

СТЕРЕОХИМИЯ РЕАКЦИЙ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ ПО КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ КЕТОНОВ

А. В. Камерницкий, А. А. Ахрем

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	145
1. Монозамещенные циклогексаноны	146
2. Дизамещенные циклогексаноны	152
3. Тризамещенные циклогексаноны	154
4. Тетразамещенные циклогексаноны	160
5. Пентазамещенные циклогексаноны	164
6. Гексазамещенные циклогексаноны	170
7. Попытки обобщения данных по стереохимии нуклеофильного присоединения по карбонильной группе	172

ВВЕДЕНИЕ

За последние 15—20 лет благодаря появлению конформационного анализа стереохимические исследования качественно изменились. Наряду со статической стереохимией все большее место начинают занимать работы, посвященные вопросам стереохимии динамической, изучающей в стереохимическом аспекте химическую реакцию¹. Значение этого направления в органической химии трудно переоценить. В самом деле, стереонаправленный синтез многих соединений может быть практически выгодно осуществлен только при овладении пространственно направленными реакциями. А такие синтезы особенно важны для химии полимеров и химии природных соединений, приобретающих в последнее время все большее народнохозяйственное значение. Конформационный анализ способствовал успешному изучению пространственной направленности реакций и предсказанию возможных результатов химического процесса². В настоящий момент имеется ряд сведений о пространственном течении реакций замещения и отщепления у насыщенного углеродного атома, а также присоединения к углерод-углеродной двойной связи и т. п.¹. Однако до последнего времени еще мало исследована стереохимия реакций присоединения по двойной связи карбонильной группы, особенно циклических кетонов. Имеющиеся в этой области оригинальные работы и обзорные статьи посвящены почти исключительно восстановлению кетонов до спиртов³.

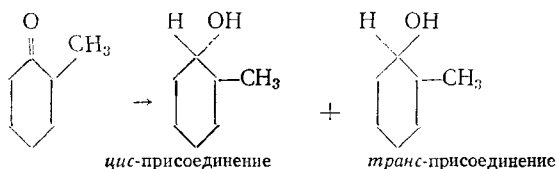
В настоящем обзоре мы попытались систематизировать имеющиеся сведения о реакциях нуклеофильного присоединения (Ad_N) по карбонильной группе циклических кетонов с шестичленным кольцом, не искаженным дополнительными факторами (эндо- и экзоциклическая двойные связи, окисные циклы, мостиковые связи и т. п.).

Обзор охватывает литературу по моно-, ди-, три-, тетра-, пента- и гексазамещенным циклогексанонам, причем к ним отнесены и полициклические системы, имеющие кетогруппу в шестичленном кольце. В качестве сравниваемых реакций избраны ионное щелочное восстановление, ацетиленовый и циангидринный синтезы и присоединение металлоорганических реагентов, в частности, реакция Гриньяра.

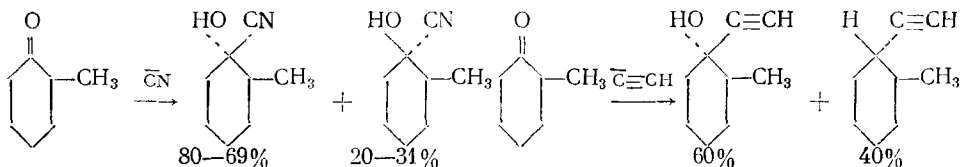
1. МОНОЗАМЕЩЕННЫЕ ЦИКЛОГЕКСАНОНЫ (см. табл. 1) *

Реакции присоединения к карбонильной группе монозамещенных циклогексанонов, в частности 2-метилциклогексанона, описаны уже очень давно, однако состав образующейся при этом смеси изомеров определялся редко.

Так, Скита⁴ при восстановлении 2-метилциклогексанона натрием и спиртом выделил из продуктов реакции только один *транс*-2-метилциклогексанол (*цис*-присоединение водорода). Однако он же постулировал положение, что при любых методах восстановления не образуется исключительно один изомер, но всегда получается также хотя бы небольшое количество второго. В отношении 2-метилциклогексанона это положение было подтверждено позднейшими работами. Рядом авторов⁴⁻⁸ обнаружено, что восстановление 2-метилциклогексанона натрием и спиртом приводит к смеси, содержащей 99—72% *транс*-спирта (*цис*-присоединение) и 1—25% *цис*-спирта (*транс*-присоединение):



При восстановлении этого кетона алюмогидридом лития, по данным различных авторов⁸⁻¹², образуется от 82 до 60% *транс*-спирта (*цис*-присоединение) и от 8 до 40% *цис*-спирта (*транс*-присоединение). Преобладающее образование *транс*-спирта обнаруживается и при восстановлении 2-метилциклогексанона борогидридом натрия⁹. Присоединение к 2-метилциклогексанону углеродсодержащих нуклеофильных реагентов также описывалось многократно, однако, за исключением немногих данных по ацетиленовому синтезу, стереохимия этих реакций до последнего времени оставалась совершенно неизученной. Данные же по ацетиленовому синтезу¹⁵⁻¹⁸ настолько противоречивы, что не позволяли сделать какие-либо выводы. Недавнее изучение стереохимии циангидринного, ацетиленового и гриньяровского синтезов на примере 2-метилциклогексанона показало, что в этих случаях также образуются смеси изомеров, причем в циангидринном и ацетиленовом синтезах преобладает *цис*-присоединение. Так, циангидринный синтез приводит к смеси, содержащей в зависимости от условий реакции от 80 до 69% *цис*-1-циано-2-метилциклогексанола и от 20 до 31% *транс*-соединения, а при ацетиленовом синтезе в условиях реакции Назарова — Фаворского под давлением ацетилена образуется 60% *цис*-1-этинил-2-метилциклогексанола и 40% соединения с *транс*-конфигурацией метильной и этинильной групп¹³:



* Обозначения в таблицах: индексы α и β — так же как и в стероидном ряду, показывают расположение заместителей под или над плоскостью чертежа; 0 — изомер не обнаружен; + — присутствует в смеси; \times — преобладает в смеси; $\times\text{х}$ — сильно преобладает в смеси; цифра со звездочкой * — выход (в %) указан на исходный кетон; ! — конфигурация предложена нами; ? — конфигурация (или содержание в смеси) не установлена или сомнительна; ?? — конфигурация неизвестна; a или e — конформация заложенного заместителя; — положение заместителей указано по отношению к карбонильной группе.

ТАБЛИЦА 1

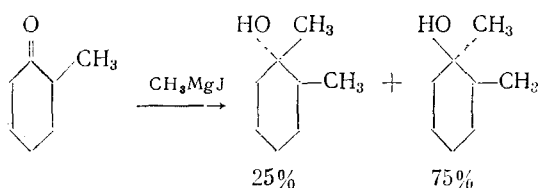
Пространственная направленность реакций присоединения к монозамещенным циклогексанонам

Имеющийся заместитель	Реагент	Входящий заместитель, R'	Содержание в полученной смеси (в %) продукта		Ссылки на литературу
			цис-присоединения (R—R')	транс-присоединения (R—R')	
Орто-замещение					
CH ₃	Na + ROH	H	xx, 98—99, 97—99, 88, 72	? , 2—1, 3—1, 12, 28	4,5,6, 7,8
CH ₃	LiAlH ₄	H	82, 70, 69, 64, 60	18, 30, 31, 36, 40	9, 10, 11, 12
CH ₃	NaBH ₄ , CH ₃ OH	H	60		8
CH ₃	NaBH(CH ₃ O) ₃	H	69	31	9
CH ₃	NaBH ₄ , пиридин	H	70	30	9
CH ₃	LiAlH ₄ , AlBr ₃	H	56	44	9
CH ₃	KBH ₄	H	59—71	41—29	7, 11
CH ₃	KCN	CN	41	59	8
CH ₃	HCN	CN	80—75	20—25	13, 14
CH ₃	HC≡CH, KOH	C≡CH	69	31	14
CH ₃	HC≡CNa, NH ₃	C≡CH	60	40	13
CH ₃	HC≡CK, трет.-C ₄ H ₉ OH	C≡CH	51, 34, 23	49, 66, 77 (!)	15, 16, 17
CH ₃			60	40(!)	18
CH ₃	CH ₃ MgJ	CH ₃	25	75	19
C ₂ H ₅	Na + ROH	H	xx	?	20, 21
C ₃ H ₇	Na + ROH	H	xx	?	20, 22
изо-C ₃ H ₇	LiAlH ₄	H	69—57	31—43	11
изо-C ₃ H ₇	LiAlH ₄ , AlBr ₃	H	66—48	34—52	11
трет.-C ₄ H ₉	Na + ROH	H	85, xx	15, ?	11, 20
трет.-C ₄ H ₉	LiAlH ₄	H	51	49	23
C ₆ H ₁₁	Na + ROH	H	97, 81	3, 19	24, 11
C ₆ H ₁₁	LiAlH ₄	H	71—68	29—32	11
C ₆ H ₁₁	LiAlH ₄ , AlBr ₃	H	57—13	43—87	11
C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅ MgBr	C ₆ H ₅	один изомер (?)		25, 11, 20
C ₆ H ₅ CH ₂	LiAlH ₄	H	xx	+	24, 26
C ₆ H ₅ CH ₂	KBH ₄	H	xx	+	24
C ₆ H ₅ CH ₂	HC≡CNa, NH ₃	C≡CH	Два изомера		27
C ₆ H ₅	Na + ROH	H	100	0	24
C ₆ H ₅	KCN	CN	44—46 (!)	+	28
Пара-замещение					
CH ₃	Na + ROH	H	xx, 83	? , 17	4, 29, 8
CH ₃	LiAlH ₄	H	81, 79—81	19, 21—19, 25, 16	12, 30
			75, 84		8, 10
CH ₃	NaBH ₄ , CH ₃ OH	H	75	25	9
CH ₃	NaBH ₄ , пиридин	H	60	40	9
CH ₃	KBH ₄	H	65	35	8
CH ₃	HC≡CNa, NH ₃	C≡CH	один изомер (??)		31
CH ₃	C ₆ H ₅ MgBr	C ₆ H ₅	один изомер (??)		32
CH ₃ O	HC≡CK, трет.-C ₄ H ₉ OH	C≡CH	один изомер (??)		33
			один изомер (??)	27	не совпали после гидрирования
				60	
CH ₃ O	C ₂ H ₅ MgBr	C ₂ H ₅	один изомер (??)		33
изо-C ₃ H ₇	Na + ROH	H	xx	+	29, 34
изо-C ₃ H ₇	HC≡CNa, NH ₃	C≡CH	12 (?)	88 (?)	35
трет.-C ₄ H ₉	Na + ROH	H	xx	+	29
трет.-C ₄ H ₉	LiAlH ₄	H	91—93	9—7	30
трет.-C ₄ H ₉	HC≡CNa, NH ₃	C≡CH	86	14	35
трет.-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅ MgBr	C ₂ H ₅	27	73	36
C ₆ H ₁₁	Na + ROH	H	55	45	8
C ₆ H ₁₁	LiAlH ₄	H	43	57	8
C ₆ H ₁₁	KBH ₄	H	50	50	5

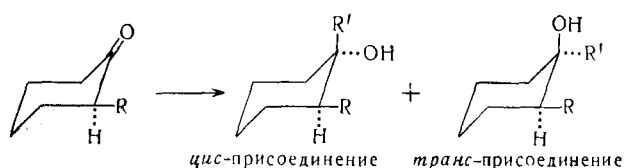
ТАБЛИЦА 1 (продолжение)

Исходящий заместитель	Реагент	Входящий заместитель, R'	Содержание в полученной смеси (в %) продукта		Ссылки на литературу
			цис-присоединения (R-R')	транс-присоединения (R-R')	
Мета-замещение					
CH ₃	Na + ROH	H	?, 20, 22	xx, 80, 78	4, 8, 37
CH ₃	LiAlH ₄	H	6—7, 8, 11, 15, 13	94—93, 92, 89	37, 9, 8
				85, 87	30, 10
CH ₃	LiAlH ₄ , AlBr ₃	H	6—7	94—93	11
CH ₃	KBH ₄	H	42	58	8
CH ₃	KCN	CN	25	75	33
CH ₃	HC≡CNa, NH ₃	C≡CH	15—25 (??)	85—75	39
CH ₃	C ₆ H ₅ C≡CH, KOH	C ₆ H ₅ C=C	один изомер (??)	95—97*	42, 43
CH ₃	C ₆ H ₅ C≡CMgBr	C ₆ H ₅ C=C			
CH ₃	CH ₃ MgI	CH ₃	60	40	38
гет.-C ₄ H ₉	LiAlH ₄	H	+	xx	40

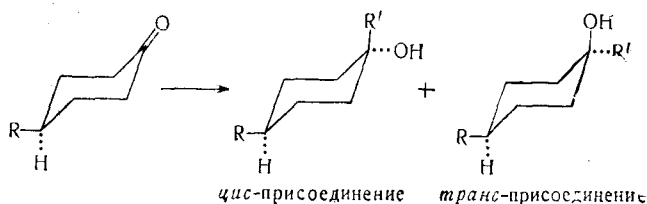
С другой стороны, показано¹⁹, что реакция Гриньяра протекает резко отлично в стереохимическом отношении и при этом в результирующей смеси преобладает (75%) *транс*-1,2-диметилциклогексанол (*транс*-присоединение):



Рассмотрение данных по восстановлению других 2-замещенных циклогексанонов показывает, что восстановление натрием^{11, 20—22, 24} и комплексными гидридами металлов^{11, 23, 24, 26} также приводит, главным образом, к *транс*-спиртам с *цис*-расположением имевшегося и входящего (H) заместителя:

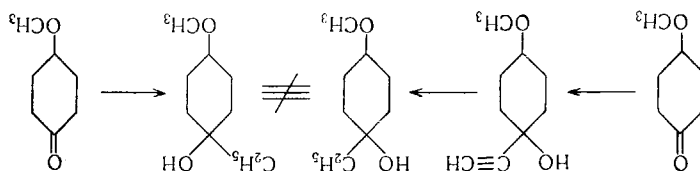


Аналогичное положение имеет место и в отношении 4-замещенных циклогексанонов. В этом ряду также восстановление кетонов натрием в спирте^{4, 8, 29, 34} и гидридами щелочных металлов^{5, 8—10, 12, 30} приводит к преобладанию *транс*-спирта с *цис*-расположением имевшегося и входящего (H) заместителя

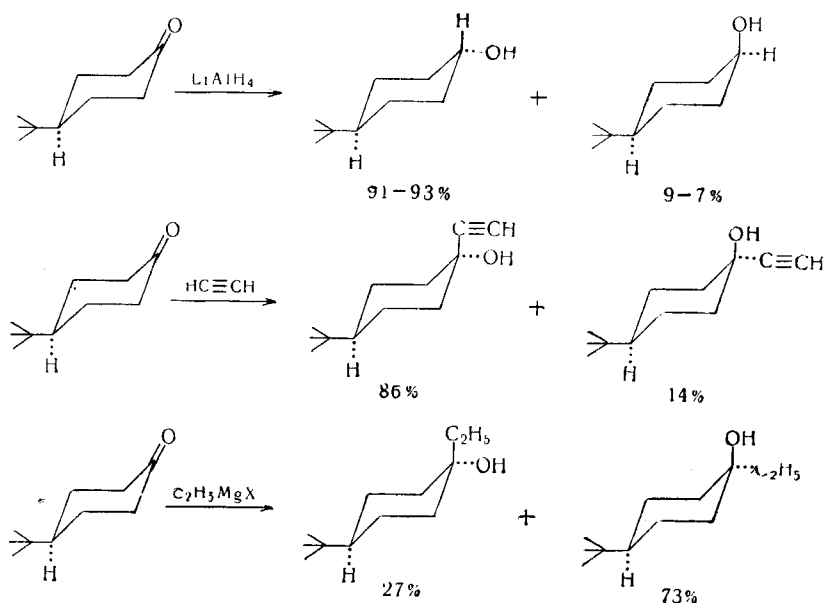


Сведения о стереохимии присоединения углеродсодержащих заместителей и в этом ряду чрезвычайно скудны.

Интересны данные, полученные Марвелом³³. При конденсации 4-метоксициклогексанона с ацетиленом в присутствии трет.-бутилата калия им получен, правда, с низким выходом (27%), один изомер 1-этинил-4-метоксициклогексанола, давший после гидрирования 1-этил-4-метоксициклогексанол. При действии на тот же кетон этилмагнийбромида с 63%-ным выходом образовывался другой стереоизомер 1-этил-4-метоксициклогексанола, отличный от первого. Однако конфигурация этих соединений не была им установлена:

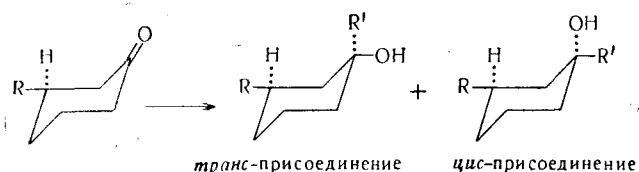


Более подробные сведения имеются относительно присоединения к 4-трет.-бутилциклогексанону. Этот кетон, как было показано⁴⁰, существует только в одной конформации, в которой трет.-бутильная группа занимает экваториальное положение. Сторк и Уайт указывают²⁹, что при восстановлении его натрием в спирте образуется почти исключительно продукт с аксиальным водородным атомом при C_1 , т. е. *транс*-4-трет.-бутилциклогексанол. Восстановление 4-трет.-бутилциклогексанона при помощи алюмогидрида лития приводит, по данным Элила и Ро³⁰ к смеси, содержащей 91—93% того же самого *транс*-спирта. Далее, Хеннион³⁶ в своей работе показал, что при конденсации кетона с ацетиленом натрия в жидком аммиаке образующаяся смесь ацетиленовых спиртов на 86% состоит из продукта, имеющего аксиальное расположение этильной группы. С другой стороны, реакция Гриньяра между этим кетоном и этилмагнийбромидом приводит к смеси, в которой значительно преобладает (73%) третичный спирт с экваториальным положением этильной группы, т. е. *транс*-1-этил-4-трет.-бутилциклогексанол³⁶:

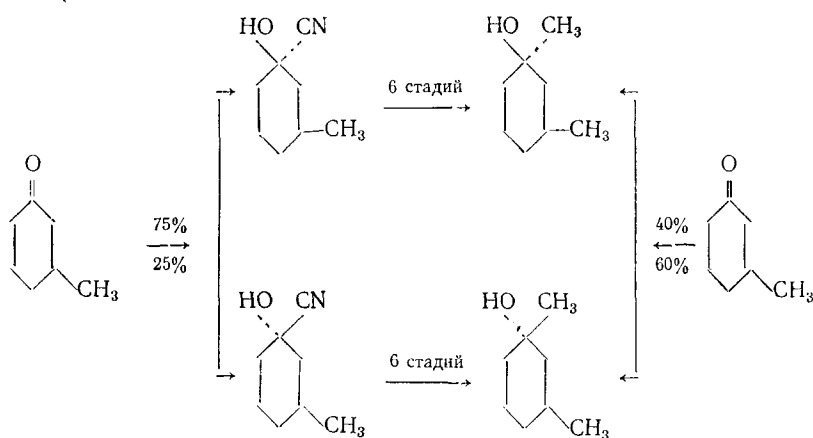


Таким образом, в данном случае как восстановление натрием в спирте или алюмогидридом лития, так и ацетиленовый синтез протекают преимущественно с одной и той же стороны двойной связи карбонильной группы, а реакция Гриньяра с противоположной.

Как было показано в 1952 г. Герингом и Серресом⁴¹, конфигурации, приписываемые ранее стереоизомерным 3-замещенным циклогексанолам, на самом деле являются противоположными. Таким образом, стереохимические результаты восстановления мета-замещенных циклогексанонов, приводимые ранними авторами, следует изменить на обратные. С учетом этого можно сделать вывод о том, что в этом случае восстановление как натрием и спиртом, так и комплексными гидридами металлов приводит главным образом к *цис*-спиртам (*транс*-присоединение):

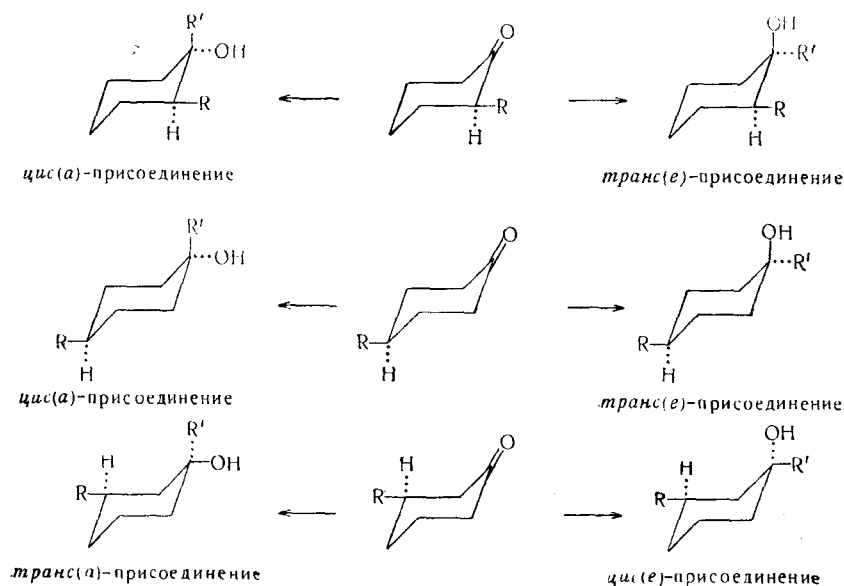


Ионич⁴² при конденсации 3-метилциклогексанона с фенилэтинил-магнийбромидом получил с 97%-ным выходом один из двух возможных фенилацетиленовых спиртов, в то время как Бертонд⁴³ при конденсации 3-метилциклогексанона с фенилацетиленом по методу Фаворского в присутствии едкого кали получил также с 95%-ным выходом, по-видимому, тот же самый изомер. Интересно, что 3-метилциклогексанон при действии ацетиленидмагнийбромидов также образует с выходом 93% только один гликоль⁴⁴. Изучение стереохимии циангидринного синтеза и реакции Гриньяра на примере 3-метилциклогексанона показало, что как и в случае 2-метилциклогексанона, обе реакции имеют противоположную пространственную направленность³⁸. При циангидринном синтезе образующаяся смесь состоит на 75% из *транс*-1-циано-3-метилциклогексанола (*транс*-присоединение) и на 25% из *цис*-соединения. Реакция же Гриньяра приводит к смеси, в которой содержится 60% *цис*-1,3-диметилциклогексанола (*цис*-присоединение) и 40% *транс*-1,3-диметилциклогексанола:

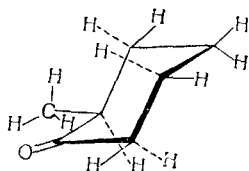


Все реакции присоединения к карбонильной группе монозамещенных циклогексанонов можно условно разделить на две группы, из которых первая включает реакции (восстановление натрием и комплексными гидридами металлов, циангидринный и ацетиленовый синтезы), обычно протекающие с пространственной направленностью одного и того же знака (преимущественно *цис*-присоединение в случае 2- и 4-за-

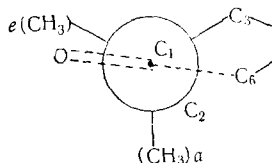
местителей, и *транс*-присоединение в случае 3-заместителей), а вторая включает реакцию Гриньяра, показывающую обычно противоположную пространственную избирательность (преимущественное *транс*-присоединение с 2- и 4-замещенными кетонами и *цис*-присоединение с 3-замещенными кетонами). Для разрешения вопроса о пространственной направленности рассматриваемых реакций большое значение имеет установление конформации заместителей в молекуле исходного циклического кетона. Поскольку стереохимия протекания реакций с трет.-бутильзамещенными циклогексанонами, имеющими заместитель фиксированным в экваториальном положении, укладывается в такую схему, то становится очевидным, что для реакций первой группы преобладающим является присоединение входящего в молекулу заместителя (H, CN, $C\equiv CH$) в аксиальное положение. В случае же реакции Гриньяра преобладает вхождение заместителя в экваториальное положение³⁸:



В случае иных заместителей, имеющих меньший объем, чем третичный бутил, особенно в орто-положении к карбонильной группе, теоретически может быть предложено две конформации, имеющие кресловидную форму циклогексанового кольца и отличающиеся экваториальным или аксиальным положением заместителя. Реальная конформация молекулы 2-метилциклогексанона подробно изучена Ромерсом⁴⁵ при помощи дифракции электронов. Им было найдено, что в паровой фазе этот кетон существует в виде кресловидной молекулы, не имеющей, однако, оси симметрии третьего порядка ввиду искажения валентного угла при C_1 . В то же время, по данным Ромерса, валентные углы при остальных атомах углерода остаются в пределах $109,5^\circ \pm 2,5^\circ$, а C—C- и C—H-связи имеют длину $1,54 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$ и $1,09 \text{ \AA} \pm 0,02 \text{ \AA}$ соответственно. Угол между C—C-связями при C_1 составляет $117 \pm 3^\circ$, а углы между C—C- и C—O-связями — $121,5^\circ \pm 1,5^\circ$:



Метильная группа занимает исключительно или почти исключительно экваториальное положение, отклоняющееся, однако, от обычного. Геометрический расчет показывает, что проекционный валентный угол между метильной группой и карбонильной двойной связью составляет при этом всего 15° (105° при аксиальном положении метильной группы) ⁴⁶:



Таким образом, экваториальный орто-заместитель имеет по отношению к карбонильному кислороду скорее заслоненное положение, чем скошенное, существующее в недеформированной молекуле циклогексана. Исследования спектров комбинационного рассеяния света метилциклогексанонов также показывают, что метильная группа в орто-, мета- и пара-метилциклогексанонах находится предпочтительно в экваториальном положении. Это является еще одним подтверждением того, что *цис*-присоединение к орто-замещенным кетонам протекает путем аксиального вхождения заместителя, а *транс*-присоединение — путем вхождения заместителя в экваториальное положение. Несомненно, однако, что кетон может частично вступать в реакцию не только в преимущественной конформации с экваториальным заместителем, но и в дополнительной (с аксиальным расположением заместителя) чем, возможно, частично объясняется неполная пространственная избирательность.

2. ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ЦИКЛОГЕКСАНОНЫ (см. табл. 2)

При переходе к ди- и трициклическим дизамещенным кетонам с более жестко закрепленными кольцами становятся гораздо яснее конформационные закономерности присоединения по карбонильной двойной связи. Стереохимия реакций присоединения к таким кетонам с циклогексановым кольцом сохраняет в общих чертах те же тенденции, что и в случае монозамещенных циклогексанонов. Так же как и там, эти кетоны при восстановлении их натрием и спиртом образуют главным образом спирты с экваториальным расположением гидроксильной группы ^{11, 47–49, 54, 55}. То же явление можно отметить и в отношении восстановления при помощи алюмогидрида лития ^{11–12, 50}. Однако восстановление при помощи борогидрида натрия в ряде случаев приводит к преимущественному образованию спиртов с аксиальной гидроксильной группой (экваториальное присоединение водорода). Так, если, по данным Нойса и Деннея ¹², при восстановлении ментона алюмогидридом лития в образующейся смеси резко (71%) преобладает ментол, то Даубен, Фонкен и Нойс обнаружили ⁹, что в смеси спиртов, полученных при помощи борогидрида натрия преобладает уже неоментол (51%):

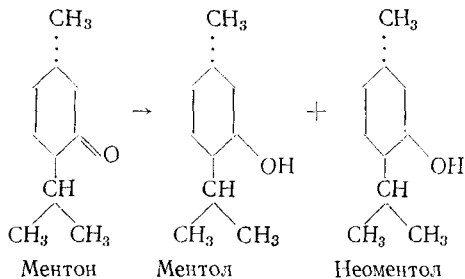
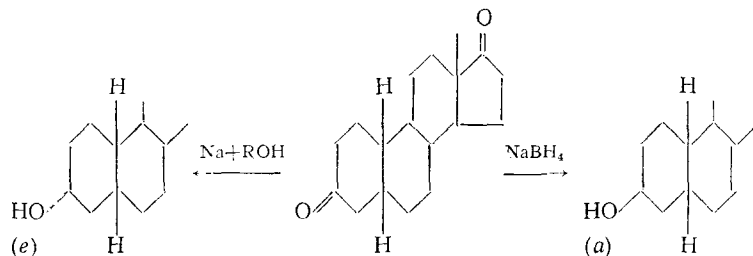


ТАБЛИЦА 2

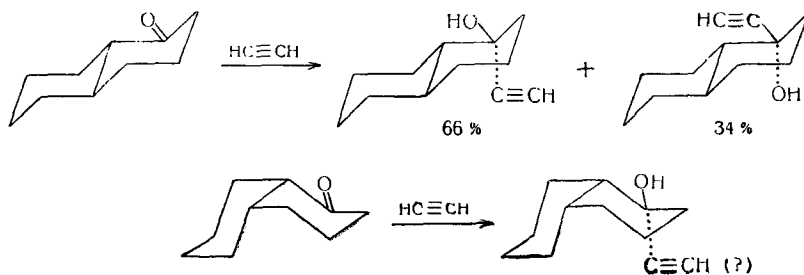
Пространственная направленность реакций присоединения к дизамещенным циклогексанолам

Кетон	Реагент	R'	Содержание в полученной смеси, %		Ссылки на литературу
			R'-формы	R'-формы	
2,2-замещение					
2β-Метилциклогексанол-2-он-1	Na + ROH	H	100*	0	47
2β-Этилциклогексанол-2-он-1	Na + ROH	H	70	30	47
2,6-замещение					
2β, 6β-Диметилциклогексанон-1	Na + ROH	H	100*	0	48
2β, 6β-Диметилциклогексанон-1	Na во влажном эфире	H	xx	+	48
2,5-замещение					
Ментон (2α, 5β)	LiAlH ₄	H	71	29	12
Ментон	NaBH ₄	H	49	51	9
2α-Метил-5β-изопропилциклогексанон-1	C ₆ H ₅ C≡CMgBr	C ₆ H ₅ C≡C	Один изомер (??)	не совпали после гидрирования	39
2α-Метил-5β-изопропилциклогексанон-1	C ₆ H ₅ CH=CHMgBr	C ₆ H ₅ CH=CH	Один изомер (??)		
2,3-замещение					
9β-Транс-декалон-1	Na + ROH	H	xx	0	49
3-Этиленкеталь-dl-18-нор-Δ ⁵ -D-гомо-18-андростендион-3, 17a	LiAlH ₄	H	x(17a)	+	50
9β-Транс-декалон-1	HC≡CNa, NH ₃	HC≡C	66	33	51
9β-Цис-декалон-1	LiAlH ₄	H	90	10	11
9β-Цис-декалон-1	HC≡CNa, NH ₃	HC≡C	60*	0	51
3,4-замещение					
9β-Транс-декалон-2	Na + ROH	H	99*	0	49
19-Норандростанол-17β-он-3	NaBH ₄	H	85*(3a)	0	52
17α-Метил-19-норандростанол-17β-он-3	NaBH ₄	H	95*(3a)	0	52
17α-Винил-19-норандростанол-17β-он-3	NaBH ₄	H	95*(3a)	0	52
17α-Этил-19-норандростанол-17β-он-3	NaBH ₄	H	67*(3a)	0	52
9β-Транс-декалон-2	HC≡CK	HC≡C	один изомер (??)		53
трет.-C ₅ H ₁₁ OH					
9β-Цис-декалон-2	Na + ROH	H	68	32	11
5β, 10β-Эстрандион-3, 17	Na + ROH	H	0	+(3a)	54
17α-Этил-5α, 10α-эстранол-17β-он-3	Na + ROH	H	0	+(3a)	55
9β-Цис-декалон-2	LiAlH ₄	H	90	10	11
5β, 10β-Эстрандион-3, 17	NaBH ₄	H	+(3e)	0	54
17α-Метил-5α, 10α-эстранол-17β-он-3	NaBH ₄	H	+(3e)	0	55

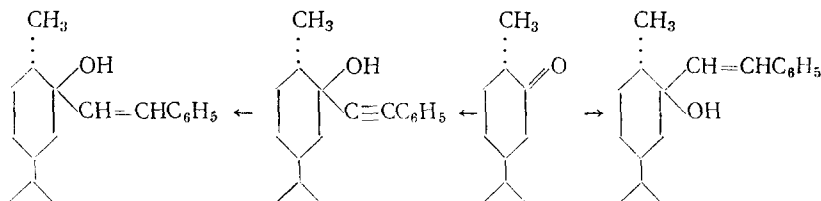
Рапала и Фаркас после восстановления 5 β , 10 β -эстрандиона-3, 17⁵⁴ и 17 α -метил-5 α , 10 α -эстранол-17 β -она-3⁵⁵ при помощи натрия в пропиловом спирте выделили только продукты с экваториальной 3-гидроксильной группой, в то время как при восстановлении тех же кетонов борогидридом натрия им удалось выделить только продукты с аксиальным гидроксидом в положении 3^{55, 54}:



Ацетиленовый синтез на основе декалонов-1 показывает интересные различия в ряду *цис*- и *транс*-соединений. Если *транс*-декалон взаимодействует с ацетиленом с образованием обоих стереоизомерных спиртов, причем преобладает изомер с аксиальной этинильной группой, то из *цис*-декалона-1 получается один изомер, по-видимому, также имеющий этинильную группу в аксиальном положении⁵¹:



Рупе и Камбли³⁹ показали, что конденсации *транс*-2-метилизопропилциклогексанона с магнийбромфенилэтином и магнийбромстирилом приводят к продуктам с различным пространственным строением, однако их конфигурация не была установлена:

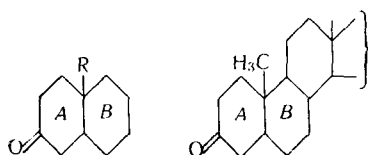


3. ТРИЗАМЕЩЕННЫЕ ЦИКЛОГЕКСАНОНЫ (см. табл. 3, 4)

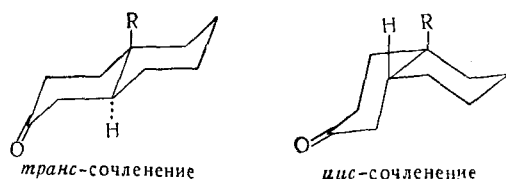
В противоположность моно- и дизамещенным циклогексанонам, данные по стереохимии реакций с три- и более замещенными циклогексанонами относятся почти исключительно к жестким системам. Это обуславливает возможность получения на таких системах более четких данных о составе смесей, особенно при получении вторичных спиртов, изомеризация которых протекает в этом случае в меньшей степени. С другой стороны, большая жесткость этих систем сопряжена с появлением дополнительных факторов, влияющих или могущих влиять на пространственную направленность реакций. Ввиду этого выделение тех

или иных причин, лежащих в основе наблюдаемой пространственной направленности, становится значительно более сложным.

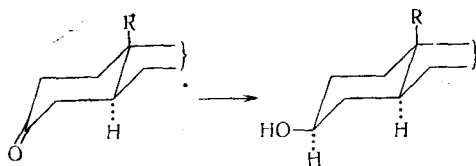
Наибольшее число данных о стереохимии присоединения к карбонильной группе тризамещенных циклогексанонов относится к 3,4,4-тризамещенным соединениям — 10-замещенным декалонам-2 и 3-кетостероидам:



Оба типа кетонов относятся к ангулярнозамещенным декалиновым системам и могут существовать с *транс*- и *цис*-сочленением колец *A* и *B*, соответственно чему и могут быть разбиты на два типа:



Сравнивая результаты реакций присоединения к карбонильной группе 3,4,4-тризамещенных циклогексанонов, можно заметить определенное сходство со стереохимическими результатами реакций моно- и ди-замещенных циклогексанонов. Так, в рассматриваемом ряду, так же как и в предыдущих случаях реакции восстановления, за немногими исключениями протекают с присоединением водородного атома, главным образом в аксиальное положение:



Наиболее подробно изученным объектом здесь является холестерон-3. Для этого кетона, правда, нет данных по восстановлению натрием и спиртом, однако восстановление его алюмогидридом лития приводит к смеси, содержащей, по данным разных авторов^{66–68}, от 96 до 88% холестеранола-3 β . В то же время применение борогидрида натрия показывает несколько меньшую избирательность, приводя к 86–85% 3 β -спирта^{67, 68}. Чрезвычайно интересно, что при реакции метилмагниййодида с этим же кетоном образуется, преимущественно (хотя и с небольшим избытком), 3 β -метилхолестанол-3 α (57–60%)^{77, 78}, т. е. продукт экваториального присоединения метильной группы:

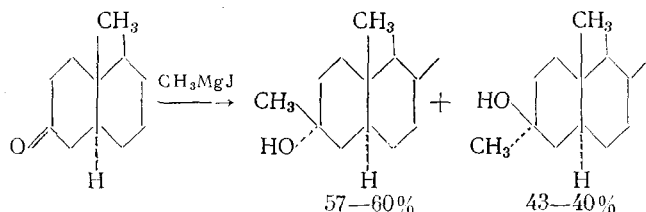


ТАБЛИЦА 3

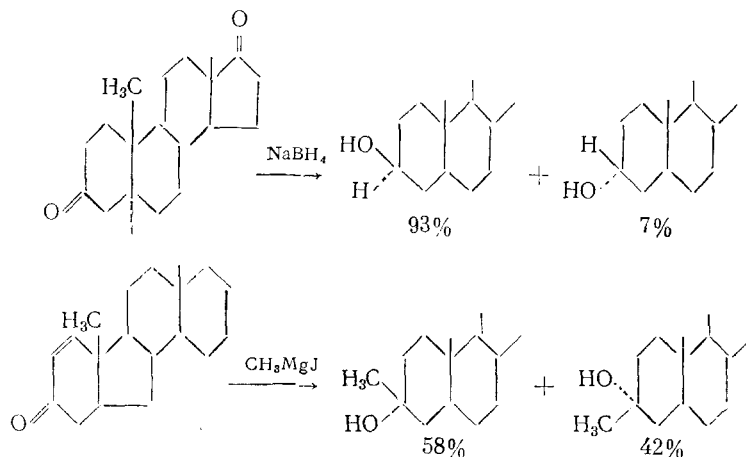
Пространственная направленность реакций присоединения к 3,4,4-тризамещенным циклогексанонам

Кетон	Реагент	R'	Содержание в полученной смеси, %		Ссылки на литературу
			R'α-формы	R'β-формы	
10β-метил- <i>транс</i> -декалон-2	LiAlH ₄	H	75*(a), 63(a)	?, 0	56, 57
Мезилат-10β-оксиметил- <i>транс</i> -декалон-2	LiAlH ₄	H	>48*(a)	?	58
Мезилат-10β-оксиметил- <i>транс</i> -декалон-2	NaBH ₄	H	99*(a)	0	58
10β-Карбокси- <i>транс</i> -декалон-2	NaBH ₄ /NaOH	H	69*(a)	0	58
10β-Карбэтокси- <i>транс</i> -декалон-2	NaBH ₄	H	90*(a)	0	59
5β-Этинил-10β-метил- <i>транс</i> -декалол-5α-он-2	NaBH ₄	H	88*(a)	0	60
5β-Винил-10β-метил- <i>транс</i> -декалол-5α-он-2	NaBH ₄	H	83*(a)	0	60
5β-Этил-10β-метил- <i>транс</i> -декалол-5α-он-2	NaBH ₄	H	66*(a)	0	60
1-Метокси-8-кето-10a, β-метил-4b, 5, 6, 6aα, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b, 11, 12-додекагидрохризен	LiAlH ₄	H	82*(a)	0	61
1-Метокси-8-кето-10a, β-метил-4b, α-5, 6, 6aα, 7, 8, 9, 10, 10a, 10b α, 11, 12-додекагидрохризен	LiAlH ₄	H	86*(a)	0	62
1-Метокси-8-кето-10a, β-метил-5, 6, 6aα, 7, 8, 9, 10, 10a, 11, 12-декагидрохризен	LiAlH ₄	H	76*(a)	0	62
3, 6-Дикетоаллохолановая кислота	Na+ROH	H	74*(3a)	0	63
2-Кето-6α-оксихолановая кислота	Na+ROH	H	40*(a)	0	63
Аллопрегнантрион-3, 11, 20	LiAlH ₄	H	75*(3a)	0	64
21-Ацетат аллопрегнандиол-17α, 21-трион-3, 11, 20	LiAlH ₄	H	63*(3a)	0	65
Холестанон-3	LiAlH ₄	H	96, 87, 88(a)	4, 13, 12(e)	66, 67, 68
14-Метилхолестанон-3	LiAlH ₄	H	+ (a)	0	69
22a, 5α-Спиростандион-3, 6	LiAlH ₄	H	58*(3a)	0	70
Соланиданон-3-аль-18	LiAlH ₄	H	+ (3a)	0	71
Андростандион-3, 17	NaBH ₄ в CH ₃ OH	H	71*(3a)	0	72
Андростандион-3, 17	NaBH ₄ в пиридине	H	93(3a)	7(3e)	72
Аллопрегнандион-3, 20	NaBH ₄	H	86, 76(3a)	14, 0	73, 74
Аллопрегнантрион-3, 11, 20	NaBH ₄	H	87(3a)	13	73
Метилловый эфир 3-кетозтиановой к-ты	NaBH ₄	H	+ (a)	0	75
Холестанон-3	NaBH ₄	H	86, 85(a)	14, 15(e)	67, 68
Андростанон-3	CH ₃ MgJ	CH ₃	42(a)	58(e)	76
Холестанон-3	CH ₃ MgJ	CH ₃	40, 43(a)	60, 57(e)	77, 78

10β-Метил-*цис*-декалон-2
 10β-Метил-*цис*-декалон-2
 5α-Этинил-10β-метил-*цис*-декалол-5β-он-2
 10β-Оксиметил-*цис*-декалон-2
 Тозилат 10β-оксиметил-*цис*-декалон-2
 1-Метокси-8-кето-10α,β-метил-5,6,6а,β 7,8,9,10,10а,11,12-декагидрохризен
 1-Метокси-8-кето-10α β-метил-4а β,5,6,6а β,7,8,9,10,10а,10b β,11,12-додекагидрохризен
 Триметилловый эфир 3-кетотрибиллиановой кислоты
 Прегнантрион-3,16,20
 17-Этиленкеталь тестандиона-3,17
 20-Этиленкеталь прегнандиона-3,20
 Метилловый эфир 3-кето-Δ⁷-биснорхоленовой к-ты
 Метилловый эфир 3-кетобиснорхолановой к-ты
 Метилловый эфир 3,11-дикетобиснорхолановой к-ты
 Литохолевая кислота
 Метилловый эфир 9α,11α-оксидо-3-кетолитохолановой к-ты
 Копростанон-3
 Δ²²-Копроэргостенон-3
 22-Изоспиростанон-3
 Δ⁷-22а-Спиростенон-3
 Δ^{7,9(11)}-22-Изоспироадиенон-3
 22-Изоспироадион-3,11
 5β-Спиростанон-3-овая-27 кислота
 Тестандион-3,17
 Тестандион-3,17
 Ацетат тестанол-17β-она-3
 Прегнандион-3,20
 Ацетат прегнанол-11α-диона-3,20
 24-Ацетат прегнантриол-11β,17α,21-диона-3,20
 Прегнантрион-3,11,20
 Прегнантрион-3,11,20
 Прегнанол-17α-трион-3,11,20
 Копростанон-3
 3,11-Дикетохолановая кислота
 Дигитоксигенон
 Сарсапогенон

Na+ROH	H	0	79* (a)	79
LiAlH ₄	H	100* (e)	0	79
NaBH ₄	H	57(e)	43(a)	60
NaBH ₄	H	50(e)	0	59
NaBH ₄	H	19(e)	81(a)	56
LiAlH ₄	H	0	76* (a)	62
LiAlH ₄	H	0	62* (a)	62
NaBH ₄	H	0	50* (a)	80
Na+ROH	H	0	+ (a)	81
LiAlH ₄	H	0	+ (a)	82
LiAlH ₄	H	0	82* (a)	82
LiAlH ₄	H	0	32* (a)	82
LiAlH ₄	H	0	74* (a)	82
LiAlH ₄	H	0	+ (3a)	82
LiAlH ₄	H	0	95* (a)	83
LiAlH ₄	H	0	80* (a)	84
LiAlH ₄	H	4,8,7(e)	96,92,93(a)	66,67,68
LiAlH ₄	H	0	+ (a)	82
LiAlH ₄	H	0	+ (a)	85
LiAlH ₄	H	0	90* (a)	86
LiAlH ₄	H	0	69* (a)	87
LiAlH ₄	H	0	63* (3a)	88
LiAlH ₄	H	0	83* (a)	89
NaBH ₄ в CH ₃ OH	H	20(3e)	80(3a)	72
NaBH ₄ в пиридине	H	0	43* (3a)	72
NaBH ₄	H	17(3e)	83(3a)	72
NaBH ₄	H	15, ?	85, 63* (3a)	73, 74
NaBH ₄	H	?	63* (3a)	74
NaBH ₄	H	0	30* (3a)	73
NaBH ₄ в C ₂ H ₅ OH	H	?	61* (3a)	74
NaBH ₄ в пиридине	H	0	+ , 82* (3a)	91, 74
NaBH ₄	H	0, ?	78*, 63* (3a)	91, 74
NaBH ₄	H	17, 13(e)	83, 87(a)	67, 68
NaBH ₄ , NaOH	H	12(e)	88(a)	92
NaBH ₄	H	+	72(a)	93
CH ₃ MgI	CH ₃	один изомер	(?) 100*	94

Подобная же картина наблюдается и на других кетонах рассматриваемого ряда. Так, андростандион-3,17 при восстановлении борогидридом натрия образует⁷² с выходом 93% андростандиол-3 β ,17, причем 3 α -изомер обнаруживается в очень небольшом количестве, в то время как андростанон-3 совершенно аналогично холестерону-3 при действии метилмагниййодида дает смесь, содержащую 58% 3 β -метиландростанол-3 α ⁷⁶:



Такая направленность уже была отмечена в ряду монозамещенных циклогексанонов, где, как указывалось, реакция Гриньяра протекает с противоположной пространственной избирательностью нежели восстановление или ацетиленовый синтез.

Направленность восстановления кетонов (аксиальное присоединение водорода) сохраняется в ряду 3,4,4-замещенных циклогексанонов и в случае *цис*-сочленения колец А и В. Исключением является только случай восстановления 10 β -метил- и 10 β -оксиметил-*цис*-декалонов-2 алюмогидридом лития и борогидридом натрия^{60, 79}, результаты которого (преимущественное экваториальное присоединение водорода) совпадают с результатами восстановления *цис*-декалонов-2. Эти данные пока еще не нашли своего объяснения. Имеется очень мало достоверных данных по количественному определению соотношения изомеров в продуктах реакций присоединения к 3,4,4-тризамещенным циклогексанонам. Большинство авторов ограничивается приведением количества одного выделенного изомера, причем подчас выход его составляет менее 50% от теоретического. Дальнейшие данные о составе полученного продукта реакции, как правило, не приводятся. Однако немногие результаты точного разделения смесей (холестанон-3^{66-68, 77, 78}, андростанон-3⁷⁶, копростанон-3⁶⁶⁻⁶⁸, тестандион-3,17⁷² и 3,11-дикетохолоановая кислота⁹²) указывает на то, что, по-видимому, восстановление перечисленных кетонов алюмогидридом лития протекает несколько более избирательно (96—87% одного изомера), чем восстановление борогидридом натрия (88—80% того же изомера).

Очень интересно сравнение данных по стереохимии реакций присоединения к 2,2,3-тризамещенным циклогексанонам. Этот ряд кетонов представлен 1-кетостероидами и 17 α -кето-*D*-гомостероидами. Восстановление холестерона-1 натрием и спиртом приводит главным образом к спиртам с экваториальной гидроксильной группой (91—64%)⁹⁵⁻⁹⁶, также как восстановление 17 α -кето-*D*-гомостероидов борогидридом натрия (94%)⁹⁷. Однако, по данным Хенбеста⁹⁶, восстановление холестерона-1 алюмогидридом лития ведет к избытку холестерола-1 α с аксиальной гидроксильной группой.

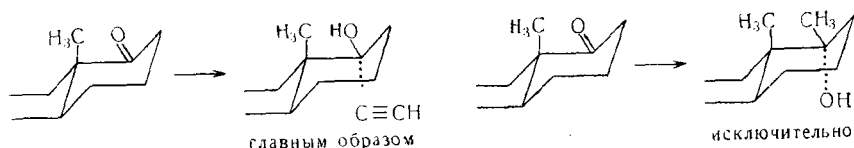
ТАБЛИЦА 4

Пространственная направленность реакций присоединения к различным тризамещенным циклогексанонам

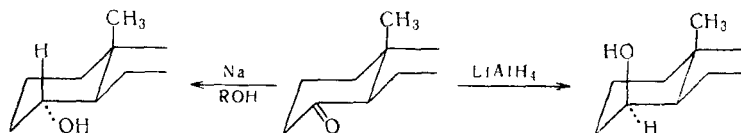
Кетон	Реагент	R'	Содержание в полученной смеси, %		Ссылки на литературу
			R'α-формы	R'β-формы	
2,2,3-замещение					
Холестанон-1	Na+C ₂ H ₅ OH	H	64 (a)	36 (e)	95
Холестанон-1	Na+n-C ₃ H ₇ OH	H	91 (a)	9 (e)	96
Ацетат D-гомотестанол-3α-диона-11,17a	LiAlH ₄	H	+ (17aa)	0	97
Холестанон-1	LiAlH ₄	H	35 (a)	65 (e)	96
Ацетат D-гомотестанол-3α-диона-11,17a	NaBH ₄	H	94 (17aa)	6 (17ae)	97
Ацетат D-гомозпиандростенона	NaBH ₄	H	85 * (17aa)	0	98
Δ ⁵ -D-гомоандростенол-3β-он-17a	HC≡CH	C≡H	x (17aa)	+ (17ae)	99
D-гомотестанол-3α-дион-11,17a	HC≡CK, тр.-C ₄ H ₉ OH	C≡H	86 (17aa)	14 (17ae)	100
Ацетат D-гомотестандиол-3α, 11β-она-17a	HC≡CK, тр.-C ₄ H ₉ OH	C≡H	50 * (17aa)	0	100
3,11-диацетат D-гомотестандиол-3α, 11α-она-17a	HC≡CK, тр.-C ₄ H ₉ OH	C≡H	85 * (17aa)	0	100
D-гомоандростенол-3-он-17a	CH ₃ MJ	CH ₃	0	90 * (17ae)	101
3-Ацетат D-гомотестанол-3α-диона-11,17a	CH ₃ MJ	CH ₃	0	65 * (17ae)	100
3,3,4-замещение					
Холестанон-2	Na+ROH	H	0	+ (a)	102
Холестанон-2	LiAlH ₄	H	58 (e)	42 (a)	103
Холестанон-2	NaBH ₄	H	82 (e)	18 (a)	103
2,3,3-замещение					
Холестанон-4	Na+ROH	H	0	+ (a)	104
Холестанон-4	LiAlH ₄	H	92 (e)	8 (a)	105
3,4,5-замещение					
1α-Метил-19-норандростанол-17β-он-3	NaBH ₄	H	70 * (3a)	0	52
2,4,5-замещение					
Цис-9β,10β-декалол-2α-он-3	LiAlH ₄	H	27	73 (e)	106
Ацетат цис-9β,10β-декалол-2β-она-3	LiAlH ₄	H	30	70 (e)	106

Работами Додсона с сотрудниками⁹⁹ и Клинтона с сотрудниками¹⁰⁰ показано, что присоединение ацетилена к 17 α -кето-*D*-гомостероидам происходит главным образом с образованием аксиальной этинильной группы (86%), в то время как реактив Гриньяра присоединяется исключительно в экваториальное положение^{100, 101}. Исключительно аксиальное присоединение происходит, по-видимому, и в ацетиленовом синтезе с 10 β -метил-6-метокси- Δ^6 -*цис*-окталоном-1¹⁰⁷.

Таким образом, в данном случае расхождение в направленности этих двух реакций больше, чем в случае 4-трет.-бутилциклогексанона и 3-кетостероидов:



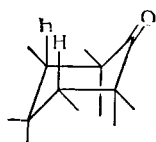
3,3,4- и 2,3,3-тризамещенные циклогексаноны типа холестерона-2 и холестерона-4 резко отличаются по направленности реакций присоединения к ним. И в том и в другом случае только восстановление кетогруппы натрием и спиртом приводит к образованию спиртов с экваториальной гидроксильной группой^{102–104}. Восстановление же этих кетонов как алюмогидридом лития^{103, 105}, так и борогидридом натрия¹⁰³, протекает в большей степени с присоединением водорода в экваториальное положение:



Такой резкий сдвиг в направленности реакций может быть объяснен только наличием аксиальной метильной группы в мета-положении к карбонилу, что вызывает сильное экранирование подхода реагента с одной стороны. Однако на направленности действия натрия и спирта эти пространственные затруднения, по-видимому, не сказываются, так как хотя количественных данных в литературе не имеется, однако из продуктов восстановления выделен только один изомер с экваториальной гидроксильной группой^{102, 104}.

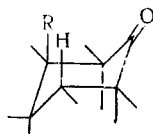
4. ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫЕ ЦИКЛОГЕКСАНОНЫ (см. табл. 5)

Относительно пространственной избирательности реакций присоединения к карбонильной группе кетоны ряда тетразамещенного циклогексана можно разбить на две группы, реакции которых в общих чертах соответствуют уже описанным. К первой будут относиться соединения, не имеющие в мета-положении к карбонильной группе других аксиальных заместителей, кроме водородных атомов, т. е. тетразамещенные циклогексаноны, незамещенные и монозамещенные в положении 3 и 5. Направленность реакций присоединения к карбонильной группе таких кетонов в общих чертах совпадает с направленностью присоединения к карбонильной группе моно-, ди- и тризамещенных циклогексанонов, исключая 2,3,3- и 3,3,4-тризамещенные циклогексаноны. Вторая группа, соответствующая этим последним, включает тетразамещенные циклогексаноны, имеющие в 3 или 5 положениях геминальное замещение. Рассмотрение имеющегося фактического материала подтверждает закономерность подобного деления:



1 группа

2, 2, 3, 4-замещение
2, 3, 4, 5-замещение
2, 4, 4, 5-замещение
2, 3, 4, 4-замещение

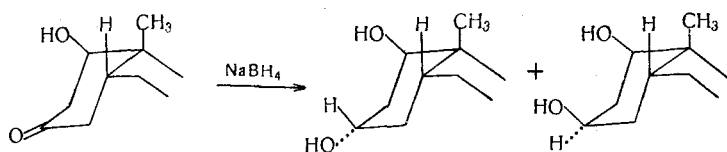


2 группа

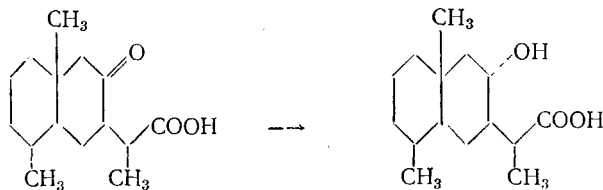
2, 3, 3, 4-замещение
2, 4, 5, 5-замещение
2, 2, 5, 5-замещение

Так, кетоны первой группы (2,3,4,5-; 2,4,4,5- и 2,3,4,4-замещение) при восстановлении натрием и спиртом и комплексными гидридами металлов дают, как правило, преимущественно спирты с экваториальным положением гидроксильной группы, причем избирательность реакции, по всей видимости, несколько выше для восстановления алюмогидридом лития^{109-111, 114-116, 119} и снижается при употреблении борогидрида натрия^{108, 112, 113}.

Очень интересным примером, служащим как бы связующим звеном между первой и второй группами, является случай восстановления при помощи борогидрида натрия метилового эфира 1β-окси-3-кетозетиановой кислоты (3,4,4,5-замещение), описанный Шлегелем и Таммом¹²¹. В этом соединении имеется аксиальный заместитель и в мета-положении к карбонильной группе — 1β-гидроксильная группа. Однако гидроксильная группа обладает, как известно, меньшим объемом нежели метильная и поэтому экранирует одну сторону карбонильной группы существенно меньше, чем аксиальная мета-метильная группа. В силу этого восстановление метилового эфира 1β-окси-3-кетозетиановой кислоты борогидридом натрия приводит к смеси, состоящей из равных количеств обоих изомеров:



Тетразамещенные кетоны, относящиеся ко второй группе, при всех методах восстановления, кроме восстановления натрием и спиртом^{122, 123, 125}, образуют главным образом или исключительно спирты с аксиальным расположением гидроксильной группы^{123, 124, 126, 127}. Однако на примере 7-кетотетрагидроалантолановой кислоты, образующей при восстановлении натрием и изопропиловым спиртом соответствующий α-спирт с 75%-ным выходом¹²⁵:



7-Кетотетрагидроалантолановая к-та

7α-Окситетрагидроалантолановая к-та

и фриделина, который в этих условиях дает с 50—75%-ным выходом фриделанол-3β^{122, 123}, видно, что восстановление натрием и спиртом протекает с той же пространственной направленностью, которая наблюдается у менее замещенных кетонов. Возможно, это объясняется проявлением полярного влияния карбоксильной группы.

ТАБЛИЦА 5

Пространственная направленность реакций присоединения к тетразамещенным циклогексанонам

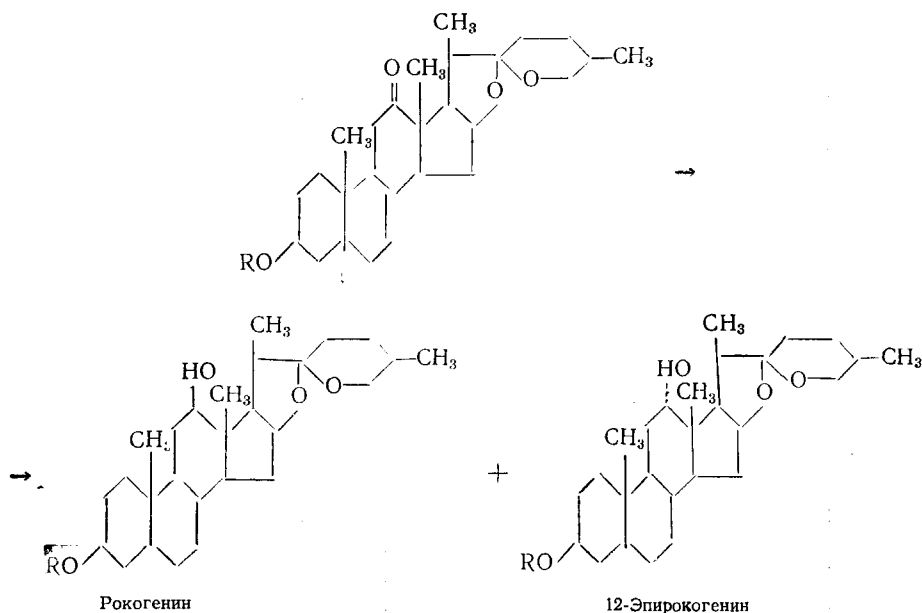
Кетон	Реагент	R'	Содержание в получ. смеси в %		Ссылки на литературу
			R'α-формы	R'β-формы	
2,2,3,4-замещение					
4,4-Диметил-19-норандростанол-17β-он-3	NaBH ₄	H	78 *(4a)	0	108
4,4,17α-Триметил-19-норандростанол-17β-он-3	NaBH ₄		80* (4a)	0	108
2,2,4,5-замещение					
2,2,17α-Триметил-19-норандростанол-17β-он-3	NaBH ₄	H	90 *(a)	0	108
2,4,4,5-замещение					
Ацетат 5α, 22а-спиростанол-2α-она-3	LiAlH ₄	H	81 *(a)	0	109
Ацетат 5α, 22а-спиростанол-2β-она-3	LiAlH ₄	H	58 *(a)	0	109
2α-Бромхолестанон-3	LiAlH ₄	H	87 *(a)	0	110
2α-Метилхолестанон-3	LiAlH ₄	H	87 *(a)	0	111
2α-Бромхолестанон-3	NaBH ₄	H	68,61 (a)	32,39	112, 113
2β-Метилкопростанон	LiAlH ₄	H	0	82 *(a)	111
2,3,4,4-замещение					
α-Метил-Δ ⁷ -холестенон-3	Na+ROH	H	83 *(a)	0	114
4α-Метилхолестанон-3	LiAlH ₄	H	87 *(a)	0	111
4α-Метилстигмастанон-3	LiAlH ₄	H	81 *(a)	0	115
4α-Метил-Δ ⁷ -холестенон-3	LiAlH ₄	H	85 *, 62 *(a)	0	114, 116
3-Кето-5α-, 11α (H), 4α, 6β (H)-эдесманолид-6,13	KBH ₄	H	78 *(3a)	0	117
1α (2'α-оксизтил)-7,7,10β-триметил-транс-декалон-2	CH ₃ MJ	CH ₃	52 (2a?)	48 (2e?)	118
4β-Метилкопростанон-3	LiAlH ₄	H	0	46 *(a)	111
3-Кето-11α (H), 4β,5β,6β(H)-эдесманолид-6,13	KBH ₄	H	0	76 *(3a)	117
6α-Окси-3-кето-4α (H), 5β (H)-эдесмановая кислота	KBH ₄ , КОН	H	66 (3e)	0	117

1-Метокси-8β-оксн-11-кето-10α β-метил-4bβ, 5, 6, 6а, α-7, 8, 9, 10, 10а, 10bβ, 11, 12-додекагидрохризен	2, 3, 4, 5-замещение	LiAlH ₄	H	0	83 * (11a)	119
Бензоат 1, 1, 4, 6α, 10β-тетраметил-транс-декалол-2β-она-5	2, 2, 3, 6-замещение	CH≡CNa, NH ₃	C≡CH	92 * (5a)	0	120
Метилловый эфир 1β-оксн-3-кетостигмановой кислоты	3, 4, 4, 5-замещение	NaBH ₄	H	50 (a)	50 (3e)	121
Фриделин	2, 3, 3, 4-замещение	Na+ROH	H	0	75 *, 50 * (a)	122, 123
Фриделин		LiAlH ₄	H	+	0	123
Тозилат холестеранол-3β-она-2	2, 4, 5, 5-замещение	NaBH ₄	H	0	90 * (e)	124
Ацетат холестеранол-3β-она-2		NaBH ₄	H	0	84 * (e)	124
7-Кетотетрагидроалантолановая кислота		Na+ROH	H	0	75 * (7a)	125
7-Кетотетрагидроалантолановая кислота		NaBH ₄	H	68 * (7e)	0	126
2, 2, 5, 5-Тетраметилициклогександион-1, 3	2, 2, 5, 5-замещение		H	35 (α, β)	65 (β, β)	127

5. ПЕНТАЗАМЕЩЕННЫЕ ЦИКЛОГЕКСАНОНЫ (см. табл. 6)

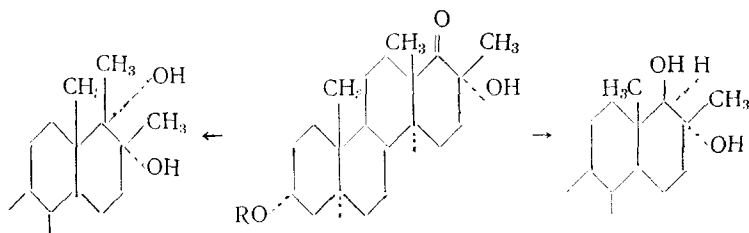
Имеющийся материал по стереохимии присоединения к пентазамещенным кетонам можно было бы разбить на девять групп различно замещенных циклогексанов (2,2,3,4,4,-; 2,2,4,4,5,-; 2,3,4,4,5,-; 2,2,3,4,5,-; 2,2,3,6,6,-; 2,2,4,5,6,-; 2,3,3,4,5,-; 2,3,3,6,6,- и 2,3,4,5,5,-). Из них первые пять групп не обладают геминальным замещением в мета-положении к карбонильной группе, имеющимся у трех последних. Однако в пентазамещенных кетонах, даже не обладающих массивными аксиальными 3-или 5-заместителями, уже сказываются пространственные затруднения. Если 2,2,3,4,4-пентазамещенные кетоны, в большинстве своем относящиеся к 4,4-диметил-3-кетотритерпеноидам, восстанавливаются комплексными гидридами металлов в основном в спирты с экваториальным гидроксидом ¹²⁸⁻¹⁴¹, то 2,3,4,5-пентазамещенные кетоны (7-кетостероиды) ^{103, 147} и 2,2,3,4,5-пентазамещенные циклогексаноны (12-кетостероиды) ^{151, 153} при восстановлении борогидридом натрия превращаются преимущественно в спирты с аксиальной гидроксильной группой. Имеются указания, что даже восстановление 7-кетостероидов натрием и спиртом (3 β -окси- Δ^{22} -эргостендион-7,11) ¹⁴⁴ и алюмогидридом лития (ацетат холестерина-3 β -он-7) ^{103, 146} ведет преимущественно к 7 α -спиртам с аксиальной гидроксильной группой.

Восстановлением гекогенина при помощи натрия и этилового спирта получен только рокогенин ¹⁴⁸ (12 β -экваториальная гидроксильная группа, 57%), в то время как с алюмогидридом лития образуются оба изомера ¹⁴⁹, а при восстановлении алюмогидридом лития ацетата гекогенина образуется 82—54% рокогенина и 18—46% 12-эпирокогенина (12 α -аксиальная гидроксильная группа) ^{150, 151}:

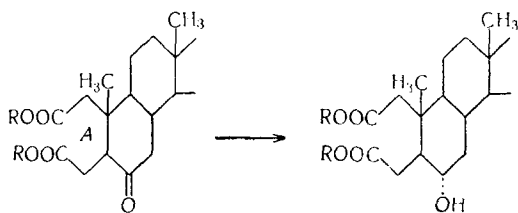


При восстановлении ацетата гекогенина борогидридом натрия уже в большем количестве образуется 12-эпирокогенин ¹⁵¹. Восстановление 17 β -метил-*D*-гомозтиохоландиол-3 α ,17 α -диона-11,17 α как натрием в изопропиловом спирте, так и алюмогидридом лития приводит, правда с небольшим выходом, к 17 $\alpha\beta$ -спирту ¹⁵⁴, обладающему экваториальной гидроксильной группой. С другой стороны, при действии на ацетат 17 β -метил-*D*-гомозтиохоландиол-3 α ,17 α -диона-11,17 α метилмагниййодида получен только ацетат 17 β , 17 $\alpha\beta$ -диметил-*D*-гомозтиохолантриол-3 α , 17 α .

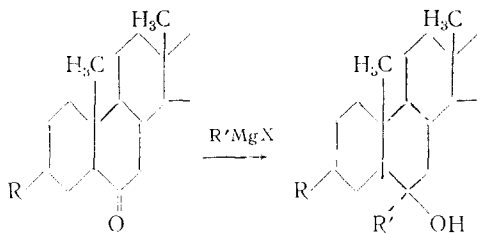
17 α -она-11, образующийся путем присоединения метильной группы в экваториальное положение ¹⁵⁵:



Данные, имеющиеся в литературе относительно стереохимии реакций присоединения к карбонильной группе 6-кетостероидов (2,3,3,4,5-замещение), указывают на значительные пространственные затруднения. В этом случае, как и следовало ожидать, из-за наличия аксиальной метильной группы в мета-положении только восстановление карбонильной группы при помощи натрия и спирта протекает с преобладанием присоединения водорода в аксиальное положение ^{159–161}. При восстановлении же при помощи алюмогидрида лития ^{159–166}, и, тем более, борогидрида натрия ^{167–169}, в значительно преобладающем количестве образуются 6 β -спирты с аксиальной гидроксильной группой. Исключения составляют эфиры 2,3-секохолестанон-6-дикарбоновой-2,3 кислоты ¹⁶⁷, что, по-видимому, объясняется утратой жесткости кольца A и появлением возможности полярного влияния боковых кислотных цепей:



Реакция Гриньяра с 6-кетостероидами приводит исключительно к 6 α -метил-6 β -оксисоединениям ^{170–175}:



Значительное количество данных, имеющихся в литературе и посвященных стереохимии реакций присоединения к 2,3,4,5,5-пентазамещенным кетонам с циклогексановым кольцом, целиком относится к 11-кетостероидам. Эти данные укладываются в немногие закономерности, которые можно было вывести из рассмотрения уже описанного материала. 11-Кетостероиды, обладающие в мета-положении аксиальной метильной группой, оказывают значительные пространственные затруднения подходу атакующего реагента со стороны этой группы. В соответствии с этим, только восстановление при помощи натрия и спирта приводит к 11 α -оксистероидам, образующимся путем присоединения водорода в аксиальное положение ^{97, 178–182}. Во всех остальных случаях, описанных в литературе, рассматриваемые реакции протекают с преобладанием присоединения заместителя в экваториальное положение.

ТАБЛИЦА 6

Пространственная направленность реакций присоединения к пентазамещенным циклогексанонам

Кетон	Реагент	R'	Содержание полученной смеси, %		Ссылка на литературу
			R'-α-формы	R'-β-формы	
2, 2, 3, 4, 4-замещение					
Метилловый эфир элемадиенон-3-овой кислоты	LiAlH ₄	H	+ (a)	0	128
Мастикодиенон-3-овая кислота	LiAlH ₄	H	+ (a)	0	129
Метилловый эфир дигидромастикодиенон-3-овой к-ты	LiAlH ₄	H	+ (a)	0	129
Дигидроизомастикодиенон-3-овая кислота	LiAlH ₄	H	+ (a)	0	130
β-Амиренон-3	LiAlH ₄	H	55* (a)	0	131
Лупенон-3	LiAlH ₄	H	60* (a)	0	131
Тараксерон-3	LiAlH ₄	H	+ (a)	0	132
20α, 21α-Эпоксн-19α(H)-тараксастанон-3	LiAlH ₄	H	50* (a)	0	133
Метилловый эфир β-босвеллоновой к-ты	LiAlH ₄	H	+ (a)	0	134
Бетулоновый лактон	LiAlH ₄	H	85* (3a)	0	135
4,4-Диметиландростанол-17β-он-3	NaBH ₄	H	88* (a)	0	136
4, 4, 17α-Триметиландростанол-17β-он-3	NaBH ₄	H	87* (a)	0	136
Лактон Δ ^{7.9(11)} -20-изобурикоддиенон-16β-он-3-овой-21 кислоты	NaBH ₄	H	76* (a)	0	137
Турбогенон-3	NaBH ₄	H	60* (a)	0	138
Мастикодиенон-3-овая кислота	NaBH ₄	H	+ (a)	0	129
Дигидромастикодиенон-3-овая кислота	NaBH ₄	H	+ (a)	0	129
Метилловый эфир дикетоксиноцисовой к-ты	NaBH ₄	H	75* (3a)	0	139
Диметилловый эфир Δ ¹² -олеаненон-3-диовой-28, 30 кислоты	NaBH ₄	H	92* (a)	0	140
Метилловый эфир 11-дезоксн-β-глицирретиновой к-ты	NaBH ₄	H	71* (a)	0	141
Метилловый эфир β-босвеллоновой к-ты	NaBH ₄	H	+ (a)	0	134
2, 2, 4, 4, 5-замещение					
2, 2-Диметилхолестанон-3	LiAlH ₄	H	85* (a)	0	111
2, 3, 4, 4, 5-замещение					
Холестанон-7	Na+ROH	H	+ (a)	0	142
Ацетат холестеранол-3β-она-7	Na+ROH	H	78 (a)	22 (e)	143
3-оксн-Δ ²² -эргостендион-7, 11	Na+ROH	H	45 (7a)	55 (7e)	144
Ацетат ланостанол-3β-она-7	Na+ROH	H	70* (a)	0	145
Холестанон-7	LiAlH ₄	H	67 (a)	33 (e)	142
Ацетат холестеранол-3-она-7	LiAlH ₄	H	50, 43--35 (a)	50, 57--65 (e)	146, 103
Ацетат ланостанол-3β-она-7	LiAlH ₄	H	70* (a)	0	145
Ацетат холестеранол-3-она-7	NaBH ₄	H	27 (a)	73 (e)	103
7-Кетохолановая кислота	NaBH ₄	H	9 (a)	91 (e)	147

Гексегенин	2, 2, 3, 4, 5-замещение	Na+ROH	H	57* (a)	0	148
Диацетат маногенина		Na+ROH	H	25* (a)	0	148
Диацетат мексотенина		Na+ROH	H	+	0	148
Гексегенин		LiAlH ₄	H	+	+	149
Ацетат гексегенина		LiAlH ₄	H	54, 82 (a)	46, 18 (e)	150, 151
Ацетат 12-кето-13β-урсанола-3β		LiAlH ₄	H	90 (a)	10 (e)	152
Ацетат 12-кето-13β-урсанола-3β		LiAlH ₄	H	?	+	153
Аллопрегнандиол-3β, 17β-дион-12, 20		NaBH ₄	H	+	+	153
21-Ацетат аллопрегнандиол-3β, 17α, 21-диола-12, 20		NaBH ₄	H	+	+	151
Ацетат гексегенина		NaBH ₄	H	+	x (e)	151
Диацетат 17β-метил-D-гомостестандиол-3α, 17α-дион-11, 17α	2, 2, 3, 6, 6-замещение	Na+ROH	H	17* (aa)	0	154
Диацетат 17β-метил-D-гомостестандиол-3α, 17α-дион-11, 17α		LiAlH ₄	H	22* (17aa)	0	154
Ацетат 17β-метил-D-гомостестандиол-3α, 17α-дион-11, 17α		CH ₃ MgJ	CH ₃	0	+17 (ae)	155
23, 4b-Диметил-2-аллил-7-этилендиоксид-1, 2, 3, 4, 4α, 4b, 5, 6, 7, 8, 10, 10a β-додекагидрофенантренол-4β-он-1	2, 2, 4, 5, 6-замещение	NaBH ₄	H	80* (a)	0	156
23, 4b-диметил-2-металлил-7-этилендиоксид-1, 2, 3, 4, 4α, 5, 6, 7, 8, 10, 10a, β-додекагидрофенантренол-1, 4		C ₃ H ₅ OC≡CMgBr	C≡COC ₂ H ₅	88 (1a)	12 (1e)	157
dl-Δ ⁸ -4β-Окси-2β-формил-2α-(3'-оксопропил)-4bβ, 7-диметокси-4α, 10aβ-додекагидрофенантренол-1-дилактол (1-2←3)-3-метил-7-этиловый эфир		C ₃ H ₅ OC≡CLi	C≡COC ₂ H ₅	68 (1a)	32 (1e)	158
dl-Δ ⁸ -4-Кето-4β-оксид-2α-(3'-диметоксипропил)-4bβ-метил-7-этилендиоксид-4α, 10aβ-додекагидрофенантренол-2β-карбоновая кислота		C ₃ H ₅ OC≡CLi	C≡COC ₂ H ₅	89-63 (a)	11-37 (1e)	158
2, 3, 3-Сексехолестанон-6-дикарбоновая-2, 3 кислота	2, 3, 3, 4, 5-замещение	Na+ROH	H	0	90* (a)	159
Δ ² -Холестанон-6		Na+ROH	H	0	+	159
Холестанон-6		Na+ROH	H	0	50* (a)	160
Холестанол-3α-он-6		Na+ROH	H	0	93* (a)	161
Δ ² -Холестенон-6		LiAlH ₄	H	96 (e)	4 (a)	162
Холестанон-6		LiAlH ₄	H	95 (e)	5 (a)	163
Холестанол-3α-он-6		LiAlH ₄	H	84* (e)	0	161
Холестанол-3β-он-6		LiAlH ₄	H	90* (e)	+	161
3α-Хлорхолестанон-6		LiAlH ₄	H	97*, 91* (e)	0	161, 164
3α-Бромхолестанон-6		LiAlH ₄	H	100* (e)	0	164
3α-Йодхолестанон-6		LiAlH ₄	H	100* (e)	0	164
Метилловый эфир 6-кетохолестан-3-уксусной кислоты		LiAlH ₄	H	47* (e)	0	166

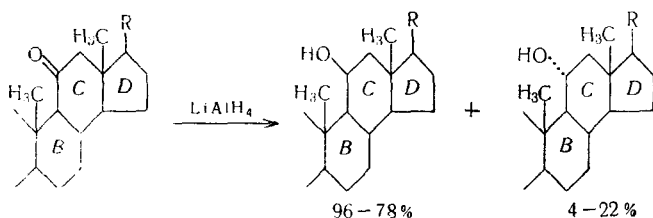
ТАБЛИЦА 6 (продолжение)

Кетон	Реагент	R'	Содержание в полученной смеси, %		Ссылка на литературу
			R'-α-формы	R'-β-формы	
2,3,3,4,5-замещение					
N-Бензил-3-аминохолестанон-6	LiAlH ₄	H	75* (e)	0	166
22α,5α-Спиростандион-3,6-	LiAlH ₄	H	58* (6e)	+	70
Диметилловый эфир 2,3-секохолестанон-6-дикарбоновой-2,3-кислоты	NaBH ₄	H	0	80* (a)	167
2-Метил-3-этиловый эфир 2,3-секохолестанон-6-дикарбоновой-2,3-кислоты	NaBH ₄	H	0	75* (a)	167
3-Этиленкеталь андростантриона-3,6,17	NaBH ₄	H	56* (6e)	+	168
3-Тозилат холестанол-3β-она-6	NaBH ₄	H	+	0	169
3,17-Диацетат андростандиол-3β,17β-она-6	CH ₃ MgJ	CH ₃	+	0	170
3-Ацетат андростанол-3β-диона-6,17	CH ₃ MgJ	CH ₃	+	0	170
17α,20,20,21-Бисметилендиокси-3-этилендиокснalloпрегнандион-6,11	CH ₃ MgJ	CH ₃	79* (6e)	0	171
Холестанон-6	CH ₃ MgJ	CH ₃	60* (e)	0	172
Холестанол-3β-он-6	C ₂ H ₅ MgJ	C ₂ H ₅	92* (e)	0	173, 174
3-Ацетат-5α,25D-спиростанол-3β-она-6	CH ₃ MgJ	CH ₃	+	0	175
2,3,3,6,6-замещение					
19-Кето-18-изо-β-амиранол	LiAlH ₄	H	+	0	176
19-Кето-18-изо-β-амираноловая кислота	LiAlH ₄	H	+	0	177
2,3,4,5,5-замещение					
Тестанол-3α-дион-11,17	N+ROH	H	0	99* (11a)	178
D-Гомотестандиол-3α,17αβ-он-11	N+ROH	H	0	+	97
3-Этиленкеталь dl-Δ ⁵ -прегнететрона-3,11,16,20	N+ROH	H	0	16* (11a)	179
Ацетат Δ ²² -эргостенол-3β-она-11	Na+C ₂ H ₅ OH	H	0	66* (a)	180
Ацетат Δ ²² -эргостенол-3β-она-11	Na+n-C ₃ H ₇ OH	H	0	100* (a)	181
Ацетат 11-кетотигогенина	Na+ROH	H	0	87* (a)	182
Адреностерон	LiAlH ₄	H	62* (11e)	0	183
3,17-Диэтиленкеталь-Δ ⁵ -андростентриона-3,11,17	LiAlH ₄	H	83* (e)	0	184
3-Бензоат Δ ^{3,5} -андростадиенол-3-диона-11,17	LiAlH ₄	H	64* (11e)	0	184
Ацетат циангидрина тестанол-3α-диона-11,17	LiAlH ₄	H	+	0	185
Ацетат D-гомотестанол-3α-дион-11,17α	LiAlH ₄	H	+	0	97
17,20,20,21-Бисметилендиокси-A-норпрегнандиол-2,5-он-11-карбоновая-2 кислота	LiAlH ₄	H	68* (e)	32 (a)	186

ТАБЛИЦА 6 (продолжение)

Кетон	Реагент	R'	Содержание в полученной смеси, %		Ссылка на литературу
			R'-формы	R'β-формы	
2,3,4,5,5-замещение					
3,20-Бисэтиленкеталь 5β-прегнентриона-3,4,11,20	CH ₃ Li	CH ₃	65* (11e)	0	211
3,20-Бисэтиленкеталь 5α-прегнентриона-3,4,11,20	CH ₃ Li	CH ₃	82* (11e)	0	211
18-Бензилиден-14-изо-17-изоаллопрегнано-3β-дион-11,20	LiAlH ₄	H	75* (11e)	0	212
Ацетат 9β-эргостанол-3β-она-11	LiAlH ₄	H	0	+ (11a)	213

ние. Ранее считалось¹⁸⁸, что все эти реакции протекают строго стереоспецифично с образованием исключительно 11β-оксисоединений. Однако исследования Бернштейна и сотрудников^{195, 196}, Брукса и сотрудников¹⁸², Пуза¹⁹³ и ряда других^{189, 192, 194} показали, что при восстановлении 11-кетостероидов алюмогидридом лития образуется наряду с 11β-оксистероидом как главным продуктом, также и некоторое количество (4—22%) 11α-оксистероида:



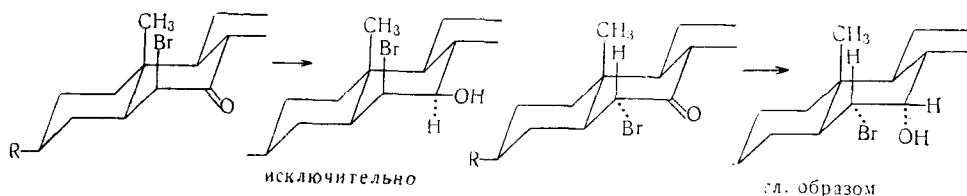
Однако в литературе не имеется никаких данных относительно образования 11α-оксисоединений при восстановлении 11-кетостероидов при помощи борогидридов натрия или калия.

Фонкен показал²¹¹, что при конденсации 11-кетостероидов с метиллитием образуются, как и следовало ожидать, 11α-метил-11β-оксисоединения. Интересные результаты получены при восстановлении алюмогидридом лития 11-кетосоединений с *цис*-сочленением колец В и С и С и D. Так, восстановление 18-бензилиден-4-изо-17-изоаллопрегнано-3β-диона-11,20 при помощи алюмогидрида лития привело к 75%-ному выходу 18-бензилиден-14-изо-17-изоаллопрегнантириона-3β, 11β, 20²¹², в то время как из продуктов восстановления ацетата 9β-эргостенол-3β-она-11 выделен только 9β-эргостендиол-3β, 11α²¹³, обладающий экваториальной гидроксильной группой, способной ацетилироваться. Тот же продукт образуется и при восстановлении этого стерина литием и метиловым спиртом в жидком аммиаке²¹³.

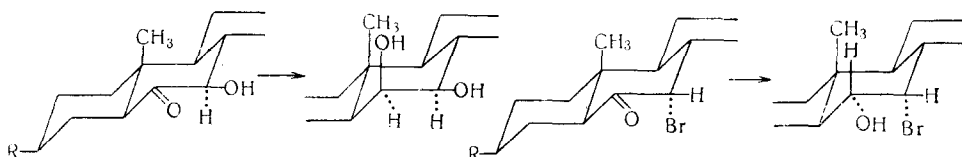
6. ГЕКСАЗАМЕЩЕННЫЕ ЦИКЛОГЕКСАНОНЫ (см. табл. 7)

Соединения этого типа, относительно которых в литературе имеются данные о стереохимии реакций присоединения к карбонильной группе, несут в качестве одного из заместителей галоид или кислород, либо принадлежат к классу 6-кето-3,5-циклостероидов. Имеющийся материал показывает, что для первых пространственная направленность реакций сильно зависит от того, какое конформационное положение занимает неалкильный заместитель в орто-положении к карбонильной группе. Так, ацетат 6-бромхолестанол-3β-она-7, в котором атом брома имеет акси-

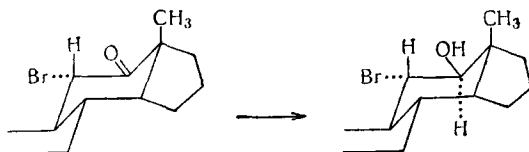
альную конформацию (6β -конфигурация) при восстановлении алюмогидридом лития образует только 7β -оксисоединение¹¹⁰ (аксиальное присоединение водорода), в то время как кетон с экваториальной конформацией брома (6α -конфигурация) восстанавливается в смесь двух эпитмеров, содержащую 56% 7α -оксисоединения и только 14% 7β -оксистероида¹¹⁰:



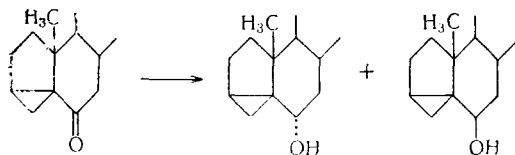
Аналогичное положение имеет место с 7-замещенными 6-кетостероидами. Так, например, $3\alpha,7\beta$ -диокси-7-кетоаллохолановая кислота при восстановлении борогидридом натрия образует только 6β -оксизомер с аксиальной гидроксильной группой²²⁴, в то время как ацетат 7α -бромхолестанол- 3β -она-6 с этим же реагентом восстанавливается в смесь, содержащую 53% 6α -оксисоединения и 47% 6β -оксисоединения²²⁰, т. е. присоединение водорода происходит и со стороны экранированной угловой метильной группы:



Интересное явление наблюдается при восстановлении ацетата $11\alpha,23\xi$ -дибром- 5α , 22α -спиростанол- 3β -она-12, имеющего экваториальный атом брома, при помощи борогидрида натрия²¹⁵. Если восстановление 12-кетосоединений борогидридом натрия приводит главным образом к продуктам присоединения водорода в экваториальное положение^{151, 153}, то введение 11α -брома направляет эту реакцию в сторону преимущественного аксиального вхождения водорода²¹⁵:



Реакции восстановления 6-кето-3,5-циклостероидов в общих чертах подпадают под закономерности, которые обнаруживаются для кетонов, обладающих аксиальным мета-заместителем. Восстановлением 3,5-циклохолестанона-6 при помощи натрия и спирта получен только 6α -спирт с экваториальной гидроксильной группой¹⁶². При восстановлении же таких кетонов алюмогидридом лития образуются в преобладающем количестве 6β -спирты с аксиальным положением гидроксильной группы^{162, 218, 219}:

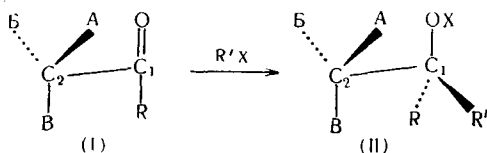


Однако имеющиеся в литературе данные по этому вопросу несколько противоречивы. Так, Вагнер, Вольф и Уоллис указывают²¹⁸, что при восстановлении 3,5-циклохлестанона-6 алюмогидридом лития образуется с выходом 86% исключительно 3,5-циклохлестанол-6 β , тогда как Шоппи и Саммерс¹⁶² и Козовер и Уинстейн²¹⁹ получают при той же самой реакции в значительно преобладающем количестве 3,5-циклохлестанол-6 α .

7. ПОПЫТКИ ОБОБЩЕНИЯ ДАННЫХ ПО СТЕРЕОХИМИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ ПО КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЕ

Еще Тиффено²³¹ предполагал, что реакции присоединения к карбонильной группе кетонов, обладающих асимметрическим атомом углерода, соседним с кетогруппой происходят под влиянием этого асимметрического центра. Это положение нашло свое дальнейшее развитие в так называемом «правиле Крама», выведенном Крамом и Абд-Эль-Хафизом²³² на основании изучения стереохимии присоединения к оптически активным кетонам и альдегидам. Хотя сам Крам относил это правило только к алифатическим соединениям, позднейшие авторы пытались прилагать его к циклическим кетонам.

Согласно правилу Крама, присоединение нуклеофильного реагента к кетону (или альдегиду) происходит с менее экранированной стороны карбонильной двойной связи в конформации (I), где эта связь расположена между меньшими по объему заместителями А и В (где $A < B < < B$), связанными с соседним асимметрическим центром:



Таким образом, здесь предполагается, что в исходной конформации кислородный атом занимает скошенное расположение по отношению к наименьшим заместителям при C_2 (А и В), а заместитель при C_1 (R) — заслоненное положение относительно наибольшего заместителя при C_2 (В). Однако конформация, имеющая место у орто-замещенных кетонов с шестичленным циклом, более близка скорее к заслоненному расположению карбонильного кислорода и экваториального орто-заместителя, так как проекционный угол между ними составляет 15° ⁴⁶. Имеющиеся данные показывают, что применение правила Крама в циклогексановом ряду, по-видимому, невозможно. В самом деле, согласно правилу Крама, выведенному для случая реакции Гриньяра и восстановления алюмогидридом лития, присоединение метильной группы в первой и водорода во второй реакции к 2-метилциклогексанону должно протекать с одной и той же стороны. Однако на практике эти две реакции обнаруживают противоположную избирательность^{13, 19}. Далее, избирательное течение реакций нуклеофильного присоединения, согласно правилу Крама, зависит от наличия по соседству с карбонильной группой асимметрического центра²³². В то же время в циклогексановом ряду пространственную избирательность в этих реакциях обнаруживают даже кетоны, не обладающие асимметрическим центром, как например, 4-трет.-бутилциклогексанон^{29, 30, 36}.

Другие, известные из литературы, попытки обобщения относятся исключительно к реакциям восстановления циклических кетонов.

Еще в 1919 г. Скита²³³ высказал мысль, что восстановление циклических кетонов натрием и спиртом всегда протекает с образованием

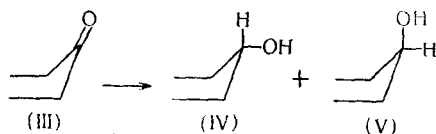
ТАБЛИЦА 7

Пространственная направленность реакций присоединения
к гексазамещенным циклогексанонам

Кетон	Реагент	R'	Содержание в полученной смеси, %		Ссылки на литературу
			R'α-формы	R'β-формы	
2,3,4,4,5,6-замещение					
Ацетат 6β-бромхолестанол-3β-она-7	LiAlH ₄	H	60*(a)	0	110
Ацетат 6α-бромхолестанол-3β-она-7	LiAlH ₄	H	44(a)	56(e)	110
2,3,4,5,6,6-замещение					
3-Ацетат 23α-бром-5α, 25D-спиростандиол-3β, 11β-она-12	LiAlH ₄	H	+(a)	+(e)	214
3, 11-Диацетат 23α-бром-5α, 25D-спиростандиол-3β, 11β-она-12	LiAlH ₄	H	46*(a)	0	214
Ацетат 11α, 23ξ-дибром-5α, 22α-спиростанол-3β-она-12	NaBH ₄ +NaHCO ₃	H	72 (a)	28(e)	215
2,2,3,3,4,5-замещение					
Холестанол-5-он-6	Na+ROH	H	0	+(a)	105
Холестандиол-3β, 5α-он-6	Na+ROH	H	0	60*(a)	216
3,5-Циклохолестанон-6	Na+ROH	H	0	40*(a)	162
Холестанол-5α-он-6	LiAlH ₄	H	+(e)	0	105
Холестандиол-3β, 5α-он-6	LiAlH ₄	H	82*(e)	0	216
Ацетат холестерандиол-3β, 5α-она-6	LiAlH ₄	H	60*(e)	0	217
3,5-Циклоандростанон-6	LiAlH ₄	H	80*(e)	0	218
3,5-Циклоандростандион-6,17	LiAlH ₄	H	90*(e)	0	218
3,5-Циклохолестанон-6	LiAlH ₄	H	86*, 0,13 (e)	0,78*, 77 (a)	218, 219, 162
Ацетат 5-бромхолестанол-3β-она-6	NaBH ₄	H	+(e)	+(a)	220
3,5-Циклохолестанон-6	CH ₃ MgI	CH ₃	96*(e)	0	221
2,2,3,4,5,5-замещение					
3,20-Бис-этиленкеталь прегнантетрол-5α, 9α, 17α, 21-триона-3, 11, 20	LiAlH ₄	H	68 (11e)	+	222
17, 20, 20, 21-Бисметилендиокси-3-этилендиокси-9α-метил-Δ ⁵ -прегненон-11	LiAlH ₄	H	+(e)	0	223
3α, 9α-диокси-11-кетохолановая кислота	NaBH ₄ +NaOH	H	78*(e)	0	92
Ацетат метилового эфира 3β, 9α-диокси-11-кетохолановой кислоты	NaBH ₄	H	98 (e)	0	92
2,3,3,4,5,6-замещение					
3α, 7β-диокси-6-кетоаллохолановая кислота	NaBH ₄	H	90(e)	0	224
Ацетат 7α-бромхолестанол-3β-она-6	NaBH ₄	H	47 (e)	53 (a)	220
7α-Бромхолестанон-6	NaBH ₄	H	44 (e)	56 (a)	225
2,3,4,5,5,6-замещение					
22-Изоаллоспиростандиол-3β, 12β-он-11	LiAlH ₄	H	94*(e)	0	226
3-Ацетат-12-тозилат-5α, 22α-спиростандиол-3β, 12β-она-11	LiAlH ₄	H	40*(e)	0	227
Ацетат 12α-бром-11-дегидрокортизона	LiBH ₄	H	+(e)	0	228
3,20-Биссемикарбазон-21-ацетат Δ ⁴ -Прегненол-21-триона-3, 11, 20	LiBH ₄	H	91*(e)	0	229
2,3,3,4,4,5-замещение					
Ацетат метилового эфира-11-кетотолановой кислоты	LiAlH ₄	H	+(e)	0	230

главным образом *транс*-спиртов (*цис*-присоединение водорода). Это положение было затем развито Вавоном²³⁴, который на основании ряда примеров выдвинул правило преимущественного образования *транс*-спиртов при восстановлении циклических кетонов в щелочной среде и Хюккелем²³⁵, распространившим его на случай восстановления оксимов. Однако после того как была доказана⁴¹ истинная конфигурация 3-замещенных циклогексанолов, выяснилось, что 3-замещенные циклогексаноны при восстановлении натрием и спиртом образуют, главным образом, не *транс*-, а *цис*-спирты (*транс*-присоединение водорода).

Наконец, Бартон в 1953 г.²³⁶ сформулировал правило пространственной направленности для случая ионного восстановления кетонов (натрием и спиртом, комплексными гидридами металлов и т. п.), согласно которому подобное восстановление пространственно не затрудненных кетонов (III) в основном идет в сторону образования термодинамически более устойчивого изомера с экваториальным положением гидроксильной группы (IV):



При выводе этого правила Бартон исходил из того, что состав смеси спиртов (IV) и (V), образующейся при таком восстановлении, близок к составу смеси, получающейся при изомеризации любого из стереоизомеров (IV) или (V) под действием щелочных восстанавливающих агентов. При этом считалось, что состав равновесной смеси зависит только от сравнительной термодинамической устойчивости обоих изомеров (IV) и (V). Положение равновесия в этом случае, как известно, не зависит от способа его достижения. Однако Хюккель¹¹ недавно показал, что состав равновесной смеси спиртов (IV) и (V) различен в случае применения различных изомеризирующих агентов (натрий, алюмогидрид лития и борогидрид натрия и т. п.). С другой стороны, Хюккель и Нааб²³⁷ и, позднее, Деринг и Ашнер²³⁸ показали, что изомеризация вторичных спиртов друг в друга под действием щелочных агентов является окислительно-восстановительным процессом, протекающим через стадию образования кетона (III). Равновесие же в таких процессах зависит единственно от сравнительной термодинамической стабильности компонентов (или, вернее, от энергий активации) только в том случае, когда они применены к симметричным (идеально динамически гомологичным) системам²³⁹. Рассматриваемые системы явно не принадлежат к этому типу и, следовательно, состав образующихся при восстановлении кетонов равновесных смесей определяется не сравнительной термодинамической устойчивостью изомеров (IV) и (V), но, в первую очередь, кинетикой конкурирующих реакций (III) → (IV) и (III) → (V). Это вполне совпадает с выводом, сделанным Хюккелем²³⁹, что «количественное соотношение компонентов конкурирующих реакций определяется, в первую очередь, не их термодинамической устойчивостью, а главным образом соотношением скоростей реакций, протекающих в различных возможных направлениях».

Зависимость равновесия от кинетики реакций восстановления находит подтверждение в следующих фактах: 1) применение различных восстанавливающих агентов приводит к смесям спиртов, различного состава¹¹, 2) добавление к алюмогидриду лития бромистого алюминия, может совершенно изменить направленность восстановления за счет атаки не ионом AlH_4^- , но более объемистым ионом $AlBr_3H^{-11}$; 3) по-

вышение температуры восстановления алюмогидридом лития с -60 до 35° повышает количество конформационно менее устойчивого изомера с аксиальной гидроксильной группой¹¹; 4) при восстановлении ланостандиона-3,11¹⁸¹ и холестерандиол-3 β ,5 α -она-6²¹⁶ натрием и спиртом образуются спирты с экваториальным положением гидроксильной группы (11 α , 6 α), а при восстановлении алюмогидридом лития — спирты с аксиальным гидроксидом (11 β , 6 β), которые не изомеризуются в первые при действии натрия. Совсем недавно, Беккетт, Харпер, Балон и Уотс²⁴⁰ также, по-видимому, пришли к выводу, что стереохимия реакций восстановления тропинона зависит, в первую очередь, не от термодинамических, а от кинетических факторов.

В 1956 г. Даубен, Нойс и Фонкен⁹ высказали идею о том, что пространственная направленность восстановления циклических кетонов при помощи комплексных гидридов металлов определяется двумя факторами, первый из которых, названный ими «контролем пространственных подступов» (steric approached control), включает в себя экранирование той или другой стороны молекулы, а второй — «контроль образующихся продуктов» (product development control) — включает энергетическое воздействие, зависящее от относительной стабильности образующихся продуктов реакции. Восстановление ментона при помощи алюмогидрида лития, приводящее к преимущественному аксиальному присоединению водорода и образованию более стабильной экваториальной гидроксильной группы, они относили за счет влияния второго фактора, а восстановление борогидридом натрия, приводящее главным образом к экваториальному присоединению водорода, за счет экранирования карбонильной связи изопропильной группой в положении 2 и больших, по сравнению с алюмогидридом лития, размеров борогидрида натрия. Однако радиус иона бора ($B^{3+}=0,2$ Å) меньше, чем иона алюминия ($Al^{3+}=0,57$ Å)^{241, 242}. Поэтому большим объемом может обладать только сольватированный ион $BH(OR)_3^-$, что находит подтверждение в совпадении пространственной направленности восстановления борогидридом натрия в метаноле и комплексом $NaBH(OCH_3)_3$. Пространственные затруднения в молекуле кетона Даубен³, Фонкен и Нойс⁹ приписывают аксиальным алкильным группам в мета-положении к карбонильной группе. Влияние второго фактора, по их мнению, сказывается в том, что в реакционном комплексе комплексный ион гидрида ориентируется таким образом, что при его распаде образуется более стабильный изомер спирта с экваториальной гидроксильной группой. Таким образом, и здесь ответственность за пространственную направленность реакции в большей степени возлагается на сравнительную термодинамическую устойчивость конечных продуктов. Наличие пространственных затруднений, создаваемых аксиальными мета-заместителями, хорошо известны^{1, 243}. Известно также, что в циклогексановом кольце заместитель, находящийся в аксиальном положении, вступает в стерическое взаимодействие уже с аксиальными атомами водорода в мета-положении. В неискаженной кресловидной форме циклогексана, по данным Энджила и Миллса²⁴⁴, расстояние между 1 α —3 α -водородными атомами составляет всего 2,51 Å, что лишь немного превышает сумму вандерваальсовых радиусов двух атомов водорода (2,34—2,4 Å)^{241, 242}. Замена водорода на любой другой аксиальный заместитель приводит к тому, что сумма вандерваальсовых радиусов этого заместителя и аксиального водородного атома становится больше 2,51 Å. Этим вызывается появление сильного взаимного отталкивания. Так, для аксиальной гидроксильной группы при вандерваальсовом радиусе кислорода 1,36—1,4 Å²⁴¹ эта сумма становится равной 2,6 Å. Циан-группа и этилильная группа имеют линейную форму, и их ось приблизительно параллельна аксиальной углерод-водородной связи. Поэтому взаимо-

действие этих заместителей с мета-водородными атомами будет зависеть только от вандерваальсового радиуса троесвязанного атома углерода (1,7—1,8 Å)²⁴¹ и сумма двух вандерваальсовых радиусов (1a 3a) будет составлять 2,9 Å. В то же время метильная группа, являясь разветвленной, будет обладать большими размерами по направлению 1a — углерод — 3a — водород (2,05 Å)^{241, 242}. Эти даже грубые расчеты показывают, что: 1) не только углеродсодержащие аксиальные мета-заместители, но и аксиальные мета-водородные атомы создают пространственное экранирование одной стороны карбонильной группы; 2) такое экранирование усиливается с увеличением размеров входящего заместителя.

Таким образом, пространственные затруднения зависят от числа и размеров аксиальных заместителей (в том числе и водородных атомов) в мета-положении к кето-группе и от размеров входящего заместителя (или атакующего комплекса).

Приведенный выше опытный материал свидетельствует, что с увеличением размеров входящего заместителя (от водорода до метильной группы) для одного и того же кетона или с увеличением пространственных затруднений в молекуле кетона (для одной и той же реакции) увеличивается количество изомера, образующегося путем вхождения заместителя в экваториальное положение. Этот факт можно объяснить только влиянием фактора пространственных затруднений. С другой стороны, уменьшение размеров атакующего агента и числа и размеров аксиальных мета-заместителей в молекуле кетона приводит к образованию нарастающего количества изомера, образующегося путем присоединения в аксиальное положение. Это нельзя объяснить простым сопоставлением относительной термодинамической устойчивости обоих изомеров, как это следует из правила Бартона²³⁶.

В самом деле, при восстановлении пространственно мало затрудненных кетонов, когда входящий заместитель (H) мал по сравнению с гидроксильной группой, преимущественно образующийся вторичный спирт с экваториальной гидроксильной группой конформационно более устойчив, как это следует из расчета и экспериментов^{1, 242}, независимых от щелочной изомеризации. Однако изомер, также образующийся в преобладающем количестве при циангидринном и ацетиленовом синтезах, имеет в аксиальном положении циан-группу или этинильную группу, обладающие уже большим эффективным объемом, чем гидроксильная группа. Как сопоставление вандерваальсовых радиусов, так и применение обобщенного правила Ауверса — Скита^{1, 242} показывает, что аксиальное положение циан-группы или этинильной группы при экваториальном положении гидроксильной группы, по-видимому, конформационно менее выгодно, чем обратное. Можно сделать некоторые попытки объяснить описанные факты. Известное уравнение Аррениуса для константы скорости реакции $K = \alpha \cdot e^{-q/RT}$ включает в себя два члена, один из которых ($e^{-q/RT}$) зависит от энергии активации, а второй (константа действия — α) связан с не термодинамическими величинами: с частотой соударений, величиной молекул, величиной «чувствительной области» и прочими пространственными факторами.

По Хьюкkelю²³⁹, все органические реакции могут быть разбиты на две группы, а именно: 1) реакции, скорости которых различаются главным образом в результате различий в энергиях активации и 2) реакции, скорости которых определяются главным образом факторами, включенными в константу действия.

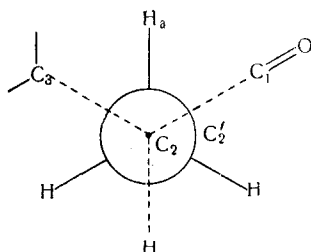
Большая скорость реакций карбонильной группы свидетельствует о сравнительно малой энергии активации ее (10—13 ккал/моль). В то же время значительная сложность молекулы циклических кетонов неизбежно должна повлечь за собой также и малую константу действия.

Отсюда можно предположить, что рассматриваемые реакции относятся ко второй группе.

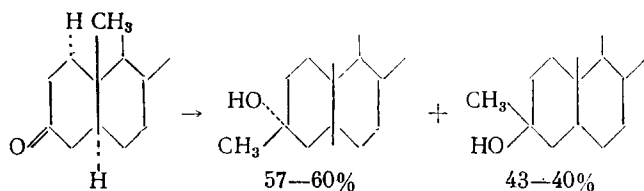
Таким образом, пространственная направленность реакций нуклеофильного присоединения к карбонильной группе циклических шестичленных кетонов определяется, по-видимому, двумя конкурирующими факторами: фактором, направляющим входящий заместитель в аксиальное положение, и противодействующим ему фактором, зависящим от пространственных затруднений и направляющим заместитель в экваториальное положение.

Кажется вероятным, что первый фактор обуславливается не термодинамической стабильностью конечных продуктов, но главным образом связан с ориентацией заряженного нуклеофильного (ионного) атакующего агента под влиянием полярных воздействий. Такая ориентация, тесно связанная с самим механизмом ионной нуклеофильной реакции, может быть обусловлена различием электростатических полей с верхней и нижней стороны карбонильной двойной связи, вызванным, например, некомпенсированными дипольными моментами связей углерод — водород.

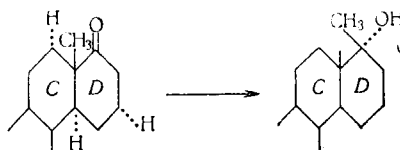
При сравнении данных по стереохимии нуклеофильного присоединения можно заметить, что реакция Гриньяра с 2-метилциклогексаноном¹⁹ протекает с большей пространственной избирательностью, чем с 3-метилциклогексаноном³⁸. Первый приводит к 75% экваториального присоединения, в то время как второй только к 60%. Молекулярная модель 2-метилциклогексанона показывает, что метильная группа в экваториальном положении будет наиболее устойчива в том случае, если атомы водорода будут находиться в скошенном положении по отношению к заместителям при C_2



В этом случае атом водорода H будет находиться от атома углерода $C_{(1)}$ на таком же расстоянии, как и аксиальные мета-водородные атомы, т. е. будет третьим аксиальным мета-водородным атомом, вызывающим дополнительные пространственные затруднения. Наличие больших пространственных затруднений в 2-метилциклогексаноне, по сравнению с 3-метилциклогексаноном является дополнительным подтверждением того, что эти кетоны вступают в указанные реакции, по-видимому, преимущественно в конформации с экваториальной метильной группой. В самом деле, если при таком положении метильной группы более затрудненным оказывается 2-метилциклогексанон, то при аксиальном ее расположении значительно большее экранирование одной стороны молекулы обнаруживалось бы у 3-метилциклогексанона. Очень интересно сопоставление стереохимических результатов реакции Гриньяра в циклогексановом и стероидном ряду. 3-Кетостероиды, обладающие, как и 3-метилциклогексанон, только двумя аксиальными мета-водородными атомами, образуют при действии метилмагниййодида смесь, содержащую 57—60% продукта экваториального присоединения метильной группы⁷⁶⁻⁷⁸.



В то же время 17а-кето-*D*-гомостероиды, имеющие три аксиальных мета-водородных атома в жесткой системе (при C_{12} , C_{14} и C_{16}) образуют только продукт экваториального вхождения заместителя ^{100, 101},



что и было отнесено Клинтоном, Кристиансенем, Ньюманом и Ласковским ¹⁰⁰ за счет этих водородных атомов. Различия в пространственной направленности реакций 17а-кето-*D*-гомостероидов с жестким скелетом и 2-метилциклогексанона показывают, что последний, очевидно, частично вступает в реакцию и в конформации с аксиальной метильной группой.

Мы попытались систематизировать имеющийся материал по стереохимии реакций нуклеофильного присоединения с точки зрения нарастания пространственных затруднений в молекуле кетона. При этом взяты средние данные по составу смесей, образующихся из различно замещенных кетонов с циклогексановым кольцом (табл. 8). В качестве источников пространственных затруднений рассматриваются атомы водорода и метильные группы, находящиеся в мета-положении к карбонильной группе в кольце или в боковой цепи и обладающие в наиболее устойчивой конформации аксиальным расположением.

ТАБЛИЦА 8

Содержание изомера с аксиальным расположением
вошедшего заместителя в смеси (%)

Реагент	Затрудняющие аксиальные группы и расположение заместителей				
	2H 3-, 4-, 3, 4, 4	3H 2-, 2,2-, 2,5-; 2,3-, 2,2,3-2,3, 4,4-; 2,3,4,4,5-; 2,2,3,4,5	1CH, 1H 3,3,4-	1CH ₃ , 2H 2,3,3-, 2,3 3,4,5-; 2,2,3,3,4,5	2CH ₃ , 1-2H 2,3,4,4,5-; 2,3, 4,5,5,6-, 2,3,3, 4,4,5
Na в спирте	78	80	Главным образом	Главным образом	Главным образом
HCN	75	73	?	?	?
HC=CH с KOH	86	73	?	?	?
LiAlH ₄	82	61	42	23	14
NaBH ₄	77	55	18	мало?	0
CH ₃ MgI	38	26	?	0	0

Из табл. 8 видно, что увеличение числа и размеров аксиальных заместителей в мета-положении к кето-группе вызывает закономерное увеличение количества изомера, образованного путем экваториального вхождения заместителя.

В настоящее время еще нельзя сказать определенно, играет ли большую роль в пространственной направленности реакции объем самого входящего заместителя или размер всего атакующего комплекса.

Суммируя вышеизложенное, можно, несмотря на ограниченное количество материала, высказать следующее предположение: пространственная направленность реакций нуклеофильного присоединения (осуществляющаяся, возможно, в виде ориентации в реакционном комплексе) зависит от двух факторов — полярной ориентации (полярного) и пространственных затруднений (объемного).

ЛИТЕРАТУРА

1. Стереохимия производных циклогексана, Москва, ИЛ, 1958.
2. И. Н. Назаров, Л. Д. Бергельсон, Химия стероидов, Москва, Госхимиздат, 1953.
3. N. G. Gaylord, Reduction with complex metal hydrides, N.-Y., 1956; В. Мичо-вич, М. Михайлович, Алюмогидрид лития и его применение в органической химии; Москва, ИЛ, 1957.
4. A. Skita, W. Faust, Ber., **64**, 2878 (1931).
5. P. Anziani, R. Cornubert, Bull. soc. chim. France, **5**, 12, 359 (1945).
6. R. Cornubert, C. r., **237**, 469 (1953).
7. W. Hüchel, A. Hubbele, Ann., **613**, 27 (1958).
8. K. D. Hardy, R. J. Wicker, J. Am. Chem. Soc., **80**, 640 (1958).
9. W. G. Dauben, G. J. Fonken, D. S. Noyce, там же, **78**, 2579 (1956).
10. W. D. Dauben, R. E. Bozak, J. Organ. Chem. **24**, 1596 (1959).
11. W. Hüchel, M. Maier, E. Jordan, W. Seeger, Ann., **616**, 46 (1958).
12. D. S. Noyce, D. B. Denney, J. Am. Chem. Soc., **72**, 5743 (1950).
13. И. Н. Назаров, А. В. Камерницкий, А. А. Ахрем, ЖОХ **28**, 1458 (1958).
14. А. В. Камерницкий, А. А. Ахрем, Изв. АН СССР, ОХН, **1959**, 740.
15. N. A. Milas, N. S. MacDonald, D. M. Black, J. Am. Chem. Soc., **70**, 1829 (1948).
16. J. D. Billimoria, J. Chem. Soc., **1953**, 2626.
17. I. Heilbron, E. R. H. Jones, D. G. Lewis, B. S. L. Weedon, J. Chem. Soc., **1949**, 2023.
18. G. Stork, S. S. Wagle, P. C. Mukharji, J. Am. Chem. Soc., **75**, 3197 (1953).
19. И. Н. Назаров, А. А. Ахрем, А. В. Камерницкий, Изв. АН СССР, ОХН, **1958**, 631.
20. G. Stork, W. N. White, J. Am. Chem. Soc., **78**, 4604 (1956).
21. G. Vavon, V. M. Mitchovitch, Bull. Soc. chim. France, **45**, 961 (1929).
22. G. Vavon, P. Anziani, там же, **41**, 1638 (1927).
23. H. L. Goering, R. L. Reeves, H. H. Espy, J. Am. Chem. Soc., **78**, 4926 (1956).
24. R. Cornubert, G. Barraud, M. Cormier, Bull. Soc. Chim. France, **1955**, 400.
25. C. D. Nenitzescu, D. Curcaneanu, Ber., **70**, 346 (1937).
26. P. B. Russel, J. Chem. Soc., **1954**, 1771.
27. J. D. Billimoria, там же, **1955**, 1126.
28. W. E. Parham, W. N. Moulton, A. Zuckerbraun, J. Org. Chem., **21**, 72 (1956).
29. G. Stork, W. N. White, J. Am. Chem. Soc., **78**, 4609 (1956).
30. E. L. Elie, R. S. Ro, там же, **79**, 5992 (1957).
31. I. Heilbron, E. R. H. Jones, J. B. Toogood, B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc., **1949**, 2028.
32. H. Pines, A. Edeleanu, V. N. Ipatieff, J. Am. Chem. Soc., **67**, 2193 (1945).
33. C. S. Marvel, W. L. Walton, J. Org. Chem., **7**, 88 (1942).
34. G. Vavon, A. Gallier, Bull. Soc. Chim. France, **41**, 677 (1927).
35. D. T. C. Gillespie, P. R. Jefferies, A. K. Macbeth, M. J. Thompson, J. Chem. Soc., **1955**, 665.
36. G. F. Hennion, F. X. O'Shea, J. Am. Chem. Soc., **80**, 614 (1958).
37. W. Hüchel, J. Kurz, Ber., **91**, 1290 (1958).
38. А. В. Камерницкий, А. А. Ахрем, ЖОХ, **30**, 754 (1960), Изв. АН СССР, ОХН, **1959**, 748.
39. H. Rupe, E. Kampli, Ann., **459**, 195 (1927).
40. S. Winstein, N. J. Holness, J. Am. Chem., **77**, 5562 (1955).
41. H. L. Goering, C. Serres, там же, **73**, 5908 (1952).
42. Ж. И. Иоцич, ЖРФХО, **34**, 100 (1902).
43. Е. Бертонд, ЖРФХО, **37**, 655 (1907).
44. Ж. И. Иоцич, ЖРФХО, **35**, 1269 (1903).
45. C. Romers, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **75**, 956 (1956).
46. R. C. Cookson, J. Chem. Soc., **1954**, 282.
47. P. R. Jefferies, B. Milligan, там же, **1956**, 4384.
48. R. Cornubert, P. Anziani, R. André, Bull. Soc. Chim. France, **1951**, C21.
49. W. Hüchel, Ann., **441**, 1 (1925); Ber., **58**, 1449 (1925).
50. W. S. Johnson, B. Bannister, R. Pappo, J. E. Pike, J. Am. Chem. Soc., **78**, 6354 (1956).

51. И. Н. Назаров, Г. В. Александрова, А. А. Ахрем, *ЖОХ*, **28**, 2199 (1958).
52. A. Bowers, H. J. Ringold, E. Denot, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6115 (1958).
53. K. Dimroth, *Ber.*, **71**, 1333 (1938).
54. R. T. Rapala, E. Farkas, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1008 (1958).
55. R. T. Rapala, E. Farkas, *J. Org. Chem.*, **23**, 1404 (1958).
56. R. H. Baker, L. S. Minckler, A. S. Hussey, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2379 (1959).
57. A. S. Dreiding, A. J. Tomaszewski, там же, **77**, 168 (1955).
58. A. S. Dreiding, A. J. Tomaszewski, там же, **77**, 411 (1955).
59. L. S. Minckler, A. S. Hussey, R. H. Baker, там же, **78**, 1009 (1956).
60. И. Н. Назаров, И. А. Гурвич, *ЖОХ*, **29**, 467 (1959).
61. W. S. Johnson, J. Ackerman, J. F. Eastman, H. A. Dewalt, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 6302 (1956).
62. W. S. Johnson, E. R. Rogier, J. Szmuszkovicz, H. I. Hadler, там же, **78**, 6289 (1956).
63. R. Justoni, R. Pessina, *Farmaco Ed. scient.*, **11**, 72 (1956).
64. J. Romo, G. Stork, G. Rosenkranz, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 2918 (1952).
65. A. D. Kemp, A. Kappas, I. I. Salamon, F. Herlig, T. F. Gallagher, *J. Biol. Chem.*, **210**, 123 (1954).
66. C. W. Shoppee, G. H. R. Summers, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 687.
67. W. G. Dauben, R. A. Micheli, J. F. Eastman, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3852 (1952).
68. O. H. Wheeler, J. L. Mateos, *Chem. a. Ind.*, **1957**, 395; H. R. Nace, G. L. O'Connor, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5824 (1954).
69. D. H. R. Barton, D. A. J. Ives, B. R. Thomas, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 903, *Chem. a. Ind.*, **1953**, 1180.
70. J. Romo, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5196 (1954).
71. F. L. Weisenborn, D. Burn, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 259 (1953).
72. E. Elisberg, H. Vanderhaeghe, T. F. Gallagher, там же, **74**, 2814 (1952).
73. A. H. Soloway, A. S. Deutsch, T. F. Gallagher, там же, **75**, 2356 (1953).
74. O. Mancera, H. J. Ringold, C. Djerassi, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, там же, **75**, 1286 (1953).
75. R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, там же, **73**, 3548 (1951).
76. L. Ruzicka, P. Meister, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta*, **30**, 867 (1947).
77. C. S. Barnes, A. Palmer, *Austral. J. Chem.*, **9**, 105 (1956).
78. D. H. R. Barton, A. S. Campos-Neves, R. C. Cookson, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 3500.
79. M. Yanagita, K. Yamakawa, *J. Org. Chem.*, **22**, 291 (1957).
80. P. Ziegler, *Canadian. J. Chem.*, **34**, 523 (1956).
81. R. E. Marker, E. Rohrmann, H. M. Crooks, E. L. Wittle, E. M. Jones, D. L. Turner, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 525 (1940).
82. Glidden Co. Брит. пат. N 736817; *C. A.*, **50**, 7886 (1956).
83. L. F. Fieser, J. E. Herz, M. W. Klohs, M. A. Romero, T. Utne, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3309 (1952).
84. L. F. Fieser, S. Rajagopalan, там же, **73**, 118 (1951).
85. C. Djerassi, R. Yashin, G. Rosenkranz, там же, **74**, 422 (1952).
86. M. Velasco, J. Rivera, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, **18**, 92 (1953).
87. R. Yashin, G. Rosenkranz, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4654 (1951).
88. C. Djerassi, E. Batres, M. Velasco, G. Rosenkranz, там же, **74**, 1712 (1952).
89. Y. Mazur, F. S. Spring, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 1223.
90. O. Mancera, A. Zaffaroni, B. A. Rubin, F. Sondheimer, G. Rosenkranz, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3711 (1952).
91. A. Ercoli, P. Ruggieri, *Gazz. chim. ital.* **85**, 1304 (1955).
92. H. Heyman, L. F. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5252 (1951).
93. H. P. Sigg, C. Tamm, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, **36**, 985 (1953).
94. S. N. Farmer, G. A. R. Kon, *J. Chem. Soc.*, **1937**, 414.
95. H. B. Henbest, R. A. L. Wilson, там же, **1956**, 3289.
96. P. Striebel, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta*, **37**, 1094 (1954).
97. R. O. Clinton, R. G. Christiansen, H. C. Neumann, S. C. Laskowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6475 (1957).
98. H. Heusser, P. T. Herzig, A. Fürst, P. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta*, **33**, 1093 (1950).
99. R. M. Dodson, P. B. Sollman, B. Riegel, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5132 (1953).
100. R. O. Clinton, R. G. Christiansen, H. C. Neumann, S. C. Laskowski, там же, **80**, 3389 (1958).

101. L. Ruzicka, Nagi Wahba, P. T. Herzig, H. Heusser, Ber., **85**, 491 (1952).
102. L. Ruzicka, P. A. Plattner, M. Furrer, Helv. Chim. Acta, **27**, 524 (1944).
103. W. G. Dauben, E. J. Blanz, J. Jiu, R. A. Micheli, J. Am. Chem. Soc., **78**, 3752 (1956).
104. R. Tshesche, A. Hagedorn, Ber., **68**, 2247 (1935).
105. D. N. Jones, J. R. Lewis, C. W. Shoppee, G. H. R. Summers, J. Chem. Soc., **1955**, 2876.
106. Md. E. Ali, L. N. Owen, там же, **1958**, 2119.
107. И. Н. Назаров, И. В. Торгов, И. И. Зарецкая, Г. П. Верхолетова, С. Н. Ананченко, В. М. Андреев, Изв. АН СССР, ОХН, **1953**, 78.
108. A. Bowers, H. J. Ringold, J. Am. Chem. Soc., **81**, 424 (1959).
109. J. Herran, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, там же, **76**, 5531 (1954).
110. H. B. Henbest, T. I. Wrigley, J. Chem. Soc., **1957**, 4596.
111. Y. Mazur, F. Sondheimer, J. Am. Chem. Soc., **80**, 5220 (1958).
112. C. W. Shoppee, D. N. Jones, G. H. R. Summers, J. Chem. Soc., **1957**, 3100.
113. L. F. Fieser, W. Y. Huang, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4837 (1953).
114. C. Djerassi, G. W. Krakower, A. J. Lemm, L. H. Liu, J. S. Mills, R. Villotti, там же **80**, 6284 (1958).
115. Y. Mazur, A. Weizmann, F. Sondheimer, там же, **80**, 6293 (1958).
116. Y. Mazur, F. Sondheimer, там же, **80**, 6296 (1958).
117. W. Cocker, T. B. H. McMurry, J. Chem. Soc., **1956**, 4549.
118. T. G. Halsall, D. B. Thomas, там же, **1956**, 2431.
119. W. S. Johnson, A. D. Kemp, R. Pappo, J. Ackerman, W. F. Johns, J. Am. Chem. Soc., **78**, 6312 (1956).
120. F. Sondheimer, D. Elad, там же, **80**, 1967 (1958).
121. W. Schlegel, C. Tamm, Helv. Chim. Acta, **40**, 160 (1957).
122. G. Brownlie, F. S. Spring, R. Stevenson, W. S. Strachan, J. Chem. Soc., **1956**, 2419.
123. E. J. Corey, J. J. Ursprung, J. Am. Chem. Soc., **77**, 3669 (1955).
124. J. C. Sheehan, W. F. Eрман, там же, **79**, 6050 (1957).
125. K. Tsuda, K. Tanabe, I. Iwai, K. Funakoshi, там же, **79**, 5721 (1957).
126. E. J. Corey, J. J. Ursprung, там же, **78**, 5041 (1956).
127. A. W. Allan, R. P. A. Sneed, J. Colvin, J. Chem. Soc., **1958**, 557.
128. E. Menard, H. Wyler, A. Hiestand, D. Arigoni, O. Jeger, L. Ruzicka, Helv. Chim. Acta, **38**, 1517 (1955).
129. D. H. R. Barton, E. Seoane, J. Chem. Soc., **1956**, 4150.
130. E. Seoane, там же, **1956**, 4158.
131. T. R. Ames, T. G. Halsall, E. R. H. Jones, там же, **1951**, 450.
132. D. A. J. Ives, A. N. O'Neill, Canadian J. Chem., **36**, 926 (1958).
133. T. R. Ames, J. L. Beton, A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones, J. Chem. Soc., **1954**, 1905.
134. J. L. Beton, T. G. Halsall, E. R. H. Jones, там же, **1956**, 2904.
135. G. S. Davy, T. G. Halsall, E. R. H. Jones, там же, **1951**, 2696.
136. H. J. Ringold, G. Rosenkranz, J. Org. Chem., **22**, 602 (1957).
137. A. Bowers, T. G. Halsall, G. S. Sayer, J. Chem. Soc., **1954**, 3070.
138. C. Djerassi, E. Farkas, L. H. Liu, G. H. Thomas, J. Am. Chem. Soc., **77**, 5330 (1955).
139. C. Djerassi, G. H. Thomas, H. Monsimer, там же, **77**, 3579 (1955).
140. C. Djerassi, D. B. Thomas, A. L. Livingstone, C. R. Thompson, там же, **79**, 5292 (1957).
141. F. Lauria, Gazz. chim. ital., **87**, 1407 (1957).
142. R. J. Cremling, C. W. Shoppee, J. Chem. Soc., **1954**, 3515.
143. D. H. R. Barton, N. J. Rosenfelder, там же, **1951**, 1048.
144. J. Elks, G. H. Phillipps, там же, **1956**, 4320.
145. D. H. R. Barton, B. R. Thomas, там же, **1953**, 1842.
146. H. Illy, F. Martin-Panizo, An. Real. soc. espanola. fis. y quim., **B52**, 571 (1956).
147. E. H. Mosbach, W. Meyer, F. S. Kendall, J. Am. Chem. Soc., **76**, 5799 (1954).
148. P. E. Marker, R. B. Wagner, P. R. Ulshafer, E. L. Wittbecker, D. P. J. Goldsmith, там же, **69**, 2167 (1947).
149. R. Hirschmann, C. S. Snoddy, N. L. Wendler, там же, **74**, 2693 (1952).
150. R. Hirschmann, C. S. Snoddy, C. F. Hiskey, N. L. Wendler, там же, **76**, 4013 (1954).
151. J. Elks, G. H. Phillipps, D. A. H. Taylor, L. J. Wyman, J. Chem. Soc., **1954**, 1739.
152. I. A. Kaye, M. Fieser, L. F. Fieser, J. Am. Chem. Soc., **77**, 5936 (1955).
153. W. J. Adams, D. N. Kirk, D. K. Patel, V. Petrov, I. A. Stuart-Webb, J. Chem. Soc., **1954**, 2209.
154. E. P. Oliveto, C. Gerold, R. Rausser, E. B. Hersberg, J. Am. Chem. Soc., **79**, 3594 (1957).
155. N. Wendler, D. Taub, J. Org. Chem., **23**, 953 (1958).

156. G.I. Poos, L.H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4100 (1956).
157. G.E. Arth, G.I. Poos, R.M. Lukes, F.M. Robinson, W.E. Johns, L.H. Sarett, там же, **76**, 1715 (1954).
158. S. A. E. Szpilfogel, W. J. V. d. Burg, S. M. Siegmman, D. A. V. Dorp, *Rec. trav. Chim. Pays-Bas*, **77**, 157 (1958).
159. C.W. Shoppee, G.H.R. Summers, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 3374.
160. R. Tschesche, *Ber.*, **65**, 1842 (1932).
161. G.W. Shoppee, G.H.R. Summers, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 1790.
162. G.W. Shoppee, G.H.R. Summers, там же, **1952**, 3361.
163. Сиота, Мори, *J. Chem. Soc. Japan*, **76**, 1192 (1955); *РЖХим.*, **1957**, 68972.
164. C.W. Shoppee, G.H.R. Summers, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 1786.
165. C.W. Shoppee, R.J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 2230.
166. J.H. Pierce, H. C. Richards, C. W. Shoppee, R. J. Stephenson, G.H.R. Summers, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 694.
167. D.R. James, C.W. Shoppee, там же, **1956**, 1059.
168. G. Rosenkranz, M. Velasco, F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5024 (1954).
169. C. W. Shoppee, R. J. Stephenson, *Chem. a Ind.*, **1954**, 311.
170. V. Grenville, D. K. Patel, V. Petrow, I.A. Stuart-Webb, D.M. Williamson, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4105.
171. J.H. Fried, G.E. Arth, L.H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1235 (1959).
172. Сиота, Митио, *J. Chem. Soc. Japan*, **76**, 1272 (1955); *РЖХим.*, **1956**, 54548.
173. Сиота, *J. Chem. Soc. Japan*, **77**, 1166 (1956); *РЖХим.*, **1956**, 23138.
174. L.F. Fieser, J. Rigaudy, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4660 (1951).
175. D. Burn, B. Ellis, V. Petrow, I.A. Stuart-Webb, D.M. Williamson, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4092.
176. T.R. Ames, G.S. Davy, T.G. Halsall, E.R.H. Jones, G.D. Meakins, *Chem. a Ind.*, **1951**, 741; *J. Chem. Soc.*, **1951**, 2702.
177. D.H.R. Barton, N.J. Holness, *Chem. a Ind.*, **1951**, 233.
178. H.L. Herzog, M.A. Jevnik, E.B. Hershberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 269 (1953).
179. G.E. Arth, G.E. Poos, L.H. Sarett, там же, **77**, 3834 (1955).
180. H. Crawshaw, H.B. Henbest, E.R.H. Jones, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 731.
181. H. Heusser, R. Anliker, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta*, **35**, 1537 (1952).
182. S.G. Brooks, J.S. Hunt, A. G. Long, B. Mooney, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 1175.
183. O. Mancera, K. Rosenkranz, F. Sondheimer, там же, **1953**, 2189.
184. S. Bernstein, R.H. Lenhard, J.H. Williams, *J. Org. Chem.*, **18**, 1166 (1953).
185. N.L. Wendler, D. Taub, H.L. Slates, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3559 (1955).
186. R. Hirschmann, G.A. Bailey, R. Walker, J.M. Chemerda, там же, **81**, 2822 (1959).
187. D. K. Fukushima, A. D. Kemp, R. Schneider, M. B. Stokem, T. F. Gallagher, *J. Biol. Chem.*, **210**, 129 (1954).
188. L.H. Sarett, M. Feurer, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1771 (1951).
189. D.K. Fukushima, E.D. Meyer, *J. Org. Chem.*, **23**, 174 (1958).
190. G. Rosenkranz, J. Pataki, C. Djerassi, там же, **17**, 290 (1952).
191. C. Djerassi, E. Batres, J. Romo, G. Rosenkranz, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3634 (1952).
192. R.H. Levin, B.J. Magerlein, A.V. McIntosh, A.R. Hanze et al., там же, **76**, 546 (1954).
193. G.I. Poos, там же, **77**, 4932 (1955).
194. B.J. Magerlein, R.H. Levin, там же, **75**, 3654 (1953).
195. S. Bernstein, R. Littell, J.H. Williams, там же, **75**, 1481 (1953).
196. **R. Antonucci, S. Bernstein, M. Heller, R. Lenhard, R. Littell, J. H. Williams, *J. Org. Chem.*, **18**, 70 (1953).**
197. R. Joly, G. Nomine, D. Bertin, *Bull. Soc. Chim. France*, **1956**, 1459.
198. W. Lawrie, F.S. Spring, H.S. Watson, *Chem. a Ind.*, **1956**, 1458.
199. M. Voser, M. Montavon, H.H. Günthard, O. Jeger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, **33**, 1893 (1950).
200. C. Djerassi, E. Bartres, M. Velasco, G. Rosenkranz, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1712 (1952).
201. E.P. Oliveto, R. Rausser, L. Weber, E. Shapiro, D. Gould, E.B. Hershberg, там же, **78**, 1736 (1956).
202. H.L. Herzog, C.C. Payne, M.A. Jevnik, D. Gould, E.D. Shapiro, E.P. Oliveto, E.B. Hershberg, там же, **77**, 4781 (1955).
203. C.H. Robinson, O. Gnoj, E.P. Oliveto, *J. Org. Chem.*, **24**, 121 (1959).
204. H. Heymann, L.E. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5938 (1952).
205. E.P. Oliveto, H.Q. Smith, C. Gerold, R. Rausser, E. B. Hershberg, там же, **78**, 1414 (1956).
206. E.P. Oliveto, E.B. Hershberg, там же, **75**, 488 (1953).
207. E. P. Oliveto, E. B. Hershberg, там же, **75**, 486 (1953).

208. H.L. Herzog, M.A. Jevnik, P.L. Perlman, A. Nobile, E.B. Hershberg, там же, **75**, 266 (1953).
209. N.L. Wendler, R. P. Graber, R. E. Jones, M. Tishler, там же, **72**, 5793 (1950).
210. R.M. Evans, G.F. Green, J.S. Hunt, A.G. Long, B. Mooney, G.H. Phillips, J. Chem. Soc., **1958**, 1529.
211. G.S. Fonken, J. Org. Chem., **23**, 1075 (1958).
212. D. H. R. Barton, A.S. Campos-Neves, A. I. Scott, J. Chem. Soc., **1957**, 2698.
213. A. Crawshaw, H.B. Henbest, E.R.H. Jones, A.A. Wagland, там же, **1955**, 3420.
214. J. Elks, G.H. Phillips, T. Walker, L.J. Wyman, там же, **1956**, 4330.
215. J.W. Cornforth, J.M. Osbond, G.H. Phillips, J. Chem. Soc., **1954**, 907; Chem. a Ind., **1953**, 919.
216. Сиота, J. Chem. Soc. Japan, **77**, 1245 (1956); РЖХим., **1957**, 48081.
217. B. Pels, Collect. Czechoslov. Chem. Comm., **22**, 1457 (1957).
218. A.F. Wagner, N.E. Wolff, E.S. Wallis, J. Org. Chem., **17**, 529 (1952).
219. E.M. Kosower, S. Winstein, J. Am. Chem. Soc., **78**, 4347 (1956).
220. D.R. James, C.W. Shoppee, J. Chem. Soc., **1954**, 4224.
221. Сиота, J. Chem. Soc. Japan, **77**, 778 (1956); РЖХим., **1957**, 4224.
222. R. Littell, S. Bernstein, J. Am. Chem. Soc., **78**, 984 (1956).
223. F. Hoffman, R.E. Reyler, M. Tishler, там же, **80**, 5322 (1958).
224. P. Ziegler, Canadian J. Chem., **34**, 1528 (1956).
225. C.W. Shoppee, R.H. Jenkins, G.H.R. Summers, J. Chem. Soc., **1958**, 1657.
226. C. Djerassi, H. Martinez, G. Rosenkranz, J. Org. Chem. **16**, 1278 (1951).
227. C. Djerassi, H.J. Ringold, G. Rosenkranz, J. Am. Chem. Soc., **76**, 5533 (1954).
228. D. Taub, R.D. Hoffsommer, N.L. Wendler, там же, **78**, 2912, (1956).
229. D. Taub, R.D. Hoffsommer, N.L. Wendler, там же, **79**, 452 (1957).
230. D.H.R. Barton, N.J. Holness, J. Chem. Soc., **1952**, 78.
231. M. Tiffeneau, I. Levi, Bull. Soc. Chim. France, **2**, 1848 (1935).
232. Abd Elhafez, D.J. Cramm, J. Am. Chem. Soc., **74**, 5228 (1952).
233. A. Skita, Ber., **52**, 1524 (1919); **53**, 1792 (1920).
234. G. Vavon, Bull. Soc. Chim. France, **49**, 937 (1931).
235. W. Hückel, E. Frank, Ann., **477**, 137 (1930).
236. D.H.R. Barton, J. Chem. Soc., **1953**, 1027.
237. W. Hückel, H. Naab, Ber., **64**, 2137 (1931).
238. W. Doering, T.C. Aschner, J. Am. Chem. Soc., **71**, 838 (1949).
239. Хюккель, Теоретические основы органической химии, т. II, Москва, ИЛ 1958.
240. A.H. Beckett, N.J. Harper, A.D.J. Balon, T.H.E. Watts, Tetrahedron, **6**, 319 (1959).
241. Л. Паулинг, Природа химической связи, Москва, Госхимиздат, 1947.
242. А.И. Китайгородский, Органическая кристаллохимия, Москва Изд. АН СССР, 1955.
243. И.Н. Назаров, Л.Д. Бергельсон, Усп. химии, **26**, 3 (1957).
244. C.J. Angial, J.A. Mills, Rev. pure appl. chem., Austral., **2**, 185 (1952).

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского
АН СССР