

УДК 547.834.3+.841+.842.9+.843

## УСПЕХИ СИНТЕЗА 3,7,9-ГЕТЕРОАНАЛОГОВ БИЦИКЛО[3,3,1]НОНАНА

*Н. С. Зефиров и С. В. Рогозина*

Гетероаналоги бицикло [3, 3, 1]нонана представляют большой теоретический и практический интерес, что сильно стимулировало синтетические исследования в этой области. Эти соединения используются в качестве физиологически-активных веществ, полупродуктов органического синтеза (например, для синтеза гетероадамантанов), фрагмент гетеробициклононана входит в структуру некоторых алкалоидов. Эти соединения являются удобными моделями для стереохимических и конформационных исследований.

Несмотря на очень большое число оригинальных работ по синтезу соединений данного типа, обзоров по этому вопросу не имеется. В настоящем обзоре проведен систематический анализ типовых схем синтеза, обсуждены синтетические возможности и границы применимости каждого метода.

Библиография — 140 наименований.

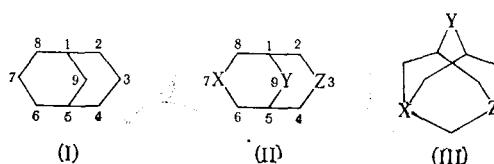
## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |     |
|---|-----|
| 1. Введение   | 423 |
| 2. Синтез из <i>цис</i> -1,3-замещенных гетероаналогов циклогексана | 424 |
| 3. Синтез из производных циклооктана                                | 433 |
| 4. Синтез из 1,1,3,3-тетразамещенных пропанов                       | 437 |
| 5. Особые методы синтеза  | 438 |

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Бициклические и каркасные соединения привлекают в настоящее время повышенный интерес химиков. Это связано с наличием у веществ такого типа уникальных физических или химических свойств, что делает их интересными моделями для изучения теоретических проблем конформационного анализа, механизмов и стереохимии реакций, передачи электронных эффектов и т. д. Особый интерес представляют гетероаналоги бициклических систем. Введение гетероатомов обычно сохраняет общую геометрию, присущую родоначальному углеводороду, но может сильно изменить физические свойства или химическое поведение функциональных групп. В ряде случаев это приводит к расширению комплекса необычных свойств, что увеличивает возможности применения этих соединений как для теоретических исследований, так и, что немаловажно, для практических целей, например, в качестве физиологически-активных веществ. Для примера можно указать на работы с использованием гетероаналогов норборнана<sup>1-4</sup>, который, как известно, является одним из наиболее широко используемых модельных соединений в теоретических исследованиях.

Настоящий обзор посвящен рассмотрению методов синтеза гетероаналогов одной из бициклических систем — бицикло[3, 3, 1]нонана (1). Как известно, производные этого углеводорода находят большое применение как для конформационного изучения<sup>5-10</sup>, так и для целей синтеза<sup>11-14</sup>.

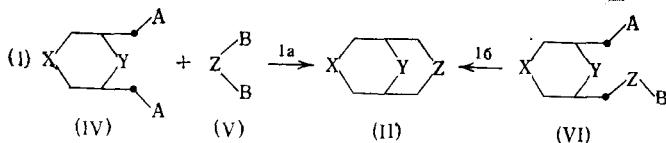


Методы синтеза бицикло[3, 3, 1]нонанов исчерпывающе рассмотрены в новом обзоре<sup>15</sup>. По синтезу гетероаналогов этого ряда существует чрезвычайно большая литература. Мы в данном обзоре ограничимся рассмотрением соединений с гетероатомами в положениях 3, 7 и 9 (II). Обоснованием этого, помимо ограниченности рамок обзорной статьи, является как большая теоретическая важность гетероаналогов именно такого типа, так и их широкое синтетическое применение, в частности, для синтеза адамантановых структур типа (III)<sup>11-14, 16-18</sup>. Подчеркнем также, что 3 (7) или 9-азабицикло[3, 3, 1]нонановый фрагмент входит в структуру многих природных алкалоидов. Например, 3,7-диазабициклононан входит в структуру скелета алкалоидов семейства мотыльковых: лупанина, спартеина, анагирина<sup>19</sup>; 3-азабициклононановый фрагмент входит в структуру некоторых дитерпеновых алкалоидов<sup>20</sup>; 9-аза-производные также являются основой ряда алкалоидов<sup>19, 21</sup>. Специально отметим применение этих соединений в качестве физиологически-активных веществ. Так, 3-окса-9-азабицикло[3, 3, 1]нонан и ряд его производных оказывает активное влияние на холинореактивные системы организма<sup>22</sup>. Четвертичные аминопроизводные этого ряда проявляют курагеподобное действие<sup>22</sup>. Аналогичными свойствами обладает ряд производных 3,9-диазабициклононана<sup>23</sup>. Ганглиоблокирующая и гипотенсивная активность наблюдается у ряда производных 3-азабициклононана<sup>24, 25</sup>. Производные 1,5-дифенил-3,7-диазабициклононанона-9 обладают местным анестезирующим действием<sup>26</sup>. О других фармакологических свойствах производных 3,7-диазабицикло[3, 3, 1]нонана («биспидина») см.<sup>27</sup>.

Классификация имеющегося литературного материала проведена нами по типу формальной схемы синтеза, а не по типу гетероатомов. Такое рассмотрение позволяет найти типовые методы получения, показывает генетическое родство структур с различными гетероатомами и позволяет систематизировать материал наиболее компактно. Отметим также, что опубликован обзор итальянских авторов по 3,7-диазапроизводным, охватывающий литературу по 1968 г.<sup>27</sup>. В связи с этим при рассмотрении биспидинов мы в основном приводим новую литературу, используя из старых работ лишь принципиально необходимые для систематичности изложения.

## 2. СИНТЕЗ ИЗ ЦИС-1,3-ЗАМЕЩЕННЫХ ГЕТЕРОАНАЛОГОВ ЦИКЛОГЕКСАНА<sup>1</sup>

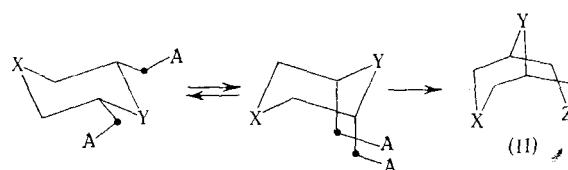
Одним из наиболее распространенных методов синтеза гетеробициклононанов является циклизация 1,3-дизамещенных циклогексанов и их гетероаналогов по схеме (1):



Синтез бициклической структуры может быть осуществлен либо взаимодействием дифункционального соединения (IV) с подходящим реа-

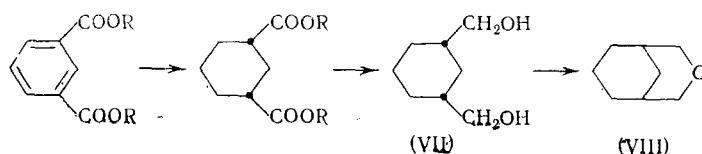
гентом (V) (см. 1а), либо при внутримолекулярной циклизации по схеме (1б). Возможно, что реальный механизм превращения IV в II включает промежуточное образование производного VI. Для Z=азот или сера наиболее распространенный вариант заключается в конденсации дигалогенида (IV, A=галоген), дитозилата (IV, A=OTs) или димезилата (IV, A=OMs) с амином или сульфидом натрия, соответственно. Хотя схема 1а была использована для синтеза кислородсодержащих соединений (II, Z=O) при реакции дигалогенида с окисью серебра<sup>28</sup>, наиболее распространенным вариантом в этом случае является внутримолекулярная циклизация диолов (VI, A=ZB=OH) с отщеплением элементов воды<sup>29-31</sup>.

Очевидно, что циклизация с образованием соединения (II) возможна только для *цис*-1,3-дизамещенного циклогексана в диаксиальной конформации:

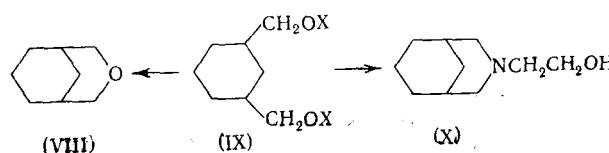


*цис*-Изомеры 1,3-дизамещенных циклогексанов при умеренном объеме заместителя обычно принимают диэкваториальную конформацию и, в силу этого, являются более устойчивыми, чем экваториально-аксиальные *транс*-изомеры. Так, для 1,3-диметилциклогексанов разница в свободных энергиях *цис* и *транс*-изомеров составляет 1,96 ккал/моль (25°)<sup>32</sup>. Таким образом, проблема синтеза гетеробициклононанов сводится к синтезу *цис*-изомера 1,3-дизамещенного гетероаналога циклогексана. Для этого необходимо выбрать либо стереоселективную реакцию, либо схема должна включать термодинамически контролируемую стадию, приводящую к преобладанию более устойчивого *цис*-изомера.

Одной из распространенных реакций является катализическое гидрирование 1,3-дифункциональных шестичленных ароматических систем. Так, гидрирование эфира изофталевой кислоты приводит к диолу (VII), дегидратация которого позволяет получить оксабициклоанан (VIII)<sup>29</sup>:

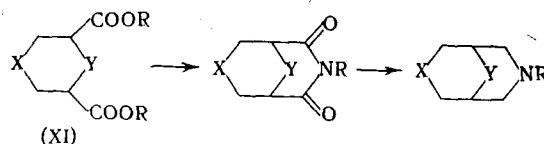


Катализическое гидрирование цикла и восстановление карбметоксильных групп можно провести постадийно<sup>33</sup>. Циклизацию проводили также нагреванием димезилата (IX, X=Ms) с едким кали<sup>33</sup>:

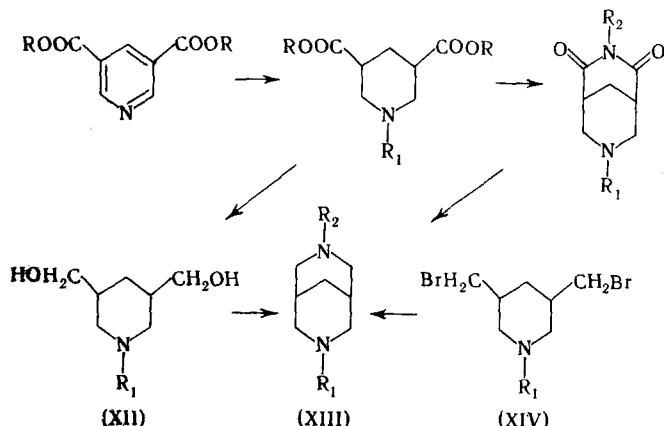


Взаимодействие дитозилата (IX, X=Ts) с этианоламином приводит к производному азабициклоанана (X)<sup>34, 35</sup>. Последний легко получает-

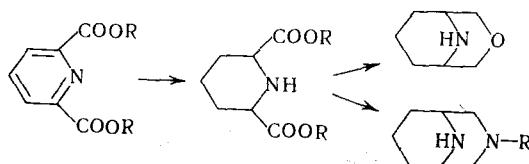
ся также при восстановлении имида гексагидроизофталевой кислоты (XI, X=Y=CH<sub>2</sub>) алюмогидридом лития<sup>34</sup>.



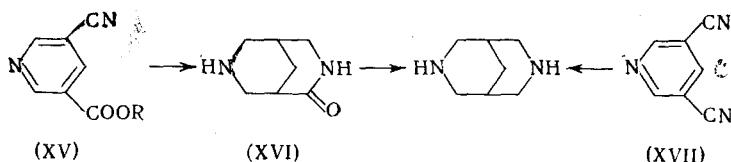
Эта схема была применена для синтеза и других гетерологов<sup>36-47</sup>. Исходным веществом для синтеза биспидинов (XIII) может быть эфир пиридинкарбоновой-3,5 кислоты<sup>12</sup>:



Вариантами этого синтеза являются циклизация дибромида (XIV)<sup>48</sup> или диола (XII) в присутствии бромистого водорода<sup>11</sup>. Аналогично, из эфира пиридиндикарбоновой-2,6 кислоты были получены 3-окса-9-аза-<sup>30</sup> и 3,9-диазабицикло[3.3.1]октаны<sup>46</sup>. Эта же схема была использована для синтеза 9-метил-3,9-диазосоединений<sup>37</sup>:

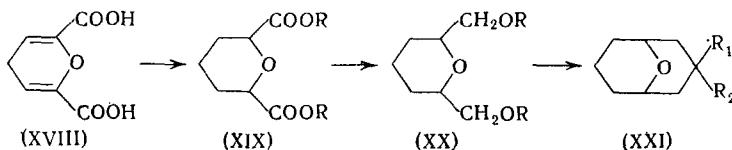


Катализитическое гидрирование мононитрила (XV) приводит к биспидону (XVI), легко восстанавливаемому до биспидина<sup>49</sup>.



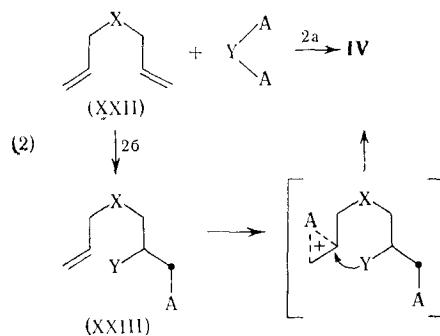
Иногда катализитическое гидрирование и циклизация протекают в одну стадию. Так, гидрирование нитрила (XVII) в жестких условиях сразу дает биспидин<sup>50</sup>. Нетрудно видеть, что метод катализитического гидрирования ограничен в основном производными бензола и пиридина, хотя известны примеры использования других непредельных систем. Так, восстановление пиридинкарбоновой кислоты (XVIII) до тетрагидросо-

единения (XIX, R=H) с последующим восстановлением эфира приводит к диолу (XX, R=H), имеющему *цис*-конфигурацию. Тозилирование диола с последующей обработкой натрмалоновым эфиром приводят к окса-



производному (XXI)<sup>51</sup>. Отметим однако, что 9-оксапроизводные удобнее получать из циклооктадиена (см. ниже).

Другой общий метод синтеза связан с построением *цис*-1,3-дизамещенного циклогексанового фрагмента из ациклических 1,6-диеновых систем типа (XXII) по схеме (2).

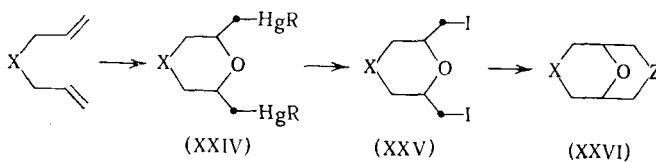


Реакция электрофильных агентов с диенами такого типа может затрагивать обе двойные связи (схема 2а). Другим вариантом такого процесса может быть присоединение электрофила по однай двойной связи, приводящее к промежуточному соединению (XXIII), функциональная группа Y которого способна к нуклеофильной атаке промежуточного «ониевого» иона на второй стадии электрофильного присоединения (схема 2б). Таким образом, вторую стадию можно рассматривать как сопряженное присоединение по кратной связи. Разнообразие электрофильных агентов, варьирование гетероатома в исходных диеновых системах и легкое варьирование гетероатома на последней стадии циклизации 1,3-дизамещенного гетероаналога циклогексана сделали этот метод очень удобным для синтеза различных 3,7,9-гетеробициклононанов.

В качестве диеновой компоненты можно использовать легкодоступные диаллиловый эфир, сульфид или амин. Выбор электрофильного агента ограничивается следующими обстоятельствами. Во-первых, он должен быть способен к циклизации по двум связям и, следовательно, количества обычных продуктов присоединения должно быть сведено к минимуму. Обычно это условие выполняется для относительно слабых электрофильных агентов (соли ртути, двуххлористая сера). Во-вторых, промежуточно должно получаться соединение (XXIII), где группа Y должна быть способна к дальнейшему нуклеофильному участию, или, во всяком случае, легко трансформироваться в такую группу.

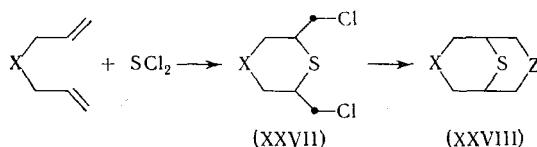
Обоим требованиям удовлетворяет реакция оксимеркурирования. Так, оксимеркурирование диаллилового эфира<sup>52-54</sup>, диаллилсульфида<sup>55</sup> и диаллиламина<sup>14</sup> приводят к хлормеркурпроизводным тетрагидропира-

нов типа (XXIV):



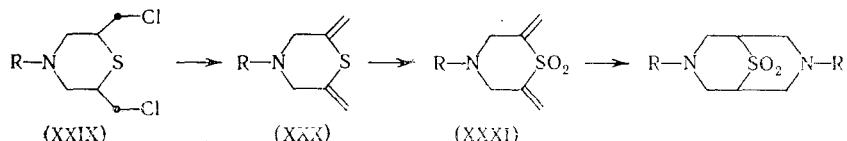
В большинстве случаев реакция протекает стереоселективно и приводит к *цик*-изомерам, хотя присутствие *транс*-изомеров в ряде случаев было также констатировано<sup>53–55</sup>. Обработка меркурпроизводных иодом гладко приводит к диодидам (XXV). Циклизация диодида (XXV,  $X = O$ ) окисью серебра приводит к 3,7,9-триоксабицикло[3.3.1]октану («эфир Стойера»)<sup>28</sup>. Аналогично, при обработке соединений типа (XXV) аминами получены 7-фенил-3,9-диокса-7-азабицикло[3.3.1]октанен (XXVI,  $X = O$ ,  $Z = N\text{Ph}$ )<sup>53</sup> и замещенный 9-оксабиспидин (XXVI,  $X = NR_1$ ,  $Z = NR_2$ )<sup>14</sup>. Конденсацией соединений типа (XXV) сульфидом натрия были получены 9-окса-3,7-дитиа-<sup>55</sup> и 3,9-диокса-7-тиабицикло[3.3.1]октаны<sup>56</sup> (XXVI,  $X = Z = S$  и  $X = O$ ,  $Z = S$  соответственно). Интересно, что *бис*-иодметилоксатиан (XXV,  $X = S$ ) гладко реагирует с селенидом натрия с образованием 9-окса-3-тиа-7-селенабицикло[3.3.1]октанана (XXVI,  $X = S$ ,  $Z = Se$ )<sup>56</sup>.

Второй широко используемой реакцией является присоединение двуххлористой серы. Присоединение этого реагента к диаллиловому эфиру<sup>57</sup>, диаллилсульфиду<sup>57</sup> и диаллиламину<sup>58</sup> протекает с образованием дихлоридов типа (XXVII):



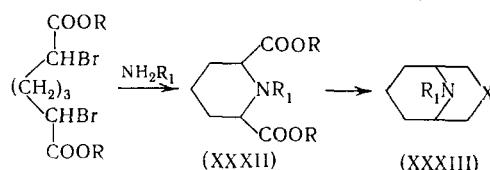
По этой схеме были получены 3-окса-7,9-дитиа-, 3,7,9-тритиа- и 3-фенил-3-аза-7,9-дитиабицикло[3.3.1]октаны<sup>56</sup>.

Образующиеся сульфиды могут быть окислены до сульфоксидов или сульфонов<sup>57</sup>. В ряде случаев это дает возможность провести альтернативный вариант циклизации на последней стадии, что можно использовать при неблагоприятной конфигурации соединения (XXVII). Так, например, обработка *бис*-хлорметильного производного (XXIX) щелочью приводит к диену (XXX), который далее был окислен до сульфона (XXXI). Наличие фрагмента непредельного сульфона позволяет провести реакцию нуклеофильного присоединения по кратным связям и таким образом получить сульфон 3,7-дизамещенного 3,7-диаза-9-тиабициклононана<sup>58</sup>.

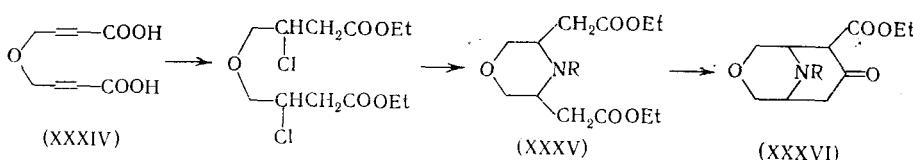


Следующей типовой реакцией, приводящей к дифункциональным гетероаналогам циклогексана, является циклизация 1,5-дигалогенпроизводных. Так, реакция эфира 2,6-дигалогенпримелиновой кислоты с аминами приводит к пиперидинам (XXXII), которые были использованы для син-

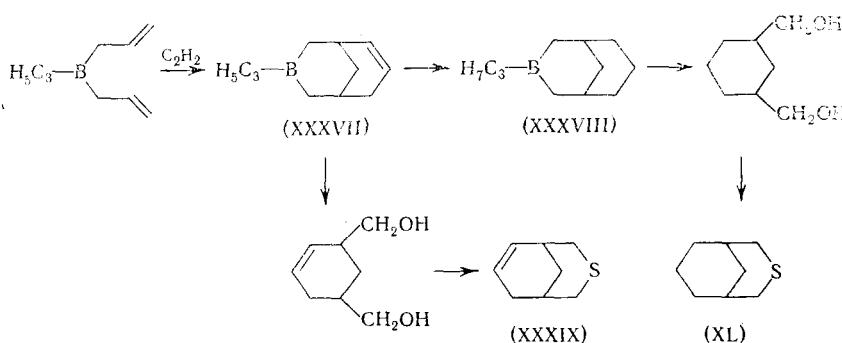
теза 3,9-диаза-(XXXIII,  $X=NR_2$ )<sup>43</sup> и 3-окса-9-азабициклоноанов (XXXIII,  $X=O$ )<sup>31</sup>.



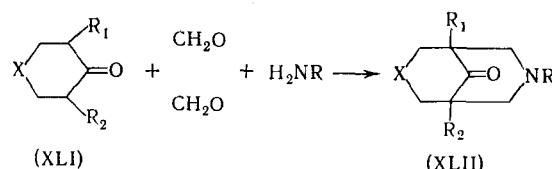
Присоединение хлористого водорода к непредельной кислоте (XXXIV) и последующая циклизация дают морфолин (XXXV). Последний подвергали конденсации Дикмана с образованием бициклической кетокислоты (XXXVI)<sup>59</sup>.



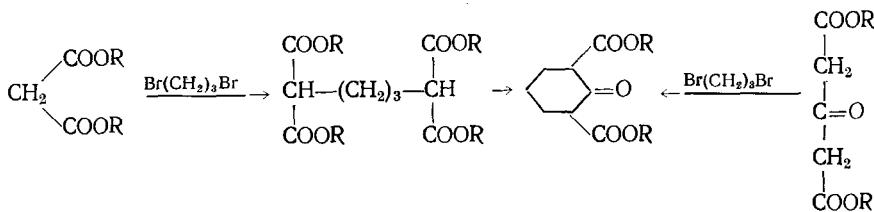
Весьма интересным и перспективным является получение 1,3-цик-ди-замещенных циклогексанов из борабициклических соединений. Триаллилбор конденсируется с ацетиленом давая с высоким выходом борабициклоонен (XXXVII)<sup>60</sup>. Последний можно перевести в насыщенный аналог (XXXVIII). В свою очередь, эти соединения можно перевести в *cis*-диолы по обычной методике гидроборирования. Взаимодействием сульфида натрия с дитозилатами этих диолов были получены 3-тиабициклоонен (XXXIX) и 3-тиабициклоонан-6 (XL)<sup>56, 61</sup>:



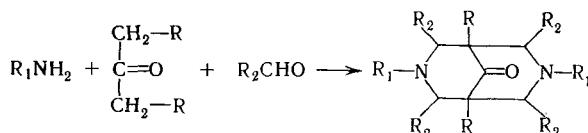
Одной из типовых реакций, используемых в синтезе бициклоаноновых структур, является конденсация Манниха. В случае циклогексанонов (XLI,  $X=CH_2$ ) реакция приводит к 3-азабициклоанонам (XLII,  $X=CH_2$ )<sup>38, 62-67</sup>. Взаимодействие пиперидонов (XLI,  $X=NR$ ) с формальдегидом и аминами приводит к биспидинам (XLII,  $X=NR$ )<sup>27, 68</sup>:



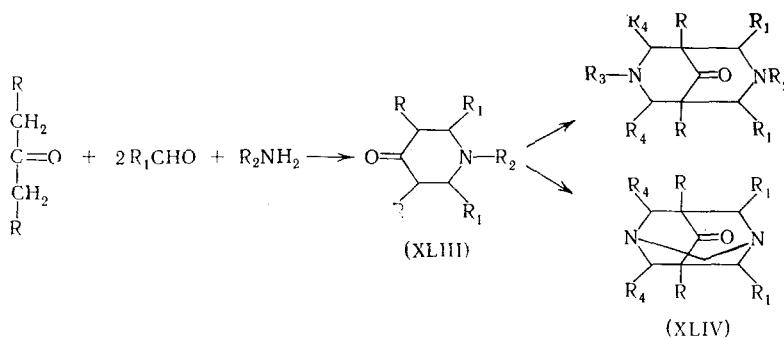
Чаще всего  $R_1$  и  $R_2$  представляют собой карбетоксильные группы<sup>62, 63, 67, 68</sup>, хотя реакция имеет место и в случае  $R_1=R_2=H$ <sup>65</sup>. Карбетоксильные группы в аминокетоне (XLII;  $R_1=R_2=COOH$ ) легко удаляются при кислом гидролизе<sup>38, 63</sup>. Соответствующий дикарбетоксициклогексанон можно получить из  $\beta$ -дикарбонильных соединений<sup>38</sup> или из эфира ацетондикарбоновой кислоты<sup>38</sup>:



Для синтеза биспидинов можно также исходить из кетонов, имеющих две метиленовые группы<sup>27</sup>:

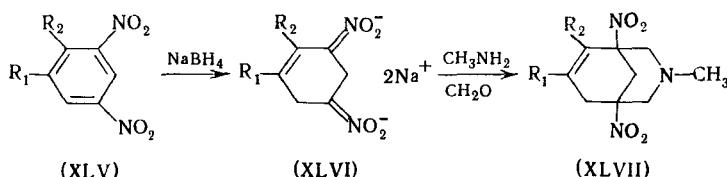


Этот метод позволяет широко варьировать заместители, поскольку реакцию можно провести постадийно, с выделением промежуточного моноциклического соединения (XLIII). В таком случае на второй стадии можно использовать другой альдегид, что расширяет синтетические возможности:

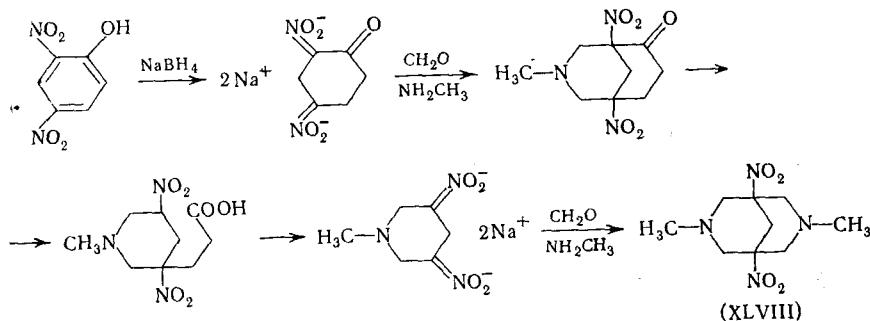


В ряде случаев продуктом реакции являются соединения адамантановой структуры типа XLIV, которые можно превратить обратно в бициклические соединения<sup>69-72</sup>.

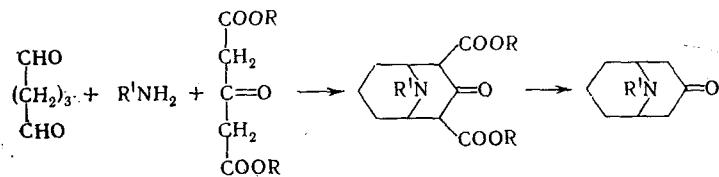
Интересный способ синтеза 3-азабициклоноанов основан на использовании *m*-динитробензолов. Восстановление последних приводит к соединениям (XLVI), конденсация которых по схеме реакции Манниха гладко приводит к азапроизводным (XLVII)<sup>73-75</sup>:



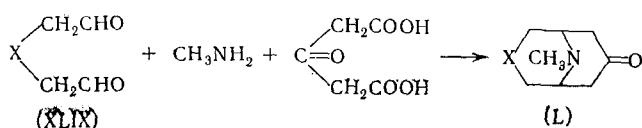
Интересно, что динитрофенол (XLV,  $R_1=H$ ,  $R_2=OH$ ) дает в этих условиях аномальный продукт — динитробиспидин (XLVIII). Авторы объяснили его получение следующей схемой<sup>75</sup>:



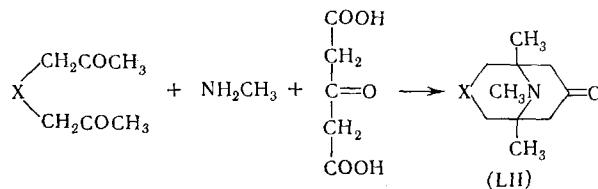
Для синтеза 9-азабициклононанов широко использовалась конденсация Робинсона — Шеппарда<sup>76, 77</sup>:



Отметим, что синтез N-метил-9-азабицикло[3,3,1]нонанона-3 («псевдопельтьерина») сыграл важную роль в установлении структуры циклооктатетраена<sup>78, 79</sup>. Эта реакция позволяет варьировать заместители, она препаративно удобна и обычно протекает с высокими выходами<sup>13, 80-87</sup>. Ее можно распространить на функционально замещенные глутаровые альдегиды, например, 3-фенил-<sup>83</sup> или 3-этокси производные<sup>13</sup>. В этой реакции были также использованы гетероаналоги глутарового альдегида (XLIX), что позволило выйти к тиа-<sup>88,89</sup>, окса-<sup>89</sup>, селена-<sup>88</sup> и N-метилазааналогам<sup>88</sup> псевдопельтьерина (L):

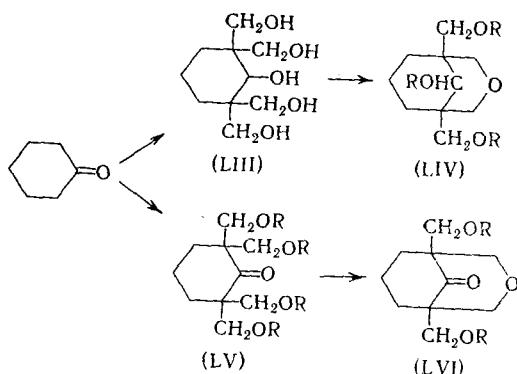


Недавно эта конденсация была распространена на 1,5-дикетоны<sup>90</sup>. Так, конденсация гептандиона-2,6 (LI,  $X=CH_2$ ) и его 4-тиааналога (LI,  $X=S$ ) гладко приводит к аза-производным (LII):

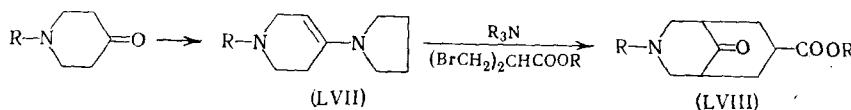


Еще в 1891 г. Толленс показал, что конденсация алифатических альдегидов и кетонов с формальдегидом в присутствии окиси кальция приводит к многоатомным спиртам<sup>91</sup>. Циклогексанон в этих условиях образует пятиатомный спирт (LIII)<sup>92</sup>, который под действием хлористого водорода дегидратируется, образуя циклический эфир (LIV),

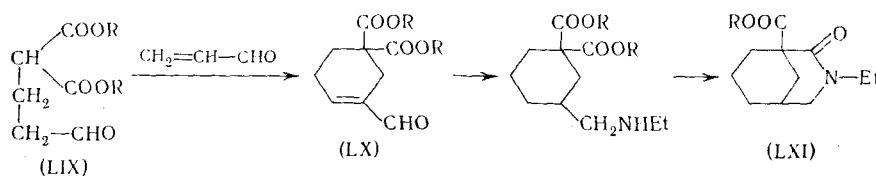
$R=H$ <sup>92, 93</sup>. При действии уксусной кислоты получается ацетат (LIV,  $R=Ac$ )<sup>94</sup>. При проведении конденсации в более мягких условиях карбонильная группа не затрагивается и полученный из четырехатомного спирта (LVI,  $R=H$ ) тетратозилат может быть превращен в циклический продукт (LVI)<sup>95</sup>.



При синтетических исследованиях в области стероидов было найдено, что конденсация непредельных кетонов с циклическими кетонами и дикетонами может протекать через промежуточное образование соединений со скелетом бицикло[3.3.1]нонана<sup>96</sup>. Аналогично, циклизация ен-аминов циклических кетонов с непредельными или  $\beta$ -галогенкарбонильными соединениями также является общим методом синтеза бициклононанов<sup>15</sup>. Эти превращения возможно осуществить и при наличии гетероатомов в структуре исходных соединений. Так, азасоединение (LVIII) было получено с выходом 80% из ен-амина (LVII) при конденсации с  $\beta, \beta$ -дибромизобутиратом<sup>97</sup>. При реакции с  $\beta$ -бромметилметакрилатом выход составляет 53%<sup>97</sup>.

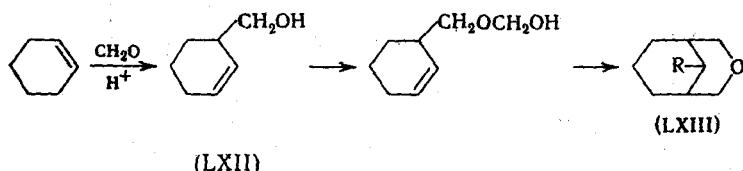


Аналогично протекает реакция с акролеином<sup>98</sup>. Примером конденсации непредельного альдегида с алифатическим карбонильным соединением, ведущей к циклическому продукту, является взаимодействие дикарбетоксиальдегида (LIX) с акролеином. Полученный непредельный альдегид (LX) после восстановительного аминирования циклизуется в лактам (LXI)<sup>99</sup>:

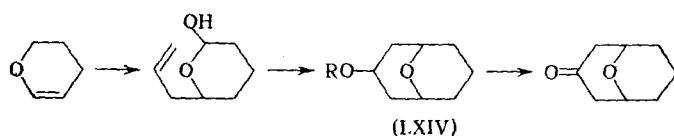


Некоторое применение для синтеза кислородсодержащих бициклононанов нашла реакция формальдегида с циклическими олефинами (реакция Принса). Согласно данным работ<sup>100, 101</sup>, реакция образования замещенных 3-оксабициклононанов из циклогексана стереоселективна

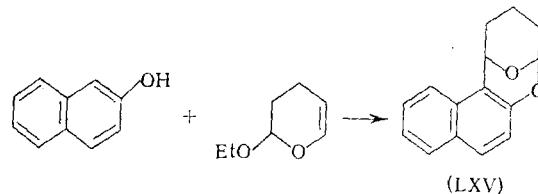
и протекает через промежуточное образование спирта (LXII):



По этой реакции были получены различные замещенные оксабициклононаны типа (LXIII) <sup>100-103</sup>. При проведении конденсации в присутствии соляной кислоты главным продуктом реакции является анти-9-хлорпроизводное (LXIII, R=Cl) <sup>104</sup>. Этот хлорид легко восстанавливается до 3-оксабицикло[3, 3, 1]нонана <sup>104</sup>. 9-Оксабициклононан (LXIV) получен из дигидропирана по схеме <sup>105</sup>, включающей циклизацию полуацетала:

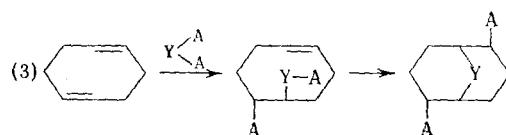


Здесь уместно также описать реакцию получения трициклического соединения (LXV) с фрагментом 2,9-диоксабицикло[3.3.1]нонана из этоксидигидропирана и  $\beta$ -нафтола<sup>106</sup>:

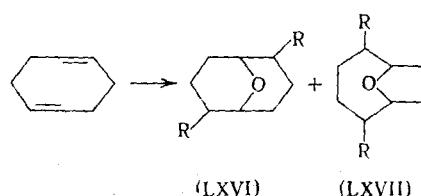


### 3. СИНТЕЗ ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛООКТАНА

Одним из вариантов синтеза рассматриваемых бициклов является циклизация соединений, уже имеющих в своей структуре восьмичленный цикл. Такая циклизация может осуществляться при реакции электрофильного присоединения к циклооктадиену-1,5 по схеме (3):

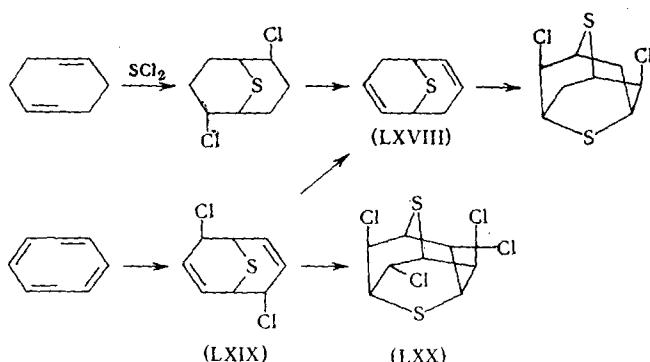


Очевидно, что для этого варианта присоединения справедливо все сказанное выше о присоединении к системе 1,5-диенов. Действительно, реакция оксимеркурирования легко дает производные 9-оксабицикло[3.3.1]нонана <sup>107-110</sup>:

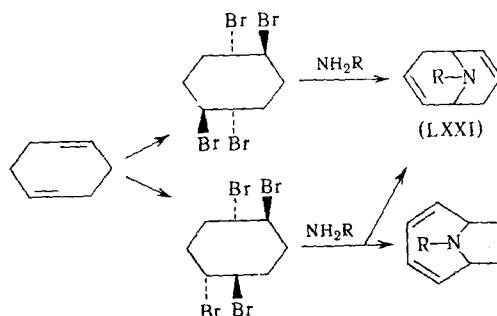


Детальное изучение этой реакции показало, что наряду с соединениями, обладающими структурой бицикло[3,3,1]нонана, получаются также производные бицикло[4,2,1]нонана (LXVII) <sup>108, 109</sup>. Соотношение между ними зависит иногда от условий реакции, что дает возможность направить протекание процесса в сторону преимущественного образования соединений ряда бицикло[3,3,1]нонана (LXVI) <sup>109</sup>.

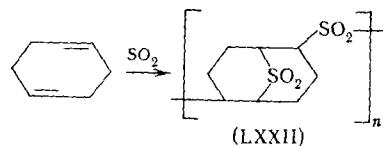
Аналогично протекает реакция с двуххлористой серой <sup>111, 112</sup> и  $Se_2Cl_2$ . <sup>16</sup> Интересно, что в реакцию с  $SCl_2$  можно ввести циклооктатетраен <sup>18, 113</sup>. При этом реакцию можно остановить на стадии диена (LXIX), последующее взаимодействие которого со вторым молем реагента приводит к дитиадамантану (LXX). Восстановление дихлорида (LXIX) дает тиадиен (LXVIII) <sup>18</sup>.



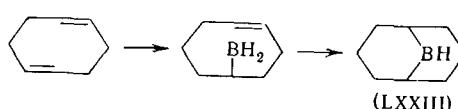
Недавно описана интересная реакция получения 9-азабициклононандиена-2,6 (LXXI) из циклооктадиена по схеме <sup>114</sup>:



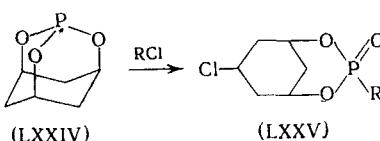
Интересно протекает взаимодействие циклооктадиена-1,5 с сернистым ангидридом в присутствии радикальных инициаторов. Продукт реакции — полимер, структурной единицей которого является бициклический сульфон (LXXII) <sup>115</sup>:



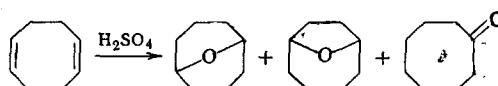
Очевидно, что круг электрофильных агентов, реагирующих по этой схеме, может быть расширен. Известно, например, что диборан реагирует с циклооктадиеном с образованием 9-борабициклононана

(LXXXIII)<sup>116</sup>:

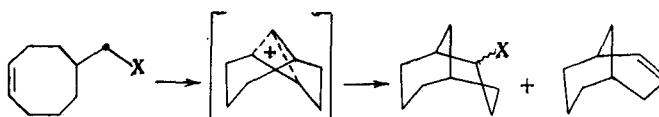
Можно, по-видимому, подобрать условия для синтеза других элементоорганических соединений с использованием в качестве электрофилов подходящих соединений селена, фосфора и т. д. Отметим, что в настоящее время описаны бициклические фосфонаты типа (LXXV), которые получаются при взаимодействии гетероадаманта (LXXIV) с алкилхлоридами по схеме реакции Арбузова<sup>117</sup>:



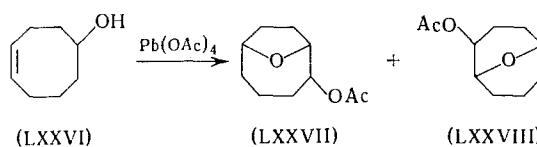
К рассматриваемому типу превращений можно отнести также взаимодействие циклооктадиена с серной кислотой<sup>118</sup>:



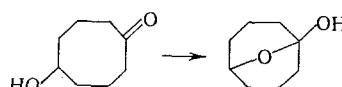
Второй круг превращений охватывает трансаннулярные реакции в восьмиленных циклах, как, например, протекающие по схеме:



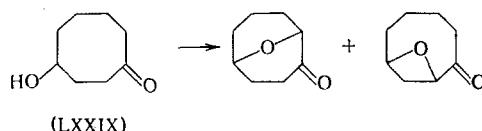
Мы не будем останавливаться на механизме этих реакций, достаточно хорошо освещенных в литературе<sup>119-122</sup> и рассмотрим синтетическую сторону вопроса. Наиболее часто эти реакции использовались для синтеза 9-оксапроизводных. Так, циклизация непредельного спирта (LXXVI) тетраацетатом свинца гладко дает бициклические соединения (LXXVII) и (LXXVIII)<sup>123</sup>:



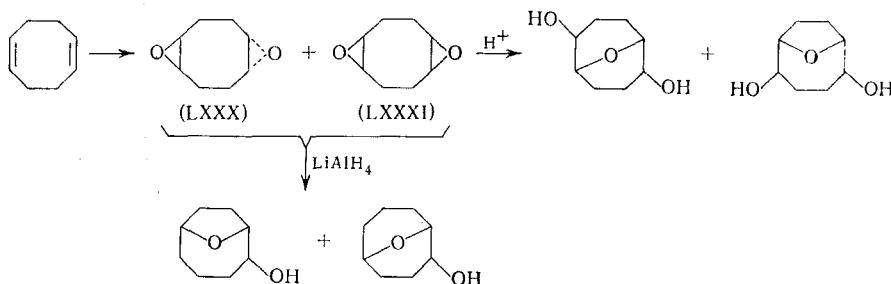
По данным<sup>108</sup>, 5-оксициклооктанон существует в форме гемиацетала:



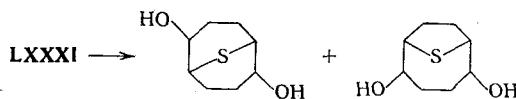
Трансаннулярная реакция наблюдалась при бромировании оксикетона (LXXIX) и обработке полученного сырого продукта едким кали<sup>108</sup>:



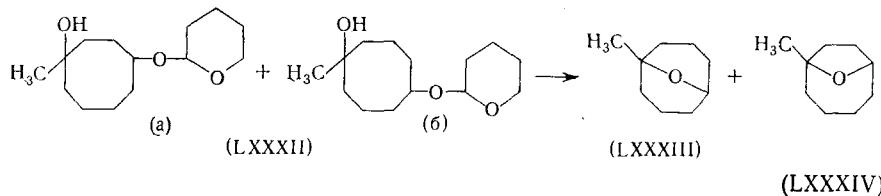
К этому же типу реакций относится образование производных изомерных бициклоаноновых производных при раскрытии цикла в эпоксидах (LXXX) и (LXXXI) <sup>124</sup>:



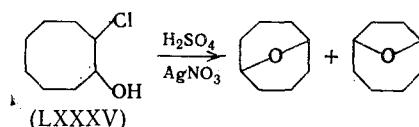
При обработке *цикло*-диэпоксида (LXXXI) сульфидом натрия образуется 9-тиапроизводное <sup>124</sup>:



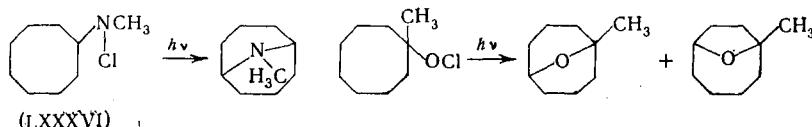
Смесь циклических тетрагидропиранильных эфиров (LXXXII, а и б) при обработке кислотой также дает смесь бициклических соединений (LXXXIII) и (LXXXIV) <sup>125</sup>:



Хлоргидрин (LXXXV) претерпевает трансаннулярную циклизацию по схеме <sup>126</sup>:



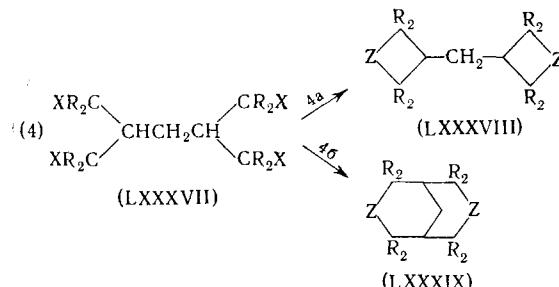
Как известно, хлорамины циклизуются под действием серной кислоты или при нагревании в циклические амины <sup>127</sup>. Аналогичным образом, облучение хлорамина (LXXXVI) сопровождается трансаннулярной циклизацией по схеме <sup>128</sup>:



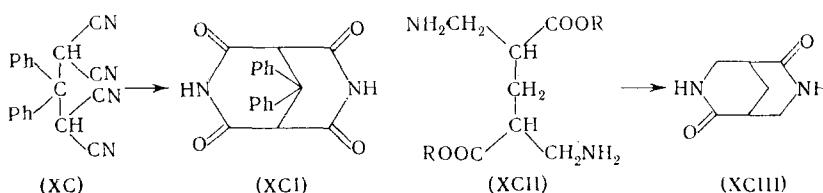
Аналогичная трансаннулярная перегруппировка наблюдается для 1-метилциклооктилгипохлорита <sup>125</sup>. Несомненно, что применение фотохимической трансаннулярной циклизации является весьма перспективным.

## 4. СИНТЕЗ ИЗ 1,1,3,3-ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫХ ПРОПАНОВ

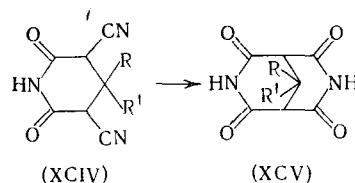
Симметричные 1,1,3,3-тетразамещенные пропаны (LXXXVII) можно превратить в бицикло[3,3,1]нонаны (LXXXIX) по схеме (4, б):



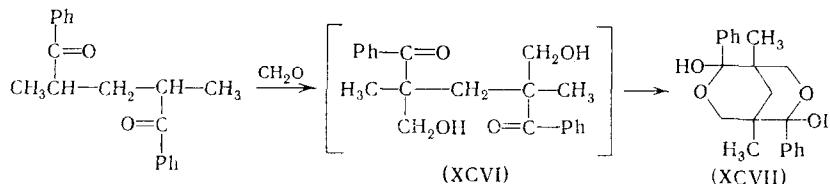
Однако циклизация может протекать и по альтернативной схеме (4, а) с образованием производных циклобутана (LXXXVIII). Соотношение между этими направлениями зависит от типа реакции. Так, циклизация тетратозилата 2,4-диметилпентандиола-1,5 (LXXXVII,  $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{X}=\text{OTs}$ ) с динатрмалоновым эфиром протекает по схеме (4, а) с образованием тетраэфира (LXXXVIII,  $\text{Z}=\text{C}(\text{COOR}')_2$ )<sup>129</sup>. С другой стороны, кислотный гидролиз тетранитрила (XC) приводит к диимиду (XCI), имеющему бициклононановый скелет<sup>130</sup>.



Аналогично протекает образование дилактама (XCIII) из бисаминоэфира (XCI)<sup>131</sup>. В ряде случаев возможно, по-видимому, постадийное проведение циклизации. Во всяком случае, кислотный гидролиз динитрила (XCIV) также приводит к соединению (XCV) с биспидиновой структурой<sup>132–134</sup>:

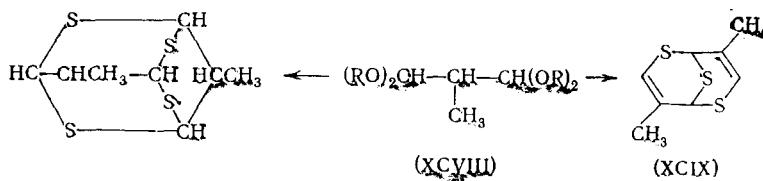


Аналогично протекает циклизация промежуточно образующегося кетола (XCVI), приводящая к производному 3,7-диоксабициклононандиола (XCVII)<sup>135</sup>:



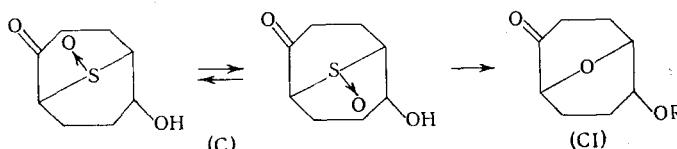
При получении тетратиаадаманта из эфира (XCVIII) и сероводоро-

да в качестве побочного продукта получается диен (XCIX)<sup>136</sup>:

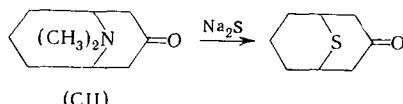


### 5. ОСОБЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА

В заключение отметим несколько уникальных превращений, связанных с трансформацией гетероатомов в данных бициклических системах. Так,  $\beta$ -кетосульфоксид (C) при облучении превращается в 9-оксапроизводное (CI)<sup>137</sup>:

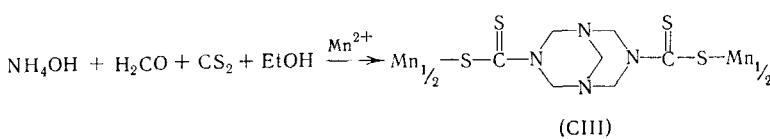


Очень интересна реакция иодметилата псевдопельтьерина (CII) с сульфидом натрия, гладко приводящая к замене гетероатома<sup>138, 139</sup>:



Можно предложить несколько вариантов механизма этой реакции и, в частности, механизм отщепления — присоединения; однако было бы интересным провести экспериментальное изучение этого вопроса.

Известны примеры поликонденсаций, приводящих к структурам с бициклононановым скелетом. Например, в результате взаимодействия формальдегида с аммиаком и сероуглеродом в присутствии сульфата марганца получается тетраазасоединение (CIII)<sup>140</sup>:



Детально механизм этой конденсации не известен и возможно, что это превращение укладывается в какую-либо вышеприведенную схему.

\* \* \*

Из вышесказанного видно, что синтетические методы, ведущие к гетероаналогам бициclo[3.3.1]нона, достаточно разнообразны и включают большой арсенал реакций препаративной органической химии. Совершенно очевидно, что в будущем следует ожидать увеличения работ в этом направлении, учитывая как практическую значимость соединений этого ряда, так и громадные успехи в развитии синтетических методов вообще. Развитие методов элементоорганической химии делает очевидной возможность расширения диапазона гетероатомов в данной бициклической системе. Появление большого числа

новых реакций сопряженного присоединения по кратной связи сильно расширяет возможности гетероциклизации диеновых систем. Наконец, проявление новых фотохимических реакций также делает перспективным их использование для синтеза гетеробициклоанонанов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. J. Martin, P. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2533 (1957).
2. Ю. К. Юрьев, Н. С. Зефиров, *ЖХХ*, **32**, 773 (1962).
3. Н. С. Зефиров, Р. А. Иванова, Р. М. Кечер, Ю. К. Юрьев, *ЖХХ*, **35**, 61 (1965).
4. E. J. Corley, E. Block, *J. Org. Chem.*, **34**, 1233 (1969).
5. W. A. C. Brown, G. Eglinton, J. Martin, W. Parker, G. A. Sim, *Proc. Chem. Soc.*, **1964**, 57.
6. R. Lygo, J. McKenna, I. O. Sutherland, *Chem. Commun.*, **1965**, 356.
7. R. A. Appleton, S. C. Egan, J. M. Evans, S. H. Graham, J. R. Dixon, *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 1110.
8. J. A. Peters, J. D. Remijnse, A. van der Wiele, H. van Bekkum, *Tetrahedron Letters*, **1971**, 3065.
9. I. Fleming, S. W. Hanson, J. K. M. Sanders, Там же, **1971**, 3733.
10. P. D. Cradwick, G. A. Sim, *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 2218.
11. F. Galinovsky, H. Langer, *Monatsh. Chem.*, **86**, 449 (1955).
12. H. Stetter, H. Hennig, *Chem. Ber.*, **88**, 789 (1955).
13. H. Stetter, R. Mehgen, *Lieb. Ann.*, **709**, 170 (1967).
14. H. Stetter, H. J. Meissner, W. D. Last, *Chem. Ber.*, **96**, 2827 (1963).
15. C. L. Buchanan, в кн. *Topics in Carbocyclic Chemistry*, Plenum Press, N. Y., 1969, Т. I, стр. 199.
16. F. Lautenschlaeger, *J. Org. Chem.*, **34**, 4002 (1969).
17. C. Ganter, K. Wicker, *Helv. chim. acta*, **51**, 1599 (1968).
18. F. Lautenschlaeger, *J. Org. Chem.*, **33**, 2627 (1968).
19. Т. А. Генри, *Химия растительных алкалоидов*, ГНТИХЛ, М., 1956 г., стр. 75, 145.
20. K. Wiesner, Z. Valenta, *Progr. Chem. Org. Nat. Prod.*, **16**, 26 (1958); C. A., **53**, 3028 (1959).
21. N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lamberton, *Aust. J. Chem.*, **20**, 561 (1967); C. A., **66**, 92375 (1967).
22. Е. С. Никитская, В. С. Усовская, М. В. Рубцов, *ЖХХ*, **30**, 171 (1960).
23. Е. С. Никитская, В. С. Усовская, М. В. Рубцов, Там же, **31**, 3202 (1961).
24. S. Rossi, C. Valvo, W. Butta, *Gazz. chim. Ital.*, **89**, 1164 (1959); C. A., **54**, 22620 (1960).
25. S. Rossi, Англ. пат., 833165 (1960); C. A., **54**, 18551 (1960).
26. Zu-Yoong Kyi, W. Wilson, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1706.
27. S. Chiavarelli, F. Toffler, D. Misite, *Ann. Inst. Super. Sanita*, **4**, 157 (1968).
28. R. K. Summerbell, E. S. Poklack, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **39**, 306 (1962).
29. E. L. Wittbecker, H. K. Hall, T. W. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1222 (1960).
30. Е. С. Никитская, В. С. Усовская, М. В. Рубцов, *ЖХХ*, **29**, 124 (1959).
31. J. Brown, W. Leistner, *Ber.*, **59**, 2323 (1926).
32. Э. Илиел, Н. Аллинджер, С. Энжиал, Г. Моррисон, *Конформационный анализ*, «Мир», 1969, стр. 70.
33. G. A. Haggis, L. N. Owen, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 399.
34. N. L. Leonard, K. Conrow, R. R. Sowers, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5185 (1958).
35. W. Schneider, H. Goetz, *Naturwiss.*, **47**, 61 (1960).
36. G. Komppa, *Ber.*, **65**, 792 (1932).
37. R. A. Barnes, H. M. Fales, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 975 (1953).
38. W. Scheider, H. Goetz, *Arch. Pharm.*, **294**, 506 (1961).
39. H. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6412 (1958).
40. S. Rossi, Англ. пат., 824140 (1959); C. A., **54**, P11055 (1960).
41. S. Rossi, C. Valvo, *Farmaco (Pavia) Ed. Sci.*, **12**, 1008 (1957).
42. E. A. Steck, L. T. Fletcher, R. P. Brundage, *J. Org. Chem.*, **28**, 2233 (1963).
43. G. Cignarella, G. Maffli, E. Testa, *Gazz. chim. Ital.*, **93**, 226 (1963).
44. Е. С. Никитская, Е. И. Левкоева, В. С. Усовская, М. В. Рубцов, *ЖХХ*, **1**, 174 (1965).
45. Е. С. Никитская, Е. И. Левкоева, В. С. Усовская, М. В. Рубцов, *ХГС*, **1**, 296 (1965).
46. Е. С. Никитская, В. С. Усовская, М. В. Рубцов, *ЖХХ*, **32**, 2886 (1962).
47. Е. С. Никитская, В. С. Усовская, М. В. Рубцов, Там же, **30**, 3306 (1966).

48. F. Galinovsky, F. Sparatore, H. Langer, *Monatsh. chem.*, **87**, 100 (1956).
49. F. Bohlmann, N. Ottawa, *Chem. Ber.*, **88**, 1828 (1955).
50. F. Bohlmann, N. Ottawa, R. Keller, *Lieb Ann.*, **587**, 162 (1954).
51. A. C. Cope, A. Fournier, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3896 (1957).
52. А. Н. Несмиянов, И. Ф. Луценко, Изв. АН СССР, ОХН **1943**, 286.
53. R. K. Summerbell, J. Stephens, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 731 (1954).
54. R. K. Summerbell, G. Lestura, H. Waite, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 234 (1957).
55. R. K. Summerbell, E. S. Poklacki, *J. Org. Chem.*, **27**, 2074 (1962).
56. Н. С. Зефиров, С. В. Рогозина, Л. А. Волохова, *ЖОрХ*, **8**, 216 (1972).
57. F. Lautenschlaeger, *J. Org. Chem.*, **33**, 2620 (1968).
58. H. Stetter, J. Schoeps, *Chem. Ber.*, **103**, 205 (1970).
59. D. Jergel, H. Weidmann, *Lieb Ann.*, **607**, 126 (1957).
60. Б. М. Михайлов, Ю. Н. Бубнов, Изв. АН СССР, сер. хим., **1965**, 1310.
61. Н. С. Зефиров, С. В. Рогозина, *ЖОрХ*, **7**, 2627 (1971).
62. F. F. Blicke, E. J. McKarty, *J. Org. Chem.*, **24**, 1379 (1959).
63. W. Schneider, H. Gotz, *Naturwiss.*, **47**, 397 (1960).
64. S. Rossi, W. Butta, *Ann. Chim. (Rome)*, **52**, 381 (1962); C. A., **57**, 9810 (1962).
65. H. O. House, P. P. Wickham, H. C. Müller, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3139 (1962).
66. B. Shimizu, A. Ogiro, I. Iwai, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **11**, 333 (1963).
67. I. Iwai, M. Kurabayashi, Японск. пат., 6323941 (1967); C. A., **69**, 35982 (1968).
68. R. Hallei, *Arzneimittel Forsch.*, **15**, 1327 (1963); C. A., **64**, 6629 (1966).
69. S. Chiavarelli, G. Settimi, *Gazz. chim. ital.*, **88**, 1234 (1958).
70. H. Stetter, J. Schaffer, K. Dieminger, *Angew. Chem.*, **70**, 52 (1958).
71. H. Stetter, J. Schaffer, K. Dieminger, *Chem. Ber.*, **91**, 598 (1958).
72. D. Misiti, S. Chiavarelli, *Gazz. chim. ital.*, **96**, 1696 (1966).
73. T. Severin, M. Adam, *Chem. Ber.*, **97**, 186 (1964).
74. T. Severin, R. Schmitz, M. Adam, *Chem. Ber.*, **102**, 3909 (1969).
75. R. T. Well, *Tetrahedron*, **26**, 2107 (1970).
76. R. C. Menzies, R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **125**, 2163 (1924).
77. C. Schöpf, G. Lehmann, *Lieb Ann.*, **518**, 26 (1935).
78. R. Willstätter, E. Waser, *Ber.*, **44**, 3423 (1911).
79. R. Willstätter, M. Heidelberger, *Ber.*, **46**, 517 (1913).
80. K. Alder, H. A. Dörtmann, *Chem. Ber.*, **86**, 1545 (1953).
81. K. Stach, O. Dold, *Arzneimittel Forsch.*, **12**, 1038 (1962).
82. O. Dold, K. Stach, W. Schaumann, Пат. ФРГ, 1174792 (1964), C. A., **61**, 10660 (1964).
83. O. Dold, K. Sach, W. Schaumann, Пат. ФРГ, 1175688 (1964); C. A., **61**, 12053 (1964).
84. E. Jucker, A. J. Lindemann, Бельг. пат., 658017 (1965); C. A., **64**, 3496 (1966).
85. Швейц. пат. 6500007 (1965); C. A., **64**, 2066 (1966).
86. E. Jucker, A. J. Lindemann, Швейц. пат., 451161 (1968); C. A., **69**, 96514 (1968).
87. C. F. Boekringer, G. H. Soehne, Брит. пат., 1107790 (1968); C. A., **69**, 86828 (1968).
88. B. K. Blount, R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1932**, 2485.
89. C. L. Zirkle, F. R. Gerns, A. M. Pavloff, A. Burger, *J. Org. Chem.*, **26**, 395 (1961).
90. P. Agoes, K. Koczka, I. Weisz, K. Kovács, *Monatsh. Chem.*, **102**, 591 (1971).
91. B. Tollens, P. Wigand, *Lieb Ann.*, **265**, 316 (1891).
92. C. Mannich, W. Brose, *Ber.*, **56**, 833 (1923).
93. J. F. Olin, Ам. Пат., 3041354 (1962); C. A., **57**, 149696 (1962).
94. J. E. Olin, Ам. Пат., 3004990 (1962); C. A., **56**, 2433 (1962).
95. F. Nerdel, D. Frank, W. Metasch, K. Gerner, H. Marschall, *Tetrahedron*, **26**, 1589 (1970).
96. B. S. Johnson, J. J. Korst, R. A. Clement, J. Dutta, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 615, (1960).
97. W. N. Speckamp, J. Dijkink, H. O. Huisman, *Chem. Comm.*, **1970**, 197.
98. M. Nakanishi, T. Muro, K. Arimura, Японск. пат., 6725896 (1967); C. A., **69**, 59101 (1968).
99. J. P. Ferris, N. C. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1325 (1963).
100. T. Blomquist, J. Wolinsky, Там же, **79**, 6025 (1957).
101. L. D. Dolby, M. J. Schwarz, *J. Org. Chem.*, **28**, 1456 (1963).
102. G. Lippi, B. Macchia, M. Pannochia, *Gazz. chim. Ital.*, **100**, 14 (1970); C. A., **72**, 110909 (1970).
103. Н. П. Волынский, Г. Д. Гальперн, А. Б. Урин, *ЖОрХ*, **2**, 1043 (1966).

104. P. R. Stapp, J. C. R andell, *J. Org. Chem.*, **35**, 2948 (1970).
105. F. Bohlmann, H. J. Schulz, J. Riemann, *Tetrahedron Letters*, **1964**, 1705.
106. J. Jonas, T. P. Forrest, *J. Org. Chem.*, **35**, 836 (1970).
107. H. Stetter, H. J. Meissner, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 4599.
108. A. C. Cope, M. A. McKervey, N. M. Weinschenker, *J. Org. Chem.*, **34**, 2229 (1969).
109. C. Ganter, K. Wicker, W. Zwahlen, K. Schaffner-Sabba, *Helv. chim. acta*, **53**, 1619 (1970).
110. H. Stetter, H. J. Meissner, W. D. Last, *Chem. Ber.*, **101**, 2889 (1968).
111. E. J. Corey, E. Block, *J. Org. Chem.*, **31**, 1663 (1966).
112. E. D. Weil, K. J. Smith, R. J. Gruber, *J. Org. Chem.*, **31**, 1669 (1966).
113. P. Y. Blanc, P. Diehl, H. Fritz, P. Schläpfer, *Experientia*, **23**, 896 (1967).
114. C. Ganter, R. E. Portmann, *Helv. chim. acta*, **54**, 2069 (1971).
115. A. H. Frazer, W. P. O'Neill, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2613 (1963).
116. E. F. Knight's, H. C. Brown, *Там же*, **90**, 5280 (1968).
117. K. D. Berlin, C. Hildebrand, A. South, D. M. Heltwege, M. Peterson, E. A. Pier, J. G. Verkade, *Tetrahedron*, **20**, 323 (1964).
118. D. Wittenberg, *Пат. ФРГ*, 1135454 (1962); *C. A.*, **58**, 1374 (1963).
119. M. Hanack, W. Kaiser, *Angew. Chem.*, **3**, 583 (1964).
120. A. C. Cope, D. L. Nealy, P. Scheiner, G. Wood, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3130 (1965).
121. H. Felkin, G. LeNy, C. Lion, W. D. K. Macrosson, J. Martin, W. Parker, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 157.
122. K. H. Baggaley, J. R. Dixon, J. M. Evans, S. H. Graham, *Tetrahedron*, **23**, 299 (1967).
123. S. Moon, L. Haynes, *J. Org. Chem.*, **31**, 3067 (1966).
124. A. C. Cope, B. S. Fisher, W. Funke, J. M. McIntosh, M. A. McKervey, *J. Org. Chem.*, **34**, 2231 (1969).
125. A. C. Cope, R. S. Bly, M. M. Martin, R. C. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3111 (1965).
126. G. Fraynham, J. Schneller, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2398 (1965).
127. E. J. Corey, W. R. Hertber, *Там же*, **82**, 1657 (1960).
128. S. Wawzonek, P. J. Thelan, *Там же*, **72**, 2118 (1950).
129. E. Buchta, S. Billenstein, *Lieb. Ann.*, **692**, 42 (1966).
130. T. C. Bruice, W. C. Bradbury, *J. Org. Chem.*, **28**, 3403 (1963).
131. H. Gault, M. Delaire, *C. r.*, **236**, 490 (1953); *C. A.*, **48**, 1266 (1954).
132. F. B. Thole, J. F. Thorpe, *Proc. Chem. Soc.*, **27**, 42 (1911).
133. F. B. Thole, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.*, **99**, 422 (1911).
134. G. J. Handley, E. R. Nelson, T. C. Somers, *Australian J. Chem.*, **13**, 129 (1960).
135. М. Н. Тиличенко, *ЖХХ*, **35**, 443 (1965).
136. K. Olsson, S. O. Almqvist, *Arkiv Kemi*, **27**, 571 (1967).
137. C. Ganter, J.-F. Moser, *Helv. chim. acta*, **54**, 2228 (1971).
138. V. Horák, J. Zavadá, A. Pishala, *Acta chim. Hung.*, **21**, 97 (1959).
139. V. Horák, J. Zavadá, A. Pishala, *Chem. Ind.*, **1958**, 1113.
140. B. Machan, J. Sucharda, *Чех пат.*, 121066 (1966); *C. A.*, **67**, 99752 (1967).

МГУ

Химический факультет  
Лаб. гетероциклов