.2



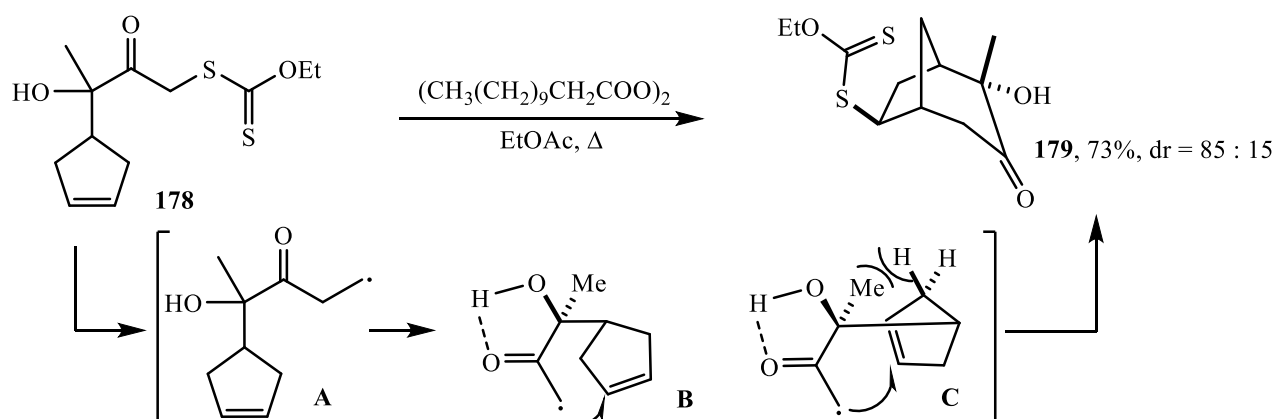
В полном синтезе (–)-глаукокаликсина A, проявляющего широкий спектр биологической активности, включая противоопухолевое, противовоспалительное, антитромботическое и нейропротективное действие, формирование бицикло[3.2.1]октанового остова наблюдается на стадии 5-экзо-*dig* циклизации алкинилкетона **176**, инициируемой $Mn(OAc)_3$ при микроволновом облучении. Продукт **177** получен с выходом 53% (схема 1.2.3.3) [124].

Схема 1.2.3.3



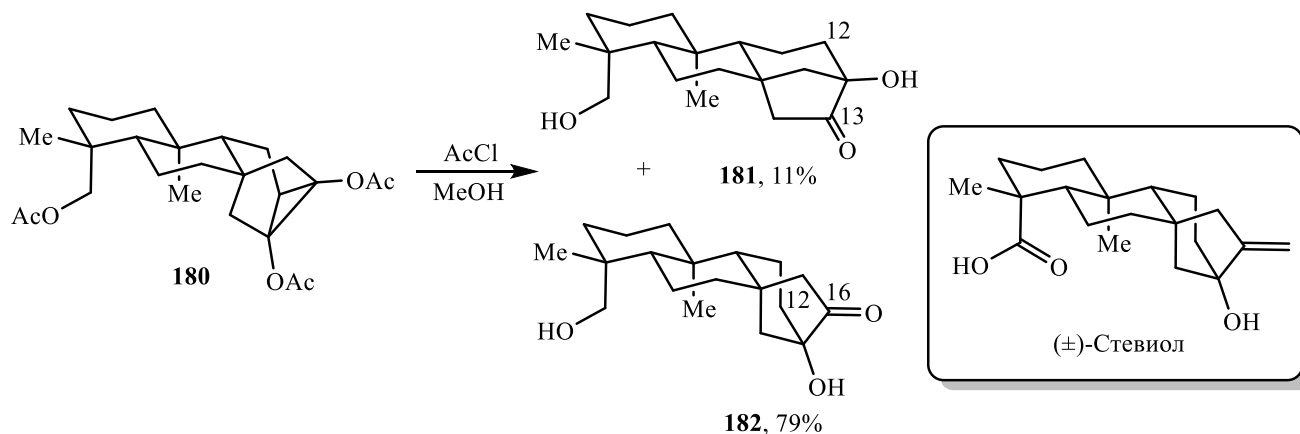
Взаимодействие ксантогената **178** с лауроилпероксидом генерирует радикальный интермедиат **A**, циклизация которого приводит к продукту **179** с выходом 73% и диастереомерным соотношением 85:15. Наблюдаемая стереоселективность обусловлена предпочтительной конформацией **B**, стабилизированной водородной связью, тогда как альтернативный путь через **C** менее выгоден из-за стерического отталкивания между метильной группой и атомом водорода цикла (схема 1.2.3.4) [125].

Схема 1.2.3.4



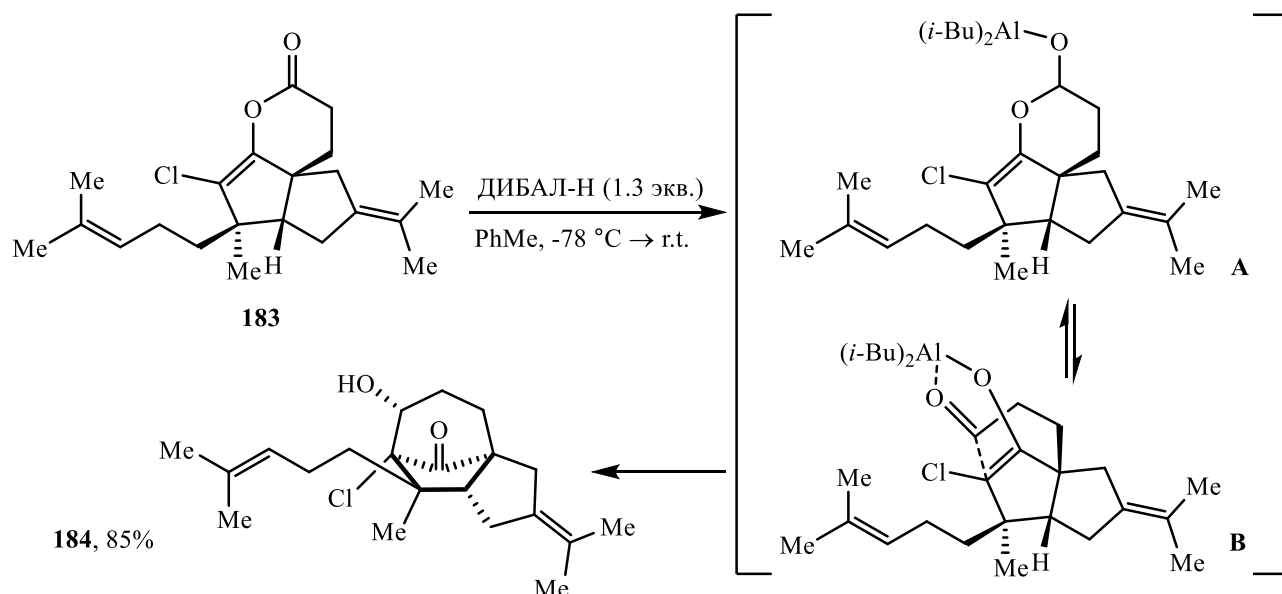
В полном синтезе ($\pm$)-стевиола ключевой стадией формирования бицикло[3.2.1]октанового скелета стала перегруппировка циклопропантриацетата **180** под действием AcCl , в ходе которой при расщеплении связи C12–C16 был получен целевой кетол **182** с выходом 79%. Альтернативный путь раскрытия циклопропанового кольца по связи C12–C13 привел к образованию побочного изомера **181** с выходом 11% (схема 1.2.3.5) [126].

Схема 1.2.3.5



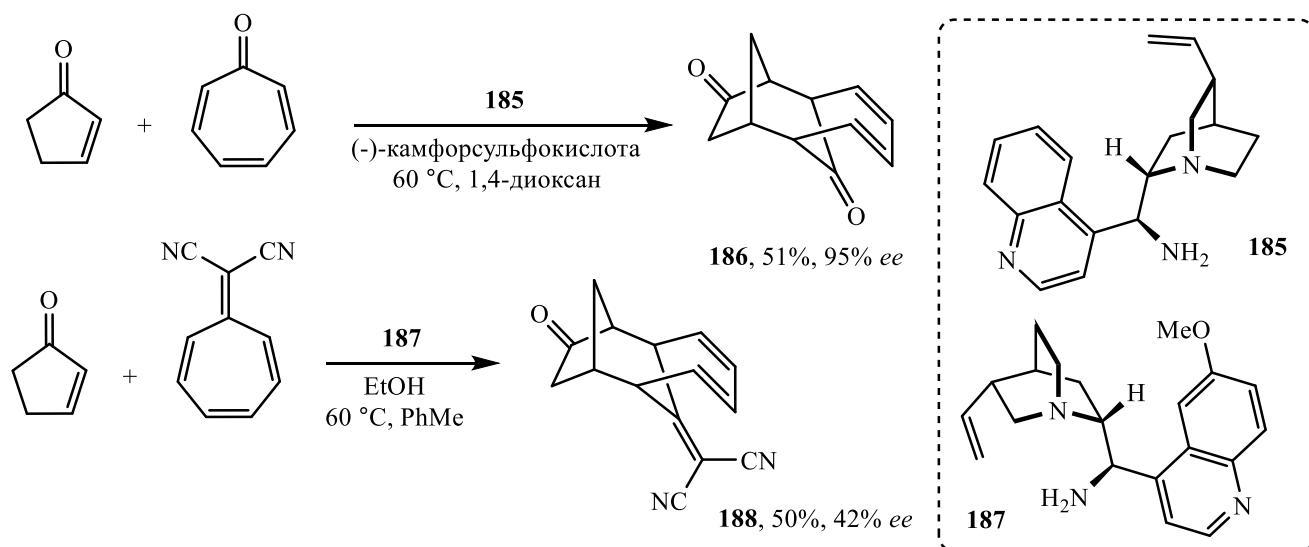
Превращение еноллактона **183** в трициклический кетол **184** реализовано через восстановительную перегруппировку под действием ДИБАЛ-Н. На первом этапе происходило восстановление лактонного фрагмента **183** с образованием лактола **A**, раскрытие связи C–O в котором приводило к интермедиату **B**. Последний в присутствии кислоты Льюиса подвергался внутримолекулярной альдольной реакции, давая продукт **184** с выходом 85% в виде единственного диастереомера (схема 1.2.3.6) [127].

Схема 1.2.3.6



Продemonстрирован первый пример каталитического асимметрического [6+4]-циклоприсоединения, приводящий к полициклическим структурам с бицикло[3.2.1]октановым каркасом [128]. Реакция 2-циклопентенона с тропоном в присутствии хинолинового катализатора **185** дала продукт **186** с выходом 51% и высокой энантиоселективностью (95% *ee*). При использовании дицианогептафульвена и катализатора **187** получен аналогичный [6+4]-циклоаддукт **188** с выходом 50% и умеренной энантиоселективностью (42% *ee*) (схема 1.2.3.7).

Схема 1.2.3.7



Представленный обзор свидетельствует о том, что химия бицикло[3.2.1]октанового остова продолжает активно развиваться, предлагая исследователям широкий арсенал методов для его построения. Ключевыми подходами являются каскадные реакции, металлокомплексный катализ и радикальные циклизации. Развитие каталитических асимметрических вариантов реакций позволяет получать энантиобогащенные карбонилсодержащие производные бицикло[3.2.1]октанового ряда с высокими выходами. Многообразие подходов обеспечивает гибкость в выборе стратегии при конструировании этого важного структурного мотива, востребованного в синтезе природных соединений и биологически активных веществ.

1.3 Перегруппировка Вагнера-Меервейна в соединениях бицикло[2.2.1]гептанового ряда

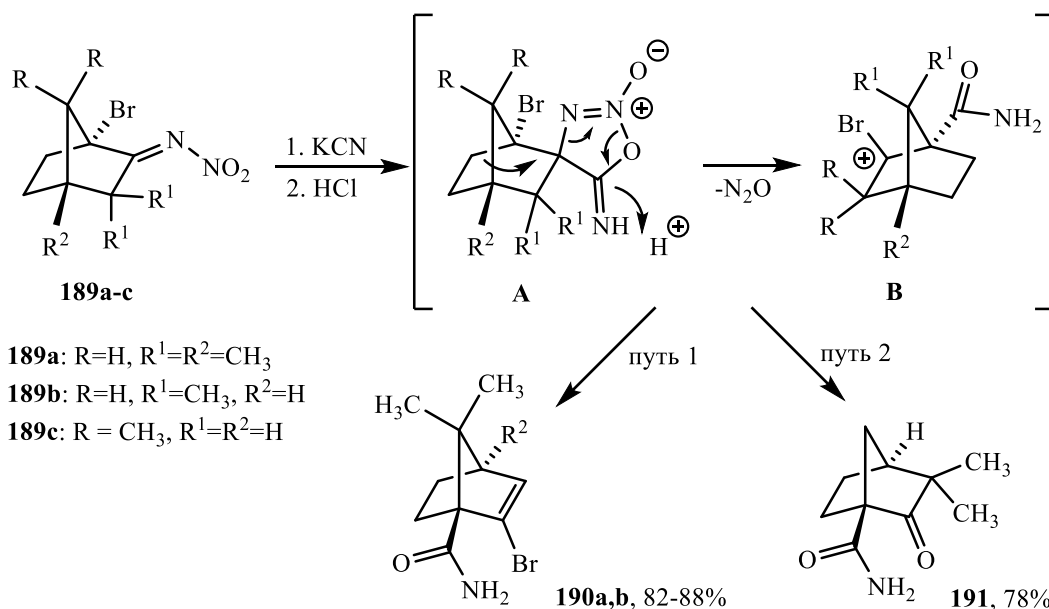
В соединениях, содержащих бицикло[2.2.1]гептановый остов, под действием протонных кислот или кислот Льюиса часто наблюдаются сложные скелетные перегруппировки. Эта склонность к структурным преобразованиям обусловлена сочетанием жёсткости бицикло[2.2.1]гептанового каркаса и существенного углового напряжения, что облегчает образование неклассических карбокатионов [129, 130]. Классическим и наиболее изученным процессом такого рода является перегруппировка Вагнера-Меервейна. Реакция была открыта в конце XIX века Е.Е. Вагнером и впоследствии детально изучена Г. Меервейном [131, 132].

На сегодняшний день перегруппировка Вагнера-Меервейна остаётся объектом непрерывных исследований, о чём свидетельствует множество работ, посвящённых её механизму и применению [133–136]. В этом разделе настоящего обзора, не претендующем на исчерпывающую полноту, мы рассматриваем примеры перегруппировки Вагнера-Меервейна в соединениях бицикло[2.2.1]гептанового ряда, опубликованные за последние 20 лет.

В статье [137] подробно исследована перегруппировка Вагнера-Меервейна 1-бром-*N*-нитроиминонорборнанов **189a–c** в кислой среде в присутствии KCN.

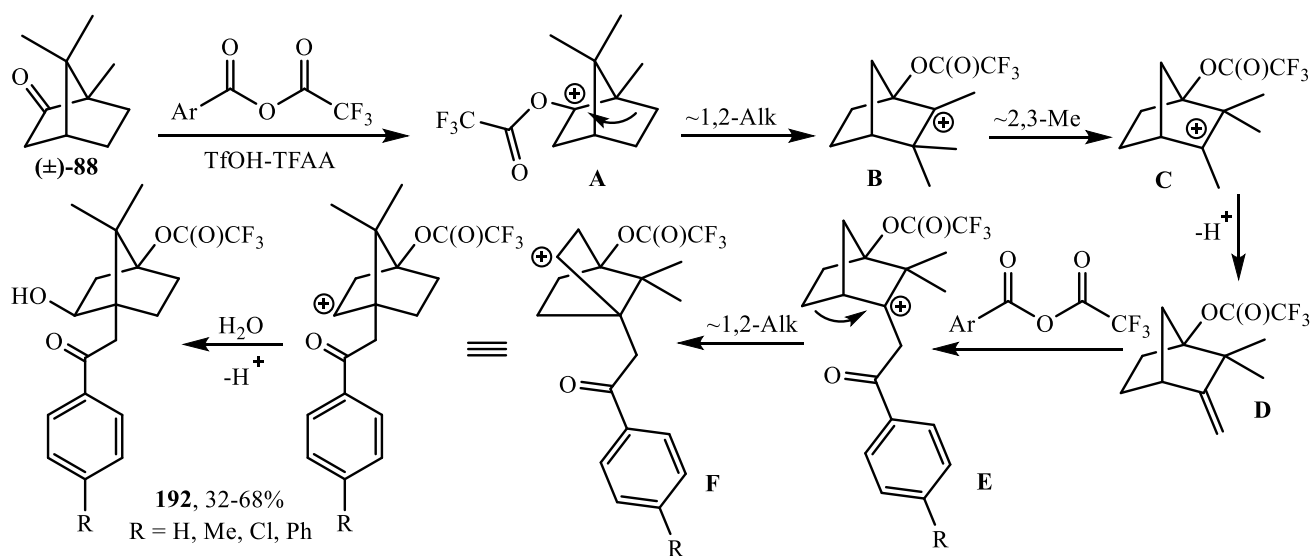
Образующийся промежуточный карбокатион **B** содержит бром непосредственно при катионном центре. Его реакционная способность определяется природой заместителей у близлежащего вицинального атома углерода. Для соединений **189a** и **189b**, где таким заместителем является атом водорода, перегруппировка протекает с образованием соответствующих бромзамещенных алкенов **190a,b** (схема 1.3.1, путь 1). В случае **189c**, где элиминирование невозможно, карбокатион **B** реагирует с H_2O и после отщепления HBr образует производное камфенилона **191** (схема 1.3.1, путь 2).

Схема 1.3.1



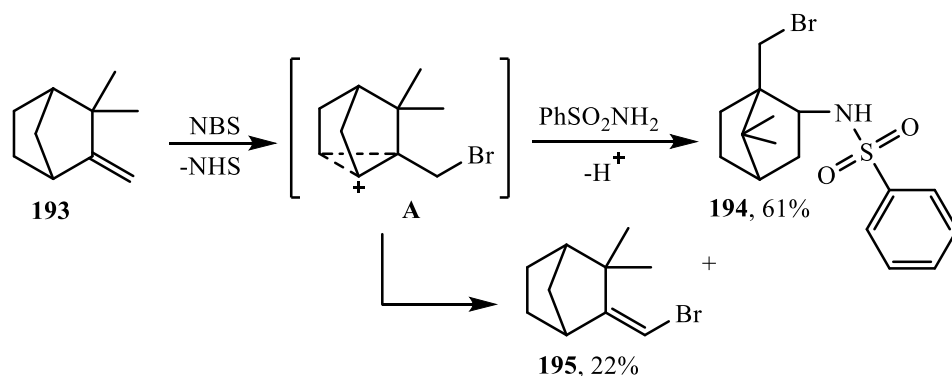
В 2016 году было установлено, что ацилирование ($\pm$)-камфоры (**88**) бензойными кислотами в TfOH-TFAA сопровождается перегруппировкой бициклического скелета с образованием производных изоборнеола **192** (схема 1.3.2) [138]. Взаимодействие кетона **88** с ацилтрифторацетатом, генерируемым *in situ*, приводит к производному камфена **D** и протекает через последовательное образование карбокатионов **A**, **B** и **C** в результате перегруппировок Вагнера-Меервейна и Наметкина. Бензоилирование по метиленовой группе в **D** ангидридом дает промежуточное соединение **E**, которое подвергается перегруппировке Вагнера-Меервейна с образованием катиона **F**. Заключительная обработка смеси водой привела к **192** с умеренными выходами.

Схема 1.3.2



Ключевой стадией реакции камфена (**193**) с бензолсульфамидом в присутствии NBS является перегруппировка Вагнера-Меервейна (схема 1.3.3) [139]. Она следует за электрофильной атакой катиона брома на двойную связь субстрата **193** и определяет формирование основного продукта **194** с выходом 61%. Параллельно в качестве минорного продукта образуется бромзамещенный камфен **195**.

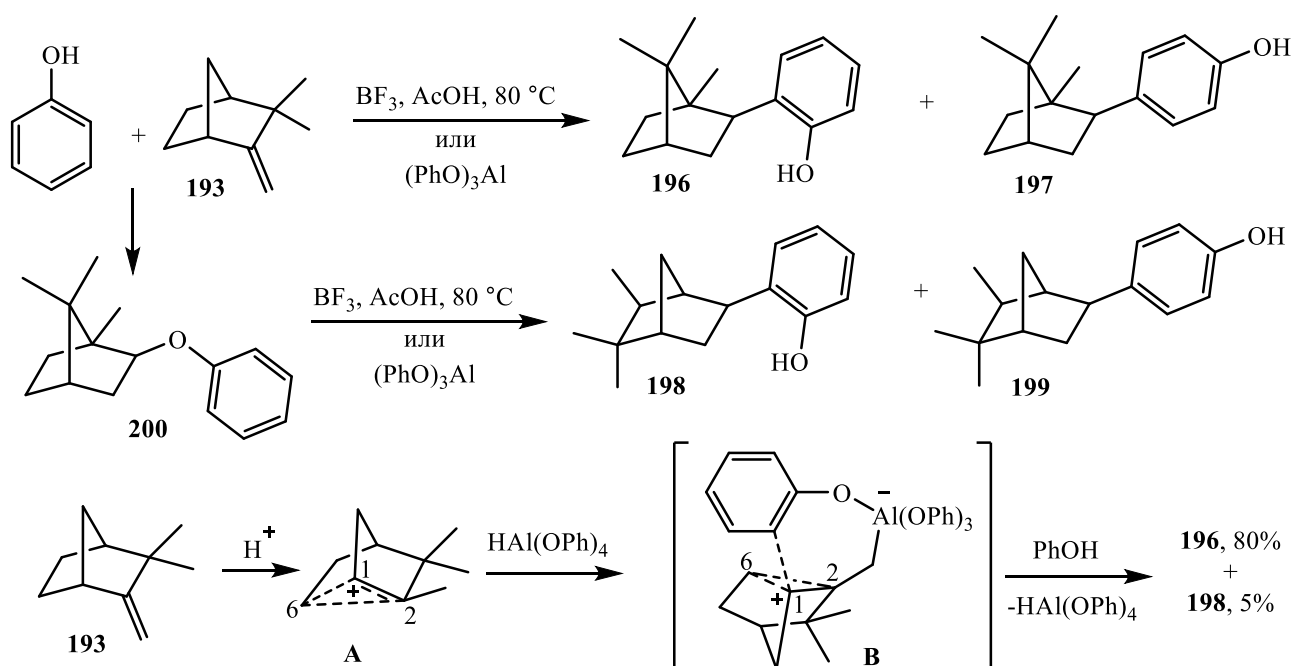
Схема 1.3.3



Алкилирование фенола камфеном (**193**) в присутствии 35% раствора BF_3 в AcOH при 80°C сопровождается перегруппировкой Вагнера-Меервейна, приводящей к смеси *o*- и *n*-замещенных фенолов **196–199** в соотношении 1:1 соответственно (схема 1.3.4) [140]. В более мягких температурных условиях был выделен эфир **200**. Последующая обработка соединения **200** аналогичной каталитической системой по-прежнему приводила к смеси *C*-алкилированных

продуктов **196–199**, но в соотношении 2:1 для *o*- и *p*-изомеров соответственно. Замена катализатора на $\text{HAl}(\text{OC}_6\text{H}_5)_4$, генерируемого *in situ* из фенолята алюминия, кардинально изменила селективность реакции: преимущественно образуется *o*-изомер **196**, при этом *p*-изомеры **197** и **199** были обнаружены в следовых количествах. Наблюдаемую высокую регио- и стереоселективность авторы объясняют в рамках внутримолекулярного механизма с участием координационной сферы алюминия. Протонирование камфена $\text{HAl}(\text{OC}_6\text{H}_5)_4$ генерирует катион **A**. Последний реагирует с катализатором с образованием комплекса **B**. Пространственная близость электрофильного центра C_1 к атому углерода в *o*-положении в ароматическом кольце благоприятствует внутримолекулярному *o*-алкилированию. Побочный продукт **198** был выделен с выходом 5%. Его образование, вероятно, является результатом вторичных процессов изомеризации.

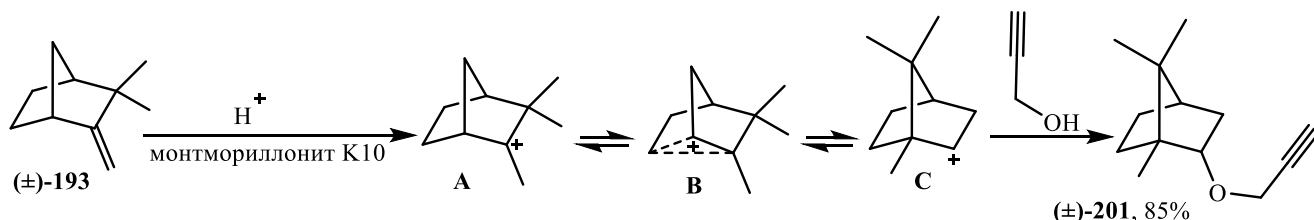
Схема 1.3.4



Известно, что монтмориллонитовые глины K10 и KSF действуют как кислоты Льюиса и могут обеспечить проведение перегруппировки Вагнера-Меервейна в мягких условиях с высокой селективностью [141, 142]. Кроме того, их применение согласуется с принципами «зелёной химии» и отвечает требованиям современных экологически безопасных технологий. В статье [143] показано

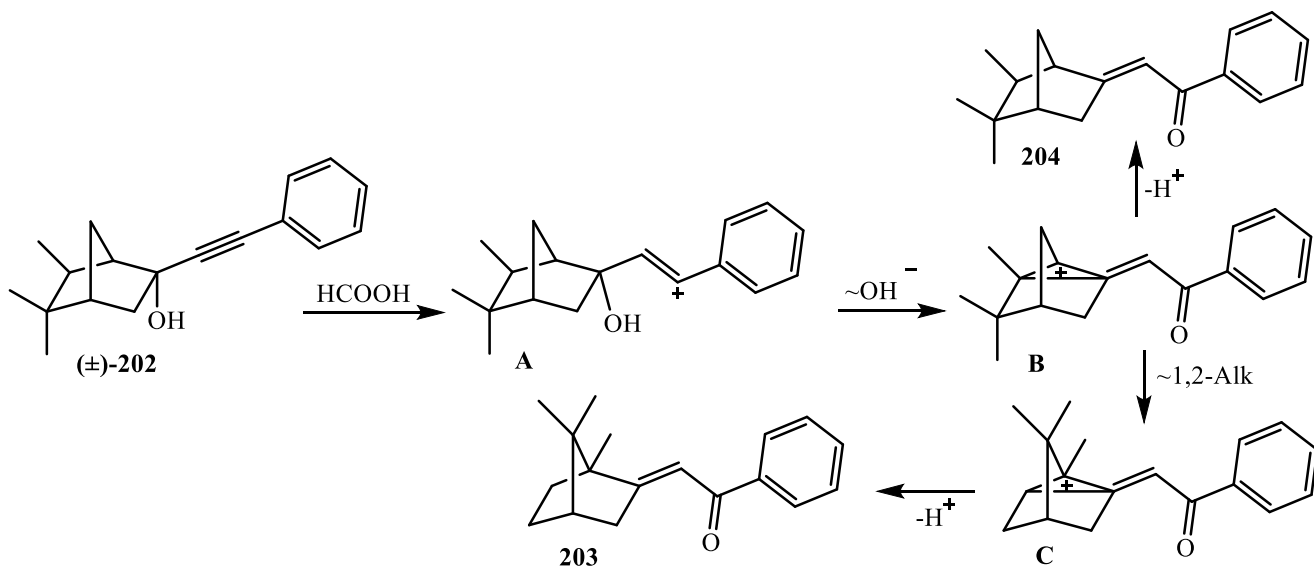
присоединение пропаргилового спирта к (±)-камфену (**193**) с использованием монтмориллонитовой глины K10 в качестве катализатора (схема 1.3.5). Карбокатион **C** подвергался нуклеофильной атаке спиртом с образованием эфира (±)-**201** с выходом 85%.

Схема 1.3.5



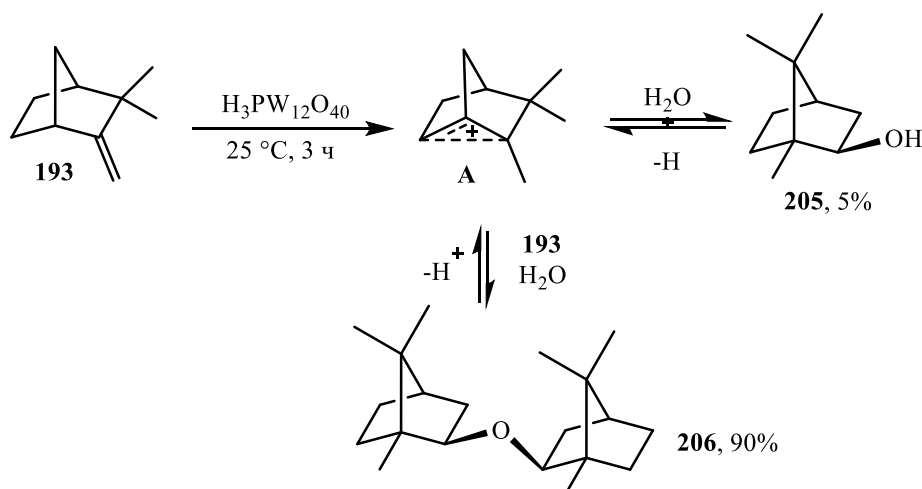
Способность (±)-2-(фенилэтинил)изокамфанола (**202**) вовлекаться в перегруппировку Вагнера-Меервейна под действием $HCOOH$ делает его ценным субстратом для получения новых каркасных соединений [144]. Процесс инициируется протонированием тройной связи ацетиленового фрагмента соединения **202** с образованием резонансно-стабилизированного карбокатиона **A** (схема 1.3.6). Последующая 1,2-миграция гидроксильной группы приводит к формированию карбокатиона **B**. Этот интермедиат может быть стабилизирован двумя путями: отщеплением протона с образованием α,β -ненасыщенного кетона **204** или перегруппировкой Вагнера-Меервейна в катион **C**, депротонирование которого приводит к енону **203**. Продукты **203** и **204** были выделены в виде смеси в соотношении 2:1 с общим выходом 80%.

Схема 1.3.6



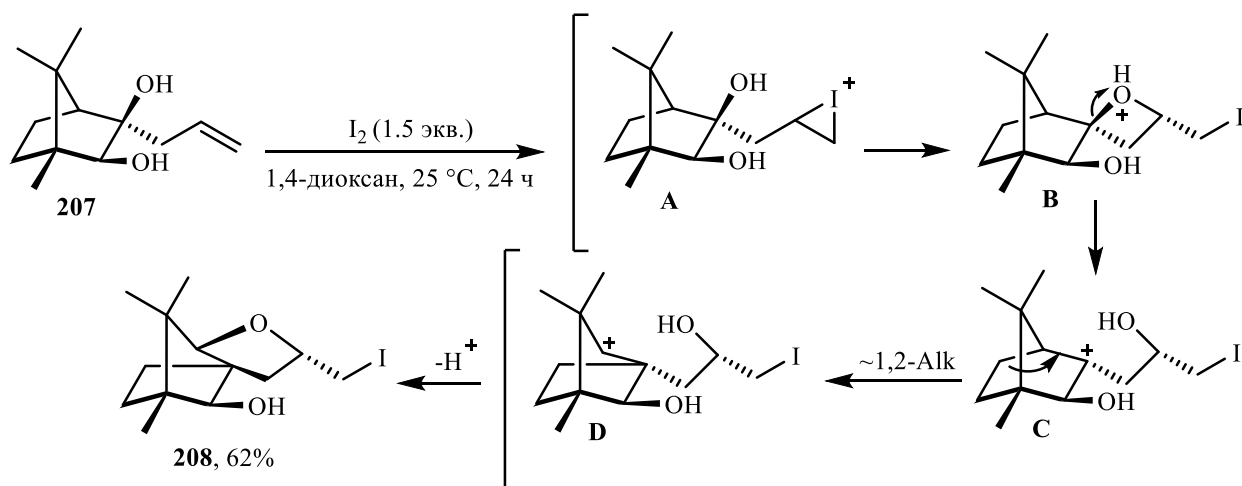
Описан одностадийный синтез диизоборнилового эфира (**206**) из камфена (**193**) с использованием $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ в качестве катализатора [145]. Примечательно, что обычные кислотные катализаторы, такие как H_2SO_4 или амберлист-15, не проявляли активности в этой реакции. Предложенный механизм реакции включает образование неклассического карбокатиона **A** с последующим нуклеофильным присоединением камфена и H_2O . В качестве побочного продукта был выделен изоборнеол (**205**) с выходом 5% (схема 1.3.7).

Схема 1.3.7



В отличие от камфоры (**88**), для камфорхинона (**84**) и его производных превращения, включающие перегруппировку Вагнера-Меервейна, встречаются крайне редко. Несмотря на это, в 2021 году коллектив ученых сообщил об йод-индуцированной скелетной перегруппировке диола **207** в пергидробензофуран **208** (схема 1.3.8) [146].

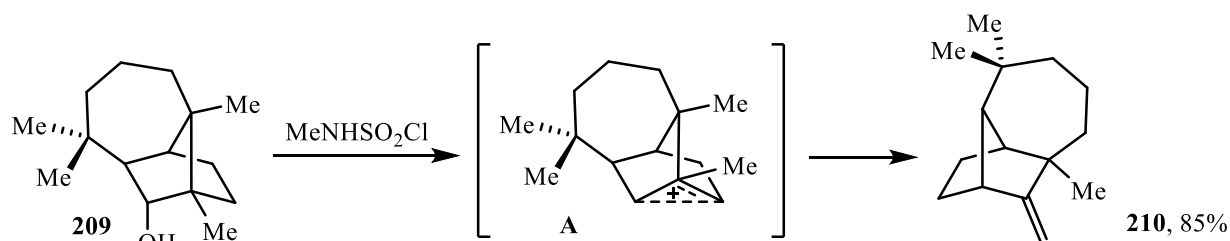
Схема 1.3.8



Электрофильное присоединение йода к двойной связи аллильного фрагмента в соединении **207** приводит к иодониевому иону **A**. Пространственная близость гидроксильной группы при C3 вызывает стереоспецифическое раскрытие **A** и формирует спирооксетан **B**, напряженный цикл которого далее раскрывается в карбокатион **C**. Последний вступает в перегруппировку Вагнера-Меервейна, завершаемую внутримолекулярным захватом близлежащей гидроксильной группы, что приводит к трициклическому продукту **208**. Образование единственного продукта в данном превращении указывает на согласованный, а не ступенчатый характер перегруппировки, что довольно типично в химии терпеноидов (схема 1.3.8).

Продemonстрировано, что заключительным этапом в десятистадийном синтезе лонгифолена (**210**) является перегруппировка Вагнера-Меервейна, инициируемая обработкой промежуточного лонгиборнеола (**209**) *N*-метилсульфамонилхлоридом (схема 1.3.9) [147].

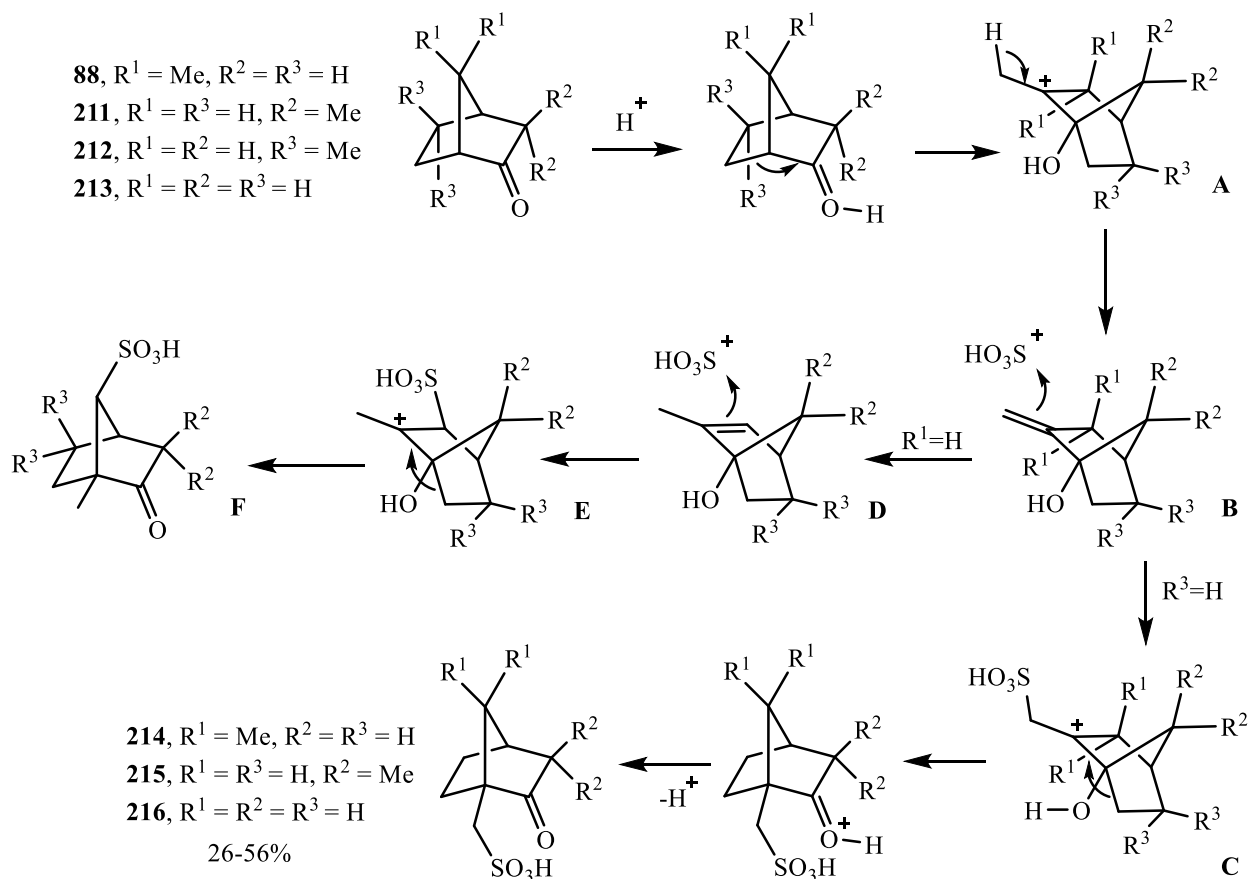
Схема 1.3.9



Отсутствие *гем*-диметильной группы при C₇ в производных норборнанона оказывает решающее влияние на протекание домино-перегруппировки Вагнера-Меервейна в условиях сульфирования. В отличие от камфоры (**88**), сульфирование которой протекает с высокой регио- и стереоселективностью, изофенхон (**212**) демонстрирует принципиально иное поведение: реакция резко замедляется и отклоняется от классического пути, приводя к образованию вторичного сульфированного продукта **F** [148]. Вероятно, это связано с тем, что промежуточный экзоциклический аллиловый спирт **B** успевает изомеризоваться в термодинамически более стабильный эндоциклический изомер **D**, который и даёт неожиданное соединение **F**, выход которого авторы не указывают. Напротив, для

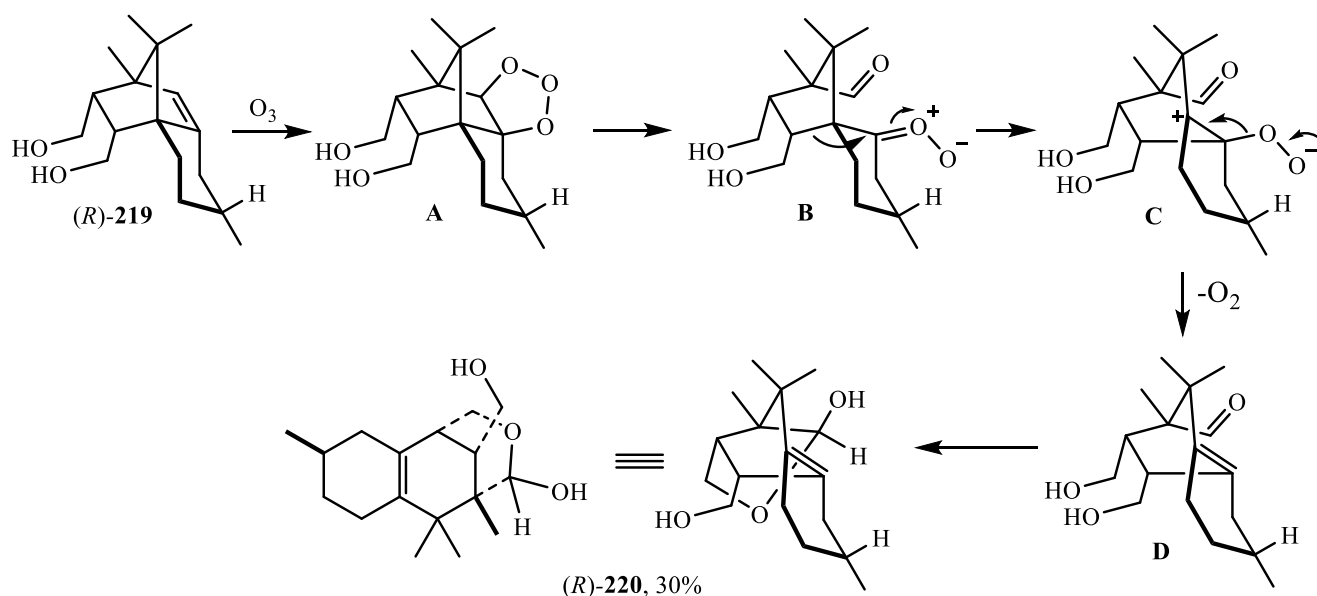
1-метил-2-норборнанона (**213**) каскад перегруппировок остаётся возможным, что позволило синтезировать сульфокислоту **216** с выходом 26%. Однако ее низкий выход также однозначно отражает негативное влияние отсутствия ключевого *гем*-диметильного фрагмента при C7 на протекание реакции сульфирования (схема 1.3.10).

Схема 1.3.10



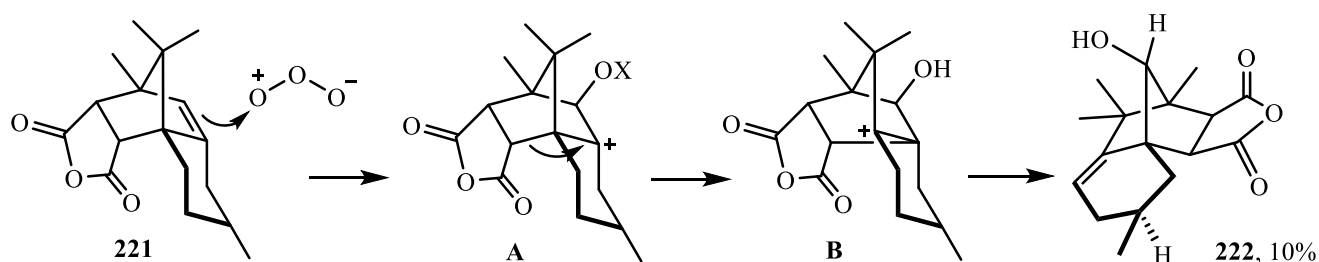
Наличие сложноэфирной группы в узловом положении соединения **217** подавляет классический путь бромирования по атомам C8 и C9, характерный для 3-бромкамфоры [149]. Вместо этого, промежуточный карбокатион **A**, генерируемый в ходе перегруппировки Вагнера-Меервейна из 3-бром-4-карбоксикамфоры (**217**) в среде HSO_3Cl , подвергается нуклеофильной атаке бромид-ионом по положению 10, что приводит к 10-бромметильному производному **218**, структура которого была доказана методом РСА (схема 1.3.11) [150].

Схема 1.3.12



Продолжая исследование озонлиза стерически затруднённых производных бицикло[2.2.1]гептанового ряда, авторы показали, что превращение ангидрида **221** в **222** сопровождается перегруппировкой Вагнера-Меервейна [152]. Электрофильная атака молекулы озона генерирует карбокатион **A**, который претерпевает скелетную перегруппировку. Образовавшийся интермедиат **B** после депротонирования приводит к алкену **222** (схема 1.3.13). Продукт **222** был выделен с очень низким выходом. Это связано с тем, что реакция приводила к образованию смеси других кислородсодержащих соединений.

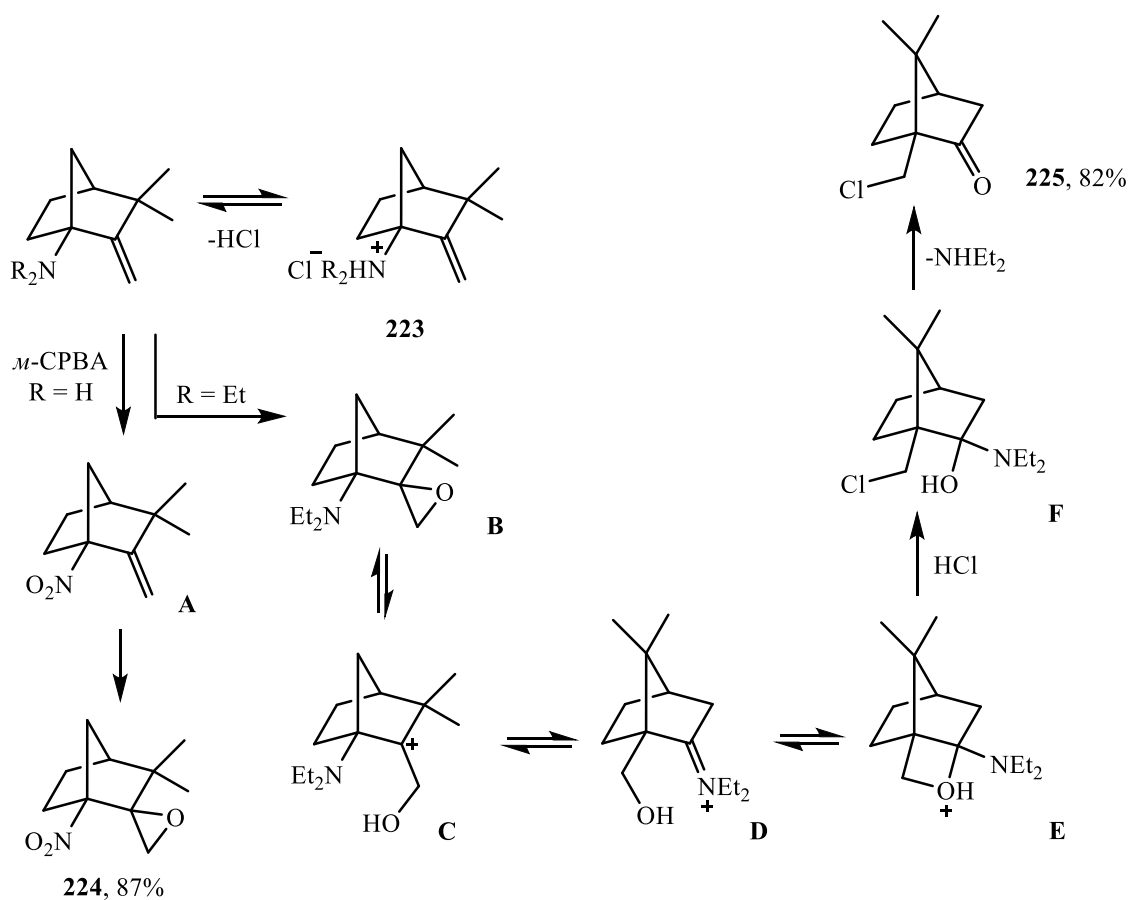
Схема 1.3.13



Два гидрохлорида 1-амино-3,3-диметил-2-метиленнорборнана **223**, первичный хлорид аммония и третичный, реагируют с *m*-CPBA по двум разным путям (схема 1.3.14) [153]. Для первичного хлорида аммония реакция протекает через окисление аминогруппы до нитрогруппы в соединении **A** с последующим эпоксицированием двойной связи, что приводит к образованию

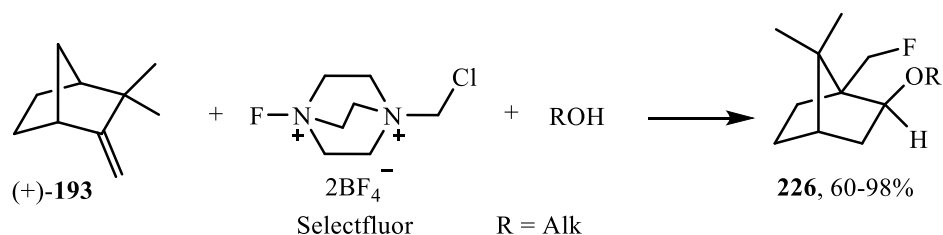
спироциклического нитроэпоксида **224** без изменения углеродного скелета. Напротив, третичный гидрохлорид подвергается тандему реакций эпоксидирования и перегруппировки Вагнера-Меервейна, в результате чего образуется интермедиат **D**, протонированной формой которого является ион **E**. Последний атакуется хлорид-ионом с образованием нестабильного полуаминала **F**, а его разложение приводит к 10-хлоркамфоре (**225**).

Схема 1.3.14



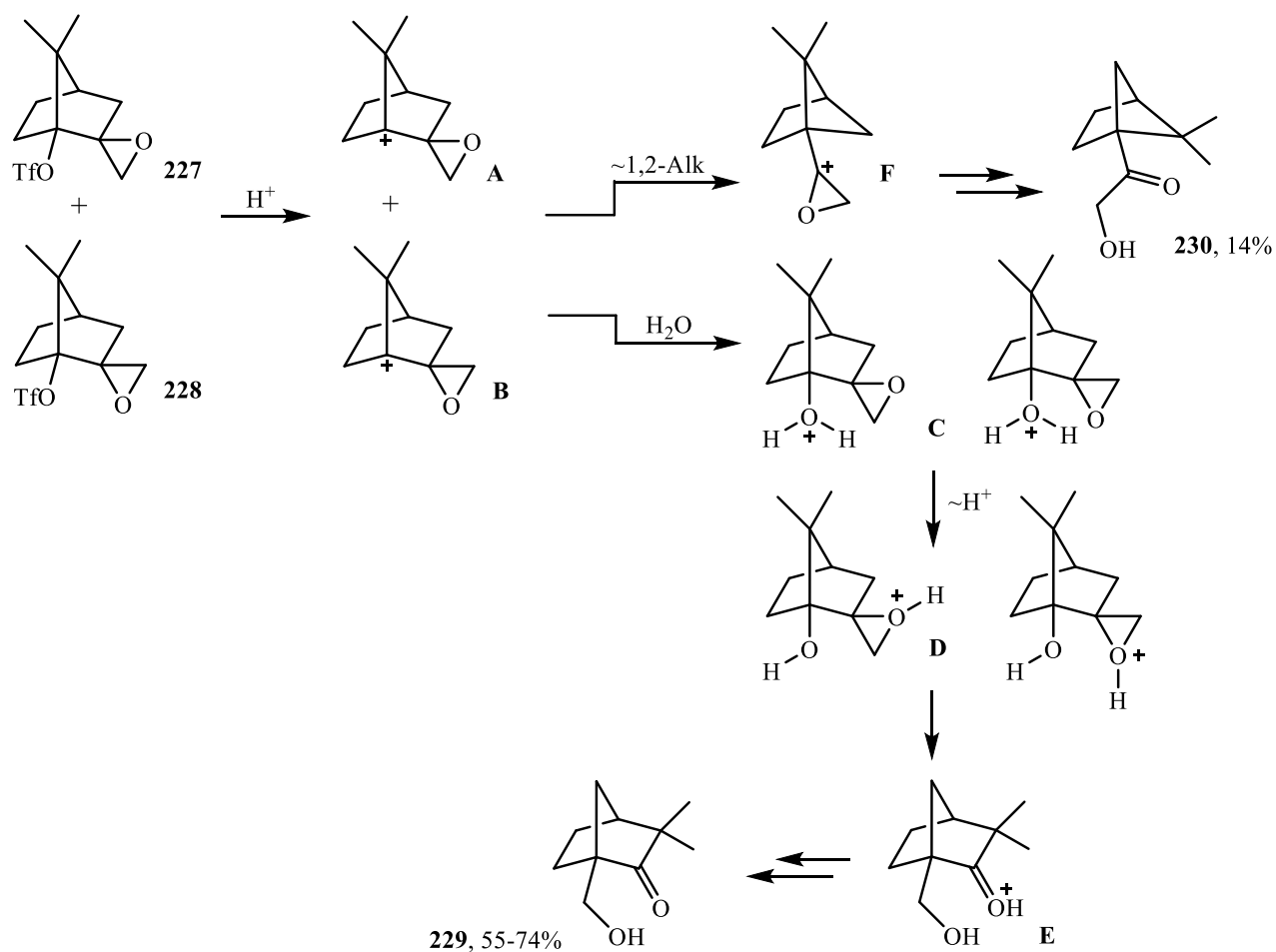
Алкоксифторирование (+)-камфена (**193**) с использованием Selectfluor, устойчивого и безопасного источника фтора, в присутствии воды или спирта приводит к образованию новых бициклических окси- и алкоксифтористых соединений **226** с выходами 60–98%. Ключевой стадией превращения является перегруппировка Вагнера-Меервейна (схема 1.3.15) [154].

Схема 1.3.15



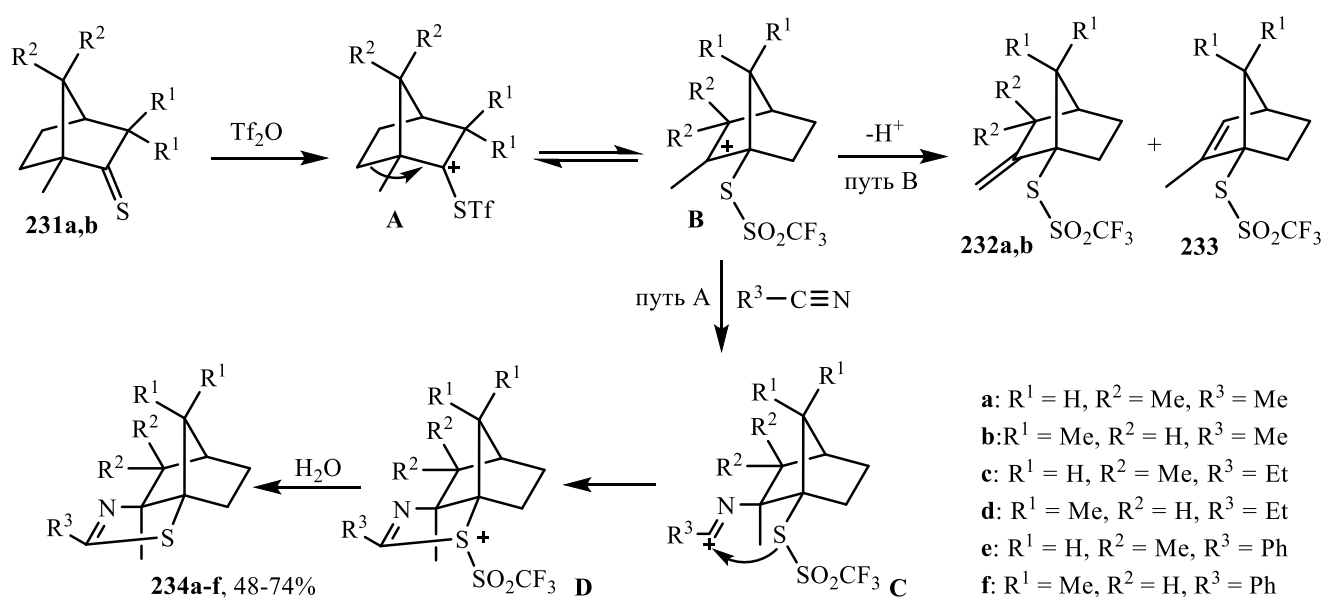
Ранее в литературе был приведён пример сольволиза 3,3-диметилированных норборнильных трифлатов с оксаспироциклопропановым фрагментом, где механизм реакции полностью определялся перегруппировкой Вагнера-Меервейна [155]. В 2008 году было опубликовано продолжение исследования, посвящённое сольволизу соединений **227** и **228**. Интересным оказался тот факт, что основным путём стало присоединение воды к карбокатионам **A** и **B**, а не ожидаемая перегруппировка Вагнера-Меервейна, что привело к образованию промежуточных соединений **C**. Последние через внутримолекулярный перенос протона и пинаколиновую перегруппировку превращались в гидроксикетон **229** с выходами 55% и 74% соответственно (схема 1.3.16). Подавление перегруппировки Вагнера-Меервейна авторы объяснили влиянием 7,7-диметильных групп, которые снижали миграционную способность соседних связей. Несмотря на это, продукт **230** все-таки наблюдался при сольволизе соединения **227**, но был выделен с выходом 14% [156].

Схема 1.3.16



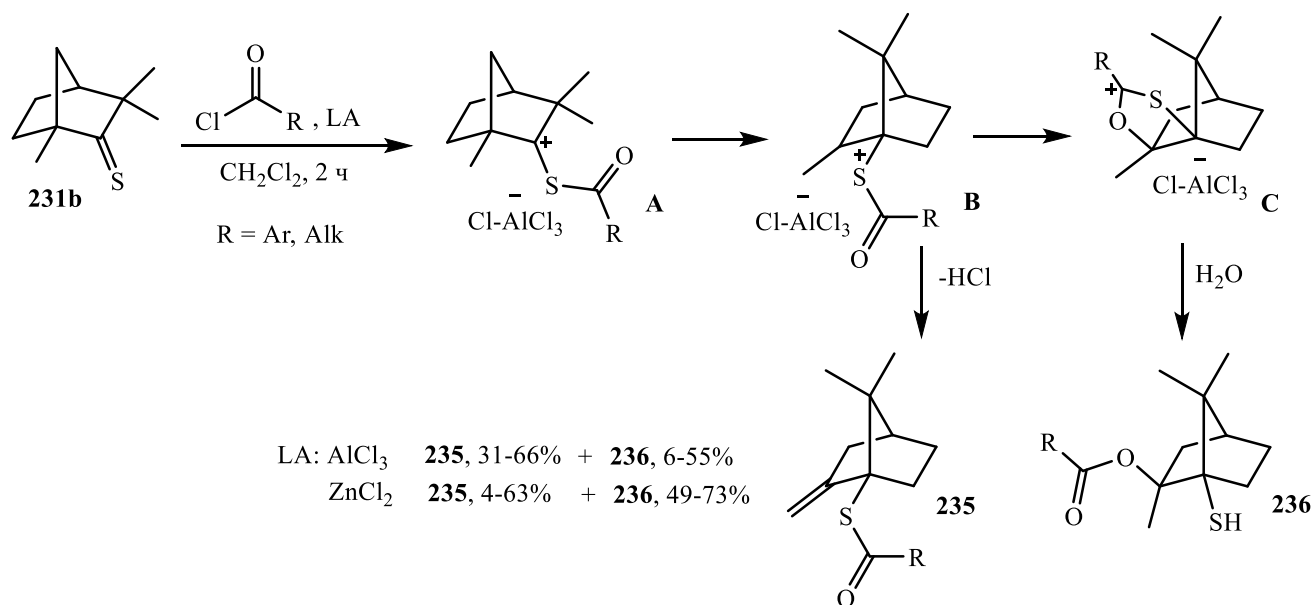
Предложена модификация реакции Риттера для тиокамфоры (**231a**) и тиофенхона (**231b**), ключевым этапом которой является перегруппировка Вагнера-Меервейна [157]. Образующиеся карбокатионы **B** стереоселективно захватываются нитрилами, приводя к конденсированным тиазолинам **234a–f** с выходами 48–74% (схема 1.3.17, путь A). Избыток нитрилов подавляет конкурирующий путь B, в связи с чем тиотрифлаты **232a,b** и **233** наблюдались в реакционной смеси в следовых количествах и не были препаративно выделены.

Схема 1.3.17



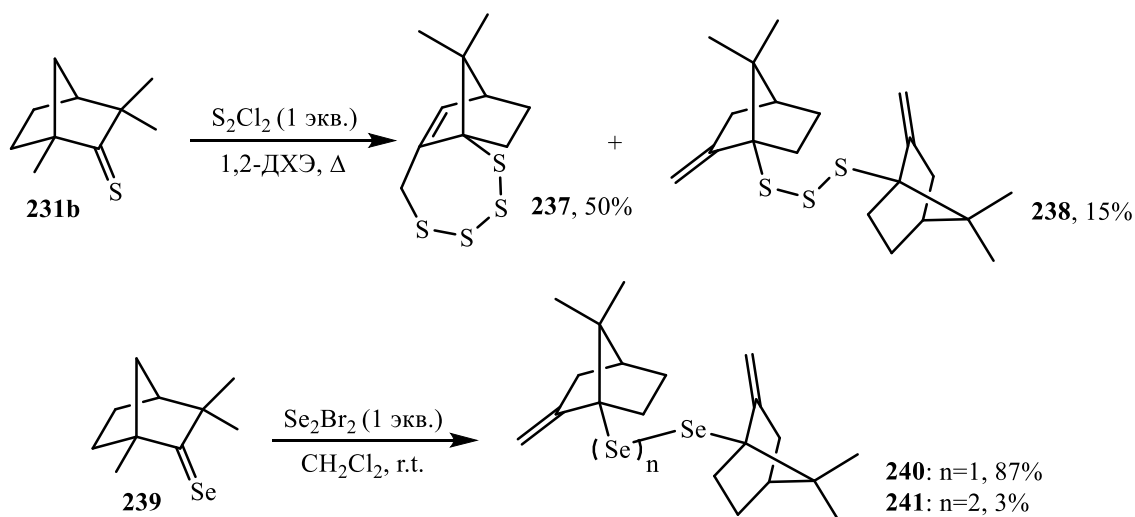
Исследована реакция тиофенхона (**231b**) с хлорангидридами в присутствии кислот Льюиса [158]. Образующийся карбокатионный интермедиат **B** участвует в двух конкурирующих процессах: классической перегруппировке Вагнера-Меервейна, ведущей к эфирам **235**, и внутримолекулярной атаке соседней тиацетатной группы с последующим гидролизом до тиолов **236**. Селективность реакции определяется природой кислоты Льюиса. В случае AlCl_3 реакция протекает по классическому пути с выходами продуктов **235** 31–66%, тогда как ZnCl_2 смещает равновесие в сторону образования тиолов **236** (схема 1.3.18).

Схема 1.3.18



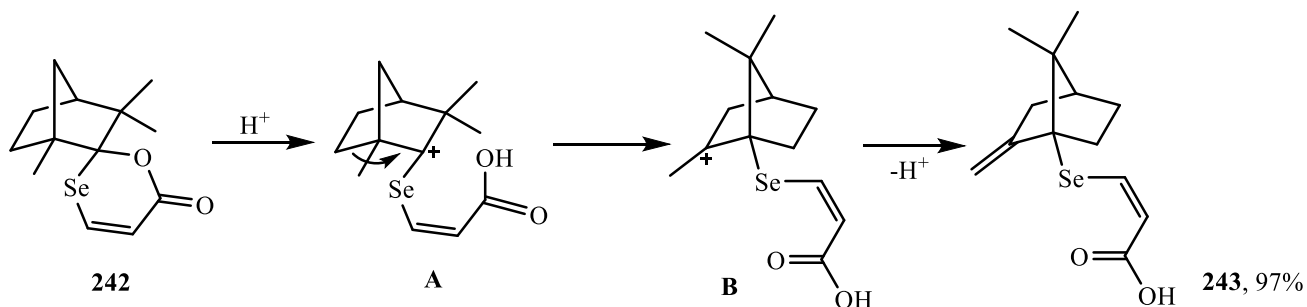
В статье [159] описан синтез циклических полисульфанов и полиселенанов на основе реакций тиофенхона (**231b**) с S_2Cl_2 и селенофенхона (**239**) с Se_2Br_2 . Взаимодействие тиофенхона (**231b**) с S_2Cl_2 приводит к образованию двух продуктов перегруппировки Вагнера-Меервейна – трисульфана **237** и тетрасульфана **238** с выходами 15% и 50% соответственно. Реакция селенофенхона (**239**) с Se_2Br_2 также протекает с перегруппировкой Вагнера-Меервейна, селективно давая стабильный диселенан **240** с выходом 87% и триселенан **241** в следовых количествах (схема 1.3.19).

Схема 1.3.19



Описана перегруппировка Вагнера-Меервейна селенодиоксенона **242**, которая стереоспецифично приводит к *Z*-изомеру **243** с выходом 97% (схема 1.3.20) [160].

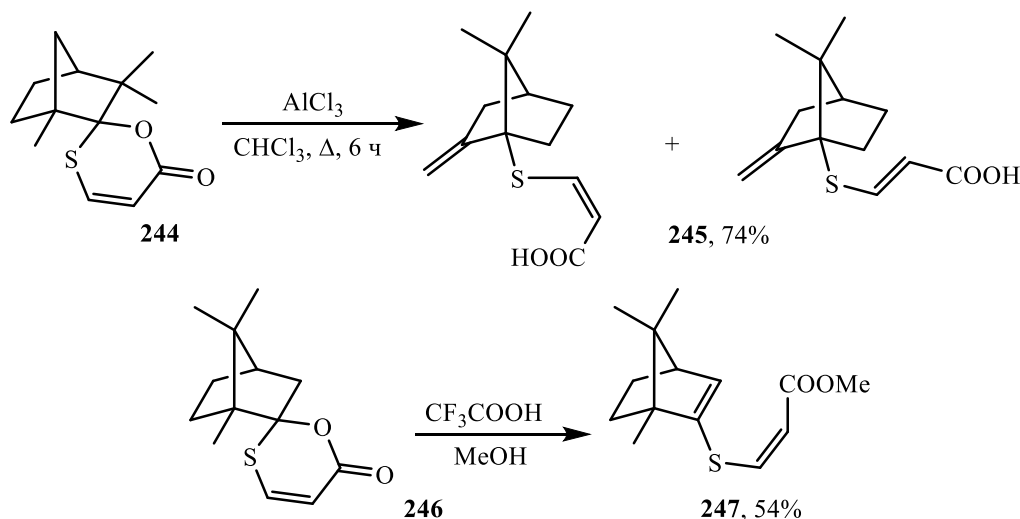
Схема 1.3.20



Позднее авторы значительно расширили границы метода, продемонстрировав его применимость не только к селен-, но и к серосодержащим субстратам [161]. Производное тиофенхона **244** в присутствии $AlCl_3$ претерпевает

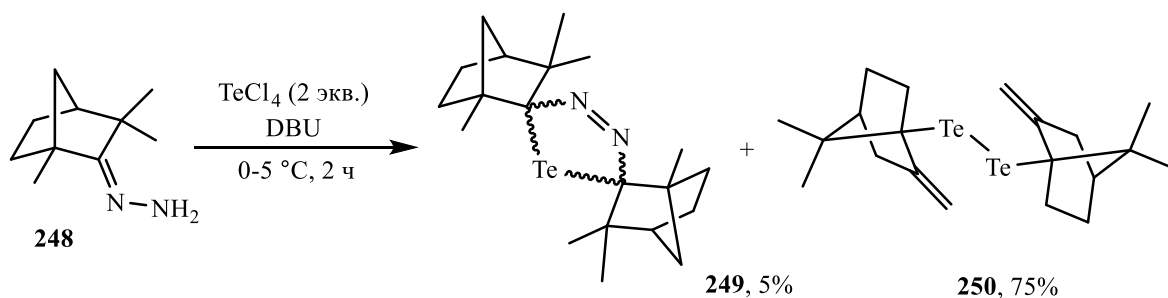
перегруппировку Вагнера-Меервейна с образованием смеси *E*- и *Z*-изомеров продукта **245** в соотношении 1:1 с общим выходом 74%. Напротив, для производного тиокамфоры **246** ожидаемая перегруппировка не наблюдалась (схема 1.3.21).

Схема 1.3.21



Превращение гидразона фенхона (**248**) под действием TeCl_4 приводит к образованию двух продуктов **249** и **250**, соотношение которых зависит от количества кислоты Льюиса в реакционной смеси [162]. При использовании 0.8 экв. TeCl_4 в качестве основного продукта был получен 1,3,4-теллурадиазолин **249**, тогда как 2.0 экв. TeCl_4 давали продукт перегруппировки Вагнера-Меервейна **250** с выходом 75% (схема 1.3.22).

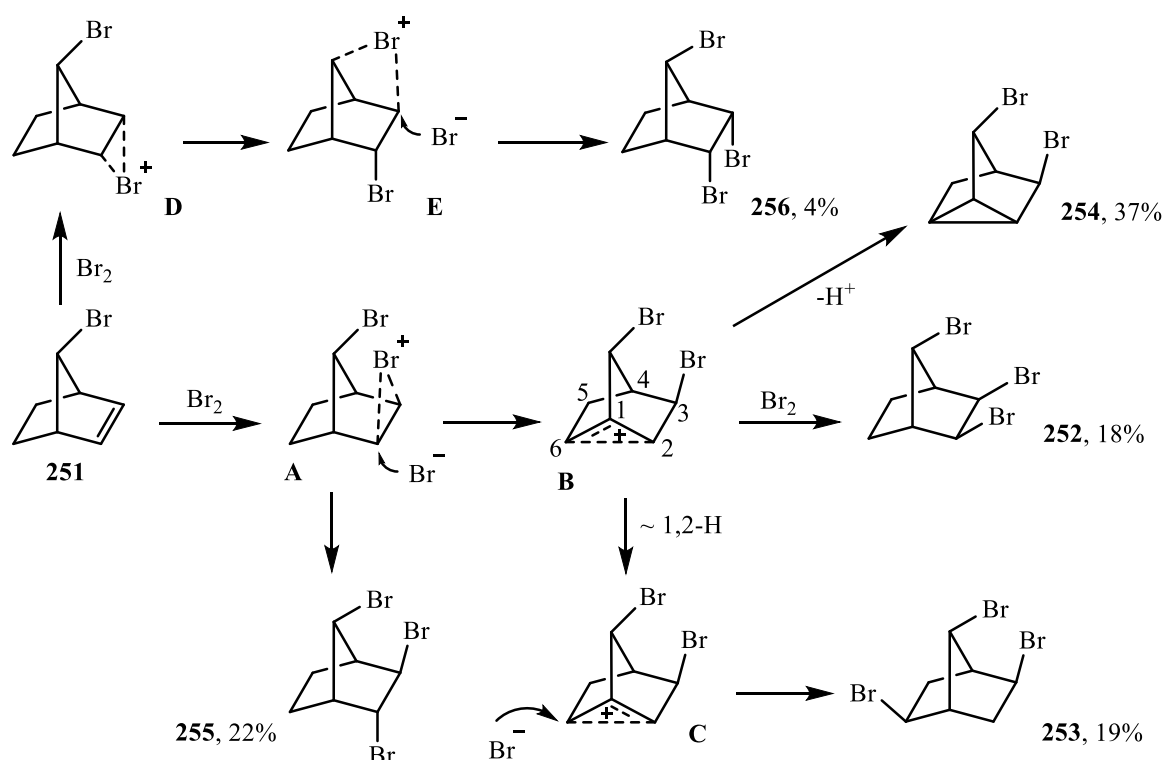
Схема 1.3.22



Бромирование соединения **251** демонстрирует новые примеры перегруппировки Вагнера-Меервейна, управляемой соседним участием σ -связи C–Br [163]. Реакция проводилась при $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ и давала сложный набор продуктов **252**–**256**. Атака атома брома с *экзо*-стороны бромида **251** генерирует бромониевый ион

A, который перегруппировывается в неклассический карбокатион **B**. Этот ключевой интермедиат служит общим предшественником для продуктов **252**, **253** и **254**. Его прямой захват бромид-ионом даёт *экзо-цис*-трибромид **252**. Альтернативный путь заключается в 1,2-гидридном сдвиге в карбокатионе **B** с образованием катиона **C**, в котором бромид-ион атакует атом углерода в положении 6, что приводит к трибромиду **253**. Наконец, депротонирование катиона **B** даёт дибромид **254**. Остальные два продукта возникают по иным механизмам: соединение **255** образуется в результате простого *транс*-раскрытия бромониевого иона **A**, в то время как соседнее участие атома брома при мостиковом атоме углерода в ионе **D** приводит к формированию промежуточного четырехчленного бромониевого иона **E**, раскрытие которого дает продукт *цис*-присоединения **256** (схема 1.3.23).

Схема 1.3.23



Таким образом, перегруппировка Вагнера-Меервейна в соединениях бицикло[2.2.1]гептанового ряда представляет собой эффективный инструмент скелетной трансформации, позволяющий получать разнообразные каркасные структуры. Ключевыми факторами, определяющими протекание перегруппировки,

являются природа заместителей в бициклическом каркасе и тип используемого катализатора или реагента. Показано, что наличие *гем*-диметильной группы при C7 способствует стабилизации карбокатионных интермедиатов и реализации классического пути перегруппировки, тогда как ее отсутствие может приводить к альтернативным направлениям реакции. Разработанные методы находят применение в синтезе природных соединений и функционализированных производных, представляющих интерес для медицинской химии.

Проведённый анализ литературных данных позволяет сформулировать несколько целей исследования. Реакция Бухнера-Курциуса-Шлоттербека, являясь эффективным инструментом расширения цикла циклических кетонов, практически не изучена для монотерпеноидных кетонов, что делает актуальным исследование её применимости к данному классу соединений. Бицикло[3.2.1]октановый каркас широко распространён среди природных соединений, и для его построения предложено множество подходов, однако метод расширения цикла исходных бицикло[2.2.1]гептанов до сих пор не привлекал внимания синтетиков, что определяет необходимость разработки соответствующей методологии. Перегруппировка Вагнера-Меервейна, известная уже более века, остаётся мощным и востребованным инструментом направленной структурной перестройки молекул, что подтверждается её активным использованием в современном органическом синтезе. Таким образом, настоящая работа направлена на получение бицикло[3.2.1]октановых систем из кетонов норборнанового ряда с помощью реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека и последующее исследование их свойств, в том числе перегруппировки Вагнера-Меервейна из бицикло[3.2.1]октанового остова в бицикло[2.2.2]октановый.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ¹

2.1 Гомологизация кетонов норборнанового ряда [164, 165]

Анализ литературных данных выявил единичные примеры гомологизации кетонов норборнанового ряда, которые либо сопровождаются использованием токсичного диазометана, либо характеризуются низкими выходами целевых продуктов [67–70]. В связи с этим мы задались целью исследовать поведение некоторых кетонов норборнанового ряда в реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека, в частности камфоры ((±)- и (+)-**1**), 10-камфорсульфоновой кислоты ((±)-**13**), кетопиновой кислоты ((±)-**14**), камфорхинона ((±)-**19**), а также продемонстрировать возможность гомологизации изокамфанона (±)-**23** (рисунок 1).

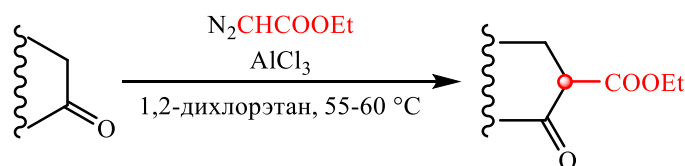


Рисунок 1.

Расширение цикла мостиковых и циклических кетонов посредством реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека является мощным подходом к диверсификации молекулярных структур. Диазоалканы с α-электроноакцепторными группами, такие как α-диазофосфонаты, α-диазосульфоны и α-диазоэфиры, обеспечивают не только повышенную безопасность проведения синтеза, но и более высокую селективность по сравнению с диазометаном. Использование перечисленных реагентов приводит к образованию кетонов с α-функциональной группой и СН-кислотным центром [38, 166–172]. Наиболее синтетически доступным и безопасным реагентом для реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека является этилдиазоацетат, который способен превращать циклические кетоны в соответствующие β-кетоефиры [173]. Наличие алкоксикарбонильной группы

¹Нумерация соединений и рисунков в обсуждении результатов начинается с единицы и не совпадает с нумерацией в обзоре литературы

может быть использовано для различных трансформаций углеродного скелета, например, для образования новых связей C–C, C–X, перегруппировок, модификации или удаления этой группы [174–180].

Использование кислоты Льюиса является важным фактором для успешного проведения реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека, поскольку этилдиазоацетат характеризуется пониженной реакционной способностью по сравнению с диазометаном. При выборе кислоты Льюиса мы опирались на ранее проведенные исследования по расширению цикла адамантанона с 4 экв. этилдиазоацетата, где использование 1 экв. AlCl_3 показало наилучшие результаты [181]. Кроме того, AlCl_3 характеризуется коммерческой доступностью, низкой стоимостью и простотой удаления на стадии водной обработки реакционной смеси. Приведенный в литературе пример использования $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ для активации камфоры ((±)-**1**) оказался недостаточно удачным, поскольку приводил к низкой конверсии исходного соединения и действовал преимущественно по механизму алкилирования, а не каталитического расширения цикла [69].

Наличие двух геминальных метильных групп у мостикового атома и метильной группы в узловом положении, экранирующих карбонильную группу, обуславливает пониженную реакционную способность камфоры (**1**) и зачастую требует добавления избытка реагентов, в связи с чем на первом этапе работы (±)-**1** вводили в реакцию с 5 экв. этилдиазоацетата в присутствии 1.2 экв. AlCl_3 в 1,2-дихлорэтаноле при 55–60 °C (схема 2.1.1). Нами было зафиксировано образование трёх продуктов реакции **2–4**, одним из которых оказался этиловый эфир енола **3**, о котором было сообщено ранее (таблица 1, строка 1). В этих условиях основным продуктом реакции оказался эфир енола **4**, а ожидаемый β-кетозфир **5** или **6** не был обнаружен даже в следовых количествах.

Схема 2.1.1

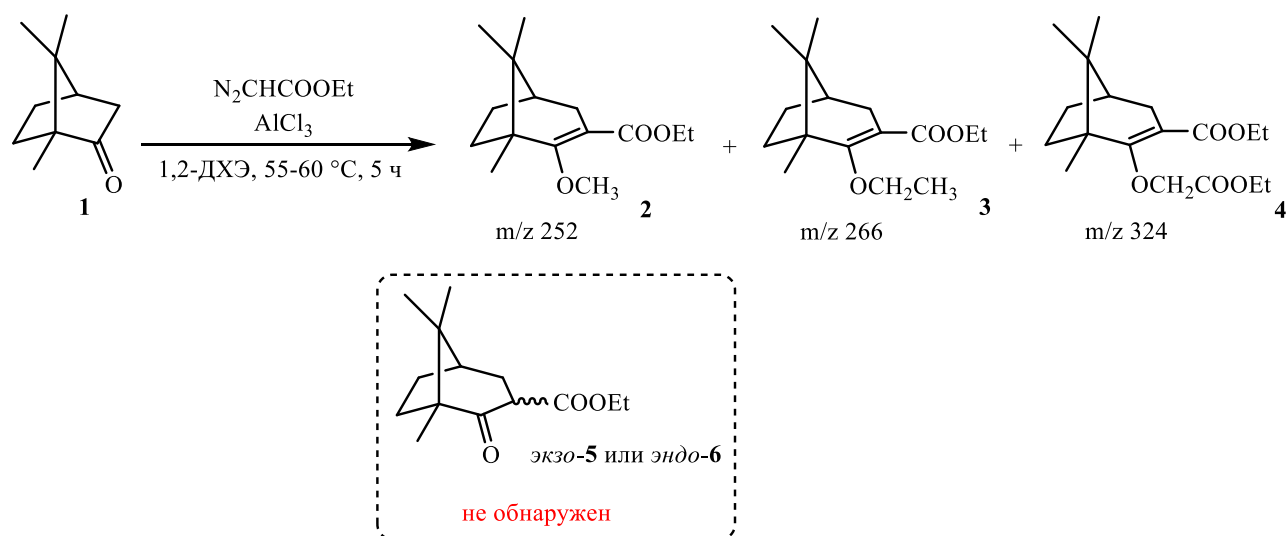


Таблица 1. Оптимизация метода синтеза эфира енола 4

п	количество эквивалентов N ₂ CHCOOEt	выход, %		
		2	3	4
1*	5	15	35	50
2*	8	14	22	64
3**	6	13	21	66
3.1***		—	15	40

*Выходы продуктов 2–4 по данным ГХ-МС;

**Выходы продуктов 2–4 по данным ГХ-МС при использовании дополнительно очищенного AlCl₃;

***Выход продукта 3 после вакуумной перегонки и колоночной хроматографии, выход продукта 4 после вакуумной перегонки и перекристаллизации

Последующие эксперименты, направленные на увеличение содержания 4 и снижение доли 2 и 3 в реакционной смеси, были проведены при использовании большего избытка этилдиазоацетата. Действительно, добавление 8 экв. этилдиазоацетата увеличило долю эфира енола 4 до 64% (строка 2). Однако на этом этапе мы столкнулись с образованием ряда трудноотделяемых высокополярных побочных продуктов, среди которых удалось идентифицировать только гомокамфору (9). Очистка коммерческого AlCl₃ возгонкой позволила снизить требуемое количество этилдиазоацетата до 6 экв. и получить смесь, состоящую только из целевых продуктов 2–4 (строка 3). Это обеспечило полное избавление от нежелательных примесей и упростило выделение и очистку основного продукта 4. Разделение смеси эфиров енола 2–4 проводилось вакуумной перегонкой (2×10⁻² мм. рт. ст.), в ходе которой удалось отделить 4 от смеси

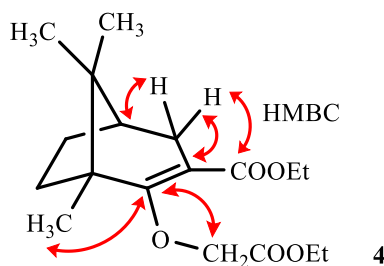
метилового **2** и этилового **3** эфиров енола. Дополнительная перекристаллизация основной фракции позволила получить продукт **4** с выходом 40%. Дальнейшее разделение смеси метилового **2** и этилового **3** эфиров было затруднено. Методом колоночной хроматографии удалось выделить только этиловый эфир **3** с выходом 15% (строка 3.1).

Попытки использовать более слабые кислоты Льюиса, такие как AgOTf, Al(Oi-Pr)₃, CeCl₃, ZnCl₂ и InCl₃ не увенчались успехом, в неизменном виде был выделен исходный кетон **1**. Применение Sc(OTf)₃ и FeCl₃ оказалось более удачным, однако приводило к низкой конверсии камфоры (**1**), не более 10% по данным ГХ-МС.

В спектре ¹³C ЯМР для этилового эфира **3** сигналы атомов углерода кратной связи регистрируются при 108.4 и 170.9 м.д., сигнал атома углерода этоксикарбонильной группы резонирует при 167.7 м.д. Сигналы метиленовых атомов углерода, соответствующие фрагментам CH₂–O, наблюдаются при 60.0 и 70.4 м.д.

Структура продукта **4** подтверждается присутствием в ¹H ЯМР спектре сигналов диастереотопных протонов метиленовой группы этоксикарбонилметильного фрагмента в виде двух дублетов при 4.33 и 4.57 м.д. с КССВ ²J = 15.6 Гц. Спектр ¹³C ЯМР характеризуется наличием двух сигналов атомов углерода этоксикарбонильных групп при 169.1 и 170.6 м.д., а также четвертичных атомов углерода при 109.2 и 167.0 м.д. Соотнесение сигналов было проведено с помощью двумерных экспериментов ¹H-¹³C HMBC и HMQC (схема 2.1.2).

Схема 2.1.2

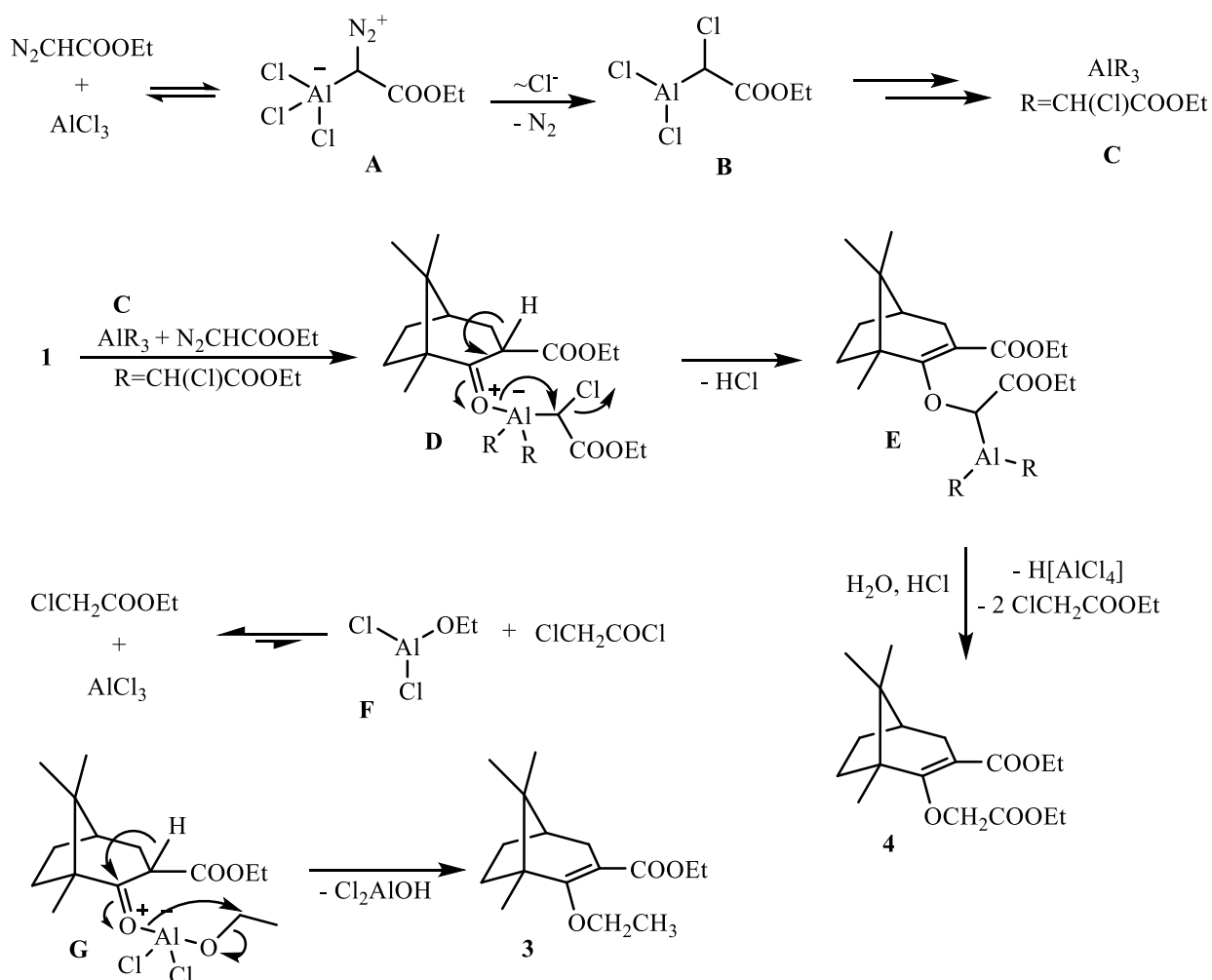


Для выяснения причин образования эфиров енола **2–4** β -кетоефиры **5** или **6**, синтез которых показан на схемах 2.1.5 и 2.1.7, были обработаны этилдиазоацетатом или этилхлорацетатом как в присутствии, так и в отсутствие AlCl_3 . Однако ни в одном случае протекания реакции не наблюдалось. Это натолкнуло нас на мысль о том, что, вероятно, реальным промотором гомологизации является не сам AlCl_3 , а комплекс Al(III) , который образуется *in situ* с избытком этилдиазоацетата. В этом случае образование эфиров енола может происходить в координационной сфере алюминия, что объясняет невозможность синтеза **2–4** с использованием β -кетоефиров **5** или **6**, а также необходимость дополнительного избытка этилдиазоацетата в его реакции с камфорой (**1**). Мысль об участии в реакции модифицированного катализатора Al(III) подкрепляется и некоторыми другими дополнительными факторами. Во-первых, обработка реакционной смеси HCl на этапе выделения не приводила к выделению N_2 . Это позволяет предположить, что этилдиазоацетат в конечной смеси отсутствовал и был полностью израсходован в ходе реакции. Во-вторых, образование **2** и **3** фиксируется только после добавления по крайней мере 3 экв. этилдиазоацетата.

В литературе представлены исследования разложения диазосоединений в присутствии кислот Льюиса [182], однако информация о структурах промежуточных частиц, переходных состояний и комплексов, участвующих в реакции этилдиазоацетата и AlCl_3 , отсутствует. В ходе реакции между этилдиазоацетатом и AlCl_3 возможно образование соединения **C**, которое, как ожидается, не только катализирует расширение цикла камфоры (**1**), но и приводит к образованию эфира енола **4** (схема 2.1.3). Эта реакция, вероятно, протекает через внутримолекулярное или межмолекулярное нуклеофильное замещение хлора в интермедиате **D**. Существование карбеновых комплексов Al(III) было описано ранее [183], и предложенный катализатор Al(III) **C**, возможно, имеет нечто общее с такими комплексами. Хлорэтоксид алюминия(III) **F** может выступать в качестве донора этильной группы в процессе образования продукта **3**. Очевидных источников метильной группы нет, но метиловый эфир **2** мог образовываться в

ходе окислительно-восстановительного процесса с участием некоторых из предполагаемых каталитических частиц.

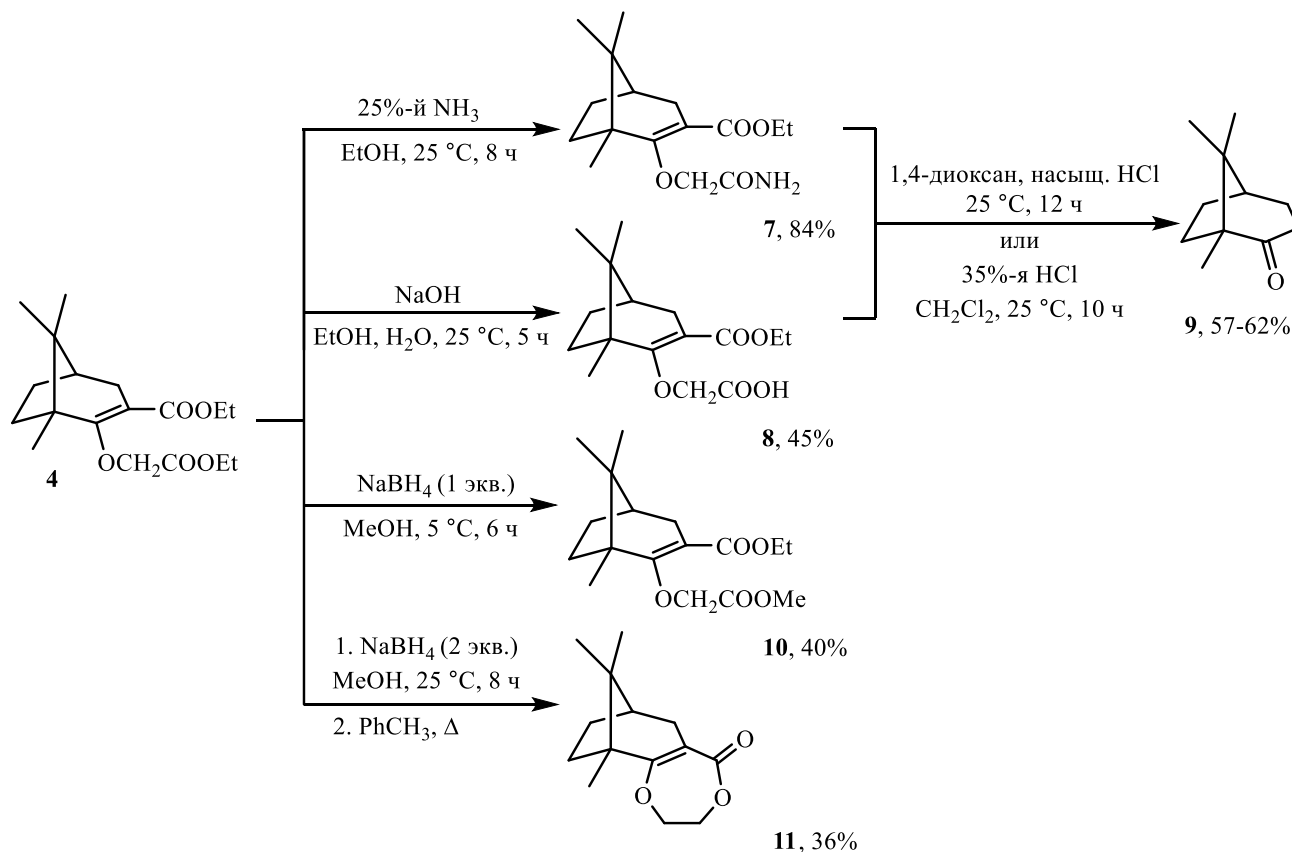
Схема 2.1.3



Поскольку в условиях реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека напрямую получить β -кетозэфир **5** или **6** не удалось, мы задались целью синтезировать его из основного продукта гомологизации, эфира енола **4**, в реакциях с различными нуклеофильными реагентами (схема 2.1.4). Предположительно, такой подход поможет избежать образования побочных продуктов, включая этилхлорацетат. При обработке эфира енола **4** 25%-ным водным раствором аммиака в этаноле был выделен продукт аммонолиза **7** с выходом 84%. Гидролиз **4** под действием NaOH в 75%-ном этаноле давал продукт **8** с выходом 45%. Дальнейшая обработка амида **7** и кислоты **8** 1,4-диоксаном, насыщенным HCl , приводила только к гоокамфоре (**9**) с выходом 62% и 57% соответственно. Интересно, что взаимодействие эфира енола **4** с 1 экв. NaBH_4 в метаноле приводило к формальной перегидризации этилового

эфира в метиловый **10**, тогда как обработка **4** MeONa не давала такого продукта. Использование двукратного избытка NaBH₄ приводило к восстановлению гликолятного фрагмента с образованием диоксепинона **11** с выходом 36%.

Схема 2.1.4



В ¹H ЯМР спектре метилового эфира **10** присутствует сигнал атомов водорода метильной группы в виде синглета при 3.77 м.д., в ¹³C ЯМР спектре – сигнал атома углерода метоксикарбонильной группы при 166.9 м.д. Наличие двух соседних метиленовых звеньев в диоксепиноне **11** подтверждается присутствием сигналов атомов водорода в виде мультиплета при 4.25–4.42 м.д. в ¹H ЯМР спектре, а также сигналов атомов углерода при 66.0 и 71.1 м.д. в ¹³C ЯМР спектре.

После неудачных попыток расщепления эфира енола **4** нуклеофильными агентами мы перешли к использованию кислот для этой цели (схема 2.1.5). Обработка соединения **4** 35%-й HCl, или 1,4-диоксаном, насыщенным HCl, или трифторуксусной кислотой приводила к образованию экзо-β-кетоефира **5** с удовлетворительными выходами (47–57%), а также значительных количеств гомакамфоры (**9**) и этилхлорацетата при использовании первых двух реагентов

(таблица 2, строки 1–3). Наиболее эффективным реагентом для расщепления эфира енола **4** оказалась 93%-я H_2SO_4 , которая позволила выделить соединение **5** в виде *экзо*-изомера с выходом 92% без дополнительной очистки (строка 4).

Схема 2.1.5

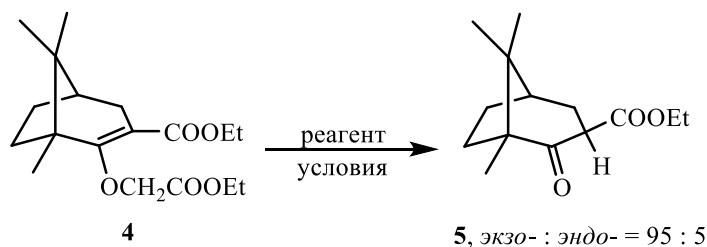


Таблица 2. Оптимизация метода синтеза *экзо*- β -кетозэфира **5**

п	реагент/условия	выход <i>экзо</i> - 5 , %**	содержание 9 , %***
1*	35%-я $\text{HCl}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 15 °С, 3 ч	52	44
2*	1,4-Диоксан, насыщ. $\text{HCl}/25$ °С, 2 ч	57	42
3	$\text{CF}_3\text{COOH}/15$ °С, 2 ч	47	53
4	93%-я $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0 °С, 3 ч	92	5

*Наблюдалось образование побочного этилхлорацетата;

**Препаративный выход;

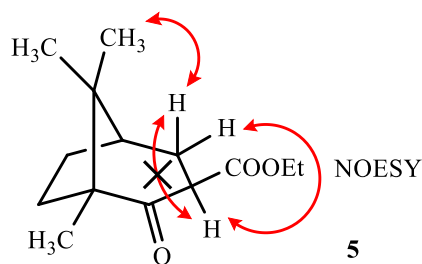
***По данным ГХ-МС

Для объяснения причин исключительного образования *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (**5**) в кислой среде был выполнен квантово-химический расчёт относительной стабильности изомеров *экзо*-**5** и *эндо*-**6** в рамках теории функционала плотности. Поскольку прямое моделирование концентрированной серной кислоты методами DFT с континуальными моделями растворителя затруднено, для сравнительной оценки расчёт проводили для ТГФ в качестве среды с использованием гибридного функционала B3LYP и базисного набора aug-cc-pVDZ в рамках модели CPCM. Результаты показали, что *экзо*-изомер **5** стабильнее *эндо*-изомера **6** на 8.47 кДж/моль. Обе структуры являются истинными минимумами. Расчётная равновесная смесь содержит ~97% *экзо*-изомера **5** и ~3% *эндо*-изомера **6**. Таким образом, в приближении ТГФ расчёт предсказывает термодинамическое предпочтение *экзо*-конфигурации, что согласуется с экспериментальным

наблюдением – в кислой среде образуется только *экзо*- β -кетоефир **5** как более стабильный продукт.

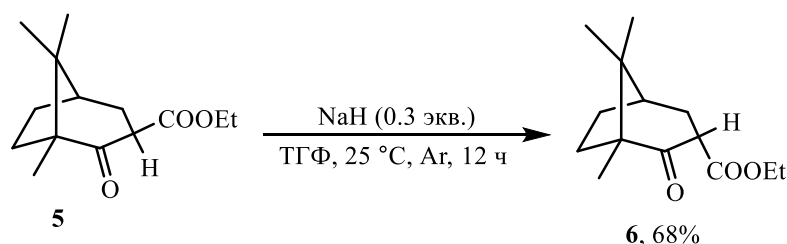
В ^1H ЯМР спектре *экзо*-кетоефира **5** протон метинового фрагмента обнаруживается при 2.80–2.85 м.д. в виде мультиплета. В ^{13}C ЯМР спектре сигналы карбонильного атома углерода и третичного атома углерода, связанного со сложноэфирной группой, резонируют при 212.8 и 49.7 м.д. соответственно. Конфигурация сложноэфирной группы в *экзо*-положении соединения **5** была определена двумерным экспериментом ^1H - ^1H NOESY. Соотнесение сигналов было проведено с помощью двумерных экспериментов ^1H - ^{13}C HMBC и HMQC (схема 2.1.6).

Схема 2.1.6



Примечательно, что обработка *экзо*-**5** 0.3 экв. NaH в течение 12 ч в абсолютном ТГФ давала *эндо*-кетоефир **6** с выходом 68%, при этом превращения *экзо*-**5** в *эндо*-**6** в среде H_2SO_4 не происходило, а наблюдался лишь гидролиз до гомокамфоры (**9**) (схема 2.1.7).

Схема 2.1.7



Таким образом, 0.3 экв. NaH приводит к частичному переводу *экзо*-**5** в енолят, вследствие чего устанавливается равновесие между **5** и **6**. Несмотря на меньшую термодинамическую стабильность *эндо*-**6**, скорость его депротонирования, вероятно, многократно ниже таковой для *экзо*-**5**. Это может быть обусловлено как меньшей стерической доступностью протона в α -положении

6 для атаки основания, так и неблагоприятными стереоэлектронными факторами. Согласно принципу [184], эффективное депротонирование требует ортогональной ориентации разрываемой С–Н связи относительно плоскости карбонильной группы. Для оптимизированной структуры *экзо-5* рассчитанный торсионный угол составляет 101.3° , что близко к оптимальному значению 90° и обеспечивает хорошее перекрывание σ -орбитали С–Н с π^* -орбиталью С=О. В *эндо-6* этот же угол равен 24.6° , что указывает на почти копланарное расположение С–Н связи относительно карбонильной группы, при котором эффективное σ – π^* перекрывание затруднено (рисунок 2).

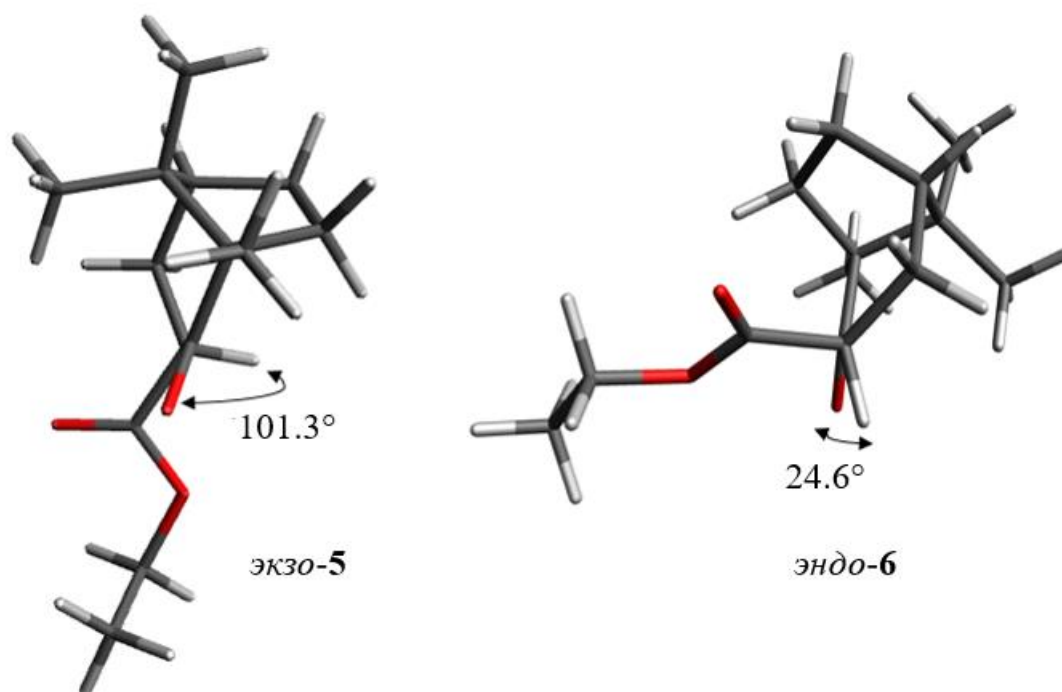
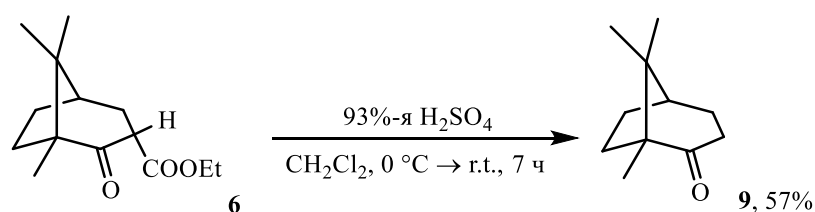


Рисунок 2.

Отсутствие свидетельств обратной эписмеризации *эндо-6* в 93%-ой H_2SO_4 может быть связано с значительно большей скоростью гидролиза *эндо*-кетозэфира **6** до гомакамфоры (**9**) в этих условиях (схема 2.1.8).

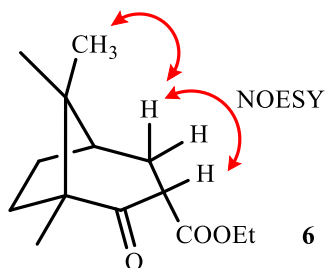
Схема 2.1.8



Согласно данным ЯМР, как *экзо-5*, так и *эндо-6* в растворе CDCl_3 или DMSO-d_6 существуют исключительно в кетонной форме, которая не подвергается таутомеризации в енольную форму со временем или в присутствии кислот, например, TFA-d_1 или D_2SO_4 . Этот факт нетипичен для большинства енолизируемых β -кетозэфиров.

В ^1H ЯМР спектре *эндо*-кетозэфира **6** протон метиновой группы резонирует при 2.96–3.00 м.д. в виде мультиплета. В ^{13}C ЯМР спектре сигналы карбонильного атома углерода и третичного атома углерода, связанного со сложноэфирной группой, обнаруживаются при 212.5 и 51.5 м.д. соответственно. Конфигурация сложноэфирной группы в *экзо*-положении соединения **5** была определена двумерным экспериментом ^1H - ^1H NOESY. Соотнесение сигналов было проведено с помощью двумерных экспериментов ^1H - ^{13}C HMBC и HMQC (схема 2.1.9).

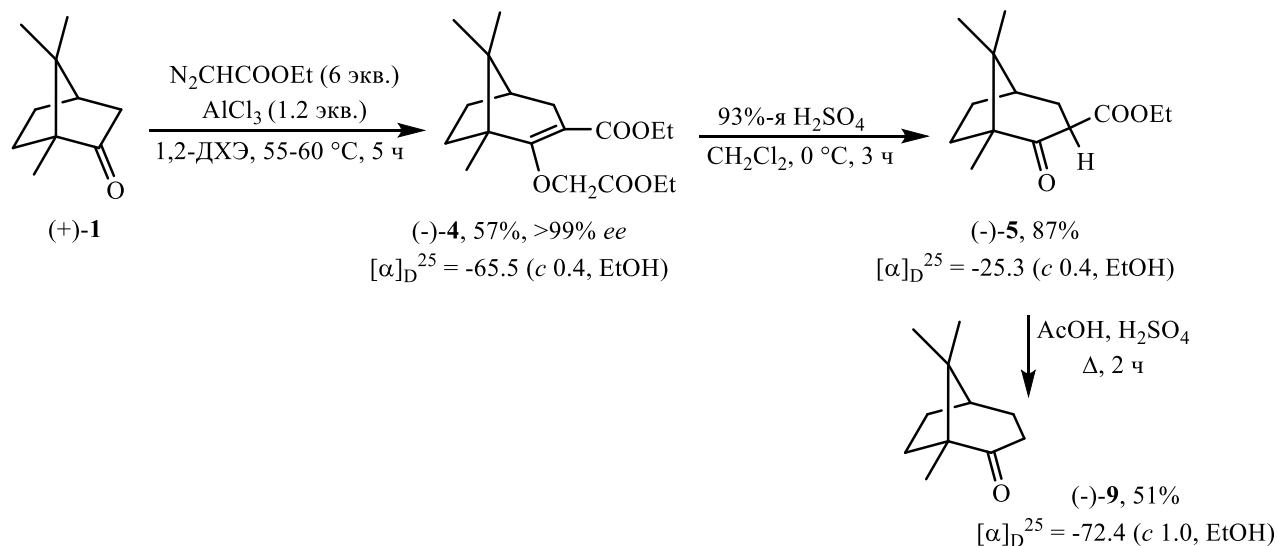
Схема 2.1.9



Наблюдаемая региоселективность при гомологизации камфоры (((±)-**1**) позволила применить данный подход к нерацемической камфоре ((+)-**1**) (схема 2.1.10). Расширение цикла (+)-**1** проводилось в ранее оптимизированных условиях под действием 6 экв. этилдиазоацетата и 1.2 экв. AlCl_3 . В результате был выделен эфир енола (–)-**4** с выходом 57% и энантиомерным избытком >99%, из которого без потери энантиомерной чистоты последовательно были получены *экзо*-кетозэфир (–)-**5** и гомокамфора ((–)-**9**). В ходе реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека (+)-камфоры ((+)-**1**) новые стереоцентры не создаются, следовательно, абсолютная конфигурация гомокамфоры ((–)-**9**) соответствует *R*-конфигурации исходной *R*-камфоры (**1**). В ходе гидролиза эфира енола (–)-**4** до *экзо*-кетозэфира (–)-**5** возможно образование двух диастереомеров. Всю последовательность превращения камфоры ((+)-**1**) в *экзо*-кетозэфир (–)-**5** можно рассматривать как диастереоселективную

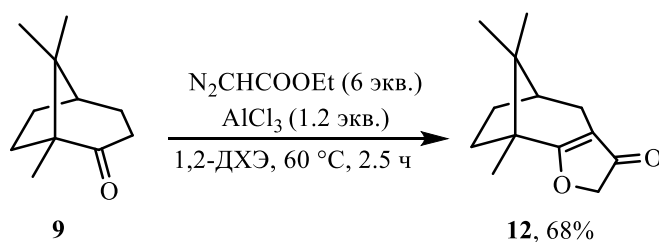
благодаря устойчивости экзо-кетоефира (–)-**5** в кислой среде. Кроме того, α-модификации (–)-**5** в ряде случаев могут протекать диастереоселективно, что позволяет осуществлять C–H функционализацию по C3-стереоцентру. Это указывает на применимость данного метода для синтеза нерацемических соединений на основе хиральных строительных блоков, например, терпеноидов [5].

Схема 2.1.10



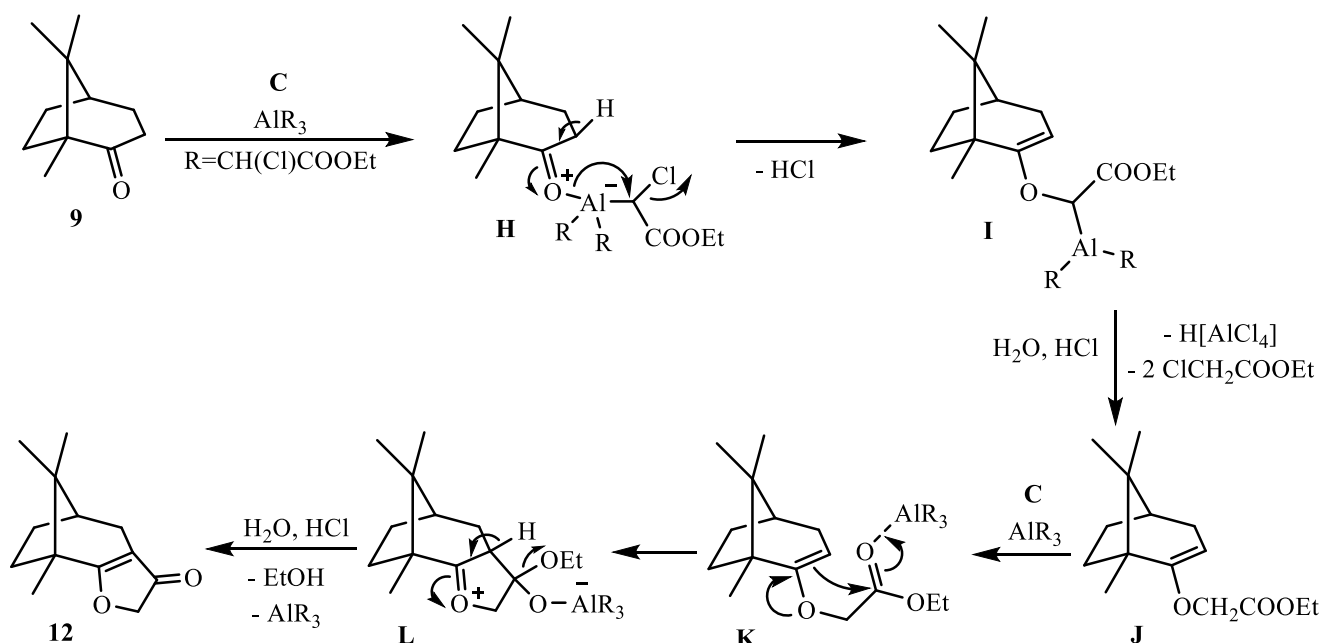
Успех в проведении реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека для камфоры ((±)- и (+)-**1**) открыл путь к ее менее доступному гомологу – гомокамфоре ((±)- и (–)-**9**) [185–187]. Это побудило нас исследовать поведение гомокамфоры ((±)-**9**) в реакции с 6 экв. этилдиазоацетата в присутствии 1.2 экв. AlCl_3 (схема 2.1.11). Однако ожидаемых продуктов гомологизации бицикло[3.2.1]октанового остова не было обнаружено. С выходом 68% нами был выделен единственный продукт реакции – дигидрофуранон **12**. Структура продукта **12** подтверждена присутствием в ^1H ЯМР спектре сигнала протонов метиленовой группы, связанной с атомом кислорода дигидрофуранового цикла, в виде синглета при 4.46 м.д. В ^{13}C ЯМР спектре карбонильный атом углерода резонирует при 201.1 м.д., атомы углерода кратной связи регистрируются при 108.5 и 198.1 м.д., а атом углерода метиленовой группы – при 75.8 м.д.

Схема 2.1.11



По-видимому, образование эфиров енола в AlCl_3 -катализируемой реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека с этилдиазоацетатом является общей особенностью бицикло[3.2.1]октан-2-оновой системы (схема 2.1.12). Предполагаемый механизм реакции включает координацию AlR_3 по атому кислорода карбонильной группы гомокамфоры (9) с образованием интермедиата **Н**. Перегруппировка последнего сопровождается отщеплением HCl и приводит к эфиру енола **И**, который легко гидролизуеться до эфира **Ж**. Наличие реакционноспособной этоксикарбонильной группы способствует координации **С** с образованием интермедиата **К**, циклизация которого с последующим элиминированием молекулы этанола приводит к формированию дигидрофуранового цикла в продукте **12**.

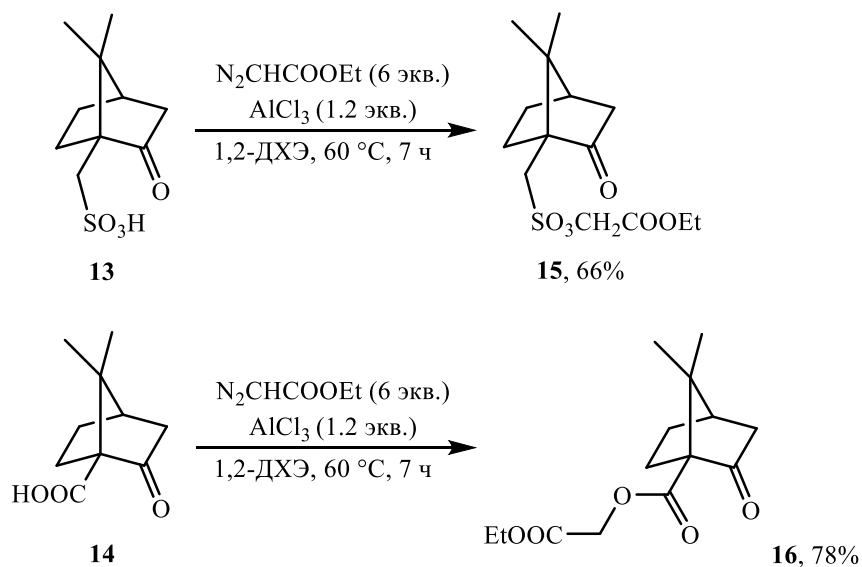
Схема 2.1.12



Подробно исследовав реакцию гомологизации камфоры ((±)- и (+)-**1**), мы перешли к изучению поведения других доступных производных

бицикло[2.2.1]гептан-2-онов в аналогичных условиях. В качестве таких субстратов были выбраны 10-камфорсульфоновая кислота ((±)-**13**) и кетопиновая кислота ((±)-**14**), содержащие дополнительные функциональные группы, которые могут конкурировать с кетонным фрагментом во взаимодействии с этилдиазоацетатом и влиять на направление реакции (схема 2.1.13). В результате обработки кислот **13** и **14** 6 экв. этилдиазоацетата и 1.2 экв. AlCl_3 образование продуктов гомологизации не было зафиксировано. Единственными продуктами превращения оказались эфиры **15** и **16** с выходами 66% и 78% соответственно. В ^1H ЯМР спектре эфира **15** сигналы атомов водорода метиленовой группы проявляются в виде синглета при 4.88 м.д., в случае эфира **16** – в виде двух дублетов при 4.62 и 4.73 м.д. с КССВ $^2J=15.6$ Гц. Спектр ^{13}C ЯМР продуктов **15** и **16** характеризуется наличием сигнала атома углерода этоксикарбонильной группы при 167.3 и 167.7 м.д. соответственно.

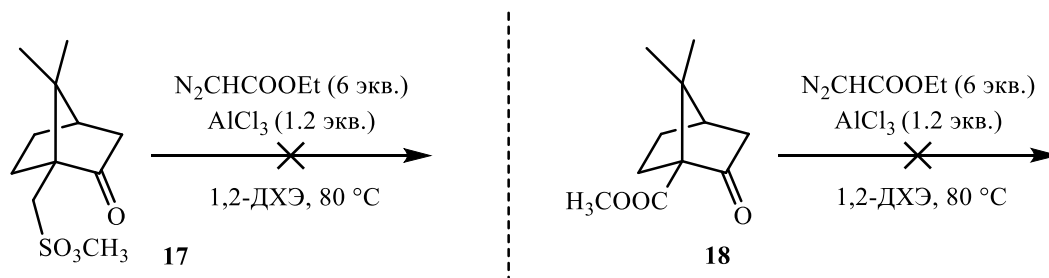
Схема 2.1.13



Отсутствие продуктов гомологизации в случае субстратов ((±)-**13** и ((±)-**14** может быть обусловлено наличием в этих соединениях кислотных центров, что приводит к их быстрому взаимодействию с этилдиазоацетатом, в результате которого образуются эфиры **15** и **16** соответственно. Эта реакция, характерная для диазосоединений, не требует активации AlCl_3 и протекает с высокой скоростью, что делает её доминирующей в условиях эксперимента [188]. Низкая реакционная способность кетонной группы была подтверждена дополнительными

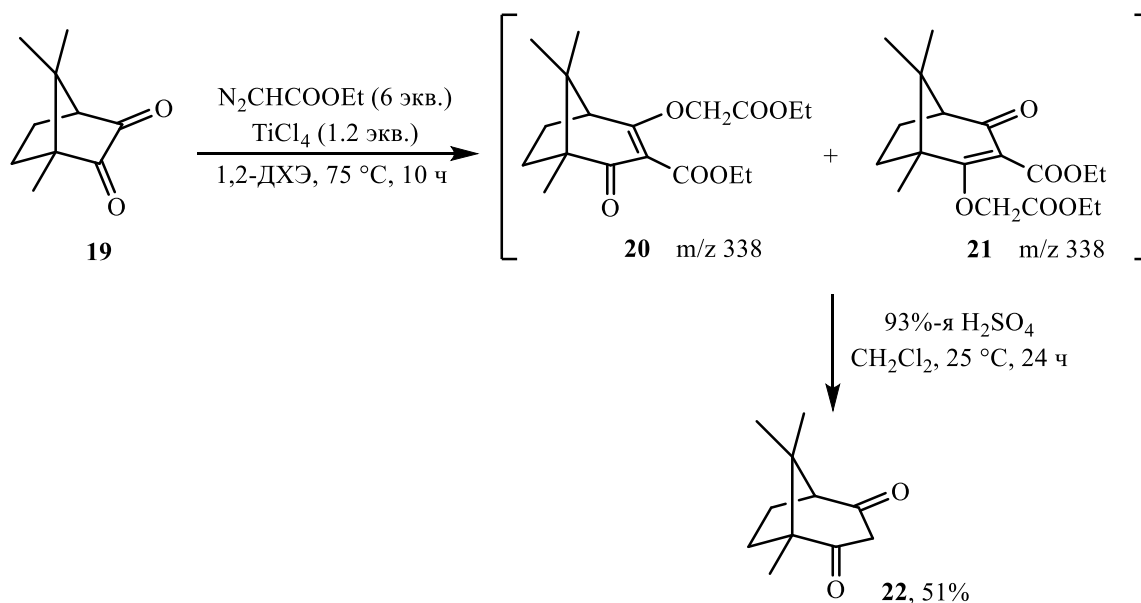
экспериментами, где метиловые эфиры ($\pm$)-**17** и ($\pm$)-**18** вводили в реакцию с этилдиазоацетатом в аналогичных условиях (схема 2.1.14). Образование каких-либо продуктов зафиксировано не было.

Схема 2.1.14



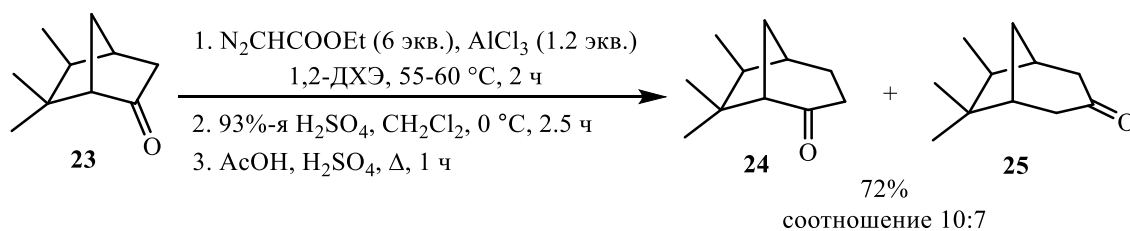
Следующим объектом настоящего исследования стал камфорхинон (($\pm$)-**19**). Благодаря 1,2-дикетонному фрагменту его карбонильные центры более электрофильны, чем в камфоре (**1**), что должно благоприятствовать протеканию гомологизации. Действительно, в литературе показан пример расширения цикла камфорхинона (($\pm$)-**19**) под действием диазометана [67]. Предпринятая попытка гомологизации камфорхинона (($\pm$)-**19**) с использованием 6 экв. этилдиазоацетата под действием 1.2 экв. AlCl_3 в 1,2-дихлорэтане при $55\text{--}60^\circ\text{C}$ не привела к целевому продукту. Реакция протекала с низкой конверсией и приводила к сложной смеси трудноразделимых продуктов. Замена кислоты Льюиса на TiCl_4 позволила добиться полной конверсии соединения ($\pm$)-**19** (схема 2.1.15). Методом ГХ-МС удалось идентифицировать два основных компонента реакции **20** и **21**. Выдерживание сырой реакционной смеси в среде H_2SO_4 при 25°C позволило получить 4-оксогомокамфору (**22**) с выходом 51%. Строение продукта **22** подтверждается присутствием в ^1H ЯМР спектре сигналов двух неэквивалентных атомов водорода в виде отдельных дублетов при 3.43 и 3.04 м.д. с КССВ $^2J=19.2$ Гц. Два карбонильных атома углерода в ^{13}C ЯМР спектре проявляются при 208.4 м.д. и 207.6 м.д. Согласно данным ЯМР, 1,3-дикетон **22** в растворе CDCl_3 или DMSO-d_6 существует только в кетонной форме.

Схема 2.1.15



Изокамфанон (($\pm$)-**23**), в отличие от камфоры (($\pm$)-**1**), характеризуется менее стерически экранированной карбонильной группой, что делает её более реакционноспособной в условиях гомологизации [189]. Следовательно, следует ожидать, что расширение цикла будет протекать неселективно, приводя к смеси изомеров с преобладанием продукта миграции метиленовой группы, поскольку этот путь подчиняется принципу наименьшего движения, согласно которому миграция C3 требует меньшей перестройки скелета по сравнению с миграцией третичного центра C1 [190]. Такой исход реакции уже наблюдался при гомологизации норкамфоры [191, 192]. Взаимодействие изокамфанона (($\pm$)-**23**) с 6 экв. этилдиазоацетата и 1.2 экв. AlCl_3 с последующей обработкой реакционной смеси 93%-й H_2SO_4 подтвердило наше предположение (схема 2.1.16). По данным ЯМР была зафиксирована смесь изомерных β -кетоефиров, присутствующих как в кетонной, так и в енольной форме. Гидролиз и последующее декарбоксилирование этоксикарбонильного фрагмента позволили упростить смесь до соответствующих гомологизированных кетонов **24** и **25** в соотношении 10:7 с общим выходом 72%. Разделить методом колоночной хроматографии изомерные кетоны **24** и **25** не удалось. Многократная перекристаллизация из этанола смеси семикарбазонов кетонов **24** и **25** не позволила достичь полного разделения, однако существенно изменила соотношение продуктов **24** и **25** до 10:3 по данным ^1H ЯМР.

Схема 2.1.16



В результате проведённого исследования установлено, что реакция Бухнера-Курциуса-Шлоттербека с этилдиазоацетатом в присутствии AlCl_3 для камфоры ((±)-1) протекает с участием образующегося *in situ* комплекса алюминия, который и определяет направление процесса. Предложен препаративный метод превращения эфира енола 4 в экзо-β-кетозэфир 5 с высоким выходом, а также показана его эпимеризация в эндо-форму 6. Обнаружено, что для гомокамфоры ((±)-9) расширение цикла не происходит, а реакция завершается образованием дигидрофуранона 12. Продемонстрирована применимость метода к оптически активной камфоре ((+)-1) без потери энантиомерной чистоты. 10-Камфорсульфоновая кислота ((±)-13) и кетопиновая кислота ((±)-14) не вступают в реакцию гомологизации. Для камфорхинона ((±)-19) и изокамфанона ((±)-23) выявлены альтернативные пути трансформации, позволяющие получать полициклический β-дикетон 22, а также смесь гомологизированных кетонов 24 и 25 соответственно. Совокупность полученных данных не только позволяет прогнозировать поведение кетонов норборнанового ряда в условиях реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека, но и открывает доступ к полициклическим β-кетозэфирам 5 и 6, гомокамфоре (9) и β-дикетону 22, изучение химических свойств которых необходимо для создания библиотеки новых соединений с потенциальной биологической активностью.

2.2 Химические свойства экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобикакло[3.2.1]октан-3-карбоксилата

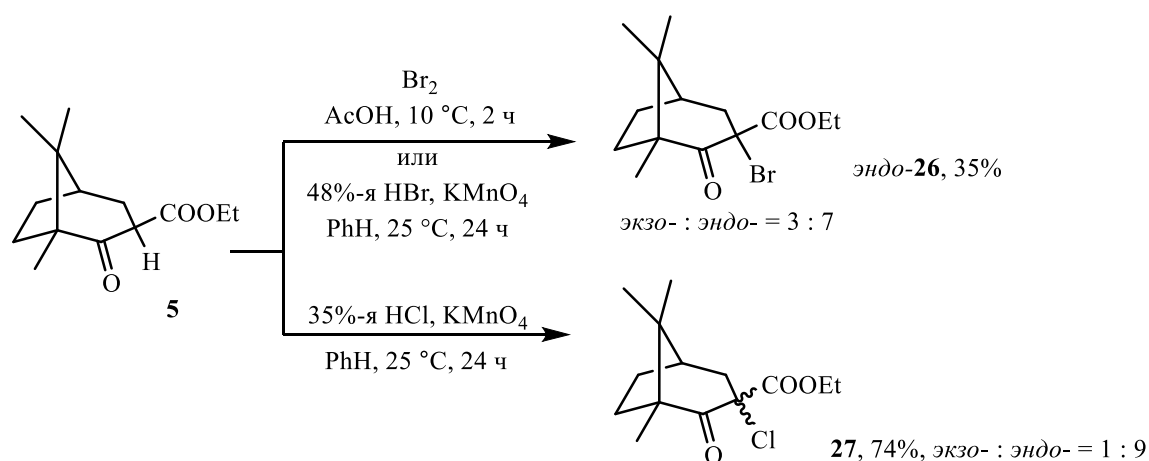
Наличие жёсткого бикакло[3.2.1]октанового остова и активированного CH -кислотного центра в экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобикакло[3.2.1]октан-3-

карбоксилате ((±)-5) делает его привлекательным объектом для изучения химических превращений, характерных для класса β-дикарбонильных соединений. На примере β-кетозэфира (±)-5 будут рассмотрены реакции α-функционализации, окисления, α-алкилирования, а также взаимодействия с нуклеофильными реагентами. Отдельное внимание уделено диастереоселективности рассматриваемых реакций и влиянию конформационных особенностей бицикло[3.2.1]октанового скелета на реакционную способность α-положения β-кетозэфира.

2.2.1 Реакции экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата с гетероатомными электрофильными и нуклеофильными агентами [164]

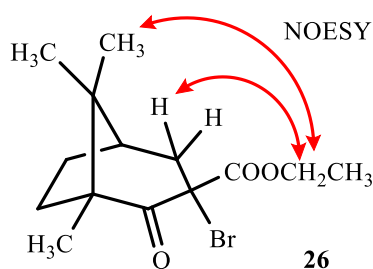
На первом этапе β-кетозэфир **5** вводили в реакцию бромирования под действием Br₂ в AcOH при 10 °С, что привело к смеси экзо- и эндо-бромидов **26** в соотношении 3:7 соответственно по данным ¹H ЯМР с общим выходом 82% (схема 2.2.1.1). Перекристаллизацией смеси изомеров **26** из гексана удалось выделить продукт **26** в эндо-конфигурации с выходом 35%. Аналогичный результат был достигнут при обработке исходного **5** Br₂, генерируемого *in situ* при окислении 48%-й HBr перманганатом калия, при этом смесь экзо- и эндо-бромидов **26** была выделена с выходом 77% без изменения соотношения изомеров.

Схема 2.2.1.1



В ^{13}C ЯМР спектре *эндо*-бромиды **26** четвертичный атом углерода, связанный с атомом брома, резонирует при 60.0 м.д., а в ИК спектре наблюдаются характеристические полосы поглощения валентных колебаний связи C–Br при 656 см^{-1} . Конфигурацию продукта **26** устанавливали с помощью двумерного эксперимента ^1H - ^1H NOESY. Соотнесение сигналов было проведено с помощью двумерных экспериментов ^1H - ^{13}C HMBC и HMQC (схема 2.2.1.2).

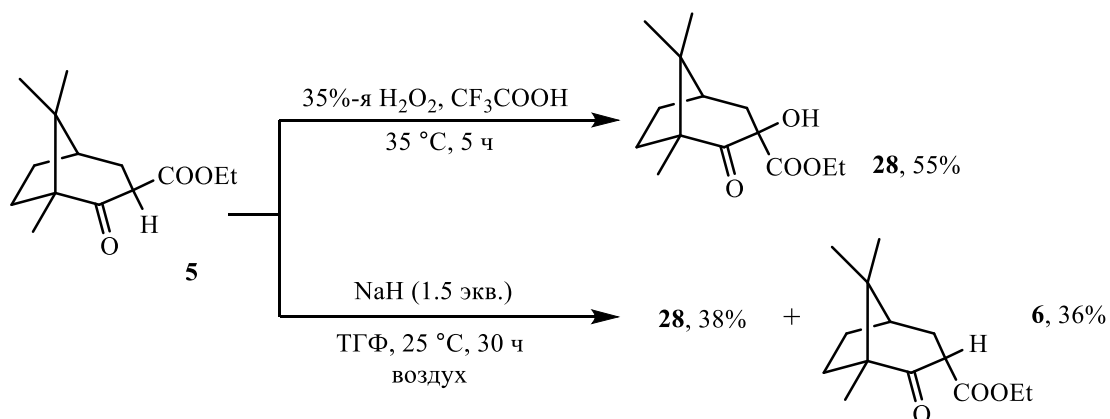
Схема 2.2.1.2



Хлорирование β -кетоефира **5** было проведено при использовании Cl_2 , генерируемого *in situ* при окислении 35%-й HCl перманганатом калия. В этом случае мы столкнулись с образованием смеси *экзо*- и *эндо*-хлоридов **27** в соотношении 1:9 соответственно по данным ^1H ЯМР с общим выходом 74%.

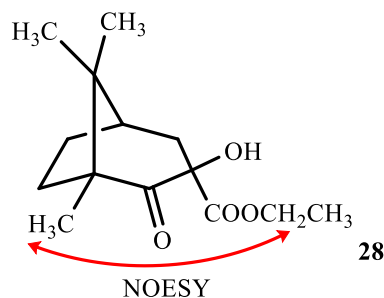
В литературе описаны примеры α -гидроксилирования β -кетоефиров под действием надкислот [193, 194]. Оптимальным реагентом для такого типа превращений была выбрана $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$, генерируемая *in situ* из смеси 35%-й H_2O_2 и CF_3COOH . Продукт **28** выделен с выходом 55% и имеет *экзо*-конфигурацию гидроксильной группы в α -положении. Образование *экзо*-гидрокси- β -кетоефира **28** также было зафиксировано при обработке β -кетоефира **5** 1.5 экв. NaN в растворе ТГФ на воздухе в течение 30 ч. В этих условиях выход продукта **28** составил 38%. Наряду с целевым продуктом методом колоночной хроматографии был выделен *эндо*-кетоефир **6** с выходом 36% (схема 2.2.1.3).

Схема 2.2.1.3



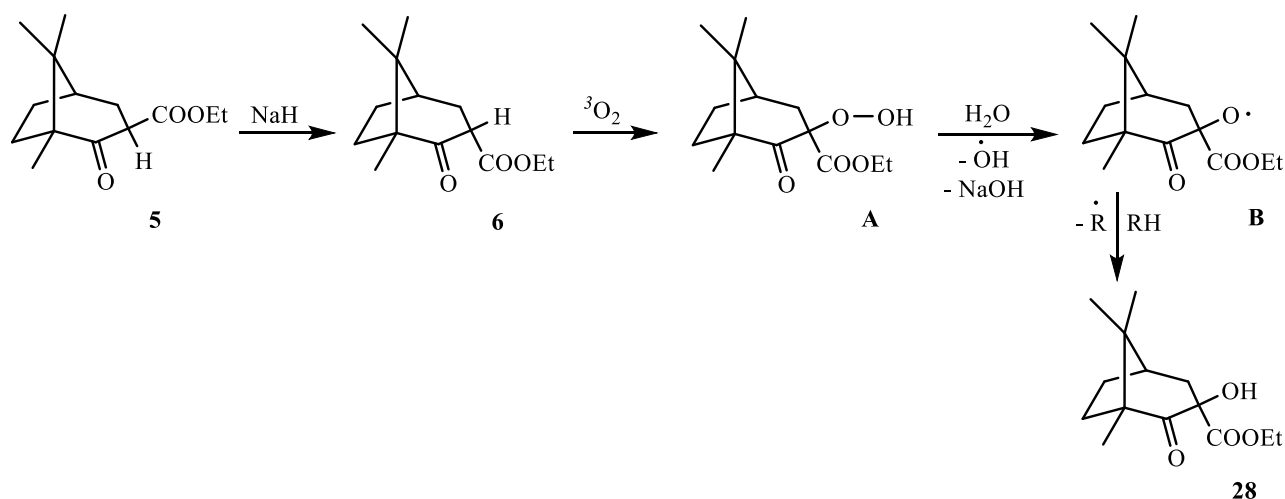
В ^{13}C ЯМР спектре соединения **28** четвертичный атом углерода, связанный с гидроксильной группой, резонирует при 78.2 м.д. Конфигурацию продукта **28** устанавливали с помощью двумерного эксперимента ^1H - ^1H NOESY. Соотнесение сигналов было проведено с помощью двумерных экспериментов ^1H - ^{13}C HMBC и HMQC (схема 2.2.1.4).

Схема 2.2.1.4



Препологаемый механизм реакции включает внедрение молекулы кислорода по C–H связи *эндо*-кетозэфира **6** с образованием гидропероксида **A** (схема 2.2.1.5). Разложение последнего приводит к алкоксильному радикалу **B**, который затем отрывает атом водорода из среды, образуя α -гидрокси- β -кетозэфир **28**.

Схема 2.2.1.5

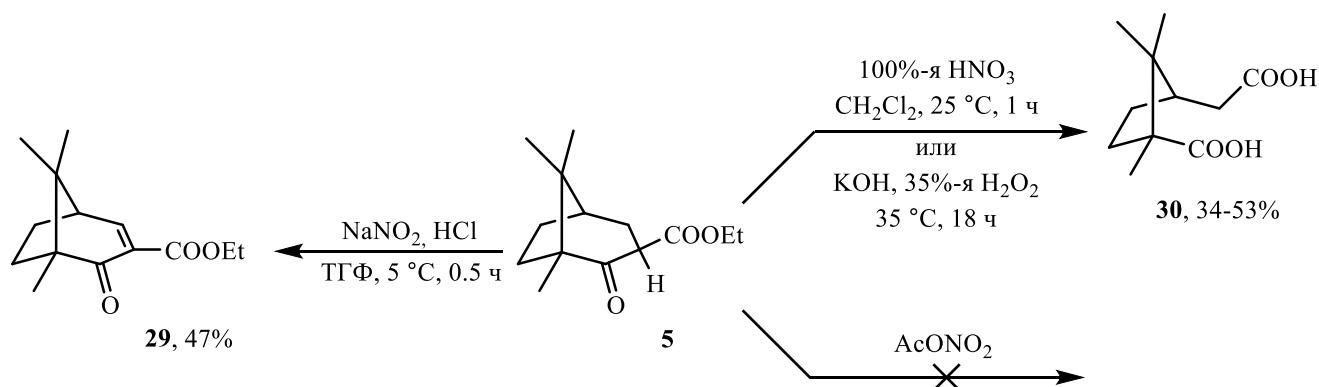


Интересный результат был получен в условиях реакции нитрозирования β-кетозэфира **5** (схема 2.2.1.6). Реакция протекала под действием NaNO_2 и 35%-й HCl в ТГФ и давала алкен **29** с выходом 47%, при этом образованием ожидаемого α-нитрозо- [195] или α-нитроксипроизводного [181] не было обнаружено. Пытаясь объяснить легкое получение алкена **29**, мы обрабатывали α-галогенпроизводные **26** и **27** $t\text{-BuOK}$ в $t\text{-BuOH}$ или ДМСО, однако по данным ГХ-МС во всех случаях наряду с алкеном **29** наблюдалась смесь неидентифицированных продуктов. Это может быть связано с разным поведением *экзо*- и *эндо*-изомеров **26** и **27** в ходе реакции элиминирования: один из них быстро превращался в алкен **29**, а другой медленно давал сложную смесь. Образование алкена **29**, по-видимому, происходит за счет *эндо*-нитрозирования соединения **5** с последующим элиминированием α-нитрозогруппы по механизму E2. Структура продукта **29** подтверждается присутствием в ^1H ЯМР спектре сигнала атома водорода при кратной связи в виде дублета при 7.80 м.д. с КССВ $^3J = 7.6$ Гц. Спектр ^{13}C ЯМР характеризуется наличием двух сигналов атомов углерода кратной связи при 130.2 и 159.1 м.д. В ИК спектре наблюдается полоса поглощения $\text{C}=\text{C}$ связи в области 1655 см^{-1} .

Удивительно, но реакция β-кетозэфира **5** с 100%-й HNO_3 [181] или со смесью HNO_3 и H_2SO_4 [196] требует жестких условий. Более того, мы не обнаружили никаких продуктов нитрования, вместо этого была выделена гомакамфорная кислота (**30**) с выходом 34% (схема 2.2.1.6) [197]. Взаимодействие соединения **5** с

AcONO₂ также приводило к сложной смеси продуктов без образования каких-либо нитропроизводных. Другой подход к получению дикарбоновой кислоты **30** включал окисление **5** в щелочной среде в присутствии 35%-й H₂O₂. В этих условиях удалось повысить выход соединения **30** до 53%. Спектр ¹³C ЯМР продукта **30** характеризуется наличием сигналов атомов углерода карбоксильной группы при 174.4 и 177.4 м.д. В ИК спектре присутствуют характеристические полосы поглощения при 1684 и 1695 см⁻¹, которые соответствуют валентным колебаниям C=O связи карбоксильной группы.

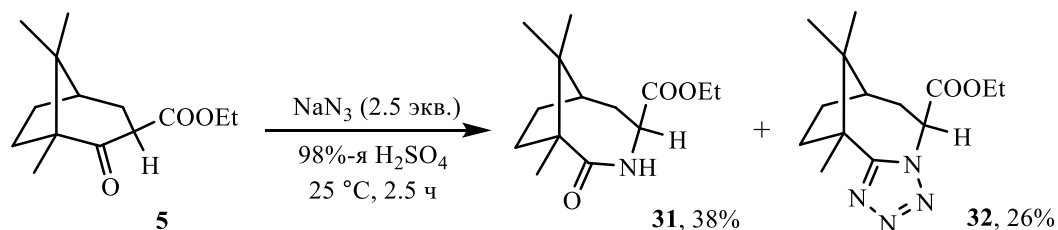
Схема 2.2.1.6



В отличие от рассмотренных выше превращений, затрагивающих СН-кислотный центр β-кетоефира **5**, реакции по карбонильной группе открывают иные синтетические возможности, в частности, подходы к гетероциклическим производным. Для модификации карбонильного фрагмента в качестве одного из методов была выбрана реакция Шмидта. Наиболее распространённый вариант реакции Шмидта – это реакция кетонов с азотистоводородной кислотой, приводящая к образованию амидов. Реакция требует использования сильной протонной кислоты для повышения реакционной способности карбонильной группы [198]. В случае β-кетоефира **5** реакцию проводили под действием 2.5 экв. NaN₃ в среде 98%-й H₂SO₄ (схема 2.2.1.7). Использование избытка NaN₃ позволило добиться полной конверсии исходного **5**, однако привело к сложной смеси продуктов, среди которых удалось выделить и идентифицировать лактам **31** и тетразол **32** с экзо-ориентацией этоксикарбонильной группы для обоих продуктов.

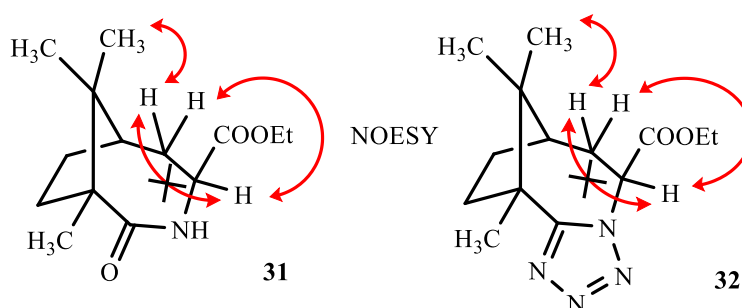
Образование тетразола **32** в реакции Шмидта является закономерным следствием использования избытка NaN_3 в сильноокислой среде [199, 200].

Схема 2.2.1.7



В ^1H ЯМР спектре лактама **31** присутствует сигнал при 6.24 м.д. в виде уширенного синглета, что соответствует протону при атоме азота. В ^{13}C ЯМР спектре сигнал карбонильного атома углерода, связанного с атомом азота, резонирует при 177.9 м.д. В ИК спектре наблюдаются характеристические полосы поглощения при 1649 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям карбонильной группы в лактамах, а также интенсивная полоса поглощения связи $\text{N}-\text{H}$ при 3381 см^{-1} . Строение тетразола **32** подтверждено наличием в спектре ^{13}C ЯМР сигнала атома углерода этоксикарбонильной группы при 167.0 м.д., а также четвертичного атома углерода связи $\text{C}=\text{N}$ при 161.9 м.д. Структуры лактама **31** и тетразола **32** были установлены с помощью совокупности данных двумерных экспериментов ^1H - ^{13}C HMQC, HMBC, ^1H - ^1H COSY, NOESY (схема 2.2.1.8).

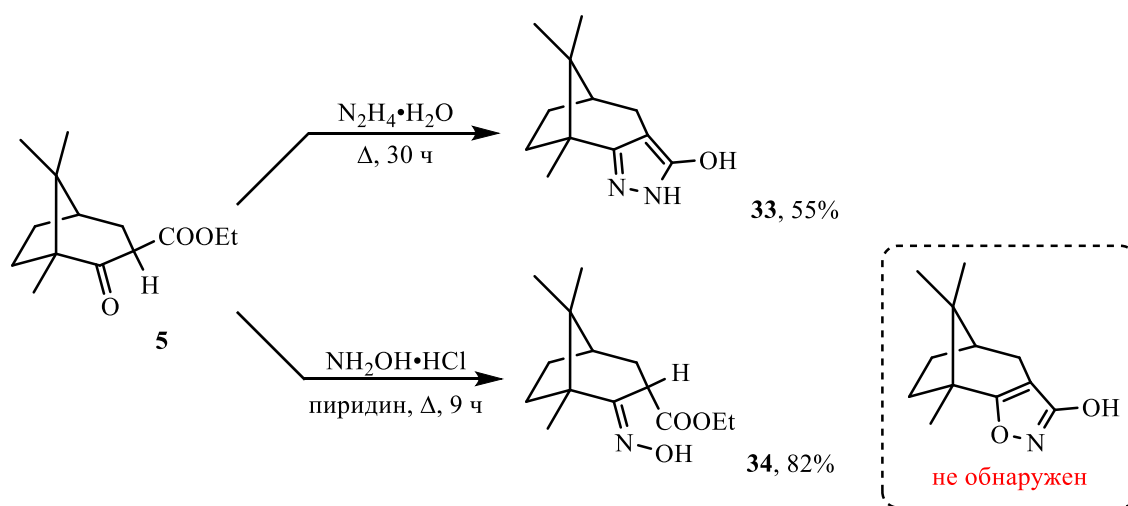
Схема 2.2.1.8



β -Кетоэфиры представляют собой один из наиболее востребованных классов органических соединений в медицинской химии, поскольку на их основе эффективно синтезируются разнообразные гетероциклические системы, обладающие биологической активностью [201–204]. Среди таких гетероциклов можно выделить пиразолы и изоксазолы, обладающие противотуберкулёзной и

противовоспалительной активностью соответственно [205, 206]. Подход к их синтезу достаточно прост, в связи с чем мы задались целью получить указанные гетероциклы из β -кетозэфира **5** (схема 2.2.1.9). Взаимодействием *экзо*-кетозэфира **5** с гидразин-гидратом был получен гидроксипиразол **33**, строение которого подтверждается наличием в ^1H ЯМР спектре двух уширенных синглетов при 10.18 и 4.07 м.д., относящихся к протонам у атома азота и кислорода. В ИК спектре наблюдаются интенсивные полосы поглощения, характерные для гидроксильной группы и N–H связи при 3380 и 3302 см^{-1} соответственно.

Схема 2.2.1.9



В реакции соединения **5** с гидрохлоридом гидроксилamina, несмотря на длительное нагревание, вместо ожидаемого изоксазола образовался (*E*)-*эндо*-оксиминоэфир **34** (схема 2.2.1.9). Низкая реакционная способность карбонильной группы, вызванная экранированием со стороны двух геминальных метильных групп у мостикового атома, снижает скорость реакции оксимирования для *экзо*-**5**. В связи с этим нагревание *экзо*-**5** в среде пиридина приводит к его термодинамически контролируемой изомеризации в *эндо*-кетозэфир **6**, который затем вступает в реакцию оксимирования. Отсутствие изоксазола в качестве продукта, вероятно, связано, как ранее было отмечено, с низкой склонностью *эндо*-кетозэфира **6** к енолизации, что препятствует циклизации в изоксазольное кольцо. Структура продукта **34** подтверждена присутствием уширенного синглета при 8.27

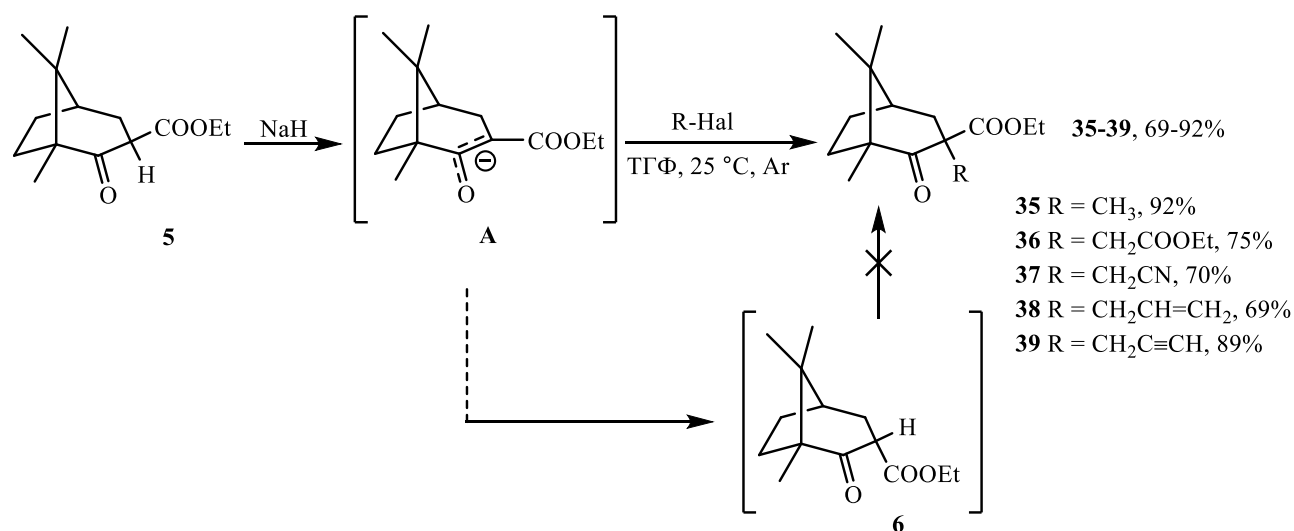
м.д. в ^1H ЯМР спектре, соответствующего протону гидроксильной группы. Сигнал атома углерода связи $\text{C}=\text{N}$ в ^{13}C ЯМР спектре резонирует при 165.2 м.д.

Исследование химических свойств *экзо*- β -кетоефира **5** выявило определяющую роль бицикло[3.2.1]октанового скелета, который направляет α -функционализацию с удовлетворительной диастереоселективностью, а также контролирует дальнейшие превращения. Показано, что в зависимости от условий реакция может идти по альтернативным путям: вместо ожидаемых продуктов α -нитрозирования или α -нитрования наблюдаются β -элиминирование или окислительное расщепление. В реакции с гидроксиламином термодинамически контролируемая изомеризация приводит к (*E*)-*эндо*-оксиминоэфиру **34**, а не к ожидаемому изоксазолу. Тем не менее, нам удалось получить гидроксипиразол **33**, что подтверждает потенциал данного β -кетоефира **5** как удобного строительного блока для получения биологически активных соединений.

2.2.2 Синтез α -алкилпроизводных на основе *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата [207]

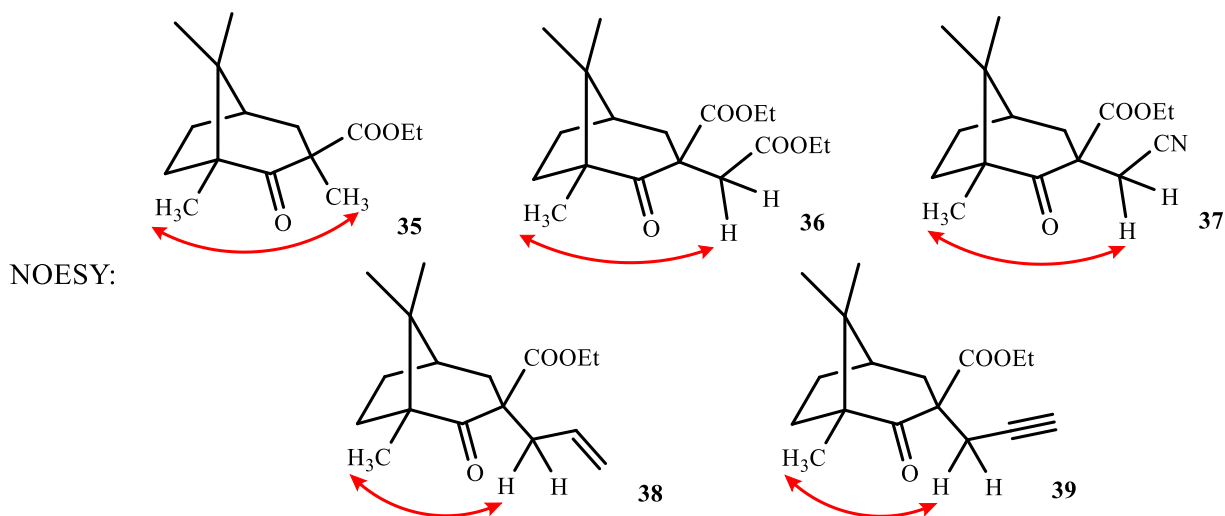
Наличие «направляющей» алкоксикарбонильной группы позволяет легко генерировать енолят-анионы β -кетоефиров, избегая побочных реакций, таких как альдольная конденсация. Еноляты β -кетоефиров могут подвергаться C -алкилированию с использованием электрофильных агентов в апротонных растворителях по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ [208]. В данной части настоящего исследования мы сосредоточились на синтезе α -алкилзамещенных производных β -кетоефира **5** с использованием классической системы NaN-TGF и иодистого метила, хлорацетонитрила, этилбромацетата, аллилбромида и пропаргилбромида в качестве электрофилов (схема 2.2.2.1).

Схема 2.2.2.1



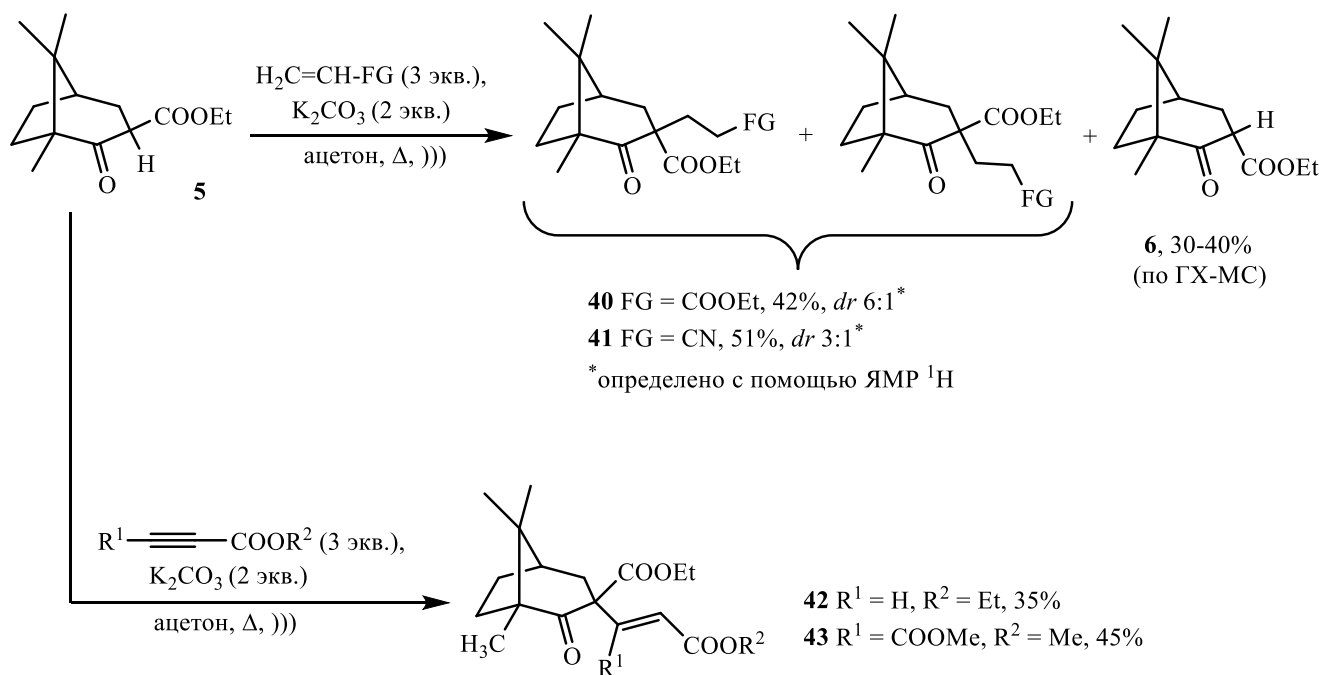
Порядок добавления реагентов играет решающую роль в достижении высоких выходов соответствующих продуктов **35–39**. Добавление основания в первую очередь всегда приводило к эимеризации β-кетоефира **5** с образованием в качестве побочного продукта нереакционноспособного *эндо*-кетоефира **6**. Для предотвращения изомеризации исходного *экзо*-кетоефира **5** в *эндо*-изомер **6** α-алкилирование проводилось путем добавления NaH к предварительно приготовленной смеси *экзо*-кетоефира **5** и алкилирующего агента в ТГФ. Таким образом, реакцию, проводимую в таких условиях смешения, можно рассматривать как кинетически контролируемый стереоселективный процесс. Конфигурация сложноэфирной группы в *экзо*-положении соединений **35–39** была определена двумерным экспериментом ¹H-¹H NOESY. Соотнесение сигналов было проведено с помощью двумерных экспериментов ¹H-¹³C HMBC и HMQC (схема 2.2.2.2).

Схема 2.2.2.2



Особый интерес представляет алкилирование енолятов акцепторами Михаэля [209]. Удобным основанием для такого типа превращений считается K_2CO_3 в среде безводного ацетона в условиях сонохимической активации, которая позволяет сократить время реакции и увеличить выход аддуктов Михаэля [174]. Таким образом были получены аддукты с этилакрилатом **40**, акрилонитрилом **41**, этилпропиолатом **42** и диметилацетилендикарбоксилатом (DMAD) **43** (схема 2.2.2.3).

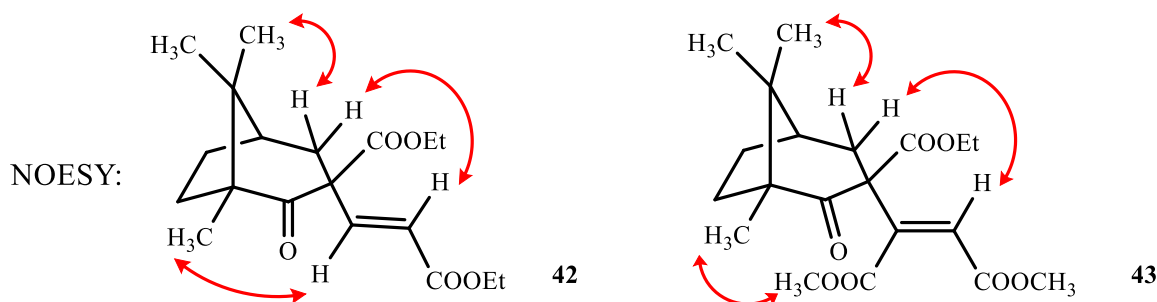
Схема 2.2.2.3



В реакциях с этилакрилатом и акрилонитрилом мы столкнулись с низкой стереоселективностью, что привело к образованию смеси диастереомерных продуктов **40** (*dr* 6:1) и **41** (*dr* 3:1). Разделить диастереомеры методом колоночной хроматографии не удалось. Равновесный характер реакции Михаэля позволяет предположить, что термодинамическая стабильность аддукта, содержащего *экзо*-этоксикарбонильную группу, может быть ниже из-за стерических препятствий со стороны изопропилиденового мостика. β -Кетоэфир *эндо*-**6** также образовывался в качестве побочного продукта.

Алкилирование β -кетоефира **5** с DMAD или этилпропиолатом привело к образованию единственных диастереомеров соответствующих продуктов **42** и **43**. Активность акцептора Михаэля влияет на скорость образования продукта алкилирования. Реакция занимала меньше времени по сравнению с использованными ранее акрилатами, в результате чего преобладал диастереомер с *эндо*-ориентацией акрилатного **42** и малеатного **43** фрагментов. Конфигурации двойных связей были подтверждены с помощью двумерного эксперимента ^1H - ^1H NOESY. Соотнесение сигналов проведено с помощью двумерных экспериментов ^1H - ^{13}C HMBC и HMQC (схема 2.2.2.4).

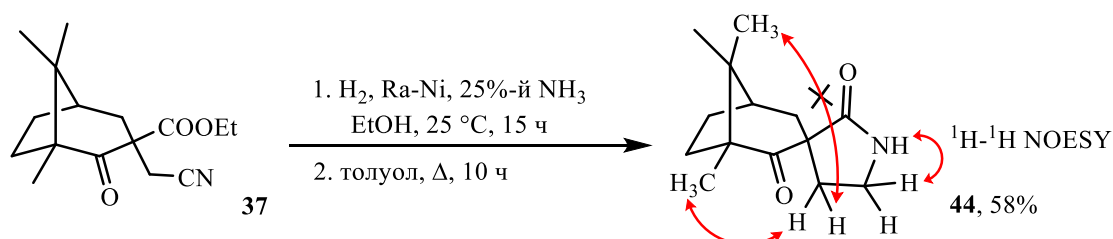
Схема 2.2.2.4



Наличие цианогруппы в аддукте **37** с *эндо*-ориентацией алкильного заместителя побудило исследовать его дальнейшую модификацию (схема 2.2.2.5). В частности, в условиях реакции гидрирования на никеле Ренея с последующим нагреванием в толуоле был получен спироциклический лактам **44**. Данное соединение сочетает в своей структуре жёсткий терпеновый остов с γ -лактамным фрагментом и может рассматриваться как аналог γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), представляющий интерес для дальнейших исследований в качестве

потенциального терапевтического средства для лечения нейродегенеративных заболеваний [210].

Схема 2.2.2.5



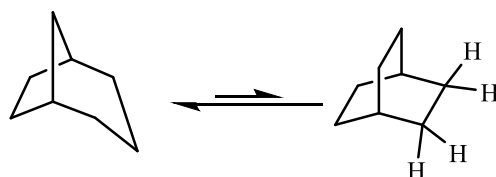
Структура соединения **44** подтверждается присутствием в ^1H ЯМР спектре сигнала при 7.84 м.д. в виде синглета, что соответствует протону при атоме азота, а также сигналов атомов водорода метиленовой группы, связанной со связью N–H, при 3.00–3.13 м.д. в виде мультиплета. В ^{13}C ЯМР спектре сигнал карбонильного атома углерода, связанного с атомом азота, резонирует при 178.0 м.д. В ИК спектре наблюдаются характеристические полосы поглощения при 1678 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям карбонильной группы в лактамах, а также интенсивные полосы поглощения связи N–H при 3090 и 3198 см^{-1} . Конфигурацию продукта **44** устанавливали с помощью двумерного эксперимента ^1H – ^1H NOESY.

Таким образом, использование системы NaH–ТГФ в условиях реакции алкилирования β -кетоефира **5** дает исключительно C-замещённые продукты. Реверсивный порядок смешения реагентов в случае алкилгалогенидов приводит к индивидуальным экзо-алкильным производным **35–39**. В реакциях Михаэля стереоселективность зависит от природы акцептора: этилакрилат и акрилонитрил дают смеси диастереомеров **40** и **41**, тогда как этилпропионат и диметилацетилендикарбоксилат приводят к единственным диастереомерам **42** и **43**. Отдельно стоит отметить превращение аддукта **37** в спироциклический лактам **44**, выступающий аналогом ГАМК.

2.2.3 Кислотно-индуцированные превращения в ряду производных экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата [207]

Важным аспектом химии соединений с бицикло[3.2.1]октановым скелетом является возможность их взаимопревращения в бицикло[2.2.2]октановый остов. Бицикло[3.2.1]октан является термодинамически более стабильным изомером по сравнению с бицикло[2.2.2]октаном [211]. Это обусловлено тем, что бицикло[2.2.2]октановый остов характеризуется заслонённым расположением связей в этиленовых мостиках, что создаёт значительное торсионное напряжение, тогда как в бицикло[3.2.1]октановой системе такие неблагоприятные взаимодействия отсутствуют. Следовательно, в равновесных условиях равновесие смещено в сторону бицикло[3.2.1]октана (схема 2.2.3.1).

Схема 2.2.3.1



По-видимому, это объясняет тот факт, что бицикло[2.2.2]октановый остов редко встречается в природных соединениях. Тем не менее его производные способны проявлять множество полезных биологических свойств [212–217]. Наиболее распространённые синтетические подходы к построению бицикло[2.2.2]октановой системы включают [4+2]-циклоприсоединение с циклогексадиенами или пиранонами [218–223], реакции Михаэля с циклогексенонами [224–228] или различные реакции конденсации [229–231]. В литературе описаны примеры перегруппировок соединений с бицикло[3.2.1]октановым фрагментом в продукты бицикло[2.2.2]октанового ряда, протекающих как по радикальному [232, 233], так и по карбокатионному [234, 235] пути. Вместе с тем, отдельные исследования показывают, что в равновесных условиях продукты с бицикло[3.2.1]октановым остовом образуются из бицикло[2.2.2]октановых субстратов с большей вероятностью [236].

Перегруппировка Вагнера-Меервейна является мощным инструментом для создания сложных молекулярных структур. Она открывает путь к направленным и точно определённым изменениям в структуре органических соединений. Однако прямой контроль над ходом перегруппировки Вагнера-Меервейна может быть затруднён из-за множества структурных факторов, определяющих возможность этого превращения. К таким факторам можно отнести расположение реакционных центров, стереохимию субстрата, стабильность исходных и образующихся карбокатионных интермедиатов, а также участие соседних групп. Ранее на примере α -алкилзамещенных производных β -кетоефира гомоадамантанового ряда были установлены ключевые требования к пространственному расположению функциональных групп в субстрате для обеспечения каскадного превращения, включающего перегруппировку Вагнера-Меервейна и лактонизацию [174]. Наличие эндоциклической карбонильной группы и нуклеофильной «ловушки» в боковых цепях, а также разветвленность в α -положении кетона в структурах α -замещенных производных β -кетоефира создает удобные условия для протекания каскадных перегруппировок в лактоны.

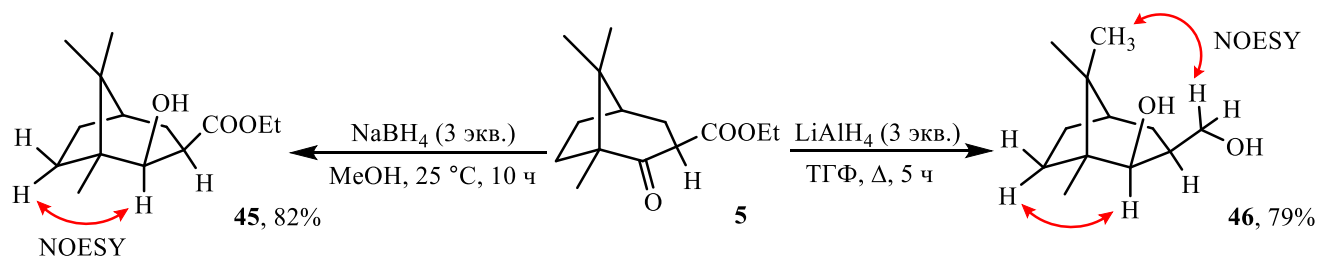
Перегруппировка Вагнера-Меервейна бицикло[3.2.1]октанового остова приводит к образованию бицикло[2.2.2]октановой системы, что, казалось бы, должно быть термодинамически невыгодно. Однако если такая перегруппировка сопровождается образованием γ -лактонного цикла, аннелированного с бицикло[2.2.2]октановым скелетом, это может кардинально изменить ситуацию. Сам γ -лактонный цикл обладает высокой стабильностью благодаря двум факторам. Во-первых, его формирование сопровождается уменьшением числа связей C–H по сравнению с циклопентановым циклом, что снижает торсионное напряжение в лактонном цикле. Во-вторых, введение атома кислорода и планаризирующее влияние кетогруппы дополнительно стабилизируют пятичленный цикл. Суммарный выигрыш в стабильности от образования γ -лактонного цикла может оказаться достаточным, чтобы компенсировать термодинамическую невыгодность перехода от бицикло[3.2.1]октанового каркаса к бицикло[2.2.2]октановому. Основываясь на этих фактах, мы сосредоточились на подходе, включающем изомеризацию

бицикло[3.2.1]октанового остова в бицикло[2.2.2]октановый на примере ранее синтезированных производных, полученных из β -кетоефира **5**.

Выбор кислот Бренстеда в качестве катализаторов перегруппировки вместо кислот Льюиса обусловлен возможностью количественной оценки и прогнозируемого варьирования их кислотности. Наличие шкалы кислотности позволяет регулировать кислотность среды в случае низкой эффективности процесса. В отличие от кислот Бренстеда, сила кислот Льюиса не является универсальной константой и существенно зависит от природы субстрата-основания: одна и та же кислота Льюиса может проявлять высокую активность в реакциях с одними субстратами и быть слабой при взаимодействии с другими, что затрудняет выбор условий реакции. Хотя использование кислот Льюиса в перспективе могло бы повысить выход продуктов перегруппировки, на начальном этапе отработки методологии на рацемических субстратах приоритетной являлась задача верификации принципиальной возможности превращения.

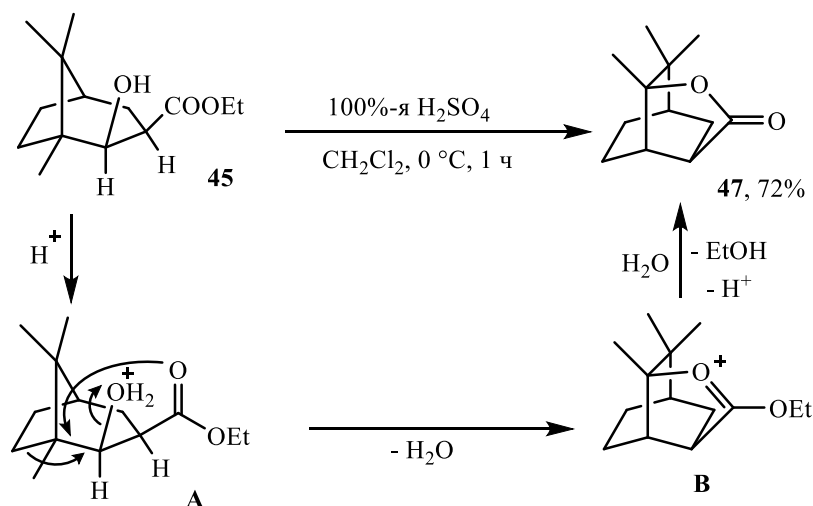
Прежде чем перейти к исследованию поведения α -алкилзамещенных производных β -кетоефира **5**, мы обратились к более «очевидному» субстрату, способному претерпевать перегруппировку Вагнера-Меервейна – гидроксиэфиру **45** (схема 2.2.3.2). Восстановление β -кетоефира **5** под действием NaBH_4 в MeOH при $25\text{ }^\circ\text{C}$ протекало диастереоселективно с образованием *экзо*-продукта **45** с выходом 82%. Использование LiAlH_4 в качестве восстановителя в среде ТГФ приводило к диолу **46** с выходом 79%. С помощью двумерного эксперимента ^1H - ^1H NOESY было установлено, что в структуре **46** гидроксиметильный фрагмент ориентирован в сторону изопропилиденового мостика борнанового скелета.

Схема 2.2.3.2



При выдерживании гидроксиэфира **45** в среде 100%-й H_2SO_4 при 0 °C в течение 1 ч происходила скелетная перегруппировка с образованием продукта **47**, содержащего бицикло[2.2.2]октановый скелет (схема 2.2.3.3). Лактон **47** был выделен с выходом 72% в виде индивидуального диастереомера. Механизм реакции включал 1,2-алкильный сдвиг с последующим замыканием пятичленного лактонного цикла. Высокий выход продукта **47** подтверждает мысль о стабилизирующей роли γ -лактонного цикла в образовании бицикло[2.2.2]октановой системы.

Схема 2.2.3.3

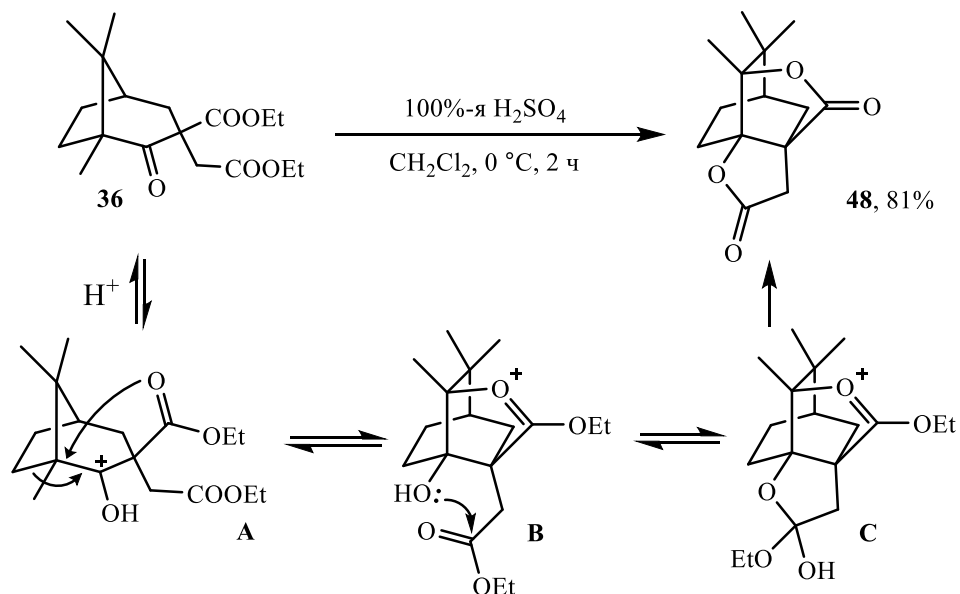


В ^1H ЯМР спектре соединения **47** метиновые атомы водорода лактонного цикла резонируют при 2.48–2.52 м.д. в виде дублета дублетов с $\text{KCCB } ^3J=10.2$ и 4.2 Гц и при 2.12–2.16 м.д. в виде мультиплета. В ^{13}C ЯМР спектре обнаруживается сигнал карбонильного атома углерода при 180.1 м.д. В ИК спектре положение полосы поглощения карбонильной группы при 1753 см^{-1} подтверждает образование лактона **47**.

Исследование поведения ранее полученного кетодиэфира **36** в среде 100%-й H_2SO_4 при 0 °C выявило его способность перегруппировываться в бис-лактон **48** (схема 2.2.3.4). Увеличение времени реакции приводило к высокому выходу лактона **48**. Как и в случае перегруппировки гидроксиэфира **45** образование смеси диастереомеров не наблюдалось. Нуклеофильное участие этоксикарбонильной группы на стадии образования первого лактонного цикла обеспечивает

возможность 1,2-алкильной миграции ретропинаколинового типа в данной системе. Дополнительную стабилизацию переходного состояния мигрирующего алкильного заместителя, вероятно, создаёт вторая функциональная группа, расположенная в боковой цепи. Далее формирование второго лактонного кольца идёт с участием атома кислорода, изначально принадлежавшего кетогруппе [174].

Схема 2.2.3.4



Рентгеноструктурный анализ (CCDC 2363243) [237], а также совокупность данных ИК спектров, одномерных и двумерных экспериментов ЯМР подтвердили структуру лактона **48** (рисунок 3). В ^{13}C ЯМР спектре карбонильные атомы углерода при лактонных циклах резонируют при 174.3 и 179.0 м.д. ИК спектр характеризуется широкой полосой поглощения в области 1765 см^{-1} , соответствующей связям $\text{C}=\text{O}$ в лактонных циклах продукта **48**. Таким образом, полученный результат перегруппировки дополнительно подтверждает стереохимию исходного соединения **36**.

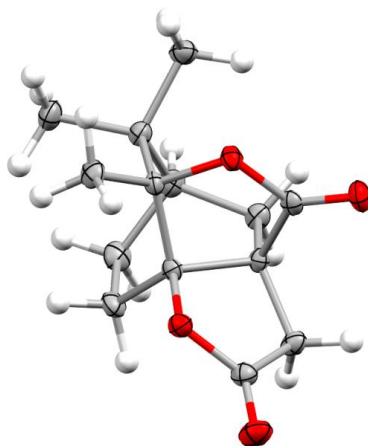
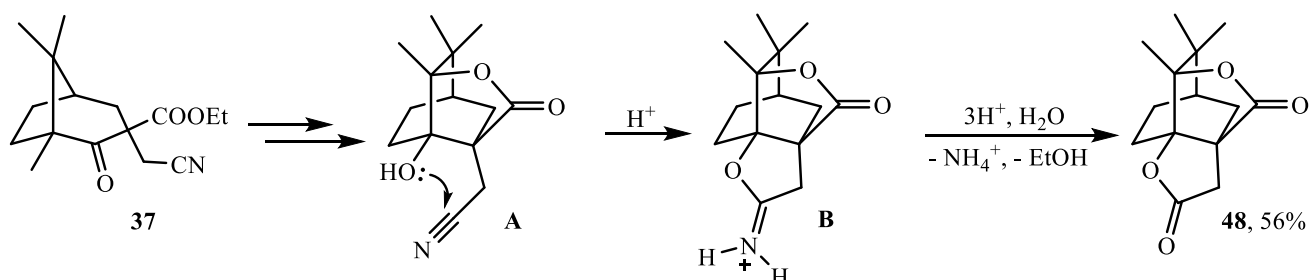


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **48** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

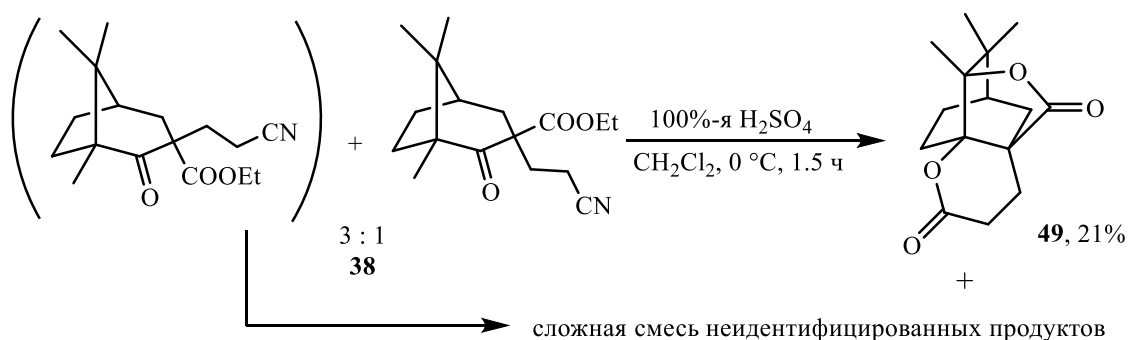
Лактон **48** был получен с выходом 56% в аналогичных условиях и из соединения **37** (схема 2.2.3.5). Формирование второго лактонного цикла в реакции с субстратом **37** можно объяснить образованием циклического интермедиата **В**, который далее подвергается гидролизу на этапе разложения реакционной смеси.

Схема 2.2.3.5



Смесь диастереомерных аддуктов Михаэля **38** обрабатывали 100%-й H_2SO_4 при 0 °C в течение 1.5 ч, что привело к образованию целевого бис-лактона **49** с выходом 21% (схема 2.2.3.6).

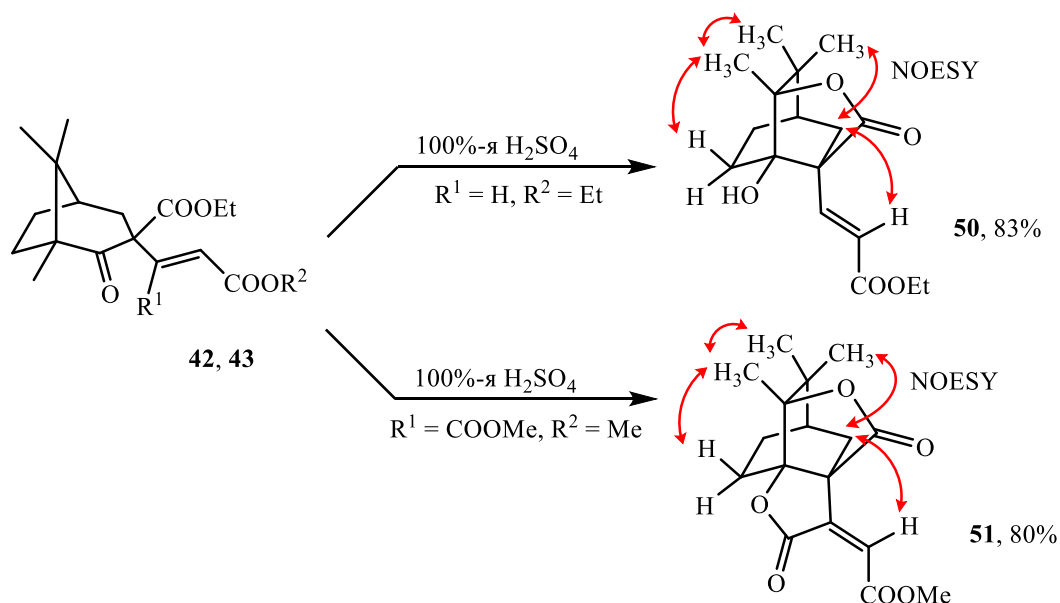
Схема 2.2.3.6



Структура продукта **49** подтверждается присутствием в ^{13}C ЯМР спектре двух сигналов карбонильных атомов углерода лактонного фрагмента при 175.4 и 180.5 м.д. ИК спектр характеризуется двумя интенсивными полосами поглощения в области 1740 и 1767 см^{-1} , соответствующими связям $\text{C}=\text{O}$ в лактонных циклах. Исходя из полученного результата можно сделать вывод о том, что в перегруппировку вступает только изомер с *экзо*-этоксикарбонильной группой, в то время как *эндо*-изомер приводит к образованию сложной смеси смолистых продуктов. Это подтверждает наши предположения о том, что в исходной смеси **38** преобладает диастереомер с *экзо*-конфигурацией цианоэтильной группы, что указывает на стереохимическое предпочтение *экзо*-ориентации заместителей в условиях обратимого образования аддуктов в реакции Михаэля.

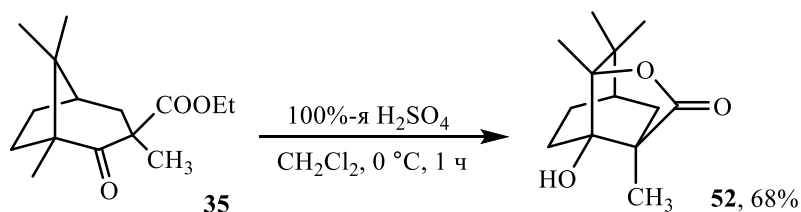
Обработка акрилата **42** 100%-й H_2SO_4 при 0 °C в течение 1 ч приводила к лактону **50** с выходом 83% (схема 2.2.3.7). Совокупность данных двумерных экспериментов ^1H - ^{13}C HMQC, HMBC, ^1H - ^1H COSY, NOESY позволила однозначно подтвердить образование только одного лактонного цикла, генерируемого с участием этоксикарбонильной группы, а также *E*-конфигурацию двойной связи акрилатного фрагмента. При использовании малеата **43** в аналогичных условиях был получен бис-лактон **51** с выходом 80%. Стоит отметить, что в обоих случаях образуются только пятичленные лактоны. Отсутствие бис-лактона для соединения **42**, вероятно, связано с ориентацией акрилатного фрагмента после замыкания первого γ -лактонного цикла, в результате чего образование второго лактонного цикла оказывается стерически затруднено. Напротив, малеат **43**, в котором метоксикарбонильные группы находятся в *Z*-конфигурации, имеет оптимальную пространственную ориентацию для формирования второго пятичленного цикла. Высокий выход продуктов перегруппировки **50** и **51** дополнительно указывает на *эндо*-расположение акрилатного и малеатного фрагментов в субстратах **42** и **43**. Двумерным экспериментом ^1H - ^1H NOESY также подтверждается факт отсутствия *E/Z*-изомеризации заместителей во время перегруппировки.

Схема 2.2.3.7



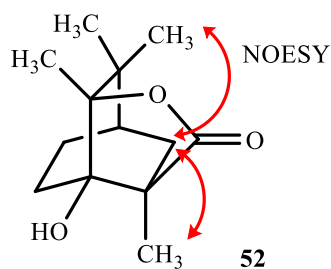
Отдельное внимание было уделено изучению поведения α -алкилзамещенных производных **35**, **38** и **39** в условиях перегруппировки. Выдерживание соединений **38** и **39** в среде 100%-й H_2SO_4 приводило к сложной смеси продуктов, идентифицировать которую не удалось. Лишь в случае α -метил- β -кетоефира **35** был выделен желаемый продукт перегруппировки **52**, содержащий свободную мостиковую гидроксильную группу (схема 2.2.3.8).

Схема 2.2.3.8



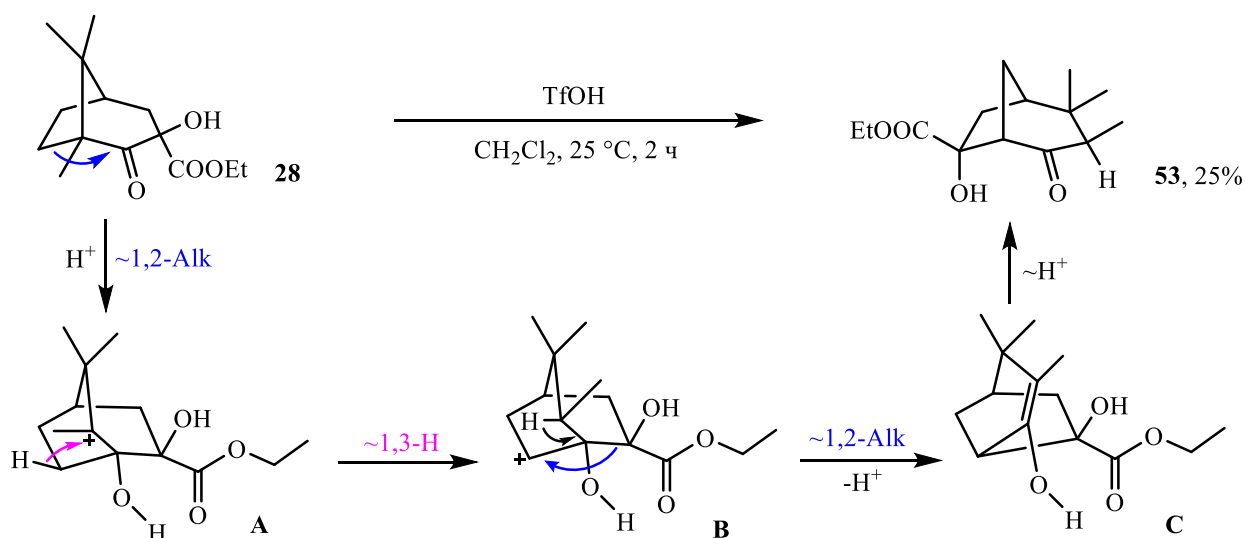
В ^{13}C ЯМР спектре соединения **52** присутствует сигнал карбонильного атома углерода лактонного цикла при 181.2 м.д. ИК спектр содержит интенсивную полосу поглощения при 3498 см^{-1} , характерную для валентных колебаний $\text{O}-\text{H}$ связи, а также полосу поглощения при 1770 см^{-1} , соответствующую связи $\text{C}=\text{O}$ в γ -валеролактонном цикле. Конфигурацию лактона **52** устанавливали с помощью двумерного эксперимента $^1\text{H}-^1\text{H}$ NOESY. Соотнесение сигналов было проведено с помощью двумерных экспериментов $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC и HMQC (схема 2.2.3.9).

Схема 2.2.3.9



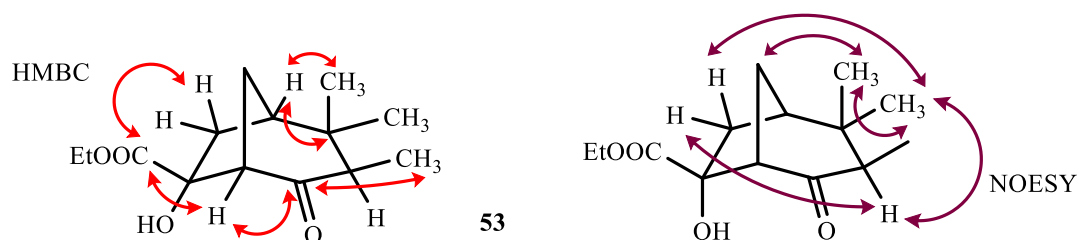
В литературе описан редкий пример перегруппировки α -гидроксикетоэфира гомоадамантанового ряда в циклический сульфат 1,2-диола в олеуме [174]. Это побудило нас исследовать поведение α -гидроксикетоэфира **28** в условиях перегруппировки. Однако наши попытки, сопровождаемые варьированием концентраций олеума и температуры реакции, не приводили к целевому продукту. Мы сталкивались с образованием сложной смеси продуктов, хроматографическое разделение которой было безуспешным. Вместо этого обработка соединения **28** трифторметансульфоновой кислотой привела к продукту **53**, по-прежнему содержащему этоксикарбонильную, гидроксильную и кетогруппы, но с заметными изменениями в спиновых системах ЯМР (схема 2.2.3.10). Предполагаемый механизм образования **53** включает последовательные 1,2-алкильный и супрафациальный 1,3-гидридный сдвиги, за которыми следует эпитермеризация, приводящая к более благоприятной *экзо*-ориентации метильной группы. Направление этого процесса, вероятно, обусловлено исходной *экзо*-конфигурацией гидроксильной группы в соединении **28**, что препятствует нуклеофильному участию этоксикарбонильной группы в перегруппировке.

Схема 2.2.3.10



В ^1H ЯМР спектре наблюдаются сигналы метиленовых протонов этоксикарбонильной группы при 4.19–4.31 м.д. в виде мультиплета, протона гидроксильной группы при 3.41 м.д. в виде уширенного синглета, а также протонов метиновых групп при 2.74 м.д. с $^3J=4.8$ Гц и 2.83 м.д. с $^3J=6.8$ Гц в виде дублета и квартета соответственно. В ^{13}C ЯМР спектре сигналы атомов углерода карбонильной и этоксикарбонильной групп резонируют при 210.4 и 176.1 м.д. соответственно. ИК спектр соединения **53** содержит интенсивную полосу поглощения при 3502 см^{-1} , характерную для валентных колебаний связи $\text{O}-\text{H}$, а также полосы поглощения при 1730 и 1709 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям связи $\text{C}=\text{O}$. Структура **53** была установлена комбинацией двумерных экспериментов $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMQC, HMBC, $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, NOESY (схема 2.2.3.11).

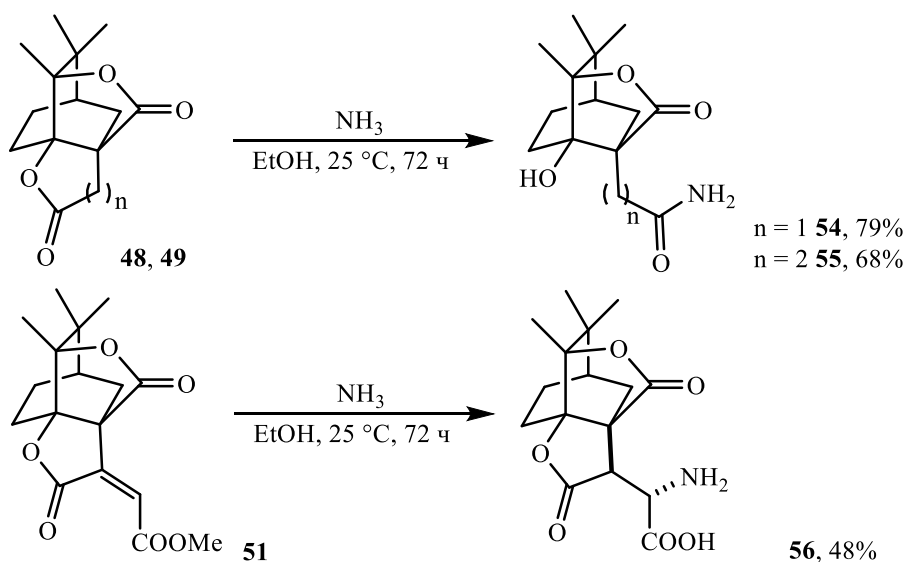
Схема 2.2.3.11



Ацилирующая способность лактонов **47–49**, **51**, **52** была оценена путем выдерживания их в растворе EtOH , насыщенном аммиаком, при $25\text{ }^\circ\text{C}$ (схема 2.2.3.12). В этих условиях лактоны **48** и **49** превращались в соответствующие амиды **54** и **55**, где расщеплению подвергался только один лактонный цикл,

электрофильный центр которого был наиболее удален от бицикло[2.2.2]октанового скелета. Напротив, для лактона **51** расщепление цикла не наблюдалось. В ходе реакции происходило присоединение аммиака по кратной связи и отщепление метоксигруппы метилового эфира с образованием карбоксилатного фрагмента в продукте **56**. В ^1H ЯМР спектре соединения **56** протоны CH-NH_2 и CH-C=O фрагментов регистрируются в виде двух дублетов при 3.33 и 2.98 м.д. соответственно с КССВ $^3J=7.4$ Гц, что свидетельствует об их взаимном *транс*-расположении вдоль связи C–C и является типичным для *анти*-конфигурации. Попытки расщепить лактоны **47** и **52** не привели к каким-либо продуктам.

Схема 2.2.3.12



Таким образом, α -алкилзамещенные производные β -кетоефира **5** служат удобными субстратами для кислотно-катализируемых превращений, обеспечивая контролируемую перегруппировку каркаса из бицикло[3.2.1]октанового остова в бицикло[2.2.2]октановый скелет. Успех перегруппировки критически зависит от стереохимии субстратов: необходима *экзо*-ориентация этоксикарбонильной группы, которая направляет реакционный путь в сторону образования лактона. Напротив, субстраты с *эндо*-ориентированной этоксикарбонильной группой, например, аддукты Михаэля, не подвергались перегруппировке либо реагировали не по классическому механизму перегруппировки Вагнера-Меервейна. На примере α -метилированного β -кетоефира **35** продемонстрирована возможность

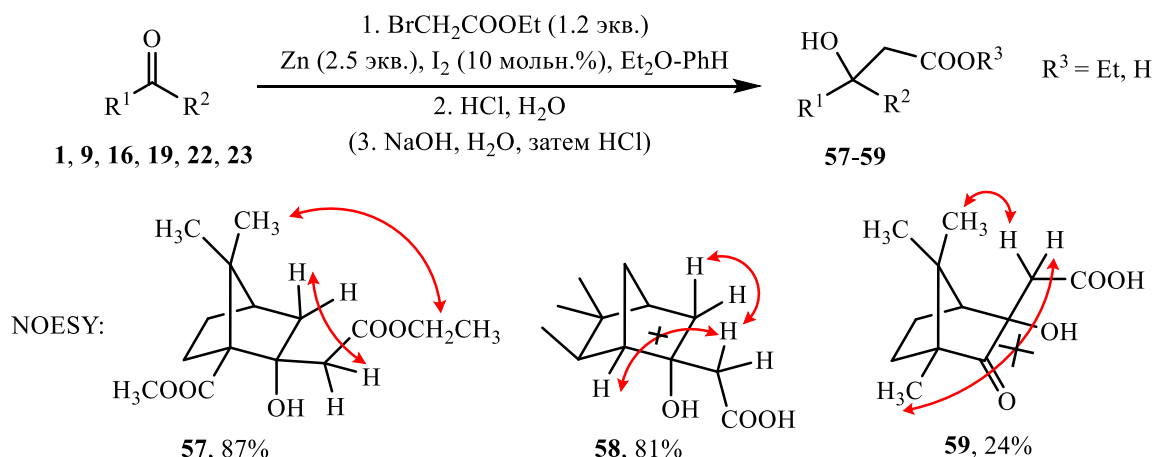
ретросемипинаколиновой перегруппировки с участием только одной карбоксилатной группы. Разработанная методология открывает доступ к структурно сложным терпеноидным лактонам с бицикло[2.2.2]октановым остовом, перспективным для дальнейшего биологического скрининга.

2.3 Кислотно-индуцированные перегруппировки β -гидроксикислот и их эфиров бицикло[2.2.1]гептанового ряда [238]

Исследования, направленные на кислотно-индуцированные превращения в ряду α -алкилзамещенных производных β -кетоефира **5**, позволили установить, что наличие нуклеофильной «ловушки» в виде этоксикарбонильной группы является ключевым фактором, направляющим перегруппировку Вагнера-Меервейна по пути образования полициклических γ -лактонов. Более доступными субстратами для перегруппировок, направленных на образование γ -лактонов, являются γ -разветвленные β -гидроксикислоты или их производные, полученные по реакции Реформатского из соответствующих карбонильных соединений [239–243]. Такие γ -лактоны, наряду с производными γ -лактонами, особенно важны в медицинской химии, поскольку способны проявлять высокую активность в отношении центральной нервной системы, воздействуя на ГАМК-ергическую систему [244, 245]. Многие терпены также могут влиять на ГАМК-ергическую систему [1], поэтому сочетание лактонного фрагмента с терпеновым или родственным ему скелетом повышает вероятность того, что эти соединения будут обладать ЦНС-активностью.

Особый интерес в этом контексте представляют соединения бицикло[3.2.1]октанового и бицикло[2.2.1]гептанового ряда, жёсткий каркас которых способен к стереонаправленным 1,2-алкильным сдвигам. В связи с этим синтезированные ранее кетоны $(\pm)$ -**9** и $(\pm)$ -**22**, а также доступные кетоны бицикло[2.2.1]гептанового ряда – камфора $((\pm)$ -**1**), метиловый эфир кетопиновой кислоты $((\pm)$ -**16**), камфорхинон $((\pm)$ -**19**), изокамфанон $((\pm)$ -**23**) – вводили в классические условия реакции Реформатского [246] (схема 2.3.1).

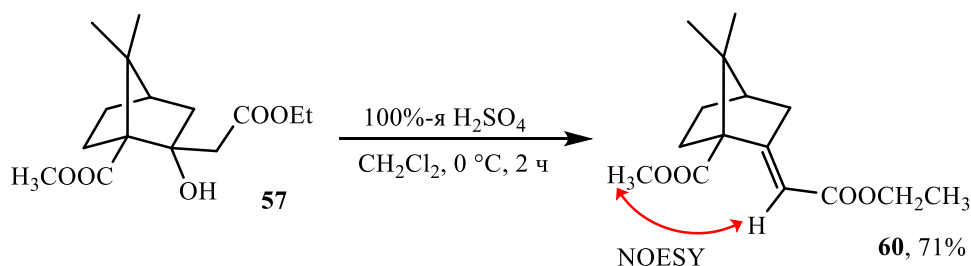
Схема 2.3.1



Реакция протекала только для кетонов **16**, **19** и **23**. Продукты **57** и **58** были получены в виде единственных изомеров с *эндо*-конфигурацией гидроксильной группы, в то время как для камфорхинона **19** наблюдалось образование смеси диастереомеров с соотношением 7:3 по данным ^1H ЯМР спектра. Гидролиз сложноэфирной группы с последующей кристаллизацией реакционной смеси приводил к изомеру **59** с выходом 24% с *эндо*-конфигурацией гидроксильной группы. Конфигурация продуктов Реформатского **57–58** была определена с помощью совокупности данных двумерных экспериментов ^1H - ^{13}C NMQC, NMBC, ^1H - ^1H COSY, NOESY (схема 2.3.1).

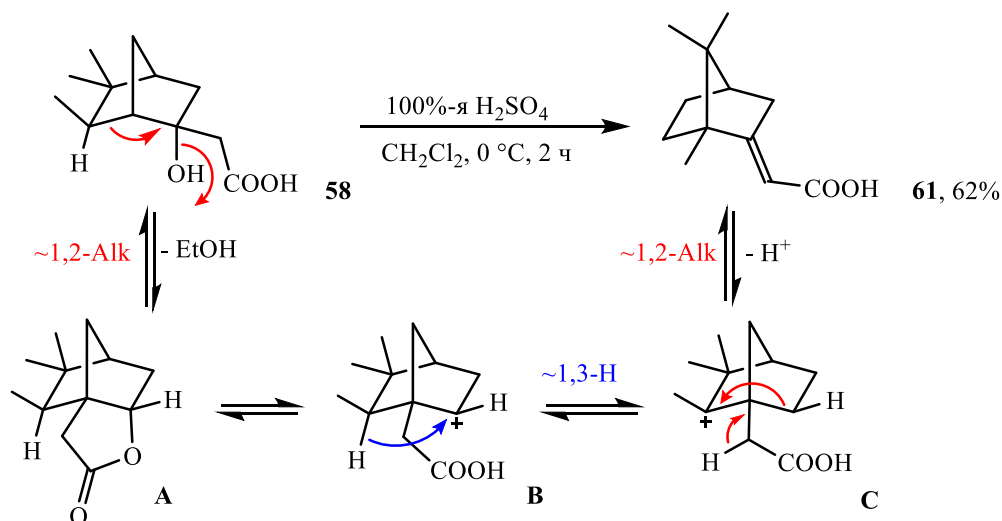
Обработка субстратов **57–59** 100%-й H_2SO_4 приводила к различным результатам в зависимости от расположения алкильных заместителей в бицикло[2.2.1]гептановом скелете. Выдерживание β -гидроксиэфира **57** в среде 100%-й H_2SO_4 при 0 °C в течение 2 ч приводило исключительно к ненасыщенному эфиру **60** с *E*-конфигурацией двойной связи, установленной на основании двумерных экспериментов ^1H - ^1H NOESY (схема 2.3.2). При увеличении температуры и времени реакции наблюдалось образование более сложной смеси продуктов, не содержащей лактонов.

Схема 2.3.2



Несмотря на то, что реакция Реформатского оказалась непригодной для синтеза β -гидроксикислоты на основе камфоры (**1**), продукт **61** удалось получить в результате перегруппировки соединения **58** в 100%-й H_2SO_4 (схема 2.3.3). Механизм перегруппировки, очевидно, не ограничивается одним 1,2-алкильным сдвигом. Вероятно, он включает последовательность 1,2-алкильного и 1,3-гидридного сдвигов, что приводит к интермедиату **С**, который реорганизуется в термодинамически более стабильный борнанный скелет продукта **61**.

Схема 2.3.3



Рентгеноструктурный анализ (CCDC 2428127) [247], а также совокупность данных ИК спектров, одномерных и двумерных экспериментов ЯМР подтвердили структуру продукта **61** с *E*-конфигурацией двойной связи (рисунок 4). В спектре ^1H ЯМР протон при связи $\text{C}=\text{C}$ резонирует при 5.59 м.д. в виде триплета с $\text{KCCB } J = 2.0$ Гц. В спектре ^{13}C ЯМР сигналы атомов углерода кратной связи регистрируются при 107.9 и 178.6 м.д., сигнал атома углерода карбоксильной группы резонирует при 173.2 м.д. В ИК спектре наблюдается интенсивная полоса поглощения $\text{C}=\text{O}$

связи карбоксильной группы в области 1683 см^{-1} , а также полоса поглощения $\text{C}=\text{C}$ связи в области 1651 см^{-1} .

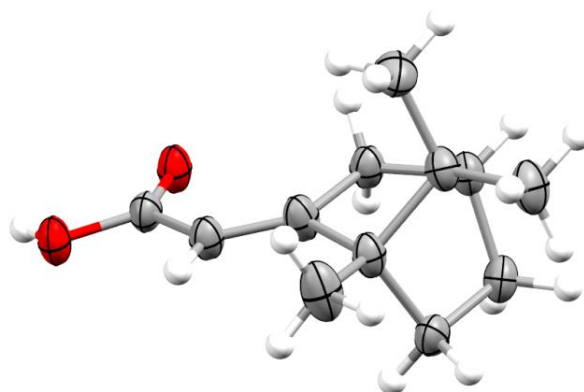
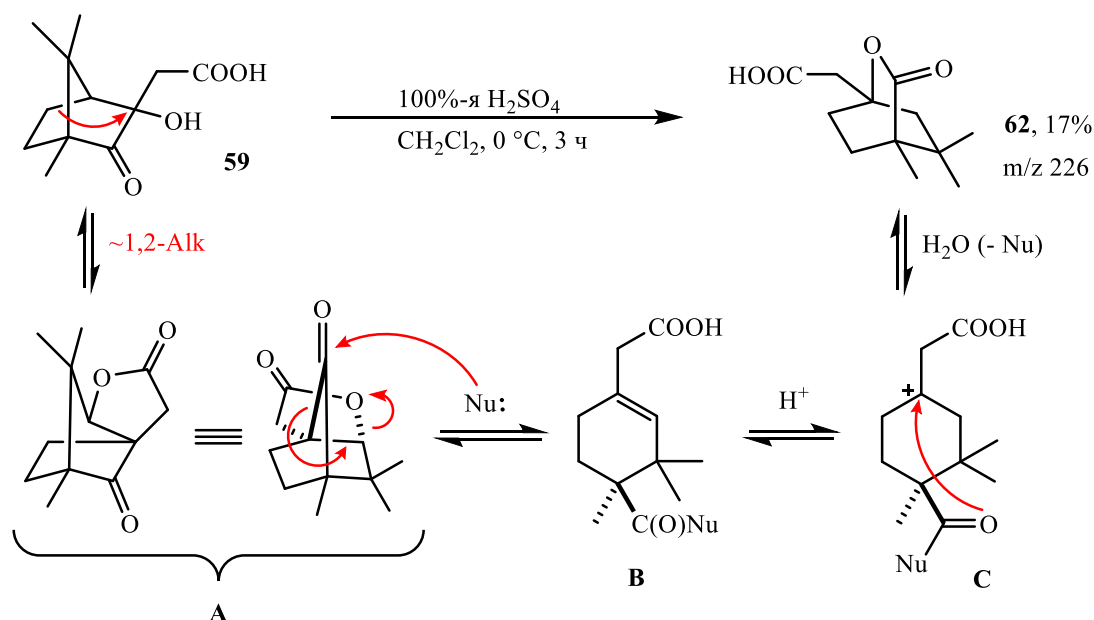


Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **61** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Использование β -гидроксикислоты **59**, полученной из камфорхинона **19**, в реакции со 100%-й H_2SO_4 привело к образованию сложной смеси продуктов, разделением которой методом колоночной хроматографии был выделен δ -лактон **62** с выходом 17% (схема 2.3.4).

Схема 2.3.4

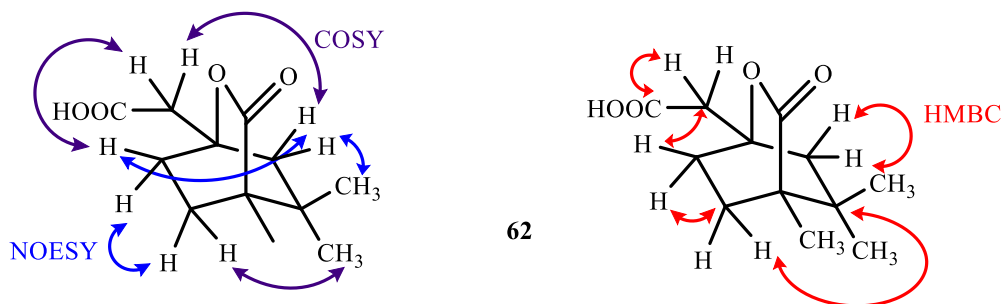


Предполагаемый механизм реакции, вероятно, включает 1,2-алкильный сдвиг с образованием напряженного кетолактона **A**, который при атаке нуклеофила на карбонильную группу легко расщепляется с разрывом лактонного цикла в

интермедиат **B**. Последующее протонирование интермедиата **B** с образованием **C** и его лактонизация приводят к δ -лактону **62**.

В спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР соединения **62** наблюдалось смещение сигнала атома углерода кетогруппы в область, характерную для сложноэфирной группы, а также образование нового метиленового фрагмента. Двумерные эксперименты ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^1H NOESY подтвердили множественные структурные изменения наряду с полосами поглощения в ИК спектре при 1744 и 1702 cm^{-1} , что указывает на наличие шестичленного лактонного цикла и β -оксокислотного фрагмента в структуре продукта **62**. Жёсткий бициклический каркас соединения **62** приводил к «зигзагообразным» корреляциям в двумерных спектрах, включая кросс-пики через четыре связи в спектре ^1H - ^1H COSY, что затрудняло интерпретацию данных (схема 2.3.5).

Схема 2.3.5



Таким образом, ожидаемые γ -лактоны в изученных кислотно-индуцированных превращениях аддуктов Реформатского **57–59** получены не были. В зависимости от строения бициклического каркаса обработка 100%-й H_2SO_4 приводит к трём различным путям протекания реакции. В случае соединения **57** бицикло[2.2.1]гептановый скелет, содержащий объёмный заместитель при мостиковом атоме, не претерпевал скелетных превращений. Напротив, продукт реакции Реформатского **58** подвергался каскаду 1,2-алкильного и 1,3-гидридного сдвигов, что приводил к образованию камфорного остова в продукте **61** из исходного изокамфанового скелета. β -Гидроксиэфир на основе камфорхинона **59** перегруппировался в δ -лактон **62**.

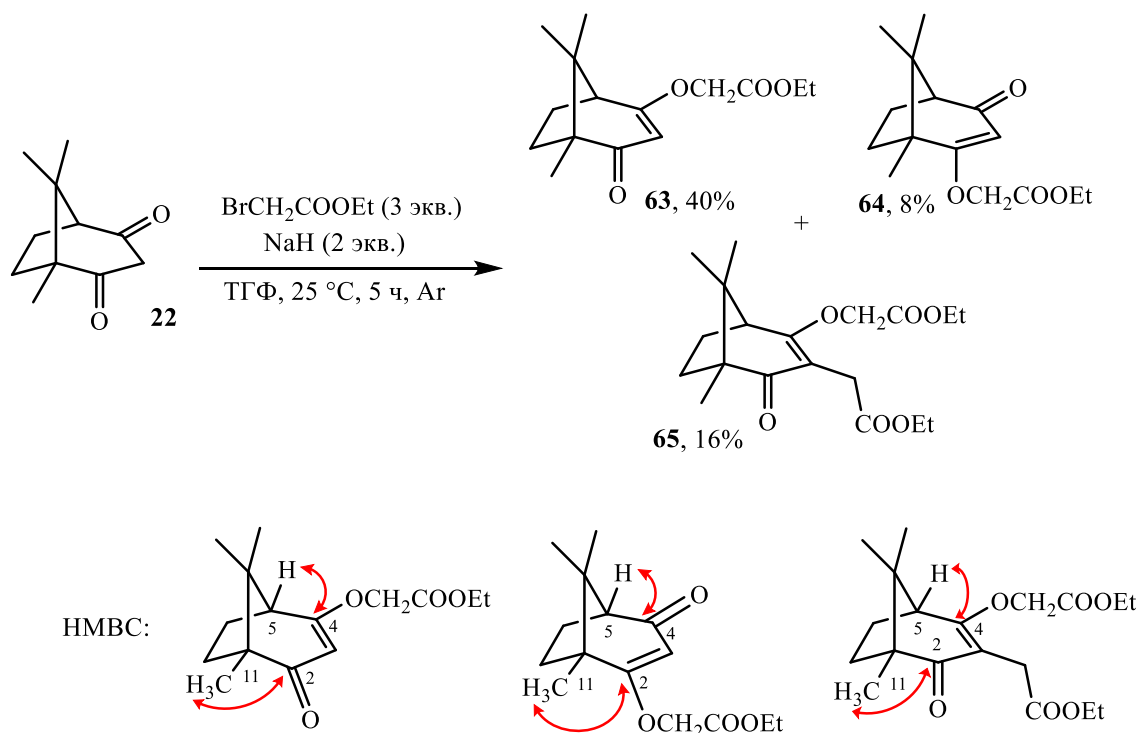
2.4 Химические свойства 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона [165]

В литературе сведения о химической трансформации 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона (**22**) крайне ограничены, в связи с чем он стал следующим объектом нашего исследования, направленного на поиск новых производных бицикло[3.2.1]октанового ряда с потенциальной биологической активностью. Наличие двух кетонных групп, разделённых метиленовым звеном, открывает широкие возможности для разнообразных химических превращений. В свою очередь, жёсткий бицикло[3.2.1]октановый остов β -дикетона **22** придаёт молекуле дополнительную конформационную жёсткость, что может способствовать стереоселективному протеканию реакций.

На первом этапе работы мы исследовали поведения 4-оксогомокамфоры (**22**) в реакциях с электрофильными агентами по α -положению. Взаимодействие соединения **22** с этилбромацетатом в присутствии NaN приводит к смеси продуктов О- и С-алкилирования **63–65** (схема 2.4.1). Методом колоночной хроматографии удалось выделить и идентифицировать каждый продукт реакции. Основным продуктом рассматриваемого превращения оказался эфир енола **63**, выход которого составил 40%. Структура продукта **63** была подтверждена двумерным экспериментом ^1H - ^{13}C НМВС, где наблюдался кросс-пик между атомами водорода при C11 и атомом углерода карбонильной группы C2, а также кросс-пик между атомом водорода при C5 и атомом углерода C4. Эфир енола **64** был выделен с выходом 8%. Его строение подтверждается кросс-пиком в двумерном экспериментом ^1H - ^{13}C НМВС между протонами при C11 и атомом углерода C2, а также между атомом водорода при C5 и атомом углерода C4. Разница в соотношении изомеров **63** и **64**, вероятно, связана с большей стерической доступностью карбонильной группы при C4. Ожидаемого продукта С-алкилирования по α -положению обнаружено не было, однако с выходом 16% был выделен диэфир **65**. Подтверждением структуры **65** служит появление в спектре ^1H - ^{13}C НМВС кросс-пика между атомами водорода метильной группы при

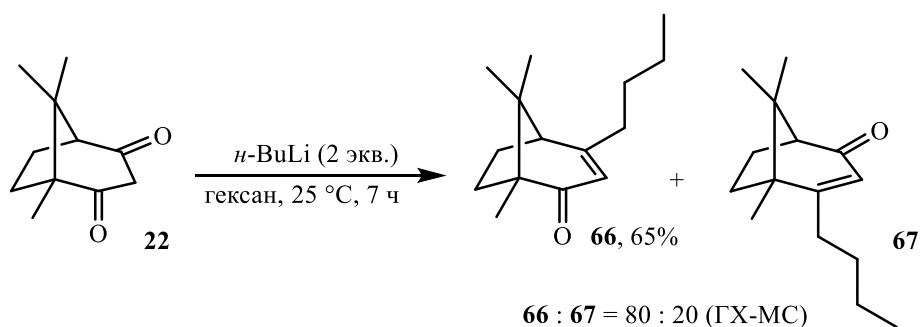
C11 и атомом углерода карбонильной группы C2, а также кросс-пика между атомом водорода при C₅ и атомом углерода C4.

Схема 2.4.1



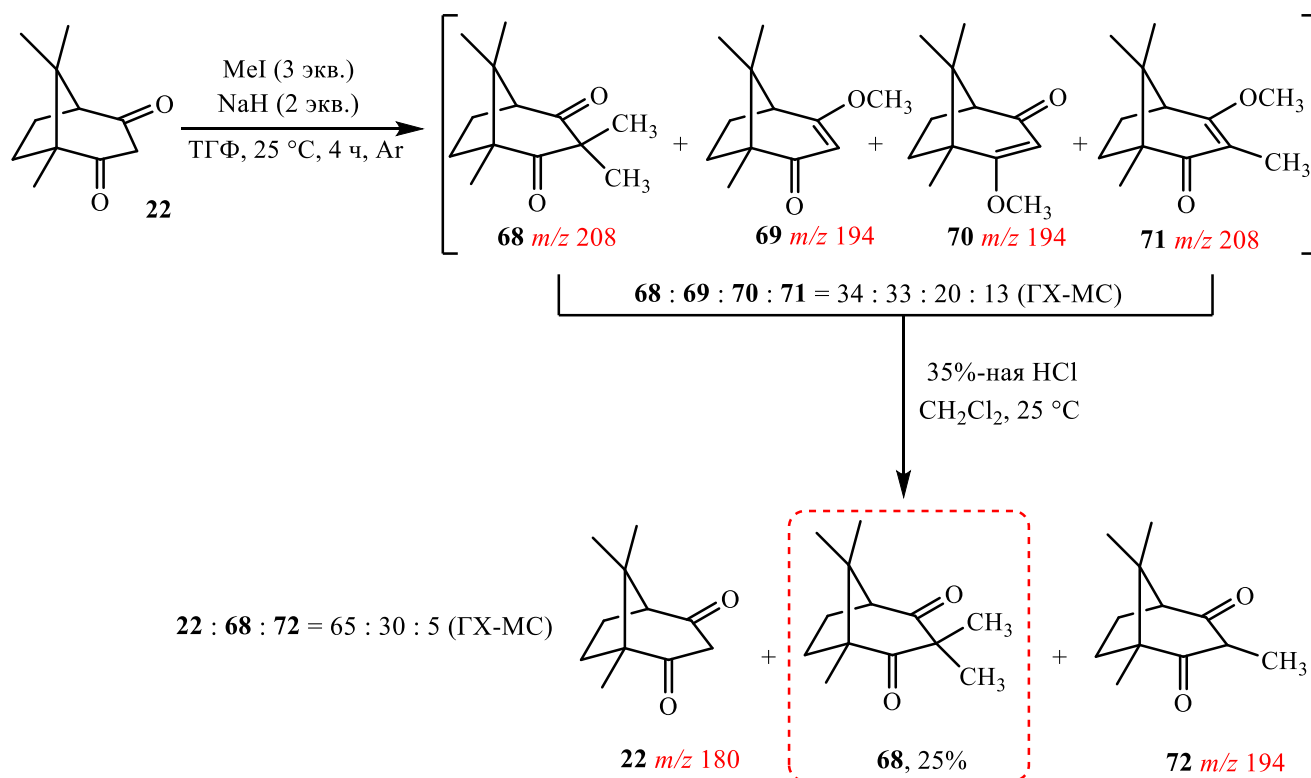
Взаимодействие 4-оксогомокамфоры (**22**) с этилбромацетатом в присутствии *n*-BuLi в качестве основания не приводило к ранее описанным продуктам **63–65**. Нами было обнаружено образование двух изомерных непредельных кетонов **66** и **67** в соотношении 4:1 по данным ГХ-МС (схема 2.4.2). Выделить колоночной хроматографией удалось только продукт **66** с выходом 65%. Его большее содержание в смеси можно объяснить тем, что карбонильный атом углерода в положении 4 является стерически более доступным.

Схема 2.4.2



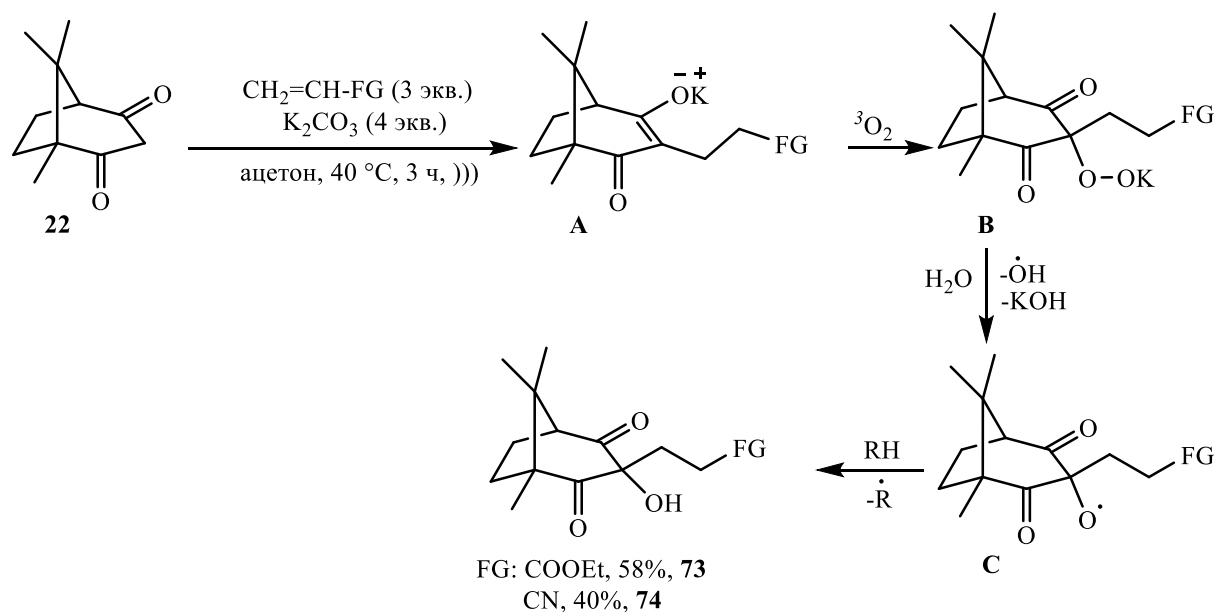
Алкилирование 4-оксогомокамфоры (**22**) под действием NaH и MeI в ТГФ также приводило к смеси продуктов *C*- и *O*-алкилирования **68–71** (схема 2.4.3). В отличие от реакции с этилбромацетатом, в избытке MeI преимущественно образуется продукт диалкилирования **68**. Гидролиз полученной смеси 35%-й HCl и последующее разделение методом колоночной хроматографии позволили получить соединение **68** с выходом 25%.

Схема 2.4.3



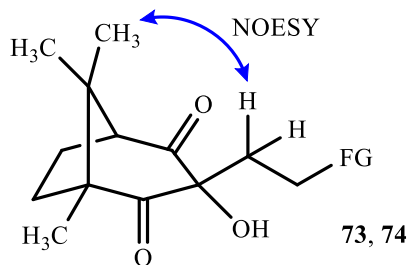
Взаимодействием β-дикетона **22** с этилакрилатом и акрилонитрилом в присутствии K₂CO₃ были получены продукты **73** и **74** с выходами 58% и 40% соответственно (схема 2.4.4).

Схема 2.4.4



Выделенные α -гидроксиэфир **73** и α -гидроксинитрил **74** представляли собой продукты окисления аддуктов Михаэля по α -положению [248]. Вероятно, окисление произошло на этапе выделения или очистки продуктов реакции методом колоночной хроматографии. Предположительно, енолят аддукта Михаэля **A** реагирует с кислородом воздуха с образованием интермедиата **B**. Разложение последнего приводит к алкоксильному радикалу **C**, который превращается в α -гидроксиэфиры **73** и **74** [193]. Анализ результатов двумерного эксперимента ^1H - ^1H NOESY указал на *эндо*-расположение гидроксильной группы в соединениях **73** и **74** (схема 2.4.5).

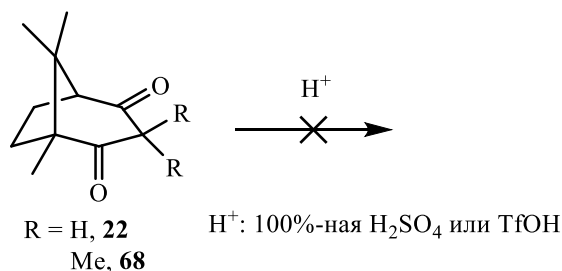
Схема 2.4.5



Следующий этап нашей работы заключался в исследовании возможности кислотно-индуцируемых перегруппировок углеродного скелета синтезируемых соединений. Вопреки нашим ожиданиям, выдерживание соединений **22** и **68** в

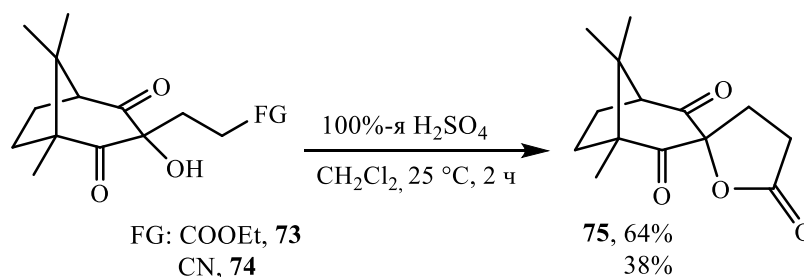
100%-й H_2SO_4 или TfOH не приводило к изменениям углеродного скелета (схема 2.4.6).

Схема 2.4.6



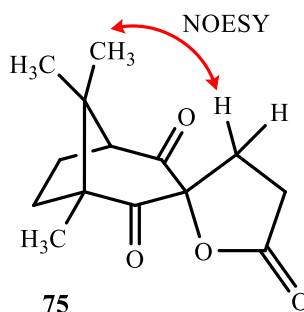
α -Гидроксипроизводные **73** и **74** в среде 100%-й H_2SO_4 также не претерпевали трансформацию углеродного остова. Единственным продуктом реакции оказался лактон **75** (схема 2.4.7).

Схема 2.4.7



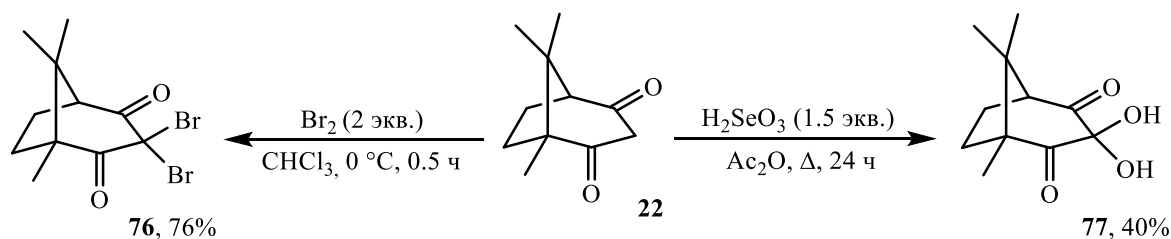
Структура продукта **75** была установлена комбинацией двумерных экспериментов ^1H - ^{13}C HMQC, HMBC и ^1H - ^1H NOESY (схема 2.4.8).

Схема 2.4.8



В рамках исследования α -функционализации 4-оксогомокамфоры (**22**) был получен α,α -дибромзамещенный продукт **76** (схема 2.4.9). Реакцию проводили с 2 экв. Br_2 в CHCl_3 при $0\text{ }^\circ\text{C}$. При окислении 4-оксогомокамфоры (**22**) H_2SeO_3 в As_2O был выделен продукт **77** с выходом 40%.

Схема 2.4.9



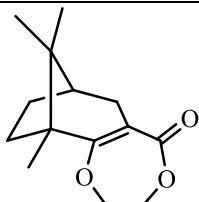
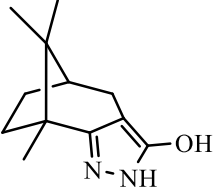
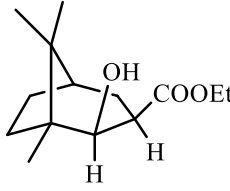
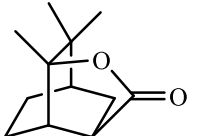
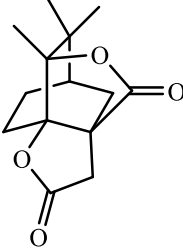
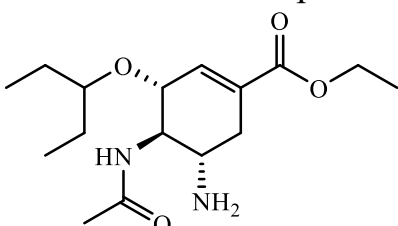
Таким образом, 4-оксогомокамфора (**22**) продемонстрировала высокую реакционную способность в реакциях алкилирования, Михаэля, галогенирования, Кневенагеля и окисления, что подтверждает её перспективность для дальнейших синтетических преобразований. Установлено, что 4-оксогомокамфора (**22**) и её α,α -диметилпроизводное **68** стабильны в кислой среде и не претерпевают скелетных перегруппировок, в то время как α -гидроксиэфиры **73** и **74** превращаются в лактон **75**, открывая путь к новым гетероциклическим производным и аналогам ГАМК бицикло[3.2.1]октанового ряда.

2.5 Биологическая активность синтезированных соединений

В рамках настоящего исследования изучалась цитотоксическая и противовирусная активность некоторых синтезированных соединений, а именно: диоксепинона **11**, гидроксипиразола **33**, гидроксиэфира **45**, лактона **47** и бис-лаксона **48** (таблица 3). Испытания проводились на базе ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (г. Новосибирск). Тестирования проводились в культуре клеток MDCK (линия почки собаки) в отношении штамма вируса гриппа A/California/04/2009 (H1N1)v (субтип A/H1N1pdm09), вызывающего острые респираторные заболевания у людей. Исследование включало определение 50%-й цитотоксической концентрации (CC_{50} в мкг/мл), при которой разрушается 50% клеток в неинфицированном монослое клеток MDCK, определение 50%-й вирус-ингибирующей концентрации (IC_{50} в мкг/мл), при которой сохраняется 50% клеток в инфицированном монослое клеток MDCK, а также определение индекса селективности препарата (SI). Отсутствие активности в исследованных концентрациях фиксировали значением «н.о.» (не обнаружено). Величина индекса

селективности менее 8 считалась неприемлемой для соединений, которые могут быть перспективными в качестве противовирусных препаратов.

Таблица 3. Результат цитотоксической и противовирусной активности

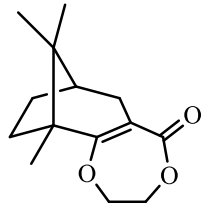
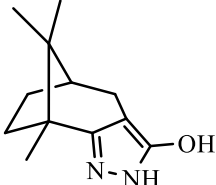
Структура	CC ₅₀ , мкг/мл для MDCK	IC ₅₀ , мкг/мл H1N1	SI (CC ₅₀ /IC ₅₀)
 11	2,577	н.о.	—
 33	>100	н.о.	—
 45	50,5	0,304	166,1
 47	7,154	н.о.	—
 48	96	0,823	116,6
Препарат сравнения			
Осельтамивир 	838,2±124,7*	0,12±0,03*	6985

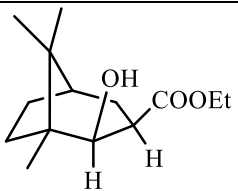
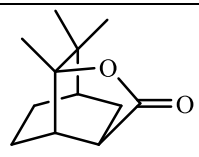
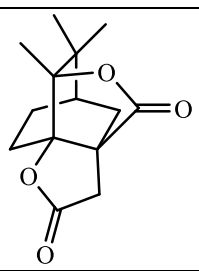
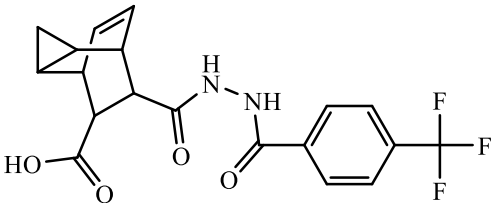
*Величины CC₅₀ и IC₅₀ для осельтамивира представлены в виде M±Sm, где M – среднее, Sm – стандартное отклонение.

Проведённый скрининг позволил сделать следующие выводы: соединения **11**, **33** и **47** не проявляют вирус-ингибирующей активности в исследованных концентрациях, несмотря на различный уровень цитотоксичности. Напротив, образцы **45** и **48** обладают выраженным противовирусным действием. Соединение **45** подавляет репликацию вируса в низкой концентрации ($IC_{50} = 0,304$ мкг/мл) при умеренной цитотоксичности ($CC_{50} = 50,5$ мкг/мл), что обеспечивает индекс селективности 166,1. Соединение **48** также активно ($IC_{50} = 0,823$ мкг/мл) и характеризуется низкой цитотоксичностью ($CC_{50} = 96$ мкг/мл, $SI = 116,6$). Таким образом, соединения **45** и **48** демонстрируют действующие дозы в субмикромольном диапазоне (менее 1 мкг/мл), сопоставимые с клинически используемым препаратом, и могут быть рекомендованы для дальнейших доклинических исследований, включая изучение механизма противовирусного действия и оценку эффективности *in vivo*.

С целью оценки противовирусной активности соединений **11**, **33**, **45**, **47** и **48** в отношении вируса осповакцины (ВОВ, штамм Копенгаген) в культуре клеток Vero для каждого образца определяли цитотоксическую концентрацию (CC_{50} в мкг/мл), вирусингибирующую концентрацию (IC_{50} в мкг/мл) и индекс селективности (SI) (таблица 4). Величина индекса селективности менее 8, как и в случае с вирусом гриппа, считалась неприемлемой для соединений, обладающих противовирусной активностью.

Таблица 4. Результаты скрининга противовирусной активности соединений

Структура	CC_{50} , мкг/мл для Vero	IC_{50} , мкг/мл ВОВ	SI (CC_{50}/IC_{50})
 11	20,305	н.о.	—
 33	19,923	4,766	4,2

 45	>100	25,33	>3,9
 47	74,144	н.о.	—
 48	18,15	н.о.	—
Препарат сравнения			
НИОХ-14 	455,2±82,4*	0,003±0,002*	151733

*Величины CC_{50} и IC_{50} для НИОХ-14 представлены в виде $M \pm Sm$, где M – среднее, Sm – стандартное отклонение.

Из пяти рассмотренных образцов соединения **33** и **45** проявили слабую противовирусную активность в отношении вируса осповакцины. Гидроксипиразол **33** характеризуется $IC_{50} = 4,766$ мкг/мл ($SI = 4,2$), а гидроэфир **45** – $IC_{50} = 25,33$ мкг/мл ($SI > 3,9$). Остальные три соединения (**11**, **47**, **48**) не проявили вирусингибирующей активности. Таким образом, ни одно из пяти охарактеризованных соединений не может быть рекомендовано для дальнейшего изучения в качестве противовирусных агентов.

Клеточная линия НерG2, полученная из гепатоцеллюлярной карциномы человека, сохраняет ключевые метаболические функции печени и играет центральную роль в гомеостазе глюкозы, поэтому оценка влияния синтезированных веществ на потребление глюкозы и продукцию лактата в этих клетках позволяет судить об их потенциальном метаболическом действии. В

настоящем исследовании изучались эффекты лактона **75** в диапазоне концентраций 2.5–25 мкМ (рисунок 5).

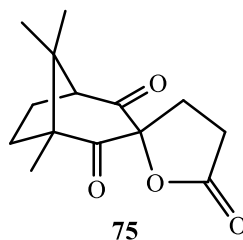


Рисунок 5.

Клетки НерG2 культивировали в стандартных условиях, после чего инкубировали с тестируемым веществом **75** в концентрациях 2.5, 5, 10 и 25 мкМ. В качестве контроля использовались клетки без добавления исследуемого соединения **75**. По окончании инкубации определялись три показателя: потребление глюкозы (ммоль/л), выделение лактата (ммоль/л) и жизнеспособность клеток (таблица 5). Статистическая обработка проводилась с помощью U-критерия Манна-Уитни, различия считались значимыми при $p^* < 0,05$ и $p^{**} < 0,01$. Данные представлены как среднее значение (mean) $\pm$ стандартная ошибка (SE).

Таблица 5. Действие лактона **75** на метаболизм и жизнеспособность клеток НерG2

мкМ	Потребление глюкозы, ммМ		Выделение лактата, ммМ		Жизнеспособность клеток, %	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
0	2.19	0.11	2.98	0.23	100.0	5.0
2.5	1.59	0.20	1.97	0.08	116.2*	8.1
5	1.57	0.19	3.77	0.22	108.3	7.0
10	1.59	0.10	3.87	0.19	100.9	6.6
25	2.41*	0.21	3.63	0.28	92.4	9.4

Таким образом, соединение **75** оказывает концентрационно-зависимое влияние на метаболизм клеток НерG2. При 2.5 мкМ жизнеспособность клеток достоверно повышается, что указывает на мягкий стимулирующий эффект. При 5 и 10 мкМ потребление глюкозы остаётся на уровне контроля, а выделение лактата возрастает до 3.77–3.87 ммМ, что может отражать усиление анаэробного гликолиза, однако эти изменения статистически незначимы. Наиболее выраженный эффект зафиксирован при 25 мкМ, где потребление глюкозы возрастает до 2.41 ммМ, а выделение лактата не увеличивается пропорционально, при этом

жизнеспособность клеток незначительно снижается. Это свидетельствует о том, что соединение **75** в диапазоне 2.5–25 мкМ не проявляет цитотоксичности, а при 25 мкМ стимулирует захват глюкозы без эквивалентного роста лактата, что указывает на переключение метаболизма в сторону более эффективных энергетических путей.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Оборудование и реагенты

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 в таблетках KBr, либо в тонком слое в призмах KBr, либо с использованием приставки НПВО Specac DiamondATR GS 10800-B.

Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Finnigan Trace DSQ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ; колонка ZB-5MS 30 м × 0.32 мм, температура колонки: 80–320 °C (20 °C/мин), газ-носитель – гелий.

Спектры ЯМР ^1H (400 МГц), ^{13}C (100 МГц), DEPT, HMBC, HSQC, HMQC, COSY, NOESY зарегистрированы с использованием спектрометра JEOL JNM-ECX-400 (Япония) в CDCl_3 и DMCO-d_6 . Внутренний стандарт – сигнал остаточного растворителя [CHCl_3 : 7.26 м.д. (^1H), CDCl_3 : 77.1 м.д. (^{13}C); DMCO-d_6 : 2.46 м.д. (^1H), 40.0 м.д. (^{13}C)]. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ м.д., КССВ определены в Гц.

Температуры плавления не корректировались и определены капиллярным методом на приборе OptiMelt MPA100.

Элементный анализ проведен на CHNS-анализаторе Euro Vector EA-3000.

Оптическое вращение измеряли на приборе Rudolph Research Analytical (Autopol V Plus Automatic Polarimeter) на длине волны 589 нм в кювете длиной 10 см при температуре 25 °C.

Энантиомерный состав полученных соединений определяли методом ВЭЖХ-анализа на приборе Shimadzu Prominence LC-20AD (УФ-видимый детектор SPD-20A, детектор показателя преломления RID-20a, термостат для колонки СТО-20a и блок дегазации DGU-20A), оснащенном хиральной стационарной колонкой ChiralPAK AD-3R с водой/метанолом в качестве элюента.

Рентгеноструктурный анализ выполнен с использованием дифрактометров Bruker D8 QUEST (ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный

университет») и Agilent SuperNova with AtlasS2 (ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»).

Контроль за ходом реакции и проверку на индивидуальность соединений проводили с помощью тонкослойной хроматографии (пластинки Merck TLC Silica gel 60; проявление парами йода или УФ-облучением) и газожидкостной хроматографии (газовый хроматограф Thermo Scientific Focus GC; колонка ZB-5MS 30 м × 0.32 мм, температура колонки: 80–320 °С (20 °С/мин), газ-носитель – гелий).

Для препаративной колоночной хроматографии использовали силикагель марки «Merck» М-60.

Очистка растворителей проводилась в соответствии с литературными методами [249]. Использована коммерчески доступная рацемическая и (+)-камфора. (±)-Изокамфанон любезно предоставлен Нестеровым Г.В. (ФГУП «ЦНИЛХИ», г. Нижний Новгород).

3.2 Синтез исходных соединений

Этилдиазоацетат был получен из гидрохлорида этилового эфира глицина по методике [250].

(±)-10-Камфорсульфоновая кислота (13) была получена из (±)-камфоры (**1**) по методике [251].

Метилловый эфир (±)-10-камфорсульфоновой кислоты (17) был получен из (±)-10-камфорсульфоновой кислоты (**13**) по методике [252].

Хлорангидрид (±)-камфорсульфоновой кислоты был получен из (±)-10-камфорсульфоновой кислоты (**13**) по методике [253].

(±)-Кетопиновая кислота (14) была получена из хлорангидрида (±)-камфорсульфоновой кислоты по методике [253].

Метилловый эфир (±)-кетопиновой кислоты (18) был получен из (±)-кетопиновой кислоты (**14**) по методике [254].

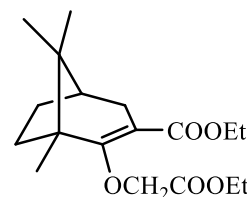
(±)-Камфорхинон (19) был получен из (±)-камфоры (**1**) по методике [255].

3.3 Гомологизация кетонов норборнанового ряда

Взаимодействие рацемической камфоры с этилдиазоацетатом в присутствии AlCl_3 .

Смесь ($\pm$)-камфоры (1, 30 г, 0.20 моль) и этилдиазоацетата (135 г, 125 мл, 1.18 моль) в абсолютном 1,2-дихлорэтане (200 мл) добавляли порциями к раствору безводного AlCl_3 (32 г, 0.24 моль) в 1,2-дихлорэтане (500 мл) при интенсивном перемешивании. Смесь нагревали до 55–60 °С и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 5 ч (контроль по ГХ-МС). По окончании реакции смесь охлаждали до 10 °С, добавляли по каплям H_2O (70 мл), затем в одну порцию HCl (15%, 50 мл). Органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали 1,2-дихлорэтаном (3×40 мл), органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (5×30 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле (70 мл) и упаривали с использованием водоструйного насоса (10 мм. рт. ст.) для удаления основной массы побочного этилхлорацетата. Остаток очищали с помощью вакуумной перегонки (2×10^{-2} мм. рт. ст.) и собирали две фракции (120–125 °С и 158–160 °С).

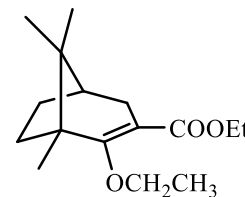
Выделение **этил-2-(2-этокси-2-оксоэтокси)-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилата (4).**



Последнюю фракцию (158–160 °С) растворяли в петролейном эфире (50 мл) и кристаллизовали при –70 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 25.58 г (40%), бесцветные кристаллы, т. пл. 57–58 °С (петролейный эфир). **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 2936, 2882 (CH), 1759, 1699 (C=O), 1603 (C=C), 1451 (CH), 1182 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 4.57 (д, 1H, $^2J=15.6$ Гц, $\text{CH}_2\text{-COOEt}$), 4.33 (д, 1H, $^2J=15.6$ Гц, $\text{CH}_2\text{-COOEt}$), 4.24 (кв, 2H, $^3J=7.1$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 4.15 (кв, 2H, $^3J=7.1$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.48–2.53 (м, 1H, CH_2), 2.09–2.16 (м, 1H, CH_2), 1.90–2.05 (м, 1H, CH_2), 1.72–1.79 (м, 2H, CH_2), 1.23–1.33 (м, 8H, $\text{CH}_2+\text{CH}+2 \times \text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.09 (с, 3H, CH_3), 0.94 (с, 3H, CH_3), 0.90 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.:** 170.6 ($\text{CH}_2\text{-COOEt}$), 169.1 (C=C-

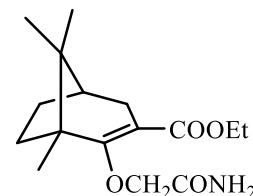
$\underline{\text{C}}\text{OOEt}$), 167.0 ($\text{C}=\underline{\text{C}}\text{-O-CH}_2\text{-COOEt}$), 109.2 ($\text{C}=\underline{\text{C}}\text{-COOEt}$), 71.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-COOEt}$), 61.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 60.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 50.9 (C), 43.3 (CH), 43.1 (C), 41.2 (CH_2), 33.4 (CH_2), 28.9 (CH_2), 23.7 (CH_3), 19.2 (CH_3), 14.3 (2CH_3), 12.9 (CH_3). **Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 324 $[\text{M}]^+$ (40), 309 (22), 279 (72), 251 (55), 209 (100), 191 (84), 163 (45), 147 (31), 121 (40), 91 (27), 59 (26). Найдено, %: C 66.69; H 8.67. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 66.64; H 8.70.

Выделение **этил-2-этокси-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилата (3).** Фракция с температурой кипения 120–125 °C была очищена методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный



эфир : $\text{EtOAc} = 10 : 1$). Выход 6.31 г (15%), бесцветная вязкая жидкость. $R_f = 0.56$, CHCl_3 . **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 2976, 2874 (CH), 1717 ($\text{C}=\text{O}$), 1614 ($\text{C}=\text{C}$), 1450 (CH), 1177 ($\text{C}-\text{O}$). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 4.12 (кв, 2H, $^3J=7.2$ Гц, $\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 3.90 (кв, 1H, $^3J=7.2$ Гц, $\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 3.78 (кв, 1H, $^3J=7.2$ Гц, $\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 2.45–2.51 (м, 1H, CH_2), 2.04–2.08 (м, 1H, CH_2), 1.85–1.98 (м, 2H, CH_2), 1.66–1.74 (м, 2H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 1.22–1.28 (м, 7H, $\text{CH}_2+2\times\text{O}-\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.98 (с, 3H, CH_3), 0.90 (с, 3H, CH_3), 0.86 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.:** 170.9 ($\underline{\text{C}}\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$), 167.7 ($\underline{\text{C}}\text{OOEt}$), 108.4 ($\text{C}=\underline{\text{C}}\text{-COOEt}$), 70.4 ($\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 60.0 ($\text{COO}-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 50.5 (C), 43.5 (CH), 43.1 (C), 41.1 (CH_2), 33.6 (CH_2), 29.0 (CH_2), 23.8 (CH_3), 19.2 (CH_3), 15.7 (CH_3), 14.4 (CH_3), 13.1 (CH_3). Найдено, %: C 72.21; H 9.79. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 72.14; H 9.84.

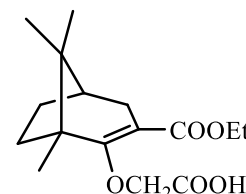
Этил-2-(2-амино-2-оксоэтокси)-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилат (7). Смесь **этил-2-(2-этокси-2-оксоэтокси)-1,8,8-**



триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилата (4, 19.00 г, 58.64 ммоль), водного раствора NH_3 (25%, 70 мл) и EtOH (100 мл) перемешивали при 25 °C в течение 8 ч (контроль по ТСХ). Раствор концентрировали с помощью роторного испарителя до половины исходного объема и оставляли кристаллизоваться на 12 ч при 0 °C. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из петролейного эфира. Выход 14.50 г (84%), бесцветные кристаллы, т. пл. 93–94 °C

(петролейный эфир). **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 3402, 3175 (NH), 2913 (CH), 1713, 1659 ($\text{C}=\text{O}$), 1613 ($\text{C}=\text{C}$), 1424 (CH), 1246 ($\text{C}-\text{N}$), 1180 ($\text{C}-\text{O}$). **Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.:** 7.31 (уш.с, 1H, CONH_2), 7.18 (уш.с, 1H, CONH_2), 4.01–4.15 (м, 4H, $\text{CH}_2-\text{CONH}_2+\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.38–2.43 (м, 1H, CH_2), 1.87–2.02 (м, 3H, $2\times\text{CH}_2$), 1.68–1.73 (м, 2H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 1.24–1.27 (м, 1H, CH_2), 1.15 (т, 3H, $^3J=7.1$ Гц, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 0.96 (с, 3H, CH_3), 0.86 (с, 3H, CH_3), 0.85 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.:** 170.5 (CONH_2), 169.0 (COOEt), 166.9 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$), 110.0 ($\text{C}=\text{C}-\text{COOEt}$), 73.0 ($\text{CH}_2-\text{CONH}_2$), 60.3 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 50.6 (C), 43.2 (C), 43.1 (CH), 41.2 (CH_2), 33.6 (CH_2), 29.0 (CH_2), 23.8 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 19.4 (CH_3), 14.5 (CH_3), 13.3 (CH_3). Найдено, %: C 64.97; H 8.48; N 4.77. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 65.06; H 8.53; N 4.74.

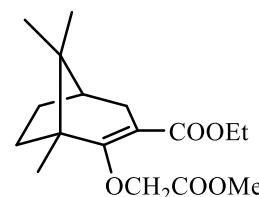
2-((3-Этоксикарбонил-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-2-ил)окси)уксусная кислота (8). Смесь этил-2-(2-этоксид-2-оксоэтокси)-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-



карбоксилата (**4**, 1.00 г, 3.09 ммоль) и NaOH (0.25 г, 6.17 ммоль) в водном растворе EtOH (75%, 10 мл) перемешивали при 25 °C в течение 5 ч. Растворитель отгоняли на ротаторном испарителе, остаток разбавляли H_2O (10 мл), промывали CH_2Cl_2 (10 мл), затем доводили до pH = 3 с помощью HCl (35%). Выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили на воздухе, перекристаллизовывали из EtOAc. Выход 0.41 г (45%), бесцветные кристаллы, т. пл. 94–95 °C (EtOAc). **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 3459 (OH), 2909, 2882 (CH), 1759, 1674 ($\text{C}=\text{O}$), 1616 ($\text{C}=\text{C}$), 1474 (CH), 1369 (OH), 1265 ($\text{C}-\text{O}$). **Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.:** 12.46 (уш.с, 1H, COOH), 4.40 (д, 1H, $^2J=15.6$ Гц, CH_2-COOEt), 4.19 (д, 1H, $^2J=15.6$ Гц, CH_2-COOEt), 3.98–4.07 (м, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.35–2.40 (м, 1H, CH_2), 1.98–2.03 (м, 1H, CH_2), 1.82–1.92 (м, 2H, CH_2), 1.64–1.73 (м, 2H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 1.20–1.28 (м, 1H, CH_2), 1.15 (т, 3H, $^3J=7.1$ Гц, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 0.98 (с, 3H, CH_3), 0.85 (с, 3H, CH_3), 0.84 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.:** 170.4 (COOH), 169.9 (COOEt), 166.9 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$), 108.0 ($\text{C}=\text{C}-\text{COOEt}$), 71.4 (CH_2-COOH), 60.2 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 50.8 (C), 43.0 (C), 43.0 (CH), 40.9 (CH_2), 33.6 (CH_2), 28.9 (CH_2), 23.8 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 19.3 (CH_3), 14.6 (CH_3), 13.2 (CH_3). Найдено, %: C 64.91; H 8.12. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 64.84; H 8.16.

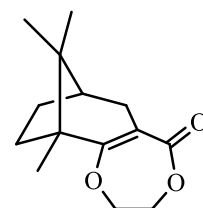
Взаимодействие **этил-2-(2-этокси-2-оксоэтокси)-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилата с NaBH₄.**

К раствору этил-2-(2-этокси-2-оксоэтокси)-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилата (**4**, 0.60 г, 1.85 ммоль) в MeOH (7 мл) порциями добавляли NaBH₄ (0.07 г, 1.85 ммоль) при 0 °С, затем смесь перемешивали в течение 6 ч при 5 °С. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли H₂O (8 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в гептане (5 мл) и кристаллизовали при 0 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход **этил-2-(2-метокси-2-оксоэтокси)-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилата (10)**: 0.23 г (40%), бесцветные кристаллы, т.



пл. 72–73 °С (гептан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2947, 2876 (CH), 1765, 1699 (C=O), 1607 (C=C), 1449 (CH), 1184 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 4.56 (д, 1H, ²J=15.6 Гц, O–CH₂–COOEt), 4.36 (д, 1H, ²J=15.6 Гц, O–CH₂–COOEt), 4.16 (кв, 2H, ³J=7.1 Гц, CH₂–CH₃), 3.77 (с, 3H, O–CH₃), 2.48–2.53 (м, 1H, CH₂), 2.08–2.12 (м, 1H, CH₂), 1.89–2.04 (м, 2H, CH₂), 1.72–1.79 (м, 2H, CH+CH₂), 1.32–1.35 (м, 1H, CH₂), 1.24 (т, 3H, ³J=7.1 Гц, O–CH₂–CH₃), 1.07 (с, 3H, CH₃), 0.93 (с, 3H, CH₃), 0.90 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 170.3 (C=C–O–CH₂–COOMe), 169.6 (COOEt), 166.9 (COOMe), 109.7 (C=C–COOEt), 71.3 (CH₂–COOMe), 60.3 (O–CH₂–CH₃), 52.0 (O–CH₃), 50.9 (C), 43.3 (CH), 43.1 (C), 41.2 (CH₂), 33.4 (CH₂), 28.9 (CH₂), 23.6 (O–CH₂–CH₃), 19.2 (CH₃), 14.3 (CH₃), 12.9 (CH₃). Найдено, %: С 65.72; Н 8.48. С₁₇H₂₆O₅. Вычислено, %: С 65.78; Н 8.44.

10,11,11-Триметил-2,3,7,8,9,10-гексагидро-7,10-метаноциклогепта[е][1,4]диоксепин-5(6H)-он (11). К раствору этил-2-(2-этокси-2-оксоэтокси)-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилата (**4**, 0.60 г, 1.85 ммоль) в MeOH (7 мл) порциями добавляли NaBH₄ (0.14 г, 3.70 ммоль) при 15 °С, затем смесь перемешивали в течение 8 ч при 25 °С. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли H₂O (10 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили

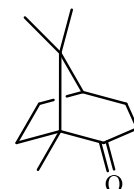


над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле (7 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаточное масло растворяли в гептане (5 мл) и кристаллизовали при 0 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.16 г (36%), бесцветные кристаллы, т. пл. 58–59 °С (гептан). **ИК спектр**, ν , см^{-1} : 2952, 2913 (CH), 1688 (C=O), 1663 (C=C), 1443 (CH), 1250 (C–O–C), 1126 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м.д.: 4.25–4.42 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2$), 2.61–2.66 (м, 1H, CH_2), 2.25–2.29 (м, 1H, CH_2), 1.88–1.96 (м, 2H, CH_2), 1.73–1.85 (м, 2H, CH+CH_2), 1.36–1.41 (м, 1H, CH_2), 1.00 (с, 3H, CH_3), 0.95 (с, 3H, CH_3), 0.92 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3)**, δ , м.д.: 169.7 (C=O), 168.8 (C=C--C=O), 97.4 (C=C--C=O), 71.1 (CH_2), 66.0 (CH_2), 51.0 (C), 43.7 (CH), 42.8 (C), 41.0 (CH_2), 35.9 (CH_2), 28.8 (CH_2), 23.9 (CH_3), 19.3 (CH_3), 13.8 (CH_3). **Масс-спектр**, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 236 $[\text{M}]^+$ (58), 208 (19), 193 (63), 190 (84), 180 (54), 167 (50), 123 (61), 113 (100), 95 (39), 83 (75). Найдено, %: C 71.24; H 8.48. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 71.16; H 8.53.

(±)-1,8,8-Триметилбицикло[3.2.1]октан-2-он (9).

Метод №1.

Этил-2-(2-амино-2-оксоэтоксид)-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилат (**7**, 1.00 г, 3.39 ммоль) или 2-((3-этоксикарбонил-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-2-ил)окси)уксусную кислоту (**8**, 1.00 г, 3.38 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане, насыщенном HCl (10 мл), и оставляли при перемешивании в течение 12 ч при 25 °С. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли H_2O (8 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 (3×8 мл), органические вытяжки объединяли, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаточное масло растворяли в EtOH (3 мл) и кристаллизовали при 0 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили. Выход из **7**: 0.56 г (62%), выход из **8**: 0.52 г (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 181–182 °С (EtOH). **ИК спектр**, ν , см^{-1} : 2959, 2878 (CH), 1701 (C=O), 1451 (CH), 1165 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м.д.: 2.38–2.47 (м, 1H, CH_2), 2.14–2.21 (м, 2H, CH_2), 1.87–1.97 (м, 2H, CH_2), 1.71–



1.75 (м, 2H, CH+CH₂), 1.56–1.67 (м, 2H, CH₂), 0.93 (с, 3H, CH₃), 0.91 (с, 3H, CH₃), 0.81 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 216.0 (C=O), 58.5 (C), 46.6 (C), 45.2 (CH), 35.1 (CH₂), 34.3 (CH₂), 27.7 (CH₂), 27.3 (CH₂), 23.8 (CH₃), 20.1 (CH₃), 13.5 (CH₃). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 166 [M]⁺ (18), 151 (16), 122 (8), 110 (26), 95 (100), 69 (19), 67 (25). Найдено, %: С 79.42; Н 10.84. C₁₁H₁₈O. Вычислено, %: С 79.46; Н 10.91.

Метод №2.

Смесь экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5, 3.08 г, 12.94 ммоль), H₂SO₄ (93%, 0.92 г, 0.5 мл, 9.34 ммоль) и AcOH (7.34 г, 7 мл, 122.23 ммоль) нагревали при кипении в течение 2 ч (контроль по ТСХ). Реакционную смесь выливали на ледяную воду (20 мл), экстрагировали CHCl₃ (3×10 мл), органические вытяжки объединяли, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали перегонкой с водяным паром. Выход 1.46 г (68%), бесцветные кристаллы.

Метод №3.

Смесь экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5, 0.74 г, 3.09 ммоль) и ДМФА (9.45 г, 10 мл, 129.22 ммоль) нагревали при кипении в течение 30 ч (контроль по ТСХ). Реакционную смесь разбавляли H₂O (25 мл), экстрагировали CHCl₃ (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из EtOH. Выход 0.33 г (64%), бесцветные кристаллы.

Метод №4.

Смесь рацемической камфоры (1, 11.20 г, 0.07 моль) и этилдиазоацетата (50.40 г, 46.60 мл, 0.44 моль) в абсолютном 1,2-дихлорэтано (20 мл) добавляли порциями к раствору безводного AlCl₃ (14.70 г, 0.11 моль) в 1,2-дихлорэтано (50 мл) при интенсивном перемешивании. Смесь нагревали до 55–60 °С и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 5 ч (контроль по ГХ-МС). По окончании реакции смесь охлаждали до 10 °С, добавляли по каплям H₂O (30 мл), затем в одну порцию HCl (15%, 20 мл). Органический слой отделяли, водный слой

дополнительно экстрагировали 1,2-дихлорэтаном (3×15 мл), органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (3×20 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле (40 мл) и упаривали с использованием водоструйного насоса (10 мм. рт. ст.) для удаления основной массы побочного этилхлорацетата. Маслянистый остаток растворяли в CH_2Cl_2 (30 мл) и порциями вносили к H_2SO_4 (93%, 64.19 г, 35 мл, 0.66 моль), поддерживая температуру не более 5 °С. Смесь выдерживали 3 ч при 5 °С при интенсивном перемешивании (контроль по ТСХ). Раствор выливали на измельченный лёд (30 г), органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл), органические вытяжки объединяли, промывали H_2O (20 мл), затем насыщенным раствором NaHCO_3 (2×30 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ледяной AcOH (62.95 г, 60 мл, 1.05 моль) и H_2SO_4 (93%, 6.42 г, 3.5 мл, 0.07 моль), нагревали при кипении в течение 2 ч (контроль по ТСХ). Реакционную смесь выливали на ледяную воду (50 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл), органические вытяжки объединяли, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 (3×30 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали перегонкой с водяным паром. Выход 5.14 г (42%), бесцветные кристаллы.

Метод №5.

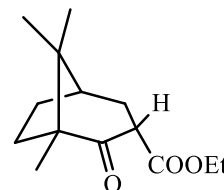
Раствор *эндо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (**6**, 0.10 г, 0.42 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании к H_2SO_4 (93%, 1.84 г, 1 мл, 18.72 ммоль) при 0 °С и выдерживали в течение 7 ч при 25 °С (контроль по ТСХ). Смесь выливали на измельченный лёд (4 г), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×3 мл), промывали H_2O (2×3 мл), нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×5 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир). Выход 0.04 г (57%), бесцветные кристаллы.

раствором NaHCO_3 (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Побочные продукты отгоняли при пониженном давлении (до 95°C при 2 мм. рт. ст.), остаток очищали с помощью вакуумной перегонки (т. кип. $125\text{--}130^\circ\text{C}$ при 2×10^{-2} мм. рт. ст.). Выход 0.38 г (52%), бесцветная вязкая жидкость.

Метод №3.

Раствор этил-2-(2-этокси-2-оксоэтокси)-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилата (**4**, 1.00 г, 3.09 ммоль) и CF_3COOH (1.06 г, 0.69 мл, 9.26 ммоль) перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 (3×3 мл), органические вытяжки объединяли, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Продукт очищали с помощью вакуумной перегонки (т. кип. $125\text{--}130^\circ\text{C}$ при 2×10^{-2} мм. рт. ст.). Выход 0.35 г (47%), бесцветная вязкая жидкость.

эндо-Этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (6). К раствору *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (**5**, 0.80 г, 3.36 ммоль) в абсолютном ТГФ (3 мл) в атмосфере аргона при перемешивании порциями добавляли NaNH (0.02 г, 1.01 ммоль) в виде суспензии в ТГФ. Смесь перемешивали в течение 12 ч при 25°C в закрытом сосуде. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли H_2O (18 мл), экстрагировали CHCl_3 (3×7 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир : $\text{EtOAc} = 10 : 1$). Выход 0.54 г (68%), бесцветная вязкая жидкость. $R_f = 0.60$, CHCl_3 . **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 2956, 2909 (CH), 1741, 1707, 1640 (C=O), 1610 (C=C), 1454 (CH), 1139 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 4.02–4.16 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{--CH}_3$), 2.96–3.00 (м, 1H, CH), 2.41–2.47 (м, 2H, CH_2), 2.22–2.28 (м, 1H, CH_2), 2.04–2.09 (м, 1H, CH_2), 1.90–1.94 (м, 2H, CH+ CH_2), 1.69–1.74 (м, 1H, CH_2), 1.22 (т, 3H, $^3J=7.1$ Гц, $\text{CH}_2\text{--CH}_3$), 1.20 (с, 3H, CH_3), 1.19 (с, 3H, CH_3), 0.81 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.:** 212.5 (C=O),



174.1 (COOEt), 61.9 (C), 60.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 51.5 (CH), 48.1 (C), 43.7 (CH), 35.1 (CH_2), 30.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 23.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 20.3 (CH_3), 14.2 (CH_3), 13.7 (CH_3). **Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 238 $[\text{M}]^+$ (54), 223 (22), 195 (72), 121 (100), 110 (72), 93 (45). Найдено, %: C 70.47; H 9.33. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 70.56; H 9.30.

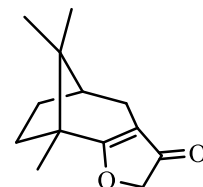
(–)-Этил-2-(2-этокси-2-оксоэтокси)-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилат (4). Смесь (+)-камфоры (1, 10.00 г, 65.79 ммоль) и этилдиазоацетата (45.00 г, 41.67 мл, 394.74 ммоль) в абсолютном 1,2-дихлорэтано (70 мл) добавляли порциями к раствору безводного AlCl_3 (10.50 г, 78.95 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (150 мл) при интенсивном перемешивании. Смесь нагревали до 55–60 °C и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 5 ч (контроль по ГХ-МС). По окончании реакции смесь охлаждали до 10 °C, добавляли по каплям H_2O (20 мл), затем в одну порцию HCl (15%, 10 мл). Органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали 1,2-дихлорэтаном (3×10 мл), органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (5×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле (20 мл) и упаривали с использованием водоструйного насоса (10 мм. рт. ст.) для удаления основной массы побочного этилхлорацетата. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир). Выход 12.15 г (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 59–60 °C (петролейный эфир), $R_f = 0.50$, CHCl_3 , $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -65.5$ (с 0.4, EtOH), >99% *ee*. Анализ ВЭЖХ (Chiralpak AD-3R, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$, 0.25 мл/мин, $\lambda = 210$ нм), $t_r = 5.8$ мин).

(–)-экзо-Этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (5). Раствор (–)-этил-2-(2-этокси-2-оксоэтокси)-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилата (4, 10.00 г, 30.86 ммоль) в CH_2Cl_2 (12 мл) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании к H_2SO_4 (93%, 36.60 г, 20 мл, 373.47 ммоль) при 0 °C и выдерживали в течение 3 ч при 5 °C (контроль по ТСХ). Смесь выливали на измельченный лед (15 г), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (5×5 мл), промывали H_2O (2×5 мл), нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель

упаривали при пониженном давлении. Остаточное масло растворяли в петролейном эфире (10 мл) и кристаллизовали при 0 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 6.39 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 76–77 °С (петролейный эфир), $[\alpha]_D^{25} = -25.3$ (с 0.4, EtOH).

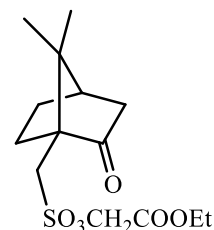
(–)-1,8,8-Триметилбицикло[3.2.1]октан-2-он (9). Смесь (–)-экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5, 6.30 г, 26.47 ммоль), H_2SO_4 (93%, 1.84 г, 1 мл, 18.68 ммоль) и AcOH (14.68 г, 14 мл, 244.46 ммоль) нагревали при кипении в течение 2 ч (контроль по ТСХ). Реакционную смесь выливали на ледяную воду (40 мл), экстрагировали $CHCl_3$ (3×15 мл), органические вытяжки объединяли, нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (3×15 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир). Выход 2.24 г (51%), бесцветные кристаллы, т. пл. 184–185 °С (петролейный эфир), $R_f = 0.60$, $CHCl_3$, $[\alpha]_D^{25} = -72.4$ (с 1.0, EtOH).

8,9,9-Триметил-5,6,7,8-тетрагидро-2H-5,8-метаноциклогепта[b]фуран-3(4H)-он (12). Смесь (±)-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2-она (9, 0.30 г, 1.81 ммоль) и этилдиазоацетата (1.24 г, 1.19 мл, 10.86 ммоль) в абсолютном 1,2-дихлорэтане (2 мл) добавляли порциями к раствору безводного $AlCl_3$ (0.29 г, 2.17 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (2 мл) при интенсивном перемешивании. Смесь нагревали до 60 °С и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 2.5 ч (контроль по ТСХ). По окончании реакции смесь охлаждали до 20 °С, добавляли по каплям H_2O (15 мл), затем в одну порцию HCl (15%, 15 мл). Органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали 1,2-дихлорэтаном (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (3×5 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле (15 мл) и упаривали с использованием водоструйного насоса (10 мм. рт. ст.) для удаления основной массы побочного этилхлорацетата. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – $CHCl_3$). Выход 0.25 г (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 73–74 °С ($CHCl_3$). $R_f = 0.55$, $CHCl_3$. ИК



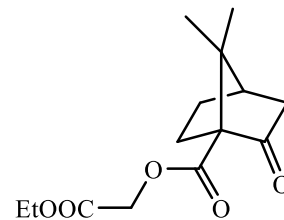
спектр, ν , см^{-1} : 2903, 2849 (CH), 1690 (C=O), 1611 (C=C), 1476 (CH), 1148, 1098 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 4.46 (с, 2H, CH_2), 2.32–2.37 (м, 1H, CH_2), 1.84–2.03 (м, 5H, $\text{CH}+2\times\text{CH}_2$), 1.28–1.35 (м, 1H, CH_2), 1.10 (с, 3H, CH_3), 0.97 (с, 3H, CH_3), 0.91 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.:** 201.1 (C=O), 198.1 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 108.5 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 75.8 (CH_2), 48.7 (C), 44.3 (CH), 43.5 (C), 40.6 (CH_2), 28.3 (CH_2), 25.2 (CH_2), 22.8 (CH_3), 19.2 (CH_3), 10.9 (CH_3). **Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 206 $[\text{M}]^+$ (56), 191 (66), 137 (100), 91 (70), 77 (63). Найдено, %: C 75.77; H 8.84. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75.69; H 8.80.

Этил-2-(((–7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил)сульфонил)оксиацетат (15). Смесь (±)-10-камфорсульфоновой кислоты (13, 2.00 г, 8.13 ммоль) и этилдиазоацетата (5.56 г, 5.15 мл, 48.78 ммоль) в абсолютном 1,2-дихлорэтано (10 мл) добавляли порциями к раствору безводного AlCl_3 (1.30 г, 9.76 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (20 мл) при интенсивном перемешивании. Смесь нагревали до 60 °C и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 7 ч (контроль по ГХ-МС). По окончании реакции смесь охлаждали до 25 °C, добавляли по каплям H_2O (15 мл), затем в одну порцию HCl (15%, 15 мл). Органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали 1,2-дихлорэтаном (3×7 мл), органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле (20 мл) и упаривали с использованием водоструйного насоса (10 мм. рт. ст.) для удаления основной массы побочного этилхлорацетата. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl_3). Выход 1.69 г (66%), бесцветная вязкая жидкость. $R_f = 0.48$, CHCl_3 . **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 2963, 2909 (CH), 1740, 1728 (C=O), 1451 (CH), 1366 (S–O), 1169 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 4.88 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOEt}$), 4.15 (кв, 2H, $^3J=7.1$ Гц, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 3.57 (д, 1H, $^2J=15.4$ Гц, CH_2SO_3), 3.39 (д, 1H, $^2J=15.4$ Гц, CH_2SO_3), 2.29–2.35 (м, 1H, CH_2), 2.19–2.26 (м, 1H, CH_2), 2.02–2.05 (т, 1H, $^3J=4.6$ Гц, CH), 1.88–1.96 (м, 2H, CH_2), 1.49–1.55 (м, 1H, CH_2), 1.35–1.42 (м, 1H, CH_2), 1.19 (т, 3H, $^3J=7.1$ Гц, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.99 (с, 3H,



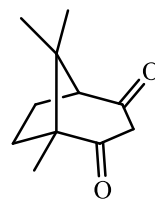
CH₃), 0.78 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 214.3 (C=O), 167.3 (COOEt), 66.1 (CH₂-COOEt), 61.8 (O-CH₂-CH₃), 58.0 (C), 48.4 (C), 47.6 (CH₂SO₃), 42.7 (CH), 42.5 (CH₂), 26.7 (CH₂), 25.2 (CH₂), 19.7 (O-CH₂-CH₃), 19.6 (CH₃), 14.5 (CH₃). Найдено, %: С 52.88; Н 6.90; S 10.18. C₁₄H₂₂O₆S. Вычислено, %: С 52.81; Н 6.97; S 10.07.

2-Этоксид-2-оксоэтил-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (16). Смесь (±)-кетопиновой кислоты (14, 1.00 г, 5.49 ммоль) и этилдиазоацетата (3.75 г, 3.48 мл, 32.93 ммоль) в абсолютном 1,2-дихлорэтано (10 мл) добавляли порциями к раствору безводного AlCl₃ (0.88 г, 6.59 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (10 мл) при интенсивном перемешивании. Смесь нагревали до 70 °С и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 5.5 ч (контроль по ГХ-МС). По окончании реакции смесь охлаждали до 20 °С, добавляли по каплям H₂O (10 мл), затем в одну порцию HCl (15%, 10 мл). Органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали 1,2-дихлорэтаном (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле (15 мл) и упаривали с использованием водоструйного насоса (10 мм. рт. ст.) для удаления основной массы побочного этилхлорацетата. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl₃). Выход 1.15 г (78%), бесцветная вязкая жидкость. R_f = 0.42, CHCl₃. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2961, 2891 (CH), 1751, 1730 (C=O), 1452 (CH), 1196 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 4.73 (д, 1H, ²J=15.6 Гц, CH₂-COOEt), 4.62 (д, 1H, ²J=15.6 Гц, CH₂-COOEt), 4.20 (кв, 2H, ³J=7.2 Гц, O-CH₂-CH₃), 2.52–2.58 (м, 1H, CH₂), 2.42–2.49 (м, 1H, CH₂), 2.11–2.13 (м, 1H, CH₂), 2.02–2.09 (м, 1H, CH), 1.93–1.98 (м, 1H, CH₂), 1.76–1.84 (м, 1H, CH₂), 1.38–1.45 (м, 1H, CH₂), 1.27 (т, 3H, ³J=7.2 Гц, O-CH₂-CH₃), 1.20 (с, 3H, CH₃), 1.15 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 210.7 (C=O), 169.4 (C=O), 167.7 (COOEt), 68.0 (C), 61.5 (CH₂-COOEt), 60.9 (O-CH₂-CH₃), 50.0 (C), 44.6 (CH), 44.1 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.5 (CH₂),



21.2 (O-CH₂-CH₃), 19.6 (CH₃), 14.2 (CH₃). Найдено, %: С 62.75; Н 7.48. С₁₄Н₂₀О₅. Вычислено, %: С 62.67; Н 7.51.

1,8,8-Триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (22). Смесь (±)-камфорхинона (**19**, 1.00 г, 6.02 ммоль) и этилдиазоацетата (4.27 г, 3.95 мл, 36.15 ммоль) в абсолютном 1,2-дихлорэтано (8 мл) добавляли порциями к раствору безводного TiCl₄ (1.37 г, 0.79 мл, 7.23 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (5 мл) при интенсивном перемешивании. Смесь нагревали до 75 °С и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 10 ч (контроль по ГХ-МС). По окончании реакции смесь охлаждали до 25 °С, добавляли по каплям Н₂О (10 мл), затем в одну порцию НСl (15%, 10 мл). Органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали 1,2-дихлорэтаном (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле (20 мл) и упаривали с использованием водоструйного насоса (10 мм. рт. ст.) для удаления основной массы побочного этилхлорацетата. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (5 мл) и добавляли по каплям при интенсивном перемешивании к H₂SO₄ (93%, 18.35 г, 10 мл, 187.25 ммоль) при 0 °С и выдерживали в течение 24 ч при 25 °С (контроль по ТСХ). Смесь выливали на измельченный лед (15 г), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×8 мл), промывали Н₂О (2×5 мл), нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×10 мл), сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Конечный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир : EtOAc = 20 : 1). Выход 0.55 г (51%), бесцветные кристаллы, т. пл. 221–222 °С (EtOAc) [11]. *R_f* = 0.15, петролейный эфир : EtOAc = 20 : 1. **ИК спектр, ν, см⁻¹:** 2965, 2876 (CH), 1730, 1705 (C=O), 1456 (CH), 1190 (C–O). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.:** 3.43 (д, 1H, ²J=19.2 Гц, CH₂), 3.04 (д, 1H, ²J=19.2 Гц, CH₂), 2.55 (д, 1H, ³J=6.4 Гц, CH), 2.19–2.28 (м, 1H, CH₂), 1.92–1.97 (м, 2H, CH₂), 1.76–1.83 (м, 1H, CH₂), 1.05 (с, 3H, CH₃), 0.98 (с, 3H, CH₃), 0.76 (с, 3H, CH₃). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.:** 208.4 (C=O), 207.6 (C=O), 62.1 (CH), 58.1 (C), 51.9 (CH₂), 43.8 (C), 33.1 (CH₂), 24.2 (CH₂), 22.7



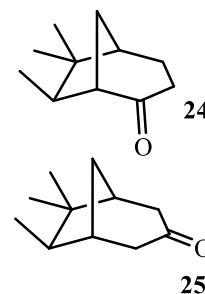
(CH₃), 20.2 (CH₃), 13.3 (CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 180 [M]⁺ (68), 152 (9), 138 (17), 123 (18), 109 (19), 95 (100), 83 (20), 69 (28), 67 (14). Найдено, %: С 73.30; Н 8.95. C₁₁H₁₆O₂. Вычислено, %: С 73.35; Н 8.91.

Взаимодействие (±)-изокамфана с этилдиазоацетатом в присутствии AlCl₃.

Смесь (±)-изокамфана (**23**, 1.00 г, 6.58 ммоль) и этилдиазоацетата (4.50 г, 4.17 мл, 39.47 ммоль) в абсолютном 1,2-дихлорэтано (5 мл) добавляли порциями к раствору безводного AlCl₃ (1.05 г, 7.89 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (10 мл) при интенсивном перемешивании. Смесь нагревали до 55–60 °С и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 2 ч (контроль по ГХ-МС). По окончании реакции смесь охлаждали до 10 °С, добавляли по каплям H₂O (10 мл), затем в одну порцию HCl (15%, 10 мл). Органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали 1,2-дихлорэтаном (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле (20 мл) и упаривали с использованием водоструйного насоса (2 мм. рт. ст.) для удаления основной массы побочного этилхлорацетата. Маслянистый остаток растворяли в CH₂Cl₂ (5 мл) и порциями вносили к H₂SO₄ (93%, 18.35 г, 10 мл, 187.24 ммоль), поддерживая температуру не более 5 °С. Смесь выдерживали 2.5 ч при 0 °С при интенсивном перемешивании (контроль по ГХ-МС). Раствор выливали на измельченный лёд (15 г), органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали CH₂Cl₂ (3×7 мл), органические вытяжки объединяли, промывали H₂O (10 мл), затем насыщенным раствором NaHCO₃ (2×10 мл), сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ледяной AcOH (20.98 г, 20 мл, 349.70 ммоль) и H₂SO₄ (93%, 1.84 г, 1 мл, 18.72 ммоль), нагревали при кипении в течение 1 ч (контроль по ТСХ). Реакционную смесь выливали на ледяную воду (20 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (3×7 мл), органические вытяжки объединяли, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент –

петролейный эфир) с получением смеси изомерных кетонов **24** и **25** в соотношении 10:7. Выход 0.79 г (72%), бесцветные кристаллы, т. пл. 156–160 °С (петролейный эфир). $R_f = 0.25$, петролейный эфир.

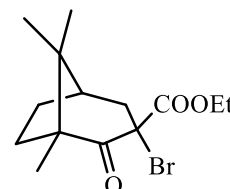
ИК спектр, ν , см^{-1} : 2955, 2874 (CH), 1744, 1709 (C=O), 1472, 1452 (CH), 1211, 1188 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 2.41–2.61



(м, 2H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.23–2.38 (м, 6H, $2 \times \text{CH} + 2 \times \text{CH}_2$), 1.92–2.07 (м, 2H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.62–1.81 (м, 6H, $2 \times \text{CH} + 2 \times \text{CH}_2$), 1.51–1.58 (м, 2H, $2 \times \text{CH}$), 1.13 (с, 3H, CH_3), 0.98 (с, 3H, CH_3), 0.97 (с, 3H, CH_3), 0.95 (с, 3H, CH_3), 0.90 (с, 3H, CH_3), 0.89 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.:** 214.3 (C=O), 212.9 (C=O), 60.3 (CH), 51.2 (CH_2), 47.9 (CH), 47.7 (CH), 46.8 (CH), 46.3 (CH_2), 45.3 (CH), 43.8 (CH), 43.4 (C), 43.0 (C), 35.1 (CH_2), 35.0 ($2 \times \text{CH}_2$), 26.8 (CH_2), 26.5 (CH_3), 26.2 (CH_3), 26.1 (CH_3), 26.0 (CH_3), 25.8 (CH_3), 16.7 (CH_3). Найдено, %: С 79.51; Н 10.87. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$. Вычислено, %: С 79.46; Н 10.91.

3.4 Химические свойства экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата²

экзо-Этил-эндо-3-бром-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (26). К раствору экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата

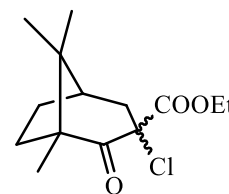


(5, 0.50 г, 2.10 ммоль) в AcOH (5 мл) при 10 °С одной порцией добавляли Br_2 (0.67 г, 0.22 мл, 4.20 ммоль). Смесь оставляли при перемешивании в течение 2 ч при 10 °С. Реакционную смесь разбавляли H_2O (5 мл) и CHCl_3 (5 мл), органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали CHCl_3 (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в гексане (3 мл) и кристаллизовали при 0 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.23 г (35%), бесцветные кристаллы, т. пл. 44–45 °С (гексан). **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 2967, 2916 (CH),

² Использован ($\pm$)-экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат. В ходе реакций продукты были получены в рацемическом виде

1721, 1701 (C=O), 1451 (CH), 1254, 1142 (C–O), 656 (C–Br). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 4.20–4.32 (м, 2H, O–CH $_2$ –CH $_3$), 3.03–3.08 (ддд, 1H, $J=5.3$ Гц, 3.9 Гц, 1.2 Гц, CH $_2$), 2.50–2.57 (ддд, 1H, $J=14.2$ Гц, 9.4 Гц, 4.6 Гц, CH $_2$), 2.38–2.43 (дд, 1H, $J=16.0$ Гц, 2.8 Гц, CH $_2$), 2.19–2.26 (м, 1H, CH $_2$), 2.11–2.15 (м, 1H, CH), 2.01–2.05 (м, 1H, CH $_2$), 1.85–1.93 (м, 1H, CH $_2$), 1.30 (т, 3H, $^3J=7.1$ Гц, O–CH $_2$ –CH $_3$), 1.05 (с, 3H, CH $_3$), 1.00 (с, 3H, CH $_3$), 0.97 (с, 3H, CH $_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 206.5 (C=O), 168.7 (COOEt), 63.5 (O–CH $_2$ –CH $_3$), 60.0 (C–Br), 59.5 (C), 46.6 (C), 45.0 (CH), 41.5 (CH $_2$), 36.4 (CH $_2$), 25.9 (CH $_2$), 24.5 (O–CH $_2$ –CH $_3$), 19.6 (CH $_3$), 14.6 (CH $_3$), 14.0 (CH $_3$). Найдено, %: С 53.05; Н 6.64. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{BrO}_3$. Вычислено, %: С 53.01; Н 6.67.

Этил-3-хлор-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (*dr* 9:1) (27). К суспензии KMnO_4 (0.33 г, 2.10 ммоль) в бензоле (3 мл) добавляли экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (5, 0.50 г, 2.10 ммоль),

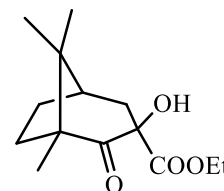


затем по каплям при перемешивании добавляли HCl (35%, 0.24 г, 0.20 мл, 6.30 ммоль). Смесь оставляли при перемешивании в течение 24 ч при 25 °С. Растворитель над MnO_2 декантировали, твердый остаток промывали бензолом (5×3 мл), органические экстракты объединяли, промывали H_2O (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток не требовал дополнительной очистки. По данным ЯМР ^1H продукт 27 получен в виде смеси эндо- и экзо-изомеров в соотношении 9:1. Выход 0.42 г (74%), бесцветная вязкая жидкость. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2970, 2805 (CH), 1755, 1709 (C=O), 1446 (CH), 1254, 1142 (C–O), 752 (C–Cl). Для эндо-27 спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 4.22–4.30 (м, 2H, O–CH $_2$ –CH $_3$), 2.97–3.02 (м, 1H, CH $_2$), 2.38–2.45 (м, 1H, CH $_2$), 2.23–2.27 (дд, 1H, $^3J=15.6$ Гц, 2.8 Гц, CH $_2$), 2.10–2.15 (м, 2H, CH+CH $_2$), 2.02–2.05 (м, 1H, CH $_2$), 1.76–1.84 (м, 1H, CH $_2$), 1.29 (т, 3H, $^3J=7.1$ Гц, O–CH $_2$ –CH $_3$), 1.04 (с, 3H, CH $_3$), 1.02 (с, 3H, CH $_3$), 0.97 (с, 3H, CH $_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 206.0 (C=O), 168.9 (COOEt), 68.2 (C–Cl), 63.3 (O–CH $_2$ –CH $_3$), 59.8 (C), 47.2 (C), 44.8 (CH), 40.9 (CH $_2$), 35.3 (CH $_2$), 26.2 (CH $_2$), 24.5 (O–CH $_2$ –CH $_3$), 19.6 (CH $_3$), 14.4 (CH $_3$), 14.0 (CH $_3$). Найдено, %: С 61.56; Н 7.81. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ClO}_3$. Вычислено, %: С 61.65; Н 7.76.

эндо-Этил-экзо-3-гидрокси-1,8,8-триметил-2-оксобикакло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (28).

Метод №1.

К раствору экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобикакло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (**5**, 0.38 г, 1.60 ммоль) в CF_3COOH (7.45 г, 5 мл, 65.29 ммоль) порциями добавляли H_2O_2 (35%, 1.70 г, 1.50 мл, 49.85 ммоль) и оставляли при перемешивании в течение 5 ч при 35 °С. Реакционную смесь разбавляли H_2O (12 мл), нейтрализовали сухим NaHCO_3 , экстрагировали CHCl_3 (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1). Выход 0.22 г (55%), бесцветная вязкая жидкость. R_f = 0.48, CHCl_3 . **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 3480 (OH), 2970, 2876 (CH), 1734, 1709 (C=O), 1447 (CH), 1153 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 4.21–4.29 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.88 (м, 1H, OH), 2.59–2.63 (м, 1H, CH_2), 2.27–2.34 (м, 1H, CH_2), 2.02–2.08 (м, 1H, CH_2), 1.94–1.98 (м, 2H, CH+CH_2), 1.79–1.83 (дд, 1H, $^3J=14.8$ Гц; 2.8 Гц, CH_2), 1.64–1.72 (м, 1H, CH_2), 1.26 (т, 3H, $^3J=6.8$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.97 (с, 3H, CH_3), 0.96 (с, 3H, CH_3), 0.95 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.:** 210.5 (C=O), 174.0 (COOEt), 78.2 (C), 62.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 58.9 (C), 47.6 (C), 44.6 (CH), 38.1 (CH_2), 34.1 (CH_2), 26.7 (CH_2), 24.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 19.7 (CH_3), 14.0 (CH_3), 13.9 (CH_3). **Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 254 $[\text{M}]^+$ (6), 110 (21), 109 (11), 95 (100). Найдено, %: C 66.06; H 8.76. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 66.12; H 8.72.

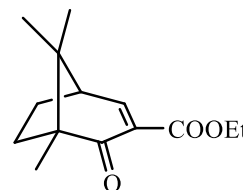


Метод №2.

К раствору экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобикакло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (**5**, 0.40 г, 1.68 ммоль) в абсолютном ТГФ (8 мл) порциями добавляли NaN (0.10 г, 2.52 ммоль) и перемешивали в течение 30 ч при 25 °С. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли H_2O (15 мл), экстрагировали CHCl_3 (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле со ступенчатым градиентным

элюированием (элюент – сначала петролейный эфир, затем петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1). Выход *эндо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (6): 0.14 г (36%), бесцветная вязкая жидкость. $R_f = 0.46$, петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1. Выход *эндо*-этил-экзо-3-гидрокси-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (28): 0.16 г (38%), бесцветная вязкая жидкость. $R_f = 0.25$, петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1.

Этил-5,8,8-триметил-4-оксобицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилат (29). К смеси *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5, 0.80 г, 3.36 ммоль) и NaNO_2 (0.28 г, 4.03 ммоль) в водном растворе ТГФ (50%, 10 мл)

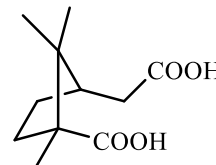


по каплям при перемешивании добавляли HCl (35%, 0.83 г, 0.70 мл, 23.14 ммоль) в течение 0.5 ч при 5 °С. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли H_2O (10 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир : EtOAc = 20 : 1). Выход 0.37 г (47%), бесцветная вязкая жидкость. $R_f = 0.27$, петролейный эфир : EtOAc = 20 : 1. **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 2970, 2940 (CH), 1749, 1721 (C=O), 1655 (C=C), 1451 (CH), 1292 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.:** 7.80 (д, 1H, $^3J=7.6$ Гц, CH), 4.13 (кв, 2H, $^3J=7.2$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.61 (т, 1H, $^3J=6.8$ Гц, CH_2), 2.13–2.18 (м, 1H, CH_2), 1.86–1.92 (м, 1H, CH), 1.46–1.55 (м, 2H, CH_2), 1.21 (т, 3H, $^3J=6.8$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.97 (с, 3H, CH_3), 0.92 (с, 3H, CH_3), 0.80 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.:** 198.8 (C=O), 164.3 (COOEt), 159.1 (CH), 130.2 (C), 60.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 58.5 (C), 49.5 (C), 48.3 (CH), 30.5 (CH_2), 26.4 (CH_2), 23.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 18.6 (CH_3), 14.0 (CH_3), 13.3 (CH_3). **Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 236 $[\text{M}]^+$ (21), 208 (16), 190 (100), 153 (96), 147 (36), 125 (95), 91 (62), 83 (81). Найдено, %: C 71.26; H 8.49. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 71.16; H 8.53.

3-(Карбоксиметил)-2,2,3-триметилциклопентан-1-карбоновая кислота (30).

Метод № 1.

К смеси *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобичикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5, 0.42 г, 1.76 ммоль), H_2O_2 (30%, 5.32 г, 3.80 мл, 156.10 ммоль) и $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.04 г, 0.17 ммоль) по каплям добавляли водный раствор KOH (30%, 2 мл) при температуре не выше 35 °С. Смесь оставляли при перемешивании в течение 18 ч при 30–35 °С, затем разбавляли H_2O (5 мл), промывали CH_2Cl_2 (2×5 мл), доводили до pH = 2 с помощью HCl (35%). Выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили на воздухе, перекристаллизовывали из EtOAc. Выход 0.20 г (53%), бесцветные кристаллы, т. пл. 153–154 °С (EtOAc). **ИК спектр, ν , см⁻¹:** 3115 (OH), 2970, 2909 (CH), 1695, 1684 (C=O), 1290 (C–O), 950 (OH). **Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.:** 12.05 (с, 2H, 2×OH), 2.13–2.36 (м, 3H, $\underline{\text{CH}_2\text{COOH}}$ +CH₂), 1.82–1.98 (м, 3H, CH+CH₂), 1.25–1.33 (м, 1H, CH₂), 1.11 (с, 3H, CH₃), 0.99 (с, 3H, CH₃), 0.66 (с, 3H, CH₃). **Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ , м.д.:** 177.4 (COOH), 174.4 (COOH), 54.9 (C), 44.3 (C), 43.2 (CH), 35.3 ($\underline{\text{CH}_2\text{COOH}}$), 32.0 (CH₂), 26.7 (CH₂), 21.9 (CH₃), 21.4 (CH₃), 19.4 (CH₃). Найдено, %: C 61.71; H 8.43. C₁₁H₁₈O₄. Вычислено, %: C 61.66; H 8.47.

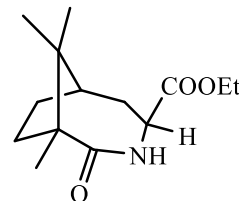


Метод №2.

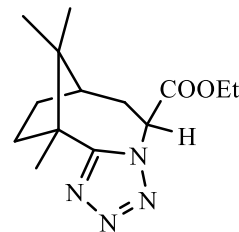
К раствору *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобичикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5, 0.50 г, 2.10 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при 10 °С по каплям добавляли дымящую HNO_3 (1.32 г, 0.87 мл, 21.01 ммоль). Раствор перемешивали в течение 1 ч при 25 °С, затем выливали на измельченный лед (10 г), органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали CH_2Cl_2 (5×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Твердый остаток очищали методом кислотно-щелочной экстракции: растворяли в водном растворе NaOH (0.1M, 5 мл), промывали CHCl_3 (5 мл), водный слой доводили до pH = 2 с помощью HCl (35%). Выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили на воздухе. Выход 0.15 г (34%), бесцветные кристаллы.

Взаимодействие *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата с азидом натрия в среде серной кислоты.

К смеси *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5, 0.90 г, 3.80 ммоль) и H_2SO_4 (98%, 18.35 г, 10 мл, 187.09 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) при 25 °С и интенсивном перемешивании порциями добавляли NaN_3 (0.74 г, 11.30 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2.5 ч при 25 °С (контроль по ТСХ), затем выливали на измельченный лед (20 г), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (5×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле со ступенчатым градиентным элюированием (элюент – сначала петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1, затем петролейный эфир : EtOAc = 1 : 1). Выход ***экзо*-этил-1,9,9-триметил-2-оксо-3-азабицикло[4.2.1]нонан-4-карбоксилата (31)**: 0.40 г (38%), бесцветная вязкая жидкость. R_f = 0.31, петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1. **ИК спектр, ν , см^{-1}** : 3381 (NH), 2974, 2909 (CH), 1732, 1649 (C=O), 1447 (CH), 1248, 1220 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.**: 6.24 (с, 1H, NH), 4.26–4.30 (м, 1H, CH-COOEt), 4.09–4.18 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.00–2.16 (м, 3H, 2× CH_2), 1.51–1.88 (м, 4H, $\text{CH}+2\times\text{CH}_2$), 1.19 (т, 3H, $^3J=7.2$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.94 (с, 3H, CH_3), 0.87 (с, 3H, CH_3), 0.86 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.**: 177.9 (C=O), 172.6 (COOEt), 62.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 53.9 (C), 51.9 (CH-COOEt), 49.2 (CH), 45.1 (C), 35.0 (CH_2), 33.2 (CH_2), 27.8 (CH_2), 27.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 21.6 (CH_3), 20.2 (CH_3), 14.5 (CH_3). Найдено, %: C 66.28; H 9.19; N 5.50. $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 66.37; H 9.15; N 5.53.

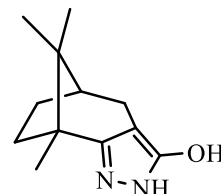


Выход ***экзо*-этил-10,11,11-триметил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-7,10-метанотетразоло[1,5-*a*]азоцин-5-карбоксилата (32)**: 0.25 г (26%), бесцветная вязкая жидкость. R_f = 0.10, петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1. **ИК спектр, ν , см^{-1}** : 2970, 2880 (CH), 1746 (C=O), 1445 (CH), 1280, 1238 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.**: 5.13–5.17 (дд, 1H, $^3J=12.4$ Гц, 3.6 Гц, CH-COOEt), 4.21–4.34 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.08–2.23 (м, 4H, 2× CH_2), 1.91–1.98 (м, 2H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 1.68–1.75 (м, 1H, CH_2), 1.41 (с, 3H,

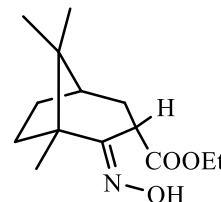


CH₃), 1.25 (т, 3H, ³J=7.2 Гц, CH₂-CH₃), 0.99 (с, 3H, CH₃), 0.43 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 167.0 (C=O), 161.9 (C=N), 61.8 (CH-COOEt), 58.9 (CH₂-CH₃), 47.5 (CH), 46.3 (C), 46.0 (C), 36.0 (CH₂), 30.2 (CH₂), 26.3 (CH₂-CH₃), 25.6 (CH₂), 20.3 (CH₃), 19.1 (CH₃), 13.8 (CH₃). Найдено, %: С 60.33; Н 8.02; N 20.16. C₁₄H₂₂N₄O₂. Вычислено, %: С 60.41; Н 7.97; N 20.13.

8,9,9-Триметил-2,4,5,6,7,8-гексагидро-5,8-метаноциклогепта[с]пиразол-3-ол (33). Смесь *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5, 0.50 г, 2.10 ммоль) и гидразин-гидрата (10.30 г, 10 мл, 205.75 ммоль) нагревали при кипении в течение 30 ч (контроль по ТСХ). Избыток гидразин-гидрата удаляли с использованием водоструйного насоса (10 мм. рт. ст.). Остаток растворяли в MeOH (5 мл) и кристаллизовали при 0 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.23 г (55%), бесцветные кристаллы, т. пл. 129–130 °С (MeOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3380 (ОН), 3302 (NH), 2905, 2874 (CH), 1597 (C=C), 1512, 1451, 1273 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 10.18 (уш.с, 1H, NH), 4.07 (уш.с, 1H, OH), 2.37–2.41 (м, 1H, CH₂), 2.00–2.05 (м, 1H, CH₂), 1.86–1.94 (м, 2H, CH₂), 1.72–1.78 (м, 1H, CH), 1.55–1.61 (м, 1H, CH₂), 1.16–1.20 (м, 1H, CH₂), 1.09 (с, 3H, CH₃), 0.87 (с, 3H, CH₃), 0.71 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 158.9 (C–OH), 150.6 (C=N), 94.0 (C=C–OH), 45.1 (C), 44.6 (CH), 44.0 (C), 41.3 (CH₂), 28.3 (CH₂), 27.1 (CH₂), 23.2 (CH₃), 19.3 (CH₃), 13.6 (CH₃). Найдено, %: С 69.82; Н 8.84; N 13.55. C₁₂H₁₈N₂O. Вычислено, %: С 69.87; Н 8.80; N 13.58.



эндо-Этил-(E)-2-(гидроксиимино)-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (34). Смесь *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5, 0.52 г, 2.18 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (0.76 г, 10.86 ммоль) в пиридине (10 мл) нагревали при кипении в течение 9 ч (контроль по ТСХ).



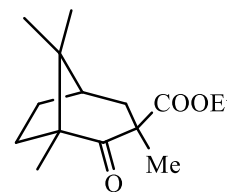
Реакционную смесь разбавляли H₂O (40 мл), экстрагировали CHCl₃ (5×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (4 мл) и кристаллизовали при 0 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.46

г (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 162–163 °С (EtOH). **ИК спектр, ν , см⁻¹:** 3258 (ОН), 2978, 2903 (СН), 1726 (C=O), 1447 (СН), 1373, 1282, 1180 (C–O), 933 (ОН). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.:** 8.27 (с, 1H, ОН), 4.07–4.18 (м, 2H, CH₂-CH₃), 3.14–3.24 (м, 1H, CH-COOEt), 2.82–2.86 (м, 1H, CH₂), 2.57–2.65 (м, 1H, CH₂), 1.84–1.96 (м, 3H, 2×CH₂), 1.68–1.74 (м, 1H, CH₂), 1.52–1.60 (м, 1H, СН), 1.25 (т, 3H, ³J=7.2 Гц, CH₂-CH₃), 1.04 (с, 3H, CH₃), 0.83 (с, 3H, CH₃), 0.67 (с, 3H, CH₃). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.:** 175.1 (COOEt), 165.2 (C=N), 60.8 (CH₂-CH₃), 54.5 (C), 51.2 (СН), 46.3 (C), 45.4 (CH-COOEt), 32.1 (CH₂), 26.3 (CH₂), 24.2 (CH₂-CH₃), 21.1 (CH₃), 17.7 (CH₂), 14.5 (CH₃), 12.7 (CH₃). Найдено, %: С 66.29; Н 9.19; N 5.49. C₁₄H₂₃NO₃. Вычислено, %: С 66.37; Н 9.15; N 5.53.

экзо-Этил-1,3,8,8-тетраметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (35).

Метод №1.

К раствору *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5, 0.26 г, 1.09 ммоль) в абсолютном ТГФ (5 мл) в атмосфере аргона при перемешивании добавляли суспензию NaN (0.04 г, 1.64 ммоль) в ТГФ (1 мл), выдерживали в течение 0.5 ч, затем в одну порцию добавляли иодистый метил (0.46 г, 0.20 мл, 3.24 ммоль). Смесь оставляли в закрытом сосуде при интенсивном перемешивании в течение 2 ч при 25 °С (контроль по ТСХ). Растворитель отгоняли на ротаторном испарителе, остаток разбавляли H₂O (10 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (5×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле со ступенчатым градиентным элюированием (элюент – сначала петролейный эфир, затем петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1). Выход 0.12 г (44%), бесцветная вязкая жидкость. R_f = 0.35, петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1. **ИК спектр, ν , см⁻¹:** 2966, 2907 (СН), 1728, 1699 (C=O), 1447 (СН), 1151 (C–O). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.:** 4.09–4.21 (м, 2H, CH₂-CH₃), 2.56–2.60 (дд, 1H, J =13.6 Гц, 3.2 Гц, CH₂), 2.11–2.20 (м, 1H, CH₂), 1.98–2.01 (м, 1H, CH₂), 1.77–1.90 (м, 2H, СН+CH₂), 1.62–1.74 (м, 2H, CH₂), 1.56 (с, 3H, CH₃), 1.24 (т, 3H, ³J=6.8



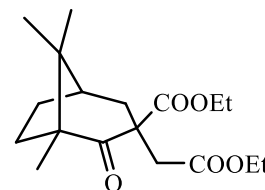
Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.08 (с, 3H, CH_3), 1.01 (с, 3H, CH_3), 0.95 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 214.7 (C=O), 174.5 (COOEt), 61.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 59.4 (C), 54.9 (C), 46.3 (C), 45.6 (CH), 38.5 (CH_2), 34.9 (CH_2), 27.5 (CH_2), 27.0 (CH_3), 24.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 19.6 (CH_3), 14.3 (CH_3), 14.1 (CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 252 $[\text{M}]^+$ (6), 115 (11), 110 (18), 95 (100). Найдено, %: C 71.49; H 9.54. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 71.39; H 9.59.

В качестве побочного продукта, образующегося в результате эписмеризации экзо-кетозфира 5, был выделен эндо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (6). Выход 0.08 г (31%), бесцветная вязкая жидкость. $R_f = 0.25$, петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1.

Метод №2 (без эписмеризации).

К смеси NaH (0.03 г, 1.51 ммоль) и иодистого метила (0.54 г, 0.24 мл, 3.78 ммоль) в абсолютном ТГФ (5 мл) в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании добавляли экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (5, 0.30 г, 1.26 ммоль) в ТГФ (2 мл). Смесь оставляли в закрытом сосуде при перемешивании в течение 4 ч при 25 °C (контроль по ТСХ). Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли H_2O (10 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 (5×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток не требовал дополнительной очистки. Выход 0.29 г (92%), бесцветная вязкая жидкость.

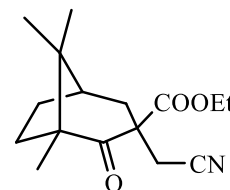
экзо-Этил-эндо-3-(2-этокси-2-оксоэтил)-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (36). К смеси NaH



(0.06 г, 2.31 ммоль) и этилбромацетата (0.70 г, 0.47 мл, 4.20 ммоль) в абсолютном ТГФ (5 мл) в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании добавляли экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (5, 0.50 г, 2.10 ммоль) в ТГФ (2 мл). Смесь оставляли в закрытом сосуде при перемешивании в течение 5 ч при 25 °C (контроль по ТСХ). Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли H_2O (10 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 (5×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в

петролейном эфире (4 мл) и кристаллизовали при 0 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.51 г (75%), бесцветные кристаллы, т. пл. 88–89 °С (петролейный эфир). **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 2970, 2897 (CH), 1732, 1701 (C=O), 1450 (CH), 1211 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 4.05–4.18 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.06 (д, 1H, $^2J=16.7$ Гц, $\text{CH}_2\text{-COOEt}$), 2.86–2.90 (м, 1H, CH_2), 2.79 (д, 1H, $^2J=16.7$ Гц, $\text{CH}_2\text{-COOEt}$), 2.13–2.22 (м, 1H, CH_2), 1.99–2.07 (м, 2H, CH_2), 1.75–1.83 (м, 2H, CH_2+CH), 1.58–1.65 (м, 1H, CH_2), 1.20–1.25 (м, 6H, $2\times\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 0.99 (с, 3H, CH_3), 0.98 (с, 3H, CH_3), 0.93 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.:** 211.9 (C=O), 171.9 (COOEt), 170.8 (COOEt), 61.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 60.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 60.0 (C), 56.8 (C), 46.0 (C), 45.1 (CH), 42.2 ($\text{CH}_2\text{-COOEt}$), 34.4 (CH_2), 34.0 (CH_2), 27.6 (CH_2), 24.2 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 19.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 14.5 (CH_3), 14.2 (CH_3), 14.0 (CH_3). Найдено, %: C 66.57; H 8.74. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 66.64; H 8.70.

экзо-Этил-эндо-3-(цианометил)-1,8,8-триметил-2-оксобикакло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (37). К смеси NaH (0.06 г, 2.31 ммоль) и хлорацетонитрила (0.32 г, 0.27 мл, 4.20 ммоль) в абсолютном ТГФ (5 мл) в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании добавляли экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобикакло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (5, 0.50 г, 2.10 ммоль) в ТГФ (2 мл). Смесь оставляли в закрытом сосуде при перемешивании в течение 3 ч при 25 °С (контроль по ТСХ). Растворитель отгоняли на ротаторном испарителе, остаток разбавляли H_2O (10 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 (5×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в петролейном эфире (3 мл) и кристаллизовали при 0 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.41 г (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 91–92 °С (петролейный эфир). **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 2932, 2882 (CH), 2342 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1717, 1697 (C=O), 1458 (CH), 1207 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 4.22 (д, 2H, $^3J=7.1$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.05 (д, 1H, $^2J=15.6$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CN}$), 2.70–2.81 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-CN}+\text{CH}_2$), 2.23–2.27 (м, 1H, CH_2), 2.06–2.10 (м, 1H, CH_2), 1.98–2.02 (м, 1H, CH_2), 1.84–1.92 (м, 1H, CH_2), 1.54–1.71 (м, 2H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 1.28 (т, 3H, $^3J=7.1$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.09 (с, 3H, CH_3), 1.01 (с, 3H, CH_3), 0.96 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.:** 210.2

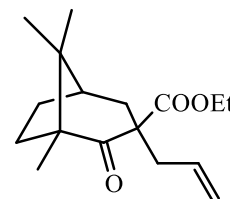


(C=O), 171.0 (COOEt), 117.2 (CN), 62.7 (CH₂-CH₃), 60.2 (C), 55.9 (C), 46.5 (C), 44.7 (CH), 35.0 (CH₂-CN), 34.7 (CH₂), 27.3 (CH₂), 27.2 (CH₂), 24.3 (CH₂-CH₃), 19.6 (CH₃), 14.1 (CH₃), 13.9 (CH₃). Найдено, %: С 69.22; Н 8.41; N 5.13. C₁₆H₂₃NO₃. Вычислено, %: С 69.29; Н 8.36; N 5.05.

экзо-Этил-эндо-3-аллил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (38).

Метод №1.

К раствору экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5, 0.84 г, 3.53 ммоль) в абсолютном ТГФ (7 мл) в атмосфере аргона при перемешивании добавляли суспензию NaN (0.09 г, 3.88 ммоль) в ТГФ (1 мл), выдерживали в течение 0.5 ч, затем в одну порцию добавляли аллилбромид (0.85 г, 0.61 мл, 7.06 ммоль). Смесь оставляли в закрытом сосуде при интенсивном перемешивании в течение 5 ч при 25 °С (контроль по ТСХ). Растворитель отгоняли на ротаторном испарителе, остаток разбавляли H₂O (10 мл), экстрагировали CHCl₃ (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле со ступенчатым градиентным элюированием (элюент – сначала петролейный эфир, затем петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1). Выход 0.34 г (35%), бесцветная вязкая жидкость. R_f = 0.40, петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1. **ИК спектр, ν , см⁻¹:** 2976, 2885 (CH), 1734, 1699 (C=O), 1638 (C=C), 1456 (CH), 1206 (C–O). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.:** 5.71–5.81 (м, 1H, CH=CH₂), 5.03–5.08 (м, 2H, CH=CH₂), 4.11–4.19 (м, 2H, CH₂-CH₃), 2.74–2.79 (м, 1H, CH₂), 2.56–2.62 (м, 1H, CH₂), 2.46–2.51 (м, 1H, CH₂), 2.08–2.18 (м, 1H, CH₂), 1.95–1.98 (м, 1H, CH₂), 1.61–1.88 (м, 4H, 2×CH₂+CH), 1.23 (т, 3H, ³J=7.2 Гц, CH₂-CH₃), 1.03 (с, 3H, CH₃), 0.97 (с, 3H, CH₃), 0.92 (с, 3H, CH₃). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.:** 211.8 (C=O), 172.9 (COOEt), 135.3 (CH=CH₂), 118.4 (CH=CH₂), 61.4 (CH₂-CH₃), 59.5 (C), 58.7 (C), 46.5 (C), 45.4 (CH), 42.7 (CH₂), 34.3 (CH₂), 33.9 (CH₂), 27.5 (CH₂), 24.4 (CH₂-CH₃), 19.5 (CH₃), 14.3 (CH₃), 14.0 (CH₃). Найдено, %: С 73.29; Н 9.44. C₁₇H₂₆O₃. Вычислено, %: С 73.35; Н 9.41.

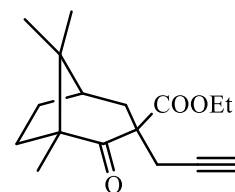


В качестве побочного продукта, образующегося в результате эписмеризации *экзо*-кетозфира **5**, был выделен *эндо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (**6**). Выход 0.32 г (38%), бесцветная вязкая жидкость. $R_f = 0.25$, петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1.

Метод №2 (без эписмеризации).

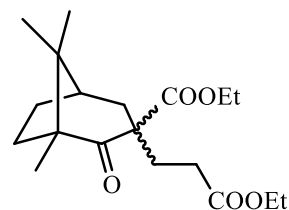
К смеси NaN (0.04 г, 1.85 ммоль) и аллилбромида (0.41 г, 0.29 мл, 3.36 ммоль) в абсолютном ТГФ (7 мл) в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании добавляли *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (**5**, 0.40 г, 1.68 ммоль) в ТГФ (2 мл). Смесь оставляли в закрытом сосуде при перемешивании в течение 5 ч при 25 °С (контроль по ТСХ). Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли H₂O (10 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (5×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток не требовал дополнительной очистки. Выход 0.32 г (69%), бесцветная вязкая жидкость.

экзо-Этил-1,8,8-триметил-2-оксо-*эндо*-3-(проп-2-ин-1-ил)бицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (**39**). К смеси NaN (0.02 г, 0.92 ммоль) и пропаргилбромида (0.30 г, 0.19 мл, 2.52 ммоль) в абсолютном ТГФ (5 мл) в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании добавляли *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (**5**, 0.20 г, 1.26 ммоль) в ТГФ (1 мл). Смесь оставляли в закрытом сосуде при перемешивании в течение 2 ч при 25 °С (контроль по ТСХ). Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли H₂O (10 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (5×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в петролейном эфире (1 мл) и кристаллизовали при 0 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.20 г (89%), бесцветные кристаллы, т. пл. 82–83 °С (петролейный эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3306 (C≡CH), 2967, 2874 (CH), 1717, 1698 (C=O), 1458 (CH), 1174 (C–O), 648 (≡C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 4.21 (кв, 2H, ³J=7.4 Гц, CH₂–CH₃), 2.96–3.00 (м, 1H, C≡CH), 2.65–2.70 (м, 2H, CH₂–C≡CH), 2.00–2.22 (м, 4H, 2×CH₂), 1.72–1.85 (м, 2H, CH+CH₂), 1.60–



1.67 (м, 1H, CH₂), 1.27 (т, 3H, $^3J=7.1$ Гц, CH₂-CH₃), 1.05 (с, 3H, CH₃), 1.00 (с, 3H, CH₃), 0.95 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д.: 211.4 (C=O), 171.9 (COOEt), 80.8 (C $\equiv$ CH), 71.2 (C $\equiv$ CH), 61.9 (CH₂-CH₃), 59.9 (C), 58.2 (C), 46.6 (C), 45.0 (CH), 34.7 (CH₂-C $\equiv$ CH), 34.1 (CH₂), 28.5 (CH₂), 27.2 (CH₂), 24.3 (CH₂-CH₃), 19.7 (CH₃), 14.3 (CH₃), 14.0 (CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276 [M]⁺ (4), 261 (9), 111 (10), 110 (29), 95 (100). Найдено, %: С 73.93; Н 8.72. C₁₇H₂₄O₃. Вычислено, %: С 73.88; Н 8.75.

Этил-3-(3-этокси-3-оксопропил)-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (*dr* 6:1) (40). К суспензии K₂CO₃ (2.32 г, 16.81 ммоль) в ацетоне (20 мл) добавляли

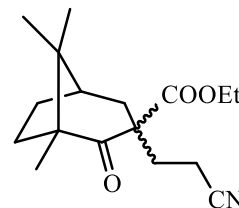


экзо-этил-1,8,8-триметил-2-

оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (5, 1.00 г, 4.20 ммоль) и этилакрилат (1.26 г, 1.34 мл, 12.61 ммоль). Реакционный сосуд помещали в ультразвуковую ванну (35 кГц, 150 Вт) и подвергали ультразвуковой обработке в течение 30 ч при 50 °С (контроль по ТСХ). Растворитель отгоняли на ротаторном испарителе, остаток разбавляли H₂O (20 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (5×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир : EtOAc = 20 : 1). Выход 0.60 г (42%), бесцветная вязкая жидкость. R_f = 0.33, петролейный эфир : EtOAc = 20 : 1. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2974, 2878 (CH), 1736, 1701 (C=O), 1450 (CH), 1246, 1180 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д.: 4.06–4.19 (м, 8H, 4×CH₂-CH₃), 2.47–2.63 (м, 4H, 2×CH₂), 2.10–2.36 (м, 8H, 4×CH₂), 1.95–1.99 (м, 2H, 2×CH), 1.66–1.83 (м, 8H, 4×CH₂), 1.23 (т, 6H, $^3J=7.2$ Гц, 2×CH₂-CH₃), 1.22 (т, 6H, $^3J=7.2$ Гц, 2×CH₂-CH₃), 1.05 (с, 3H, CH₃), 0.98 (с, 3H, CH₃), 0.97 (с, 3H, CH₃), 0.94 (с, 3H, CH₃), 0.88 (с, 3H, CH₃), 0.73 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д.: 212.1, 210.3 (C=O), 173.4, 173.1 (COOEt), 173.2, 171.9 (COOEt), 61.8, 61.4 (CH₂-CH₃), 60.5, 60.4 (CH₂-CH₃), 59.3, 59.2 (C), 58.0, 55.3 (C), 48.0, 46.6 (C), 45.5, 45.2 (CH), 37.3, 35.8 (CH₂), 33.8, 33.5 (CH₂), 33.3, 32.5 (CH₂), 31.3, 29.5 (CH₂), 27.8, 25.9 (CH₂), 24.6, 23.8 (CH₂-CH₃), 20.6, 19.4 (CH₂-CH₃), 14.7

($2 \times \text{CH}_3$), 14.3 ($2 \times \text{CH}_3$), 14.1, 14.0 (CH_3). Найдено, %: С 67.35; Н 8.97. $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67.43; Н 8.94.

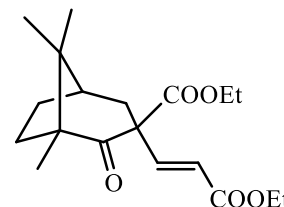
Этил-3-(2-цианоэтил)-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (*dr* 3:1) (41). Был получен аналогично из *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5, 1.00



г, 4.20 ммоль), акрилонитрила (0.67 г, 0.83 мл, 12.61 ммоль), K_2CO_3 (2.32 г, 16.81 ммоль) в ацетоне (20 мл). Сырой продукт очищали

методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир : EtOAc = 20 : 1). Выход 0.62 г (51%), бесцветная вязкая жидкость. R_f = 0.15, петролейный эфир : EtOAc = 20 : 1. **ИК спектр, ν , cm^{-1} :** 2940, 2878 (CH), 2251 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1728, 1707 ($\text{C}=\text{O}$), 1441 (CH), 1182 ($\text{C}-\text{O}$). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 4.09–4.19 (м, 4H, $2 \times \text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.53–2.62 (м, 2H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.44–2.49 (м, 2H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.33–2.41 (м, 2H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.06–2.24 (м, 6H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.96–1.99 (м, 2H, $2 \times \text{CH}$), 1.58–1.83 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.22 (т, 6H, $^3J=7.2$ Гц, $2 \times \text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.04 (с, 3H, CH_3), 0.96 (с, 3H, CH_3), 0.94 (с, 3H, CH_3), 0.93 (с, 3H, CH_3), 0.86 (с, 3H, CH_3), 0.69 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.:** 211.6, 210.1 ($\text{C}=\text{O}$), 172.7, 171.1 (COOEt), 119.7, 119.4 (CN), 62.3, 61.8 (CH_2-CH_3), 59.5, 59.4 (C), 57.5, 55.0 (C), 48.1, 46.6 (C), 45.3, 45.0 (CH), 37.4, 36.2 (CH_2), 34.2, 34.1 (CH_2), 33.9, 32.3 (CH_2), 27.8, 25.8 (CH_2), 24.6, 23.7 (CH_2-CH_3), 20.6, 19.3 (CH_3), 14.5, 14.1 (CH_3), 14.4, 12.9 (CH_2), 14.0, 13.9 (CH_3). Найдено, %: С 70.14; Н 8.62; N 4.88. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 70.07; Н 8.65; N 4.81.

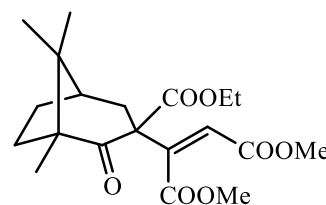
***экзо*-Этил-эндо-3-((*E*)-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (42).** Был получен аналогично из *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5, 0.52 г, 2.18 ммоль),



этилпропиолата (0.64 г, 0.66 мл, 6.55 ммоль), K_2CO_3 (1.21 г, 8.74 ммоль) в ацетоне (12 мл). Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1). Выход 0.26 г (35%), бесцветная вязкая жидкость. R_f = 0.46, петролейный эфир : EtOAc = 5 : 1. **ИК спектр, ν , cm^{-1} :** 2974, 2909 (CH), 1724, 1713 ($\text{C}=\text{O}$), 1643 ($\text{C}=\text{C}$), 1454 (CH), 1188 ($\text{C}-$

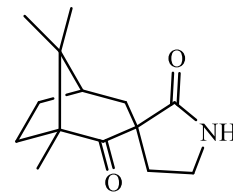
О). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.02 (д, 1H, $^3J=15.8$ Гц, CH), 5.97 (д, 1H, $^3J=15.8$ Гц, $\text{CH}-\text{COOEt}$), 4.10–4.22 (м, 4H, $2\times\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.72–2.77 (м, 1H, CH_2), 2.02–2.13 (м, 3H, $2\times\text{CH}_2+\text{CH}$), 1.61–1.71 (м, 2H, CH_2), 1.49–1.55 (м, 1H, CH_2), 1.28 (т, 3H, $^3J=7.1$ Гц, CH_2-CH_3), 1.23 (т, 3H, $^3J=7.1$ Гц, CH_2-CH_3), 1.06 (с, 3H, CH_3), 1.01 (с, 3H, CH_3), 0.94 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 210.1 (C=O), 171.3 (COOEt), 166.1 (COOEt), 147.2 (CH), 122.4 ($\text{CH}-\text{COOEt}$), 62.2 (CH_2-CH_3), 60.8 (CH_2-CH_3), 60.7 (C), 60.0 (C), 47.1 (C), 44.9 (CH), 36.6 (CH_2), 33.7 (CH_2), 26.1 (CH_2), 24.3 (CH_3), 19.8 (CH_3), 14.3 (CH_3), 14.2 (CH_3), 14.0 (CH_3). Найдено, %: C 67.89; H 8.42. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 67.83; H 8.39.

Диметил-2-(3-(этоксикарбонил)-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-ил)малеат (43). Был получен аналогично из экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5, 1.00 г, 4.20



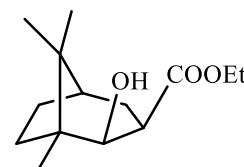
ммоль), диметилацетилендикарбоксилата (1.79 г, 1.55 мл, 12.61 ммоль), K_2CO_3 (2.32 г, 16.81 ммоль) в ацетоне (20 мл). Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1). Выход 0.72 г (45%), бесцветная вязкая жидкость. R_f = 0.40, петролейный эфир : EtOAc = 5 : 1. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2978, 2909 (CH), 1732, 1708 (C=O), 1636 (C=C), 1454 (CH), 1173 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 5.87 (с, 1H, CH), 4.17–4.23 (м, 2H, CH_2-CH_3), 3.79 (с, 3H, CH_3), 3.72 (с, 3H, CH_3), 1.98–2.06 (м, 1H, CH_2), 1.82–1.95 (м, 3H, $2\times\text{CH}_2$), 1.71–1.77 (м, 2H, $2\times\text{CH}_2$), 1.65–1.69 (м, 1H, CH), 1.24 (т, 3H, $^3J=7.2$ Гц, CH_2-CH_3), 1.00 (с, 3H, CH_3), 0.95 (с, 3H, CH_3), 0.92 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 208.9 (C=O), 169.1 (COOEt), 167.1 (COOMe), 165.0 (COOMe), 147.4 (C), 123.7 (CH), 62.7 ($\text{CH}_2-\text{CH}_3+\text{C}$), 60.9 (C), 52.7 (CH_3), 52.2 (CH_3), 47.6 (C), 44.1 (CH), 34.2 (CH_2), 33.6 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.0 (CH_2-CH_3), 19.9 (CH_3), 14.6 (CH_3), 13.9 (CH_3). Найдено, %: C 63.08; H 7.45. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_7$. Вычислено, %: C 63.14; H 7.42.

1,8,8-Триметилспиро[бицикло[3.2.1]октан-3,3'-пирролидин]-2,2'-дион (44). Смесь этил-3-(цианометил)-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (37, 0.93 г, 3.36 ммоль), EtOH (15 мл), водного раствора NH₃ (25%, 10 мл) и никеля Ренея (0.20 г) интенсивно перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) в течение 15 ч при 25 °С (контроль по ТСХ). Катализатор отфильтровывали, промывали EtOH (15 мл), растворитель отгоняли на роторном испарителе. Остаток растворяли в толуоле (10 мл), нагревали при кипении в течение 10 ч, после чего растворитель упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт перекристаллизовывали из петролейного эфира (4 мл). Выход 0.64 г (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 120–121 °С (петролейный эфир). **ИК спектр, ν , см⁻¹:** 3198, 3090 (NH), 2936, 2878 (CH), 1705, 1678 (C=O), 1474 (CH), 1153 (C–O). **Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.:** 7.84 (с, 1H, NH), 3.00–3.13 (м, 2H, CH₂NH), 2.30–2.41 (м, 2H, CH₂), 2.01–2.17 (м, 2H, CH₂), 1.91–1.93 (м, 1H, CH₂), 1.65–1.84 (м, 2H, CH₂), 1.53–1.59 (м, 2H, CH+CH₂), 0.87 (с, 3H, CH₃), 0.85 (с, 3H, CH₃), 0.84 (с, 3H, CH₃). **Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ , м.д.:** 214.3 (C=O), 178.0 (CONH), 59.0 (C), 54.7 (C), 46.3 (C), 44.9 (CH), 39.2 (CH₂NH), 38.7 (CH₂), 37.4 (CH₂), 34.4 (CH₂), 26.9 (CH₂), 24.3 (CH₃), 19.7 (CH₃), 14.4 (CH₃). Найдено, %: C 71.39; H 9.05; N 6.02. C₁₄H₂₁NO₂. Вычислено, %: C 71.46; H 9.00; N 5.95.



3.5 Кислотно-индуцированные перегруппировки в ряду производных *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата

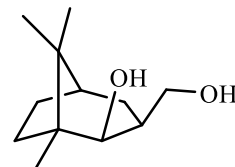
***экзо*-Этил-*экзо*-2-гидрокси-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (45).** К раствору *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5, 1.00 г, 4.20 ммоль) в MeOH (10 мл) порциями добавляли NaBH₄ (0.48 г, 12.61 ммоль) при 25 °С, затем смесь перемешивали в течение 10 ч при 25 °С. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли H₂O (7 мл), экстрагировали CHCl₃ (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над



Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт перекристаллизовывали из петролейного эфира (5 мл). Выход 0.83 г (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 163–164 °С (петролейный эфир). **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 3505 (ОН), 2938, 2872 (СН), 1707 (C=O), 1460 (СН), 1196 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 4.04–4.17 (м, 2Н, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.61 (д, 1Н, $^3J=5.2$ Гц, CH-OH), 2.37–2.44 (м, 2Н, CH-COOEt+CH_2), 2.16–2.19 (м, 1Н, CH_2), 1.86–2.03 (м, 2Н, CH_2), 1.78–1.81 (м, 1Н, CH_2), 1.51–1.58 (м, 2Н, CH+CH_2), 1.24 (т, 3Н, $^3J=7.2$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.13 (с, 3Н, CH_3), 0.98 (с, 3Н, CH_3), 0.89 (с, 3Н, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.:** 175.5 (COOEt), 79.1 (СН-ОН), 60.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 51.7 (С), 50.6 (CH-COOEt), 45.2 (СН), 43.7 (С), 29.7 (CH_2), 26.7 (CH_2), 25.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 24.2 (CH_2), 21.9 (CH_3), 15.3 (CH_3), 14.4 (CH_3). Найдено, %: С 69.89; Н 10.02. $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.96; Н 10.07.

экзо-3-(Гидроксиметил)-экзо-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2-ол

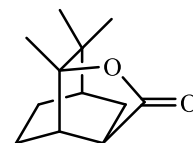
(46). К раствору экзо-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (5, 0.12 г, 0.50 ммоль) в ТГФ (3 мл) порциями добавляли LiAlH_4 (0.06 г, 1.50 ммоль) при 25



°С, затем смесь перемешивали в течение 5 ч при 50 °С. Реакционную смесь разбавляли H_2O (7 мл), экстрагировали CHCl_3 (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт перекристаллизовывали из петролейного эфира (2 мл). Выход 0.08 г (79%), бесцветные кристаллы, т. пл. 211–212 °С (петролейный эфир). **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 3368 (ОН), 2936, 2874 (СН), 1462 (СН). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 3.73–3.77 (дд, 1Н, $^3J=10.4$ Гц, 6.0 Гц, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.50–3.55 (дд, 1Н, $^3J=10.4$ Гц, 8.0 Гц, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.45 (д, 1Н, $^3J=4.8$ Гц, CH-OH), 1.93–2.01 (м, 4Н, $\text{CH}_2+2\times\text{OH}$), 1.60–1.75 (м, 4Н, $\text{CH}_2+2\times\text{CH}$), 1.45–1.55 (м, 1Н, CH_2), 1.18–1.29 (м, 1Н, CH_2), 1.12 (с, 3Н, CH_3), 0.93 (с, 3Н, CH_3), 0.79 (с, 3Н, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.:** 79.7 (СН-ОН), 67.2 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 48.6 (С), 47.9 (СН), 44.7 (СН), 43.4 (С), 31.8 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.6 (CH_3), 24.4 (CH_2), 21.8 (CH_3), 13.8 (CH_3). Найдено, %: С 72.74; Н 11.15. $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 72.68; Н 11.18.

7,7,7a-Триметилгексагидро-3,6-метанобензофуран-2(3H)-он
(47). Раствор

экзо-этил-экзо-2-гидрокси-1,8,8-



триметилбицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (45, 1.00 г, 4.17 ммоль)

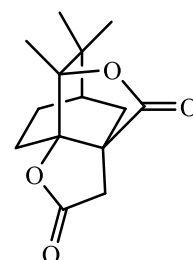
в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании к H_2SO_4 (100%, 18.33 г, 10 мл, 187.04 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли при перемешивании в течение 1 ч при 0 °С (контроль по ТСХ), выливали на измельченный лед (50 г), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, промывали H_2O (2×5 мл), нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт перекристаллизовывали из EtOAc (5 мл). Выход 0.58 г (72%), бесцветные кристаллы, т. пл. 98–99 °С (EtOAc). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2975, 2871 (CH), 1761 (C=O), 1450 (CH), 1178 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.48–2.52 (дд, 1H, $^3J=10.2$ Гц, 4.2 Гц, CH), 2.12–2.16 (м, 1H, CH), 1.97–2.01 (м, 1H, CH_2), 1.81–1.90 (м, 1H, CH_2), 1.68–1.80 (м, 4H, 2× CH_2), 1.42–1.43 (м, 1H, CH), 1.34 (с, 3H, CH_3), 1.03 (с, 3H, CH_3), 0.99 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 180.1 (C=O), 90.2 (C), 43.1 (CH), 38.9 (CH), 37.6 (C), 36.9 (CH), 26.6 (CH_2), 26.2 (CH_3), 23.3 (CH_3), 23.2 (CH_2), 19.2 (CH_3), 15.6 (CH_2). Найдено, %: C 74.15; H 9.38. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.19; H 9.34.

5a,6,6-Триметилтетрагидро-4H,7H-3a,7-метанофуоро[3,2-с]бензофуран-2,4(3H)-дион (48). Раствор

экзо-этил-эндо-3-(2-

этокси-2-оксоэтил)-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-

карбоксилата (36, 1.00 г, 3.09 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли по

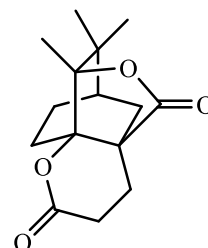


каплям при интенсивном перемешивании к H_2SO_4 (100%, 18.36 г, 10 мл, 187.31 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли при перемешивании в течение 2 ч при 0 °С (контроль по ТСХ), выливали на измельченный лед (50 г), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×8 мл), органические вытяжки объединяли, промывали H_2O (2×10 мл), нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×15 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт перекристаллизовывали из петролейного

эфира (5 мл). Выход 0.63 г (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 141–142 °С (петролейный эфир). **ИК спектр**, ν , см^{-1} : 2982, 2870 (CH), 1765 (C=O), 1468 (CH), 1225 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6)**, δ , м.д.: 3.05 (д, 1H, $^2J=17.2$ Гц, CH_2), 2.72 (д, 1H, $^2J=17.2$ Гц, CH_2), 2.07–2.18 (м, 2H, $2\times\text{CH}_2$), 1.75–1.93 (м, 3H, $3\times\text{CH}_2$), 1.44–1.54 (м, 2H, CH_2+CH), 1.32 (с, 3H, CH_3), 1.05 (с, 3H, CH_3), 0.91 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6)**, δ , м.д.: 179.0 (C=O), 174.3 (C=O), 99.4 (C), 90.3 (C), 49.9 (C), 41.2 (C), 37.5 (CH), 35.3 (CH_2), 30.1 (CH_2), 25.8 (CH_3), 24.0 (CH_2), 23.8 (CH_3), 19.9 (CH_2), 13.2 (CH_3). Найдено, %: С 67.23; Н 7.22. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.18; Н 7.25.

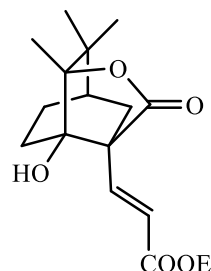
Продукт **48** был получен аналогично из экзо-этил-эндо-3-(цианометил)-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (**37**, 1.00 г, 3.61 ммоль), H_2SO_4 (100%, 18.36 г, 10 мл, 187.31 ммоль), CH_2Cl_2 (2 мл). Выход 0.51 г (56%).

6а,7,7-Триметилгексагидро-2H,5H,8H-4а,8-метанопирано[3,2-с]бензофуран-2,5-дион (49). Раствор этил-3-(2-цианоэтил)-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (**38**, 1.00 г, 3.44 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании к H_2SO_4 (100%, 18.36 г, 10 мл, 187.31 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли при перемешивании в течение 1.5 ч при 0 °С (контроль по ТСХ), выливали на измельченный лед (50 г), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, промывали H_2O (2×10 мл), нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×15 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1). Выход 0.19 г (21%), бесцветные кристаллы, т. пл. 170–171 °С (EtOAc). R_f = 0.10, петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1. **ИК спектр**, ν , см^{-1} : 2976, 2859 (CH), 1767, 1740 (C=O), 1447 (CH), 1198 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6)**, δ , м.д.: 2.64–2.73 (м, 1H, CH_2), 2.26–2.35 (м, 1H, CH_2), 1.76–1.91 (м, 3H, $2\times\text{CH}_2$), 1.55–1.70 (м, 3H, $2\times\text{CH}_2$), 1.45–1.53 (м, 2H, CH_2+CH), 1.33–1.40 (м, 1H, CH_2), 1.11 (с, 3H, CH_3), 0.94 (с, 3H, CH_3), 0.84 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6)**, δ , м.д.: 180.5 (C=O), 175.4 (C=O), 91.5 (C), 79.0



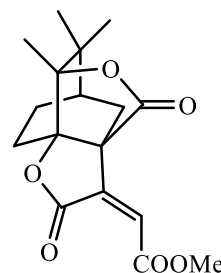
(C), 46.5 (C), 38.9 (C), 36.4 (CH), 32.9 (CH₂), 28.3 (CH₂), 26.0 (CH₃), 25.3 (CH₂), 24.3 (CH₂), 23.6 (CH₃), 22.0 (CH₂), 14.0 (CH₃). Найдено, %: С 68.23; Н 7.59. C₁₅H₂₀O₄. Вычислено, %: С 68.16; Н 7.63.

Этил-(*E*)-3-(3а-гидрокси-7,7,7а-триметил-2-оксогексагидро-3,6-метанобензофуран-3(2*H*)-ил)акрилат (50).



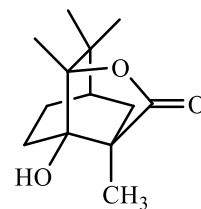
Раствор *экзо*-этил-*эндо*-3-((*E*)-3-этоксикарбонил-1-ен-1-ил)-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (**42**, 0.10 г, 0.27 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании к H₂SO₄ (100%, 1.83 г, 1 мл, 18.70 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли при перемешивании в течение 1 ч при 0 °С (контроль по ТСХ), выливали на измельченный лед (5 г), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×3 мл), органические вытяжки объединяли, промывали H₂O (2×5 мл), нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×5 мл), сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт перекристаллизовывали из петролейного эфира (1 мл). Выход 0.07 г (83%), бесцветные кристаллы, т. пл. 144–145 °С (петролейный эфир). **ИК спектр, ν, см⁻¹:** 3476 (ОН), 2978, 2882 (CH), 1771, 1713 (C=O), 1651 (C=C), 1454 (CH), 1184 (C–O). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.:** 6.96 (д, 1H, ³J=16.2 Гц, CH), 6.32 (д, 1H, ³J=16.2 Гц, CH–COOEt), 4.18 (кв, 2H, ³J=7.1 Гц, CH₂–CH₃), 2.26–2.38 (м, 2H, CH₂+OH), 1.96–2.03 (м, 1H, CH₂), 1.73–1.84 (м, 3H, 2×CH₂), 1.51–1.56 (м, 1H, CH₂), 1.43–1.45 (м, 1H, CH), 1.26–1.31 (м, 6H, CH₃+CH₂–CH₃), 1.06 (с, 3H, CH₃), 1.03 (с, 3H, CH₃). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.:** 177.0 (C=O), 166.5 (COOEt), 143.2 (CH), 125.9 (CH–COOEt), 91.7 (C), 80.2 (C), 60.9 (CH₂–CH₃), 51.4 (C), 39.2 (C), 36.6 (CH), 35.4 (CH₂), 26.0 (CH₃), 24.3 (CH₂), 23.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 14.3 (CH₂–CH₃), 13.5 (CH₃). Найдено, %: С 66.16; Н 7.88. C₁₇H₂₄O₅. Вычислено, %: С 66.21; Н 7.85.

Метил-(*E*)-2-(5а,6,6-триметил-2,4-диоксотетрагидро-4*H*,7*H*-3а,7-метанофурано[3,2-с]бензофуран-3(2*H*)-илиден)ацетат (51). Раствор диметил-2-(3-(этоксикарбонил)-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-ил)малеата (**43**, 1.00 г, 2.63 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли по каплям при интенсивном



перемешивании к H_2SO_4 (100%, 18.36 г, 10 мл, 187.31 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли при перемешивании в течение 1 ч при 0 °С (контроль по ТСХ), выливали на измельченный лед (50 г), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×8 мл), органические вытяжки объединяли, промывали H_2O (2×10 мл), нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×15 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт перекристаллизовывали из петролейного эфира (5 мл). Выход 0.67 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 186–187 °С (петролейный эфир). **ИК спектр**, ν , см^{-1} : 2974, 2880 (CH), 1759, 1745, 1720 (C=O), 1636 (C=C), 1454 (CH), 1200 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м.д.: 6.45 (с, 1H, CH), 3.80 (с, 3H, CH_3), 2.42–2.47 (дт, 1H, $^3J=14.4$ Гц, 3.2 Гц, CH_2), 2.11–2.19 (м, 1H, CH_2), 1.97–2.06 (м, 1H, CH_2), 1.85–1.89 (м, 1H, CH_2), 1.58–1.69 (м, 2H, CH+ CH_2), 1.44–1.51 (м, 4H, CH_2 + CH_3), 1.11 (с, 3H, CH_3), 1.04 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3)**, δ , м.д.: 174.7 (C=O), 164.6 (C=O), 164.2 (COOMe), 135.0 (C), 129.8 (CH), 90.3 (C), 88.9 (C), 55.8 (C), 52.6 (CH_3), 41.5 (C), 37.8 (CH), 30.2 (CH_2), 26.0 (CH_3), 24.1 (CH_2), 23.6 (CH_3), 21.6 (CH_2), 12.8 (CH_3). Найдено, %: С 63.68; Н 6.33. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 63.74; Н 6.29.

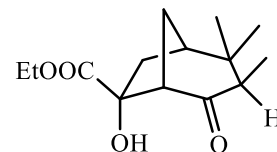
За-Гидрокси-3,7,7,7а-тетраметилгексагидро-3,6-метанобензофуран-2(3H)-он (52). Раствор экзо-этил-1,3,8,8-тетраметил-2-оксобикакло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (**35**, 0.20 г, 0.79 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли по каплям при интенсивном



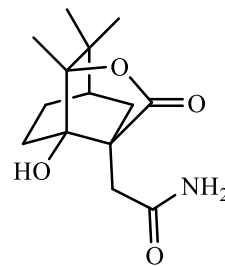
перемешивании к H_2SO_4 (100%, 5.50 г, 3 мл, 56.17 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли при перемешивании в течение 1 ч при 0 °С (контроль по ТСХ), выливали на измельченный лед (15 г), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×3 мл), органические вытяжки объединяли, промывали H_2O (2×3 мл), нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×5 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт перекристаллизовывали из петролейного эфира (2 мл). Выход 0.12 г (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 146–147 °С (петролейный эфир). **ИК спектр**, ν , см^{-1} : 3498 (OH), 2970, 2875 (CH), 1770 (C=O), 1442 (CH), 1192 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м.д.: 2.21–2.27 (дт, 1H, $^3J=14.4$ Гц, 3.6 Гц, CH_2), 2.02 (с, 1H, OH), 1.88–

1.99 (м, 1H, CH₂), 1.70–1.80 (м, 2H, 2×CH₂), 1.43–1.49 (м, 1H, CH₂), 1.37–1.41 (дд, 1H, ³J=14.4 Гц, 2.0 Гц, CH), 1.30–1.34 (м, 1H, CH₂), 1.27 (с, 3H, CH₃), 1.14 (с, 3H, CH₃), 1.03 (с, 3H, CH₃), 0.98 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 181.2 (C=O), 91.8 (C), 79.5 (C), 45.4 (C), 39.3 (C), 37.0 (CH), 36.9 (CH₂), 26.1 (CH₃), 24.6 (CH₂), 23.3 (CH₃), 22.4 (CH₂), 15.3 (CH₃), 13.6 (CH₃). Найдено, %: С 69.66; Н 9.06. С₁₃Н₂₀О₃. Вычислено, %: С 69.61; Н 8.99.

экзо-Этил-эндо-6-гидрокси-2,2,3-триметил-4-оксобицикло[3.2.1]октан-6-карбоксилат (53). Раствор эндо-этил-экзо-3-гидрокси-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (**28**, 0.42 г, 1.65 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании к TfOH (1.70 г, 1.00 мл, 11.33 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли при перемешивании в течение 2 ч при 25 °С (контроль по ТСХ), выливали на измельченный лед (10 г), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×3 мл), органические вытяжки объединяли, промывали H₂O (2×5 мл), нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×10 мл), сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1). Выход 0.11 г (25%), бесцветная вязкая жидкость. R_f = 0.20, петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3502 (ОН), 2968, 2876 (CH), 1730, 1709 (C=O), 1464 (CH), 1238, 1190 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 4.19–4.31 (м, 2H, CH₂-CH₃), 3.41 (с, 1H, OH), 2.83 (кв, 1H, ³J=6.8 Гц, CH), 2.74 (д, 1H, ³J=4.8 Гц, CH), 2.47–2.53 (дд, 1H, ³J=14.8 Гц, 7.2 Гц, CH₂), 2.18–2.24 (м, 1H, CH₂), 2.11–2.15 (дд, 1H, ³J=14.8 Гц, 2.8 Гц, CH₂), 1.96–2.04 (м, 2H, CH+CH₂), 1.29 (т, 3H, ³J=7.2 Гц, CH₂-CH₃), 1.08 (с, 3H, CH₃), 0.94 (д, 3H, ³J=6.8 Гц, CH₃), 0.85 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 210.4 (C=O), 176.1 (COOEt), 81.0 (C), 62.6 (CH₂-CH₃), 60.6 (CH), 49.6 (CH), 47.9 (CH), 40.6 (C), 38.6 (CH₂), 33.4 (CH₂), 26.6 (CH₂-CH₃), 23.7 (CH₃), 14.2 (CH₃), 8.1 (CH₃). Найдено, %: С 66.16; Н 8.65. С₁₄Н₂₂О₄. Вычислено, %: С 66.12; Н 8.72.

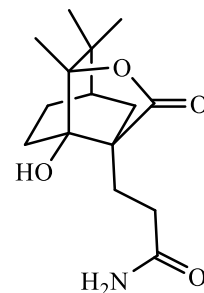


2-(3а-Гидрокси-7,7,7а-триметил-2-оксогексагидро-3,6-метанобензофуран-3(2H)-ил)ацетамид (54). Сухой газообразный NH₃ пропускали через абсолютный EtOH при 0 °С до насыщения. В приготовленный раствор (5 мл) добавляли 5а,6,6-триметилтетрагидро-4H,7H-3а,7-метанофуоро[3,2-с]бензофуран-



2,4(3H)-дион (**48**, 0.25 г, 1.00 ммоль), после чего смесь выдерживали при 25 °С в течение 72 ч. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, кристаллический остаток перекристаллизовывали из EtOAc (2 мл). Выход 0.21 г (79%), бесцветные кристаллы, т. пл. 174–175 °С (EtOAc). **ИК спектр, ν , см⁻¹:** 3320, 3167 (NH), 2961, 2875 (CH), 1744, 1670 (C=O), 1618 (NH), 1464 (CH), 1244, 1190 (C–O). **Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м.д.:** 7.56 (с, 1H, CONH₂), 7.04 (с, 1H, CONH₂), 6.01 (с, 1H, OH), 2.43 (д, 1H, ²J=15.2 Гц, CH₂), 2.30 (д, 1H, ²J=15.2 Гц, CH₂), 1.91–1.95 (м, 1H, CH₂), 1.72–1.85 (м, 3H, 2×CH₂), 1.58–1.66 (м, 1H, CH₂), 1.37–1.45 (м, 1H, CH), 1.24–1.25 (м, 1H, CH₂), 1.14 (с, 3H, CH₃), 0.95 (с, 3H, CH₃), 0.85 (с, 3H, CH₃). **Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ , м.д.:** 180.1 (C=O), 173.7 (CONH₂), 92.4 (C), 78.4 (C), 47.3 (C), 38.9 (C), 36.7 (CH), 35.9 (CH₂), 33.6 (CH₂), 26.1 (CH₃), 24.2 (CH₂), 23.7 (CH₃), 22.5 (CH₂), 14.1 (CH₃). Найдено, %: С 62.97; Н 7.88; N 5.32. С₁₄H₂₁NO₄. Вычислено, %: С 62.90; Н 7.92; N 5.24.

3-(3а-Гидрокси-7,7,7а-триметил-2-оксогексагидро-3,6-метанобензофуран-3(2H)-ил)пропанамид (55). Был получен аналогично из 6а,7,7-триметилгексагидро-2H,5H,8H-4а,8-метанопирано[3,2-с]бензофуран-2,5-диона (**49**, 0.26 г, 1.00 ммоль) и насыщенного раствора аммиака в EtOH (5 мл), перекристаллизован

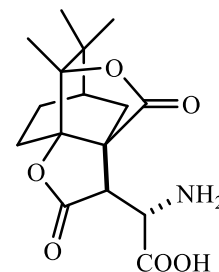


из EtOAc (2 мл). Выход 0.19 г (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 192–193 °С (EtOAc). **ИК спектр, ν , см⁻¹:** 3354, 3204 (NH), 2957, 2879 (CH), 1767, 1665 (C=O), 1614 (NH), 1466 (CH), 1200 (C–O). **Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м.д.:** 7.27 (с, 1H, CONH₂), 6.70 (с, 1H, CONH₂), 5.17 (с, 1H, OH), 2.51–2.56 (м, 1H, CH₂), 2.13–2.21 (м, 1H, CH₂), 1.70–1.88 (м, 3H, 2×CH₂), 1.55–1.68 (м, 3H, 2×CH₂), 1.47–1.53 (м, 1H, CH₂), 1.32–1.40 (м, 1H, CH), 1.24–1.27 (м, 1H, CH₂), 1.11 (с, 3H, CH₃), 0.95 (с, 3H, CH₃), 0.84 (с, 3H, CH₃). **Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ , м.д.:** 180.6 (C=O), 175.4

(CONH₂), 91.3 (C), 78.9 (C), 46.8 (C), 39.0 (C), 36.5 (CH), 32.9 (CH₂), 29.1 (CH₂), 26.0 (CH₃), 25.6 (CH₂), 24.4 (CH₂), 23.6 (CH₃), 22.2 (CH₂), 14.0 (CH₃). Найдено, %: С 64.13; Н 8.21; N 5.05. C₁₅H₂₃NO₄. Вычислено, %: С 64.04; Н 8.24; N 4.98.

2-Амино-2-(5а,6,6-триметил-2,4-диоксогексагидро-4Н,7Н-3а,7-метанофуоро[3,2-с]бензофуран-3-ил)уксусная кислота (56).

Был получен аналогично из метил-(*E*)-2-(5а,6,6-триметил-2,4-диоксотетрагидро-4Н,7Н-3а,7-метанофуоро[3,2-с]бензофуран-3(2Н)-илиден)ацетата (**51**, 0.10 г, 0.31 ммоль) и насыщенного

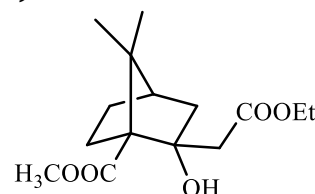


раствора аммиака в EtOH (2 мл), перекристаллизован из EtOAc (1 мл). Выход 0.05 г (48%), бесцветные кристаллы, т. пл. 208–209 °С (EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3368, 3233 (NH), 2974, 2928 (CH), 1759, 1717 (C=O), 1655 (NH), 1462 (CH), 1180 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 3.33 (д, 1H, ³J=7.4 Гц, CHNH₂), 2.98 (д, 1H, ³J=7.4 Гц, CHCO), 2.33–2.37 (м, 1H, CH₂), 2.07–2.11 (м, 1H, CH₂), 1.60–1.82 (м, 3H, 3×CH₂), 1.29–1.43 (м, 2H, CH+CH₂), 1.14 (с, 3H, CH₃), 0.96 (с, 3H, CH₃), 0.88 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 179.2 (C=O), 178.2 (C=O), 176.0 (COOH), 93.3 (C), 78.9 (C), 55.3 (CHNH₂), 50.9 (C), 50.2 (CHCO), 38.2 (C), 35.8 (CH), 35.5 (CH₂), 25.9 (CH₃), 24.3 (CH₂), 23.7 (CH₂), 23.4 (CH₃), 14.3 (CH₃). Найдено, %: С 59.37; Н 6.59; N 4.41. C₁₆H₂₁NO₆. Вычислено, %: С 59.43; Н 6.55; N 4.33.

3.6 Кислотно-индуцированные перегруппировки β -гидроксикислот и эфиров бицикло[2.2.1]гептанового ряда

Метил-2-(экзо-2-этоксид-2-оксоэтил)-эндо-2-гидрокси-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (57). Смесь

цинковой пыли (0.83 г, 12.76 ммоль), этилбромацетата (1.02 г, 0.68 мл, 6.12 ммоль) и I₂ (0.02 г, 0.10 ммоль) в абсолютном

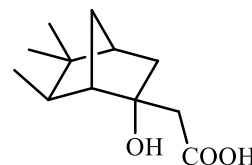


бензоле (10 мл) и Et₂O (10 мл) перемешивали в течение 0.2 ч в атмосфере аргона, затем одной порцией добавляли метиловый эфир ($\pm$)-кетопиновой кислоты (**16**, 1.00 г, 5.10 ммоль). Реакционную смесь оставляли при перемешивании при 50–55 °С в течение 2 ч (контроль по ТСХ), затем по каплям добавляли HCl (15%, 10 мл),

экстрагировали CHCl_3 (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1). Выход 1.26 г (87%), бесцветная вязкая жидкость. R_f = 0.20, петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1. **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 3482 (OH), 2951, 2882 (CH), 1734, 1701 ($\text{C}=\text{O}$), 1458 (CH), 1194 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 4.07–4.13 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.71 (с, 3H, CH_3), 2.76 (д, 1H, $^2J=15.2$ Гц, $\text{CH}_2\text{-COOEt}$), 2.63 (д, 1H, $^2J=15.2$ Гц, $\text{CH}_2\text{-COOEt}$), 2.11–2.26 (м, 3H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 1.73–1.87 (м, 2H, CH_2), 1.60–1.66 (м, 1H, CH_2), 1.47–1.50 (м, 1H, CH_2), 1.33 (с, 3H, CH_3), 1.23 (т, 3H, $^3J=7.2$ Гц, CH_3), 1.01 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.:** 175.0 (COOMe), 172.3 (COOEt), 80.3 (C), 61.1 (C), 60.5 (CH_2), 52.3 (C), 51.6 (CH), 47.4 (CH_2), 45.8 (CH_3), 44.8 (CH_2), 27.4 (CH_2), 26.7 (CH_2), 22.1 (CH_3), 22.0 (CH_3), 14.2 (CH_3). Найдено, %: C 63.28; H 8.56. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 63.36; H 8.51.

экзо-2-(эндо-2-Гидрокси-5,5,6-

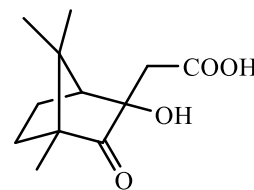
триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусная кислота (58).



Смесь цинковой пыли (1.07 г, 16.45 ммоль), этилбромацетата (1.32 г, 0.87 мл, 7.90 ммоль) и I_2 (0.02 г, 0.10 ммоль) в абсолютном бензоле (10 мл) и Et_2O (10 мл) перемешивали в течение 0.2 ч в атмосфере аргона, затем одной порцией добавляли ($\pm$)-изокамфанон (**23**, 1.00 г, 6.58 ммоль). Реакционную смесь оставляли при перемешивании при 50–55 °С в течение 4 ч (контроль по ТСХ), затем по каплям добавляли HCl (15%, 10 мл), экстрагировали CHCl_3 (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (5 мл), добавляли KOH (0.74 г, 13.16 ммоль), смесь нагревали при кипении в течение 7 ч. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли H_2O (4 мл), промывали CH_2Cl_2 (5 мл), затем доводили до $\text{pH} = 3$ с помощью HCl (35%). Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 1.13 г (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 146–147 °С (EtOAc). **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 3323 (OH), 2938, 2868 (CH), 1697 ($\text{C}=\text{O}$), 1449 (CH),

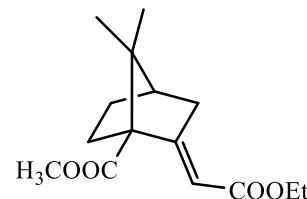
1051 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 12.00 (с, 1H, COOH), 4.42 (с, 1H, OH), 2.32–2.40 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$), 2.02–2.08 (м, 1H, CH_2), 1.61–1.67 (м, 2H, CH+CH_2), 1.51–1.58 (м, 2H, CH_2), 1.41–1.45 (м, 1H, CH), 1.21–1.24 (м, 1H, CH), 0.96 (с, 3H, CH_3), 0.81 (с, 3H, CH_3), 0.75 (д, 3H, $^2J=7.6$ Гц, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 173.8 (COOH), 76.7 (C), 56.5 (CH), 50.3 (CH), 47.2 (CH_2), 39.7 (CH_2), 39.0 (C), 37.3 (CH), 35.1 (CH_2), 26.9 (CH_3), 25.6 (CH_3), 16.4 (CH_3). Найдено, %: C 67.83; H 9.56. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 67.89; H 9.50.

экзо-2-(эндо-2-Гидрокси-4,7,7-триметил-3-оксобицикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусная кислота (59). Смесь цинковой пыли (0.98 г, 15.06 ммоль), этилбромацетата (1.21 г, 0.80 мл, 7.23 ммоль) и I_2 (0.02 г, 0.10 ммоль) в абсолютном бензоле (10 мл) и Et_2O (10 мл) перемешивали в течение 0.2 ч в атмосфере аргона, затем одной порцией добавляли ($\pm$)-камфорхинон (**19**, 1.00 г, 6.02 ммоль). Реакционную смесь оставляли при перемешивании при 50–55 °C в течение 2 ч (контроль по ТСХ), затем по каплям добавляли HCl (15%, 10 мл), экстрагировали CHCl_3 (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (5 мл), добавляли KOH (0.68 г, 12.05 ммоль), смесь нагревали при кипении в течение 4 ч. Растворитель отгоняли на ротаторном испарителе, остаток разбавляли H_2O (4 мл), промывали CH_2Cl_2 (5 мл), затем доводили до pH = 3 с помощью HCl (35%), экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. По данным ЯМР ^1H продукт получен в виде смеси эндо- и экзо-изомеров в соотношении 3:7. Продукт растворяли в смеси петролейного эфира : EtOAc = 10 : 1 (5 мл) и кристаллизовали при 0 °C. Выпавшие кристаллы экзо-изомера отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.33 г (24%), бесцветные кристаллы, т. пл. 124–125 °C (EtOAc). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3401 (OH), 2961, 2868 (CH), 1746, 1707 (C=O), 1456 (CH), 1207, 1190 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.71 (д, 1H, $^2J=16.4$ Гц, $\text{CH}_2\text{-COOH}$), 2.55 (д, 1H, $^2J=16.4$ Гц, $\text{CH}_2\text{-COOH}$), 2.24–2.25 (м, 1H, CH_2), 1.90–1.99 (м, 1H, CH_2), 1.65–1.72 (м, 1H, CH_2), 1.47–1.54 (м, 1H, CH), 1.35–



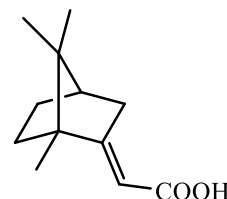
1.42 (м, 1H, CH₂), 1.07 (с, 3H, CH₃), 0.99 (с, 3H, CH₃), 0.93 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 218.3 (C=O), 176.8 (COOH), 77.6 (C), 58.4 (C), 52.6 (CH), 46.4 (C), 40.0 (CH₂), 29.7 (CH₂), 23.0 (CH₂), 22.6 (CH₃), 20.5 (CH₃), 9.5 (CH₃). Найдено, %: C 63.65; H 8.06. C₁₂H₁₈O₄. Вычислено, %: C 63.70; H 8.02.

Метил-(E)-2-(2-этоксид-2-оксоэтилиден)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (60). Раствор метил-2-(экзо-2-этоксид-2-оксоэтил)-эндо-2-гидрокси-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилата (57, 1.00 г,



3.52 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании к H₂SO₄ (100%, 18.33 г, 10 мл, 187.04 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли при перемешивании в течение 2 ч при 0 °С (контроль по ТСХ), выливали на измельченный лед (50 г), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×10 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1). Выход 0.67 г (71%), бесцветная вязкая жидкость. R_f = 0.36, петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2951, 2855 (CH), 1728, 1713 (C=O), 1647 (C=C), 1454 (CH), 1211 (C–O), 867 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 5.68 (т, 1H, J=2.4 Гц, CH), 4.13 (д, 2H, ³J=7.2 Гц, CH₂-CH₃), 3.74 (с, 3H, CH₃), 2.94–2.99 (м, 1H, CH₂), 2.43–2.48 (дд, 1H, J=18.8 Гц, 2.0 Гц, CH₂), 2.32–2.40 (м, 1H, CH₂), 1.84–1.91 (м, 2H, CH₂), 1.58–1.65 (м, 1H, CH₂), 1.24–1.28 (м, 4H, CH+CH₂-CH₃), 1.03 (с, 6H, 2×CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 172.5 (COOMe), 168.2 (C), 166.9 (COOEt), 111.0 (CH), 64.2 (C), 59.8 (CH₂), 51.7 (CH₃), 50.6 (C), 45.8 (CH), 38.7 (CH₂), 31.3 (CH₂), 26.8 (CH₂), 21.1 (CH₃), 19.5 (CH₃), 14.4 (CH₃). Найдено, %: C 67.73; H 8.28. C₁₅H₂₂O₄. Вычислено, %: C 67.65; H 8.33.

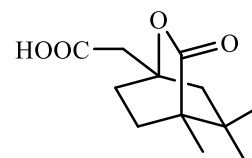
(E)-2-(1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)уксусная кислота (61). Раствор экзо-2-(эндо-2-гидрокси-5,5,6-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусной кислоты (58,



1.00 г, 4.72 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании к H₂SO₄ (100%, 18.33 г, 10 мл, 187.04 ммоль) при 0 °С.

Реакционную смесь оставляли при перемешивании в течение 2 ч при 0 °С (контроль по ТСХ), выливали на измельченный лед (50 г), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (5 мл), добавляли KOH (0.58 г, 10.31 ммоль), смесь нагревали при кипении в течение 5 ч. Растворитель отгоняли на ротаторном испарителе, остаток разбавляли H_2O (4 мл), промывали CH_2Cl_2 (5 мл), затем доводили до pH = 3 с помощью HCl (35%). Выпавшие кристаллы отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 0.57 г (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 102–103 °С (EtOAc). **ИК спектр**, ν , см^{-1} : 3504 (OH), 2953, 2872 (CH), 1683 (C=O), 1651 (C=C), 1449 (CH), 1175 (C–O), 872 (C=C). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м.д.: 11.79 (с, 1H, COOH), 5.59 (т, 1H, $J=2.0$ Гц, CH), 2.82–2.87 (м, 1H, CH_2), 2.37–2.43 (дд, 1H, $J=19.6$ Гц, 2.0 Гц, CH_2), 1.64–1.87 (м, 3H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.16–1.27 (м, 2H, $\text{CH}_2 + \text{CH}$), 0.97 (с, 3H, CH_3), 0.91 (с, 3H, CH_3), 0.72 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3)**, δ , м.д.: 178.6 (C), 173.2 (COOH), 107.9 (CH), 54.1 (C), 48.2 (C), 44.4 (CH), 38.8 (CH_2), 34.1 (CH_2), 27.3 (CH_2), 19.7 (CH_3), 18.9 (CH_3), 12.5 (CH_3). Найдено, %: C 74.23; H 9.31. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.19; H 9.34.

2-(4,5,5-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.2]октан-1-ил)уксусная кислота (62). Раствор *экзо*-2-(*эндо*-2-гидрокси-4,7,7-триметил-3-оксобибцикло[2.2.1]гептан-2-ил)уксусной



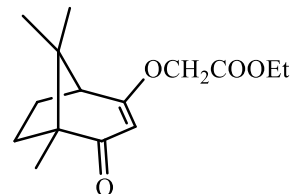
кислоты (**59**, 0.50 г, 2.21 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании к H_2SO_4 (100%, 9.17 г, 5 мл, 93.52 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли при перемешивании в течение 3 ч при 0 °С (контроль по ТСХ), выливали на измельченный лед (25 г), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир : EtOAc = 5 : 1). Выход 0.085 г (17%), бесцветные кристаллы, т. пл. 114–115 °С (EtOAc). R_f = 0.10, петролейный эфир : EtOAc = 5 : 1. **ИК спектр**, ν , см^{-1} : 3502 (OH), 2940, 2874 (CH), 1744, 1702 (C=O), 1451 (CH), 1188 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м.д.: 7.13 (уш.с, 1H, COOH), 2.70 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$), 2.00–2.07

(м, 1H, CH₂), 1.91–1.95 (м, 2H, 2×CH₂), 1.78 (уш.с, 2H, 2×CH₂), 1.54–1.61 (м, 1H, CH₂), 1.09 (с, 3H, CH₃), 1.07 (с, 3H, CH₃), 0.96 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 177.9 (C=O), 174.4 (COOH), 80.4 (C), 46.6 (CH₂), 44.8 (C), 43.6 (CH₂-COOH), 34.4 (C), 29.8 (CH₂), 29.1 (CH₂), 27.1 (CH₃), 24.3 (CH₃), 14.9 (CH₃). Найдено, %: C 63.65; H 8.06. C₁₂H₁₈O₄. Вычислено, %: C 63.70; H 8.02.

3.7 Химические свойства 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона

Взаимодействие 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона с этилбромацетатом.

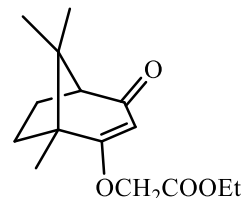
К раствору 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона (22, 1.60 г, 8.89 ммоль) в абсолютном ТГФ (8 мл) в атмосфере аргона при перемешивании добавляли суспензию NaN (0.43 г, 17.78 ммоль) в ТГФ (8 мл), выдерживали при перемешивании в течение 0.5 ч, затем за один прием добавляли этилбромацетат (4.45 г, 2.95 мл, 26.67 ммоль). Смесь оставляли в закрытом сосуде при 25 °С при интенсивном перемешивании на 5 ч (контроль по ТСХ). Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли H₂O (10 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (5×5 мл), сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле со ступенчатым градиентным элюированием (элюент – сначала петролейный эфир, затем смесь петролейного эфира : EtOAc = 10 : 1, затем смесь петролейного эфира : EtOAc = 5 : 1). Выход этил-2-((5,8,8-триметил-4-оксобицикло[3.2.1]окт-2-ен-2-ил)окси)ацетата (63): 0.95 г (40%), бесцветные кристаллы, т. пл. 111–112 °С (EtOAc). R_f =



0.45, петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2970, 2878 (CH), 1753, 1645 (C=O), 1605 (C=C), 1452 (CH), 1130 (C–O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 5.04 (с, 1H, CH), 4.44 (с, 2H, CH₂-COOEt), 4.23 (кв, 2H, ³J=7.2 Гц, CH₂-CH₃), 2.45 (д, 1H, ³J=5.2 Гц, CH), 2.16–2.24 (м, 1H, CH₂), 1.60–1.85 (м, 3H, 2×CH₂), 1.28 (т, 3H, ³J=7.2 Гц, CH₂-CH₃), 1.05 (с, 3H, CH₃), 1.00 (с, 3H, CH₃), 0.94 (с, 3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 204.0 (C=O), 180.3 (=C-OCH₂COOEt), 167.2 (COOEt), 99.6

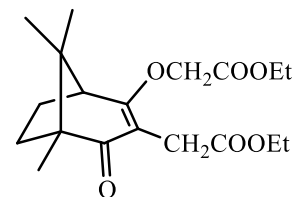
(CH), 64.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-COOEt}$), 61.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 57.7 (C), 53.6 (CH), 48.8 (C), 33.3 (CH_2), 28.0 (CH_2), 23.7 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 19.1 (CH_3), 14.3 (CH_3), 13.3 (CH_3). **Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 266 $[\text{M}]^+$ (24), 251 (5), 238 (9), 223 (10), 184 (12), 183 (100), 97 (12).
Найдено, %: C 67.65; H 8.33. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 67.73; H 8.39.

Выход **этил-2-((1,8,8-триметил-4-оксобицикло[3.2.1]окт-2-ен-2-ил)окси)ацетата (64):** 0.19 г (8%), бесцветная вязкая жидкость. $R_f = 0.38$, петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1. **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 2978, 2876 (CH), 1757, 1659 (C=O), 1593 (C=C),



1443 (CH), 1134 (C-O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 5.01 (с, 1H, CH), 4.44 (с, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-COOEt}$), 4.21 (кв, 2H, $^3J=7.2$ Гц, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 2.39 (д, 1H, $^3J=7.6$ Гц, CH), 2.09–2.14 (м, 1H, CH_2), 1.89–1.93 (м, 2H, CH_2), 1.45–1.51 (м, 1H, CH_2), 1.26 (т, 3H, $^3J=7.2$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.14 (с, 3H, CH_3), 0.95 (с, 3H, CH_3), 0.91 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.:** 202.8 (C=O), 181.9 ($=\underline{\text{C}}\text{-OCH}_2\text{COOEt}$), 167.0 ($\underline{\text{COOEt}}$), 99.9 (CH), 65.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-COOEt}$), 61.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 61.5 (CH), 52.2 (C), 49.0 (C), 36.7 (CH_2), 24.5 (CH_2), 23.3 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 19.1 (CH_3), 14.1 (CH_3), 12.7 (CH_3). **Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 266 $[\text{M}]^+$ (35), 251 (7), 223 (9), 223 (12), 210 (31), 197 (100), 179 (12), 169 (15), 151 (9), 123 (9), 111 (18), 96 (14). Найдено, %: C 67.65; H 8.33. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 67.73; H 8.39.

Выход **этил-2-(2-(2-этокси-2-оксоэтокси)-5,8,8-триметил-4-оксобицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-ил)ацетата (65):** 0.50 г (16%), бесцветная вязкая жидкость. $R_f = 0.32$,

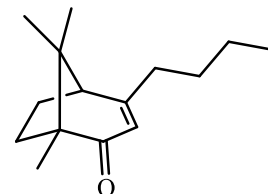


петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1. **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 2978, 2936 (CH), 1757, 1734, 1636 (C=O), 1593 (C=C), 1456 (CH), 1130 (C-O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 4.56 (с, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-COOEt}$), 4.23 (кв, 2H, $^3J=7.2$ Гц, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 4.06 (кв, 2H, $^3J=7.2$ Гц, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 3.28 (д, 2H, $^2J=2.0$ Гц, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-COOEt}$), 2.47 (д, 1H, $^3J=6.4$ Гц, CH), 2.13–2.21 (м, 1H, CH_2), 1.77–1.84 (м, 1H, CH_2), 1.60–1.68 (м, 2H, CH_2), 1.28 (т, 3H, $^3J=7.2$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.19 (т, 3H, $^3J=7.2$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.06 (с, 3H, CH_3), 0.97 (с, 3H, CH_3), 0.94 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.:** 202.3 (C=O), 175.0 ($=\underline{\text{C}}\text{-OCH}_2\text{COOEt}$), 172.0 ($\underline{\text{COOEt}}$), 168.5 ($\underline{\text{COOEt}}$), 111.4 (C), 64.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-COOEt}$), 61.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 60.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 57.1 (C), 49.6 (C), 48.4 (CH), 32.7 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.9

($\underline{\text{CH}_2\text{-COOEt}}$), 24.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 19.1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 14.3 (CH_3), 14.2 (CH_3), 13.6 (CH_3). **Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 352 [$\text{M}]^+$ (42), 351 (25), 307 (45), 306 (93), 305 (82), 279 (75), 195 (100), 174 (20), 147 (23), 109 (23). Найдено, %: С 64.75; Н 8.01. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 64.78; Н 7.97.

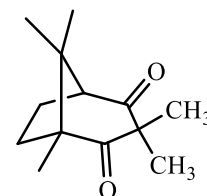
4-Бутил-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-3-ен-2-он

(66). К раствору 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона (**22**, 0.10 г, 0.56 ммоль) в гексане (1 мл) в одну порцию добавляли $n\text{-BuLi}$ (0.13М в гексане, 0.07 г, 8.95 мл, 1.10 ммоль). Смесь



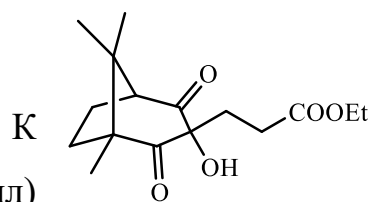
перемешивали при 25 °С в течение 7 ч. Растворитель отгоняли на ротаторном испарителе, остаток разбавляли H_2O (5 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 (3×3 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1). Выход 0.08 г (65%), бесцветная вязкая жидкость. R_f = 0.30, петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1. **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 2957, 2874 (CH), 1734 (C=O), 1670 (C=C), 1456 (CH). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 5.77 (с, 1H, CH), 2.38 (д, 1H, $^3J=7.2$ Гц, CH), 2.11–2.20 (м, 3H, $2\times\text{CH}_2(\text{бутил})$), 1.81–1.88 (м, 1H, $\text{CH}_2(\text{бутил})$), 1.60–1.67 (м, 1H, $\text{CH}_2(\text{бутил})$), 1.32–1.46 (м, 4H, $\text{CH}_2+\text{CH}_2(\text{бутил})$), 1.23–1.28 (м, 1H, CH_2), 1.10 (с, 3H, CH_3), 0.93 (с, 3H, CH_3), 0.91 (с, 3H, CH_3), 0.88 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.:** 203.7 (C=O), 172.4 ($=\text{C}-\text{C}_4\text{H}_9$), 123.7 (CH), 61.8 (CH), 51.6 (C), 50.2 (C), 36.8 (CH_2), 33.3 (CH_2), 29.6 (CH_2), 24.1 (CH_3), 23.9 (CH_2), 22.6 (CH_2), 19.1 (CH_3), 14.9 (CH_3), 14.0 (CH_3). **Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %):** 220 [$\text{M}]^+$ (59), 205 (8), 192 (9), 177 (26), 165 (20), 150 (57), 109 (100), 81 (48), 79 (19), 77 (15). Найдено, %: С 81.76; Н 10.98. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$. Вычислено, %: С 81.70; Н 11.01.

1,3,3,8,8-Пентаметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (68). К раствору 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона (**22**, 0.50 г, 2.78 ммоль) в абсолютном ТГФ (5 мл) в атмосфере аргона при перемешивании добавляли суспензию NaN (0.13 г, 5.56 ммоль) в ТГФ (2 мл), выдерживали при перемешивании в течение 0.5 ч, затем в одну порцию добавляли иодистый метил (1.18 г, 0.52 мл, 8.33 ммоль). Смесь оставляли в закрытом сосуде при 25 °С при интенсивном перемешивании в течение 4 ч (контроль по ТСХ).



Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли H_2O (10 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 (3×3 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) и HCl (35%, 10 мл), выдерживали при перемешивании в течение 24 ч при 25 °С. Смесь выливали на измельченный лед (25 г), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле со ступенчатым градиентным элюированием (элюент – сначала петролейный эфир, затем петролейный эфир : $\text{EtOAc} = 20 : 1$). Выход 0.14 г (25%), бесцветная вязкая жидкость. $R_f = 0.38$, петролейный эфир : $\text{EtOAc} = 10 : 1$. **ИК спектр**, ν , см^{-1} : 2961, 2857 (CH), 1732, 1695 (C=O), 1456 (CH). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)**, δ , м.д.: 2.63 (д, 1H, $^3J=7.6$ Гц, CH), 2.18–2.28 (м, 1H, CH_2), 1.93–1.96 (м, 2H, CH_2), 1.79–1.86 (м, 1H, CH_2), 1.34 (с, 3H, CH_3), 1.23 (с, 3H, CH_3), 1.07 (с, 3H, CH_3), 0.96 (с, 3H, CH_3), 0.77 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3)**, δ , м.д.: 216.3 (C=O), 215.6 (C=O), 63.0 (CH), 59.2 (C), 56.1 (C), 43.7 (C), 33.6 (CH_2), 30.2 (CH_3), 24.8 (CH_2), 22.9 (CH_3), 22.6 (CH_3), 20.9 (CH_3), 14.3 (CH_3). **Масс-спектр**, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 208 $[\text{M}]^+$ (41), 194 (2), 180 (5), 137 (7), 110 (20), 110 (17), 109 (26), 95 (100), 70 (50), 69 (11). Найдено, %: C 74.96; H 9.68. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.91; H 9.71.

экзо-Этил-3-(эндо-3-гидрокси-1,8,8-триметил-2,4-
диоксобицикло[3.2.1]октан-3-ил)пропаноат (73).

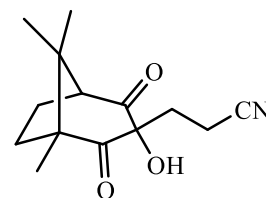


суспензии K_2CO_3 (3.07 г, 22.22 ммоль) в ацетоне (20 мл)

добавляли 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (**22**, 1.00 г, 5.56 ммоль) и этилакрилат (1.67 г, 1.77 мл, 16.68 ммоль). Реакционный сосуд помещали в ультразвуковую ванну (35 кГц, 150 Вт) и подвергали ультразвуковой обработке в течение 2 ч при 40 °С (контроль по ТСХ). Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли H_2O (10 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии

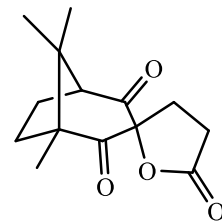
на силикагеле со ступенчатым градиентным элюированием (элюент – сначала петролейный эфир, затем петролейный эфир : EtOAc = 20 : 1). Выход 0.95 г (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 104–105 °С (EtOAc). R_f = 0.48, петролейный эфир : EtOAc = 5 : 1. **ИК спектр, ν , см⁻¹**: 3393 (OH), 2972, 2878 (CH), 1732, 1729, 1703 (C=O), 1445 (CH). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.**: 9.14 (с, 1H, OH), 4.09 (кв, 2H, ³J=7.2 Гц, CH₂-CH₃), 2.72 (д, 1H, ³J=7.2 Гц, CH), 2.46–2.50 (м, 2H, CH₂), 2.24–2.30 (м, 3H, 2×CH₂), 2.12–2.15 (м, 1H, CH₂), 1.99–2.05 (м, 2H, CH₂), 1.22 (т, 3H, ³J=7.2 Гц, CH₂-CH₃), 1.12 (с, 3H, CH₃), 1.01 (с, 3H, CH₃), 0.92 (с, 3H, CH₃). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.**: 210.1 (C=O), 208.6 (C=O), 172.6 (COOEt), 92.5 (C), 62.0 (CH), 60.9 (CH₂-CH₃), 59.0 (C), 44.6 (C), 33.0 (CH₂), 31.7 (CH₂), 27.7 (CH₂), 24.2 (CH₂), 23.5 (CH₂-CH₃), 19.0 (CH₃), 14.3 (CH₃), 14.2 (CH₃). Найдено, %: С 64.84; Н 8.16. С₁₆Н₂₄О₅. Вычислено, %: С 64.78; Н 8.18.

экзо-3-(эндо-3-Гидрокси-1,8,8-триметил-2,4-диоксобицикло[3.2.1]октан-3-ил)пропаннитрил (74). Был получен аналогично из 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-



диона (22, 1.00 г, 5.56 ммоль), акрилонитрила (0.89 г, 1.09 мл, 16.68 ммоль), K₂CO₃ (3.07 г, 22.22 ммоль) в ацетоне (20 мл). Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле со ступенчатым градиентным элюированием (элюент – сначала петролейный эфир, затем петролейный эфир : EtOAc = 20 : 1). Выход 0.55 г (40%), бесцветная вязкая жидкость. R_f = 0.33, петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1. **ИК спектр, ν , см⁻¹**: 3221 (OH), 2963, 2874 (CH), 2261 (C≡N), 1736, 1701 (C=O), 1454 (CH). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.**: 9.48 (с, 1H, OH), 2.75 (д, 1H, ³J=6.8 Гц, CH), 2.49–2.53 (м, 2H, CH₂-CH₂-CN), 2.23–2.27 (м, 2H, CH₂-CH₂-CN), 1.80–2.10 (м, 4H, 2×CH₂), 1.12 (с, 3H, CH₃), 1.00 (с, 3H, CH₃), 0.93 (с, 3H, CH₃). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.**: 209.3 (C=O), 207.9 (C=O), 118.6 (CN), 90.6 (C), 61.8 (CH), 60.0 (C), 44.5 (C), 33.0 (CH₂), 32.2 (CH₂), 24.3 (CH₂), 23.8 (CH₂), 18.9 (CH₃), 14.1 (CH₃), 14.0 (CH₃). Найдено, %: С 67.45; Н 7.68; N 5.62. С₁₄Н₁₉NO₃. Вычислено, %: С 67.42; Н 7.72; N 5.54.

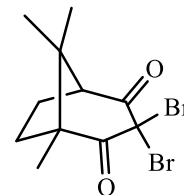
1,8,8-Триметилдигидро-5'*H*-спиро[бицикло[3.2.1]октан-3,2'-фуран]-2,4,5'-трион (75). Раствор *экзо*-этил-3-(*эндо*-3-гидрокси-1,8,8-триметил-2,4-диоксобицикло[3.2.1]октан-3-ил)пропаноата (73, 0.50 г, 1.69 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляли



по каплям при интенсивном перемешивании к H₂SO₄ (100%, 12.85 г, 7 мл, 131.12 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли при перемешивании в течение 2 ч при 25 °С (контроль по ТСХ), выливали на измельченный лед (25 г), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×5 мл), органические вытяжки объединяли, промывали H₂O (2×5 мл), нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ (2×10 мл), сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир : EtOAc = 20 : 1). Выход 0.27 г (64%), бесцветная вязкая жидкость. *R_f* = 0.30, петролейный эфир : EtOAc = 10 : 1. **ИК спектр, ν, см⁻¹:** 2970, 2882 (CH), 1759, 1732, 1701 (C=O), 1439 (CH), 1176 (C–O). **Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.:** 2.80 (д, 1H, ³J=7.6 Гц, CH), 2.64–2.68 (м, 2H, CH₂), 2.31–2.39 (м, 3H, 2×CH₂), 2.04–2.11 (м, 1H, CH₂), 1.93–2.00 (м, 1H, CH₂), 1.79–1.86 (м, 1H, CH₂), 1.15 (с, 3H, CH₃), 1.03 (с, 3H, CH₃), 0.86 (с, 3H, CH₃). **Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.:** 208.5 (C=O), 206.9 (C=O), 175.2 (C=O), 86.7 (C), 61.2 (CH), 58.7 (C), 44.4 (C), 33.6 (CH₂), 33.0 (CH₂), 27.2 (CH₂), 23.9 (CH₂), 22.7 (CH₃), 20.0 (CH₃), 14.0 (CH₃). Найдено, %: С 67.18; Н 7.25. С₁₄Н₁₈О₄. Вычислено, %: С 67.24; Н 7.20.

Продукт 75 был получен аналогично из *экзо*-3-(*эндо*-3-гидрокси-1,8,8-триметил-2,4-диоксобицикло[3.2.1]октан-3-ил)пропаннитрила (74, 0.50 г, 2.01 ммоль), H₂SO₄ (100%, 12.85 г, 7 мл, 131.12 ммоль), CH₂Cl₂ (3 мл). Выход 0.19 г (38%), бесцветная вязкая жидкость.

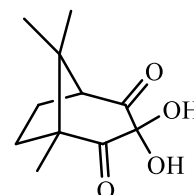
3,3-Дибром-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (76). К раствору 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона (22, 0.50 г, 2.78 ммоль) в CHCl₃ (5 мл) при 10 °С одной порцией добавляли



Br₂ (0.89 г, 0.29 мл, 5.56 ммоль). Смесь оставляли при перемешивании в течение 0.5 ч при 25 °С. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли H₂O (7 мл) и CHCl₃ (7 мл), органический слой отделяли, водный слой

дополнительно экстрагировали CHCl_3 (2×5 мл), органические вытяжки объединяли, нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 (3×5 мл), сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт перекристаллизовывали из EtOH (5 мл). Выход 0.71 г (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 131–132 °C (EtOH). **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 2974, 2876 (CH), 1728, 1705 (C=O), 1456 (CH), 1191 (C–O), 656 (C–Br). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 2.92 (д, 1H, $^3J=6.8$ Гц, CH), 2.42–2.48 (м, 1H, CH_2), 2.28–2.38 (м, 2H, CH_2), 2.05–2.12 (м, 1H, CH_2), 1.21 (с, 3H, CH_3), 1.04 (с, 3H, CH_3), 0.91 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.:** 201.2 (C=O), 199.3 (C=O), 61.9 (CH), 59.8 (C), 59.0 (C), 43.5 (C), 34.8 (CH_2), 26.0 (CH_2), 22.4 (CH_3), 21.9 (CH_3), 15.3 (CH_3). Найдено, %: C 39.08; H 4.17. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 39.04; H 4.22.

3,3-Дигидрокси-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-дион (77). Смесь 1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-2,4-диона (22, 0.20 г, 1.11 ммоль), H_2SeO_3 (0.22 г, 1.67 ммоль) и As_2O (2.16 г, 2 мл, 21.22 ммоль) нагревали при кипении в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали, черный осадок отфильтровывали, промывали EtOAc (3×5 мл), фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир : EtOAc = 20 : 1). Выход 0.09 г (40%), красная вязкая жидкость, $R_f = 0.10$, петролейный эфир : EtOAc = 20 : 1. **ИК спектр, ν , см^{-1} :** 3433 (OH), 2970, 2878 (CH), 1740, 1713 (C=O), 1451 (CH), 1130 (C–O). **Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.:** 4.74 (с, 2H, $2 \times \text{OH}$), 2.70–2.72 (м, 1H, CH), 2.31–2.38 (м, 1H, CH_2), 2.13–2.23 (м, 2H, CH_2), 1.89–1.94 (м, 1H, CH_2), 1.11 (с, 3H, CH_3), 1.01 (с, 3H, CH_3), 0.76 (с, 3H, CH_3). **Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.:** 208.7 (C=O), 207.0 (C=O), 90.0 (C), 60.8 (CH), 57.9 (C), 44.5 (C), 33.5 (CH_2), 24.7 (CH_2), 22.8 (CH_3), 20.6 (CH_3), 13.8 (CH_3). Найдено, %: C 62.25; H 7.60. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 62.32; H 7.56.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что реакция Бухнера-Курциуса-Шлоттербека камфоры с этилдиазоацетатом в присутствии хлорида алюминия приводит к образованию смеси еноловых эфиров. Разработан метод получения *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в результате кислотного гидролиза этил-2-(2-этокси-2-оксоэтокси)-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилата. Показана эпимеризация *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в соответствующий *эндо*-изомер под действием NaH. Для гомокамфоры наблюдается не расширение цикла, а образование 8,9,9-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-2*H*-5,8-метаноциклогепта[*b*]фуран-3(4*H*)-она.

2. Синтезирован ряд α -функциональнозамещенных, α -алкилированных производных *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата и гетероциклических соединений на его основе.

3. Обнаружено, что α -гидрокси- и α -алкилированные производные *экзо*-этил-1,8,8-триметил-2-оксобицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в H_2SO_4 претерпевают перегруппировку Вагнера-Меервейна с образованием моно- и бис-лактонов бицикло[2.2.2]октанового ряда. Успех перегруппировки критически зависит от *экзо*-ориентации этоксикарбонильной группы.

4. Полученные по реакции Реформатского производные кетонов бицикло[2.2.1]гептанового ряда претерпевают трансформации остова. β -Гидроксикислота на основе изокамфанона вовлекается в каскадный процесс, включающий последовательные 1,2-алкильный и 1,3-гидридный сдвиги, что приводит к образованию ненасыщенной кислоты с борнанным скелетом. В случае синтезированной из камфорхинона β -гидроксикислоты перегруппировка сопровождается образованием δ -лактона.

5. Разработан метод получения 4-оксогомокамфоры и изучены особенности ее химического поведения. В реакциях алкилирования происходит *O*-алкилирование по карбонильным группам, приводящее к смеси соответствующих еноловых эфиров. *экзо*-Этил-3-(*эндо*-3-гидрокси-1,8,8-триметил-2,4-

диоксобицикло[3.2.1]октан-3-ил)пропаноат в H_2SO_4 циклизуется в спиро- γ -лактон без скелетной перегруппировки.

6. В ходе биологического скрининга выявлено, что *экзо*-этил-*экзо*-2-гидрокси-1,8,8-триметилбицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат и 5а,6,6-триметилтетрагидро-4*H*,7*H*-3а,7-метанофуоро[3,2-с]бензофуран-2,4(3*H*)-дион *in vitro* обладают выраженным действием против вируса гриппа А(H1N1).

Перспективы развития тематики

Представленные в работе результаты создают основу для дальнейших исследований по нескольким направлениям. Во-первых, представляет интерес распространение разработанных препаративных подходов на нерацемические природные субстраты, что позволит оценить вклад стереохимического фактора в биологическую активность. Во-вторых, разработанная методология гомологизации и трансформации каркасных систем может быть экстраполирована на другие моно-, ди- и тритерпеноиды. Это позволит оценить границы применимости разработанных подходов, выявить зависимость направления реакций от размера цикла и природы заместителей, а также получить новые полициклические структуры, недоступные другими методами. В-третьих, нельзя переоценить необходимость развернутого изучения возможной биологической активности синтезированных соединений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Manayi, A. Natural Terpenoids as a Promising Source for Modulation of GABAergic System and Treatment of Neurological Diseases / A. Manayi, S. M. Nabavi, M. Daglia, S. Jafari // *Pharmacol. Rep.* – 2016. – V. 68. – N 4. – P. 671–679. Doi 10.1016/j.pharep.2016.03.014
2. Al-Salihi, S. A. Naturally Occurring Terpenes: A Promising Class of Organic Molecules to Address Influenza Pandemics / S. A. Al-Salihi, F. Alberti // *Nat. Prod. Bioprospect.* – 2021. – V. 11. – N 4. – P. 405–419. Doi 10.1007/s13659-021-00306-z
3. Wróblewska-Łuczka, P. Anticancer Effect of Terpenes: Focus on Malignant Melanoma / P. Wróblewska-Łuczka, J. Cabaj, J. Bargieł, J. J. Łuszczki // *Pharmacol. Rep.* – 2023. – V. 75. – N 5. – P. 1115–1125. Doi 10.1007/s43440-023-00512-1
4. Muhseen, Z. T. Promising Terpenes as Natural Antagonists of Cancer: An In-Silico Approach / Z. T. Muhseen, G. Li // *Molecules.* – 2020. – V. 25. – N 1. – P. 155. Doi 10.3390/molecules25010155
5. Money, T. Camphor: A Chiral Starting Material in Natural Product Synthesis / T. Money // *Nat. Prod. Rep.* – 1985. – V. 2. – N 3. – P. 253–289. Doi 10.1039/NP9850200253
6. Rodig, O. R. Acid-Catalyzed Rearrangement of Camphor to 3,4-Dimethylacetophenone / O. R. Rodig, R. J. Sysko // *J. Am. Chem. Soc.* – 1972. – V. 94. – N 18. – P. 6475–6479. Doi 10.1021/ja00773a034
7. Miki, T. The Mechanism of Isomerization in the Camphor Series by Sulfuric Acid / T. Miki, M. Nishikawa, H. Hagiwara // *Proc. Japan Acad.* – 1955. – V. 31. – N 10. – P. 718–720. Doi 10.2183/pjab1945.31.718
8. Paukstelis, J. V. Trans-Coplanar Rearrangements: The Conversion of Camphor to Nopinone / J. V. Paukstelis, B. W. Macharia // *Tetrahedron.* – 1973. – V. 29. – N 14. – P. 1955–1959. Doi 10.1016/0040-4020(73)80130-9
9. Zarubaev, V. V. Broad Range of Inhibiting Action of Novel Camphor-Based Compound with Anti-Hemagglutinin Activity against Influenza Viruses *in vitro* and *in vivo* / V. V. Zarubaev, A. V. Garshinina, T. S. Tretiak, V. A. Fedorova, A. A. Shtro, A.

S. Sokolova, O. I. Yarovaya, N. F. Salakhutdinov // *Antiviral Res.* – 2015. – V. 120. – P. 126–133. Doi 10.1016/j.antiviral.2015.06.004

10. Goel, H. C. Radiosensitizing Effect of Camphor on Transplantable Mammary Adenocarcinoma in Mice / H. C. Goel, A. R. Roa // *Cancer Lett.* – 1988. – V. 43. – N 1–2. – P. 21–27. Doi 10.1016/0304-3835(88)90207-8

11. Mikláš, R. Synthesis, Surface and Antimicrobial Properties of Some Quaternary Ammonium Homochiral Camphor Sulfonamides / R. Mikláš, N. Miklášová, M. Bukovský, B. Horváth, J. Kubincová, F. Devínsky // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2014. – V. 65. – P. 29–37. Doi 10.1016/j.ejps.2014.08.013

12. Sokolova, A. Synthesis and Analgesic Activity of New α -Truxillic Acid Derivatives with Monoterpenoid Fragments / A. Sokolova, A. Pavlova, N. Komarova, O. Ardashov, A. Shernyukov, Y. Gatilov, O. Yarovaya, T. Tolstikova, N. Salakhutdinov // *Med. Chem. Res.* – 2016. – V. 25. – N 8. – P. 1608–1615. Doi 10.1007/s00044-016-1593-z

13. Agrawal, S. Synthesis Molecular Modeling and Anticonvulsant Activity of Some Hydrazone, Semicarbazone, and Thiosemicarbazone Derivatives of Benzylidene Camphor / S. Agrawal, J. Jain, A. Kumar, P. Gupta, V. Garg // *Res. Rep. Med. Chem.* – 2014. – V. 4. – P. 47–58. Doi 10.2147/RRMC.S66115

14. Aboul-Eneina, M. N. Synthesis of Certain 1,7,7-Trimethyl-Bicyclo[2.2.1]Heptane Derivatives with Anticonvulsant, Hypoglycemic and Anti-Inflammatory Potential / M. N. Aboul-Eneina, A. A. EL-Azzounya, Y. A. Maklada, Y. S. Sokeirika, H. Safwat // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2006. – V. 3. – N 2. – P. 191–208. Doi 10.1007/BF03245949

15. Petkova, Z. Antimycobacterial Activity of Chiral Aminoalcohols with Camphane Scaffold / Z. Petkova, V. Valcheva, G. Momekov, P. Petrov, V. Dimitrov, I. Doytchinova, G. Stavrakov, M. Stoyanova // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 81. – P. 150–157. Doi 10.1016/j.ejmech.2014.05.007

16. Stavrakov, G. Synthesis and Antimycobacterial Activity of Novel Camphane-Based Agents / G. Stavrakov, I. Philipova, V. Valcheva, G. Momekov //

Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014. – V. 24. – N 1. – P. 165–167. Doi 10.1016/j.bmcl.2013.11.050

17. Fernandes, T. A. Insight into the Cytotoxicity of Polynuclear Cu(I) Camphor Complexes / T. A. Fernandes, F. Mendes, A. P. Roseiro, I. Santos, M. F. N. Carvalho // Polyhedron. – 2015. – V. 87. – P. 215–219. Doi 10.1016/j.poly.2014.11.020

18. Gillespie, P. Discovery of camphor-derived pyrazolones as 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors / P. Gillespie, S. Pietranico-Cole, M. Myers, J. A. Bilotta, K. Conde-Knape, N. Fotouhi, R. A. Goodnow Jr., K. R. Guertin, M. M. Hamilton, N.-E. Haynes, B. Liu, L. Qi, Y. Ren, N. R. Scott, S.-S. So, C. Spence, R. Taub, K. Thakkar, J. W. Tilley, C. Zwingelstein // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014. – V. 24. – N 12. – P. 2707–2711. Doi 10.1016/j.bmcl.2014.04.049

19. Muñoz, E. Camphor Derivatives for the Control of Phytopathogenic Bacteria: Synthesis and Evaluation in Cherry / E. Muñoz, V. Silva, F. Valdés, K. Díaz, X. Besoain, D. Castillo-Navales, I. Montenegro, J. Coloma, W. Vera, A. Madrid // J. Agric. Food Chem. – 2026. – V. 74. – N 1. – P. 357–365. Doi 10.1021/acs.jafc.5c10175

20. Goel, B. Identification and Evaluation of Apoptosis-Inducing Activity of Ipomone From *Ipomoea nil*: A Novel, Unusual Bicyclo[3.2.1]Octanone Containing Gibberic Acid Diterpenoid / B. Goel, E. Chatterjee, B. Dey, N. Tripathi, N. Bhardwaj, A. Khattri, S. K. Jain // ACS Omega. – 2021. – V. 6. – N 12. – P. 8253–8260. Doi 10.1021/acsomega.0c06304

21. Choi, Y. H. A New Specific BACE-1 Inhibitor from the Stembark Extract of *Vitis vinifera* / Y. H. Choi, M. Y. Yoo, C. W. Choi, M.-R. Cha, G. H. Yon, D. Y. Kwon, Y. S. Kim, W.-K. Park, S. Y. Ryu // Planta Med. – 2009. – V. 75. – N 5. – P. 537–540. Doi 10.1055/s-0029-1185311

22. Kaysser, L. Merochlorins A–D, Cyclic Meroterpenoid Antibiotics Biosynthesized in Divergent Pathways with Vanadium-Dependent Chloroperoxidases / L. Kaysser, P. Bernhardt, S.-J. Nam, S. Loesgen, J. G. Ruby, P. Skewes-Cox, P. R. Jensen, W. Fenical, B. S. Moore // J. Am. Chem. Soc. – 2012. – V. 134. – N 29. – P. 11988–11991. Doi 10.1021/ja305665f

23. Li, D. Oridonin, a Promising *ent*-Kaurane Diterpenoid Lead Compound / D. Li, T. Han, J. Liao, X. Hu, S. Xu, K. Tian, X. Gu, K. Cheng, Z. Li, H. Hua, J. Xu // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – V. 17. – N 9. – P. 1395. Doi 10.3390/ijms17091395

24. Littler, D. R. A Natural Product Compound Inhibits Coronaviral Replication *in Vitro* by Binding to the Conserved Nsp9 SARS-CoV-2 Protein / D. R. Littler, M. Liu, J. L. McAuley, S. A. Lowery, P. T. Illing, B. S. Gully, A. W. Purcell, I. R. Chandrashekar, S. Perlman, D. F. J. Purcell, R. J. Quinn, J. Rossjohn // *J. Biol. Chem.* – 2021. – V. 297. – N 6. – P. 101362. Doi 10.1016/j.jbc.2021.101362

25. Baalouch, M. Efficient Synthesis of Bicyclo[3.2.1]Octane-2,4-Diones and Their Incorporation into Potent HPPD Inhibitors / M. Baalouch, A. De Mesmaeker, R. Beaudegnies // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – N 6. – P. 557–561. Doi 10.1016/j.tetlet.2012.11.081

26. Ли Дж.Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций / Пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – С. 456.

27. Buchner, E. Synthese von Ketonsäureäthern aus Aldehyden und Diazoessigäther / E. Buchner, T. Curtius // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1885. – Bd. 18. – H 2. – S. 2371–2377. Doi 10.1002/cber.188501802118

28. Schlotterbeck, F. Umwandlung von Aldehyden in Ketone durch Diazomethan / F. Schlotterbeck // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1907. – Bd. 40. – H 1. – S. 479–483. Doi 10.1002/cber.19070400179

29. Schlotterbeck, F. Synthese von β -Ketonsäureestern mittels Diazoessigester / F. Schlotterbeck // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1907. – Bd. 40. – H 3. – S. 3000–3002. Doi 10.1002/cber.19070400346

30. Meerwein, H. Über die Einwirkung von Diazo-methan auf Ketone in Gegenwart von Katalysatoren / H. Meerwein, W. Burneleit // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1928. – Bd. 61. – H 8. – S. 1840–1847. Doi 10.1002/cber.19280610849

31. Meerwein, H. Über Diazo-methan-Methylierungen in Gegenwart von Katalysatoren (II. Mitteil.) / H. Meerwein, T. Bersin, W. Burneleit // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1929. – Bd. 62. – H 4. – S. 999–1009. Doi 10.1002/cber.19290620439

32. Moebius, D. C. Catalysis of Diazoalkane-Carbonyl Homologation. How New Developments in Hydrazone Oxidation Enable the Carbon Insertion Strategy for Synthesis / D. C. Moebius, V. L. Rendina, J. S. Kingsbury // *Top. Curr. Chem.* – 2014. – V. 346. – P. 111–162.

33. Pace V. Homologation Reactions: Reagents, Applications, and Mechanisms. – Weinheim: Wiley-VCH, 2023. – 960 p. Doi 10.1002/9783527830237

34. Gutsche, C. D. The Reaction of Diazomethane and its Derivatives with Aldehydes and Ketones / C. D. Gutsche // *Org. React.* – 1954. – V. 8. – P. 364–429. Doi 10.1002/0471264180.or008.08

35. Ye, T. Organic Synthesis with α -Diazo Carbonyl Compounds / T. Ye, M. A. McKervey // *Chem. Rev.* – 1994. – V. 94. – N 4. – P. 1091–1160. Doi 10.1021/cr00028a010

36. Kantorowski, E. J. Expansion to Seven-Membered Rings / E. J. Kantorowski, M. J. Kurth // *Tetrahedron.* – 2000. – V. 56. – N 26. – P. 4317–4353. Doi 10.1016/S0040-4020(00)00218-0

37. Regitz M., Maas G. Diazo Compounds: Properties and Synthesis. – New York: Academic Press, 1986. – 608 p.

38. Candeias, N. R. Homologation Reaction of Ketones with Diazo Compounds / N. R. Candeias, R. Paterna, P. M. Gois // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – N 5. – P. 2937–2981. Doi 10.1021/acs.chemrev.5b00381

39. Krow, G. R. One Carbon Ring Expansions of Bridged Bicyclic Ketones / G. R. Krow // *Tetrahedron.* – 1987. – V. 43. – N 1. – P. 3–38. Doi 10.1016/S0040-4020(01)89927-0

40. Kao, M. H. Effects of Ring-Strain on the Ultrafast Photochemistry of Cyclic Ketones / M. H. Kao, R. K. Venkatraman, M. N. Ashfold, A. J. Orr-Ewing // *Chem. Sci.* – 2020. – V. 11. – N 7. – P. 1991–2000. Doi 10.1039/C9SC05208A

41. Liu, Z. Influence of Sulfonyl Substituents on the Decomposition of *N*-Sulfonylhydrazones at Room Temperature / Z. Liu, K. R. Babu, F. Wang, Y. Yang, X. Bi // *Org. Chem. Front.* – 2019. – V. 6. – N 1. – P. 121–124. Doi 10.1039/C8QO00802G

42. Yan, P. Enantioselective Construction of Vicinal Angular Quaternary Stereocenters Enabled by Strained Cyclobutenones / P. Yan, J. Zhang, L. Lu, H. Fang, P. Lu // ACS Catal. – 2022. – V. 12. – N 24. – P. 15416–15423. Doi 10.1021/acscatal.2c05265

43. Tan, F. Catalytic Asymmetric Homologation of Ketones with α -Alkyl α -Diazo Esters / F. Tan, M. Pu, J. He, J. Li, J. Yang, S. Dong, X. Liu, Y. Wu, X. Feng // J. Am. Chem. Soc. – 2021. – V. 143. – N 5. – P. 2394–2402. Doi 10.1021/jacs.0c12683

44. Gogula, S. S. Sc(OTf)₃-Catalyzed Synthesis of 3-Substituted Lawsons through a Buchner-Curtius-Schlotterbeck Reaction / S. S. Gogula, D. V. Prasanna, B. Sridhar, C. A. Lincoln, P. M. Reddy, B. V. S. Reddy // Eur. J. Org. Chem. – 2024. – V. 27. – N 31. – e202400362. Doi 10.1002/ejoc.202400362

45. Zhang, Y. Palladium-Catalyzed Cascade Carbonylative Annulation between Alkene-tethered Aryl Iodides and Carbon Monoxide / Y. Zhang, Y. K. Sun, Y. P. Chang, H. Shao, Y. M. Zhao // Chem. Commun. – 2021. – V. 57. – N 57. – P. 7023–7026. Doi 10.1039/d1cc02217b

46. Li, X. Y. Stereoselective Total Synthesis of Skew-Tetramantane, Diamond's Chiral Core / X. Y. Li, C. Sparr // ChemRxiv – 2025. Doi 10.26434/chemrxiv-2025-bp807

47. Nishimoto, M. Synthesis of the C70 Fragment Buckybowl, Homosumanene, and Heterahomosumanenes via Ring-Expansion Reactions from Sumanenone / M. Nishimoto, Y. Uetake, Y. Yakiyama, F. Ishiwari, A. Saeki, H. Sakurai // J. Org. Chem. – 2022. – V. 87. – N 5. – P. 2508–2519. Doi 10.1021/acs.joc.1c02416

48. Włoszczak, Ł. A. Organocatalytic Activation of Unsymmetrical 2,3-Diketones towards Catalytic Asymmetric Domino Michael–Henry Reaction / Ł. A. Włoszczak, M. Górecki, J. Mlynarski // Eur. J. Org. Chem. – 2024. – V. 27. – N 35. – e202400573. Doi 10.1002/ejoc.202400573

49. Hsu, D. S. Asymmetric Total Syntheses of (+)-5-*epi*-Schisansphenin B and the Proposed Structure of (+)-15-Hydroxyacora-4(14),8-diene / D. S. Hsu, M. Y. Wang, J. Y. Huang // J. Org. Chem. – 2022. – V. 87. – N 1. – P. 644–651. Doi 10.1021/acs.joc.1c02627

50. Rao, X. Efficient Synthesis of (–)-Corynoline by Enantioselective Palladium-Catalyzed α -Arylation with Sterically Hindered Substrates / X. Rao, N. Li, H. Bai, C. Dai, Z. Wang, W. Tang // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – V. 57. – N 38. – P. 12328–12332. Doi 10.1002/anie.201807302

51. Chen, P. Total Synthesis of (+)-Mannolide B / P. Chen, L. Chen, H. Lin, Y. Jia // *J. Am. Chem. Soc.* – 2025. – V. 147. – N 1. – P. 636–643. Doi 10.1021/jacs.4c12767

52. Herasymchuk, M. Last of the *gem*-Difluorocycloalkanes 2: Synthesis of Fluorinated Cycloheptane Building Blocks / M. Herasymchuk, K. P. Melnykov, D. V. Yarmoliuk, D. Serhiichuk, V. Rotar, T. Pukhovoï, Y. O. Kuchkovska, S. Holovach, D. M. Volochnyuk, S. V. Ryabukhin, O. O. Grygorenko // *Eur. J. Org. Chem.* – 2021. – V. 2021. – N 47. – P. 6561–6569. Doi 10.1002/ejoc.202001530

53. Jansana, S. Stereocontrolled Synthesis of the Daphenylline Pentacyclic ACDEF Ring System / S. Jansana, F. Diaba, J. Bonjoch // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – N 14. – P. 5757–5761. Doi 10.1021/acs.orglett.9b02211

54. Jansana, S. Synthesis of Azabicyclic Building Blocks for *Daphniphyllum* Alkaloid Intermediates Featuring *N*-Trichloroacetyl Enamide 5-*endo-trig* Radical Cyclizations / S. Jansana, G. Coussanes, J. Puig, F. Diaba, J. Bonjoch // *Helv. Chim. Acta.* – 2019. – V. 102. – N 10. – e1900188. Doi 10.1002/hlca.201900188

55. Yarmoliuk, D. V. Synthesis of Azabicyclo[n.1.0]alkane-Derived Bifunctional Building Blocks via the Corey–Chaykovsky Cyclopropanation / D. V. Yarmoliuk, D. Serhiichuk, V. Smyrnov, A. V. Tymtsunik, O. V. Hryshchuk, Y. Kuchkovska, O. O. Grygorenko // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59. – N 52. – P. 4611–4615. Doi 10.1016/j.tetlet.2018.11.047

56. Shershnev, I. The Use of α -Diazo- γ -butyrolactone in the Büchner–Curtius–Schlotterbeck Reaction of Cyclic Ketones: A Facile Entry into Spirocyclic Scaffolds / I. Shershnev, D. Dar'in, S. Chuprun, G. Kantin, O. Bakulina, M. Krasavin // *Tetrahedron Lett.* – 2019. – V. 60. – N 27. – P. 1800–1802. Doi 10.1016/j.tetlet.2019.06.008

57. Eremeyeva, M. The Use of α -Diazo- γ -Butyrolactams in the Büchner–Curtius–Schlotterbeck Reaction of Cyclic Ketones Opens New Entry to Spirocyclic Pyrrolidones

/ M. Eremeyeva, D. Zhukovsky, D. Dar'in, M. Krasavin // Synlett. – 2020. – V. 31. – N 10. – P. 982–986. Doi 10.1055/s-0040-1708011

58. Cai, X. Total Syntheses of Phlegghenrines A and C / X. Cai, L. Li, Y. C. Wang, J. Zhou, M. Dai // Org. Lett. – 2023. – V. 25. – N 28. – P. 5258–5261. Doi 10.1021/acs.orglett.3c01784

59. Wiesler, S. Late-Stage “Benzenoid-to-Troponoid” Skeletal Modification of the Cephalotanes: Total Synthesis of Harringtonolide and Computational Analysis / S. Wiesler, G. Sennari, M. V. Popescu, K. E. Gardner, K. Aida, R. S. Paton, R. Sarpong // ChemRxiv – 2024. Doi 10.26434/chemrxiv-2024-v0670

60. Zhang, Z. A. Total Synthesis of Cephanolide A and Harringtonolide: A Unified Strategy Connecting Benzenoid and Troponoid Cephalotaxus Diterpenoids / Z. A. Zhang, X. C. Gan, G. Tian, X. Y. Shi, C. Qin, J. Wang // ChemRxiv – 2024. Doi 10.26434/chemrxiv-2024-rp8s5

61. Sanchez, A. Modular, Enantioselective Entry into Polysubstituted Shapeshifting Molecules / A. Sanchez, V. M. Gonzalez, J. Sakamoto, A. Gurajapu, T. J. Maimone // J. Am. Chem. Soc. – 2024. – V. 146. – N 26. – P. 17573–17579. Doi 10.1021/jacs.4c03323

62. Marquès, C. Synthesis of the ABC Core of *Daphniphyllum* Alkaloids with a [5–6–7] Azatricyclic Scaffold via Ring Expansion of Azabicyclic and Azatricyclic Building Blocks / C. Marquès, D. González-Lizana, F. Diaba, J. Bonjoch // J. Org. Chem. – 2024. – V. 89. – N 14. – P. 10212–10222. Doi 10.1021/acs.joc.4c01090

63. Sakai, T. Synthesis of the GHIJKL Fragment of Gymnocin-B / T. Sakai, H. Sakakibara, Y. Omoto, M. Tsunekawa, Y. Hadano, S. Kato, Y. Mori // Org. Lett. – 2019. – V. 21. – N 17. – P. 6864–6868. Doi 10.1021/acs.orglett.9b02502

64. Li, S. S. Catalytic Asymmetric Homologation of 4-Substituted Cyclohexanones with CF₃CHN₂: Enantioselective Synthesis of α -Trifluoromethyl Cycloheptanones / S. S. Li, S. Sun, J. Wang // Angew. Chem. Int. Ed. – 2022. – V. 61. – N 6. – e202115098. Doi 10.1002/anie.202115098

65. Puschnig, J. Ring-Expansion Reactions of Cyrene and Derivatives with Ethyl Diazoacetate / J. Puschnig, O. Lamb, C. J. Sumby, B. W. Greatrex // *Aust. J. Chem.* – 2025. – V. 78. – N 5. – CH24163. Doi 10.1071/CH24163
66. Song, Z. J. Total Synthesis of Marine Alkaloids Motuporamines A and B via Ring Expansion of Cyclic β -Keto Esters / Z. J. Song, S. Y. Meng, Q. R. Wang // *ACS Omega*. – 2021. – V. 6. – N 1. – P. 881–888. Doi 10.1021/acsomega.0c05484
67. Favre, H. Dérivés du Triméthyl-1,8,8 Bicyclo[3,2,1]Octane: I. La Réaction du Diazométhane avec la Camphoquinone / H. Favre, B. Marinier, J. C. Richer // *Can. J. Chem.* – 1956. – V. 34. – N 9. – P. 1329–1339. Doi 10.1139/v56-169
68. Hartung, R. E. Homologation of Vicinal Polyketone Networks to Epoxy Ketones with Diazomethane / R. E. Hartung, L. A. Paquette // *Heterocycles*. – 2004. – V. 64. – P. 23–26. Doi 10.3987/COM-04-S(P)9
69. Liu, H. J. On the Regioselectivity of Boron Trifluoride Catalyzed Ring Expansion of Cycloalkanones with Ethyl Diazoacetate / H. J. Liu, S. P. Majumdar // *Synth. Commun.* – 1975. – V. 5. – N 2. – P. 125–130. Doi 10.1080/00397917508061442
70. Baldwin, S. W. Benzyl and Allyl Diazoacetate in One Carbon Ring Expansions of Ketones¹ / S. W. Baldwin, N. G. Landmesser // *Synth. Commun.* – 1978. – V. 8. – N 6. – P. 413–419. Doi 10.1080/00397917808063567
71. Kutney, J. P. The Chemistry of Thujone. XVIII Homothujone and its Derivatives / J. P. Kutney, Y. H. Chen, S. J. Rettig // *Can. J. Chem.* – 1996. – V. 74. – N 5. – P. 666–676. Doi 10.1139/v96-072
72. Hébrault, D. Gentle Swelling of Pinan-6-One Derivatives / D. Hébrault, D. Uguen, A. De Cian, J. Fischer // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39. – N 37. – P. 6703–6706. Doi 10.1016/S0040-4039(98)01400-2
73. Rüthi, F. Total Synthesis of (–)-Rotundone and (–)-*epi*-Rotundone from Monoterpene Precursors / F. Rüthi, F. Schröder // *Helv. Chim. Acta.* – 2020. – V. 103. – N 11. – e2000129. Doi 10.1002/hlca.202000129
74. Wovkulich, P. M. 3.3 Skeletal Reorganizations: Chain Extension and Ring Expansion / P. M. Wovkulich // *Compr. Org. Synth.* – 1991. – V. 1. – P. 843–899. Doi 10.1016/B978-0-08-052349-1.00022-6

75. McQuillin F. J. Alicyclic Chemistry; 2nd ed. – Cambridge: Cambridge University Press, 1972. – 185 p.

76. Winkelmann, K. Further Prenylated Bi- and Tricyclic Phloroglucinol Derivatives from *Hypericum papuanum* / K. Winkelmann, J. Heilmann, O. Zerbe, T. Rali, O. Sticher // *Helv. Chim. Acta.* – 2001. – V. 84. – N 11. – P. 3380–3392. Doi 10.1002/1522-2675(20011114)84:11<3380::AID-HLCA3380>3.0.CO;2-O

77. Huang, Y. L. Resveratrol Derivatives from the Roots of *Vitis thunbergii* / Y. L. Huang, W. J. Tsai, C. C. Shen, C. C. Chen // *J. Nat. Prod.* – 2005. – V. 68. – N 2. – P. 217–220. Doi 10.1021/np049686p

78. Wang, M. Total Synthesis of Two Naturally Occurring Bicyclo[3.2.1]octanoid Neolignans / M. Wang, A. Wu, X. Pan, H. Yang // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – N 15. – P. 5405–5407. Doi 10.1021/jo011077o

79. Baldé, A. M. Oumarone, Bissaone, and Aissatone, Unusual Prenylated Polyketides from *Harrisonia abyssinica* / A. M. Baldé, L. Pieters, S. Apers, D. Bruyne, H. Van den Heuvel, M. Claeys, A. Vlietinck // *J. Nat. Prod.* – 1999. – V. 62. – N 2. – P. 364–366. Doi 10.1021/np980379r

80. Indriani. (–)-Ampelopsin F, Dimerstilbene Compound from *Dryobalanops oblongifolia* and Antimalarial Activity Test / Indriani, Y. Takaya, N. N. T. Puspaningsih, N. S. Aminah // *Chem. Nat. Compd.* – 2017. – V. 53. – N 3. – P. 559–561. Doi 10.1007/s10600-017-2049-5

81. Coquerel, Y. The MARDi Cascade: A Michael-Initiated Domino-Multicomponent Approach for the Stereoselective Synthesis of Seven-Membered Rings / Y. Coquerel, M. H. Filippini, D. Bensa, J. Rodriguez // *Chem. Eur. J.* – 2008. – V. 14. – N 10. – P. 3078–3092. Doi 10.1002/chem.200701708

82. Xu, L. Exhaustive Degradation of the Ring D of 3,20-Epoxy *ent*-Kaurane-Type Diterpene Maoecrystal A / L. Xu, F. P. Wang // *Tetrahedron.* – 2005. – V. 61. – N 18. – P. 4467–4474. Doi 10.1016/j.tet.2005.02.076

83. Miyazawa, N. A Concise Route to the Key Intermediate of (+)-Vernolepin Using A Bicyclo[3.2.1]octane Chiral Building Block / N. Miyazawa, K. Ogasawara // *Synlett.* – 2002. – V. 2002. – N 7. – P. 1065–1068. Doi 10.1055/s-2002-32603

84. Nair, V. A Facile Photolytic Approach to the Synthesis of Bicyclo[3.3.0]octa-3,7-diene-2,6-diones / V. Nair, D. Maliakal, G. Anilkumar, N. P. Rath // *Synlett.* – 2000. – V. 2000. – N 8. – P. 1139–1140. Doi 10.1055/s-2000-6741
85. Biju, P. J. A New Strategy for the Synthesis of Spiro[4,5]decanes: A Formal Total Synthesis of Acorone / P. J. Biju, G. S. R. S. Rao // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – N 12. – P. 2405–2406. Doi 10.1016/S0040-4039(99)00114-8
86. Zhang, L. Total Synthesis of (+)-Acanthodoral by the Use of a Pd-Catalyzed Metal-ene Reaction and a Nonreductive 5-*exo*-Acyl Radical Cyclization / L. Zhang, M. Koreeda // *Org. Lett.* – 2004. – V. 6. – N 4. – P. 537–540. Doi 10.1021/ol0363063
87. Komppa, G. Synthese Einer Bicyclischen Ringverbindung / G. Komppa, T. Hirn // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1903. – Bd. 36. – H 3. – S. 3610–3612. Doi 10.1002/cber.190303603157
88. Filippini, M. H. Synthesis of Functionalized Bicyclo[3.2.1]octanes and Their Multiple Uses in Organic Chemistry / M. H. Filippini, J. Rodriguez // *Chem. Rev.* – 1999. – V. 99. – N 1. – P. 27–76. Doi 10.1021/cr970029u
89. Presset, M. Syntheses and Applications of Functionalized Bicyclo[3.2.1]octanes: Thirteen Years of Progress / M. Presset, Y. Coquerel, J. Rodriguez // *Chem. Rev.* – 2013. – V. 113. – N 1. – P. 525–595. Doi 10.1021/cr200364p
90. Przybylski, P. Cascade Reactions as Efficient and Universal Tools for Construction and Modification of 6-, 5-, 4- and 3-Membered Sulfur Heterocycles of Biological Relevance / P. Przybylski, K. Pyta-Klich, K. Pyta, A. Janas // *Tetrahedron.* – 2018. – V. 74. – N 44. – P. 6335–6365. Doi 10.1016/j.tet.2018.09.022
91. Chen, R. Total Synthesis and Assignment of the Absolute Configuration of (+)-Omphalic Acid / R. Chen, D. Qiu, X. Lei, Y. Niu, Y. Hua, H. Peng, T. Zeng, Y. Zhang // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – N 17. – P. 6972–6976. Doi 10.1021/acs.orglett.1c02599
92. Yang, H. Biomimetic Syntheses of Rubialatins A, B and Related Congeners / H. Yang, J. Feng, Y. Li, Y. Tang // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – N 6. – P. 1441–1444. Doi 10.1021/acs.orglett.5b00321
93. Promontorio, R. Domino Michael-Aldol Annulations for the Stereocontrolled Synthesis of Bicyclo[3.3.1]nonane and Bicyclo[3.2.1]octane Derivatives / R.

Promontorio, J. A. Richard, C. M. Marson // RSC Adv. – 2016. – V. 6. – N 115. – P. 114412–114424. Doi 10.1039/c6ra23523a

94. Ismiev, A. I. A New Approach to the Synthesis of Functionalized Bicyclo[3.2.1]octanes / A. I. Ismiev, G. Z. Mamedova, V. V. Dotsenko, N. A. Aksenov, I. V. Aksenova, A. M. Magerramov // Proceedings. – 2019. – V. 9. – N 1. – P. 1–5. Doi 10.3390/ecsoc-22-05794

95. Исмиев, А. И. Синтез и биологическая активность диэтиловых эфиров 8-(диалкиламино)-3-арил-6-оксо-2,4-дицианобицикло[3.2.1]октан-2,4-дикарбоновой кислоты / А. И. Исмиев, М. Шоайб, В. В. Доценко, Х. Г. Ганбаров, А. А. Исраилова, А. М. Магеррамов // Журн. общ. химии. – 2020. – Т. 90. – N 8. – С. 1207–1215. Doi 10.31857/S0044460X20080089

96. Исмиев, А. И. Синтез и строение новых эфиров 6-оксо-3-фенил-2,4-дицианобицикло[3.2.1]октан-2,4-дикарбоновых кислот / А. И. Исмиев, В. В. Доценко, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова, А. М. Магеррамов // Изв. АН. Сер. хим. – 2020. – N 10. – С. 1938–1943.

97. Liu, H. Disproportionation-Inspired Construction of Highly Functionalized Bicyclo[3.2.1]octanes / H. Liu, D. W. Ji, X. T. Min, Y. K. Mei, S. H. Sun, G. Zhang, Y. C. Hu, Q. A. Chen // Org. Lett. – 2023. – V. 25. – N 11. – P. 1878–1882. Doi 10.1021/acs.orglett.3c00397

98. He, C. A Divergent [5+2] Cascade Approach to Bicyclo[3.2.1]octanes: Facile Synthesis of *ent*-Kaurene and Cedrene-Type Skeletons / C. He, Z. Bai, J. Hu, B. Wang, H. Xie, L. Yu, H. Ding // Chem. Commun. – 2017. – V. 53. – N 60. – P. 8435–8438. Doi 10.1039/c7cc04292b

99. Pepper, H. P. Biomimetic Total Synthesis of (±)-Merochlorin A / H. P. Pepper, J. H. George // Angew. Chem. Int. Ed. – 2013. – V. 52. – P. 12170–12173. Doi 10.1002/anie.201307200

100. López-Pérez, B. Biosynthetically Guided Structure–Activity Relationship Studies of Merochlorin A, an Antibiotic Marine Natural Product / B. López-Pérez, H. P. Pepper, R. Ma, B. J. Fawcett, A. D. Pehere, Q. Wei, Z. Ji, S. W. Polyak, H. Dai, F. Song,

A. D. Abell, L. Zhang, J. H. George // *ChemMedChem*. – 2017. – V. 12. – N 23. – P. 1969–1976. Doi 10.1002/cmdc.201700451

101. Yang, H. Total Synthesis and Preliminary SAR Study of ($\pm$)-Merochlorins A and B / H. Yang, X. Liu, Q. Li, L. Li, J. R. Zhang, Y. Tang // *Org. Biomol. Chem*. – 2016. – V. 14. – N 1. – P. 198–205. Doi 10.1039/c5ob01946j

102. Wang, Y. P. Construction of Fused–Bridged Tricycles by Molecular Reorganization Involving Prins Cyclization/Dicycloexpansion / Y. P. Wang, Z. L. Gao, K. Fang, Y. Q. Tu, S. H. Hou, H. Wang, K. Lu, B. H. Dou, J. Xue, T. Ke, S. Y. Zhang, Z. M. Chen, T. M. Ding // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2025. – V. 64. – N 42. – e202514340. Doi 10.1002/anie.202514340

103. Hardy, M. A. Unified Synthesis of 2-Isocyanoallopupukeanane and 9-Isocyanopupukeanane through a “Contra-biosynthetic” Rearrangement / M. A. Hardy, J. Hayward Cooke, Z. Feng, K. Noda, I. Kerschgens, L. A. Massey, D. J. Tantillo, R. Sarpong // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2024. – V. 63. – N 4. – e202317348. Doi 10.1002/anie.202317348

104. Ramachary, D. B. Organocatalytic Asymmetric Formal [3+2] Cycloaddition as a Versatile Platform to Access Methanobenzo[7]annulenes / D. B. Ramachary, M. Anif Pasha, G. Thirupathi // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – V. 56. – N 42. – P. 12930–12934. Doi 10.1002/anie.201706557

105. Anif Pasha, M. Catalytic Asymmetric Synthesis of Benzobicyclo[3.2.1]octanes / M. Anif Pasha, S. Peraka, D. B. Ramachary // *Chem. Eur. J.* – 2021. – V. 27. – N 41. – P. 10563–10568. Doi 10.1002/chem.202100985

106. Lefranc, A. Construction of Bicyclo[3.2.1]octanes with Four Stereogenic Centers by Organocatalytic Domino Michael/Aldol Reaction / A. Lefranc, L. Gremaud, A. Alexakis // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – N 20. – P. 5242–5245. Doi 10.1021/ol502171h

107. Tsakos, M. Organocatalytic Asymmetric Domino Michael–Henry Reaction for the Synthesis of Substituted Bicyclo[3.2.1]octan-2-ones / M. Tsakos, M. R. J. Elsegood, C. G. Kokotos // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – N 22. – P. 2219–2221. Doi 10.1039/c3cc39165e

108. Li, W. New Approach to the Preparation of Bicyclo Octane Derivatives *via* the Enantioselective Cascade Reaction Catalyzed by Chiral Diamine-Ni(OAc)₂ Complex / W. Li, X. Liu, Z. Mao, Q. Chen, R. Wang // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10. – N 24. – P. 4767–4773. Doi 10.1039/C2OB25135C
109. Liu, P. Palladium-Catalyzed Asymmetric Tandem Carbonylation–Heck Reaction of Cyclopentenenes to Access Chiral Bicyclo[3.2.1]octenes / P. Liu, H. Dong, B. Gong, S. Gao, A. Lin, H. Yao // *Org. Lett.* – 2024. – V. 26. – N 39. – P. 8244–8248. Doi 10.1021/acs.orglett.4c02719
110. Yuan, Z. Constructing Chiral Bicyclo[3.2.1]octanes *via* Palladium-Catalyzed Asymmetric Tandem Heck/Carbonylation Desymmetrization of Cyclopentenenes / Z. Yuan, Y. Zeng, Z. Feng, Z. Guan, A. Lin, H. Yao // *Nat. Commun.* – 2020. – V. 11. – N 1. – P. 2544. Doi 10.1038/s41467-020-16221-9
111. Zhang, X. Protecting-Group-Free Total Synthesis of (–)-Pallambins A—D / X. Zhang, Y. Wang, P. Chen, X. Cai, Y. Jia // *Chin. J. Chem.* – 2021. – V. 39. – N 7. – P. 1983–1996. Doi 10.1002/cjoc.202100001
112. Komori, Y. Synthetic Studies toward Concavine: Synthesis of the BCD Ring System / Y. Komori, A. Kozen, M. Toyota // *Heterocycles.* – 2016. – V. 93. – N 2. – P. 792–801. Doi 10.3987/COM-15-S(T)48
113. Yoshida, M. Diastereoselective Construction of 7-Methylenebicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one Derivatives by Palladium-Catalyzed Cyclization of Propargylic Acetates with 2-Oxocyclohex-3-enecarboxylates / M. Yoshida, C. Sugimura, K. Shishido // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – N 13. – P. 3482–3485. Doi 10.1021/ol201243u
114. Martini, T. Total Synthesis of (±)-Crokonoid A / T. Martini, N. Saab, J. Muschietti, E. M. Carreira // *J. Am. Chem. Soc.* – 2025. – V. 147. – N 34. – P. 30606–30612. Doi 10.1021/jacs.5c11026
115. Yuan, Z. Palladium-Catalyzed Asymmetric Intramolecular Reductive Heck Desymmetrization of Cyclopentenenes: Access to Chiral Bicyclo[3.2.1]octanes / Z. Yuan, Z. Feng, Y. Zeng, X. Zhao, A. Lin, H. Yao // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – V. 58. – N 9. – P. 2884–2888. Doi 10.1002/anie.201900059

116. Li, Q. Enantioselective Synthesis of Bicyclo[3.2.1]octadienes via Palladium-Catalyzed Intramolecular Alkene-Alkyne Coupling Reaction / Q. Li, J. Li, J. Zhang, S. Wu, Y. Zhang, A. Lin, H. Yao // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2023. – V. 62. – N 51. – P. e202313404. Doi 10.1002/anie.202313404

117. Carrer, A. Gold-Catalyzed Cyclizations of Alkynyl Silyl Enol Ethers: An Easy Access to Bicyclo[3.2.1]octanone Derivatives / A. Carrer, C. Pean, F. Perron-Sierra, O. Mirguet, V. Michelet // *Adv. Synth. Catal.* – 2016. – V. 358. – N 9. – P. 1540–1545. Doi 10.1002/adsc.201501135

118. Huwyler, N. Total Synthesis and Stereochemical Revision of the Chlorinated Sesquiterpene ($\pm$)-Gomerone C / N. Huwyler, E. M. Carreira // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – V. 51. – N 52. – P. 13066–13069. Doi 10.1002/anie.201207203

119. Wang, Y. Total Synthesis of Mollanol A / Y. Wang, R. Zhao, M. Yang // *J. Am. Chem. Soc.* – 2022. – V. 144. – N 33. – P. 15033–15037. Doi 10.1021/jacs.2c06981

120. Turlik, A. Convergent Total Synthesis of Principinol D, a Rearranged Kaurane Diterpenoid / A. Turlik, Y. Chen, A. C. Scruse, T. R. Newhouse // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V. 141. – N 20. – P. 8088–8092. Doi 10.1021/jacs.9b03751

121. Thompson, J. K. Enantioselective Synthesis of (+)-Auriculatol A / J. K. Thompson, K. C. Youngblood, Y. H. S. Teh, C. M. Farley, Z. Zhang, S. C. Virgil, S. E. Reisman // *J. Am. Chem. Soc.* – 2025. – V. 147. – N 46. – P. 42170–42174. Doi 10.1021/jacs.5c17269

122. Boehringer, R. Base Catalyzed Synthesis of Bicyclo[3.2.1]octane Scaffolds / R. Boehringer, P. Geoffroy, M. Miesch // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – N 25. – P. 6940–6943. Doi 10.1039/c5ob00933b

123. Webster, C. G. Synthetic Efforts toward the Bicyclo[3.2.1]octane Fragment of Rhodojaponin III / C. G. Webster, H. Park, A. F. Ennis, J. Hong // *Tetrahedron Lett.* – 2021. – V. 71. – P. 153055. Doi 10.1016/j.tetlet.2021.153055

124. Guo, J. Total Synthesis of (–)-Glaucocalyxin A / J. Guo, B. Li, W. Ma, M. Pitchakuntla, Y. Jia // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2020. – V. 59. – N 35. – P. 15195–15198. Doi 10.1002/anie.202005932

125. Braun, M. G. Transfer of Chirality by the Use of an All Carbon Tether / M. G. Braun, R. Heng, S. Z. Zard // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – N 5. – P. 1230–1233. Doi 10.1021/ol2001182

126. Cherney, E. C. Synthesis of *ent*-Kaurane and Beyerane Diterpenoids via Controlled Fragmentations of Overbred Intermediates / E. C. Cherney, J. C. Green, P. S. Baran // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – V. 52. – N 34. – P. 9019–9022. Doi 10.1002/anie.201304609

127. Brandstätter, M. Total Synthesis of (–)-Merochlorin A / M. Brandstätter, M. Freis, N. Huwyler, E. M. Carreira // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – V. 58. – N 8. – P. 2490–2494. Doi 10.1002/anie.201813090

128. Mose, R. Organocatalytic Stereoselective [8+2] and [6+4] Cycloadditions / R. Mose, G. Preegel, J. Larsen, S. Jakobsen, E. H. Iversen, K. A. Jørgensen // *Nat. Chem.* – 2017. – V. 9. – N 5. – P. 487–492. Doi 10.1038/nchem.2682

129. Olah, G. A. Carbocations and Electrophilic Reactions / G. A. Olah // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1973. – V. 12. – N 3. – P. 173–212. Doi 10.1002/anie.197301731

130. Бархаш В. А. Неклассические карбокатионы. – Новосибирск: Наука, 1984. – 296 с.

131. Вагнер, Е. Е. О строении камфена / Е. Е. Вагнер // *ЖРФХО.* – 1899. – Т. 31. – N 7. – С. 680–684.

132. Meerwein, H. Über den Reaktionsmechanismus der Umwandlung von Borneol in Camphen; [Dritte Mitteilung über Pinakolinumlagerungen.] / H. Meerwein // *Liebigs Ann. Chem.* – 1914. – Bd. 405. – H 2. – S. 129–175. Doi 10.1002/jlac.19144050202

133. Quílez del Moral, J. F. Chemical Synthesis of Terpenoids with Participation of Cyclizations Plus Rearrangements of Carbocations: a Current Overview / J. F. Quílez del Moral, Á. Pérez, A. F. Barrero // *Phytochem. Rev.* – 2020. – V. 19. – N 3. – P. 559–576. Doi 10.1007/s11101-019-09646-8

134. Delayre, B. Natural Product Synthesis Enabled by Domino Processes Incorporating a 1,2-Rearrangement Step / B. Delayre, Q. Wang, J. Zhu // *ACS Cent. Sci.* – 2021. – V. 7. – N 4. – P. 559–569. Doi 10.1021/acscentsci.1c00075

135. Волчо, К. П. Взаимодействие некоторых терпенов и их производных с ацилирующими агентами на алюмосиликатных катализаторах / К. П. Волчо, Л. Е. Татарова, Е. В. Суслов, Д. В. Корчагина, Н. Ф. Салахутдинов, В. А. Бархан // Журн. Орг. Хим. – 2001. – Т. 37. – N 10. – С. 1488–1499.

136. Sidorenko, A. Yu. Catalytic Condensation of α -Pinene with Formaldehyde / A. Yu. Sidorenko, Yu. M. Kurban, I. V. Il'ina, N. S. Li-Zhulanov, O. S. Patrusheva, V. V. Goltsova, M. P. Bei, A. Aho, J. Wärnå, I. Heinmaa, T. F. Kouznetsova, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, D. Yu. Murzin, V. E. Agabekov // J. Catal. – 2024. – V. 430. – P. 115306. Doi 10.1016/j.jcat.2024.115306

137. Grytsai, O. V. Rearrangement of Chiral 1-Bromo-*N*-nitrobicyclo[2.2.1]heptan-2-imines / O. V. Grytsai, M. V. Gorichko, V. B. Golovko // Tetrahedron: Asymmetry. – 2013. – V. 24. – N 13–14. – P. 817–821. Doi 10.1016/j.tetasy.2013.06.001

138. Kovalev, V. Unknown Camphor: Regioselective Rearrangement under Acylation in a $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ System / V. Kovalev, E. Shokova, V. Chertkov, V. Tafeenko // Eur. J. Org. Chem. – 2016. – V. 2016. – N 8. – P. 1508–1512. Doi 10.1002/ejoc.201501581

139. Garagan, I. A. Synthesis and Structure of *N*-(1-(Bromomethyl)-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)benzenesulfonamide / I. A. Garagan, M. Y. Moskalik, I. V. Sterkhova, A. S. Ganin // Molbank. – 2023. – V. 2023. – N 2. – P. M1645. Doi 10.3390/M1645

140. Чукичева, И. Ю. Молекулярная тандемная перегруппировка при алкилировании фенола камфеном / И. Ю. Чукичева, Л. В. Спирихин, А. В. Кучин // Журн. Орг. Хим. – 2008. – Т. 44. – N 1. – С. 69–73.

141. Федорова, И. В. Синтез фенольных антиоксидантов, содержащих изоборнильный и *трет*-бутильный фрагменты / И. В. Федорова, И. Ю. Чукичева, О. А. Шумова, А. В. Кучин // Журн. Общ. Хим. – 2013. – Т. 83. – N 6. – С. 972–979.

142. Sokolova, A. S. Synthesis and Antiviral Activity of Camphene Derivatives against Different Types of Viruses / A. S. Sokolova, V. P. Putilova, O. I. Yarovaya, A. V. Zybkina, E. D. Mordvinova, A. V. Zaykovskaya, D. N. Shcherbakov, I. R.

Orshanskaya, E. O. Sinegubova, I. L. Esaulkova, S. S. Borisevich, N. I. Bormotov, L. N. Shishkina, V. V. Zarubaev, O. V. Pyankov, R. A. Maksyutov, N. F. Salakhutdinov // *Molecules*. – 2021. – V. 26. – N 8. – P. 2235. Doi 10.3390/molecules26082235

143. Sokolova, A. S. Design, Synthesis and Antiviral Evaluation of Novel Conjugates of the 1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptane Scaffold and Saturated N-Heterocycles via 1,2,3-Triazole Linker / A. S. Sokolova, O. I. Yarovaya, O. I. Artyushin, E. V. Sharova, D. S. Baev, E. D. Mordvinova, D. N. Shcherbakov, T. A. Shnaider, T. V. Nikitina, I. L. Esaulkova, P. A. Ilyina, V. V. Zarubaev, V. K. Brel, T. G. Tolstikova, N. F. Salakhutdinov // *Arch. Pharm.* – 2024. – V. 357. – N 3. – e2300549. Doi 10.1002/ardp.202300549

144. Ковальская, С. С. Превращения 2-(фенилэтинил)изокамфанола в условиях кислотного катализа / С. С. Ковальская, Н. Г. Козлов, Е. А. Дикусар // *Журн. Орг. Хим.* – 2007. – Т. 43. – N 5. – С. 679–683.

145. Lana, E. J. L. One-Pot Synthesis of Diisobornyl Ether from Camphene Using Heteropoly Acid Catalysts / E. J. L. Lana, K. A. da Silva Rocha, I. V. Kozhevnikov, E. V. Gusevskaya // *J. Mol. Catal. A-Chem.* – 2006. – V. 243. – N 2. – P. 258–263. Doi 10.1016/j.molcata.2005.08.038

146. Rao, H. S. P. Studies in the Rearrangement Reactions Involving Camphorquinone / H. S. P. Rao, A. Saha, S. Vijjapu // *RSC Adv.* – 2021. – V. 11. – N 13. – P. 7180–7186. Doi 10.1039/D0RA09839F

147. Sennari, G. Use of Emerging C–H Functionalization Methods to Implement Strategies for the Divergent Total Syntheses of Bridged Polycyclic Natural Products / G. Sennari, R. Sarpong // *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* – 2023. – V. 81. – N 11. – P. 1028–1039. Doi 10.5059/yukigoseikyokaishi.81.1028

148. Piątek, A. Influence of Norbornanone Substituents on Both the Wagner–Meerwein Skeletal Rearrangements under Sulfonation Conditions and the Diastereoselectivity of the Corresponding *N,N'*-Bis-Fumaroyl Sultams in Uncatalyzed Diels–Alder Cycloadditions to Cyclopenta-1,3-diene / A. Piątek, C. Chapuis // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – N 32. – P. 4247–4249. Doi 10.1016/j.tetlet.2013.05.147

149. Dadson, W. M. Synthesis of 8,10- and 9,10-Disubstituted Camphor Derivatives / W. M. Dadson, M. Lam, T. Money, S. E. Piper // *Can. J. Chem.* – 1983. – V. 61. – N 2. – P. 343–346. Doi 10.1139/v83-061

150. Knizhnikov, V. O. A Route to a Wide Range of Cyclopentanecarboxylic Acids via 4-Substituted Camphors / V. O. Knizhnikov, Z. V. Voitenko, V. B. Golovko, M. V. Gorichko // *Tetrahedron.* – 2012. – V. 68. – N 7. – P. 1972–1978. Doi 10.1016/j.tet.2011.12.053

151. Reynaud, C. Wagner-Meerwein Rearrangement in the Course of the Ozonolysis of a Bornene Derivative / C. Reynaud, M. Giorgi, H. Doucet, M. Santelli // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – N 6. – P. 627–629. Doi 10.1016/j.tetlet.2008.11.085

152. Reynaud, C. Unusual Reactivity of Bicyclo[2.2.1]heptene Derivatives During the Ozonolysis. Part 2 / C. Reynaud, M. Giorgi, H. Doucet, M. Santelli // *Tetrahedron.* – 2010. – V. 66. – N 23. – P. 4101–4108. Doi 10.1016/j.tet.2010.04.010

153. Martínez, A. G. Unexpected Reactivity of 1-Amine-2-methylenenorbornane Hydrochlorides with *m*-CPBA / A. G. Martínez, E. T. Vilar, A. G. Fraile, S. de la Moya Cerero, P. M. Ruiz, C. D. Morillo, B. L. Maroto // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – N 34. – P. 5981–5983. Doi 10.1016/j.tetlet.2007.06.131

154. Dağalan, Z. Selectfluor and Alcohol-Mediated Synthesis of Bicyclic Oxyfluorination Compounds by Wagner–Meerwein Rearrangement / Z. Dağalan, M. H. Çelikoğlu, S. Çelik, R. Koçak, B. Nişanci // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2024. – V. 20. – N 1. – P. 1462–1467. Doi 10.3762/bjoc.20.129

155. Martínez, A. G. Chemoselective Reaction of Spiro[oxirane-2,2'-norborn]-1'-yl Triflates with Nucleophiles: A New Case of HSAB-Principle Dependence / A. G. Martínez, E. T. Vilar, A. G. Fraile, S. de la Moya Cerero, B. L. Maroto, C. D. Morillo // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – N 47. – P. 8293–8296. Doi 10.1016/S0040-4039(01)01773-7

156. Martínez, A. G. Solvent and Stereoelectronic Effects on the Solvolysis Rates of Oxaspirocyclopropanated 1-Norbornyl Triflates and Related Bridgehead Derivatives / A. G. Martínez, S. de la Moya Cerero, E. T. Vilar, A. G. Fraile, B. L. Maroto, C. D. Morillo // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – N 17. – P. 6607–6614. Doi 10.1021/jo8009787

157. Martínez, A. G. A Novel Modification of the Ritter Reaction: Stereoselective Synthesis of Bridgehead-Fused Δ^2 -Norbomanethiazolines from Thiocamphor and Thiofenchone / A. G. Martínez, E. T. Vilar, F. Moreno-Jiménez, A. M. Á García // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2006. – V. 17. – N 21. – P. 2970–2975. Doi 10.1016/j.tetasy.2006.11.003

158. Okuma, K. Neighboring Group Participation of Thiofenchone with Acyl Chlorides: Novel Formation of 2-Acyloxy-2,7,7-trimethylnorbornan-1-thiols / K. Okuma, H. Yamaguchi, R. Nagatoshi, H. Matsui, H. Iwashita, N. Nagahora, K. Shioji // *Chem. Lett.* – 2017. – V. 46. – N 7. – P. 960–963. Doi 10.1246/cl.170245

159. Okuma, K. Reaction of Thiofenchone or Thiochamphor with Disulfur Dichloride: Novel Formation of Tricyclic Polysulfanes / K. Okuma, K. Munakata // *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* – 2011. – V. 186. – N 5. – P. 1196–1200. Doi 10.1080/10426507.2010.524174

160. Okuma, K. Reaction of Selenofenchone with Propiolic Acid: First Instance of Wagner–Meerwein Rearrangement in Selone / K. Okuma, Y. Mori, T. Shigetomi, M. Tabuchi, K. Shioji, Y. Yokomori // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – N 47. – P. 8311–8313. Doi 10.1016/j.tetlet.2007.09.120

161. Okuma, K. Reaction of Seleno- or Thiofenchone with Propiolic Acid: Wagner–Meerwein Rearrangement / K. Okuma, H. Matsui, Y. Mori // *Heteroat. Chem.* – 2014. – V. 25. – N 6. – P. 578–583. Doi 10.1002/hc.21181

162. Okuma, K. Synthesis of Nitrogen Containing Heterocycles by Using Carbon-Nitrogen Double Bond / K. Okuma // *Heterocycles*. – 2018. – V. 96. – N 8. – P. 1335–1361. Doi 10.3987/rev-18-884

163. Gültekin, D. D. Bromination of Norbornene Derivatives: Synthesis of Brominated Norbornanes and Norbornenes / D. D. Gültekin, Y. Taşkesenligil, A. Daştan, M. Balci // *Tetrahedron*. – 2008. – V. 64. – N 19. – P. 4377–4383. Doi 10.1016/j.tet.2008.02.067

164. Tkachenko, I. M. Terpenoid-Derived β -Ketoesters: Ring Expansion of Camphor with Diazoacetate and a Few Transformations of Homocamphor-3-Carboxylate

/ I. M. Tkachenko, K. R. Nezamutdinova, Y. N. Klimochkin // Org. Biomol. Chem. – 2025. – V. 23. – N 36. – P. 8246–8258. Doi 10.1039/D5OB01046B

165. Nezamutdinova, K. R. Synthesis and Some Properties of 4-Oxohomocamphor / K. R. Nezamutdinova, P. S. Kudryashova, I. M. Tkachenko, Y. N. Klimochkin // Russ. J. Gen. Chem. – 2026. – V. 96. – N 7. (*принята к печати*)

166. Gandhi, H. Preparation of γ,δ -Unsaturated- β -Ketoesters: Lewis Acid-Catalysed C–H Insertion of Ethyl Diazoacetate into α,β -Unsaturated Aldehydes / H. Gandhi, T. P. O'Sullivan // Tetrahedron Lett. – 2017. – V. 58. – N 36. – P. 3533–3535. Doi 10.1016/j.tetlet.2017.07.095

167. Tai, W. T. β -Keto Esters from Reaction of Ethyl Diazoacetate with Ketones / W. T. Tai, E. W. Warnhoff // Can. J. Chem. – 1964. – V. 42. – N 6. – P. 1333–1340. Doi 10.1139/v64-205

168. Rahaman, M. Synthetic Scope of Brønsted Acid-Catalyzed Reactions of Carbonyl Compounds and Ethyl Diazoacetate / M. Rahaman, M. S. Ali, K. Jahan, D. Hinz, J. B. Belayet, R. Majinski, M. M. Hossain // J. Org. Chem. – 2021. – V. 86. – N 9. – P. 6138–6147. Doi 10.1021/acs.joc.0c02972

169. Balaji, B. S. Simple and High Yielding Syntheses of β -Keto Esters Catalysed by Zeolites / B. S. Balaji, B. M. Chanda // Tetrahedron. – 1998. – V. 54. – N 43. – P. 13237–13252. Doi 10.1016/S0040-4020(98)00804-7

170. Marvi, O. Microwave-Induced Solvent-free Synthesis of β -Keto Esters Using Montmorillonite KSF and K10 Clays as Efficient and Recyclable Heterogeneous Solid Acids / O. Marvi, D. Habibi // Chin. J. Chem. – 2008. – V. 26. – N 3. – P. 522–524. Doi 10.1002/cjoc.200890098

171. Bandyopadhyay, A. Tin(II) Chloride Assisted Synthesis of N-Protected γ -Amino β -Keto Esters through Semipinacol Rearrangement / A. Bandyopadhyay, N. Agrawal, S. M. Mali, S. V. Jadhav, H. N. Gopi // Org. Biomol. Chem. – 2010. – V. 8. – N 21. – P. 4855–4860. Doi 10.1039/C0OB00199F

172. Bartrum, H. E. Synthesis of β -Keto Esters In-Flow and Rapid Access to Substituted Pyrimidines / H. E. Bartrum, D. C. Blakemore, C. J. Moody, C. J. Hayes // J. Org. Chem. – 2010. – V. 75. – N 24. – P. 8674–8676. Doi 10.1021/jo101783m

173. Hosmane, R. S. Paradigms and Paradoxes: Diazomethane and Ethyl Diazoacetate: The Role of Substituent Effects on Stability / R. S. Hosmane, J. F. Liebman // *J. Struct. Chem.* – 2002. – V. 13. – N 5. – P. 501–503. Doi 10.1023/A:1020573723147
174. Tkachenko, I. M. Wagner–Meerwein Type Rearrangement in 5-Oxohomoadamantane Series / I. M. Tkachenko, P. A. Mankova, V. B. Rybakov, E. V. Golovin, Y. N. Klimochkin // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18. – N 3. – P. 465–478. Doi 10.1039/c9ob02060h
175. Tkachenko, I. M. Towards a Qualitative Understanding of the Carbonyl Reactivity of α -Substituted Ethyl 5-Oxohomoadamantyl-4-Carboxylates / I. M. Tkachenko, V. A. Shiryaev, Y. N. Klimochkin // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – V. 21. – N 27. – P. 5629–5642. Doi 10.1039/D3OB00777D
176. Merritt, E.A. α -Functionalization of Carbonyl Compounds Using Hypervalent Iodine Reagents / E. A. Merritt, B. Olofsson // *Synthesis.* – 2011. – V. 2011. – N. 04. – P. 517–538. Doi 10.1055/s-0030-1258328
177. Christoffers, J. α -Hydroxylation of β -Dicarbonyl Compounds / J. Christoffers, A. Baro, T. Werner // *Adv. Synth. Catal.* – 2004. – V. 346. – N. 2–3. – P. 143–151. Doi 10.1002/adsc.200303140
178. Yang, D. Mild α -Halogenation Reactions of 1,3-Dicarbonyl Compounds Catalyzed by Lewis Acids / D. Yang, Y. L. Yan, B. Lui // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – N 21. – P. 7429–7431. Doi 10.1021/jo026025t
179. Simon, C. Utilisation of 1,3-Dicarbonyl Derivatives in Multicomponent Reactions / C. Simon, T. Constantieux, J. Rodriguez // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – V. 2004. – N 24. – P. 4957–4980. Doi 10.1002/ejoc.200400511
180. Bonne, D. 1,3-Dicarbonyl Compounds in Stereoselective Domino and Multicomponent Reactions / D. Bonne, Y. Coquerel, T. Constantieux, J. Rodriguez // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2010. – V. 21. – N 9–10. – P. 1085–1109. Doi 10.1016/j.tetasy.2010.04.045
181. Tkachenko, I. M. Convenient Synthesis of Ethyl 5-Oxohomoadamantane-4-carboxylate: A Useful Precursor of Polyfunctional Homoadamantanes / I. M. Tkachenko,

V. B. Rybakov, Y. N. Klimochkin // *Synthesis*. – 2019. – V. 51. – N. 06. – P. 1482–1490. Doi 10.1055/s-0037-1610312

182. Philip, H. Lewis Acid Catalyzed Decomposition of Diazoalkanes / H. Philip, M. K. Lowery, J. Havel // *Tetrahedron Lett.* – 1967. – V. 8. – N 50. – P. 5048–5052. Doi 10.1016/S0040-4039(01)89911-1

183. Vardhanapu, P. K. Cyclic (Alkyl)amino Carbene Complex of Aluminum(III) in Catalytic Guanylation Reaction of Carbodiimides / P. K. Vardhanapu, V. Bheemireddy, M. Bhunia, G. Vijaykumar, S. K. Mandal // *Organometallics*. – 2018. – V. 37. – N 15. – P. 2602–2608. Doi 10.1021/acs.organomet.8b00358

184. Corey, E. J. Stereoelectronic Control in Enolization-Ketonization Reactions / E. J. Corey, R. A. Sneed // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. – V. 78. – N 24. – P. 6269–6278. Doi 10.1021/ja01605a013

185. Lapworth, A. LXXIX.—Homocamphor / A. Lapworth, F. A. Royle // *J. Chem. Soc., Trans.* – 1920. – V. 117. – P. 743–750.

186. Baker, K. M. Transformations of Camphor / K. M. Baker, B. R. Davis // *Tetrahedron*. – 1968. – V. 24. – N 4. – P. 1655–1662. Doi 10.1016/S0040-4020(01)82472-8

187. Патент 3658907 США. Method of Preparation of Homocamphor and Homoepicamphor / Chalier G., Rassat A. – Заявлено 07.10.68. – Оpubл. 25.04.72.

188. O'Ferrall, R. A. M. The Reactions of Aliphatic Diazocompounds with Acids / R. A. M. O'Ferrall // *Adv. Phys. Org. Chem.* – 1967. – V. 5. – P. 331–399. Doi 10.1016/S0065-3160(08)60313-5

189. Дикусар, Е. А. Камфора и изокамфанон в синтезе дизамещенных ацетиленовых спиртов, эфиров и сложных эфиров / Е. А. Дикусар, Н. Г. Козлов, К. Л. Моисейчук // *Журн. Орг. Хим.* – 2002. – Т. 38. – N 2. – С. 202–206. Doi 10.1023/A:1015549229781

190. McKinney, M. A. Ring expansions. I. Diazomethane and Tiffeneau-Demjanov ring expansions of norcamphor and dehydronorcamphor / M. A. McKinney, P. P. Patel // *J. Org. Chem.* – 1973. – V. 38. – N 23. – P. 4059–4064. Doi 10.1021/jo00987a023

191. Sauers, R. R. Ring Enlargement Reactions of Bicyclo[2.2.1]-heptane Derivatives / R. R. Sauers, R. J. Tucker // J. Org. Chem. – 1963. – V. 28. – N 3. – P. 876–878. Doi 10.1021/jo01038a519
192. Auberson, Y. Substituent Effects on the Regioselectivity of One-Carbon Ring Expansions of 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one Derivatives with Diazomethane / Y. Auberson, R. M. Bimwala, P. Vogel // Tetrahedron Lett. – 1991. – V. 32. – N 13. – P. 1637–1640. Doi 10.1016/S0040-4039(00)74292-4
193. Chen, B. C. α -Hydroxylation of Enolates and Silyl Enol Ethers / B. C. Chen, P. Zhou, F. A. Davis, E. Ciganek // Org. React. – 2004. – V. 62. – P. 1–63. Doi 10.1002/0471264180.or062.01
194. Asahara, H. Metal-Free α -Hydroxylation of α -Unsubstituted β -Oxoesters and β -Oxoamides / H. Asahara, N. Nishiwaki // J. Org. Chem. – 2014. – V. 79. – N 23. – P. 11735–11739. Doi 10.1021/jo501985u
195. Iglesias, E. Determination of Keto–Enol Equilibrium Constants and the Kinetic Study of the Nitrosation Reaction of β -Dicarbonyl Compounds / E. Iglesias // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1997. – N 3. – P. 431–440. Doi 10.1039/A607039F
196. Chentsova, A. Synthesis of α -Nitro Carbonyls via Nitrations in Flow / A. Chentsova, D. B. Ushakov, P. H. Seeberger, K. Gilmore // J. Org. Chem. – 2016. – V. 81. – N 19. – P. 9415–9421. Doi 10.1021/acs.joc.6b01634
197. Патент 0004108 СССР. Способы получения D, L-камфорной кислоты / Замашиков В. В., Васильев Ю. А., Баранова Н. В., Костенко Л. И., Попов А. Ф., Николаев В. М. – Заявлено 17.12.82. – Оpubл. 20.02.99
198. Wroblewski, A. The Schmidt Reaction / A. Wroblewski, T. C. Coombs, C. W. Huh, S. W. Li, J. Aubé // Org. React. – 2004. – V. 78. – P. 1–320. Doi 10.1002/0471264180.or078.01
199. Колдобский, Г. И. Реакция Шмидта с кетонами / Г. И. Колдобский, Г. Ф. Терещенко, Е. С. Герасимова, Л. И. Багал // Усп. хим. – 1971. – Т. 40. – N 10. – С. 1790–1813.

200. Колдобский, Г.И. Применение реакции Шмидта для получения тетразолов / Г. И. Колдобский, Г. А. Островский, Б. В. Гидаспов // Химия гетероцикл. соединений. – 1975. – N 6. – С. 723–735.
201. Mirzazadeh, M. Fast and Efficient Synthesis of 4-Arylidene-3-phenylisoxazol-5-ones / M. Mirzazadeh, G. H. Mahdavinia // J. Chem. – 2012. – V. 9. – N 1. – P. 425–429. Doi 10.1155/2012/562138
202. Hossain, M. I. Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted Isoxazoles in Water via a [3+2]-Cycloaddition of Nitrile Oxides and 1,3-Diketones, β -Ketoesters, or β -Ketoamides / M. I. Hossain, M. I. H. Khan, S. J. Kim, H. V. Le // Beilstein J. Org. Chem. – 2022. – V. 18. – N 1. – P. 446–458. Doi 10.3762/bjoc.18.47
203. Bugaut, X. Michael Addition-initiated Sequential Reactions from 1,3-Dicarbonyls for the Synthesis of Polycyclic Heterocycles / X. Bugaut, D. Bonne, Y. Coquerel, J. Rodriguez, T. Constantieux // Curr. Org. Chem. – 2013. – V. 17. – N 18. – P. 1920–1928. Doi 10.2174/13852728113179990090
204. Nefzi, A. The Current Status of Heterocyclic Combinatorial Libraries / A. Nefzi, J. M. Ostresh, R. A. Houghten // Chem. Rev. – 1997. – V. 97. – N 2. – P. 449–472. Doi 10.1021/cr960010b
205. Sarwar, T. Pyrazoles A Privileged Scaffold in Drug Discovery – Synthetic Strategies & Exploration of Pharmacological Potential / T. Sarwar, G. Mustafa, W. Zafar, A. U. Hassan, S. H. Sumrra, A. Asif // J. Mol. Struct. – 2025. – V. 1348. – N 2. – P. 1–58. Doi 10.1016/j.molstruc.2025.143523
206. Bąchor, U. Therapeutic Potential of Isoxazole–(Iso)oxazole Hybrids: Three Decades of Research / U. Bąchor, M. Mączyński, A. Sochacka-Ćwikła // Int. J. Mol. Sci. – 2025. – V. 26. – N 15. – P. 7082–7108. Doi 10.3390/ijms26157082
207. Tkachenko, I. M. Terpenoid-Derived β -Ketoesters: Acid-Induced Rearrangements in the Homocamphor Series / I. M. Tkachenko, K. R. Nezamutdinova, O. A. Lodochnikova, Y. N. Klimochkin // Org. Biomol. Chem. – 2026. – V. 24. – N 23. – P. 4875–4884. Doi 10.1039/D6OB00619A

208. Benetti, S. Mastering β -Keto Esters / S. Benetti, R. Romagnoli, C. De Risi, G. Spalluto, V. Zanirato // Chem. Rev. – 1995. – V. 95. – N 4. – P. 1065–1114. Doi 10.1021/cr00036a007

209. Oare, D. A. Stereochemistry of the Base-Promoted Michael Addition Reaction / D. A. Oare, C. H. Heathcock // Top. Stereochem. – 1989. – V. 19. – P. 227–407. Doi 10.1002/9780470147283.ch5

210. Gajcy, K. A Role of GABA Analogues in the Treatment of Neurological Diseases / K. Gajcy, S. Lochynski, T. Librowski // Curr. Med. Chem. – 2010. – V. 17. – N 22. – P. 2338–2347. Doi 10.2174/092986710791698549

211. Engler, E. M. Critical Evaluation of Molecular Mechanics / E. M. Engler, J. D. Andose, P. V. Schleyer // J. Am. Chem. Soc. – 1973. – V. 95. – N 24. – P. 8005–8025. Doi 10.1021/ja00805a012

212. Li, Y. A Review on Natural Products with Cage-Like Structure / Y. Li, L. Zhang, W. Wang, Y. Liu, D. Sun, H. Li, L. Chen // Bioorg. Chem. – 2022. – V. 128. – P. 106106. Doi 10.1016/j.bioorg.2022.106106

213. Kelly, R. B. Conversion of Bicyclo[2.2.2]octane Systems into Tricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octanes: A Third Synthesis of The Diterpenoid Trachylobane / R. B. Kelly, B. A. Beckett, J. Eber, H. K. Hung, J. Zamecnik // Can. J. Chem. – 1975. – V. 53. – N 1. – P. 143–147. Doi 10.1139/v75-020

214. Chen, H.-P. Diterpenes with Bicyclo[2.2.2]octane Moieties from The Fungicolous Fungus *Xylaria Longipes* HFG1018 / H.-P. Chen, J. Li, Z.-Z. Zhao, X. Li, S.-L. Liu, Q.-Y. Wang, J.-K. Liu // Org. Biomol. Chem. – 2020. – V. 18. – N 13. – P. 2410–2415. Doi 10.1039/D0OB00220H

215. Finkbeiner, P. Total Synthesis of Terpenoids Employing a “Benzannulation of Carvone” Strategy: Synthesis of (–)-Crotooudin / P. Finkbeiner, K. Murai, M. Röpke, R. Sarpong // J. Am. Chem. Soc. – 2017. – V. 139. – N 33. – P. 11349–11352. Doi 10.1021/jacs.7b06823

216. Wilson, N. H. Synthesis of Prostanoids with Bicyclo[2.2.1]heptane, Bicyclo[3.1.1]heptane and Bicyclo[2.2.2]octane Ring Systems. Activities of 15-Hydroxy

Epimers on Human Platelets / N. H. Wilson, V. Peesapati, R. L. Jones, K. Hamilton // J. Med. Chem. – 1982. – V. 25. – N 5. – P. 495–500. Doi 10.1021/jm00347a004

217. Ma, S. Antiviral Spirooliganones C and D with a Unique Spiro[bicyclo[2.2.2]octane-2,2'-bicyclo[3.1.0]hexane] Carbon Skeleton from the Roots of *Illicium Oligandrum* / S. Ma, R. Wang, R. Gao, X. Wang, Y. Liu, Y. Li, L. Li, Y. Li, J. Qu, S. Yu // Chin. Chem. Lett. – 2022. – V. 33. – N 9. – P. 4248–4252. Doi 10.1016/j.cclet.2022.02.050

218. Austin, K. A. Chemoenzymatic and Enantiodivergent Routes to 1,2-Ring-Fused Bicyclo[2.2.2]octane and Related Tricyclic Frameworks / K. A. Austin, J. D. Elsworth, M. G. Banwell, A. C. Willis // Org. Biomol. Chem. – 2010. – V. 8. – N 4. – P. 751–754. Doi 10.1039/B921600F

219. Liao, X. Z. Enantioselective Total Synthesis of (–)-Lucidumone Enabled by Tandem Prins Cyclization/Cycloetherification Sequence / X.-Z. Liao, R. Wang, X. Wang, G. Li // Nat. Commun. – 2024. – V. 15. – N 1. – P. 2647–2653. Doi 10.1038/s41467-024-46896-3

220. Kauer, J. C. Bridgehead-Substituted Bicyclo[2.2.2]octanes. I. Addition of Ethylene to Cyclohexa-1,3-diene-1,4-dicarboxylic Acid Derivatives / J. C. Kauer, R. E. Benson, G. W. Parshall // J. Org. Chem. – 1965. – V. 30. – N 5. – P. 1431–1436. Doi 10.1021/jo01016a021

221. Singh, V. Studies on Cycloaddition of Cyclohexa-2,4-dienones and Transformation of Adducts: A General, Stereoselective Route to Multifunctional Bicyclo[2.2.2]octanes and Diquinanes / V. Singh, G. Chandra, S. M. Mobin // Synthesis. – 2008. – V. 2008. – N 17. – P. 2719–2728. Doi 10.1055/s-2008-1067203

222. Singh, V. Diels–Alder Cycloaddition and Ring-Closing Metathesis: A Versatile, Stereoselective, and General Route to Embellished Bridged Bicyclic Systems, Carbocyclic Framework of Secoatisanes, and Homologues / V. Singh, P. K. Sahu, B. C. Sahu, S. M. Mobin // J. Org. Chem. – 2009. – V. 74. – N 16. – P. 6092–6104. Doi 10.1021/jo901279g

223. Humber, L. G. Agents Affecting Lipid Metabolism: XIII. The Synthesis of 1,4-Disubstituted Bicyclo[2.2.2]octane Derivatives / L. G. Humber, G. Myers, L.

Hawkins, C. Schmidt, M. Boulterice // *Can. J. Chem.* – 1964. – V. 42. – N 12. – P. 2852–2861. Doi 10.1139/v64-422

224. Ito, N. Reactions of Endocyclic Linearly Conjugated Dienolates with Michael Acceptors Leading to Bicyclo[2.2.2]octane Derivatives. Application to the Synthesis of C₁₃ / N. Ito, T. Etoh // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* – 1996. – N 19. – P. 2397–2405. Doi 10.1039/P19960002397

225. Nagaoka, H. Synthesis of Optically Active Bicyclo[2.2.2]octanes. Substitution Effect of the Cyclohexenone Ring on the Sequential Michael Reaction / H. Nagaoka, K. Shibuya, K. Kobayashi, I. Miura, M. Muramatsu, Y. Yamada // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – V. 34. – N 25. – P. 4039–4042. Doi 10.1016/S0040-4039(00)60610-X

226. Nagaoka, H. Asymmetric Sequential Michael Reaction: Synthesis of Optically Active Bicyclo[2.2.2]octane Derivatives / H. Nagaoka, K. Kobayashi, T. Okamura, Y. Yamada // *Tetrahedron Lett.* – 1987. – V. 28. – N 52. – P. 6641–6644. Doi 10.1016/S0040-4039(00)96934-X

227. Nagaoka, H. Total Synthesis of (±)-Sanadaol / H. Nagaoka, K. Kobayashi, T. Matsui, Y. Yamada // *Tetrahedron Lett.* – 1987. – V. 28. – N 18. – P. 2021–2023. Doi 10.1016/S0040-4039(00)96035-0

228. Yang, H. Organocatalyzed, Enantioselective Synthesis of Bicyclo-[2.2.2]-Octanes Containing Benzylic, All-Carbon Quaternary Centers / H. Yang, R. G. Carter // *Tetrahedron.* – 2010. – V. 66. – N 26. – P. 4854–4859. Doi 10.1016/j.tet.2010.01.094

229. Thornqvist, V. Synthesis of Bridgehead Hydroxy Bicyclo[2.2.2]octane Derivatives / V. Thornqvist, S. Manner, M. Wingstrand, T. Frejd // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70. – N 21. – P. 8609–8612. Doi 10.1021/jo051284e

230. Roberts, J. D. Syntheses of Some 4-Substituted Bicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylic Acids / J. D. Roberts, W. T. Moreland Jr, W. Frazer // *J. Am. Chem. Soc.* – 1953. – V. 75. – N 3. – P. 637–640. Doi 10.1021/ja01099a034

231. Smith, P. W. Synthesis of A Tetrasubstituted Bicyclo[2.2.2]octane as A Potential Inhibitor of Influenza Virus Sialidase / P. W. Smith, N. Trivedi, P. D. Howes, S. L. Sollis, G. Rahim, R. C. Bethell, S. Lynn // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – V. 9. – N 4. – P. 611–614. Doi 10.1016/S0960-894X(99)00033-5

232. Yates, P. Synthesis of Some Bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ones and Bicyclo[2.2.2]octan-2-ones. Rearrangements Accompanying Oxidative Decarboxylation with Lead Tetraacetate / P. Yates, G. E. Langford // Can. J. Chem. – 1981. – V. 59. – N 2. – P. 344–355. Doi 10.1139/v81-054

233. Yoshimitsu, T. Total Synthesis of ($\pm$)-Platencin / T. Yoshimitsu, S. Nojima, M. Hashimoto, T. Tanaka // Org. Lett. – 2011. – V. 13. – N 14. – P. 3698–3701. Doi 10.1021/ol2013439

234. Cristol, S. J. Bridged Polycyclic Compounds. LIX. Stereochemistry of Rearrangements in Dibenzobicyclo[2.2.2]octadienyl and Dibenzobicyclo[3.2.1]octadienyl Systems and of Additions to Dibenzobicyclo[2.2.2]octatriene / S. J. Cristol, R. J. Bopp, A. E. Johnson // J. Org. Chem. – 1969. – V. 34. – N 11. – P. 3574–3578. Doi 10.1021/jo01263a076

235. Goering, H. L. Ionic Reactions in Bicyclic Systems. V. Solvolysis of *endo*-Bicyclo[3.2.1]octan-2-yl (Equatorial) *p*-Toluenesulfonate / H. L. Goering, G. N. Fickes // J. Am. Chem. Soc. – 1968. – V. 90. – N 11. – P. 2848–2856. Doi 10.1021/ja01013a022

236. Monti, S. A. Rearrangement Approaches to Polycyclic Skeletons. 1. Bridgehead-Substituted Bicyclo[3.2.1]octane Derivatives from Bicyclo[2.2.2]octene Precursors / S. A. Monti, S.-C. Chen, Y.-L. Yang, S.-S. Yuan, O. P. Bourgeois // J. Org. Chem. – 1978. – V. 43. – N 21. – P. 4062–4069. Doi 10.1021/jo00415a017

237. Klimochkin Yu. N., Tkachenko I. M., (Nezamutdinova) Minigulova K. R. CCDC 2363243: Experimental Crystal Structure Determination, 2024, Doi 10.5517/ccdc.csd.cc2kb4nq

238. Tkachenko, I. M. Acid-Induced Rearrangements of Polycyclic β -Hydroxy Acids and Their Esters / I. M. Tkachenko, K. R. Nezamutdinova, V. A. Gladarenko, N. A. Aksenov, Y. N. Klimochkin // Org. Biomol. Chem. – 2026. – V. 24. – N 8. – P. 1620–1633. Doi 10.1039/D5OB02012C

239. Fujita, T. Iodine Mediated Lactonization of Terpenic 3-Hydroxy Acids / T. Fujita, N. Hanyu, T. Mino, M. Sakamoto // Synthesis. – 2001. – V. 2001. – N. 12. – P. 1846–1850. Doi 10.1055/s-2001-17513

240. Yates, P. Rearrangements in the Acid-Catalyzed Formation of Lactones from 2-Hydroxynorbornane-2-Acetic Acid Derivatives and Related Compounds / P. Yates, M. Kaldas // *Can. J. Chem.* – 1992. – V. 70. – N 9. – P. 2491–2501. Doi 10.1139/v92-315
241. Vaughan, W. R. The Lactonization of Camphene-8-carboxylic Acid / *J. Org. Chem.* – 1970. – V. 35. – N 2. – P. 400–409. Doi 10.1021/jo00827a025
242. Fytas, G. Synthesis of Some Propellane Ethers / G. Fytas, N. Kolocouris, G. B. Foseolos // *Synth. Commun.* – 1988. – V. 18. – N 15. – P. 1773–1781. Doi 10.1080/00397918808060932
243. Kolocouris, N. Facile Synthetic Routes to 2-Oxo-1-adamantanalkanoic Acids / N. Kolocouris, G. Zoidis, C. Fytas // *Synlett.* – 2007. – V. 2007. – N 7. – P. 1063–1066. Doi 10.1055/s-2007-973899
244. Williams, K. L. Lactone Modulation of the γ -Aminobutyric Acid A Receptor: Evidence for a Positive Modulatory Site / K. L. Williams, J. B. Tucker, G. White, D. S. Weiss, J. A. Ferrendelli, D. F. Covey, J. E. Krause, S. M. Rothman // *Mol. Pharmacol.* – 1997. – V. 52. – N 1. – P. 114–119. Doi 10.1124/mol.52.1.114
245. Gonzales, E. B. Enantioselectivity of α -Benzyl- α -methyl- γ -butyrolactone-Mediated Modulation of Anticonvulsant Activity and GABA_A Receptor Function / E. B. Gonzales, C. L. Bell-Horner, M. A. M. De La Cruz, J. A. Covey, G. H. Dillon // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2004. – V. 309. – N 2. – P. 667–683. Doi 10.1124/jpet.103.063008
246. Reformatsky, S. Neue Synthese Zweiatomiger Einbasischer Säuren aus den Ketonen / S. Reformatsky // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1887. – Bd. 20. – H 1. – S. 1210–1211. Doi 10.1002/cber.188702001268
247. Tkachenko I. M., Nezamutdinova K. R., Gladarenko V. A., Aksenov N. A., Klimochkin Yu. N. CCDC 2428127: Experimental Crystal Structure Determination, 2026, Doi 10.5517/ccdc.csd.cc2mhnph
248. Watanabe, T. Mild Air-Oxidation of 1,3-Dicarbonyl Compounds with Cesium Salts: Novel α -Hydroxylation Accompanied by Partial Hydrolysis of Malonate Derivatives / T. Watanabe, T. Ishikawa // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – N 44. – P. 7795–7798. Doi 10.1016/S0040-4039(99)01618-4

249. Armarego W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals. – Oxford: Butterworth-Heinemann, 2017. – 1198 p.
250. Cohen J. B. Practical Organic Chemistry. – New York: Macmillan, 1920. – 356 p.
251. Bartlett, P. D. D,L-10-Camphorsulfonic Acid (Reychler's Acid) / P. D. Bartlett, L. H. Knox // Org. Synth. – 2003. – V. 45. – P. 12. Doi 10.1002/0471264180.os045.04
252. Lewis, F. W. An Improved Synthesis of 10-Isobornylsultone / F. W. Lewis, D. H. Grayson // Tetrahedron: Asymmetry. – 2014. – V. 25. – N 15. – P. 1150–1152. Doi 10.1016/j.tetasy.2014.06.016
253. Huynh, U. Formation, Alkylation, and Hydrolysis of Chiral Nonracemic *N*-Amino Cyclic Carbamate Hydrazones: An Approach to the Enantioselective α -Alkylation of Ketones / U. Huynh, S. L. McDonald, D. Lim, M. N. Uddin, S. E. Wengryniuk, S. Dey, D. M. Coltart // J. Org. Chem. – 2018. – V. 83. – N 21. – P. 12951–12964. Doi 10.1021/acs.joc.8b00655
254. Biggs, R. A. Facile Synthesis of Isocampholenic Acids by the Rearrangement of Camphor Derivatives / R. A. Biggs, W. W. Ogilvie // Tetrahedron. – 2013. – V. 69. – N 5. – P. 1539–1545. Doi 10.1016/j.tet.2012.12.011
255. Singh, M. S. Novel and Efficient One-Pot Synthesis of Phosphorus Heterocycles Containing the Bicyclo[2.2.1]heptene Moiety / M. S. Singh // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 1995. – V. 106. – N 1. – P. 187–191. Doi 110.1080/10426509508027906

Автор выражает искреннюю благодарность и признательность своему научному руководителю – д.х.н., профессору Ю.Н. Климочкину за помощь на всех этапах выполнения работы, за всестороннюю поддержку и возможность заниматься научной деятельностью, к.х.н., доц. Е.А. Ивлевой за помощь в оформлении диссертации, к.х.н., доц. И.М. Ткаченко за помощь в подготовке публикаций, участие в обсуждении результатов, съемку и помощь в расшифровке ЯМР-спектров, д.х.н. Н.А. Аксёнову (ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет») и к.х.н. О.А. Лодочниковой (ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет») за выполнение рентгеноструктурного анализа, а также студентке П.С. Кудряшовой, внесшей вклад в работу. Автор благодарен всему профессорско-преподавательскому составу кафедры «Органическая химия» за поддержку и передачу знаний. Отдельная благодарность родителям и супругу за всестороннюю поддержку при выполнении работы.