

Скелетные трансформации гетерокаркасных соединений, затрагивающие гетерофункцию

Б.М.Лерман

*Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук
450054 Уфа, просп. Октября, 71, факс (347–2)35–6066*

Обобщены данные о скелетных перестройках окса-, аза-, бора- и политиакаркасных соединений, протекающих с заменой одного гетероатома на другой, гетероатома на атом углерода или последнего на гетероатом. Рассмотрены скелетные перестройки соединений с оксакаркасной структурой, ведущие к соединениям с карбокаркасной стабильной структурой.
Библиография — 65 ссылок.

Оглавление

I. Введение	1015
II. Скелетные трансформации с заменой одного гетероатома на другой	1015
III. Скелетные перестройки с заменой кислорода на углерод или углерода на кислород	1018
IV. Скелетные трансформации оксакаркасных соединений, протекающие с потерей окса-функции и изменением углеродного скелета	1019
V. Синтезы на основе бораадамантианов, сопровождающиеся перегруппировками, затрагивающими борафункцию	1022
VI. Заключение	1023

I. Введение

В химии каркасных и гетерокаркасных соединений видное место принадлежит методам синтеза, базирующимся на скелетных перегруппировках. Последние отличаются большим разнообразием типов и далеко не все перегруппировки, характерные для каркасных соединений, реализуются в случае их гетероаналогов. В число «неуниверсальных» входит и наиболее знаменитая скелетная перестройка карбополициклов — термодинамически контролируемая изомеризация под действием сильных кислот Льюиса, — с открытием которой стали доступны адамантан, его гомологи, полимантаны и многие другие каркасные соединения. Однако в синтезе гетероаналогов указанная перегруппировка не нашла применения, поскольку скелет последних неустойчив в сильноокислой среде. Вместе с тем целый ряд перегруппировок успешно протекает в реакциях как каркасных, так и гетерокаркасных соединений. Среди них перегруппировка (гетеро)кубанов в (гетеро)сноутаны, фотоизомеризация (гетеро)полициклодиенов, взаимные скелетные превращения функционально замещенных (2,4,6,8-тетратиа)адамантианов и (2,4,6,8-тетратиа)протоадамантианов и др. Данные

перегруппировки рассмотрены в монографиях Форста¹ и Багрия,² в известных обзорах по химии каркасных и гетерокаркасных соединений,^{3–5} а также в обзорах, специально посвященных скелетным перегруппировкам указанных соединений.^{6–9}

Наряду с перегруппировками, свойственными только каркасным соединениям или общими для каркасных соединений и их гетероаналогов, известны также скелетные перестройки, характерные только для гетерокаркасных соединений, поскольку они затрагивают гетерофункцию в каркасе. Без таких превращений общая картина скелетных перегруппировок (гетеро)каркасных соединений остается неполной. Однако в указанных выше монографиях и обзорах такие превращения не рассматривались. Настоящий обзор призван восполнить этот пробел. В нем обобщены имеющиеся данные по скелетным трансформациям функционально замещенных гетерополициклов, протекающим с заменой одного гетероатома на другой, с заменой гетероатома на атом углерода или последнего на гетероатом при сохранении исходного гетероаналогичного скелета. Рассмотрены также скелетные перегруппировки оксакаркасных соединений, ведущие к соединениям с родственной оксакаркасной или стабильной карбокаркасной структурой.

Б.М.Лерман. Доктор химических наук, старший научный сотрудник лаборатории тонкого органического синтеза ИОХ УНЦ РАН.
Телефон: (347–2) 35–5560; e-mail: root@chemorg.ufanet.ru
Область научных интересов: химия каркасных и сераорганических соединений.

Дата поступления 27 сентября 1996 г.

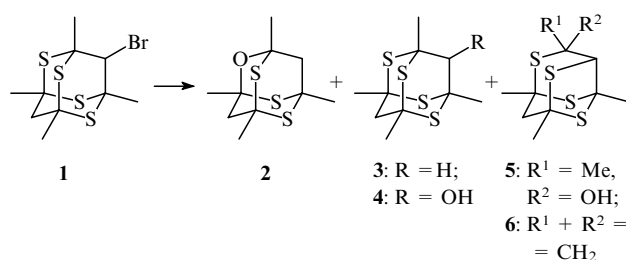
II. Скелетные трансформации с заменой одного гетероатома на другой

Превращения рассматриваемого типа сопровождают некоторые реакции функциональных производных 1,3,5,7-тетраметил-2,4,6,8-тетратиаадамантиана и каркасных соединений со структурой «птичьей клетки», содержащей гетероатом, — 4-гетерогексацикло[5.4.1.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}.0^{8,11}]додекана. Они

приводят к образованию соединений с той же каркасной структурой, но с иным гетероатомом. В ряду соединений со структурой птичьей клетки некоторые функциональные производные под действием соответствующих реагентов претерпевают изомеризацию. Во всех рассматриваемых трансформациях сохраняется исходное число гетероатомов в каркасе и та же карбоаналогичная структура.

1. Трансформация S→O

Сольволиз 9-бромзамещенного 1,3,5,7-тетраметил-2,4,6,8-тетратиаадамантиана (**1**) в 50–92%-ной водной уксусной кислоте приводит к продукту дебромирования **2** с трансформированной в отношении гетерофункции структурой 2-окса-4,6,8-тритаадамантиана. Наряду с соединением **2** образуются соединения с исходной структурой — продукт дебромирования **3** и продукт гидролиза **4**, — а также со структурой протоизомера — продукт гидролиза **5** и продукт дегидробромирования **6**.



Относительное содержание соединения **2** в смеси зависит от концентрации уксусной кислоты, а его максимальное содержание (56%) достигается в 90%-ной кислоте (табл. 1). Следует отметить, что сольволиз бромида **1** в 50–90%-ной муравьиной кислоте также приводит к соединению **2**, однако содержание последнего в смеси продуктов сольволиза не превышает 5%.^{10,11}

Вероятная схема рассматриваемой трансформации включает стадию фрагментации с отщеплением SBr и последующую циклизацию неопределенного бициклического интермедиата **7** под действием H₂O с включением атома кислорода в скелет.

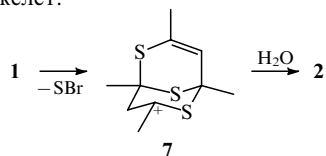


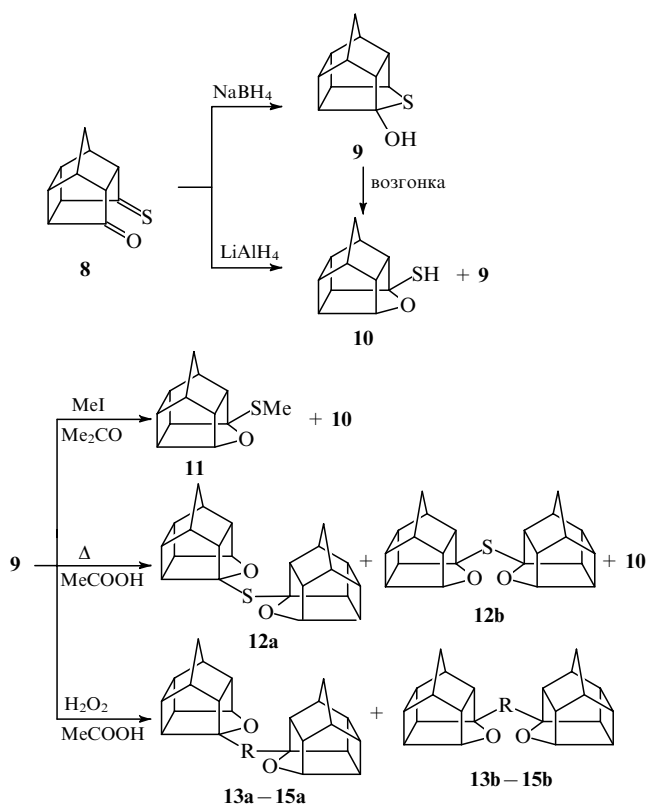
Таблица 1. Кислотный сольволиз бромида **1** в различных условиях.

Концентрация кислоты, %	Состав продуктов реакции, %			
	2	3	4	5, 6
MeCOOH				
92	54	37	9	—
90	56	34	6	—
80	40	34	26	—
70	18	46	33	—
60	10	42	27	18
50	2	22	15	45
HCOOH				
92	2	37	62	—
85	5	37	58	—
60	4	37	59	—
50	2	36	55	—

Необходимо отметить, что соединение **2** образуется в качестве побочного продукта при получении 1,3,5,7-тетраметил-2,4,6,8-тетратиаадамантиана (**3**) путем конденсации ацетилацетона с сероводородом в конц. HCl. Конденсация указанных реагентов в ледяной уксусной кислоте приводит только к соединению **3**.¹²

Скелетная перестройка с заменой атома серы на кислород сопутствует превращениям 4-гидроксипроизводного **9** (схема 1). Последнее образуется при сопровождающемся трансаннулярной циклизацией восстановлении оксотиона **8** со структурой пентацикло[6.2.1.0^{2,7}.0^{4,10}.0^{5,9}]ундекана под действием NaBH₄. При замене NaBH₄ на LiAlH₄ наряду с соединением **9** образуется также его изомер — тиол **10**. Изомеризацию **9**→**10** при действии LiAlH₄ провести не удастся, однако она легко протекает при возгонке соединения **9**, а также при действии на него иодистого метила в ацетоне, при этом наряду с тиолом **10** получен также продукт тиометилирования **11**. Указанная изомеризация имеет место и при термоллизе соединения **9** в уксусной кислоте, при этом образуется смесь тиола **10** и бикаркасных сульфидов **12a** и **12b** в отношении 2 : 1.

Схема 1

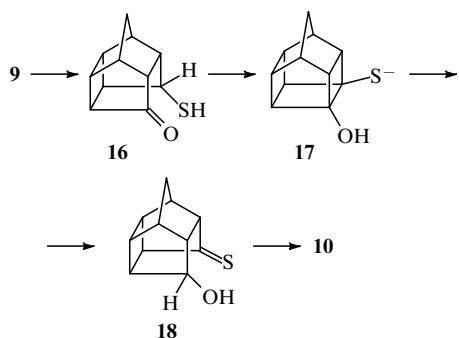


13: R = SS; 14: R = SOSO; 15: R = SO₂.

Рассматриваемая скелетная трансформация сопровождается окислением соединения **9** под действием H₂O₂ (1–10 молей) в MeCOOH, приводящее к бикаркасным дисульфиду **13**, дисульфоксиду **14** и сульфону **15** соответственно. Следует отметить, что каждое из указанных соединений образуется в виде смеси двух диастереоизомеров **a** и **b** (схема 1).¹³

Возможную схему рассматриваемой трансформации можно представить как процесс, протекающий через раскрытую (по отношению к внутреннему тиоацеталу **9**) форму **16** с последующим переносом хелатного протона от атома серы к атому кислорода с возможным образованием интермедиата со структурой **17**. Полученный гидрокситион **18**, отвечающий

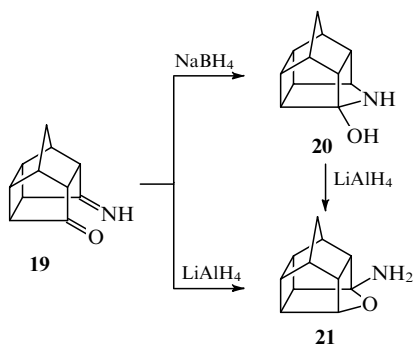
раскрытой форме, далее переходит в циклическую форму — тиол **10**.



Бикарбасный сульфид **12** образуется, вероятнее всего, за счет взаимодействия интермедиата **18** с тиолом **10**, сопровождающегося отщеплением молекулы H_2S . Образование соединений **13–15** можно представить, в свою очередь, как процесс, в котором вначале происходит изомеризация $9 \rightarrow 10$, а затем в результате окисления протекают последовательные превращения $10 \rightarrow 13 \rightarrow 14 \rightarrow 15$. Последнее превращение сопровождается отщеплением молекулы SO_2 .

2. Трансформация N→O

Скелетная трансформация с заменой гетероатома характерна также для соединений со структурой птичьей клетки с атомом азота в каркасе. Так, изомеризация гидроксипроизводного **20** в аминопроизводное **21** легко протекает под действием LiAlH_4 . Использование последнего для восстановления кетона **19**, сопровождающегося трансаннулярной циклизацией, также приводит к соединению **21**, тогда как при восстановлении кетона **19** под действием NaBH_4 образуется только изомер **20** (схема 2).^{14–16}



По-видимому, подобная трансформация происходит также и в ходе сопровождающихся трансаннулярной циклизацией реакций восстановительного аминирования ряда каркасных дикетонс (3,6-дионов **22–24**) под действием формамида в муравьиной кислоте (схема 3).¹⁷ Указанные реакции протекают с участием одной карбонильной группы и приводят к соответствующим первичным и вторичным аминам **25**, **27–29** со структурой птичьей клетки с атомом кислорода в каркасе. Исключение составляет вторичный амин **26**, который содержит фрагменты исходной структуры и образуется из дикетона **22** при проведении реакции в мягких условиях. Получение одного и того же гидрохлорида **30** из аминов **26** и **27** указывает на то, что гидрохлорирование первого сопровождается трансаннулярной циклизацией и изомеризацией.

Схема 3

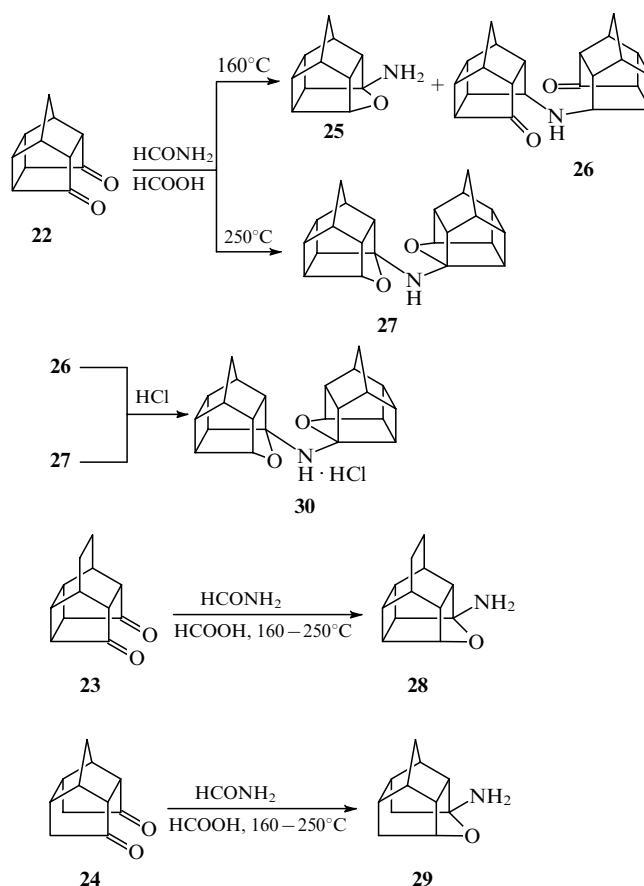
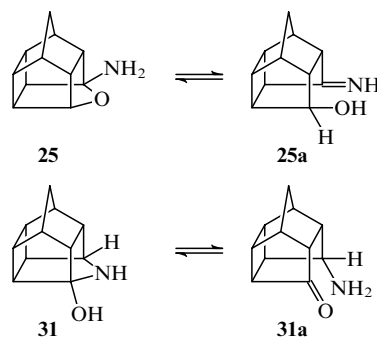


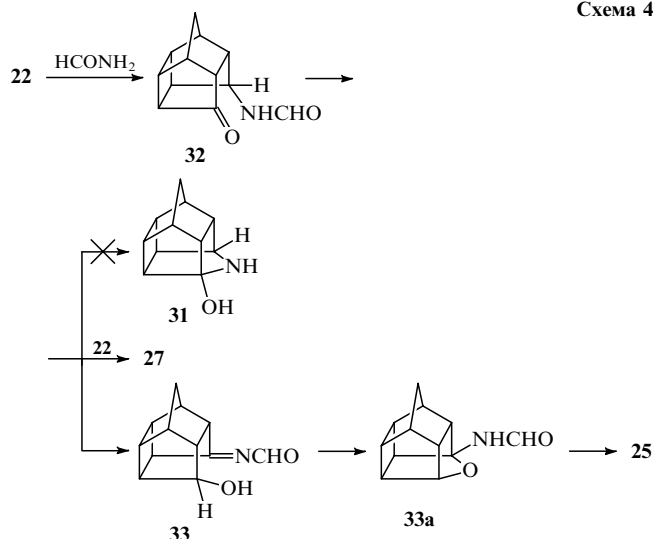
Схема 2

Соединения **25**, **27–29** являются внутренними полуацетальми, которым в открытой форме отвечают соответствующие иминоспирты **25a**, а не оксоамины типа **31a**, образования которых следовало ожидать в обсуждаемых реакциях.



На примере образования соединений **25** и **27** показано, что в ходе восстановительного аминирования 3,6-диона **22** имеет место изомеризация, которую, вероятнее всего, претерпевает оксоформильное соединение **32**, трансформирующееся в формиминоспирт **33** (схема 4). Можно полагать, что изомеризация $32 \rightarrow 33$ протекает аналогично тому, как это показано выше для серокислородсодержащих аналогов.¹⁷

Приведенные данные свидетельствуют о предпочтительности образования в рассмотренных реакциях каркасных соединений с окса-мостиком. Можно полагать, что это связано с тем, что кислород, по сравнению с серой или азотом, вносит меньшую напряженность в жесткую каркасную структуру птичьей клетки. Таким образом, обсуждаемые трансформации типа $\text{S} \rightarrow \text{O}$ и $\text{N} \rightarrow \text{O}$ ведут к образованию соединений с менее напряженной гетероаналогичной структурой.

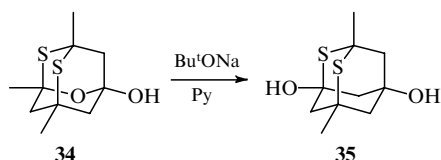


III. Скелетные перестройки с заменой кислорода на углерод или углерода на кислород

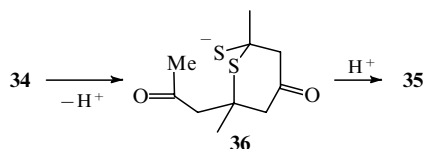
В ряду гетерокаркасных соединений известны отдельные примеры трансформаций типа $\text{O} \rightarrow \text{C}$ и $\text{C} \rightarrow \text{O}$, которые приводят к соединениям с карбоаналогичной структурой, содержащим в каркасе на один атом кислорода больше или меньше, чем исходное соединение.

1. Превращение «оксидитиаадамantan» → дитиаадамantan»

1-Гидроксипроизводное 3,5,7-триметил-2-окса-4,6-дитиаадаманта (34) под действием Bu^tONa в пиридине с последующей обработкой кислотой частично изомеризуется в дигидроксипроизводное 3,5-диметил-2,4-дитиаадаманта (35). Содержание последнего в смеси продуктов реакции составляет 20–25%.



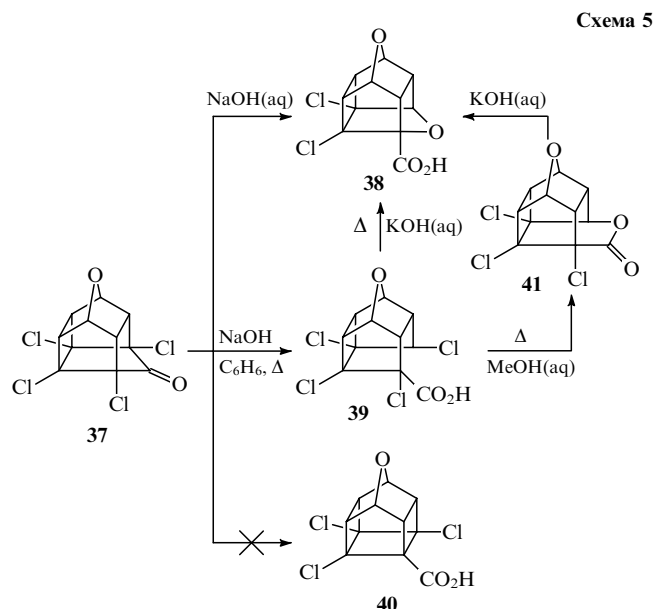
Возможный механизм указанной изомеризации включает индуцированную основанием ионизацию соединения 34 с последующим разрывом двух связей; образующийся анион 36 затем циклизуется по типу альдольной конденсации.¹⁸



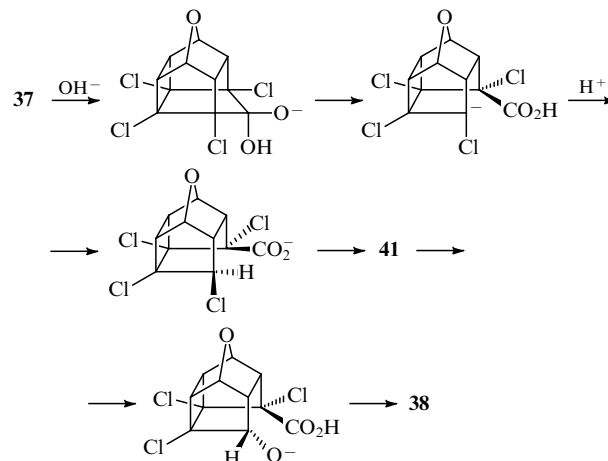
2. Превращение $\text{C} \rightarrow \text{O}$

Трансформация типа $\text{C} \rightarrow \text{O}$ сопровождается превращением 1,7,8,11-тетрахлоркетона 37 со структурой птичьей клетки с одним атомом кислорода в каркасе под действием 25%-ного водного NaOH в кислоту 38 со структурой птичьей клетки с двумя атомами кислорода в каркасе (выход 66.5%). Указанную кислоту можно рассматривать как аномальный продукт перегруппировки Фаворского. Если взаимодействие указанных реагентов проводить в среде органического растворителя (бензол, толуол, ТГФ), то с выходом 80.2% образуется

другой аномальный продукт перегруппировки Фаворского — тетрахлорпроизводное карбоновой кислоты 39 со структурой 11-оксапентацикло-[6.2.1.0^{2,7}.0^{4,10}.0^{5,9}]ундекана. Нормальный продукт перегруппировки Фаворского — кислота 40, имеющая структуру замещенного бисгомокубана, — в изученных условиях не образуется. При кипячении в водном KOH кислота 39 переходит в кислоту 38, а при нагревании в водном метаноле — в лактон 41. Выдерживание последнего в водном KOH также приводит к соединению 38 (схема 5).



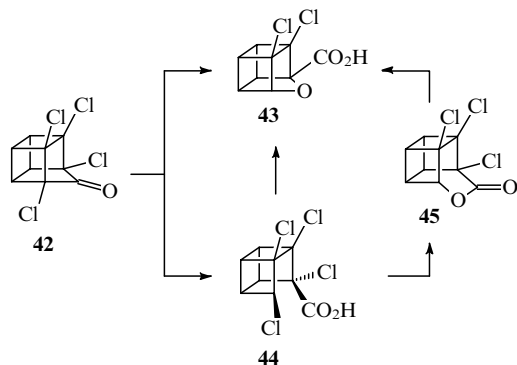
Превращение 37 → 38 протекает, вероятнее всего, по механизму, который включает образование лактона 41.¹⁹



Можно полагать, что обсуждаемая трансформация $\text{C} \rightarrow \text{O}$ приводит к образованию менее напряженной структуры, так как мостик $-\text{O}-$ вносит меньшее напряжение в жесткую структуру птичьей клетки, чем карбонильная группа, включенная в крыло последней. В то же время образующаяся структура с двумя атомами кислорода в каркасе, несомненно, менее напряжена, чем структура оксапроизводного бисгомокубана.

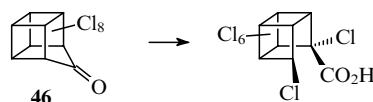
Согласно приведенному механизму, образование продукта 38 протекает без участия уже имеющегося в каркасе кислородного мостика. Подтверждением тому может служить пример подобной трансформации в ряду карбокаркасных α -галогенкетон. Так, из кетона 42 со структурой гомокубана — пентацикло[4.3.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]нонанона — в зависимости от условий получены соответственно хлорпроизводные оксакубанкарбоновой кислоты 43 и секокубанкарбоновой кислоты 44 (схема 6). Осуществлены также

Схема 6



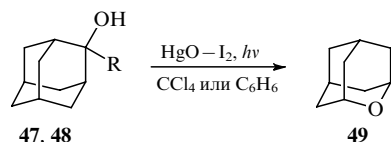
превращения 44 → 45 → 43. Нормальный продукт перегруппировки Фаворского в изученных условиях также не удалось получить.²⁰

В отличие от тетрахлоркетона 42, из октахлоркетона 46 той же структуры в аналогичных условиях образуется только октахлорпроизводное секокубанкарбоновой кислоты.²¹



Не обнаружено продуктов трансформации типа С → О и во многих других изученных реакциях каркасных α-галогенкетонов, а также α-галогендикетонных и соответствующих кеталей.^{21–24} Приведенные данные позволяют заключить, что скелетная трансформация типа С → О свойственна только отдельным представителям пентациклических α-галогенкетонных, в которых при определенном строении каркаса, числе и расположении атомов галогена обеспечивается дополнительная стабилизация соответствующего аниона.

Наряду с указанными каркасными (окса)пентацикланами подобную трансформацию способны претерпевать также некоторые 2-замещенные адамантаны. Так, под действием смеси HgO–I₂ при УФ-облучении в CCl₄ или бензоле из адамантанола-2 (47) и его 2-метилпроизводного 48 с выходом 43–47% образуется 2-оксаадамантан (49).^{25, 26}



R = H (47), Me (48).

Реакции указанных соединений с другими изученными окислителями не сопровождаются подобной скелетной трансформацией и приводят в основном к производным оксагомоадамантана — 4-оксатрицикло[4.3.1.1^{3,8}]ундекана.^{27–29}

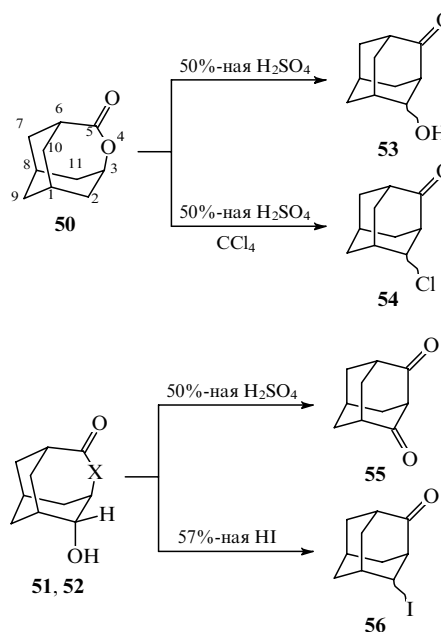
IV. Скелетные трансформации оксакаркасных соединений, протекающие с потерей окса-функции и изменением углеродного скелета

В данном разделе рассматриваются реакции оксакаркасных соединений с электрофилами, сопровождающиеся глубокой перестройкой скелета. Она включает раскрытие кислородного мостика, потерю гетерофункции и дальнейшую скелетную трансформацию, которая приводит к образованию соответствующей карбокаркасной стабильной структуры.

1. Превращения типа «оксагомоадамантан → адамантан»

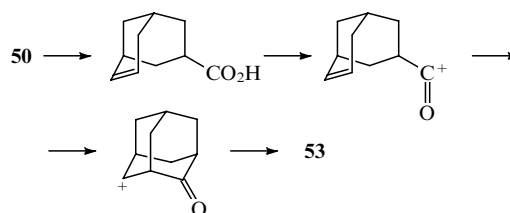
Соединения ряда оксагомоадамантана, имеющие кислородсодержащие заместители, под действием H₂SO₄ или галогенводородных кислот претерпевают скелетную перестройку, в результате которой образуются функционально замещенные адамантаны — стабильмеры C₁₀-трицикланов. Указанная перестройка характерна для лактона 50, 2-гидроксилактона 51, 2-гидроксилактама 52 и др. Так, под действием 50–80%-ной H₂SO₄ при 90–100°C лактон 50 изомеризуется в 2-гидроксиадамантан-4-он (53), образующийся в виде смеси *син*- и *анти*-изомеров в отношении 5:1.^{30–33} Проведение реакции в CCl₄ приводит к продукту изомеризации и хлорирования — 2-хлорадамантан-4-ону (54) (схема 7).³⁰ Из гидроксипроизводного 51 под действием 50%-ной H₂SO₄ с выходом 22% получен 2,4-диоксоадамантан (55), а в реакции с 57%-ной HI — 2-иодадамантан-4-он (56).³³ Гидроксилактама 52 с указанными реагентами дает те же продукты, что и гидроксилактон 51, но с более низким выходом, при этом образуются также соединения с неперегруппированной структурой.³⁴

Схема 7

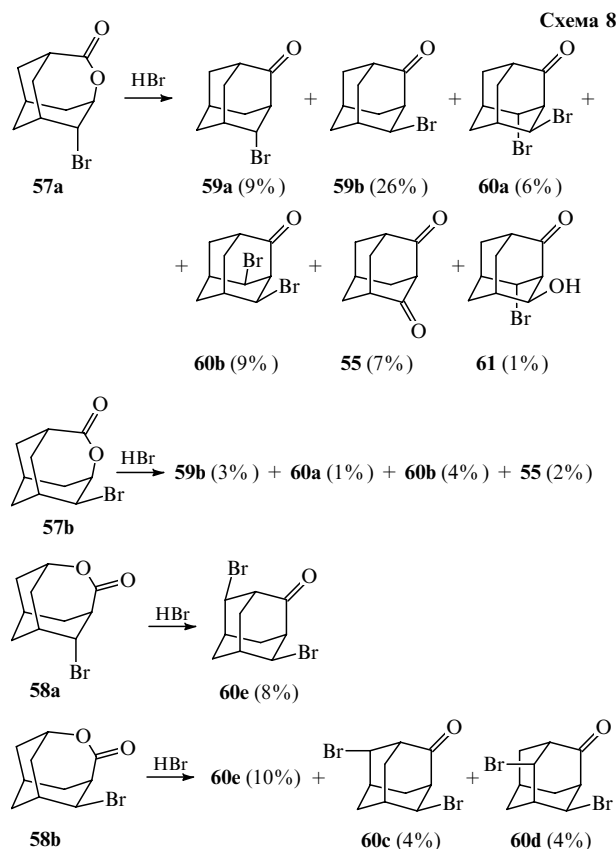


X = O (51), NH (52).

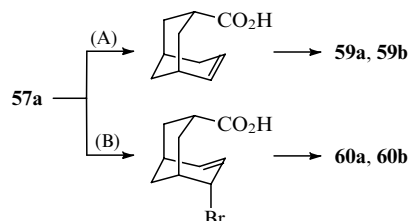
Можно полагать, что механизм рассматриваемых превращений включает стадии фрагментации и циклизации.



Реакции индивидуальных стереоизомерных 2- и 7-бромлактонов 57a,b и 58a,b с 48%-ной HBr приводят к производным адамантанона, среди которых обнаружены стереоизомерные 4-бромиды 59a,b, 4,10- (60a,b), 4,8-дибромиды (60c,d), а также 4a,9e-дибромид 60e, 2,4-диоксоадамантан 55 и 4a-гидрокси-10e-бромид 61. Селективность реакции, набор указанных соединений и их относительное содержание в смеси существенно зависят от позиционного и пространственного расположения заместителя в исходных бромлактонах (схема 8).

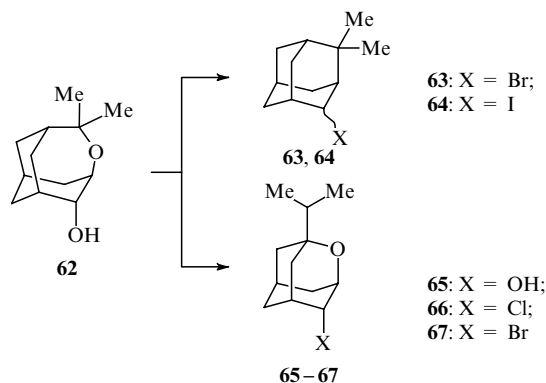


Указанные результаты объясняются возможностью протекания восстановительной (тип А) и невосстановительной (тип В) фрагментации, как это показано на примере бромлактона **57a**. Для последнего доминирующим является тип А. В случае бромлактонов **58a,b** имеет место только фрагментация типа В.³⁵

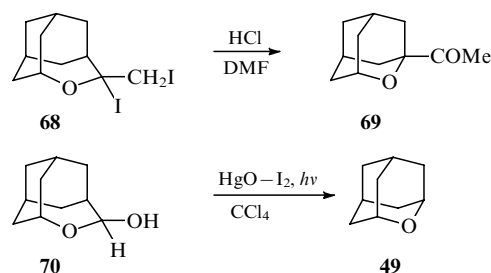


Необходимо отметить способность изомерных бромадамантанов к взаимопревращениям.³⁶

Такие перестройки сопровождают также реакции 2-гидрокси-5,5-диметил-4-оксагомоадамантана **62** с HBr и HI, которые приводят к соответствующим 2-галоген-4,4-диметиладамантанам **63** и **64** в виде смесей *син*- и *анти*-изомеров.³³

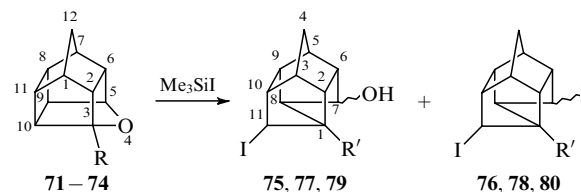


Следует отметить, что соединение **62** способно претерпевать рассматриваемую трансформацию с потерей окса-функции лишь под действием «жестких» реагентов. Реакции с более «мягкими» реагентами сопровождаются другой скелетной перестройкой — перегруппировкой «оксагомоадамантан $\rightarrow$ оксаадамантан». Так, под действием 60%-ной H_2SO_4 соединение **62** изомеризуется в *анти*-4-гидрокси-1-изопропил-2-оксаадамантан (**65**), в реакции с соляной кислотой образуется смесь изомерных хлоридов **66** в отношении 1 : 1, в реакции с тионилбромидом — бромид **67**.³³ Указанной перегруппировкой сопровождаются также реакция 2-иод-2-иодметилоксагомоадамантана (**68**) с HCl в DMF, ведущая к метил(2-оксаадамантил)кетону (**69**),^{25–28} и окисление лактола **70** со структурой оксагомоадамантана под действием $\text{HgO}-\text{I}_2$ при УФ-облучении, которое приводит к 2-оксаадамантану.²⁵



2. Скелетная перегруппировка «птичья клетка $\rightarrow$ трисгомокубан»

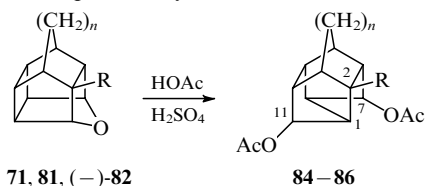
Под действием некоторых электрофильных реагентов соединения со структурой птичьей клетки с атомом кислорода в каркасе и их гомологи претерпевают глубокую скелетную перестройку, ведущую к соединениям со структурой трисгомокубана — пентацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]ундекана. Последний является стабильным в ряду каркасных C_{11} -пентациклов.⁹ Образование полииод- и гидроксииодпроизводных трисгомокубана из соединения **71** и его 3-производных **72–74** происходит под действием Me_3SiI . Возможность получения при этом одного из указанных производных или их смеси зависит от природы заместителя и продолжительности реакции. Так, из соединения **71** через 12 ч с выходом 48% получен 7-гидрокси-11-иодид **75**, а через 150 ч — с выходом 73% 7,11-дииодид **76**.³⁷ Из метилпроизводного **72** получена смесь 1-метил-7-гидрокси-11-иодида **77** и 1-метил-7,11-дииодида **78**, из фенилпроизводного **73** — только 1-фенил-7-гидрокси-11-иодид **79**, а из гидроксипроизводного **74** — с выходом 30% 1-иодэтил-7,11-дииодид **80**.³⁸



71, 75, 76: R = R' = H;
72, 77, 78: R = R' = Me;
73, 79: R = R' = Ph;
74: R = $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$; 80: R' = $(\text{CH}_2)_2\text{I}$.

Соединения **71**, **81** и **82** претерпевают аналогичную скелетную перегруппировку под действием ледяной уксусной кислоты в присутствии каталитического количества 98%-ной H_2SO_4 . При этом из соединения **71** с выходом 15% образуется 7,11-диацетокситрисгомокубан **84**,³⁹ из **81** с выходом 24% получен диацетат **85** со структурой бисметанотвистана — пентацикло[7.3.0.0^{2,7}.0^{3,11}.0^{6,10}]додекана,⁴⁰ а из (–)-6-карбок-

симетилпроизводного **82** — (–)-2-карбометокси-7,11-ди-ацетокситрисгомокубан **86**.^{41,42}

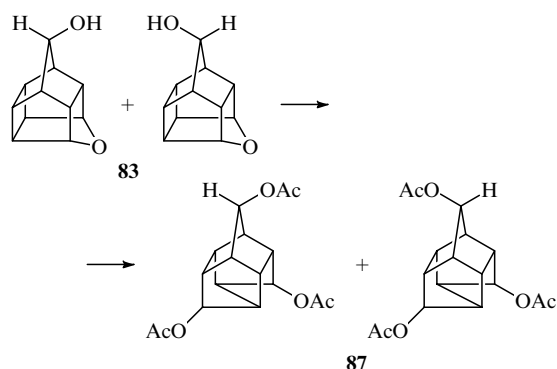


71, 84: R = H, n = 1;

81, 85: R = H, n = 2;

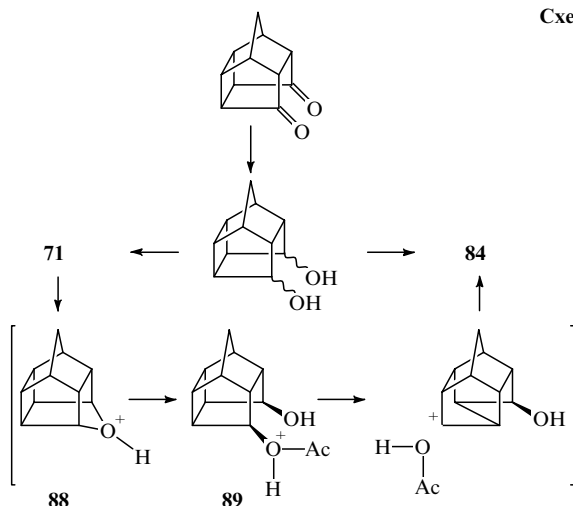
(–)-**82**, (–)-**86:** R = CH₂CO₂H, n = 1.

Аналогично из смеси *син*- и *анти*-эпимеров 12-гидрокси-производного **83** получена смесь эпимерных 7,11,12-триацетокситрисгомокубанов **87**.⁴³



Механизм обсуждаемой перегруппировки, рассмотренный на примере соединения **71**, включает образование протонированного эфира **88**, который в результате нуклеофильной атаки MeCOOH переходит в интермедиат **89**. Последний претерпевает скелетную перестройку с раскрытием 4-членного цикла, протекающую по типу подобной перегруппировки в ряду карбоаналога и сопровождающуюся образованием трисгомокубановой структуры (схема 9).³⁹

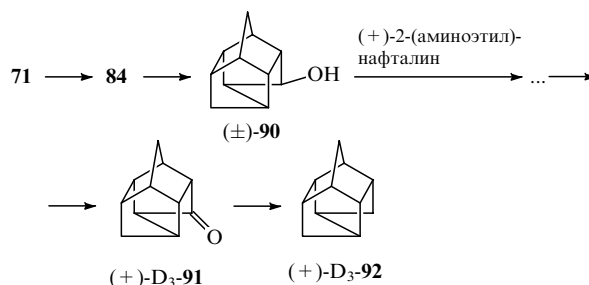
Схема 9



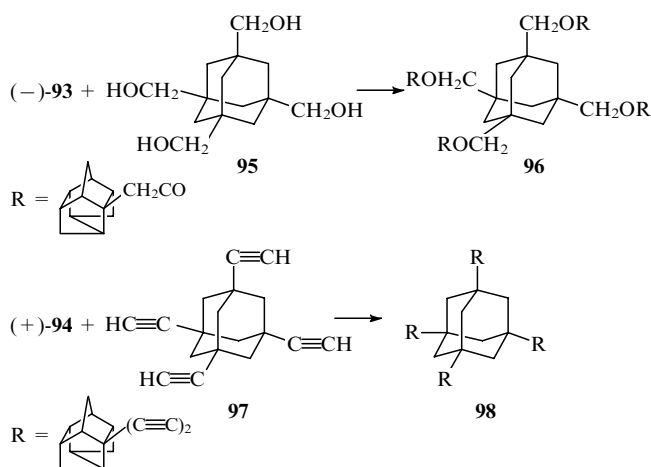
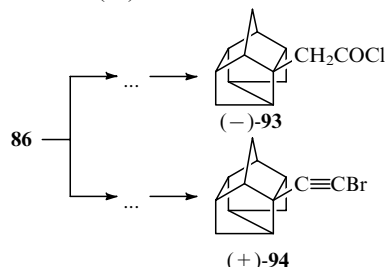
Соединения со структурой птичьей клетки с атомом кислорода в каркасе и родственные им соединения образуются из производных пентацикло[6.2.1.0^{2,7}.0^{4,10}.0^{5,9}]ундекана и его гомологов, как это показано на примере соединения **71**, а из соединений со структурой птичьей клетки путем термодинамически контролируемой изомеризации можно получать ди- и тризамещенные трисгомокубаны,

синтезы которых представлены в данном разделе.^{44–50} Из указанных двух альтернативных путей именно синтез на основе соединений со структурой птичьей клетки с атомом кислорода в каркасе (так называемый модифицированный метод Барборака) оказался препаративно более удобным, поскольку ни одна из стадий не приводит к образованию побочных продуктов и смесей изомеров. Поэтому данный метод нашел применение для получения ключевых синтонов в синтезах оптически активных органических молекул *T*-симметрии с известной абсолютной конфигурацией.

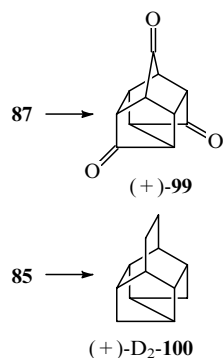
Так, исходя из соединений со структурой птичьей клетки в результате серии превращений, включающих получение (±)-гидрокситрисгомокубана **90**, осуществлен синтез (+)-D₃-трисгомокубанона **91** и (+)-D₃-трисгомокубана **92**.^{51,52}



Соединение **86**, полученное в результате рассматриваемой скелетной перегруппировки, послужило ключевым интермедиатом в синтезе производных 2-замещенных трисгомокубанов — хлорангидрида (–)-**93** и этилбромид (+)-**94**. В реакции первого с 1,3,5,7-тетра(гидроксиметил)адамантаном (**95**) получено соединение (–)-**96**,⁴² а в реакции второго с 1,3,5,7-тетра(этил)адамантаном **97** — соединение (+)-**98**.^{53,54}



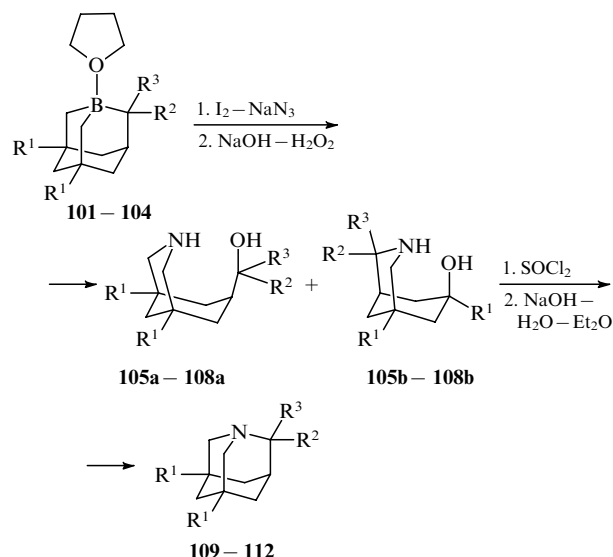
Из смеси эпимерных 7,11,12-триацетатов **87** получен оптически активный (+)-трион **99** со структурой трисгомокубана,⁵¹ а из диацетата **85** — (+)-D₂-бисметанотвистан (**100**).⁴⁰



V. Синтезы на основе бораадамантанов, сопровождающиеся перегруппировками, затрагивающими борафункцию

Каркасные соединения бора могут быть использованы в качестве ключевых интермедиатов в синтезах соединений адамантанового ряда, их аза- и окса-аналогов.^{55, 56} Переход от боросодержащих к иным структурам осуществляется через скелетные перегруппировки. Известны трансформации различных типов, в том числе, с заменой атома бора на атом азота или углерода и с вытеснением мостикового атома бора из каркаса.

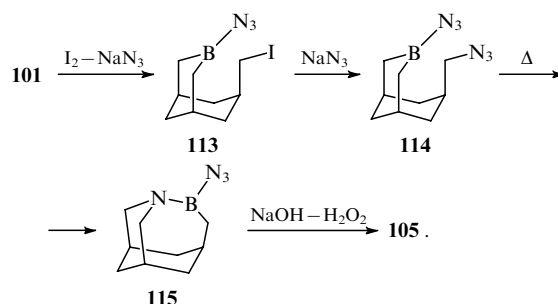
Скелетная перестройка типа В→N является ключевой стадией при получении из соединений ряда 1-бораадамантана **101–104** труднодоступных иным путем 1-азаадамантана **109** и его алкильных производных **110–112**. Так, иодирование тетрагидрофурановых комплексов **101–104** в присутствии NaN₃ и последующее окисление промежуточных соединений действием NaOH–H₂O₂ приводит к смесям изомерных аминоспиртов **105–108** со структурой 3-азабицикло[3.3.1]нонана, при циклизации которых под действием SOCl₂ образуются соответствующие соединения **109–112** с суммарным выходом 15–40%.^{57–59}



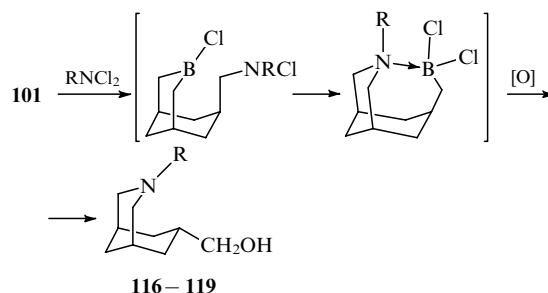
101, 105, 109: R¹ = R² = R³ = H;
 102, 106, 110: R¹ = Me, R² = R³ = H;
 103, 107, 111: R¹ = R² = H, R³ = Me;
 104, 108, 112: R¹ = H, R² = R³ = Me.

Возможный механизм сопровождающейся скелетной перегруппировкой реакции, рассмотренный на примере превращения соединения **101**, включает фрагментацию с раскрытием одной из связей В–С и образованием азида 3-борабицикло[3.3.1]нонана **113**. Из последнего под действием избытка NaN₃ образуется диазид **114**, который в условиях

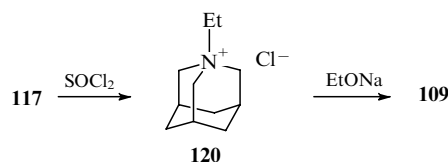
реакции претерпевает термическую 1,2-анионотропную перегруппировку с последующей циклизацией в азид 1-аза-2-борагомоадамантана (**115**). Далее следует фрагментация, сопровождающаяся потерей бора, которая ведет к соединению **105**.



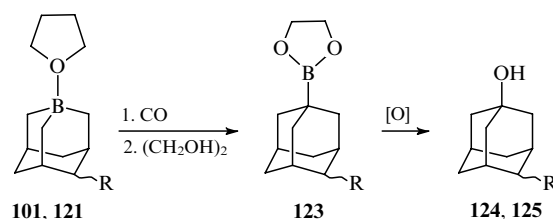
Трансформация В→N сопровождается также аминирование 1-бораадамантана алкилдишлораминами. Таким путем были получены *N*-алкильные производные 3-азабицикло[3.3.1]нонана (**116–119**), а в случае *N*-этилпроизводного **117** в результате циклизации под действием SOCl₂ и последующего разложения образующейся четвертичной соли **120** получен 1-азаадамантан (**109**).^{60, 61}



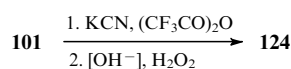
R = Me (**116**), Et (**117**), Pr (**118**), Bu (**119**).

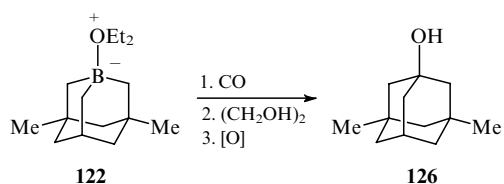


Карбонилирование 1-бораадамантановых соединений **101, 121, 122** в присутствии этиленгликоля сопровождается скелетной трансформацией с заменой атома бора на углерод. Окисление образующегося этиленгликолевого эфира 1-адамантилборной кислоты **123** (или соответствующих производных) приводит к соединениям адамантанового ряда. Так, из соединения **101** получен 1-адамантанол (**124**) с выходом 78%, из 4-хлорида **121** — 1-гидрокси-4-хлорид **125** (низкий выход), а из эфира **122** — 1-гидрокси-3,5-диметиладамантан (**126**, выход 95%).^{62, 63} Следует отметить, что превращение **101** → **124** можно осуществить также с применением системы KCN–(CF₃CO)₂O.⁶²



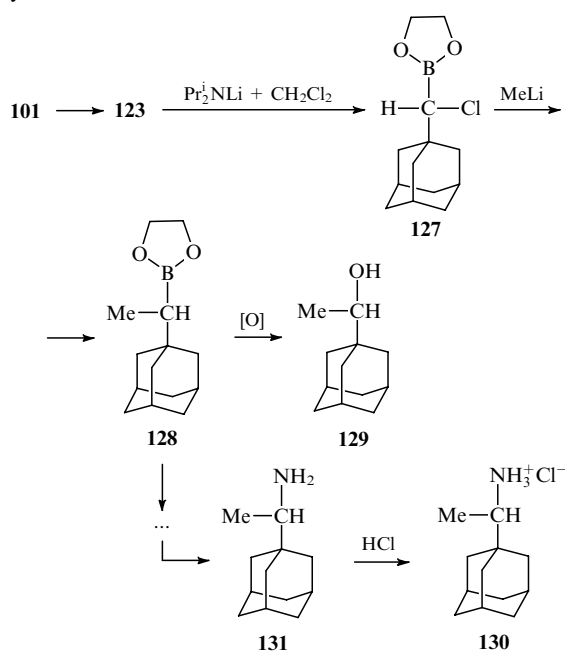
R = H (**101, 124**), Cl (**121, 125**).



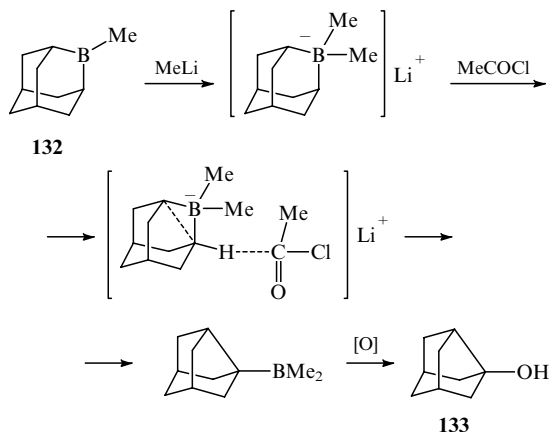


Если продукт карбонилирования **123** обработать дихлорметиллитием, то образуется хлорид **127**. Последний без выделения действием метиллития переводят в соединение **128**, окисление которого дает 1-(гидроксиэтил)адамантан (**129**).⁶⁴

На основе рассматриваемой скелетной трансформации 1-бораадамантана **101** разработан новый метод синтеза ремантадина (**130**) — известного противовирусного лекарственного препарата. 1-(1-Аминоэтил)адамантан **131** получен с выходом 38%, считая на исходный бораадамантан **101**. Из указанного свободного основания действием HCl в эфире получают соль **130**.⁶⁴



Комплексы каркасных боратрициклов с литийалкилами способны восстанавливать (путем гидридного переноса) некоторые типы органических соединений, при этом имеет место перегруппировка боратрицикловатного каркаса. Эта перегруппировка, сопровождающаяся выведением атома бора из каркаса, позволяет осуществить переход от 2-метил-2-бораадамантана (**132**) к 1-гидроксинорадамантану (**133**).⁶⁵



VI. Заключение

Из рассмотренных выше превращений следует, что скелетные трансформации, характерные для функционально замещенных гетеротрициклов и гетерогексациклов каркасного строения, отличаются большим разнообразием и протекают под действием различных агентов в мягких условиях. Реакции функционально замещенных тиа- или азакаркасных соединений, сопровождающиеся превращением каркаса и заменой атома серы или азота на кислород, приводят к соединениям с оксакаркасной структурой, которая является менее напряженной, чем исходные. Соединения с оксакаркасной структурой, в свою очередь, способны трансформироваться в определенных условиях в соответствующие стабильные карбокаркасные структуры.

Таким образом, рассмотренный в обзоре материал не только существенно дополняет общую картину известных скелетных модификаций каркасных соединений, но и значительно развивает представления о синтетических возможностях перегруппировок гетеро(поли)циклов, которые ведут к изменению, введению или удалению гетерофункции.

Литература

1. R.C.Fort. *Adamantane. The Chemistry of Diamond Molecules*. Marcel Dekker, New York, 1976
2. Е.И.Багрий. *Адамантаны: получение, свойства, применение*. Наука, Москва, 1989
3. В.В.Севастьянова, М.М.Краюшкин, А.Г.Юрченко. *Успехи химии*, **39**, 1721 (1970)
4. Н.С.Зефирова, С.С.Трач, О.С.Чижов. В кн. *Органическая химия. Т.3. (Сер. Итоги науки и техники)*. Изд-во ВИНТИ, Москва, 1979. С.50
5. Н.В.Аверина, Н.С.Зефирова. *Успехи химии*, **45**, 1077 (1976)
6. M.A.McKervey. *Chem. Soc. Rev.*, **3**, 479 (1974)
7. M.A.McKervey. *Tetrahedron*, **36**, 971 (1980)
8. A.P.Marchand. *Chem. Rev.*, **89**, 1011 (1989)
9. Б.М.Лерман. *Успехи химии*, **60**, 736 (1991)
10. Б.М.Лерман, Л.И.Уманская, Г.А.Толстикова. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2743 (1975)
11. А.с. 490803 СССР; *Бюл. изобрет.*, (41), 97 (1975)
12. K.Olsson. *Arkiv Kemi*, **26**, 465 (1967)
13. Г.А.Толстикова, Б.М.Лерман, Т.А.Белогаева, В.С.Султанова, Л.М.Халилов, А.А.Панасенко. *Журн. орг. химии*, **22**, 781 (1986)
14. T.Sasaki, S.Eguchi, T.Kiriyma. *Tetrahedron Lett.*, 2651 (1974)
15. T.Sasaki, S.Eguchi, T.Kiriyma, O.Hiroaki. *Tetrahedron*, **30**, 2707 (1974)
16. T.Sasaki, S.Eguchi, O.Hiroaki. *Heterocycles*, **30**, 177 (1974)
17. Ф.З.Галин, Б.М.Лерман, Г.А.Толстикова. *Журн. орг. химии*, **15**, 758 (1979)
18. S.-O.Almgvist, K.Olsson. *Chem. Scr.*, **1**, 30 (1971)
19. A.P.Marchand, T.-C.Chou. *Tetrahedron*, **31**, 2655 (1975)
20. W.G.Dauben, L.N.Reitman. *J. Org. Chem.*, **40**, 841 (1975)
21. K.V.Scherer, Jr., R.S.Lunt III, G.A.Ungefug. *Tetrahedron Lett.*, 1199 (1965)
22. P.E.Eaton, T.W.Cole, Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 962, 3157 (1964)
23. G.L.Dunn, V.J.DiPasquo, J.R.E.Hoover. *J. Org. Chem.*, **33**, 1454 (1968)
24. N.B.Chapman, J.M.Key, K.J.Toyne. *J. Org. Chem.*, **35**, 3860 (1970)
25. R.M.Black, G.B.Gill, D.Hands. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 311 (1972)
26. H.Suginome, S.Ygamada. *Synthesis*, 741 (1976)
27. R.M.Black, G.B.Gill. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 172 (1971)
28. R.M.Black, G.B.Gill. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 972 (1970)
29. R.M.Black, G.B.Gill. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 410 (1980)
30. M.A.McKervey, D.Faulkner, H.Hamill. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1970 (1971)
31. D.Faulkner, M.A.McKervey. *J. Chem. Soc. (C)*, 3906 (1971)
32. L.Vodicka, J.Hlavaty, S.Landa. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **38**, 3302 (1973)
33. H.Duddeck, V.Wiskamp, D.Rosenbaum. *J. Org. Chem.*, **46**, 5332 (1981)

34. H.Duddeck, D.Brosch. *J. Org. Chem.*, **48**, 3569 (1983)
35. H.Duddeck, D.Brosch. *J. Org. Chem.*, **50**, 5401 (1985)
36. L.Vodicka, J.Triska., M.Hajek. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **45**, 2670 (1980)
37. А.М.Александров, А.Е.Сорочинский, А.Е.Петренко, В.П.Кухарь. *Журн. орг. химии*, **23**, 756 (1987)
38. A.M.Aleksandrov, R.P.Kashyap, T.J.Penk, A.E.Petrenko, W.H.Watson. *J. Org. Chem.*, **58**, 1831 (1993)
39. E.C.Smith, J.C.Barborak. *J. Org. Chem.*, **41**, 1433 (1976)
40. M.Nakazaki, K.Naemura, N.Arashiba, M.Iwazaki. *J. Org. Chem.*, **44**, 2433 (1979)
41. M.Nakazaki, K.Naemura. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 911 (1980)
42. M.Nakazaki, K.Naemura. *J. Org. Chem.*, **46**, 106 (1981)
43. W.-D.Fessner, H.Prinzbach. *Tetrahedron*, **42**, 1797 (1986)
44. G.J.Kent, S.A.Godleski, E.Osawa, P.v.R.Schleyer. *J. Org. Chem.*, **42**, 3852 (1977)
45. A.P.Marchand, T.-C.Chou. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3359 (1975)
46. A.P.Marchand, T.-C.Chou, V.D.Ekstrand, D. van der Helm. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1438 (1976)
47. G.Mehta, B.Chaudhuri. *Indian J. Chem.*, **17B**, 421 (1979)
48. T.G.Dekker, D.W.Oliver, M.A.Venter. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3101 (1980)
49. Г.А.Толстиков, Б.М.Лерман, Ф.З.Галин. *Журн. орг. химии*, **13**, 1634 (1977)
50. G.A.Tolstikov, B.M.Lerman, F.Z.Galin. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4145 (1978)
51. G.Helmchen, G.Staiger. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **16**, 116 (1977)
52. M.Nakazaki, K.Naemura, N.Arashiba. *J. Org. Chem.*, **43**, 689 (1978)
53. M.Nakazaki, K.Naemura, Y.Hokura. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1245 (1982)
54. K.Naemura, Y.Hokura, M.Nakazaki. *Tetrahedron*, **42**, 1763 (1986)
55. B.M.Mikhailov, Yu.N.Bubnov. *Organoboron Compounds in Organic Synthesis*. OPA, Amsterdam, 1984. P.645
56. М.Е.Гурский. Автореф. дис. д-ра хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 1997
57. Ю.Н.Бубнов, М.Е.Гурский, Д.Г.Першин. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 952 (1990)
58. Yu.N.Bubnov, M.E.Gursky, D.G.Pershin. *J. Organomet. Chem.*, **412**, 1 (1991)
59. Yu.N.Bubnov, M.E.Gursky, D.G.Pershin. *Mendeleev Commun.*, 43 (1994)
60. B.M.Mikhailov, E.A.Shagova, M.Yu.Etinger. *J. Organomet. Chem.*, **220**, 1 (1981)
61. B.M.Mikhailov, E.A.Shagova. *J. Organomet. Chem.*, **258**, 131 (1983)
62. Б.М.Михайлов, К.Л.Черкасова. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2056 (1976)
63. Б.М.Михайлов, В.Н.Смирнов, В.Н.Каспаров. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2302 (1976)
64. М.Е.Гурский, Т.В.Потарова, Yu.N.Bubnov. *Mendeleev Commun.*, 56 (1993)
65. Т.А.Щеголева, Е.М.Шашкова, Б.М.Михайлов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2169 (1980)

SKELETAL TRANSFORMATIONS OF HETERO-CAGE COMPOUNDS WITH THE PARTICIPATION OF HETERO-FUNCTION

B.M.Lerman

*Institute of Organic Chemistry, Ufa Scientific Centre, Russian Academy of Sciences
71, Prosp. Octyabrya, 450054 Ufa, Russian Federation, Fax +7(347-2)35-6066*

Data on skeletal rearrangements of oxa-, aza-, bora-, and polythia-cage compounds, involving the substitution of a heteroatom by another heteroatom, of a carbon atom by a heteroatom, and *vice versa*, are generalised. The rearrangements of compounds with the oxa-cage structure resulting in carbo-cage compounds with stabilomer structures are considered.

Bibliography — 65 references.

Received 27th September 1996