

У С П Е Х И Х И М И И

Т. XXXI

1962 г.

Вып. 1

СТЕРЕОХИМИЯ И МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ ДЕГИДРАТАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОГЕКСАНА

Н. Я. Григорьева и В. Ф. Кучеров

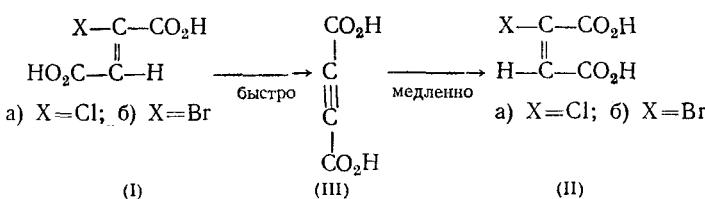
ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	39
I. Ионные реакции дегидратации, протекающие в растворах	41
1. Стереохимия бимолекулярных реакций дегидратации	42
2. Стереохимия мономолекулярных реакций дегидратации	52
II. Внутримолекулярная лигролитическая дегидратация	61

ВВЕДЕНИЕ

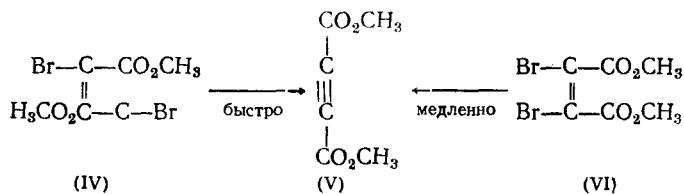
С того времени, как Вант-Гоффом были сформулированы основы стереохимии четырехвалентного углерода, внимание химиков неизменно привлекали вопросы пространственного течения основных химических реакций, таких как присоединение, отщепление, замещение и различия в реакционной способности геометрических изомеров. При формальном рассмотрении тетраэдрических моделей Вант-Гоффа казалось естественным, что при реакции замещения входящий атом или атомная группа занимает место ушедшей группы, а реакции присоединения и отщепления протекают наиболее легко в случае максимальной пространственной сближенности присоединяющихся или отщепляющихся групп. Последняя идея была сформулирована Вант-Гоффом и горячо отстаивалась Вислиценусом¹ как *цис-принцип* пространственного течения реакций отщепления и присоединения. Вислиценус не дал экспериментального подтверждения своих представлений, однако широко использовал их в качестве общего метода установления конфигураций непредельных соединений^{1, 2}.

С иных позиций подошел к изучению пространственных закономерностей реакций присоединения и отщепления Михаэль^{3, 4}. Взяв за основу своих исследований галоидфумаровые и галоидмалеиновые кислоты, конфигурация которых была установлена независимым путем, Михаэль показал, что галоидфумаровые кислоты (Ia, б) при обработке растворами щелочей легче отщепляют галоидводород с образованием ацетилендикарбоновой кислоты (III) (*транс*-отщепление), чем соответствующие галоидмалеиновые кислоты (IIa, б) (*цис*-отщепление).



Обобщая наблюдения Михаэля, Пфайфер⁵ предложил использовать большую легкость отщепления *транс*-расположенных элементов галоидводородов для определения конфигурации непредельных соединений (*транс*-принцип пространственного течения реакций отщепления). Обоснованность применения этого принципа была подтверждена Лоссе-

нем⁶, обнаружившим, что дебромирование цинком диметилового эфира дибромфумаровой кислоты (IV) протекает значительно легче, чем дебромирование диэфира диброммалеиновой кислоты (VI):



Аналогичных взглядов придерживался и Шаванн⁷, показавший на примере изомерных *цис*- и *транс*-дихлорэтиленов, что *транс*-отщепление может протекать значительно быстрее, чем *цис*-отщепление.

Однако, несмотря на эти и ряд аналогичных указаний, представления о легкости отщепления пространственно сближенных групп широко привлекались для определения конфигураций химических соединений вплоть до тридцатых годов. Так, конфигурации изомерных альд- и кетоксимов, определенные Ганчем и Вернером^{8,9} на основании *цис*-принципа отщепления воды с образованием соответствующих нитрилов, были исправлены Майзенгеймером¹⁰ только в 1924—1925 гг.; конфигурации аминов терпенового ряда, установленные Валлахом¹¹ в соответствии с принципом преимущественного отщепления пространственно сближенных групп, были пересмотрены Ридом и сотрудниками¹² лишь в 1934 г.; конфигурации изомерных алициклических спиртов, принятые также на основании этого принципа (см., например,^{13—15}), были исправлены Вавоном и Барбье в 1931 г.^{16—18}.

Таким образом, к началу тридцатых годов накопилось достаточное количество экспериментального материала, показывающего, что в реакциях отщепления, протекающих в растворах (щелочное дегидролизование, катализируемая кислотами дегидратация спиртов, превращение оксимов в нитрилы, дезаминирование аминов азотистой кислотой и т. д.) осуществляется *транс*-принцип отщепления. Однако наряду с этим было известно, что пиролитические реакции (реакция Чугаева, пиролиз некоторых сложных эфиров и расщепление четвертичных аммониевых оснований) протекают в соответствии с *цикло*-принципом отщепления.

Понимание причин, вызывающих различие в стереохимии реакций, стало возможным лишь с разработкой теории переходного состояния и с развитием электронных представлений в органической химии. Рассмотрение современных представлений о пространственных закономерностях химических реакций предполагает, поэтому, выяснение связи между стереохимией и механизмом реакции. Эта связь проявляется, например, в том, что электронные перемещения в реагирующей по определенному механизму системе могут происходить лишь при соответствующей пространственной ориентации реагирующих групп (в английской литературе это положение формулируется как «стериические требования реакций»; например, *транс*-ориентация уходящих групп в бимолекулярных реакциях отщепления). Пространственное строение молекулы может существенно влиять на скорость реакции в пределах данного механизма (стериическое и синартетическое ускорение); крайним выражением такого влияния является изменение механизма реакций под воздействием структурных факторов.

Задача настоящего обзора — рассмотрение стереохимии реакций прямой и косвенной дегидратации* алициклических шестичленных окси-соединений.

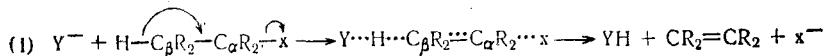
* Под термином «косвенная дегидратация» понимаются реакции отщепления элементов кислоты от сложных эфиров соответствующих оксисоединений.

Такое ограничение материала связано, во-первых, с тем, что в рамках сравнительно краткого обзора невозможно рассмотреть литературу по дегидратации всех органических соединений и, во-вторых, именно на примере шестичленных алициклов пространственные закономерности дегидратации были изучены наиболее детально.

Подавляющее большинство изученных реакций дегидратации алициклических спиртов можно разделить на две основные группы: реакции, протекающие в растворах и внутримолекулярные реакции, протекающие при пиролизе в отсутствие растворителя и катализаторов. В основе деления реакций дегидратации на две группы лежит строение соответствующего переходного состояния: в первом случае оно открытое и в его образовании могут принимать участие молекулы растворителя и участвующие в растворе ионы. Во втором случае переходное состояние имеет замкнутый (циклический) характер. Такие реакции всегда мономолекулярны. В соответствии с этим, мы последовательно рассмотрим основные стереохимические закономерности реакций обоих типов.

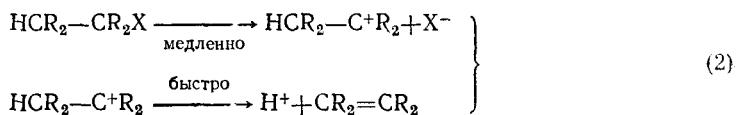
I. ИОННЫЕ РЕАКЦИИ ДЕГИДРАТАЦИИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ В РАСТВОРАХ

Представления о механизме таких реакций как о частном случае нуклеофильного отщепления были развиты и экспериментально подтверждены школой Ипгольда -- Хьюза еще в тридцатых годах¹⁹⁻²². Основные выводы, полученные при этом, сводятся к следующему. Нуклеофильные реакции отщепления, в зависимости от структуры исходной молекулы и применяемых экспериментальных условий, могут протекать по моно- или бимолекулярному механизму ($E1$ или $E2$) *. Бимолекулярный механизм $E2$ характерен для реакций отщепления, протекающих в присутствии сильных оснований^{19, 22}. Он может быть представлен схемой:



согласно которой одновременно с отрывом атома водорода в виде протона при помощи нуклеофильного реагента (например, основания Y^-), происходит перенесение высвободившихся электронов $C_\beta - H$ -связи в октет C_α -атома и отрыв электронно-акцепторной группы X в виде аниона. Следовательно, механизм E2 предполагает синхронность процессов образования новых и разрыва старых связей, причем каждый из них облегчает другой. Из изложенного следует, что реакция, протекающая по механизму E2, описывается кинетическим уравнением для реакций II порядка: $V = K_2[Y^-]HCR_2 - CR_2X]$.

Другим возможным механизмом реакций отщепления является мономолекулярный механизм (EI)^{20, 22}, включающий двухстадийный процесс, описываемый схемой:

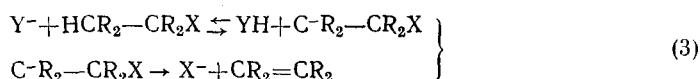


* В последние годы было показано, что E1- и E2-механизмы недостаточно точно описывают реакции отщепления, которые в действительности, вследствие участия растворителя, являются полимолекулярными. Однако, поскольку такое участие растворителя не изменяет пространственного направления переноса электронов и, следовательно, стереохимических требований реакции, мы в дальнейшем будем пользоваться представлениями Ингольда о E1- и E2-механизмах отщепления.

Первая, медленная стадия процесса — мономолекулярный (без участия нуклеофильного реагента) гетеролиз, в результате которого образуется карбоний-ион, способный отдать протон при взаимодействии с растворителем или с другим нуклеофильным реагентом и стабилизоваться в форме олефина. Поскольку скорость реакции определяется ее наиболее медленной стадией, скорость реакции E1 не зависит от концентрации оснований и описывается кинетическим уравнением для реакций I порядка $V = K_1[HCR_2CR_2X]$.

Таким образом, основным экспериментальным методом, позволяющим различать E1- и E2-механизмы реакций отщепления является кинетический метод, детально разработанный с этой целью школой Ингольда. В 1947 г. Кристоль²³ предложил использовать результаты кинетического исследования, наряду с анализом конечной смеси продуктов, для изучения пространственного течения реакций отщепления, что позволило установить ряд важных количественных закономерностей, имеющих общее значение.

Когда кинетический метод не дает возможности однозначно решить вопрос о механизме соответствующей реакции, ценные результаты могут быть получены при помощи метода меченых атомов, разработанного в применении к данному вопросу Скеллом и Хаузером²⁴. Этот метод дает возможность, например, решить вопрос о различии между отвечающими кинетическому уравнению II порядка бимолекулярными реакциями и, так называемыми, реакциями отщепления в сопряженном основании субстрата (E1cB)²²:



Такие реакции двухстадийны и включают обратимую бимолекулярную стадию образования сопряженного основания — карбаниона, который затем отщепляет в виде аниона электронно-акцепторную группу и образует олефин. Обратимость первой стадии этой реакции служит основой для ее экспериментальной проверки. Действительно, в случае механизма E1cB в присутствии YH, обогащенного YD, непрореагировавший за определенный отрезок времени исходный продукт HCR_2CR_2X должен быть обогащен DCR_2CR_2X . В противоположность этому, при синхронном механизме E2 непрореагировавший продукт не должен содержать дейтерия.

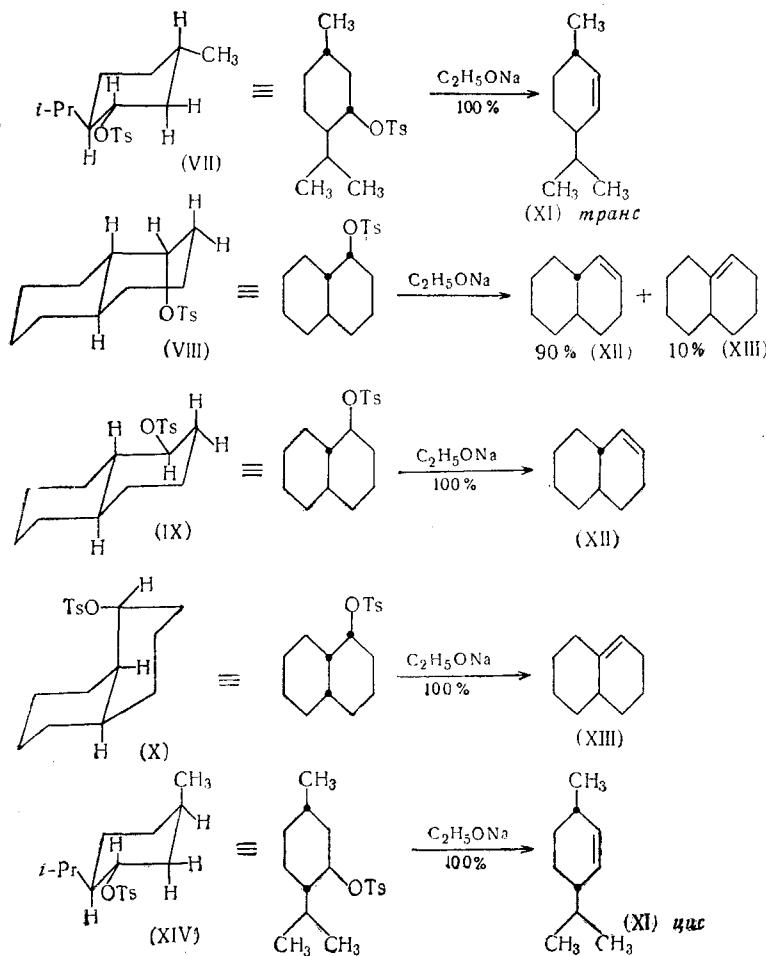
Этот метод нашел интересное применение и для выяснения механизма реакции в тех случаях, когда стереохимия исходной молекулы не допускает механизма отщепления, ожидаемого в соответствии с экспериментальными условиями (см. ниже).

1. Стереохимия бимолекулярных реакций дегидратации

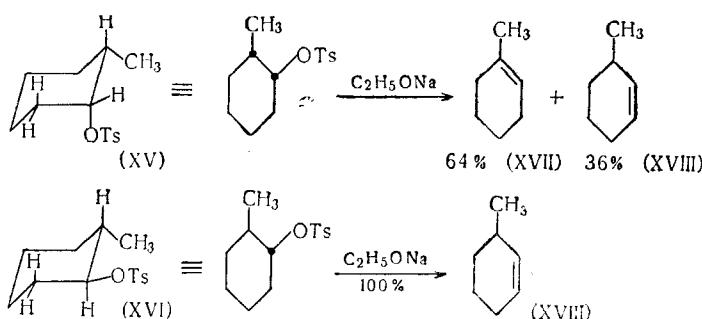
Преимущественная ориентация при бимолекулярных реакциях дегидратации. В 1940 г. Хюккель, Таппе и Легутке²⁵ впервые четко сформулировали положение о том, что пространственное течение реакций зависит от их механизма. На основе анализа обширного экспериментального материала они показали, что в реакциях отщепления, протекающих в присутствии сильных оснований (авторы считали такие реакции бимолекулярными) строго соблюдается *транс*-принцип отщепления. Среди других реакций ими был рассмотрен один из типов косвенной дегидратации — расщепление *p*-толуолсульфонатов (тозилатов) *l*-ментола (VII) и изомерных декалолов* (VIII) — (X) при помощи этилата натрия. Поскольку позднее E2-механизм реакции расщепления

* Здесь и в дальнейшем жирными точками в формулах обозначены атомы водорода, находящиеся в *cis*-положении.

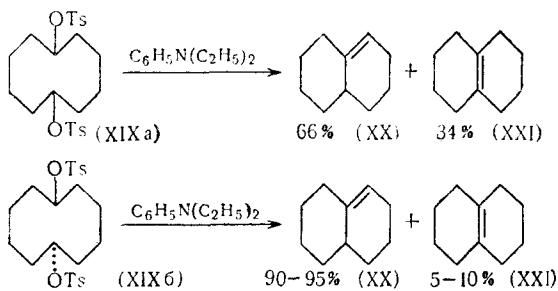
тозилатов сильными основаниями был строго доказан^{26, 27}, эта реакция представляет собой удобный пример для рассмотрения стереохимии бимолекулярной косвенной дегидратации:



Как видно из приведенных примеров, остаток *n*-толуолсульфокислоты отщепляется лишь с тем атомом водорода, который занимает по отношению к нему *транс*-положение. Обнаруженная закономерность была подтверждена в последующих работах Хюккеля и сотрудников на примерах тозилатов изоментола (XIV)²⁸, а также *цис*- и *транс*-2-метилциклогексанолов (XV) и (XVI)²⁹.



Интересным приложением представлений о *транс*-ориентации бимолекулярного расщепления тозилатов является изученное Копе и Хольцманом³⁰ превращение тозилатов изомерных циклодекандиолов-1,6 (XIX а и б) под действием диэтиламилина.



Было установлено, что *цикло*-изомер (XIX а) образует при этом смесь $\Delta^{9(1)}$ - и $\Delta^{9(10)}$ -окталинов (XX) и (XXI) в соотношении 2:1, тогда как *транс*-изомер (XIXб) — смесь тех же продуктов в соотношении (10—20):1. Поскольку авторами было специально доказано отсутствие взаимных превращений изомерных окталинов, различие в продуктах реакции было объяснено ими стереоспецифичностью отщепления. По мнению авторов, первая молекула *p*-толуолсульфокислоты отщепляется быстрее, чем вторая, и конфигурация образующихся при этом изомерных тозилатов декалола-9 определяет строение конечных продуктов реакции: тозилат *транс*-декалола-9 дает значительное количество $\Delta^{9(10)}$ -окталина (XXI), в то время как *цикло*-изомер, в соответствии с принципом отщепления, образует в основном $\Delta^{9(1)}$ -окталин (XX).

ТАБЛИЦА 1
Дегидрохлорирование изомерных гексахлорциклогексанов

Исходный продукт	K при 30°	$E_{акт}$, ккал/моль
α 	0,500	18,5
β 	$2,11 \cdot 10^{-5}$	31,0
γ 	0,151	20,6
ϵ 	0,182	21,4

ции реакции дегидрохлорирования для него примерно на 10 ккал/моль выше, чем для изомерных соединений.

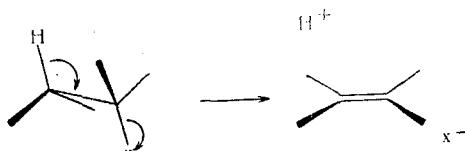
Причины, обуславливающие преимущественность *транс*-ориентации бимолекулярного отщепления, были обсуждены Хьюзом, Ингольдом и их сотрудниками³², показавшими, что «в переходном состоянии бимолекулярного элиминирования от системы HCR_2-CR_2X энергия оттал-

вления взаимных превращений изомерных окталинов, различие в продуктах реакции было объяснено ими стереоспецифичностью отщепления. По мнению авторов, первая молекула *p*-толуолсульфокислоты отщепляется быстрее, чем вторая, и конфигурация образующихся при этом изомерных тозилатов декалола-9 определяет строение конечных продуктов реакции: тозилат *транс*-декалола-9 дает значительное количество $\Delta^{9(10)}$ -окталина (XXI), в то время как *цикло*-изомер, в соответствии с принципом отщепления, образует в основном $\Delta^{9(1)}$ -окталин (XX).

Количественное исследование бимолекулярной косвенной дегидратации было проведено Кристолем с сотрудниками³¹ на примере дегидрохлорирования изомерных гексахлорциклогексанов, результаты которого сведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, β -изомер, структура которого допускает только *цикло*-отщепление хлористого водорода, расщепляется основаниями примерно в 10^4 раз медленнее, а энергия актива-

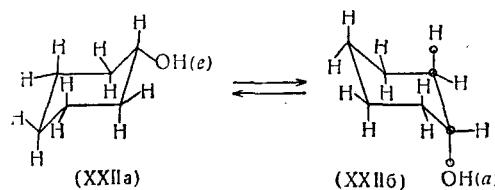
кивания между освобождающимися электронными парами может быть сведена к минимуму, если электроны C_B-H связи входят в октет C_α -атома со стороны, удаленной от X. Результатом этого стерического курса переноса электронов является анти-элиминирование* (E2-правило).



Общая применимость E2-правила к реакциям отщепления была многократно подтверждена на различных примерах^{22, 32, 33} и при этом было показано, что для анти-элиминирования наиболее благоприятна такая конформация исходной молекулы, при которой четыре центра, участвующие в этой реакции, расположены в одной плоскости.

Роль реакционных конформаций циклических спиртов в реакции дегидратации. Приложение E2-правила к случаю дегидратации алициклических окисиединений требует прежде всего рассмотрения деталей их строения.

Как известно из теории конформационного анализа³⁴, окисиединения циклогексанового ряда представляют собой равновесную смесь двух кресловидных конформаций (XXIIa и б) с экваториальным или аксиальным расположением гидроксильной группы:



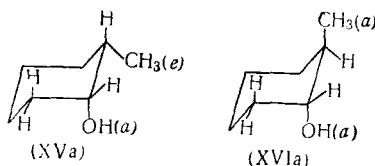
В обычных условиях предпочтительна конформация (XXIIa), потенциальная энергия которой примерно на 2 ккал/моль ниже потенциальной энергии конформации (XXIIб). Однако эта предпочтительная конформация не удовлетворяет пространственному требованию реакции бимолекулярной дегидратации, тогда как вторая, энергетически менее выгодная конформация (XXIIб), содержащая аксиальные оксигруппы при C_1 и атом водорода при C_2 , обладает необходимым для бимолекулярной дегидратации копланарным расположением четырех реакционных центров (отмечены кружками) и антипараллельным расположением уходящих групп**.

Рассмотрение конформаций производных циклогексана привело Бартона³³ к гипотезе, согласно которой эти соединения вступают в химические реакции в той своей конформации, которая более соответствует стерическим требованиям данной реакции. Он назвал такие конформации реакционными конформациями для данной реакции. При этом, если реакционной является менее устойчивая конформация, то соответствующей реакции предшествует конверсионное превращение предпочтительной конформации в реакционную конформацию.

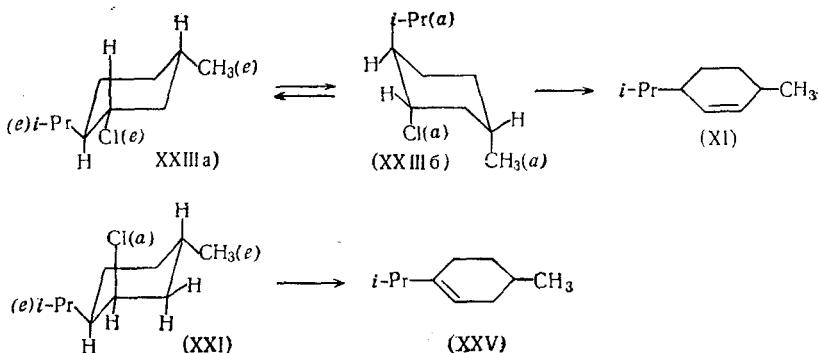
* Под термином «анти-элиминирование» понимается такое расположение отщепляющихся групп, при котором угол между ними близок к 180° . В том же смысле употребляется термин «транс-антипараллельное отщепление».

** Следует иметь в виду, что для некоторых замещенных циклогексанолов конформация с аксиальной оксигруппой может оказаться и энергетически предпочтительной.

Таким образом, в реакции бимолекулярной дегидратации реакционной является конформация с *транс*-диаксиальным расположением уходящих групп^{33, 35}, т. е. конформация (XVa) для *цикло-2-метилциклогексанола* и (XVIa) для *транс-2-метилциклогексанола*:



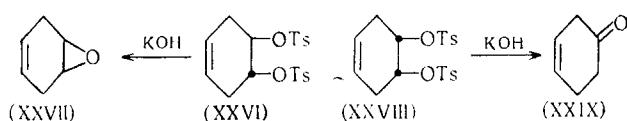
Представления о том, что реакция отщепления в ряду производных циклогексана осуществляется из *транс*-диаксиальной конформации, были подтверждены при изучении бимолекулярного дегидрохлорирования, одним из наиболее интересных примеров которого является изученное Хьюзом, Ингольдом и Розе³⁶ дегидрохлорирование ментил- и неоментилхлоридов (XXIII) и (XXIV) при помощи этилата натрия.



Изучив кинетику превращения, эти авторы показали, что ментилхлорид (XXIII) подвергается бимолекулярному дегидрохлорированию с образованием Δ^2 -ментена при концентрациях $\text{EtO}^- > 1,0N$ ($K_2^{124,90} = -0,68 \cdot 10^{-5}$), в то время как неоментилхлорид (XXIV) превращается в результате бимолекулярного дегидрохлорирования в Δ^3 -ментен (XXV) при концентрациях $\text{EtO}^- \sim 0,1N$ ($K_2^{124,9} = 131 \cdot 10^{-5}$). Резкое различие в скоростях описанной реакции было объяснено авторами при сравнении реакционных конформаций обоих эпимеров в реакции дегидрохлорирования. Как видно из приведенных схем, для ментилхлорида только энергетически менее выгодная конформация (XXIIIb) может быть реакционной конформацией для бимолекулярного отщепления, продуктом которого является термодинамически менее устойчивый Δ^3 -ментен. В противоположность этому, для неоментилхлорида реакционной является энергетически предпочтительная* конформация (XXIVa), приводящая в результате *транс*-диаксиального отщепления к термодинамически более устойчивому Δ^3 -ментену (XXV).

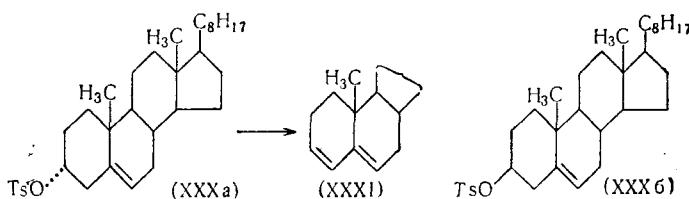
Рассмотрение роли реакционных конформаций в реакциях бимолекулярной косвенной дегидратации позволяет понять и некоторые тонкие стереохимические особенности этой реакции. Так, например, при изучении расщепления при помощи едкого кали изомерных *цикло-* и *транс*- Δ^4 -циклогексендиолов-1,2³⁷ оказалось, что *транс*-изомер (XXVI) превращается в соответствующий эпоксид (XXVII), а *цикло*-изомер (XXVIII) образует Δ^3 -циклогексенон (XXIX) в 6—7 раз быстрее, чем соответствующие предельные диолы:

* С точки зрения конформационного анализа энергетически более выгодна конформация с максимальным числом экваториальных заместителей.



Авторы объясняют это тем, что для соединений циклогексенового ряда в переходном состоянии отсутствует мета-диаксиальное взаимодействие тозильных групп с атомами водорода, благодаря чему лучше выполняются стерические требования бимолекулярной реакции дегидратации.

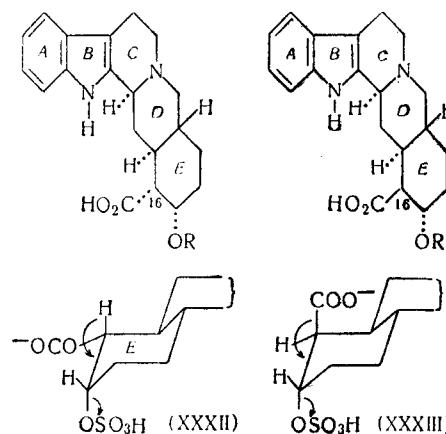
Наиболее четко необходимость *транс*-диаксиальной ориентации уходящих групп в бимолекулярной реакции дегидратации была показана на примерах полициклических соединений, где, благодаря жесткому сочленению, исключена конверсия циклов, сопровождающаяся превращением всех аксиальных связей в экваториальные, и обратно. Имеющиеся экспериментальные данные касаются, в первую очередь, расщепления тозилатов стероидных оксисоединений при помощи оснований. Так, тозилат эпихолестерина (XXXa) с аксиальными *За*-оксигруппой и водородным атомом при C₄ при нагревании с алкоголятом натрия в спиртовом растворе легко отщепляет *p*-толуолсульфокислоту и с выходом 75—80% дает Δ^{3,5}-холестадиен²⁷.



Эпимерный по C₃ тозилат холестерина (XXXб) с экваториальной оксигруппой претерпевает в описанных условиях лишь реакцию замещения³⁸.

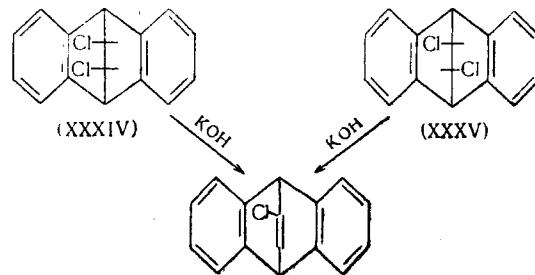
Аналогично ведут себя эпимерные стероидные соединения с оксигруппой при C₁₂, для 12*a*-изомеров которых (с аксиальной оксигруппой) характерно отщепление *p*-толуолсульфокислоты уже при встряхивании со щелочной окисью алюминия³⁹.

Интересным примером бимолекулярной дегидратации в ряду полициклических алкалоидов является расщепление основаниями сернокислых эфиров иохимбиновой (XXXII) и коринантовой (XXXIII) кислот⁴⁰, являющихся эпимерами по C₁₆.



При этом, в результате *транс*-диаксиального элиминирования, эфир (XXXII) отщепляет только серную кислоту, тогда как эпимерный эфир (XXXIII), помимо этого, претерпевает декарбоксилирование.

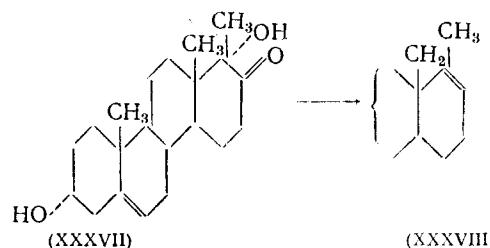
Своебразное подтверждение необходимости *транс*-копланарного расположения отщепляющихся групп для нормального течения бимолекулярной косвенной дегидратации было получено Кристолем и его сотрудниками⁴¹ при изучении щелочного дегидрохлорирования *цик*- и *транс*-11,12-дихлор-9,10-дигидро-9,10-этаноантраценов (XXXIV) и (XXXV).



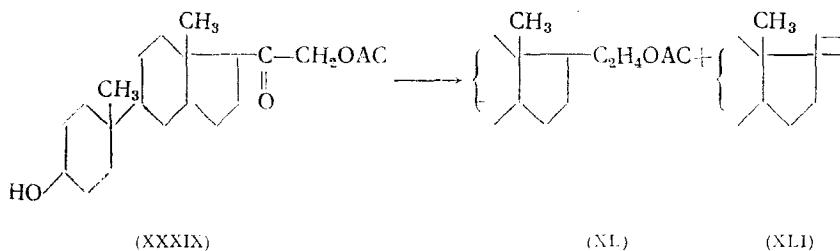
В силу стерических особенностей мостиковых систем рассматриваемого типа, атомы хлора при C₁₁ и водорода при C₁₂ не могут быть копланарными, т. е. даже изомер (XXXIV) с *транс*-ориентированными отщепляющимися элементами хлористого водорода не удовлетворяет стерическим требованиям бимолекулярной дегидратации. Следствием этого является чрезвычайно низкая скорость дегидрохлорирования (XXXIV) ($K_2^{110^\circ} = 6,39 \cdot 10^{-5}$), которая примерно соответствует по величине скорости *цик*-дегидрохлорирования β -гексахлорциклогексана (см. стр. 44) и в 10^4 раз ниже скорости нормального *транс*-диаксиального дегидрохлорирования (ср. табл. 1 стр. 44).

Аналогичное замедление косвенной дегидратации, вызываемое невозможностью *транс*-диаксиальной ориентации уходящих групп, было отмечено на примере *цик*-11-тозилата-12-хлор-9,10-дигидро-9,10-этаноантрацена⁴² и *эндо*-*цик*-2,3-дихлорборнана⁴³.

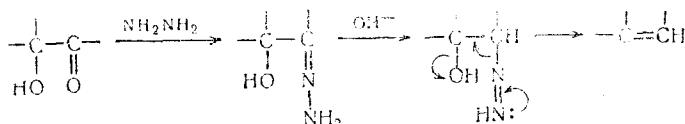
Бимолекулярное отщепление в условиях реакции Кижнера. Особый случай бимолекулярной дегидратации имеет место при восстановлении α -кетолов в условиях реакции Кижнера. Еще в 1940 г. Ружичка и Мельдаль⁴⁴ показали, что восстановление по Кижнеру 17 α -метил- Δ^5 -D-гомоандростендиол-3 α , 17 α -она-17 (XXXVII) сопровождается отщеплением воды и приводит к аномальному продукту (XXXVIII), не содержащему кислородных функций при C₁₇.



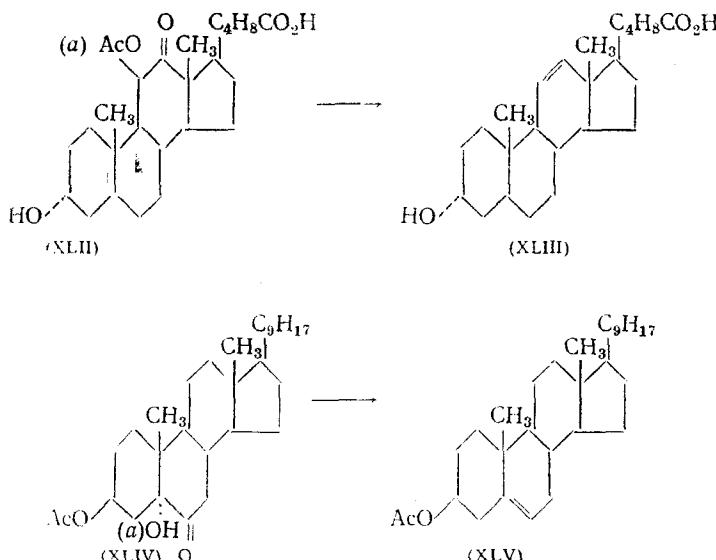
Аналогичное направление реакции Кижнера было обнаружено Баргоном с сотрудниками⁴⁵ на примере 21-ацетата Δ^5 -прегнениола-3 β , 21 (XXXIX), образующегося наряду с нормальным продуктом восстановления (XL) также $\Delta^{5,20}$ -прегнадиенол-3 β (XLI). Для объяснения факта



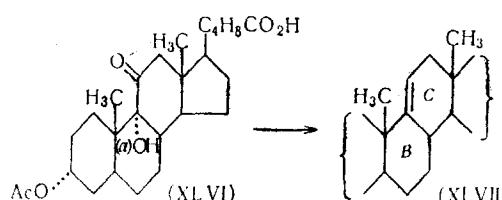
образования аномального продукта (XLI). Бартон предположил, что наряду с основной реакцией имеет место бимолекулярное отщепление по схеме:



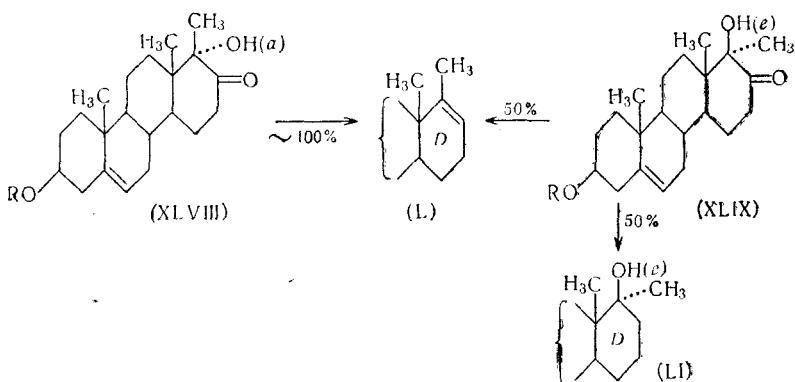
На основании предложенного механизма следовало ожидать, что α -кетолы с аксиальной оксигруппой будут особенно легко претерпевать отщепление в условиях реакции Кижнера. Это положение было подтверждено Лонгом и Галленджером⁴⁶ на примере За-гидрокси-11- β -ацетокси-12-кетохолановой кислоты (XLII), Бартоном и Робинсоном⁴⁷ на примере 3 β -ацетата Δ^{22} -эрゴстендиол-3 β -5 α -она-6 (XLIV):



а также Хейманом и Физером⁴⁸ на примере 3-ацетокс-9 α -гидрокси-11 β -кетохолановой кислоты (XLVI):

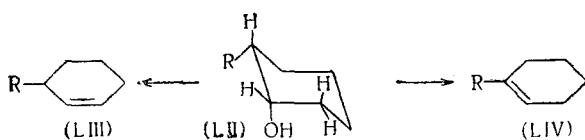


Характерное различие в поведении эпимерных соединений было описано Тарнером⁴⁹ на примере кетолов (XLVIII) и (XLIX):



При восстановлении по Кижнеру 18- α -кетол (XLVIII) с аксиальной оксигруппой почти количественно дает продукт отщепления (L), тогда как 18 β -кетол (XLIX) с экваториальной оксигруппой наряду с $\Delta^{5,17}$ -диеном (L) образует $\sim 50\%$ нормального продукта восстановления (LII).

Структура исходной молекулы и пространственная направленность бимолекулярной дегидратации. Изложенный выше экспериментальный материал, относящийся к стереохимии бимолекулярной дегидратации, хорошо подтверждает E2-правило Ингольда (см. стр. 45), согласно которому основным фактором, определяющим направление этой реакции, является антипараллельная ориентация отщепляющихся групп в исходной молекуле. Однако в тех случаях, когда конформация исходной молекулы, например (LII), допускает отщепление по двум направлениям:

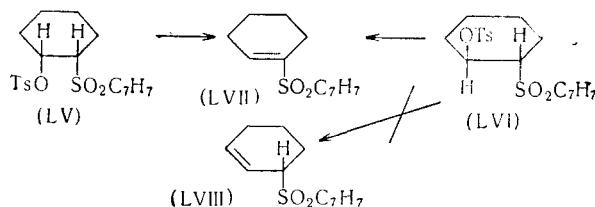


Необходимо рассмотреть и иные факторы, влияющие на направление отщепления и, следовательно, на соотношение изомерных продуктов (LII) и (LIV), образующихся в результате этой реакции. Среди этих факторов Ингольд^{32,50} считает основным полярный фактор, т. е. возможность стабилизации переходного состояния, ведущего к соответствующему олефину, за счет эффекта гиперконъюгации. Поэтому основным в смеси изомеров, по Ингольду, должен быть циклоолефин (LIV), образование которого отвечает расширенному правилу Зайцева⁵¹.

Другая сторона вопроса была исследована Брауном, убедительно показавшим, что наряду с полярным фактором значительную роль в определении соотношения образующихся изомеров играют пространственные факторы: объем заместителя⁵² и объем атакующего основания⁵³.

Влияние структуры исходной молекулы не ограничивается только определением преимущественного направления отщепления в рамках, допускаемых E2-правилом. Недавно Бордвэлл⁵⁴ показал на примере расщепления тозилатов изомерных *цис*- и *транс*-2-*p*-толуолсульфонил-

циклогексанолов (LV) и (LVI) при помощи оснований, что при наличии в молекуле оксисоединения сильной электронно-акцепторной группы, полярный фактор (участие в реакции отщепления атома водорода, активированного этой группой) определяет направление косвенной дегидратации даже тогда, когда эта ориентация противоположна ожидаемой в соответствии с принципом *транс*-диаксиального отщепления:



Оказалось, что оба изомерных тозилата превращаются только в $\alpha\beta$ -непредельный сульфон (LVII), который является первичным продуктом расщепления, и $\beta\gamma$ -непредельного сульфона (LVIII) в реакции не образуется. Последний факт свидетельствует о том, что косвенная дегидратация *транс*-тозилата (LVI) протекает как реакция *цис*-отщепления. Аналогичная закономерность была обнаружена при расщеплении основаниями *транс*-2-*p*-толуолсульфонилцикlopентилтозилата, 1-*p*-толуолсульфонил-2-пропилтозилата⁵⁵, а также бариевой соли *транс*-2-барийсульфоцикlopентилсульфата⁵⁶.

Наблюдаемое в этом, а также в описанных выше (см. стр. 44 и 48) случаях *цис*-отщепление в условиях бимолекулярной косвенной дегидратации противоречит стерическим требованиям механизма E2.

Поскольку такие реакции протекают значительно медленнее и требуют для своего осуществления больших энергий активации, чем реакции *транс*-отщепления, протекающие в аналогичных условиях, Ингольд предположил⁵⁷, что дополнительная энергия затрачивается на «искривление» молекулы и максимальное приближение ее геометрии к геометрическим требованиям механизма E2. Что же касается самого процесса отщепления, то, по представлениям Ингольда, он протекает в соответствии со схемой, предложенной для бимолекулярных реакций. К сожалению, эти взгляды Ингольда не могут быть пока проверены экспериментально.

Противоположная точка зрения на механизм *цис*-дегидратации в присутствии сильного основания была высказана Кристолем, предположившим, что подобные реакции протекают не по механизму E2, а по механизму E1cB (см. стр. 42). Как было показано выше, методом экспериментальной проверки этого механизма является дейтерообмен. Приложение его к случаю дегидрохлорирования β -гексахлорциклогексана⁵⁸ показало, что переходным состоянием в этой реакции, действительно, является карбанион. Однако этот механизм нельзя считать общим механизмом *цис*-отщепления в условиях бимолекулярной дегидратации, так как исследование кинетики расщепления⁵⁹ и дейтерообмена⁶⁰ тозилата *транс*-2-*p*-толуолсульфонилциклогексанола (LVI) показало, что в условиях реакции не образуется даже малоустойчивого карбаниона.

Третьей точкой зрения на возможный механизм *цис*-дегидратации в присутствии сильного основания является предложенная Уинстейном⁶¹ схема расщепления бром-ионом (кинетически реакция II порядка) *транс*-диэкваториального 4-трет.-бутилциклогексилтозилата (LIXa), для которого затруднен переход (см. стр. 54) в диаксиальную конформацию (LIXb):

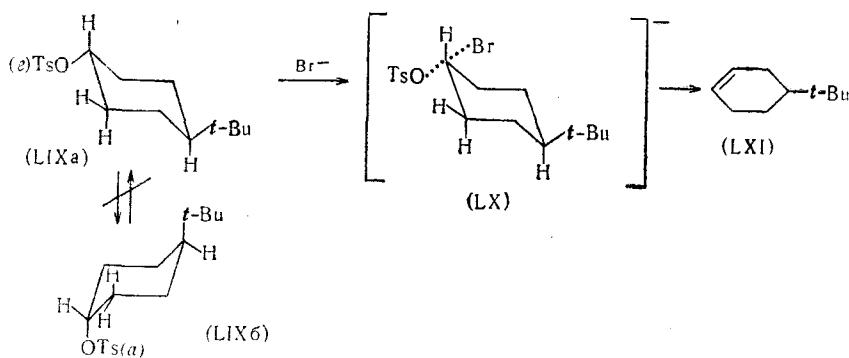


ТАБЛИЦА 2

Дегидратация изомерных алкилциклогексанолов

Исследуемый спирт	Время, необходимое для 25%-ной дегидратации (в мин.)			
	77°	120°	140°	160°
Циклогексанол			155	
2-Метилциклогексанол- <i>цис</i> -		10		78
— <i>транс</i> -				
2-Этилциклогексанол- <i>цис</i> -		9		
— <i>транс</i> -		43		
2-Пропилциклогексанол- <i>цис</i> -			11	
— <i>транс</i> -				30
2-Изопропилциклогексанол- <i>цис</i> -		9		
— <i>транс</i> -				24
2-Бутилциклогексанол- <i>цис</i> -			7	
— <i>транс</i> -				15
4-Изопропилциклогексанол- <i>цис</i> -	не исследован			
— <i>транс</i> -			48	
4-Бутилциклогексанол- <i>цис</i> -				
— <i>транс</i> -				15
Неоментол			185	
Ментол			10	38
Изборнеол	5			30
Борнеол				37

Эта схема включает атаку основания Br^- по C_1 -атому с образованием переходного состояния (LX), которое в результате одновременного отщепления H^+ , Br^- и OTs^- легко может превратиться в Δ^3 -терт.-бутилциклогексен (LXI).

Поскольку все эти три точки зрения не дают достаточно удовлетворительного объяснения имеющемуся экспериментальному материалу, вопрос о механизме *цис*-отщепления в условиях бимолекулярной косвенной дегидратации следует считать пока не решенным.

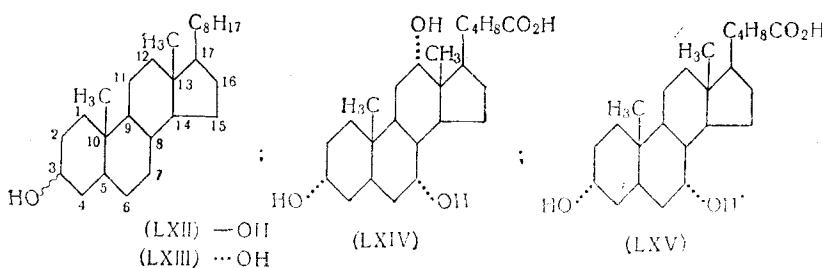
2. Стереохимия мономолекулярных реакций дегидратации

Из общих представлений о механизме мономолекулярных реакций отщепления (см. стр. 41) следует, что такие реакции могут идти в ионизирующих растворителях в отсутствие сильного основания. Указанные условия осуществляются при катализируемой кислотами дегидратации спиртов, а также при сольволизе их тозилатов в слабо нуклеофильных растворителях (гидролиз, ацетолиз, алкоголиз и т. п.). Поскольку кинетические исследования^{32, 62} строго доказали мономолекулярность этих типов реакций, они могут служить удобными примерами для рассмотрения стереохимических особенностей мономолекулярной дегидратации.

Еще Вавон и Барбье¹⁶ показали, что в ряду алкилциклогексанолов *цикло*-изомеры дегидратируются при более мягких температурных условиях и с большей скоростью, чем *транс*-изомеры. Полученные этими авторами экспериментальные данные сведены в табл. 2, дающую достаточно наглядное представление об этой закономерности.

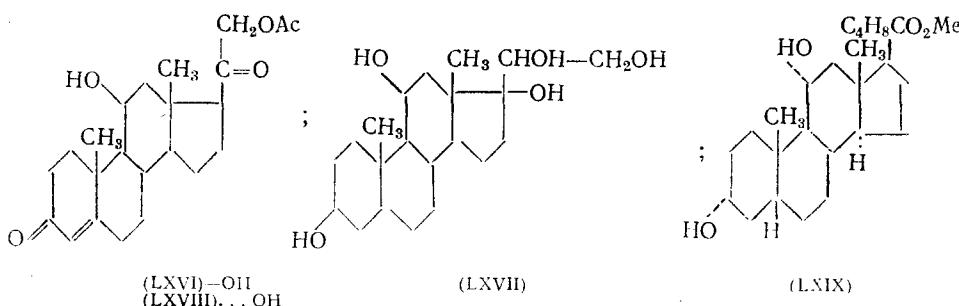
Отмеченная зависимость скоростей дегидратации от конфигурации была многократно подтверждена как в ряду моноциклических спиртов (см. ⁶³⁻⁶⁶), так и в ряду стероидных оксисоединений³³.

Как было показано выше, при рассмотрении бимолекулярных реакций, *транс*-дегидратация протекает наиболее легко в тех случаях, когда отщепляющиеся атомные группы занимают аксиальные положения. То же самое справедливо и для мономолекулярной дегидратации^{67, 68}. Характерным примером может служить дегидратации эпимерных холестанола (3β -(e)-OH-группа) * (LXII) и эпихолестанола (3α -(a)-OH-группа) (LXIII) при нагревании в течение 60 час. с серной кислотой^{68, 69}.



При этом эпимер (LXIII), имеющий аксиальную гидроксильную группу, с выходом 60% образует смесь Δ^2 - и Δ^3 -холестенов, в то время, как эпимер (LXII) реагирует лишь на 28%.

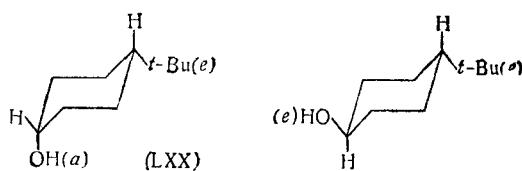
Кислотная дегидратация в стероидном ряду легко протекает и с участием аксиальной гидроксильной группы при C_7 , что было показано на примере холевой (LXIV) и хенодезоксихолевой (LXV) кислот⁷⁰⁻⁷². Детально исследована и дегидратация 11-оксистероидных соединений⁷³, которая легче протекает для природных соединений, содержащих 11 β -аксиальную OH-группу. Так, ацетат кортикостерона (LXVI)⁷⁴ и алло-прегнанпентаол- 3β , 11 β , 17, 20, 21 (LXVII)^{75, 76} легко дегидратируются при получасовом нагревании со смесью соляной и уксусной кислот (в соотношении 1 : 9), в то время как 11- α -(e)-оксисоединения: ацетат 11 α -эпикортикостерона (LXVIII) и метиловый эфир 3 α , 11 α -диоксихолевой кислоты (LXIX)⁴⁶ устойчивы к дегидратации в этих условиях.



* В соответствии с номенклатурой, принятой в литературе по химии стероидных соединений, заместитель, расположенный над плоскостью циклов, называется « β -заместителем и обозначается сплошной чертой; заместитель, расположенный под плоскостью колец, называется « α -заместителем и обозначается пунктирной чертой.

Предпочтительность *транс*-отщепления характерна и для косвенной дегидратации, имеющей место при сольволизе тозилатов циклических спиртов, что отмечено при исследовании этанолиза и ацетолиза⁷⁷ тозилатов изомерных ментолов⁷⁸⁻⁸⁰, декалолов⁷⁹⁻⁸², холестанолов^{83, 84} и эргостанолов⁸³.

Химический конформационный анализ по Уинстейну. В 1940 г. Хюккель⁸⁵ предложил использовать отмеченное различие в скоростях сольволиза тозилатов изомерных спиртов для определения их конфигураций, а Уинстейн и Холнесс в 1955 г. рассмотрели возможность количественной оценки конформационного состава этих соединений на основе различий в скоростях их сольволиза⁸⁶. Суть метода Уинстейна и Холнесса состоит в следующем. Наблюдаемая в кинетическом эксперименте скорость мономолекулярной реакции сольволиза связана с молярными долями конформаций исходного продукта, содержащих аксиальную или экваториальную оксигруппу, уравнением $K = K(e)N(e) + K(a)N(a)$, где K — константа наблюдаемой скорости реакции первого порядка; $K(e)$ и $K(a)$ — константы скоростей сольволиза для соединений, содержащих только конформацию с (*e*)-или (*a*)-оксигруппой, соответственно, постоянные при переходе от одного соединения к другому; $N(e)$, $N(a)$ — молярные доли (*e*) и (*a*)-конформаций. Успешное использование этого уравнения возможно только в том случае, если будут найдены конформационно однородные соединения, для которых $N(e)$ [или, соответственно, $N(a)$] равны нулю. В качестве таких соединений авторы рассмотрели *цис*- и *транс*-4-трет-бутилциклогексанолы (LXX) и (LXXI), для которых конформации с экваториальным расположением трет.-бутильной группы на 5,4—5,8 ккал/моль выгоднее, чем соответствующие поворотные изомеры. Эта величина с большой степенью вероятности обеспечивает конформационную однородность, так что для (LXX) $N(e)=0$, а для (LXXI) $N(a)=0$.

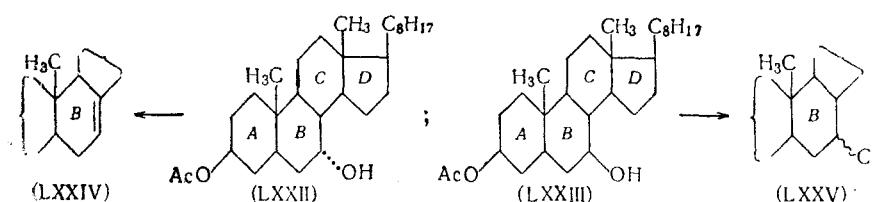


Изучение кинетики сольволиза тозилатов, отвечающих спиртам (LXX) и (LXXI) позволило Уинстейну определить величины $K(e)$ и $K(a)$, которые были затем использованы для оценки конформационного состава циклогексанола [$N(a)=19\pm7\%$] и некоторых его гомологов. Такой подход к решению вопроса о количественной оценке конформационного состава соединений был критически рассмотрен Хюккелем с сотрудниками, которые убедительно показали⁸⁷⁻⁸⁹, что скорость реакции сольволиза существенно зависит от экспериментальных условий (растворитель, время реакции, присутствие добавок, температура). Однако, даже при осуществлении сольволиза в стандартных условиях количественный конформационный анализ на основании уравнения Уинстейна дает значительную ошибку⁸⁹, так как, во-первых, сольволиз не всегда является строго мономолекулярной реакцией, и, во-вторых, структура исходной молекулы в значительной степени влияет на скорость сольволиза. Таким образом, $K(e)$ и $K(a)$ не являются постоянными величинами при переходе от одного соединения к другому. Эти ограничения не меняют качественных представлений о связи механизма и пространственной ориентации реакции отщепления, однако исключают возможность количественного подхода к рассматриваемым явлениям.

Ограничность пространственной специфичности при мономолекулярной дегидратации. Несмотря на то, что при мономолекулярной де-

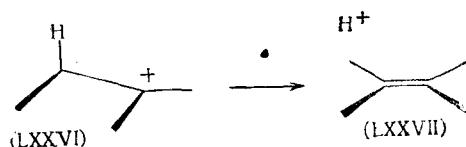
гидратации *транс*-отщепление заметно преобладает над *цис*-отщеплением, эта реакция не столь строго стереоспецифична, как бимолекулярная дегидратация, в которой скорость *цис*-отщепления во много раз меньше скорости *транс*-отщепления, а разность энергий активации соответствующих процессов превышает 10 ккал/моль³¹. Более того, как было показано выше (см. стр. 51—52) дегидратация по бимолекулярному механизму не осуществляется, если конфигурация исходной молекулы не допускает *транс*-антипаралльного отщепления. В противоположность этому, как нетрудно видеть из приведенных выше примеров, скорость *транс*-отщепления в мономолекулярных реакциях дегидратации лишь в несколько раз превышает скорость *цис*-отщепления, которое протекает по тому же механизму.

Ярким примером отсутствия отчетливо выраженной пространственной избирательности в условиях мономолекулярной реакции является дегидратация стероидных оксисоединений при помощи хлорокиси фосфора и пиридина⁹⁰ или тионилхлорида и пиридина⁹¹. Несмотря на обширный экспериментальный материал по этому вопросу, только в нескольких случаях удалось отметить достаточно отчетливое преобладание *транс*-диаксиального отщепления. Так, Физер⁹² показал преимущественность *транс*-диаксиальной дегидратации на примере эпимерных диолов Винтерштейнера (LXXII) и (LXXIII), из которых 7*a*-эпимер (*a*-ОН) (LXXII) легко превращается в Δ^7 -холестенол (LXXIV), а 7*b*-эпимер (LXXIII) (*e*-ОН) подвергается только реакции замещения:



Аналогичный характер реакции был отмечен Бартоном⁹³ на примере ацетата ланостандиола-3 β , 7 a , Дэвисом и Петровым^{94, 95} на примере изомерных холестатриолов-3,5,6. Однако в других описанных случаях представления о преимущественности *транс*-отщепления не могут объяснить полученных результатов. Так, дегидратация при помощи POCl_3 в пиридине 11 α - и 11 β -оксиоединений стероидного ряда протекает одинаково гладко для обоих изомеров и позволяет вводить двойную связь в A⁹(11)-положение⁹⁶⁻⁹⁹.

Отсутствие строгой стереоспецифичности в реакции мономолекулярной дегидратации легко понять при рассмотрении ее механизма. Как известно, такого рода реакции начинаются с ионизации, и переходным состоянием в них является плоский карбоний-ион (LXXVI). Если этот ион способен к продолжительному существованию, он принимает плоскую форму и в этом предельном случае элиминирование не зависит от первоначальной пространственной конфигурации:



Если же отщепление заканчивается раньше, чем отщепляемая группа X^- удалится достаточно далеко от плоского иона, предпочтительно

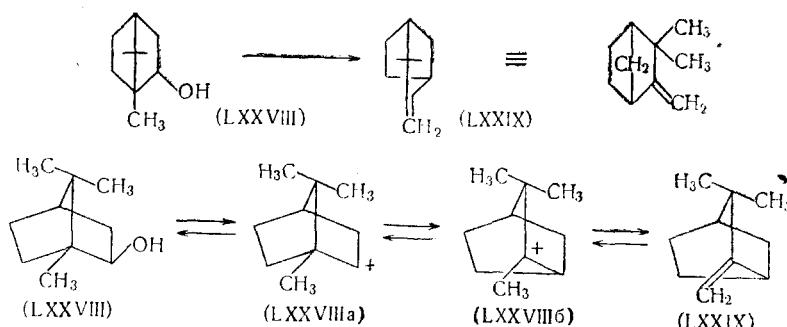
будет происходить анти-(*транс*)-элиминирование. В присутствии же соответствующим образом расположенных нуклеофильных групп, которые могут способствовать сохранению конфигурации карбониевого иона до тех пор пока не закончится отщепление, предпочтительно происходит «син(цис)-элиминирование» (E1-правило) ²².

Итак, мономолекулярные реакции дегидратации могут быть использованы для определения конфигураций исходных соединений лишь с большой осторожностью, и категорическое требование обязательной *транс*-ориентации ионных реакций элиминирования, часто встречающееся в литературе (см., например, ^{33, 67}) правомерно лишь при строгом учете деталей строения исходных продуктов и механизма данной ионной реакции.

Использование ступенчатых мономолекулярных реакций для заключения о конфигурации соответствующих соединений осложнено помимо пространственной неспецифичности этой реакции еще и тем, что промежуточный карбониевый ион может подвергаться разнообразным перегруппировкам. Так, почти во всех упомянутых выше реакциях дегидратации с участием кислых агентов наблюдается изомеризация двойных связей в образующихся циклоолефинах *, а при определенной структуре и конфигурации исходной молекулы может происходить и глубокая перестройка углеводородного скелета. Особенно интересным примером превращений такого рода является перегруппировка Вагнера — Meerweina, часто сопровождающая реакции дегидратации.

Стереохимия перегруппировки Вагнера — Meerweina. В рамках настоящего обзора нет возможности детально рассмотреть обширный материал, связанный с этой перегруппировкой и сыгравший большую роль в развитии современных представлений теоретической органической химии. Мы рассмотрим лишь ее стереохимические особенности, имеющие прямое отношение к механизму и стереохимии мономолекулярной дегидратации.

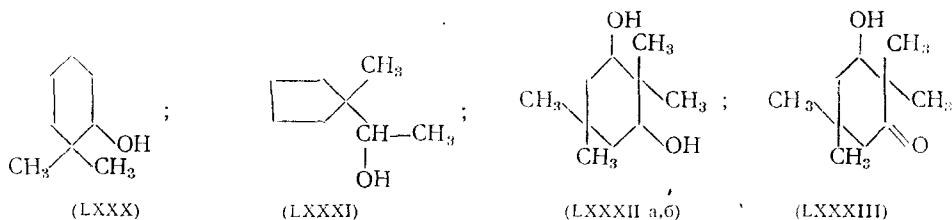
В классической работе Meerweina ¹⁰⁰ было показано, что изученная Вагнером ¹⁰¹ на примере терпеновых спиртов перегруппировка циклического скелета, имеющая место, например, при дегидратации изоборнеола (LXXVIII) с образованием камфена (LXXIX) имеет общий характер и может осуществляться в моноциклических системах при наличии гем-диметильного заместителя по соседству с углеродным атомом, несущим гидроксильную группу:



Примером такого типа соединений являются 2,2-диметилциклогексанол (LXXX), 1-метил-1(α -оксиэтил)-цикlopентан (LXXXI) ¹⁰⁰ изомер-

* Изомеризация двойных связей наблюдается и при сольволизе тозилатов, вследствие накопления в реакционной смеси *p*-толуолсульфокислоты. Для предотвращения такой изомеризации Хюккель ⁶⁵ предложил проводить сольволиз тозилатов в присутствии бикарбоната натрия или карбоната кальция.

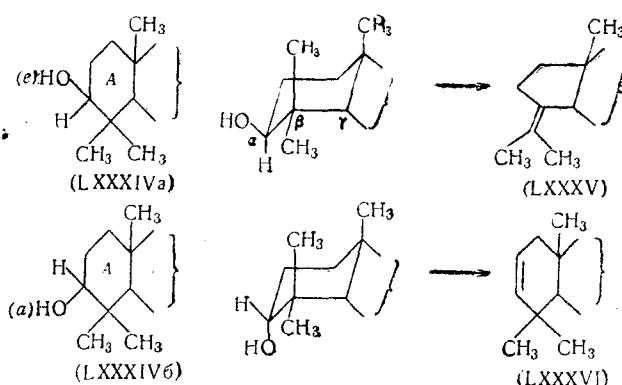
ные цис- и транс-2,2,5,5-тетраметилциклогександиолы-1,3 (LXXXIIa и б)¹⁰² и 2,2,5,5-тетраметилциклогексанол-1-он-3 (LXXXIII)¹⁰³, дегидратация которых сопровождается перегруппировкой Вагнера — Мейервейна.



Несколько позднее Ружичка с сотрудниками показали, что аналогичная перегруппировка происходит и при дегидратации тритерпеноидных соединений, содержащих фрагмент 2,2-диметилциклогексанола, например, олеаноловой кислоты¹⁰⁴, лупанола¹⁰⁵, α -амирина^{106, 107}, α -амиринона^{107, 108}. Подобные примеры известны и в стероидном ряду^{109–112}.

Стереохимические особенности систем, подвергающихся перегруппировке Вагнера — Meerweина, были рассмотрены Бартоном³³, показавшим на основе анализа большого экспериментального материала, что эта перегруппировка протекает легче, если в ней участвует экваториальная гидроксильная группа.

В качестве иллюстрации этого вывода рассмотрим конформацию кольца A в α -амирине (LXXXIVa), общего для изученных Ружичкой тритерпеноидов и содержащего экваториальную гидроксильную группу, и кольца A в эпиамирине (LXXXIVб), содержащего аксиальную гидроксильную группу:



Из приведенных молекулярных моделей видно, что при наличии α -ОН группы (эпиамирин) имеются все необходимые условия для нормальной транс-диаксиальной дегидратации с образованием продукта (LXXXVI), в то время, как дегидратация с участием e -ОН-группы (α -амирин) сопровождается перегруппировкой углеводородного скелета.

На основании установленной в полициклическом ряду закономерности пространственного течения перегруппировки Вагнера — Meerweina, можно было ожидать, что реакционной конформацией в этой перегруппировке для соединений моноциклического ряда будет конформация с *e*-ОН-группой. Хорошим подтверждением этого являются изученные

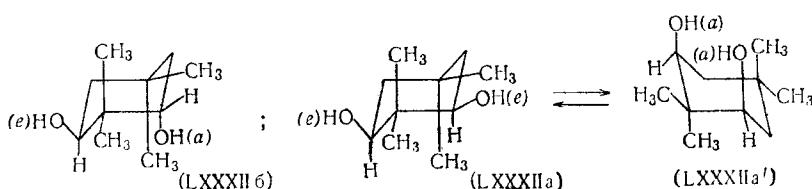
Алланом, Сниденом и Вилсоном¹⁰² превращения изомерных *цис*- и *транс*-2,2,5,5-тетраметилциклогександиолов (LXXXIIa и б). При катализируемой кислотой дегидратации оба изомера образуют смесь циклических продуктов, содержащую 1,1-диметил-4-изопропенил- Δ^2 -циклопентен

ТАБЛИЦА 3

		% из <i>транс</i> -диола (LXXXIIб)	% из <i>цис</i> -диола (LXXXIIa)
	(LXXXVII)	53	88
	(LXXXVIII)	30	12
	(LXXXIX)	17	

(LXXXVII), 2,3,5,5-тетраметилциклогексанон (LXXXVIII) и 2,2,5,5-тетраметил- Δ^3 -циклогексенол (LXXXIX), соотношение которых зависит от конфигурации исходных спиртов (табл. 3).

Полученные результаты могут быть объяснены при рассмотрении конформаций изомерных диолов. *Транс*-диол существует в единственно возможной конформации (LXXXIIб), содержащей одну аксиальную и одну экваториальную гидроксильную группу.

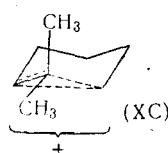


В соответствии с этим при дегидратации он примерно на 50% подвергается перегруппировке Вагнера — Меервейна с участием экваториальной гидроксильной группы и на 50% вступает в реакции, требующие участия аксиальной гидроксильной группы [нормальная дегидратация с образованием (LXXXIX) и перегруппировка Наметкина* с последующей дегидратацией, приводящая к кетону (LXXXVIII)]. *Цис*-диол (LXXXIIa') который может участвовать в двух последних реакциях только в своей энергетически менее выгодной диаксиальной конформации (LXXXIIa) должен быть более склонен к перегруппировке Вагнера — Меервейна, реакционной конформацией для которой является

* Бартон³³ показал, что перегруппировка Наметкина^{113—115} протекает легче в случае, когда участвующая в ней оксигруппа занимает аксиальное положение.

энергетически предпочтительная конформация (LXXXIIa). Этот вывод хорошо согласуется с экспериментальными данными.

Стереоспецифичность перегруппировки Вагнера — Меервейна, протекающей при мономолекулярной дегидратации, не может быть объяснена, если считать, что переходным состоянием для этой реакции является классический карбоний-ион (LXXVIIIa)¹¹⁶, способный затем перегруппировываться в ион (LXXXVIIIb) (см. стр. 56). При таком механизме оба эпимерные спирта должны образовывать общий карбониевый ион, и реакция не должна зависеть от конфигурации исходного продукта. Поэтому для объяснения стереоспецифичности перегруппировки Вагнера — Меервейна было предположено, что перегруппировка осуществляется через неклассический ион, в котором положительный заряд оказывается распределенным между возможными реакционными центрами¹¹⁷.



Известно, что делокализация заряда понижает потенциальную энергию системы. Следовательно, если представления о неклассическом ионе справедливы, то для реакций, включающих перегруппировку, следует ожидать меньших энергий активации, а, значит, и больших скоростей, чем для реакций, протекающих без перегруппировки.

Экспериментальные данные позволяют обнаружить эффект ускорения реакций прямой и косвенной дегидратации, включающих перегруппировку*. В качестве примера можно привести следующие данные¹¹⁸:

Сольволиз при 80° в 80% водном этаноле	борнилхлорид (без перегр.) $K_1 = 1,5 \cdot 10^{-7}$ изоборнилхлорид (перегр.) $K_2 = 1,4 \cdot 10^{-2}$
---	---

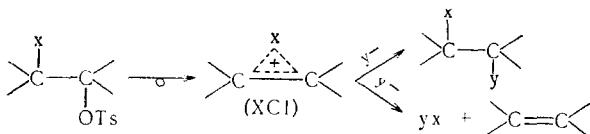
Как было показано при рассмотрении бимолекулярных реакций дегидратации, синхронный элементарный акт реакции (в данном случае ионизация и перестройка связей) осуществляется наиболее легко в том случае, когда в нем участвуют четыре реакционных центра, лежащие в одной плоскости. Поскольку в перегруппировке Вагнера — Меервейна в качестве таких центров выступают $C_{\alpha,\beta,\gamma}$ -атомы и гидроксильная группа при C_{α} , то пространственные требования реакции оптимально выполняются в том случае, когда в ней участвует экваториальная гидроксильная группа.

Физическая реальность неклассического карбоний-иона, как переходного состояния в реакциях дегидратации, была экспериментально доказана при помощи метода дейтерообмена на ряде примеров, рассмотрение которых выходит за рамки настоящего обзора^{119—122}.

Систематическим изучением реакций замещения и отщепления, включающих неклассический карбоний-ион, является серия работ Уинстейна с сотрудниками, а также примыкающие к ней исследования других авторов, посвященные вопросу участия соседних групп в реакциях сольволиза тозилатов 2-замещенных циклогексанолов (обзор см.¹²³).

* В английской литературе такой эффект называют «синартетическим ускорением», в американской «анхимерным ускорением».

Такое участие проявляется в изменении скорости сольволиза, а также конфигурации, и даже структуры продуктов реакции. Сущность его сводится к участию электронной пары C_2-X связи в определяющей скорость сольволиза ионизации у C_1 . Образующийся при этом неклассический промежуточный ион (XCl), сольватируется затем нуклеофильным растворителем или взаимодействует с анионом:

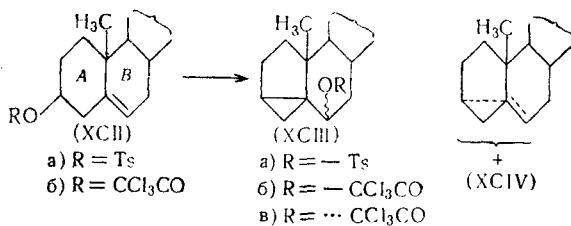


Реакции с участием соседних групп, как и следует ожидать, исходя из лежащих в их основе представлений о синхронности образования карбоний-иона и взаимодействия нуклеофильного заместителя X с катионным центром, обнаруживают строгую стереоспецифичность: они характерны лишь для *транс*-замещенных циклогексилозилатов.

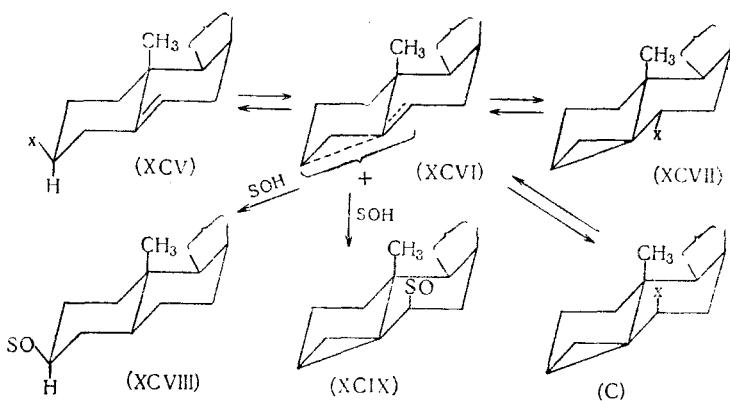
Рассмотрев конформации соединений, в которых проявляется участие соседних групп, Алт и Бартон¹²⁴ показали, что оптимальным в данном случае является *транс*-диаксиальное положение «уходящей» и «участвующей» групп и предложили использовать это обстоятельство для доказательства конфигураций изомерных бромгидринов и окисей.

Не имея возможности рассмотреть весь экспериментальный материал, связанный с участием соседних групп, мы считаем необходимым остановиться на одном его аспекте — *i*-стериоидной перегруппировке.

Стереохимия i-стериоидной перегруппировки. В 1932 г. Штолл⁸³ обнаружил, что тозилаты стериоидных оксисоединений, содержащих $\Delta^{5(6)}$ -двойную связь и 3β -оксигруппу (холестерин, эргостерин, стигмастерин) (ХСП) при кипячении в спирте или в уксусной кислоте в присутствии ацетата калия превращаются в производные изомерного оксисоединения, отличные от соответствующих производных эпи-ряда. Исследования Уоллеса с сотрудниками^{125, 126} показали, что образующиеся соединения имеют так называемую *i*-структуру (ХСIIIа):



Изучение кинетики процесса (мономолекулярная реакция с $K_1^{50} = 7,9 \cdot 10^{-3}$) в сравнении с кинетикой сольволиза циклогексилозилата ($K_1^{50} = 0,111 \cdot 10^{-3}$) позволило Уинстейну¹²⁷ высказать предположение об участии $\Delta^{5(6)}$ -двойной связи, как соседней группы, в реакции сольволиза и сделать вывод о том, что переходному состоянию этой реакции соответствует ион (ХСIV). В ходе дальнейшего изучения механизма этой реакции¹²⁸⁻¹³⁰ Косовер и Уинстейн¹³¹ изучили метанолиз и гидролиз трихлорацетата холестерина (ХСПб), эпимерных по C_6 трихлорацетатов *i*-холестерина (ХСIIIб) и эпи-*i*-холестерина (ХСIIIв) и показали, что во всех этих случаях, образуется одинаковая смесь продуктов реакции, в которой содержится 88—89% *i*-холестерина. Полученные данные однозначно говорят о том, что во всех трех реакциях в качестве промежуточного продукта образуется один и тот же катион (ХСVI):



Необходимая для образования иона (XCVI) синхронность отщепления аниона X^- и взаимодействия электронов $\Delta^{5(6)}$ -двойной связи с катионным центром при C_3 хорошо согласуется со строгой стереоспецифичностью *i*-стериоидной перегруппировки. Поскольку вхождение электронов $\Delta^{5(6)}$ -двойной связи в октет C_3 -атома энергетически наиболее выгодно со стороны, противоположной уходящей группе, *i*-стериоидная перегруппировка легко протекает при экваториальной ориентации OH-группы, в то время, как соединения с аксиальной За-оксигруппой в аналогичных условиях претерпевают нормальную дегидратацию с образованием $\Delta^{3,5}$ -холестандиена^{132–134}.

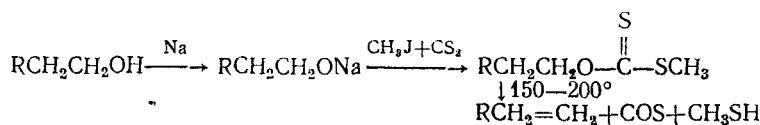
Изученная на примере холестерина перегруппировка с участием $\Delta^{5(6)}$ -двойной связи, детально исследована в настоящее время в ряду стериоидных^{135–138} и терпеноидных^{139–144} соединений, и известна под названием гомоаллильного взаимодействия^{145–146}.

Весь изложенный выше материал, касающийся перегруппировок, сопровождающих реакции дегидратации, служит хорошей иллюстрацией того, сколь плодотворно использование результатов исследования стереохимических вопросов для более глубокого понимания механизмов химических реакций и, следовательно, природы реакционной способности органических соединений.

II. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ПИРОЛИТИЧЕСКАЯ ДЕГИДРАТАЦИЯ

С тех пор, как Смит¹⁴⁷, а затем Крафт¹⁴⁸ показали возможность получения олефинов путем пиролиза сложных эфиров соответствующих спиртов, этот метод нашел широкое применение в органической химии. Однако детальное исследование стереохимических особенностей этой реакции было проведено значительно позже. Наиболее подробно при этом было исследовано пиролитическое расщепление ксантогенатов (реакция Чугаева), на которой мы и остановимся в первую очередь.

Стереохимия реакции Чугаева. Метод получения олефинов путем пиролиза соответствующих ксантогеновых эфиров был предложен Чугаевым в 1899 г.¹⁴⁹



Косвенная дегидратация в условиях реакции Чугаева¹⁵⁰ протекает при сравнительно низких температурах (150–200°), в отсутствие кислых агентов, что максимально уменьшает вероятность изомеризации обра-

зующихся олефинов и позволяет гладко дегидратировать спирты, чувствительные даже к следам кислот (пинаколиновый спирт¹⁵¹, диметилцикlobутилкарбинол¹⁵²), а также использовать эту реакцию для определения строения исходных и конечных продуктов.

Глубокая перестройка углеродного скелета в условиях реакции Чугаева с заметным выходом идет лишь при пиролизе ксантовогената изо-

ТАБЛИЦА 4

Дегидратация циклических спиртов по Чугаеву

Исходный спирт	Продукты реакции и их соотношение	Ссылки на литературу
		25, 157-159
		25
		160-163
		153, 154
		164-166
		167
		168-172

ТАБЛИЦА 4 (продолжение)

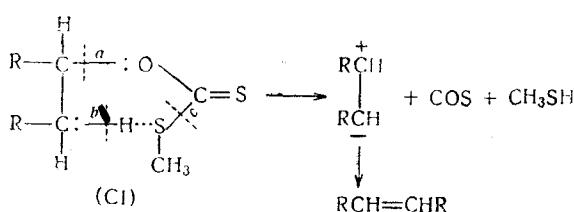
Исходный спирт	Продукты реакции и их соотношение	Ссылки на литературу
		173
		174 - 177
		174 - 177
		178
		25, 179
		25, 179
		25, 179

борнеола, приводящем к камфену¹⁵³. В других изученных случаях (фенхол, камфенилол) продукты такого рода изомеризации составляют менее 5% продуктов реакции. Эпимеризация исходных ксантогеновых эфиров до пиролиза¹⁵⁴ или превращение их в более устойчивые продукты^{155, 156} также наблюдалась только в единичных случаях.

Наиболее характерные примеры реакции Чугаева, относящиеся к алициклическим окиссоединениям, сведены в табл. 4.

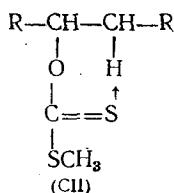
Данные, приведенные в табл. 4, наглядно показывают стереоспецифичность реакции Чугаева, преимущественным направлением которой является *цис*-отщепление с участием водородного атома при C_8 или, если последний отсутствует (как в фенхоле), с участием водородного атома при C_7 , сопровождающееся образованием трехчленного цикла. Следует отметить, что при прочих равных условиях, *цис*-отщепление в реакции Чугаева приводит преимущественно к образованию наиболее замещенного олефина, что соответствует правилу Зайцева⁵¹.

Для объяснения строгой пространственной избирательности реакции Чугаева Хюккель²⁵ предположил, что эта реакция протекает через квазициклический промежуточный комплекс (CI), причем разрыв $C-O$ связи (*a*), $C-H$ связи (*b*), $C-S$ связи (*c*) и образование $S-H$ связи осуществляется одновременно:



Рассмотренный механизм позволил Хюккелю объяснить возможность отщепления с участием водородного атома при C_7 : длина цепи остатка ксантогеновой кислоты достаточна для образования семичленного квазициклического переходного комплекса.

Позднее Стивенс и Рехмонд¹⁸⁰ придали промежуточному комплексу в реакции Чугаева несколько иное строение (CII):



В отличие от Хюккеля, считавшего, что комплекс (CI) образуется за счет электронодонорных свойств тиольного атома серы, эти авторы полагали, что в качестве донора электронов выступает тионовый атом серы.

Оба механизма с небольшими изменениями в деталях принимались и другими авторами¹⁸¹⁻¹⁸⁴, но наряду с ними обсуждался также механизм, включающий предварительную изомеризацию ксантогенатов в ди-тиокарбонаты¹⁸⁵.

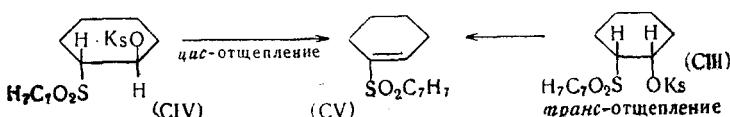
Экспериментальная проверка механизма реакции Чугаева была проведена О'Коннором и Нэйсом^{184, 186}, которые показали на примере ксантогенатов холестерина, содержащих различные заместители при тиольном S-атоме, что пиролиз ксантогенатов является гомогенной реакцией I порядка, на которую не действуют обычные ингибиторы радикальных реакций. Кроме того, скорость распада ксантогенатов тем больше, чем больше электроотрицательность заместителя у S-атома. Было показано также, что энтропия активации в реакции Чугаева — величина отрицательная, что говорит о высокой степени упорядочения переходного состояния.

Полученные данные хорошо согласовывались с представлениями о квазициклическом переходном состоянии, возникающем за счет донорно-акцепторной связи. Оставалось, однако, неясным, какой атом серы

(тиольный или тионовый) выступает в качестве акцептора протона. Эта задача была решена Саломаа¹⁸⁷, убедительно показавшим путем сравнения реакционной способности метилкарбонатов, S-метилтиокарбонатов, метил-тионкарбонатов и ксантогенатов ментола и фенхола, что роль акцептора протонов играет тионовый атом серы. Данные Саломаа показывают также, что расщепление ксантогенатов не включает стадии образования дитиокарбонатов, так как эфиры, содержащие кислородный атом в карбонильной группе, значительно устойчивее к пиролитическому расщеплению, чем соответствующие тионовые эфиры.

Полярное влияние заместителя и возможность транс-отщепления при реакции Чугаева. Описанный механизм хорошо объясняет преимущественность *цис*-отщепления в реакции Чугаева*. Однако еще Александр и Мадрак^{190, 191} обратили внимание на то, что в некоторых случаях паряду с главным *цис*-направлением пиролиза ксантогенатов, идет и побочное *транс*-текущее этой реакции. В качестве примера можно привести образование 20% Δ^3 -ментена из неоментола²⁵, слабое расщепление *цис*-2-метилтетрагидрофурана с образованием 2-метил-3,4-дигидронафталина, слабое расщепление *цис*-2-метилинданола с образованием 2-метилиндана¹⁹⁰.

Поскольку можно было думать, что аномальное течение реакции Чугаева связано с активацией участкового водородного атома, Бордвэлл и Ландис¹⁹² изучили пиролиз ксантогенатов *цис*- и *транс*-2-р-толилсульфонилциклогексанолов (CIII) и (CIV), и показали, что оба изомерные продукта превращаются только в $\alpha\beta$ -непредельный сульфон (CV).



Таким образом, при наличии в молекуле сильной электроноакцепторной группы, увеличивающей подвижность ближайшего к ней атома водорода, фактором, контролирующим направление пиролиза, становится обязательное участие в реакции отщепления активированного водородного атома, а пространственное расположение отщепляющихся групп играет подчиненную роль, как это наблюдается и в некоторых бимолекулярных реакциях дегидратации (см. стр. 51).

Поскольку *транс*-отщепление в реакции Чугаева не согласуется с описанным выше механизмом, Бордвэлл и Ландис предложили для его объяснения другой механизм, предполагающий образование биполярного иона¹⁹³. Однако экспериментального подтверждения своего механизма авторы пока не дали.

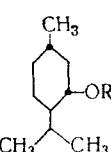
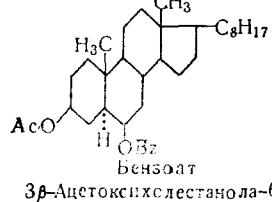
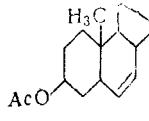
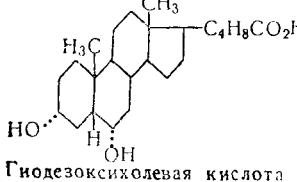
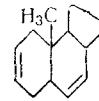
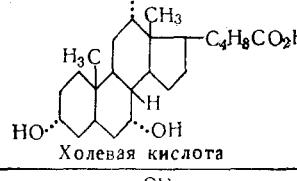
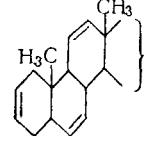
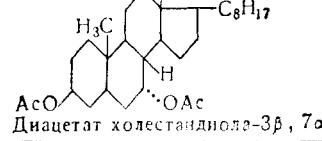
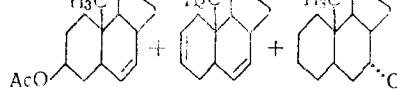
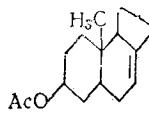
Стереохимия пиролиза других сложных эфиров. Развитие органического синтеза в области поликлинических соединений потребовало новых удобных и надежных методов введения двойной связи в заданное положение шестичленного цикла. В связи с этим было предпринято детальное изучение пиролиза циклических спиртов¹⁹⁴⁻¹⁹⁹ и их сложных эфиров: ацетатов^{183, 185, 195, 200-217}, бензоатов^{193, 195, 218-223}, карбонатов^{187, 193}, сульфитов^{193, 224-227} и других²²⁸⁻²³¹.

Полученные данные показали, что термическая устойчивость сложных эфиров обратно пропорциональна рК соответствующих кислот²³². Это обстоятельство позволило разработать удобные препаративные методы отщепления одной оксигруппы в присутствии других. Так, напри-

* Следует отметить, что состав продуктов пиролиза других производных ксантогеновых кислот практически не отличается от состава продуктов пиролиза ее метиловых эфиров^{188, 189}.

ТАБЛИЦА 5

Стереохимия пиролиза окисиоединений и их сложных эфиров

Исходный продукт	Полученные олефины и их соотношение	Ссылки на литературу
 R = -COCH ₃ R = -COC ₆ H ₅	Δ^2 -Ментен + Δ^3 -ментен 33 % 66 % 33 % 66 %	206, 207 236
 <i>cis-trans</i>	3-Фенилциклогексен + 1-фенилциклогексен 92,8 % 7,2 % 13,5 % 86,5 %	183
 3 β -Ацетоксихолестанола-6 β -бензоат		237
 Гидроксихолевая кислота		181
 Хенодексихолевая кислота		181, 198
 Холевая кислота		181, 195
 Диацетат холестанола-3 β , 7 α		223, 237
 3 β -Ацетоксихолестанол-7 β	 устойчив	199

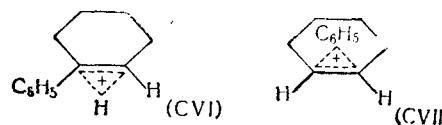
мер, эфиры антрахинонкарбоновой кислоты расщепляются при пиролизе легче, чем бензоаты, а последние легче, чем ацетаты^{204, 222, 223}.

Изучение кинетики пиролиза сложных эфиров на примере ацетатов^{233, 234}, формиатов²³³ и пропионатов²³⁵ показало, что эта реакция является гомогенной реакцией I порядка, на скорость которой не влияют добавки, ускоряющие радикальные процессы²³⁶. Близость скоростей энергии и энтропии активации пиролиза ацетата, этилкарбоната и ксантоцената холестерина позволила О'Коннору и Нэйсу¹⁸⁴ предположить, что все эти реакции протекают по близкому механизму, включающему квазициклический переходный комплекс (СII) (см. стр. 64), что было экспериментально доказано Де Пюи с сотрудниками²¹⁷ методом мечевых атомов.

В хорошем согласии с этим механизмом находится стереохимия реакций пиролиза, исследованных на примерах какmono-, так и поликлинических соединений. Соответствующие данные, иллюстрирующие преимущественность *цис*-отщепления при пиролизе, сведены в табл. 5.

Близость механизмов и пространственной направленности реакций пиролиза ксантоценатов и других сложных эфиров не позволяет, однако, считать эти реакции тождественными. Пиролиз эфиров органических кислот протекает при высоких температурах (ацетаты, например, пиролизуются в общем случае при $t > 400^\circ$), причем в ходе реакции накапливаются значительные количества органических кислот, что способствует изомеризации образующихся олефинов; сказанное тем более относится к пиролизу эфиров минеральных кислот. Примером здесь может служить проведенное Берти²²⁵ сопоставление результатов пиролиза метилсульфитов и ксантоценатов изомерных *цис*- и *транс*-2-фенилциклогексанолов (табл. 6).

Полученные данные, наглядно показывающие большую пространственную избирательность реакции Чугаева, были истолкованы Берти в том смысле, что механизм пиролиза сульфитов принципиально отличается от механизма реакции Чугаева и включает в качестве переходного состояния для *цис*-изомера неклассический ион (CVI), образованный при участии атома водорода, а для *транс*-изомера — фенониевый ион (CVII):



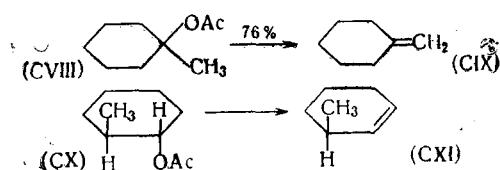
Однако критическое обсуждение этих выводов на примере пиролиза *цис*-2-трет-бутилциклогексилметилсульфита¹⁹³ показало несовместимость механизма Берти с экспериментальными результатами. Действительно, ион типа (CVI) должен был привести в этом случае, в результате *транс*-отщепления, к 1-фенилциклогексену, тогда как на самом деле из пиролизата с 95% выходом был выделен 3-фенилциклогексен.

Проведенное Бордвэллом и Ландисом параллельное изучение пиролиза ксантоценатов и сульфитов циклических спиртов показало на большом числе примеров параллельность первичных результатов этих реакций, что определенно говорит в пользу общности их механизма. Различие же в конечных результатах пиролиза объясняется изомеризацией олефинов в условиях расщепления сульфитов.

ТАБЛИЦА 6

Продукт	$t, ^\circ\text{C}$ пироли- за	Выход оле- фина	1-Фенилцикло- гексен, %	
			из суль- фита	из ксанто- цената
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5$, <i>цис</i>	200	93	22	96
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5$, <i>транс</i>	200	88	35	12

Имеющийся в литературе материал позволяет рассмотреть и вопрос об относительном влиянии полярных и пространственных факторов на стереохимию пиролиза ацетатов, чему была посвящена серия статей Бэйли с сотрудниками^{210, 216, 238, 239}. В итоге проведенного исследования этими авторами был сделан вывод о том, что пиролиз ацетатов является специфическим методом синтеза термодинамически менее устойчивых (отвечающих правилу Гофмана) олефинов. Так, например, пиролиз 1-метилциклогексилацетата (CVIII) с выходом 76% дает метиленциклогексан (CIX), а пиролиз *транс*-2-метилциклогексилацетата (CX) (ср.²⁴⁰) дает в качестве главного продукта реакции 3-метилциклогексен (CXI):



Таким образом, направление пиролиза ацетатов, по мнению Бэйли и его сотрудник, определяется не пространственной ориентацией уходящих групп, а преимущественно отщеплением водорода от метиленовой группы. Аналогичные результаты были опубликованы Трейнгамом и Паскуалем²⁴¹, а также Зигелем и Данкелем²¹¹.

Явное несоответствие этих данных результатам, получающимся при реакции Чугаева (см. стр. 62), заставили Роялса²¹², Бенкезера и Хаздра²¹³, а также Де Пюи с сотрудниками^{214, 217} повторить исследования пиролиза ацетатов. Используя в качестве метода анализа пиролизатов газовую хроматографию, эти авторы показали на большом числе примеров ошибочность экспериментальных данных школы Бэйли*. Оказалось, что пиролиз ацетатов приводит к сложной смеси продуктов реакции, среди которых соединения, выделенные Бэйли, даже не всегда являются преобладающими. Полученные данные были истолкованы Де Пюи и сотрудниками^{214, 217}, как доказательство отсутствия избирательности в реакции пиролиза ацетатов в пределах, допускаемых *цис*-принципом отщепления. Таким образом, направление этой реакции определяется ориентацией уходящих групп в исходной молекуле. Если при этом возможны несколько направлений отщепления, то соотношение продуктов реакции будет определяться только статистически. Эти представления Де Пюи²¹⁷ хорошо согласуются с экспериментальными данными.

* * *

Рассмотренный литературный материал, касающийся стереохимии прямой и косвенной дегидратации шестичленных алициклических окси-соединений, показывает, во-первых, что эта реакция стереоспецифична только в том случае, когда разрыв старых и образование новых связей осуществляется синхронно (бимолекулярная дегидратация; перегруппировки, включающие неклассический переходный ион при мономолекулярной дегидратации; пиролитические реакции). В тех же реакциях,

* В 1959 г. Бэйли и сотрудники²¹⁵ также пересмотрели свои прежние результаты и их новые данные, полученные при помощи метода газовой хроматографии, хорошо согласуются с работами Роялса, Бенкезера и Хаздра, Де Пюи.

которые протекают по ступенчатому механизму (мономолекулярная дегидратация) стерическая избирательность выражена много слабее, а иногда совершенно отсутствует. Во-вторых, в случае стереоспецифичных реакций направление дегидратации, в общем случае, определяется «требованиями реакции» — ориентацией уходящих групп, отвечающей механизму данной реакции (*транс*-ориентация уходящих групп при бимолекулярной дегидратации, *цис*-ориентация их при пиролизе). Исключением являются соединения, содержащие активированный водородный атом при C_β ; в этом случае преимущественным становится то направление дегидратации, которое обеспечивает участие подвижного водородного атома, причем, если указанное направление не соответствует механизму данной реакции, то этот механизм, как правило, претерпевает существенные изменения.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. Wislicenus, Über die räumliche Anordnung der Atome in organischen Moleküle und ihre Bestimmung in geometrisch — изомерен ungesättigten Verbindungen, Leipzig, 1887.
2. J. Wislicenus, Ann. 248, 281 (1888); 246, 69 (1888).
3. A. Michael, J. pr. Chem., 52, 289 (1895).
4. A. Michael, Ber., 34, 4225 (1901).
5. P. Pfeifer, Ztschr. phys. Chem., 48, 40 (1904).
6. W. Lossen, Ann., 348, 261 (1906).
7. G. Shavanne, Bull. Soc. chim. Belg., 26, 287 (1912).
8. A. Hantzsch, Ztschr. phys. Chem. 13, 509 (1894).
9. A. Werner, Lehrbuch der Stereochemie, Yena, 1904, стр. 240.
10. J. Meisenheimer, W. Lamparter, Ber., 57, 276 (1924); Ann., 444, 94 (1925).
11. O. Wallach, Ann., 276, 296 (1893).
12. J. Read, W. J. Grubb, J. Chem. Soc., 1934, 1781.
13. F. W. Semmler, Ber., 34, 708 (1901).
14. O. Wallach, Ann. 300, 278 (1898).
15. O. Zeitschel, H. Schmidt, Ber., 59, 2298 (1926).
16. G. Vavon, M. Barbier, Bull. Soc. chim. France (4), 49, 567 (1931).
17. G. Vavon, M. Barbier, Там же, (4), 49, 572 (1931).
18. G. Vavon, A. Perlin, A. Ногеац, Там же, (4), 51, 644 (1932).
19. W. Hanhart, C. K. Ingold, J. Chem. Soc., 1927, 997.
20. E. D. Hughes, C. K. Ingold, A. D. Scott, Там же, 1937, 1271.
21. E. D. Hughes, C. K. Ingold, Trans. Faraday Soc., 37, 657 (1941).
22. К. К. Ингольд, Механизм реакций и строение органических соединений, ИЛ, М., 1959, стр. 343—345.
23. S. J. Cristol, J. Am. Chem. Soc., 69, 338 (1947).
24. P. S. Skell, C. R. Hauser, Там же, 67, 1661 (1945).
25. W. Hückel, W. Tappe, G. Legutke, Ann., 543, 191 (1940).
26. C. A. Bishop, C. H. DePuy, Chem. and Ind., 1959, 297.
27. L. C. King, M. J. Bigelow, J. Am. Chem. Soc., 74, 6238 (1952).
28. W. Hückel, H. Wagner, Ber., 74, 657 (1941).
29. W. Hückel, A. Hubele, Ann. 613, 27 (1958).
30. A. C. Cope, G. Holzman, J. Am. Chem. Soc., 72, 3062 (1950).
31. S. J. Cristol, N. L. Hause, J. S. Meek, там же, 73, 674 (1951).
32. M. L. Dhar, E. D. Hughes, C. K. Ingold, A. M. M. Mandour, G. A. Maw, L. I. Woolf, J. Chem. Soc., 1948, 2093.
33. D. H. R. Barton, Там же, 1953, 1027.
34. H. D. Orloff, Chem. Rev., 54, 347 (1954); Сборник: Стереохимия производных циклогексана, ИЛ, М., 1958.
35. D. H. R. Barton, Bull. Soc. chim. France, 1956, 973.
36. E. D. Hughes, C. K. Ingold, J. B. Rose, J. Chem. Soc., 1953, 3839.
37. M. E. Ali, L. N. Owen, Там же, 1958, 1066.
38. L. C. King, B. M. Regan, J. Am. Chem. Soc., 74, 5617 (1952).
39. G. Just, C. R. Engel, J. Org. chem., 23, 12 (1958).
40. R. Cookson, Chem. and Ind., 1953, 337.
41. S. J. Cristol, N. L. Hause, J. Am. Chem. Soc., 74, 2193.
42. S. J. Cristol, R. P. Arganbright, Там же, 79, 3441 (1957).
43. S. J. Cristol, E. F. Hoegger, Там же, 79, 3438 (1957).
44. L. Ruzicka, H. F. Meldahl, Helv. chim. Acta, 23, 513 (1940).
45. D. H. R. Barton, N. J. Holness, W. Kytle, J. Chem. Soc., 1949, 2456.
46. W. P. Long, T. F. Gallengher, J. Biol. Chem., 162, 517 (1946).
47. D. H. R. Barton, C. H. Robinson, J. Chem. Soc., 1954, 3045.

48. H. Heymann, L. F. Fieser, J. Am. Chem. Soc., **73**, 5252 (1951).
 49. R. B. Turner, R. Anliker, R. Helbling, J. Meier, H. Heusser, *Helv. chim. Acta*, **38**, 411 (1955).
 50. E. D. Hughes, C. K. Ingold, V. J. Shiner, J. Chem. Soc., **1953**, 3827.
 51. А. Зайцев, Ann., **179**, 296 (1875).
 52. H. C. Brown, J. Moritani, M. Nakagawa, J. Am. Chem. Soc., **78**, 2190 (1956).
 53. H. C. Brown, J. Moritani, Y. Okamoto, там же, **78**, 2193 (1956).
 54. F. G. Bordwell, R. J. Kern, там же, **77**, 1141 (1955).
 55. J. Weinstock, R. G. Pearson, F. G. Bordwell, там же, **76**, 4748 (1954).
 56. F. G. Bordwell, M. L. Peterson, там же, **77**, 1145 (1955).
 57. E. D. Hughes, C. K. Ingold, R. Pasternak, J. Chem. Soc., **1953**, 3832.
 58. S. J. Cristol, D. D. Fix, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2647 (1953).
 59. J. Weinstock, R. G. Pearson, F. G. Bordwell, там же, **78**, 3473 (1956).
 60. J. Weinstock, J. L. Bernardi, R. G. Pearson, там же, **80**, 4961 (1958).
 61. S. Weinstein, D. Darwish, N. J. Holness, там же, **78**, 2915 (1956).
 62. W. Hückel, Ann., **533**, 1 (1937).
 63. C. C. Price, J. Am. Chem. Soc., **61**, 1847 (1939).
 64. H. L. Goering, R. L. Reeves, H. H. Espy, там же, **78**, 4926 (1956).
 65. C. C. Price, J. V. Karabinos, там же, **62**, 1159 (1940).
 66. H. Schmidt, Ber., **77**, 544 (1944).
 67. D. H. R. Barton, W. J. Rosenfelder, J. Chem. Soc., **1951**, 1048.
 68. G. Vavon, B. Jakubovitz, Bull. Soc. chim. France (4), **53**, 581 (1933).
 69. L. Ružicka, M. Furter, M. W. Goldberg, *Helv. chim. Acta*, **21**, 498 (1938).
 70. F. Bödecker, Ber., **53**, 1852 (1920); **54**, 2489 (1921).
 71. H. Wieland, E. Dane, *Ztschr. physiol. chem.*, **212**, 263 (1932).
 72. K. Jamsaki, K. Takahashi, *Ztschr. physiol. chem.*, **256**, 21 (1938); **255**, 277 (1938).
 73. C. W. Shoppee, *Helv. chim. Acta*, **30**, 766 (1947).
 74. C. W. Shoppee, T. Reichstein, там же, **26**, 1316 (1943).
 75. C. W. Shoppee, там же, **23**, 740 (1940); **24**, 351 (1941).
 76. H. Reich, A. Lardon, там же, **30**, 329 (1947).
 77. S. Winstein, B. K. Morse, E. Grunwald, H. W. Jones, J. Corse, D. Trifan, H. Marshall, J. Am. Chem. Soc., **74**, 1127 (1952).
 78. W. Hückel, H. Pietrzok, Ann., **543**, 230 (1940).
 79. W. Hückel, W. Tappe, Ann., **537**, 114 (1939).
 80. W. Hückel, Ber., **77B**, 805 (1944); C. A., **44**, 588e (1950).
 81. W. Hückel, O. Fechtig, Ber., **92**, 693 (1959).
 82. W. Hückel, R. Schwen, Ann., **604**, 97 (1957).
 83. W. Stoll, *Ztschr. physiol. chem.*, **246**, 1 (1937).
 84. H. R. Nace, J. Am. Chem. Soc., **74**, 5937 (1952).
 85. W. Hückel, H. Havelkoss, K. Kumeta, D. Ullmann, W. Doll, Ann., **533**, 128 (1937).
 86. S. Winstein, N. J. Holness, J. Am. Chem. Soc., **77**, 5562 (1955).
 87. W. Hückel, H. D. Sauerland, Ann., **592**, 190 (1955).
 88. W. Hückel, K. Tomopoulos, Ann., **610**, 78 (1957).
 89. W. Hückel, R. Bross, O. Fechtig, H. Feltkamp, S. Geiger, M. Hanack, M. Heinzel, A. Hubale, J. Kurz, M. Maier, D. Maucher, G. Näher, R. Neidlein, B. Rashingkar, Ann., **624**, 142 (1959).
 90. W. Buser, *Helv. chim. Acta*, **30**, 1379 (1947).
 91. G. Darzen, H. Rost, C. r., **152**, 607 (1911).
 92. L. F. Fieser, M. Fieser, R. N. Chakravarti, J. Am. Chem. Soc., **71**, 2226 (1949).
 93. D. H. R. Barton, B. R. Thomas, J. Chem. Soc., **1953**, 1842.
 94. M. Davis, V. Petrow, там же, **1949**, 2536.
 95. V. Petrow, O. Rosenheim, W. W. Starling, там же, **1938**, 677.
 96. G. Rosenkranz, O. Mancera, F. Sondheimer, J. Am. Chem. Soc., **76**, 2227 (1954).
 97. H. Reich, T. Reichstein, *Helv. chim. Acta*, **26**, 562 (1943).
 98. E. Seebeck, T. Reichstein, там же, **26**, 536 (1943).
 99. A. Lardon, T. Reichstein, там же, **28**, 1420 (1945).
 100. H. Meerwein, Ann., **417**, 255 (1918).
 101. Е. Вагнер, ЖРФХО, **31**, 680 (1899).
 102. A. W. Allan, R. P. A. Snedden, J. M. Wilson, J. Chem. Soc., **1959**, 2186.
 103. A. Eschenmoser, H. Schinz, R. Fischer, J. Colonge, *Helv. chim. Acta*, **34**, 2329 (1951).
 104. L. Ružicka, A. Rudowski, J. Norymberski, O. Jeger, Там же, **29**, 210 (1946).
 105. L. Ružicka, O. Jeger, W. Huber, Там же, **28**, 942 (1945).
 106. E. J. Corey, E. W. Cantrell, J. Am. Chem. Soc., **80**, 499 (1958).
 107. L. Ružicka, O. Jeger, E. Voll, *Helv. chim. Acta*, **28**, 767 (1945).
 108. L. Ružicka, E. Voll, O. Jeger, Там же, **28**, 1628 (1945).
 109. Y. M. Y. Haddad, G. H. R. Summers, J. Chem. Soc., **1959**, 769.
 110. L. Ružicka, S. Szilpilfogel, O. Jeger, *Helv. chim. Acta*, **31**, 498 (1948).

111. L. Ružicka, M. Montavon, O. Jeger, Там же, **31**, 818 (1948).
112. R. Hirschmann, C. S. Snoddy, N. L. Wendler, J. Am. Chem. Soc., **74**, 2693 (1952).
113. С. С. Наметкин, Л. Я. Брюсова, ЖРФХО, **60**, 265 (1928).
114. С. С. Наметкин, А. С. Кичкина, Д. Н. Курсанов, ЖРФХО, **61**, 1065 (1928).
115. С. С. Наметкин, А. И. Шаврыгин, ЖХХ, **5**, 239 (1935).
116. H. Meegewein, K. van Emster, Ber., **55**, 2500 (1922).
117. К. К. Ингольд, Механизм реакций и строение органических соединений, ИЛ, М., 1959, стр. 412—421.
118. F. Brown, E. D. Hughes, C. K. Ingold, J. F. Smith, Nature, **168**, 65 (1951).
119. H. J. Schaeffer, C. J. Collins, J. Am. Chem. Soc., **78**, 124 (1956).
120. E. L. Eliel, J. W. McCoy, C. C. Price, J. Org. Chem., **22**, 1533 (1957).
121. J. D. Roberts, W. Bennet, R. E. McMahon, E. W. Holroyd, J. Am. Chem. Soc., **74**, 4283 (1952).
122. J. D. Roberts, C. C. Lee, W. H. Saunders, Там же, **77**, 3034 (1955).
123. W. L.owski, Angew. Chem., **70**, 483 (1958).
124. G. H. Alt, D. H. R. Barton, J. Chem. Soc., **1954**, 4284.
125. E. S. Wallis, E. Fernholz, E. T. Gephart, J. Am. Chem. Soc., **59**, 137 (1937).
126. E. G. Ford, E. S. Wallis, Там же, **59**, 1415 (1937).
127. S. Winstein, R. Adams, Там же, **70**, 838 (1948).
128. C. W. Shoppee, G. H. R. Summers, J. Chem. Soc., **1952**, 3361.
129. M. M. Hafez, G. Halsey, E. S. Wallis, Science, **110**, 474 (1949).
130. S. Winstein, A. H. Schlesinger, J. Am. Chem. Soc., **70**, 3528 (1948).
131. E. M. Kosower, S. Winstein, Там же, **78**, 4347 (1956).
132. H. Schmid, K. Kägi, Helv. chim. Acta, **35**, 2194 (1952).
133. D. D. Evans, C. W. Shoppee, J. Chem. Soc., **1953**, 540.
134. C. W. Shoppee, D. F. Williams, Там же, **1955**, 686.
135. R. A. Sneed, J. Am. Chem. Soc., **80**, 3977 (1958).
146. C. W. Shoppee, D. T. Westcott, там же, **1955**, 1891.
137. G. W. Shoppee, J. Chem. Soc., **1946**, 1147.
138. G. R. Kent, E. S. Wallis, J. Org. Chem., **24**, 1235 (1959).
139. S. Winstein, D. S. Trifan, J. Am. Chem. Soc., **71**, 2953 (1949).
140. S. Winstein, H. M. Walborsky, K. Schreiber, там же, **72**, 5795 (1950).
141. S. Winstein, D. Trifan, там же, **74**, 1154 (1952).
142. M. Simonetta, S. Winstein, там же, **76**, 18 (1954).
143. S. Winstein, M. Shatavsky, C. Norton, R. B. Woodward, там же, **77**, 4183 (1955).
144. S. Winstein, M. Shatavsky, там же, **78**, 592 (1956).
145. J. H. Pierce, H. C. Richards, C. W. Shoppee, R. J. Stephenson, G. H. R. Summers, J. Chem. Soc., **1955**, 694.
146. C. W. Shoppee, D. T. Westcott, там же, **1955**, 1891.
147. M. Shith, Ann. chim. phys. (3), **6**, 40 (1842).
148. F. Kraft, Ber., **16**, 3018 (1883).
149. Л. А. Чугаев, ЖРФХО, **31**, 959 (1899).
150. Л. А. Чугаев, ЖРФХО, **36**, 1253 (1904).
151. В. Фомин, Н. Соханский, Ber., **46**, 244 (1913).
152. Б. А. Казанский, Ber., **69**, 950 (1936).
153. А. И. Шаврыгин, ЖХХ, **10**, 807 (1940); **21**, 756 (1951).
154. А. И. Шаврыгин, ЖХХ, **9**, 516 (1939).
155. I. M. McAlpine, J. Chem. Soc., **1931**, 1114.
156. P. V. Laasko, C. A., **34**, 5059⁴ (1940).
157. Л. А. Чугаев, Ber., **32**, 3332 (1904).
158. R. Gachard, C., **1933**, II, 3269.
159. O. Wallach, Ann., **397**, 181 (1913).
160. Л. А. Чугаев, ЖРФХО, **32**, 360 (1900).
161. Е. Е. Вагнер, В. О. Брыкнер, ЖРФХО, **35**, 534 (1903).
162. И. Кондаков, J. pr. Chem., **67**, 280 (1903).
163. Л. А. Чугаев, В. Будрик, Ann., **388**, 280 (1912).
164. Л. А. Чугаев, ЖРФХО, **32**, 362 (1900).
165. W. Qvist, Ann., **417**, 283 (1918).
166. С. С. Наметкин, А. С. Селиванова, ФРФХО, **49**, 417 (1923).
167. G. Komppa, R. H. Roschier, Ann., **429**, 175 (1922).
168. Л. А. Чугаев, Ber., **33**, 3118 (1900).
169. И. Кондаков, В. Скворцов, J. pr. Chem., **67**, 573 (1903).
170. Л. А. Чугаев, Ber., **37**, 1481 (1904).
171. Л. А. Чугаев, В. Фомин, Ber., **45**, 1293 (1912).
172. A. G. Short, J. Read, J. Chem. Soc., **1938**, 2016.
173. A. G. Short, J. Read, Там же, **1939**, 1040.
174. Л. А. Чугаев, Ber., **33**, 735 (1900).
175. Л. А. Чугаев, ЖРФХО, **36**, 988 (1904).
176. F. Tiemann, F. W. Semmler, Ber., **28**, 2141 (1895).

177. Л. А. Чугаев, В. Покровский, ЖРФХО, **39**, 1333 (1907).
 178. Л. А. Чугаев, ЖРФХО, **39**, 1324 (1907).
 179. W. Hückel, H. Naab, Ann., **502**, 136 (1933).
 180. P. G. Stevens, J. H. Rechmond, J. Am. Chem. Soc., **63**, 3132 (1941).
 181. D. H. R. Barton, J. Chem. Soc., **1949**, 2174.
 182. E. R. Alexander, A. Mudrak, J. Am. Chem. Soc., **72**, 1810 (1950).
 183. D. J. Стам. Там же, **71**, 3883 (1949).
 184. G. L. O'Connorg, H. R. Nace, там же, **75**, 2118 (1953).
 185. D. S. Tarbell, D. P. Harnish, Chem. Rev., **49**, 56 (1951).
 186. G. L. O'Connorg, H. R. Nace, J. Am. Chem. Soc., **74**, 5454 (1952).
 187. E. Salomaa, Ann. Acad. Sci. Fennicae, сер. A, **1959**, 94.
 188. Л. А. Чугаев, ЖРФХО, **35**, 1116 (1903).
 189. Л. А. Чугаев, Ber., **35**, 2473 (1902).
 190. E. R. Alexander, A. Mudrak, J. Am. Chem. Soc., **72**, 3194 (1950).
 191. E. R. Alexander, A. Mudrak, там же, **73**, 59 (1951).
 192. F. G. Bordwell, P. S. Landis, там же, **80**, 2450 (1958).
 193. F. G. Bordwell, P. S. Landis, там же, **80**, 6379 (1958).
 194. I. von Euw, T. Reichstein, Helv. chim. Acta, **29**, 654 (1946).
 195. H. Wieland, F. J. Weil, Ztschr. physiol. chem., **80**, 287 (1912).
 196. H. Wieland, V. Deulofeu, там же, **198**, 127 (1931).
 197. W. Borsche, A. R. Todd, там же, **197**, 173 (1931).
 198. H. Wieland, K. Kraus, H. Keller, H. Ottawa, там же, **241**, 47 (1936).
 199. O. Wintersteiner, M. Moore, J. Am. Chem. Soc., **65**, 1507 (1943).
 200. J. Bredt, H. Sandkuhl, Ann., **366**, 11 (1909).
 201. R. Burns, D. T. Jones, P. D. Ritchie, J. Chem. Soc., **1935**, 400.
 202. C. D. Hurd, F. H. Blunk, J. Am. Chem. Soc., **60**, 2419 (1938).
 203. A. J. van Pelt, J. P. Wibaut, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **60**, 55 (1941).
 204. I. von Euw, A. Lardon, T. Reichstein, Helv. chim. Acta, **27**, 821 (1944).
 205. R. L. Frank, R. E. Berry, J. Am. Chem. Soc., **72**, 2985 (1950).
 206. J. P. Wibaut, H. C. Beyerman, H. B. van Leeuwen, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **71**, 1027 (1952).
 207. N. L. McNiven, J. Read, J. Chern. Soc., **1952**, 2067.
 208. E. W. Warnhoff, W. S. Johnson, J. Am. Chem. Soc., **75**, 494 (1953).
 209. T. D. Nevitt, G. S. Hammond, там же, **76**, 4124 (1954).
 210. W. J. Bailey, L. Nicholas, J. Org. Chem., **21**, 854 (1956).
 211. S. Siegel, M. Dunkel, цит. по J. Am. Chem. Soc., **81**, 649 (1959).
 212. E. E. Royals, J. Org. Chem., **23**, 1822 (1958).
 213. R. A. Benkeser, J. J. Hazdra, J. Am. Chem. Soc., **81**, 228 (1959).
 214. D. H. Froemsdorf, C. H. Collins, G. S. Hammond, C. H. Depuy, там же, **81**, 643 (1959).
 215. W. J. Bailey, W. F. Hale, там же, **81**, 647 (1959).
 216. W. J. Bailey, W. F. Hale, там же, **81**, 651 (1959).
 217. C. H. Depuy, R. W. King, Tetrahedron, **7**, 123 (1959).
 218. A. Windaus, H. Lettre, F. Schenck, Ann., **520**, 98 (1935).
 219. A. Windaus, I. Naggatz, Ann., **542**, 204 (1939).
 220. O. Wintersteiner, W. L. Ruigh, J. Am. Chem. Soc., **64**, 2453 (1942).
 221. A. Lardon, T. Reichstein, Helv. chim. Acta, **27**, 713 (1944).
 222. P. A. Plattner, H. Heusser, F. Troxler, A. Segre, там же, **31**, 852 (1948).
 223. O. Wintersteiner, M. Moore, J. Am. Chem. Soc., **72**, 1923 (1950).
 224. C. C. Price, G. Berti, там же, **76**, 1211 (1954).
 225. G. Berti, там же, **76**, 1213 (1954).
 226. R. Dulou, M. de Botton, Bull. Soc. chim. France, **1959**, 1337.
 227. S. Natelson, S. P. Gottfried, J. Am. Chem. Soc., **61**, 971 (1939).
 228. Kwan-chung Tsou, там же, **76**, 6108 (1954).
 229. T. Hasselstrom, C. E. Balmer, H. W. Coles, там же, **74**, 3944 (1952).
 230. R. Dulou, G. Quesnel, M. de Botton, Bull. Soc. chim. France, **1959**, 1340.
 231. W. Hückel, O. Neunhoeffer, A. Cericke, E. Frank, Ann., **477**, 99 (1930).
 232. W. J. Bailey, J. J. Hewitt, J. Org. Chem., **21**, 543 (1956).
 233. A. T. Blades, Can. J. Chem., **32**, 366 (1954).
 234. C. E. Rudy, P. Fugassi, J. Phys. Colloid. chem., **52**, 357 (1948).
 235. E. Warrick, P. Fugassi, там же, **52**, 1319 (1948).
 236. D. H. R. Barton, A. J. Head, R. J. Williams, J. Chem. Soc., **1953**, 1715.
 237. D. H. R. Barton, W. Rosenfelder, J. Chem. Soc., **1949**, 2459.
 238. W. J. Bailey, C. King, J. Am. Chem. Soc., **77**, 75 (1955).
 239. W. J. Bailey, J. J. Hawitt, C. King, там же, **77**, 357 (1955).
 240. R. T. Arnold, G. G. Smith, R. M. Dodson, J. Org. Chem., **15**, 1256 (1950).
 241. J. G. Traynham, O. S. Pascual, там же, **21**, 1362 (1956).