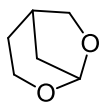


## Синтез 2,7-диоксибицикло[3.2.1]октанов (микрообзор)

Михаил Ю. Иевлев<sup>1\*</sup>, Олег В. Ершов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова,  
Московский пр., 19, Чебоксары 428019, Россия; e-mail: hiliam@bk.ru

Поступило 1.04.2016  
Принято 15.04.2016



Обобщены методы синтеза производных 2,7-диоксибицикло[3.2.1]октана за последние 10 лет. Современные способы построения 2,7-диоксибициклической системы разделяются на следующие: аннелирование нового цикла к уже существующему пирановому или фурановому, tandemное замыкание обоих циклов в различной последовательности в одну синтетическую операцию, а также реакции перещелачивания и (3+3) циклоприсоединения.

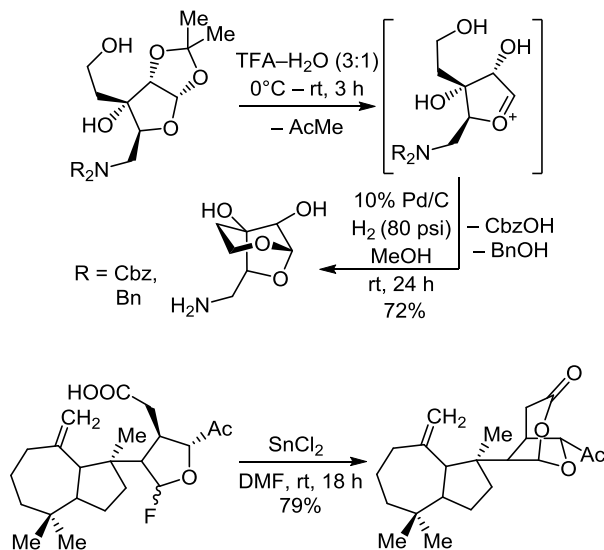
### Введение

2,7-Диоксибицикло[3.2.1]октановый каркас – основной структурный элемент многих физиологически значимых соединений, в том числе природного происхождения.<sup>1</sup> Среди 2,7-диоксибицикло[3.2.1]октанов встречаются

противогрибковые и антибактериальные вещества,<sup>1a</sup> а также соединения, обладающие цитотоксическим действием,<sup>1d</sup> в том числе рекомендованные для лечения рака<sup>2a</sup> и ингибирования активности холинэстеразы.<sup>2b</sup>

### Аннелирование пиранового цикла к фурановому

Наиболее часто используемый способ получения 2,7-диоксибицикло[3.2.1]октанов заключается в достраивании пиранового цикла к существующему фурановому.<sup>3,4</sup> Например, внутримолекулярная циклизация гидроксигруппы по генерируемому в ходе реакции карбениево-оксониевому катиону.<sup>3</sup> В большинстве случаев данное превращение осуществляется в кислой среде при комнатной температуре и с высокими выходами стереоселективно приводит к целевым каркасным производным. Другой способ замыкания шестичленного цикла заключается во внутримолекулярном нуклеофильном замещении карбоксильной группой фрагмента, находящегося в  $\alpha$ -положении фуранового цикла, с образованием бициклического лактона.<sup>4</sup> В качестве нуклеофуга могут выступать фторид-ион,<sup>4a-c</sup> спирт<sup>4d-e</sup> или вода,<sup>4f</sup> а в качестве катализаторов циклизации – хлорид олова(II),<sup>4a-c</sup> эфират трифторида бора<sup>4d-e</sup> или *para*-толуолсульфонат пиридиния.<sup>4f</sup>



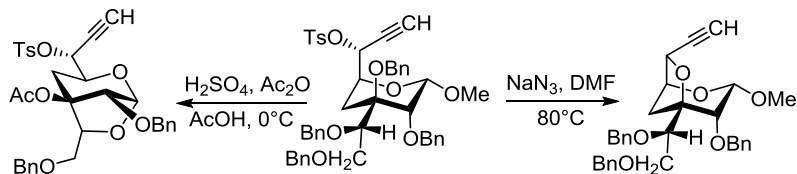
**Михаил Юрьевич Иевлев** родился в 1992 г. в Чебоксарах, Россия. Окончил Чувашский государственный университет в 2015 г. и получил степень магистра химии. В настоящее время является аспирантом кафедры органической и фармацевтической химии Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. Научные интересы: химия полинитрилов, мостиковые гетероциклические соединения, дизайн фотохромных, флуоресцентных и биологически активных молекул.



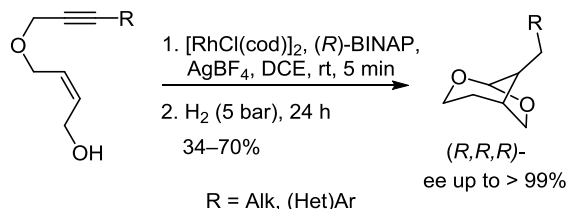
**Олег Вячеславович Ершов** родился в 1975 г. в пос. Петровка Одесской области, Украина. Окончил Чувашский государственный университет в 1997 г. Ученую степень кандидата химических наук получил в 2000 г. В настоящее время является доцентом кафедры органической и фармацевтической химии Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. Научные интересы: химия полинитрилов, стереохимические особенности протекания реакций, гетероциклические флуоресцентные и биологически активные соединения.

**Аннелирование фуранового цикла к пирановому**

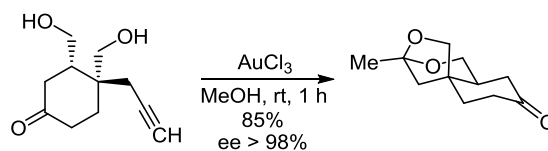
Аннелирование пятичленного цикла к шести-членному с целью построения 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октановой системы встречается значительно реже и описано только для производных углеводов.<sup>5</sup>

**Тандемное замыкание пяти- и шестичленного циклов**

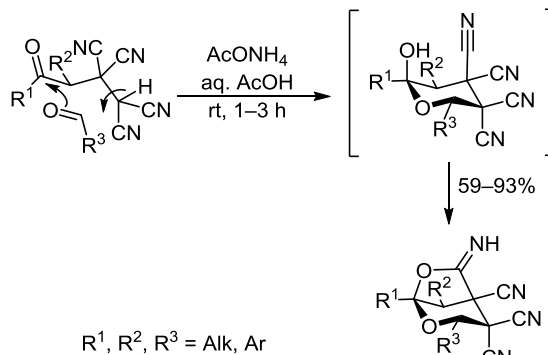
Последовательное формирование фуранового и затем пиранового циклов описано для различных гидроксикалькинов.<sup>6</sup> Например, каталитическая система Rh(I)/BINAP предложена для циклизации пропаргил аллиловых спиртов. В ходе реакции происходит тандемная гетероциклизация, включающая циклоизомеризацию–гидрирование–изомеризацию–ацetalизацию,<sup>6a</sup> последовательно формирующие 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октановый каркас.



В качестве исходных субстратов для реализации схожих процессов возможно использование алкинидиолов, а для активации тройной связи – хлоридов золота(I)<sup>6b</sup> или (III).<sup>6c</sup> Показано, что такая реакция циклизации первичных гидроксигрупп протекает энантио- и хемоселективно.

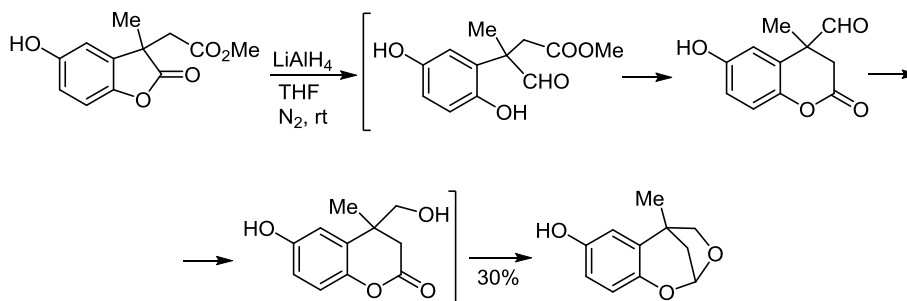


Альтернативным способом тандемного построения бициклической системы является предложенная нами реакция алифатических и ароматических альдегидов или их азотистых аналогов с 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилами в уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония.<sup>7a,b</sup> Это взаимодействие сопровождается последовательным диастереоселективным формированием пиранового и фуранового циклов. Также нами был предложен экологичный вариант синтеза аналогичных производных в водной среде с использованием глицина в качестве катализатора.<sup>7c</sup> Кроме того, построение 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октанового каркаса возможно на основе домино-реакции тетрацианоэтилена с альдегидами.<sup>7d</sup>

**Перециклизация**

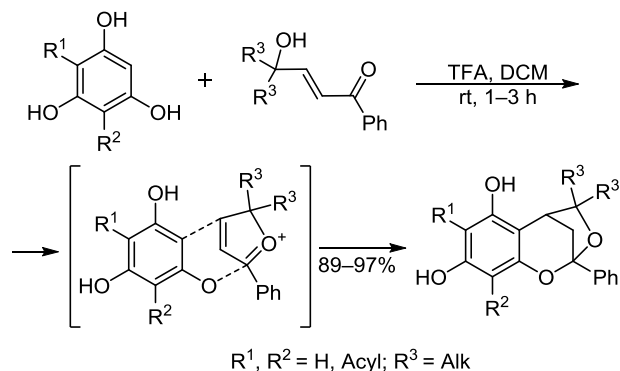
Интересным примером является перециклизация бензофуран-2-она в 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан.<sup>8</sup> В присутствии гидрид-аниона (LiAlH<sub>4</sub> или NaBH<sub>4</sub>) карбонильная группа γ-лактона восстанавливается, что приводит к его дециклизации. Промежуточное форми-

рование δ-лактона происходит с участием фенольного гидроксила и сложноэфирной группы, а дальнейшие процессы восстановления приводят к аннелированию фуранового цикла.

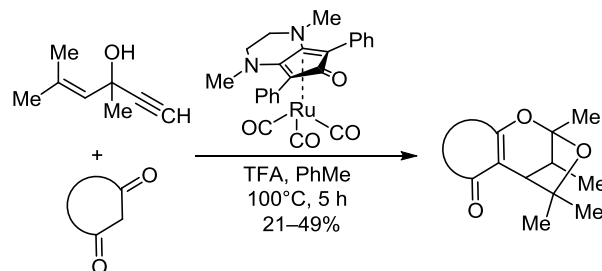


**(3+3) Циклоприсоединение**

Редкий тип циклоприсоединения с участием ароматической системы бензольного цикла в качестве одного из компонентов описан в работе.<sup>9a</sup> Ключевую роль в данном взаимодействии играет третичный атом углерода при гидроксигруппе. Отмечается, что в отсутствие заместителей R<sup>3</sup> данный процесс не протекает. Предложенная последовательность превращений была подтверждена авторами выделением соответствующего циклического полуацетала, его направленной дегидратацией в оксокарбениевый ион и вовлечением в (3+3) циклоприсоединение с полифенолом.



Схожие процессы были отмечены также для каталитического взаимодействия винилпропаргилового спирта с циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями.<sup>9b</sup> Особенностью данной реакции является тот факт, что бициклические производные образуются в виде единственного диастереомера.



Работа выполнена в рамках стипендии Президента РФ для молодых ученых и аспирантов СП-127.2016.4

**Список литературы**

- (a) Dong, J.-Y.; Wang, L.-M.; Song, H.-Ch.; Shen, K.-Z.; Zhou, Y.-P.; Wang, L.; Zhang, K.-Q. *Chem. Biodiversity* **2009**, *6*, 1216. (b) Keyzers, R. A.; Northcote, P. T.; Davies-Coleman, M. T. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 321. (c) Woollard, J. McK. R.; Perry, N. B.; Weavers R. T.; van Klink, J. W. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1313. (d) Larsen, L.; Benn, M. H.; Parvez, M.; Perry N. B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3236.
- (a) Salomon, Ch.; Kawakami, Y.; Bagchi, A.; Rusman, Y.; Blanchette, R.; Held, B.; Spike, A. WO Patent 2014018671. (b) Grieg, N. H.; Brossi, A.; Luo, W.; Yu, Q.-S.; Holloway, H. W. WO Patent 2006060082.
- (a) Mane, R. S.; Ghosh, S.; Chopade, B. A.; Reiser, O.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2892. (b) Mane, R. S.; Ghosh, S.; Singh, Sh.; Chopade, B. A.; Dhavale, D. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6720. (c) Bian, M.; Wang, Z.; Xiong, X.; Sun, Y.; Matera, C.; Nicolaou, K. C.; Li, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8078. (d) Williams, D. R.; Walsh, M. J.; Miller N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9038. (e) Marko, I. E.; Schevenels, F. T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1319.
- (a) Schnermann, M. J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16425. (b) Schnermann, M. J.; Overman, L. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9576. (c) Schnermann, M. J.; Beaudry, Ch. M.; Genung, N. E.; Canham, S. M.; Untiedt, N. L.; Karanikolas, B. D. W.; Sutterlin, Ch.; Overman, L. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9581. (d) Schnermann, M. J.; Beaudry, Ch. M.; Genung, N. E.; Canham, S. M.; Untiedt, N. L.; Karanikolas, B. D. W.; Sutterlin, Ch.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17494. (e) Schnermann, M. J.; Beaudry, C. M.; Egorova, A. V.; Polishchuk, R. S.; Suetterlin, C. L.; Overman E. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 6158. (f) Wendeborn, S.; Nussbaumer, H.; Robert, F.; Jörg, M.; Pachlatko, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5461.
- Xue, J.; Guo, Z. *J. Carbohydr. Chem.* **2008**, *27*, 51.
- (a) Körber, N.; Rominger, F.; Müller, T. J. J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2921. (b) Antoniotti, S.; Genin, E.; Michelet, V.; Genet, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9976. (c) Yeung, Y.-Y.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3877.
- (a) Ievlev, M. Yu.; Ershov, O. V.; Milovidova, A. G.; Belikov, M. Yu.; Nasakin, O. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 457. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, *51*, 457.] (b) Ievlev, M. Yu.; Ershov, O. V.; Kayukov, Ya. S.; Belikov, M. Yu.; Fedoseev, S. V.; Nasakin, O. E. RU Patent 2545459 Cl. (c) Ershov, O. V.; Ievlev, M. Yu.; Tafeenko, V. A.; Nasakin, O. E. *Green Chem.* **2015**, *17*, 4234. (d) Eremkin, A. V.; Ershov, O. V.; Mol'kov S. V.; Sheverdov, V. P.; Nasakin, O. E.; Kayukov, Ya. S.; Tafeenko, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 193. [*Журн. орган. химии* **2006**, *42*, 210.]
- (a) Luo, W.; Yu, Q.-s.; Holloway, H. W.; Parrish, D.; Greig, N. H.; Brossi, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6171. (b) Luo, W.; Yu, Q.-s.; Kulkarni, S. S.; Parrish, D.; Holloway, H. W.; Tweedie, D.; Shafferman, A.; Lahiri, D. K.; Brossi, A. Greig, N. H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2174. (c) Luo, W.; Yu, Q.-s.; Zhan, M.; Parrish, D.; Deschamps J. R.; Kulkarni, S. S.; Holloway, H. W.; Alley, G. M.; Lahiri, D. K.; Brossi, A.; Greig, N. H. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 986.
- (a) Tan, H.; Liu, H.; Chen, X.; Yuan, Y.; Chen, K.; Qiu, Sh. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4050. (b) Jonek, A.; Berger, S.; Haak, E. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 15504.