

УДК 547.314

ПЕРЕГРУППИРОВКА ФАВОРСКОГО

А. А. Ахрем, Т. К. Устынюк и Ю. А. Титов

Скелетная перегруппировка α -галогенкетонов, известная под названием перегруппировки Фаворского, встречается чаще всего в ряду алифатических, моно- и полициклических галогенкетонов. В органическом синтезе эта молекулярная перегруппировка используется для получения разветвленных карбоновых кислот, *цис*- α , β -ненасыщенных кислот и для сужения циклов алициклических и в меньшей степени — гетероциклических соединений. В обзоре рассмотрена также стереохимия протекания перегруппировки Фаворского и ее механизм, представляющие существенный интерес для теоретической органической химии.

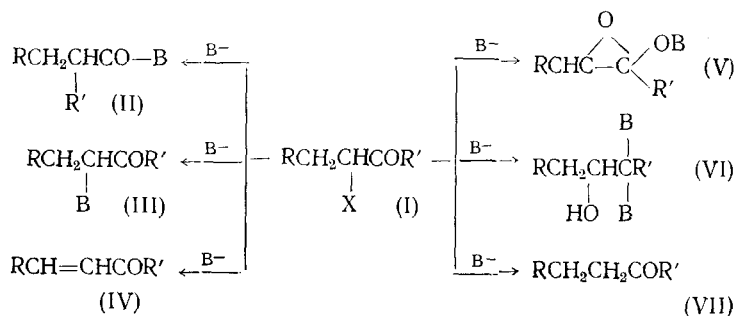
Библиография — 261 наименование.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1560
II. Перегруппировка Фаворского как синтетический метод	1561
III. Механизм перегруппировки Фаворского	1575

I. ВВЕДЕНИЕ

Перегруппировкой Фаворского называется протекающая под действием оснований перегруппировка углеродного скелета α -галогенкетонов (I) (здесь и далее X обозначает галоген а В— анион основания). При этом, в зависимости от применяемого основания и числа атомов галогена в молекуле кетона, образуются различные производные карбоновых кислот (II) с тем же числом атомов углерода, что и в исходном кетоне. Участвующие в реакции α -галогенкетоны являются весьма реакционноспособными соединениями, и при действии на них оснований могут образовываться также продукты замещения (III) или отщепления галогена (IV), окиси (V), α -окискетали (VI), предельные кетоны (VII) и т. д. Протекание реакции по тому или иному направлению зависит от условий проведения и строения исходного кетона:



Перегруппировка углеродного скелета α -галогенкетонов как общая реакция была впервые описана Фаворским¹⁻³ в 1892 г.; отдельные примеры таких перегруппировок были, однако, известны и ранее⁴⁻⁶. Перегруппировке Фаворского посвящено несколько обзоров⁷⁻¹², охватывающих литературу до 1959 г.

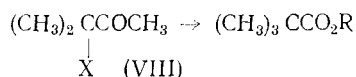
II. ПЕРЕГРУППИРОВКА ФАВОРСКОГО КАК СИНТЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД

В качестве основных направлений использования перегруппировки Фаворского в органическом синтезе можно выделить получение разветвленных карбоновых кислот, стереоспецифический синтез *цис*-, α , β -ненасыщенных кислот, а также сужение циклов в алициклических и гетероциклических соединениях и модификацию стероидов.

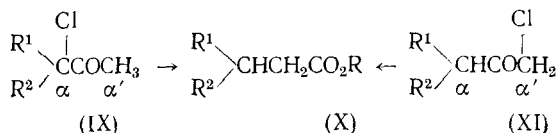
Перегруппировку Фаворского обычно проводят путем добавления галогенкетона к раствору или суспензии основания. В качестве оснований применяют гидроокиси щелочных или щелочно-земельных металлов, алколяты спиртов, а также карбонаты или бикарбонаты щелочных металлов, аммиак или амины. Первые две группы оснований относятся к сильным, а две последние — к слабым. Используемые растворители можно разделить на протонные (вода, спирты) и апротонные (эфир, диоксан, диметоксиэтан). Протекание реакции зависит в первую очередь от строения исходного галогенкетона; в связи с этим нельзя дать общих рекомендаций по выбору оптимальных условий реакции — их приходится подбирать отдельно для каждого типа кетонов.

1. Алифатические галогенкетоны

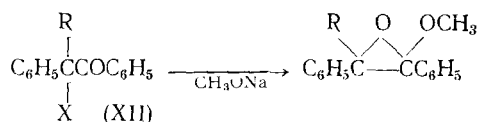
Эта группа галогенкетонов является самой многочисленной; первые работы с α -монохлоркетонами были проведены Фаворским еще в 1901 г.¹³ Основное синтетическое применение этих соединений — синтез разветвленных алифатических кислот — может быть проиллюстрировано на примере получения производных триметилуксусной кислоты из кетона (VIII; X=Br, Cl). Метилат натрия в эфире дает выход 61%, изопропилат — 64%, а фенолят — 47% соответствующих эфиров этой кислоты^{14, 15}. Свободная кислота может быть получена с выходами 30—40% при реакции кетона (VIII) со щелочами^{16, 17}:



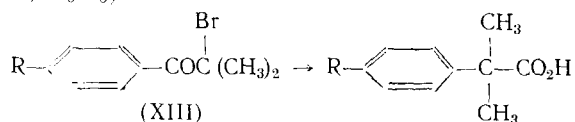
Увеличение степени замещения α -атома углерода (несущего галоген), как правило, благоприятствует перегруппировке Фаворского, снижая скорость побочных реакций, а замещение у α' -атома затрудняет перегруппировку^{14, 18–20}. В то же время структурно эти положения эквивалентны, т. е. независимо от положения галогена по отношению к кетогруппе в соединениях (IX) и (XI) действие на них оснований приводит к производным одной и той же кислоты (X). Так, при $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ действие $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ на кетон (IX) приводит к кислоте (X; $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$) с выходом 85%, а на кетон (XI) — с выходом 69%²¹. Аналогичные результаты получены с кетонами типа (IX) и (XI) при $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ или алкил и $\text{R}^2 = \text{H}$ ^{19, 22–25}. Замена галогена (Cl на Br) в данном случае существенно не влияет на выход кислоты (X)^{26, 27}. Эквивалентность α - и α' -положений имеет важное значение для синтетического применения перегруппировки Фаворского: она позволяет непосредственно бромировать кетоны и, не разделяя смесь α -бром- и α' -бромизомеров, подвергать их перегруппировке с образованием одного продукта реакции²⁰:



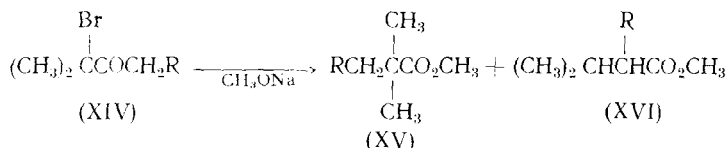
На примере кетонов (VIII), (IX) и (XI) было показано, что перегруппировка Фаворского протекает как с алкил-, так и с арилзамещенными кетонами. Следует, однако, отметить, что при наличии арильных заместителей как при α -, так и при α' -атомах (XII, X=Cl, Br; R=H, алкил, арил) вместо перегруппировки происходит образование соответствующих алкоксиоксидей^{26, 28-32}:



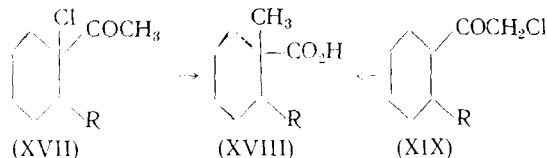
В приведенных выше примерах в реакцию вводили α -галогенкетоны, содержащие в α' -положении атом водорода. Известны, однако, случаи перегруппировки и у кетонов без α' -водорода, например, у соединений типа (XIII; R=H, C₆H₅)³³⁻³⁵:



Иногда при перегруппировке Фаворского с участием моногалогенкетонов образуется смесь структурных изомеров. Так, из кетонов типа (XIV) была получена смесь эфиров (XV) и (XVI), в составе которой доля изомера (XVI) увеличивалась с 16 до 80% по мере увеличения объема алкильного радикала R от метила к изопропилу³⁶. Возможные причины этого обсуждаются в разделе о механизме реакции.



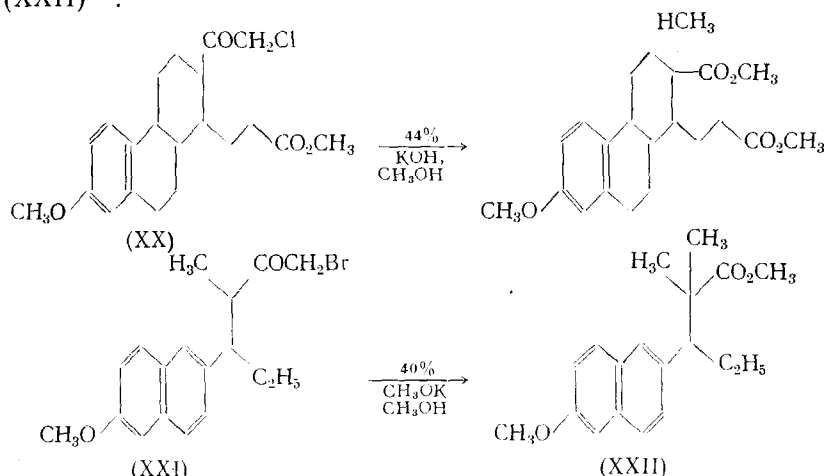
Многие галогенкетоны, подвергавшиеся перегруппировке Фаворского, содержали кетогруппу в боковой цепи циклического остатка. Примером может служить перегруппировка соединений типа (XVII; R=H, CH₃) в соответствующие кислоты (XVIII)^{15, 37, 38}. В согласии с упомянутой выше эквивалентностью α - и α' -положений те же кислоты образуются из изомерных кетонов типа (XIX; R=H, CH₃)^{39, 40} (см. однако,⁴¹). При этом замена в (XIX) атома Cl на Br способствует протеканию перегруппировки Фаворского и не благоприятствует побочным реакциям³⁹. По другим данным³⁷, бромзамещенные кетоны типа (XIX) образуют с основаниями только продукты гидролиза:



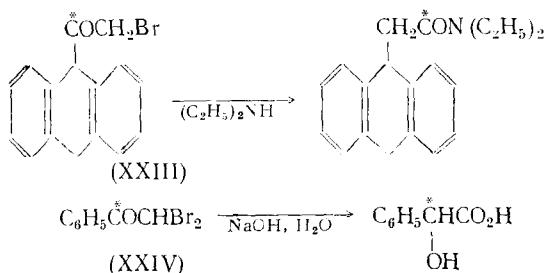
При R=CH₃ возможно образование из XVII двух изомеров кислоты (XVIII). Вначале было показано, что при проведении реакции с C₆H₅CH₂ONa в эфире перегруппировка протекает строго стереоспецифично с обращением конфигурации по углеродному атому, несущему галоген⁴². Позднее, однако, выяснилось, что указанная стереоспецифичность (причем не совсем строгая) наблюдается только в апротонных растворителях типа диметоксиэтана и диметилсульфоксида, тогда как в метаноле или воде образуется смесь примерно равных количеств обоих

возможных изомеров (XVIII); соотношение последних зависит также от концентрации основания⁴³⁻⁴⁵. Что же касается изомерного хлоркетона (XIX; R=CH₃), то при его пере­группировке образуются примерно равные количества изомеров кислоты (XVIII; R=CH₃) как в протонных, так и в апротонных растворителях⁴⁰.

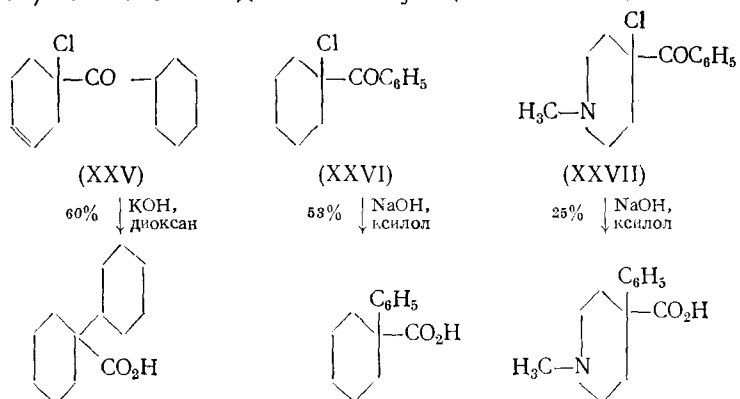
Пере­группировка кетонов (XVII) и (XIX) представляет интерес в первую очередь как метод синтеза ангулярно метилированных третичных кислот. Подобные структуры содержатся в молекулах абиеиновых, маррианолевых и алленоловых кислот и поэтому пере­группировка Фаворского может оказаться полезной при их синтезе. Примером ее применения к маррианолевым кислотам служит пере­группировка хлоркетона (XX)⁴⁶; образовавшийся диэфир маррианолевой кислоты при циклизации по Дикману дал один из изомеров эстрона («эстрон-с»). Применение пере­группировки Фаворского в синтезе алленоловых кислот иллюстрируется превращением бромкетона (XXI) в метиловый эфир (XXII)⁴⁷:



Следует упомянуть также о пере­группировке бромкетона (XXIII), меченного по карбонильной группе. В продукте реакции, в которой в качестве основания использовался диэтиламин, метка переходит в карбамидную группу, что однозначно доказывает наличие здесь пере­группировки углеродного скелета⁴⁸. Эти данные имеют особое значение, поскольку к области пере­группировки Фаворского следует относить только скелетные пере­группировки. Поэтому, например, многочисленные примеры реакций α-галогенальдегидов с основаниями не следует называть пере­группировками Фаворского, так как углеродный скелет в этом случае не пере­группировывается и аналогия является чисто формальной. При превращении дибромкетона (XXIV) в соответствующую оксикислоту методом меченых атомов было показано, что углеродный скелет не претерпевает пере­группировки⁴⁹. Это заставляет с осторожностью включать в область пере­группировки Фаворского реакции дибромкетонов типа (XXXVII) и (XLV):

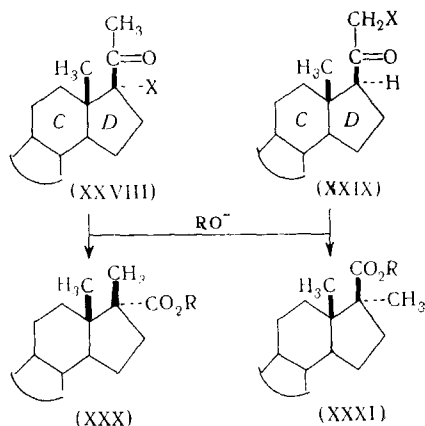


При кипячении со щелочами в апротонных растворителях перегруппировку Фаворского могут претерпевать кетоны с циклогексильными (XXV)⁵⁰⁻⁵² и арильными (XXVI), (XXVII) заместителями⁵³⁻⁵⁷, образуя труднодоступные другими методами синтеза циклические кислоты. Реакция пиперидиновых хлоркетонов типа (XXVII) нашла применение для синтеза анальгетиков демерола и β -петидина^{54, 56, 58}. Отметим, что у оптически активных соединений типов (XXVI) и (XXVII) перегруппировка Фаворского сопровождается рацемизацией⁵⁴⁻⁵⁷. Замена Cl на Br в кетоне (XXVI) снижает выход соответствующей кислоты⁵⁹:

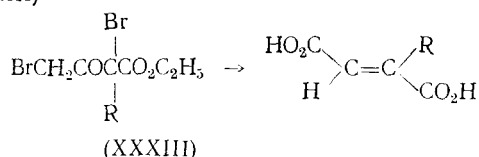
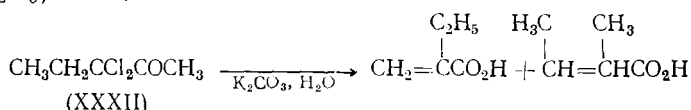


Кетогруппу в боковой цепи имеют также 20-кетостероиды с атомами галогена при C₁₇ (XXVIII) и C₂₁ (XXIX). В соответствии с принципом эквивалентности α - и α' -положений, перегруппировка обоих кетонов с хорошими выходами приводила к смеси эпимерных 17 ξ -метилэтиановых кислот (XXX) и (XXXI)⁶⁰⁻⁶³. Состав смеси зависит от строения исходного стероида, природы галогена и условий реакции. В большинстве случаев как из (XXVIII; X=Br)⁶⁴⁻⁶⁶, так и из (XXIX; X=F, Cl, Br)^{64, 67-70} образуется преимущественно изомер (XXXI) с сохранением конфигурации по C₁₇. Решающим фактором в стереохимии перегруппировки, по-видимому, является природа растворителя. Так, например, ацетат 17 α -бромпрегненолона с CH₃ONa в диметоксиэтаноле образует почти чистый изомер (XXX), а в водном поташе — почти чистый изомер (XXXI)⁷¹.

При использовании в качестве сырья продукта перегруппировки Фаворского (XXXI) удалось осуществить переход к высокоактивным аналогам гестагенов^{63, 72} и кортикостероидов^{70, 73, 74}, содержащим 17 α -метильную группу:

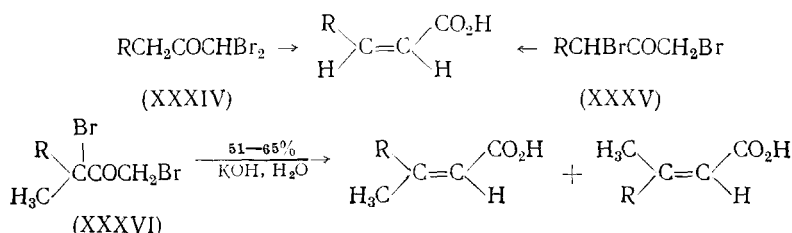


Помимо моногалогенкетонов, в перегруппировке Фаворского могут участвовать также ди- и полигалогенкетоны. Из дигалогенкетонов образуются производные акриловых кислот; примером их получения могут служить реакции соединений (XXXII)^{2, 75, 76} и (XXXIII); где R=H, CH₂CO₂C₂H₅)^{4, 6, 77}:

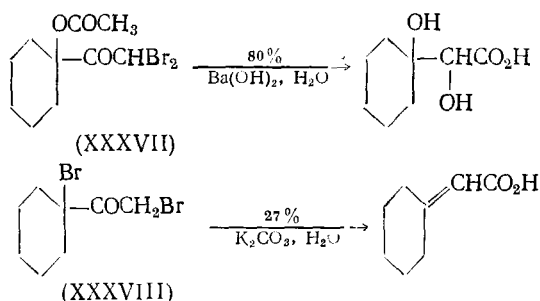


При действии оснований α,α- и α,α'-дигалогенкетоны (XXXIV) и (XXXV) (R=алкил, циклоалкил) с выходами 50—90% образуют одни и те же кислоты, т. е. эквивалентность α- и α'-положений соблюдается и в данном случае⁷⁸⁻⁸². Поэтому дибромирование кетонов с последующей перегруппировкой Фаворского (без разделения изомеров) может служить методом синтеза α, β-непредельных кислот⁸³. Перегруппировка кетонов типа (XXXIV) и (XXXV), как правило, стереоспецифически приводит к *цис*-изомерам замещенных акриловых кислот; в присутствии оснований они, однако, легко изомеризуются в более устойчивые *транс*-изомеры, что может исказить стереохимическую картину реакции^{78, 80}.

У разветвленных дибромкетонов типа (XXXVI; R=алкил) стереоспецифичность перегруппировки исчезает и образуются примерно равные количества обоих возможных изомеров^{84, 85}:

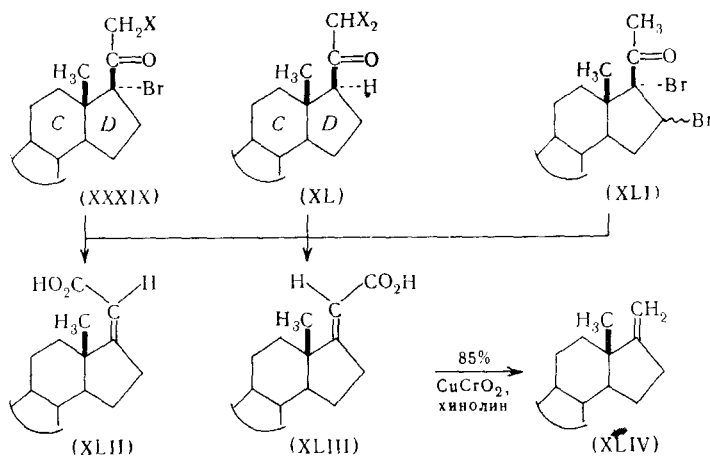


В перегруппировку Фаворского вводили также дибромкетоны с боковой цепью у шестичленного кольца. Примеры осуществления этой реакции приведены ниже для α,α-дибромкетонов типа (XXXVII)^{86, 87} и α,α'-дибромкетонов типа (XXXVIII)^{85, 88, 89}:

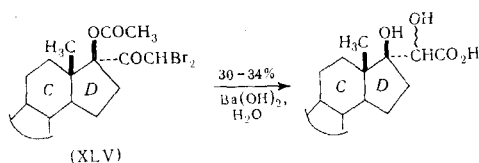


Примером дигалогенкетонов с боковой цепью у пятичленного кольца могут служить стероидные α,α'-(XXXIX; X=Br, I)^{62, 68, 88, 90-93}, α,α'-(XL; X=F, Br)^{67, 94} и α, β-дизамещенные кетоны (XLI)⁹⁵. Все три типа

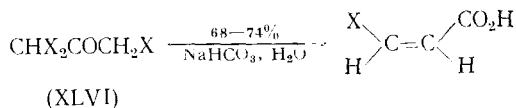
кетонс с высокими выходами (вплоть до количественных) образуют смесь изомерных кислот (XLII) и (XLIII), в которой, по-видимому, преобладает изомер (XLIII)⁹⁶. Кислоты (XLII) и (XLIII) используются для построения кортикоидной боковой цепи^{97, 98}, а их декарбоксилирование приводит к 17-метиленистероиду (XLIV)⁹³. Подобные XLIV соединения могут быть получены также при перегруппировке Фаворского 17 α -бром-20-кетостероидов (XXVIII) в окислительных условиях, способствующих отщеплению карбонильной группы от промежуточно образующегося циклопропанового производного⁹⁹:



При перегруппировке дибромкетонс типа (XLV) с 17 α -боковой цепью образуются смеси диастереонизомерных 17 β -, 20 ξ -диоксикислот^{100, 101} легко изомеризующихся друг в друга в мягких условиях:

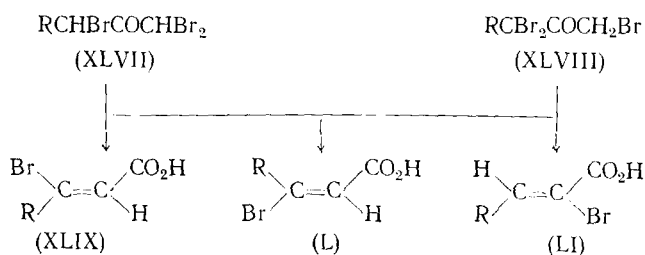


Тригалогенкетонс при перегруппировке Фаворского образуют галогензамещенные акриловые кислоты. В простейшем примере 1,1,3-тригалогенацетона (XLVI; $\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}$) единственным продуктом реакции является *цис*- β -галогенакриловая кислота¹⁰²:

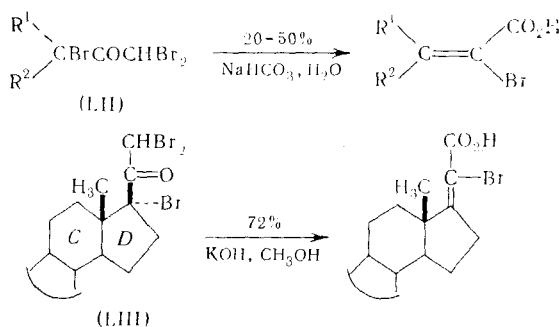


У высших гомологов — кетонс (XLVII) и (XLVIII) — структурная и пространственная специфичность, как правило, теряются и образуется смесь β - и α -галогенакриловых кислот (XLIX) — (LI), соотношение которых зависит как от объема алкильного радикала R, так и от условий реакции^{103, 104}. При замене в XLVII или XLVIII одного или двух атомов брома на хлор образуются преимущественно β -хлораналоги кислот

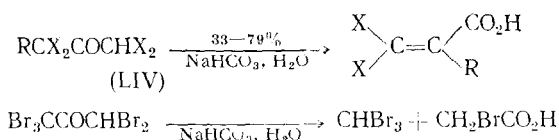
(XLIX) и (L), что указывает на большую легкость отщепления брома по сравнению с хлором в условиях перегруппировки Фаворского^{104, 105}:



Трибромкетоны с разветвленной углеродной цепью типа (LII) образуют при перегруппировке только α -галогенакриловые кислоты; при $\text{R}^1 \neq \text{R}^2$, они представляют собой смесь геометрических изомеров, образующихся в примерно равных количествах^{103, 106}. Построенные аналогично LII стероидные трибромкетоны типа (LIII) при действии щелочей также образуют α -бромкислоты^{96, 106–108}:



Хлор- или бромзамещенные тетрагалогенкетоны (LIV; $\text{R}=\text{H}$, алкил) реагируют по схеме перегруппировки Фаворского с образованием β , β -дигалогензамещенных акриловых кислот^{109, 110}. Пента- и гексагалогенкетоны в условиях перегруппировки Фаворского расщепляются по галоформной реакции, изображенной ниже на примере пентабромацетона^{111, 112}:

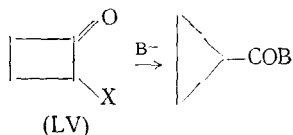


2. Моноциклические галогенкетоны

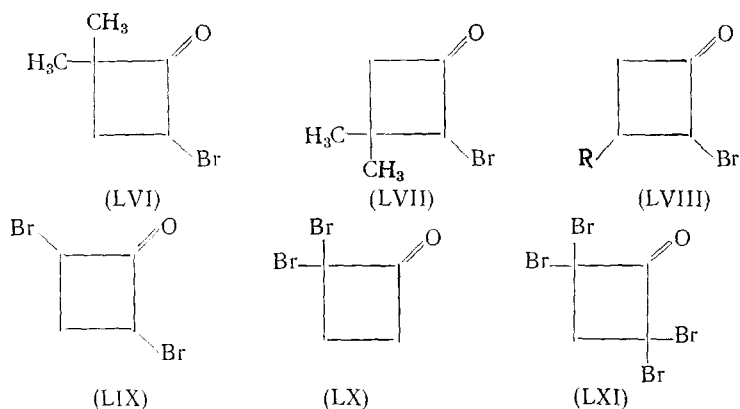
Перегруппировка Фаворского с участием моноциклических галогенкетонов нашла широкое применение в синтезе соединений с суженным на одно звено кольцом. Реакция применима для алициклических и гетероциклических соединений, содержащих от четырех до тринадцати атомов в цикле.

Производные циклобутана в результате перегруппировки образуют циклопропанкарбоновые кислоты. Примером может служить реакция α -

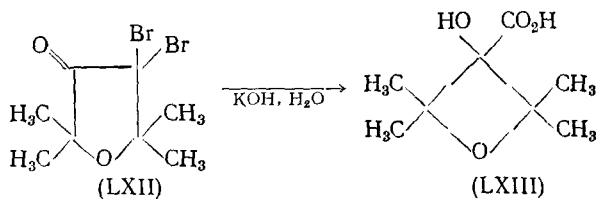
галогенциклобутанонов (LV), протекающая с исключительной легкостью при $X=Br$ и несколько труднее при $X=Cl$ ^{113–116}:



Аналогично LV реагируют замещенные циклобутаноны (LVI), (LVII), (LVIII; $R=CH_3$, OC_6H_5) и (LIX) ^{115, 117–119}. При этом реакции дизамещенных кетонов (LVIII) и (LIX) протекают стереоспецифично с образованием *цис*-изомеров монозамещенных циклопропанкарбоновых кислот. α, α' -Дизамещенный кетон (LIX) реагирует по схеме перегруппировки Фаворского, тогда как α, α -замещенные кетоны (LX) и (LXI) при действии оснований расщепляют цикл с образованием соответственно 4,4-ди- и 2,2,4,4-тетраброммасляных кислот ¹¹⁵. Производные бензоциклопропена получить по схеме перегруппировки Фаворского не удалось ¹²⁰:

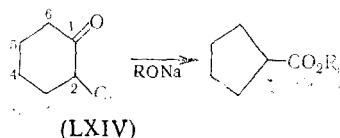


α -Галогензамещенные циклопентаноны в перегруппировку Фаворского не вступают, образуя, в зависимости от условий реакции, продукты поликонденсации, замещения или дегалогенирования ^{121–126}. Следует, однако, отметить, что при реакциях конденсированных бромкетонов типа (CIX) (см. ниже) образуется система кубана, т. е. происходит переход от пятичленных циклов к четырехчленным. Такой же переход, возможно, имеет место при обработке щелочами дибромкетофурана (LXII) ¹²⁶; строение образовавшегося продукта реакции (LXIII) нельзя, однако, считать полностью доказанным.

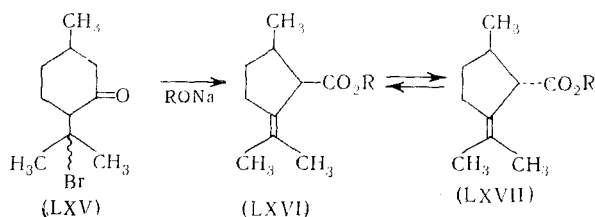


Наиболее изучена перегруппировка Фаворского α -галогенкетонов с шестичленным кольцом. Характерный их представитель — 2-хлорциклогексанон (LXIV) — при перегруппировке образует производные циклопентанкарбоновой кислоты. Сравнительное изучение активности различных оснований в этой реакции (щелочей ^{121, 124}, алколюлятов ^{127–133} и алкилмеркаптидов ^{131, 132, 134–136}) показало, что наиболее эффективны алко-

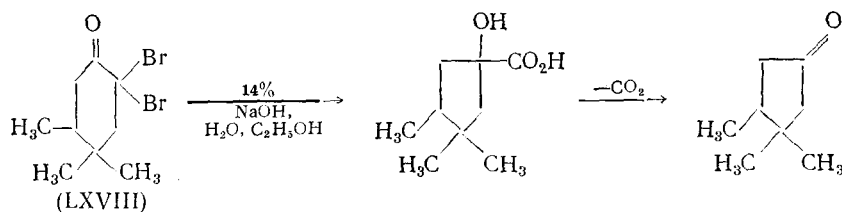
голяты алифатических спиртов с разветвленной цепью. 2-Бром- и 2-фтор-аналоги (LXIV) дают меньшие выходы продуктов реакции^{67, 137}. Пере­группировке Фаворского подвергаются также алкилгомологи (LXIV), содержащие заместители в положениях 3—6^{34, 124, 138—144}; в то же время 2-хлор-2-метилциклогексанон в пере­группировку не вступает^{42, 145}:



Дибромкетоны с шестичленным кольцом особенно подробно были изучены на примере пулегондибромида (LXV)^{146—153}. Образующаяся при его пере­группировке пулегеновая кислота может быть использована как ценный полупродукт для синтеза цикlopентаноидных терпенов, широко распространенных в растениях и насекомых. При реакции могут полу­чаться *цис*- и *транс*-изомеры пулегеновой кислоты (LXVI) и (LXVII)¹⁵⁴; стереоспецифичность реакции пытались привлечь для установления механизма пере­группировки Фаворского¹⁵⁵. Было, однако, показано, что соотношение изомеров пулегеновых кислот (LXVI и LXVII; R=H) не является результатом самой пере­группировки, а зависит от их легкой взаимной изомеризации под действием оснований (равновесная смесь содержит 26% *цис*- и 74% *транс*-изомера) и от более медленной скорости гидролиза стерически затрудненного *цис*-эфира (LXVI; R=CH₃, C₂H₅) по сравнению с *транс*-эфиром (LXVII; R=CH₃, C₂H₅); поэтому в ряде случаев образуется исключительно *транс*-кислота, соответствующая легче омыляемому эфиру (LXVII)^{156, 157}:

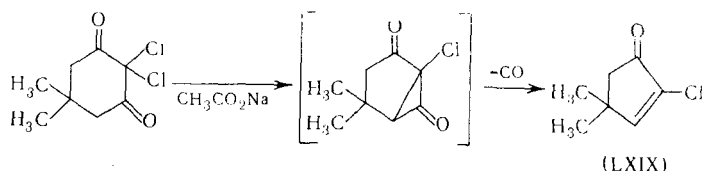


Циклогексановые α,α-дибромкетоны типа (LXVIII) реагируют со щелочами с образованием α-оксикислот, декарбоксилирование которых позволяет легко перейти к соответствующим кетонам с пятичленным кольцом^{158, 159}. В этом случае, как и в случае кетонов (LXIII), (LXXVIII) и (LXXXI), вполне возможно протекание реакции не по схеме пере­группировки Фаворского, а в результате гидролиза LXVIII с образова­нием α-дикетона и последующей бензильной пере­группировкой послед­него:

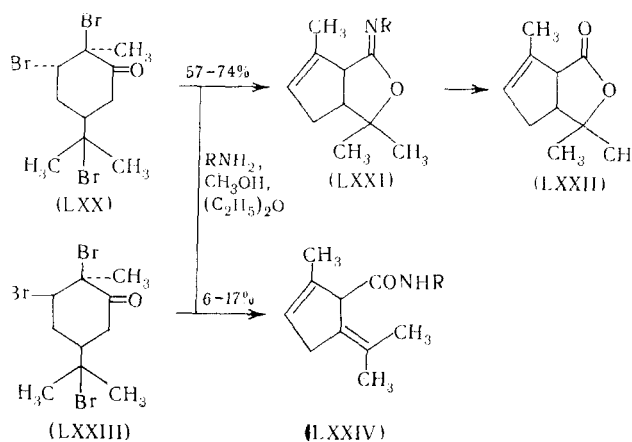


Сужение цикла происходит также при реакции дихлордимедона с ацетатом натрия. Образование при этом не­предельного хлоркетона

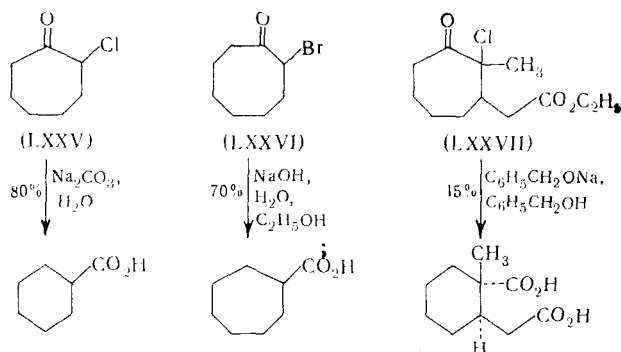
(LXIX) объяснялось декарбонилированием промежуточно образующегося циклопропанонного производного¹⁶⁰:



Индивидуальные изомеры трибромкетонов (LXX) и (LXXIII) или их смесь вступают в перегруппировку Фаворского под действием аммиака или аминов с образованием иминолактона (LXXI), содержащего примесь ненасыщенного амида (LXXIV). Гидролиз (LXXI) приводит к карвенолиду (LXXII), который является сырьем для синтеза различных тридолактонов^{161, 162}:

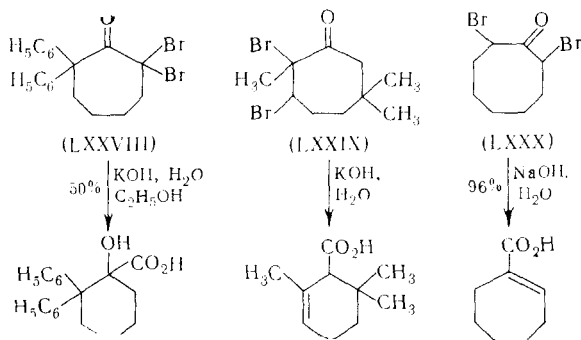


α -Галогенкетоны с семи- или восьмичленным кольцом реагируют с основаниями подобно своим шестичленным аналогам, образуя в ходе перегруппировки Фаворского кислоты соответственно с шести- или семи-членными циклами. Примерами этого могут служить реакции 2-хлорциклогептанона (LXXV)^{121, 163, 164} и 2-бромциклооктанона (LXXVI)^{165, 166}. Из α -хлоркетона (LXXVII) с небольшим выходом было получено соединение, являющееся фрагментом структуры маррианолевых кислот⁴²:

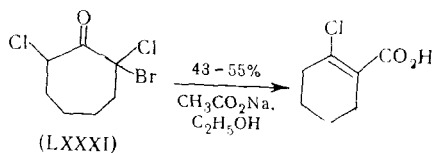


Дибромкетоны с α,α - (LXXVIII)^{167, 168}, α,β - (LXXIX)^{169, 170} и α,α' - (LXXX)¹⁶⁶ расположением атомов галогена при реакции с основаниями

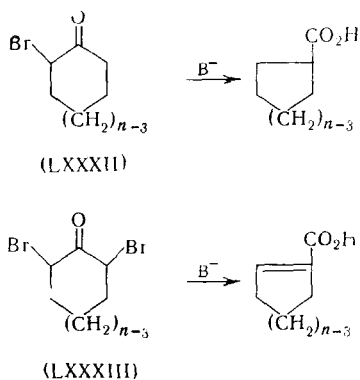
образуют соответствующие непредельные кислоты или оксикислоты со суженными циклами:



При перегруппировке тригалогенкетона (LXXXI) образуется непредельная хлоркислота, что указывает на большую легкость отщепления брома по сравнению с хлором ¹⁷¹. Аналогично LXXXI реагирует также трибромциклооктанон ¹⁶⁶:

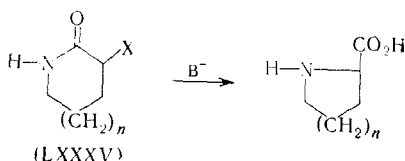
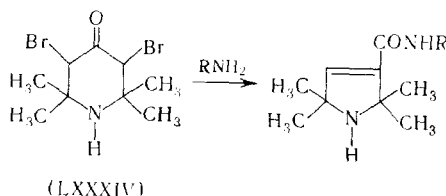


Перегруппировка Фаворского нашла применение и для сужения циклов средней величины, примером чего могут служить реакции с основаниями монобромкетонов типа (LXXXII; $n=10, 12$) ^{172, 173} и дибромкетонов типа (LXXXIII; $n=10-12$) ¹⁷²⁻¹⁷⁴. Выходы соответствующих кислот достигают при этом 65—75%:



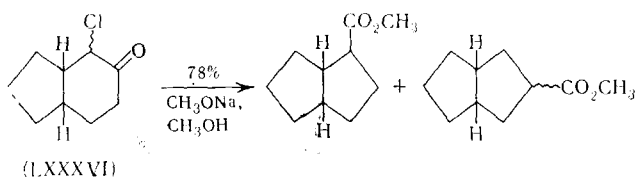
Перегруппировка Фаворского осуществлена также на гетероциклических α -галогенкетонах. Так, реакция дибромпиперидона (LXXXIV) с аммиаком или аминами приводит к соответствующим амидам ^{175, 176}. Аналоги пролина образуются при реакции α -галогенлактамов типа (LXXXV; $X=\text{Cl, Br}$; $n=3, 7-11$) с $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ или *трет.*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OK}$ ¹⁸⁰. Следует отметить, что в данном случае не исключен путь образования по-

лучающихся α -иминокислот через гидролиз (LXXXV) с последующей рециклизацией:

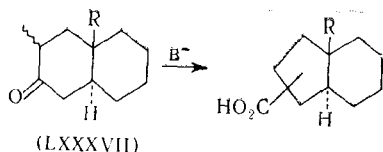


3. Би- и полициклические галогенкетоны

α -Галогенкетоны, содержащие кетогруппу в конденсированной карбоциклической системе, также вступают в перегруппировку Фаворского. В данном случае эта реакция служит методом синтеза конденсированных систем с меньшим числом углеродных атомов в цикле. Простейшим примером этого является хлорпроизводное *цис*-пергидроинданона (LXXXVI), образующее при действии оснований смесь эфиров кислот ряда *цис*-бицикло-[3, 3, 0]-октана. Отвечающее соединению (LXXXVI) *транс*-производное по схеме перегруппировки Фаворского не реагирует, возможно, вследствие малой энергетической выгодности системы *транс*-бицикло-[3, 3, 0]-октана¹⁸¹⁻¹⁸⁴.

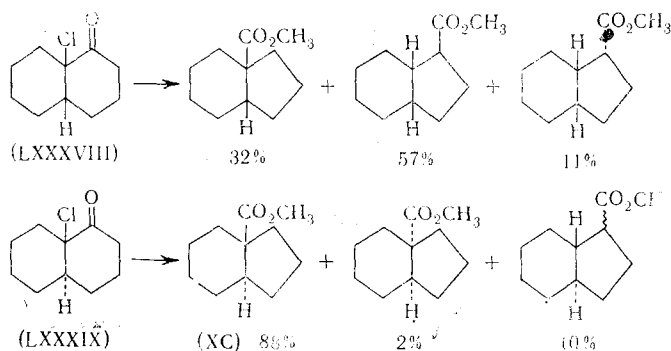


Из бициклических галогенкетонов наиболее широко исследованы производные *транс*-декалона-2 типа (LXXXVII; X=Cl, Br; R=H, CH₃), перегруппировка которых приводит к смеси изомеров пергидроинданкарбоновых кислот^{142, 185-189}:

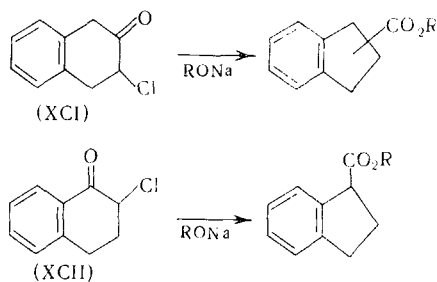


Цис- и *транс*-Изомеры 9-хлордекалона-1 (LXXXVIII) и (LXXXIX) при реакции с метилатом натрия в диметоксиэтаноле образуют продукты, практически полностью сохраняющие исходную конфигурацию по C₉. Выходы продуктов указаны под формулами; особый интерес представля-

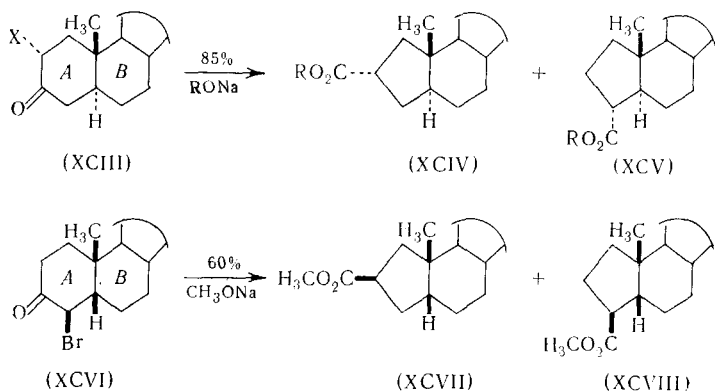
ет стереоспецифический синтез производного *транс*-пергидроиндана (XC) с карбометоксильной группой между циклами ¹⁹⁰:



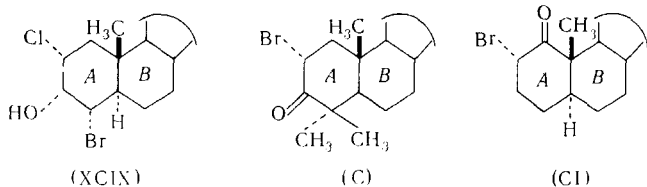
Хлортетралон (XCI) реагирует с алкоголятами, образуя соответствующие эфиры кислот ^{140, 191}. Его изомер (XCII) по одним данным ^{140, 191} также образует продукты перегруппировки Фаворского, а по другим ¹⁹²— лишь алкоксиокси типа (V):



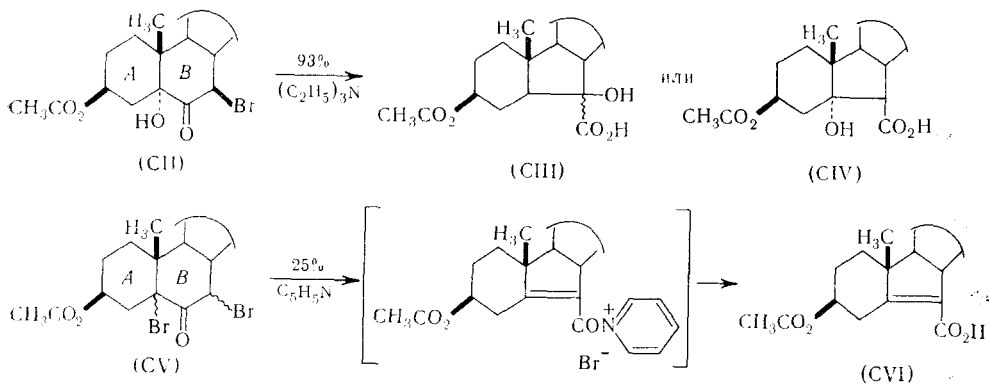
С производными декалона структурно родственны стероидные кетоны, введение галогенпроизводных которых в реакцию Фаворского позволяет получать модифицированные стероиды с пятичленными циклами A или B. Наиболее подробно изучались реакции оснований с галогенированными 3-кетохолестанами. При этом соединения с *транс*-сочленением циклов A и B (XCIII) образуют смесь C_2 - и C_3 -карбалкоксиизмеров (XCIV) и (XCV). В составе последней, по одним данным ^{193, 194} резко преобладает изомер (XCIV), тогда как по другим ^{195–198} оба изомера образуются примерно в равных количествах. Скорость реакции зависит от природы галогена и уменьшается в ряду $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ ^{143, 144, 199}. Соединения с *цис*-сочленением циклов A и B (XCVI) также образуют смесь изомерных эфиров (XCVII) и (XCVIII) ^{194, 200}:



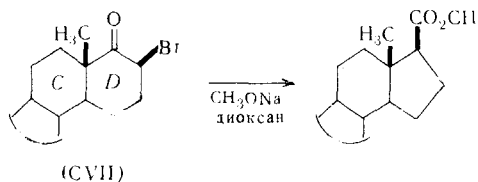
Реакция со щелочами дигалогенкарбинола (XCIX) также приводит к смеси (XCIV) и (XCV) ²⁰¹; при этом, по-видимому, первоначально происходит дегидрогалогенирование с образованием кетона (XCIII). В то же время бромкетоны (C) и (CI) не вступают в перегруппировку Фаворского, образуя с основаниями только продукты гидролиза или замещения ²⁰²:



Примерами сужения кольца *B* являются перегруппировки Фаворского с участием производных холестерина (CII) и (CV). В первом случае образовавшемуся продукту было приписано строение (CIII) ²⁰³. Указывалось ²⁰⁴, что более вероятной следует считать структуру (CIV) с сохранением гидроксильной группы на прежнем месте. При действии кипящего пиридина на дибромхолестанон (CV), помимо продуктов дегидробромирования была получена *B*-норкислота (CVI), по-видимому, образующаяся через соответствующий ацилпиридинийбромид ^{205, 206}:

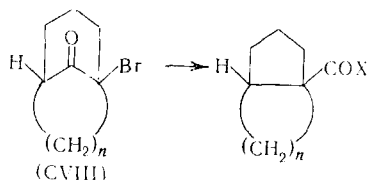


Сужение шестичленного кольца *D* при перегруппировке производного *D*-гомоандростана (CVII) удалось провести лишь с очень низким выходом ^{194, 200, 207}:

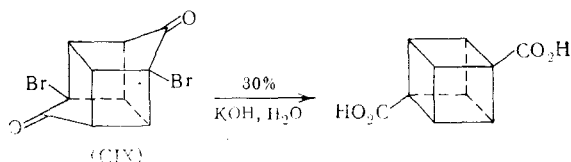


Интересным примером перегруппировки Фаворского с участием мостиковых бициклических систем служат реакции бромкетонов типа (CVIII; $n=5-8$) с алкохолятами, амидом натрия AgNO_3 или $\text{Hg}(\text{OSOCCH}_3)_2$. При этом с выходами 70—94% образуются *цис*-изомеры

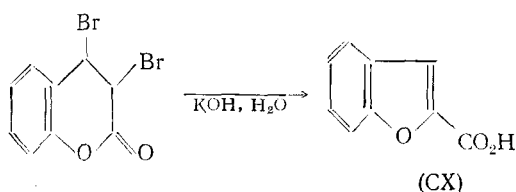
производных соответствующих кислот ($X=OH, OR, NH_2$)^{35, 208, 209}:



Перегруппировка Фаворского находит также применение в синтезе производных кубана²¹⁰⁻²¹². В качестве примера можно привести реакцию дибромдикетона (CIX) с кипящей водной щелочью²¹³:



Для бициклических гетероциклов известен лишь один пример перегруппировки Фаворского — реакция бром- и дибромкумаринов со щелочами, дающая кислоты типа (CX)²¹⁴⁻²¹⁸. С равным успехом образование этих кислот может быть объяснено раскрытием пиранового цикла с последующей рециклизацией:



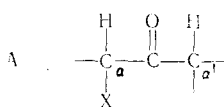
Рассмотренные в этом разделе данные позволяют обсудить вопрос о роли конформации галогена в перегруппировке Фаворского. Конформационно жесткие структуры (LXXXVII), (XCIII) и (XCVI), содержащие экваториальный галоген, подвергаются перегруппировке легко и с хорошим выходом. В то же время производные кетона (LXXXVII) и хлоркетон (LXXXIX)²¹⁹ (в протонных растворителях) с аксиальным галогеном по схеме перегруппировки Фаворского не реагировали; поэтому был сделан вывод¹⁸⁸ о необходимости экваториальной конформации галогена для протекания этой реакции. Этот вывод, однако, опровергается другими данными²²⁰, согласно которым кетон (LXXXIX) с аксиальным атомом хлора с высоким выходом перегруппировывается в апротонных растворителях. По схеме перегруппировки Фаворского реагируют также моноциклические трибромкетоны (LXX), (LXXIII)¹⁶² и *цис*-2-хлор-4-*трет*-бутилциклогексанон¹⁴³; наличие в этих соединениях объемистого бромизопропильного или *трет*-бутильного заместителя придаст большую жесткость аксиальной конформации их α -галогензаместителей. Все это заставляет считать, что конформация галогена существенного влияния на возможность и ход перегруппировки Фаворского оказывать не может.

III. МЕХАНИЗМ ПЕРЕГРУППИРОВКИ ФАВОРСКОГО

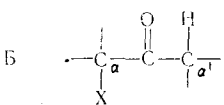
Механизму перегруппировки Фаворского посвящено значительное число работ, обобщенных в ряде обзоров^{11, 204, 221-223}. Тем не менее, в настоящее время не предложено такого механизма, который был бы при-

годен для всех структурных типов α -галогенкетонов и однозначно объяснял особенности протекания реакции. Поэтому большинство исследователей постулирует возможность протекания перегруппировки по различным механизмам в зависимости от структуры исходного кетона и даже от условий реакции.

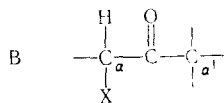
Рассмотренные в предыдущих разделах α -галогенкетоны, вступающие в перегруппировку Фаворского, могут быть разделены на четыре структурных типа (А—Г), различающихся наличием или отсутствием атомов водорода в α - и α' -положениях.



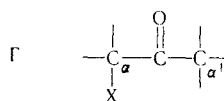
Водороды при α - и α' -атомах. Кетоны (XI), (XIX)—(XXI), (XXIII), (XXIX), (XXXIV), (XXXV), (XL), (XLVI), (XLVII), (LV), (LVII)—(LIX), (LXIV), (LXXV), (LXXVI), (LXXX), (LXXXII)—(LXXXIV), (LXXXVI), (LXXXVII) (XCI), (XCIII), (XCVI).



Водород только при α' -атоме. Кетоны (VIII), (IX), (XIV), (XVII), (XXV), (XXVIII), (XXXII), (XXXIII), (XXXVI), (XXXVIII), (XXXIX), (XLI), (XLVIII), (LII)—(LIV), (LV), (LXX), (LXXIII), (LXXVII), (LXXIX), (LXXXI), (LXXXVIII), (LXXXIX), (CVIII), (CIX).



Водород только при α -атоме. Кетоны (XXXVII), (XLV), (LVI), (LXVIII), (XCII), (CII), (CV), (CVII).

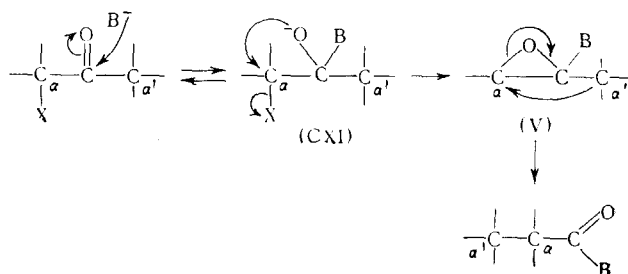


Нет водородов при α - и α' -атомах. Кетоны (XIII), (XXVI), (XXVII), (LXIII), (LXXXVIII).

Чрезвычайно существенным для механизма представляется равноценность α - и α' -положений при перегруппировке Фаворского, примеры которой для различных структурных типов кетонов неоднократно приводились в разделах II, 1—II, 3. Предложенные к настоящему времени механизмы перегруппировки удобно разделить на две группы в соответствии с тем, способны ли они объяснить эквивалентность α - и α' -положений («симметричные» механизмы) или требуют для такого объяснения добавочные допущения («несимметричные» механизмы).

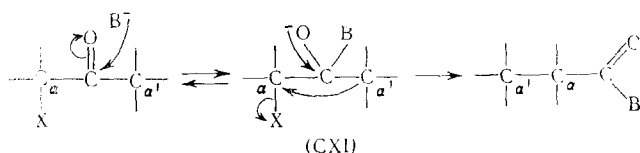
1. «Несимметричные» механизмы

К несимметричным механизмам следует в первую очередь отнести предложенный Фаворским в 1894 г. оксидоэфирный механизм^{2, 13, 224}. Согласно этому механизму основание атакует карбонильную группу с образованием на первой стадии аниона (CXI), который с выбрасыванием галогена превращается в промежуточную окись (V). Дальнейшая перегруппировка этой окиси образует конечный продукт:



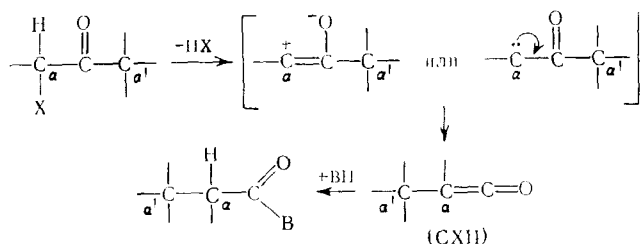
Механизм Фаворского пригоден для всех структурных типов галогенкетонов. Как подтверждение его рассматривалось выделение оксидоэфиров типа (V; $B=OR$) при некоторых перегруппировках^{225, 226}. Эти оксидоэфиры, однако, оказались неспособными превращаться в конечные продукты реакции^{227, 228} и поэтому их образование является побочным процессом, не имеющим отношения к основному пути реакции.

Более обоснованным представляется семибензильный механизм⁵³, названный так за сходство с механизмом бензильной перегруппировки. По семибензильному механизму также предполагается первоначальное образование аниона (CXI), который, однако, далее непосредственно перегруппировывается с миграцией α' -атома, минуя стадию окиси:



Семибензильный механизм также применим к кетонам типов А—Г. Модифицированная форма этого механизма³⁵ (push-pull) была предложена для перегруппировок, протекающих под действием солей Ag^+ и Hg^{2+} . Следует отметить, что эти ионы представляют собой электрофильные (а не нуклеофильные) реагенты, и поэтому их нельзя считать обычными катализаторами перегруппировки Фаворского. Как правило, семибензильный механизм и его push-pull модификация применяются к кетонам, для которых образование симметричных полупродуктов невозможно или затруднено по структурным причинам. Пределы возможной применимости семибензильного механизма рассмотрены ниже при обсуждении симметричных механизмов.

Согласно кетенному механизму, предложенному Ришаром в 1938 г.²²⁹, первой стадией перегруппировки является отщепление элементов галогеноводорода от α -атома исходного кетона⁴⁸ (либо отрыв протона от енольной формы с последующим удалением галогена²²⁹). Образующиеся биполярные или бирадикальные (карбенные) полупродукты непосредственно перегруппировываются в кетен (CXII), реакция которого с основанием приводит к конечному продукту. Кетенный механизм применим, очевидно, только к кетонам типов А и В, содержащим водород при α -атоме углерода. Считается^{118, 119}, что этот механизм противоречит данным о пространственной направленности перегруппировки Фаворского:

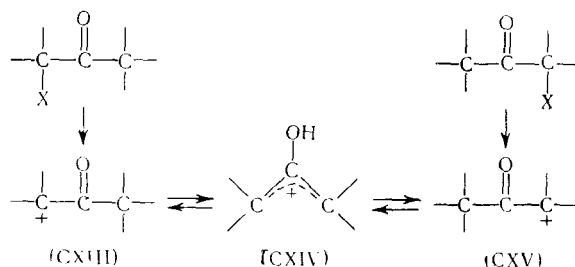


Согласно всем несимметричным механизмам, карбоксильная группа в продукте реакции должна находиться при α -атоме углерода (с которым соединен галоген в исходном кетоне). Это приводит к выводу о неэквивалентности α - и α' -положений в отношении структуры образующихся продуктов, что противоречит многочисленным экспериментальным данным. С целью обойти это препятствие было выдвинуто предположе-

ние о миграции галогена из α - в α' -положение, что позволило бы объяснить наблюдаемую эквивалентность этих положений^{64, 65, 230}. Проверка этого предположения на ациклических^{25, 231} и циклических⁴⁸ кетонах показала, что такой миграции галогена в условиях перегруппировки Фаворского не происходит. Поэтому для объяснения эквивалентности α - и α' -положений приходится постулировать наличие некоей «симметризирующей» стадии в процессе реакции.

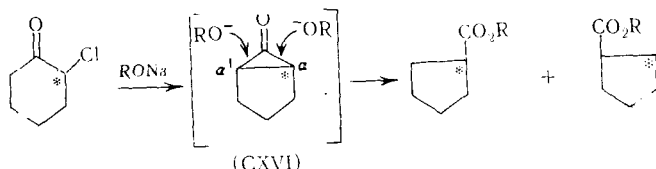
2. «Симметричные» механизмы

Первый «симметричный» механизм был предложен Мак-Фи и Клингсбергом в 1944 г.²². В этом механизме симметризирующей стадией является таутомерное равновесие между образующимися на первой стадии карбоний-ионами (CXIII) и (CXV) через общий для них енол (CXIV), перегруппировывающийся в конечные продукты реакции:



Основной недостаток механизма Мак-Фи и Клингсберга состоит в том, что он не объясняет роли основания в реакции. Согласно этому механизму, скорость отщепления галогена должна быть независима от концентрации основания, тогда как по экспериментальным данным кинетика реакции отвечает первому порядку по отношению к B^{-} ^{23, 144}. Предложенная в последнее время несколько модифицированная форма этого механизма также не согласуется с экспериментальными данными²⁵.

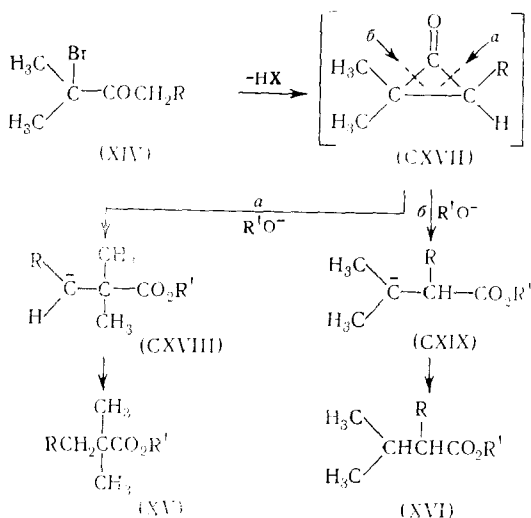
От этих недостатков свободен циклопропанонный механизм, обоснованный Лоффильдом в 1950 г.^{48, 232 *}. Перегруппировка меченного ^{14}C в точке хлорирования 2-хлорциклогексанона привела к смеси эфиров циклопентанкарбоновой кислоты, в которой метка была поровну распределена между α - и β -углеродными атомами (по отношению к карбоксилу). Объяснение этого факта было найдено в промежуточном образовании замещенного циклопропанона (CXVI), в котором вследствие симметрии α - и α' -углеродные атомы формально эквивалентны и расщепление трехчленного цикла может протекать с равной вероятностью по обоим направлениям:



* Механизм через циклопропаноновые промежуточные продукты был предложен еще в 90-х годах прошлого столетия^{2, 77, 233, 234}. Он объединяет перегруппировку Фаворского с близкими по характеру перегруппировками α -галогенсульфонов²³⁵, α -галогенамидов²³⁶, галогенированных диазоэфиров²³⁷ и др.

Циклопропаноновый механизм в настоящее время является общепринятым для перегруппировки Фаворского. Как подтверждение его можно рассматривать выделение циклопропаноновых промежуточных продуктов при реакциях с основаниями моногалогенкетонов²³³ и производных циклопропенона — при реакциях α, α' -дигалогенкетонов^{239, 240}. Получены также прямые доказательства того, что готовые циклопропаноны^{241, 242} и циклопропеноны^{243, 244} реагируют с сильными основаниями по схеме перегруппировки Фаворского, образуя производные кислот. По той же схеме реагируют и соединения, в которых циклопропановое кольцо отделено от кетогруппы двойной связью²⁴⁵. Удалось также осуществить выделение и идентификацию циклопропаноновых полупродуктов при реакциях с диенами или метанолом^{246–250}.

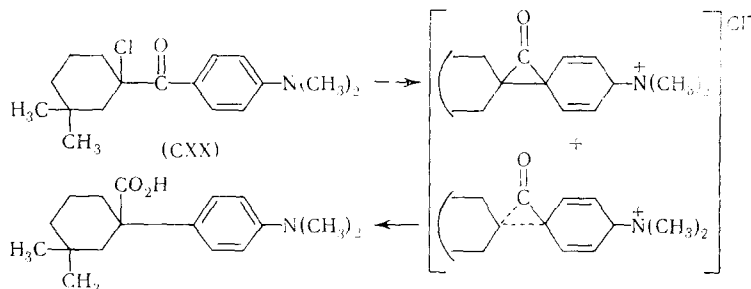
Циклопропаноновый механизм достаточно хорошо объясняет структурную избирательность реакции. Принимается, что при расщеплении промежуточно образующегося циклопропанона получается более устойчивый из двух возможных карбанионов. Устойчивость несопряженных карбанионов возрастает в ряду: третичный < вторичный < первичный < бензильный¹¹. В соответствии с этим, например, образующийся из галогенкетонов типа (XIV; R=H) промежуточный диметилциклопропанон (CXVII; R=H) расщепляется с образованием производных триметилуксусной кислоты (XV; R=H), а не диметилпропионовой кислоты, (XVI; R=H), поскольку первые образуются через первичный анион (CXVIII; R=H), а вторые — через менее устойчивый третичный анион (CXIX; R=H). Интересно отметить, что в том же направлении протекает расщепление специально синтезированного диметилциклопропанона (CXVII; R=H) при действии оснований²⁴².



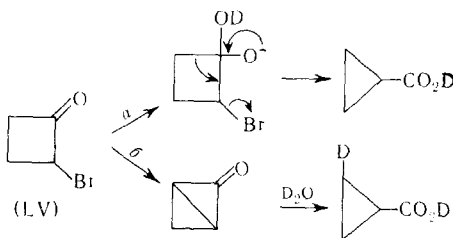
Изложенные соображения достаточны для объяснения структурной избирательности подавляющего большинства изученных примеров перегруппировки Фаворского. В последнее время, однако, получены данные, требующие более детального учета возможных действующих факторов³⁶. Оказалось, что при перегруппировке кетонов типа (XIV; R=алкил) образуется смесь обоих возможных продуктов, в которой доля образующегося через менее устойчивый третичный карбанион (CXIX) продукта (XVI) возрастает по мере увеличения объема алкильного радикала R. Это указывает на то, что не только устойчивость промежуточно образу-

ющихся карбанионов, но и стерические факторы контролируют протекание реакции. В случае реакции кетона (XIV; $R=H$) оба эти фактора действуют в одном направлении — промежуточный продукт (CXVII; $R=H$) атакуется с менее стерически затрудненной стороны с образованием более устойчивого первичного карбаниона (CXVIII). В случае же кетонов (XIV; $R=\text{алкил}$) эти факторы противодействуют друг другу, что и приводит к образованию смеси изомеров. Следует также отметить, что доля (XV; $R=CH_3$) в составе продуктов реакции меньше при проведении перегруппировки с CH_3ONa по сравнению с C_2H_5ONa и особенно с *трет.*- C_4H_9OK . Это указывает на влияние объема алкильной группы основания R' и заставляет учитывать также роль стерических факторов со стороны основания³⁶.

Циклопропановый механизм в своей классической форме применим только к кетонам типов А и Б, в молекулах которых содержится α' -атом водорода, необходимый для замыкания трехчленного цикла. Для кетонов типов В и Г обычно принимают без доказательства семибензильный механизм и объединяют их реакции под названием квазиперегруппировки Фаворского, подчеркивая этим различие в механизме. Однако для некоторых примеров перегруппировки кетонов типа Г с арильными заместителями можно применить циклопропановый механизм в несколько измененной форме. Так, перегруппировка кетона (CXX) и его гетероциклических аналогов, сопровождающаяся рацемизацией по реакционному центру, не может быть объяснена семибензильным механизмом и требует принятия «рацемизирующей» стадии; в качестве таковой принимается образование циклопропановых полупродуктов^{54–57}:



Более надежно различить семибензильный и циклопропановый механизм можно путем исследования вхождения дейтерия в конечный продукт реакции при проведении ее в дейтерированных растворителях. Различие между этими механизмами удобно объяснить на примере перегруппировки 2-бромциклобутанона (LV) в тяжелой воде.



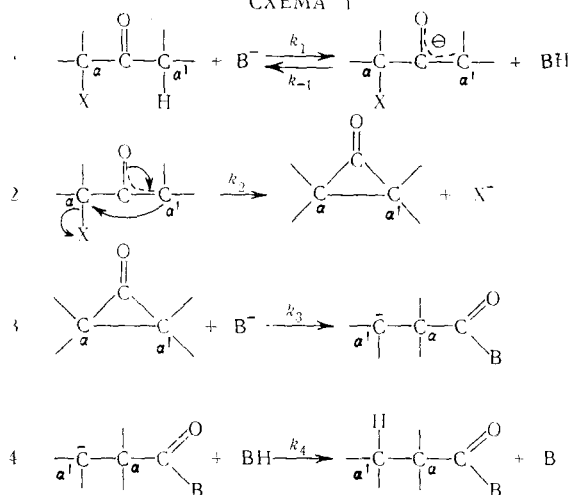
Согласно семибензильному механизму (путь а), образующаяся циклопропанкарбоновая кислота не должна содержать дейтерия в цикле, тогда как циклопропановый механизм (путь б) приводит к дейтериро-

ванному продукту. Получение при эксперименте неде­терированной кислоты свидетельствовало о семибензильном механизме данной реакции^{119, 251}. Более строгая интерпретация процесса требует учета не связанного с пере­группировкой Фаворского дейтерообмена между кетоном и тяжелой водой. При этом по несимметричной схеме *a* степень дейтерирования α - и β -атомов углерода (по отношению к карбоксилу) должна быть различна, а по симметричной схеме *b* — одинакова. Проведенные с учетом этого исследования подтвердили семибензильный механизм пере­группировки Фаворского для кетона (LV)²⁵².

В то же время пере­группировка 17- α -бром-20-кетостероидов типа (XXVIII) в дейтерированных растворителях (D_2O , CH_3OD) привела преимущественно к продуктам реакции (XXX) и (XXXI) с одним атомом дейтерия в 17-метильной группе. Это свидетельствует в пользу циклопропанонового механизма данной реакции (дейтерообмен кетона со средой здесь пренебрежимо мал)⁶⁶. В качестве третьего примера можно рассмотреть механизм пере­группировки Фаворского кетонов типа (CVIII; $n=6-8$), устанавливаемый по вхождению дейтерия в продукты реакции²⁰⁹. Было показано, что при $n=6$ кетон (CVIII) реагирует по семибензильному механизму как с $NaOD - C_2H_5OD$, так и с *трет.*- $C_4H_9OK - трет.$ - C_4H_9OD . При $n=7$ с $NaOD$ имеет место семибензильный механизм, а с *трет.*- C_4H_9OK — циклопропаноновый механизм. Наконец, при $n=8$ в обоих случаях пере­группировка Фаворского протекает по циклопропаноновому механизму, что подтверждается рацемизацией оптически активного кетона (CVIII; $n=8$) в процессе реакции. Таким образом, в случае соединений типа (CVIII) механизм пере­группировки может зависеть не только от строения исходного кетона, но и от условий реакции.

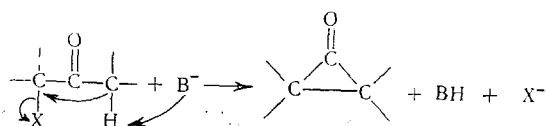
Кинетика и стереохимия пере­группировки Фаворского объясняются обычно в рамках циклопропанонового механизма реакции. Изложенная выше элементарная форма этого механизма становится недостаточной для объяснения всей суммы кинетических и стереохимических данных. Поэтому следует детально рассмотреть имеющиеся взгляды на последовательность стадий пере­группировки, значение каждой из них, а также на характер промежуточного состояния. В полной форме наиболее вероятный вариант циклопропанонового механизма можно представить четырехстадийной схемой 1.

СХЕМА 1

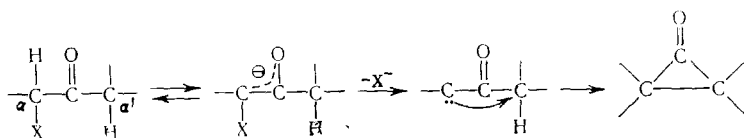


Первая стадия перегруппировки Фаворского по этой схеме состоит в енолизации кетона с отщеплением α' -протона. На второй стадии образовавшийся енолят отщепляет галоген в виде аниона и дает промежуточный продукт — циклопропанон. Далее следует раскрытие циклопропанона анионом основания (третья стадия) и реакция образовавшегося карбаниона с основанием, приводящая к конечному продукту реакции (четвертая стадия). Предполагается, что стадии 3 и 4 протекают настолько быстро, что не оказывают влияния на суммарную скорость процесса.

Изложенную выше схему перегруппировки Фаворского частично модифицировали многие авторы. Так, предполагалось, что стадии 1 и 2 происходят синхронно и 1,3-элиминирование элементов галогеноводорода с образованием циклопропанона³⁹ происходит в одном акте. Это предположение, однако, резко противоречит стереохимии многих изученных случаев перегруппировки Фаворского, особенно в ряду стероидов²²³.



В качестве альтернативы изложенному выше четырехстадийному механизму предлагалось также образование аниона с участием не α' -, а α -атома водорода, с последующим отщеплением Cl от того же атома и превращением образовавшегося карбена в циклопропанон²²¹. Аргументом в пользу такой возможности служила легкость енолизации исходного галогенкетона именно по α -атому. Следует отметить, что эта своеобразная комбинация карбеного и циклопропанового механизмов налагает добавочные структурные ограничения на исходный кетон и применима только к галогенкетонам типа А, содержащим водород как при α -, так и при α' -атоме углерода:



Обе изложенные модификации основной схемы не согласуются с кинетическими и стереохимическими данными^{23, 25} и поэтому в настоящее время отвергаются большинством авторов. Кинетика и стереохимия перегруппировки Фаворского трактуются, как правило, в рамках четырехстадийной схемы. При этом стадия, определяющая скорость реакции, устанавливается на основе изучения дейтерообмена кетона со средой и влияния природы галогена.

Енолизация по α' -атому в качестве первой стадии перегруппировки Фаворского доказывается наличием дейтерообмена между этим положением галогенкетона и средой, либо при проведении реакции в дейтерированных растворителях, либо с дейтерированными галоген-кетонами. Такой обмен в той или иной степени обнаружен у большинства галогенкетонов — как у ациклических кетонов типов (IX), (XI) и (XVII)^{23, 25, 40, 253–255}, так и у α -галогенциклогексанона и его производных^{144, 256}, а также у 2 α -галоген-3-кетостероидов^{143, 144, 199}. В то же время он пренебрежимо мал у 17 α -бром-20-кетостероидов (XXVIII)⁶⁶ и у 9-хлор-транс-декалона-1 (LXXXIX)²¹⁹. Наличие стадии 1 объясняет также ускоряющее действие на перегруппировку Фаворского некоторых солей (LiCl, LiI,

NaI)^{25, 38, 44}. Предполагалось, что эти соли ассоциируются с образующимся по стадии 1 основанием (ВН, в изученном примере — CH_3OH), тем самым смещая равновесие этой стадии вправо и повышая концентрацию енолята.

Для сопоставления стадий 1 и 2 основное значение имеет степень дейтерообмена, зависящая, в первую очередь, от структуры галогенкетона. В качестве примера можно привести кетоны типов $\text{AgCH}_2\text{COCCH}_2\text{X}$ и $\text{AgCH}_2\text{COCCH}_2\text{CH}_3$, различающиеся только наличием метильной группы^{25, 38}. Если кетоны первого типа обменивают до реакции $\sim 80\%$ α' -водорода на дейтерий, то у кетонов второго типа степень дейтерообмена не превышает 5%. Поэтому в первом случае стадия 1 протекает быстро ($k_{-1} > k_2$), т. е. скорость перегруппировки определяет стадия отщепления галогена. Во втором же случае замещение метильной группой увеличивает скорость сольволиза енолята и делает $k_2 > k_{-1}$. Поэтому дейтерообмен слаб и определяет скорость реакции первая ее стадия — енолизация исходного кетона.

Для реакции 4,4-дизамещенных-2-галогенциклогексанонов и стероидных кетонов типа (ХСIII) характерна зависимость дейтерообмена от природы галогена^{143, 144, 199}. У хлоркетонов дейтерообмен в α' -положении значительно интенсивнее, чем у бромкетонов. Поэтому в первом случае скорость реакции определяется стадией 2 ($k_2 < k_1$), а во втором — стадией 1 ($k_1 < k_2$). В этих примерах также довольно значительны эффекты уходящей группы: $k_{\text{Br}}/k_{\text{Cl}} = 6\text{—}116$ (по различным данным). Таким образом, в зависимости от строения исходного галогенкетона, скорость перегруппировки Фаворского могут определять как стадия 1, так и стадия 2 (или обе вместе).

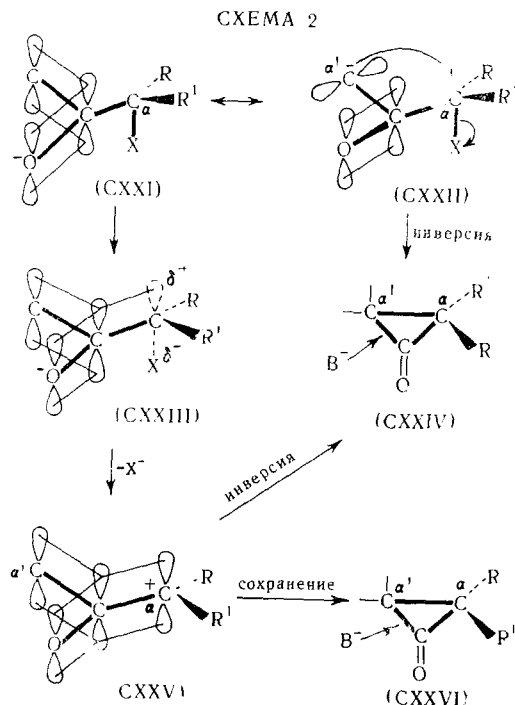
Электронная интерпретация второй стадии перегруппировки Фаворского, связанная с объяснением стереохимии реакции, также была объектом длительной дискуссии. На приведенной ниже схеме представлены основные возможности протекания этой стадии.

Образовавшийся на стадии 1 анион в формах (СХХI) или (СХХII) может далее превращаться в циклопропанон двумя путями. Первый из них — внутримолекулярное замещение типа S_N2 (СХХII) \rightarrow (СХХIV), при котором имеет место обращение конфигурации по реакционному центру (α -атому углерода). В результате этого стереоспецифически образуется циклопропанон (СХХIV), раскрывающийся основанием на стадиях 3 и 4 в конечный продукт, имеющий конфигурацию по α -атому*, обратную исходной.

Для достижения конфигурации, необходимой для S_N2 -замещения, требуется значительное искажение нормальной геометрии енолятаниона (СХХI) при переходе к карбаниону (СХХII), что должно приводить к значительному энергетическому барьеру. На основании этого было сделано предположение^{257–259}, что галогеноенолят (СХХI) сначала теряет анион X^- в ходе стереоэлектронно благоприятного процесса (СХХIII) с образованием биполярного иона (СХХV). Переход (СХХI) \rightarrow (СХХV) сопровождается, согласно расчетам по методу ЛКАО — МО, увеличением энергии сопряжения; это увеличение и рассматривается как движущая сила процесса. Цвиттерион (СХХV) может непосредственно циклизироваться в циклопропанон по дисротаторному типу²⁶⁰. В переходном состоянии (СХХIII) при отщеплении аниона X^- связь C—X имеет высокую степень ионного характера. При этом на α -углероде появляется значительный положительный заряд, который может компенсироваться подачей электронов от заместителей, связанных с α' -атомом и особенно от

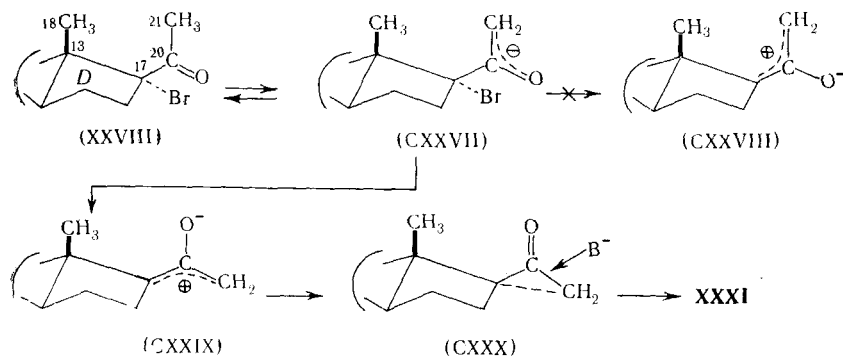
* То же стереохимическое протекание реакции должно быть характерно и для упомянутого выше согласованного 1,3-элиминирования.

заместителей, связанных с α -атомом. Поэтому стадия отщепления X^- ускоряется при α' -замещении электронодонорными заместителями (это отражается в большой отрицательной величине ρ Гамметта от $-2,4$ до $-5,0$ у галогенкетонов типа $ArCHClCOCH_3$ и $ArCH_2COCH_2Cl$ ^{23, 25}) и особенно при введении донорной CH_3 -группы в α -положение²⁵. Все эти данные подтверждают возможность протекания реакции через цвиттер-ион (СХХV). Очевидно, что плоское промежуточное состояние (СХХV), в котором исчезает центр асимметрии, может при циклизации приводить как к циклопропанону (СХХIV), так и к циклопропанону (СХХVI), раскрытие которых даст конечные продукты соответственно с обращением и сохранением исходной конфигурации по α -центру (схема 2):



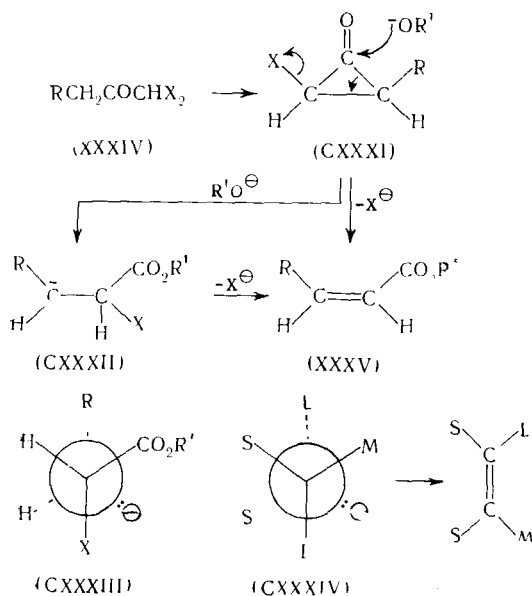
В настоящее время признается возможность протекания перегруппировки Фаворского по обоим рассмотренным путям — через **CXXII** и **CXXV** — и на этой основе интерпретируется стереохимия реакции. Как было показано в разделе II, перегруппировка Фаворского не характеризуется какими-либо определенными стереохимическими требованиями: в зависимости от строения галогенкетона, типа и даже концентрации основания она протекает с полным сохранением или полным обращением конфигурации, или же с образованием смеси изомеров. Однако для наиболее изученных примеров перегруппировки кетонов типа (XVII) и (XVIII) отмечалось, что в апротонных растворителях (эфир, диметоксидан) реакция протекает с обращением конфигурации, тогда как в протонных растворителях (CH_3OH , H_2O) образуется смесь изомеров или один изомер с сохранением исходной конфигурации. Обсуждалось влияние растворителя на судьбу аниона, образующегося по стадии 1^{43, 45, 241}. В апротонных растворителях этот анион слабо или совсем не сольватирован и поэтому его «свободный» отрицательный заряд может вступать в реакцию как карбанион (СХХII), образуя продукты с обращением кон-

фигурации (СХХIV). В протонных растворителях имеет место сольватация аниона, придающая ему енольную структуру и направляющая реакцию через цвиттерин (СХХV) к продуктам (СХХIV) или (СХХVI). Соотношение этих изомеров определяется в первую очередь стерическими факторами. Например, для случая 17 α -бром-20-кетостероидов (ХХVIII) было показано, что при отщеплении Br⁻ от промежуточно образующегося енолята (СХХVII) стерические препятствия со стороны C₁₈ ангулярной метильной группы, препятствующие вращению вокруг C₁₇—C₂₀-связи, будут обеспечивать преимущественное образование цвиттерина (СХХIX), а не (СХХVIII). Циклизация (СХХIX) приводит к соответствующему циклопропанону (СХХХ), раскрытие которого основаниями должно дать продукт реакции с сохранением исходной конфигурации по α -атому (ХХХI); в протонных растворителях наблюдается именно такая стереохимия ^{66, 71, 223}.



Предлагались также различные варианты объяснения стереохимии перегруппировки Фаворского на основании промежуточного образования циклопропанонов (стадии 3 и 4) ^{42, 43}, однако они не столь общеприменимы и зачастую не согласуются с кинетическими данными.

СХЕМА 3



На иной основе объясняется стереоспецифическое образование *цис*-кислот акрилового типа при перегруппировке Фаворского ди- и тригалогенкетон, примером которых может служить кетон (XXXIV). По одному варианту^{80, 81} образование *цис*-кислот (XXXV) представляется как результат согласованного *транс*-антипараллельного 1,3-элиминирования с образованием *цис*-2-алкил-3-галогенциклопропанона (CXXXI). Далее этот продукт раскрывается основанием в кислоту (XXXV) также по согласованному процессу элиминирования аниона галогена с сохранением конфигурации.

Более вероятным представляется другой вариант, согласно которому стереохимия реакции определяется на стадии отщепления галогена от аниона (CXXXII), образующегося при раскрытии основанием циклопропанона (CXXXI)²⁶¹. Анализ возможных конформаций этого аниона указывает, что наиболее вероятной будет конформация типа (CXXXIII), отщепление X^- от которой стереоспецифически дает *цис*-кислоту (XXXV). В более общей форме эта конформация может быть записана в виде (CXXXIV), где L — означает большой, M — средний и S — малый заместитель (порядок величины заместителей условно принимается $X > R \gg CO_2R > H$). Это предположение объясняет большинство известных фактов по стереохимии перегруппировки ациклических полигалогенкетон²⁶¹ (схема 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Е. Фаворский, ЖРХО, **24**, 254 (1892).
2. А. Е. Фаворский, Там же, **26**, 556 (1894).
3. А. Е. Фаворский, Избранные труды, Изд. АН СССР, М.—Л., 1961.
4. E. Demarcay, Ann. chim., [5], **20**, 433 (1880).
5. Lippmann, V. v. Zotta, Ann., **159**, 247 (1871).
6. Ch. Cloez, Bull. soc. chim., [3], **3**, 602 (1890).
7. R. Jacquier, Bull. soc. chim., **1950**, D 35.
8. H. Henecka, Methoden der organischen Chemie, 4 Auflage, Bd. VIII/3, Stuttgart, 1952, стр. 458.
9. B. Tchoubar, Bull. soc. chim., **1955**, 1363.
10. G. Bressanin, G. Segre, Gazz. chim. ital., **41**, 671 (1911); C., **1911**, II, 1318.
11. Э. С. Кенде, Органические реакции, т. XI, «Мир», М., 1965, стр. 267.
12. А. А. Ахрем, Вопросы теории строения органических соединений, изд. Лен. ун-та, Л., 1960, стр. 224.
13. А. Е. Фаворский, А. Мякотин, ЖРФХО, **33**, 631 (1901).
14. J. C. Aston, R. B. Greenburg, J. Am. Chem. Soc., **62**, 2590 (1940).
15. M. Kopp-Mayer, C. r., **244**, 1522 (1957).
16. P. Delbaere, Bull. soc. chim. Belg., **51**, 1 (1942); C., **1942**, II, 763.
17. Э. Д. Венус-Данилова, ЖОХ, **11**, 847 (1941).
18. J. G. Aston, J. T. Clarke, K. A. Burgess, R. B. Greenburg, J. Am. Chem. Soc., **64**, 300 (1942).
19. M. Kopp-Mayer, C. r., **240**, 1115 (1955).
20. A. A. Sacks, J. G. Aston, J. Am. Chem. Soc., **73**, 3902 (1951).
21. C. L. Stevens, A. E. Sherr, J. Org. Chem., **17**, 1228 (1952).
22. W. D. McPhee, E. Klingsberg, J. Am. Chem. Soc., **66**, 1132 (1944).
23. F. G. Bordwell, R. G. Scamehorn, Там же, **90**, 6751 (1968).
24. J. G. Aston, J. D. Newkirk, Там же, **73**, 3900 (1951).
25. F. G. Bordwell, R. G. Scamehorn, W. R. Springer, Там же, **91**, 2087 (1969).
26. W. G. Dauben, C. F. Hiskey, M. A. Muhs, Там же, **74**, 2082 (1952).
27. R. M. Dodson, E. F. Morello, W. G. Dauben, Там же, **76**, 606 (1954).
28. A. M. Ward, J. Chem. Soc., **1929**, 1541.
29. W. Madelung, M. E. Oberwegner, Ann., **490**, 201 (1931).
30. C. L. Stevens, M. L. Weiner, R. C. Freeman, J. Am. Chem. Soc., **75**, 3977 (1953).
31. C. L. Stevens, J. J. DeYoung, Там же, **76**, 718 (1954).
32. В. С. Караван, Т. И. Темникова, ЖОХ, **2**, 1417 (1966).
33. D. N. Kevill, N. H. Cromwell, J. Org. Chem., **29**, 499 (1964).
34. А. Е. Фаворский, В. Н. Божовский, М. В. Бородулин, ЖРФХО, **46**, 618 (1914).

35. A. C. Cope, E. S. Graham, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4702 (1951).
36. C. Rappe, L. Knutsson, *Acta chem. scand.*, **21**, 2205 (1967).
37. R. B. Wagner, J. A. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2884 (1950).
38. J. Baliarda, B. Tchoubar, *C. r.*, **267C**, 582 (1968).
39. R. B. Lofffield, L. Schaad, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 35 (1954).
40. H. O. House, F. A. Richey, *J. Org. Chem.*, **32**, 2151 (1967).
41. M. Mousseron, R. Jacquier, A. Fontaine, *C. r.*, **232**, 1562 (1951).
42. G. Stork, I. J. Borowitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4307 (1960).
43. H. O. House, W. F. Gilmore, Там же, **83**, 3980 (1961).
44. A. Skrobek, B. Tchoubar, *C. r.*, **263C**, 80 (1966).
45. A. Gaudemer, J. Parello, A. Skrobek, B. Tchoubar, *Bull. soc. chim. France*, **1963**, 2405.
46. W. S. Johnson, M. M. Roth, D. D. Cameron, цитируется по ¹¹.
47. R. Malzieu, *Bull. soc. chim. France*, **1968**, 4145.
48. R. B. Lofffield, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4707 (1951).
49. O. K. Neville, Там же, **70**, 3499 (1948).
50. M. Kopp, B. Tchoubar, *Bull. soc. chim. France*, [5], **19**, 84 (1952).
51. B. Tchoubar, *C. r.*, **228**, 580 (1949).
52. B. Tchoubar, Там же, **235**, 720 (1952).
53. B. Tchoubar, O. Sackur, Там же, **208**, 1020 (1939).
54. G. J. Hite, *Diss. Abstr.*, **20**, 893 (1959).
55. J. L. Diebold, Там же, **25**, 5556 (1965).
56. E. E. Smisson, G. Hite, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3375 (1960).
57. E. E. Smisson, J. L. Diebold, *J. Org. Chem.*, **30**, 4005 (1965).
58. E. E. Smisson, G. Hite, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1201 (1959).
59. C. L. Stevens, E. Farkas, Там же, **74**, 5352 (1952).
60. R. E. Marken, R. B. Wagner, Там же, **64**, 216 (1942).
61. B. Koechlin, T. Reichstein, *Helv. chim. acta*, **27**, 549 (1944).
62. H. Heusser, C. R. Engel, P. T. Herzig, P. A. Plattner, Там же, **33**, 2229 (1950).
63. C. R. Engel, G. Just, R. Buttery, *Canad. J. Chem.*, **39**, 1805 (1961).
64. N. L. Wendler, R. P. Graber, G. G. Hazen, *Tetrahedron*, **3**, 144 (1958).
65. N. L. Wendler, R. P. Graber, G. G. Hazen, *Chem. a. Ind.*, **1956**, 847.
66. R. Deghenghi, G. Schilling, G. Papineau-Couture, *Canad. J. Chem.*, **44**, 789 (1966).
67. A. S. Kende, *Chem. a. Ind.*, **1959**, 1346.
68. P. A. Plattner, H. Heusser, S. F. Boyce, *Helv. chim. acta*, **31**, 603 (1948).
69. H. Heusser, C. R. Engel, P. A. Plattner, Там же, **33**, 2237 (1950).
70. C. R. Engel, G. Just, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4909 (1954).
71. D. F. Morrow, T. P. Culbertson, R. M. Hofer, *J. Org. Chem.*, **32**, 361 (1967).
72. C. R. Engel, K. F. Jennings, G. Just, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 6153 (1956).
73. C. R. Engel, Там же, **77**, 1064 (1955).
74. C. R. Engel, Там же, **78**, 4727 (1956).
75. A. Favorsky, *J. prakt. Chem.*, [2], **51**, 533 (1895).
76. Н. Витторф, *ЖРФХО*, **32**, 88 (1900).
77. A. Conrad, *Ber.*, **32**, 1005 (1899).
78. C. Rappe, *Acta chem. scand.*, **17**, 2766 (1963).
79. C. Rappe, R. Adestrom, Там же, **19**, 383 (1965).
80. J. Kennedy, N. J. McCorkindale, R. A. Raphael, W. T. Scott, B. Zwanenburg, *Proc. Chem. Soc.*, **1964**, 148.
81. N. Schamp, W. Correns, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 2697.
82. R. B. Wagner, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3214 (1949).
83. В. М. Семенов, *ЖРФХО*, **43**, 698 (1911).
84. C. Rappe, R. Adestrom, *Acta chem. scand.*, **19**, 273 (1965).
85. R. B. Wagner, J. A. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 974 (1950).
86. И. Н. Назаров, А. А. Ахрем, *ЖОХ*, **26**, 1186 (1956).
87. И. Н. Назаров, Г. В. Александрова, А. А. Ахрем, Там же, **28**, 2187 (1958).
88. R. E. Marker, H. M. Crooks, R. B. Wagner, E. L. Wittbecker, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2089 (1942).
89. R. B. Wagner, J. A. Moore, Там же, **72**, 1873 (1950).
90. R. E. Marker, H. M. Crooks, R. B. Wagner, Там же, **64**, 817 (1942).
91. R. E. Marker, H. M. Crooks, R. B. Wagner, A. C. Shabica, E. M. Jones, E. L. Wittbecker, Там же, **64**, 822 (1942).
92. R. E. Marker, H. M. Crooks, E. M. Jones, A. C. Shabica, Там же, **64**, 1276 (1942).
93. F. Sondheimer, O. Mancera, M. Urquiza, G. Rosenkranz, Там же, **77**, 4145 (1955).
94. R. L. Julian, W. J. Karpel, Там же, **72**, 362 (1950).

95. R. E. Marker, R. B. Wagner, E. L. Wittbecker, Там же, **64**, 2093 (1942).
96. J. Romo, A. Romo de Vivar, Там же, **79**, 1118 (1957).
97. J. A. Hogg, P. F. Beal, A. H. Nathan, F. H. Lincoln, W. P. Schneider, B. J. Magerlein, A. R. Hanze, R. W. Jackson, Там же, **77**, 4436 (1955).
98. J. A. Hogg, F. H. Lincoln, A. H. Nathan, A. R. Hanze, W. P. Schneider, P. F. Beal, J. Korman, Там же, **77**, 4438 (1955).
99. J. E. Baldwin, J. H. I. Cardellina, Chem. Commun., **1968**, 558.
100. А. А. Ахрем, Т. К. Устынчук, Изв. АН СССР, ОХН, **1963**, 768.
101. А. А. Ахрем, Т. К. Устынчук, Изв. АН СССР, сер. хим., **1967**, 2331.
102. C. Rappe, Acta chem. scand., **19**, 31 (1965).
103. C. Rappe, T. Nilsson, G. B. Carlsson, K. Andersson, Arkiv Kemi, **24**, 95 (1965).
104. C. Rappe and G. B. Carlsson, Там же, **24**, 105 (1965).
105. C. Rappe, Acta chem. scand., **20**, 862 (1966).
106. R. B. Wagner, J. A. Moore, J. Am. Chem. Soc., **72**, 3655 (1950).
107. R. B. Wagner, J. A. Moore, Там же, **71**, 4160 (1949).
108. W. J. Adams, D. K. Patel, V. Petrow, I. A. Stuart-Webb, J. Chem. Soc., **1954**, 1825.
109. E. V. Dehmloew, Naturforsch., **20b**, 1128 (1965).
110. C. Rappe, K. Andersson, Arkiv Kemi, **24**, 303 (1965).
111. M. Kuika, J. Am. Chem. Soc., **72**, 1031 (1950).
112. C. Rappe, Acta chem. scand., **18**, 1998 (1964).
113. J.-M. Conia, J.-L. Ripoll, C. r., **251**, 1071 (1960).
114. J.-M. Conia, J.-L. Ripoll, Там же, **252**, 423 (1961).
115. J.-M. Conia, J.-L. Ripoll, Bull. soc. chim. France, **1963**, 763.
116. J.-M. Conia, J.-L. Ripoll, Там же, **1963**, 755.
117. J.-L. Ripoll, Ann. chim. (Paris), **2**, 233 (1967).
118. J.-M. Conia, J.-L. Ripoll, Bull. soc. chim. France, **1963**, 773.
119. J.-M. Conia, J. Salaun, Там же, **1964**, 1957.
120. L. Horner, P. V. Subramaniam, Tetrahedron Letters, **1965**, 101.
121. А. Фаворский, В. Божовский, ЖРФХО, **50**, 582 (1918).
122. А. Фаворский, В. Божовский, Bull. soc. chim. France, [4], **36**, 1733 (1924).
123. M. Mousseron, R. Jacquier, Там же, [5], **16**, 202 (1949).
124. M. Mousseron, R. Jacquier, A. Fontaine, C. r., **231**, 864 (1950).
125. C. Rappe, Acta chem. scand., **19**, 270 (1965).
126. H. Richet, R. Dulou, G. Dupont, Bull. soc. chim. France, [5], **14**, 693 (1947).
127. F. Ebel, Helv. chim. acta, **12**, 3 (1929).
128. M. Mousseron, R. Jacquier, Bull. soc. chim. France, [5], **15**, 512 (1948).
129. M. Mousseron, R. Jacquier, Там же, [5], **16**, 689 (1949).
130. M. Jackman, A. J. Bergman, S. Archer, J. Am. Chem. Soc., **70**, 497 (1948).
131. M. Mousseron, R. Jacquier, C. r., **229**, 374 (1949).
132. M. Mousseron, R. Jacquier, M. A. Fontaine, Bull. soc. chim. France, [5], **19**, 767 (1952).
133. C. L. Stevens, J. Tazuma, J. Am. Chem. Soc., **76**, 715 (1954).
134. M. Mousseron, C. r., **215**, 357 (1942).
135. M. Mousseron, Bull. soc. chim. France, [5], **15**, 84 (1948).
136. M. Mousseron, R. Jacquier, Там же, [5], **16**, 368 (1949).
137. V. J. Bauer, Diss. Abstr., **20**, 4272 (1960).
138. А. Фаворский, В. Божовский, ЖРФХО, **46**, 1097 (1914).
139. M. Mousseron, R. Granger, C. r., **208**, 1500 (1939).
140. M. Mousseron, R. Granger, Bull. soc. chim. France, [5], **10**, 428 (1943).
141. M. Mousseron, R. Richaud, R. Granger, Там же, [5], **13**, 625 (1946).
142. M. Mousseron, R. Granger, H. Bourrel, Там же, [5], **14**, 606 (1947).
143. B. A. Olsen, Diss. Abstr., **25**, 4413 (1965).
144. F. G. Bordwell, R. R. Frame, R. G. Scamehorn, J. G. Strong, S. Meyerson, J. Am. Chem. Soc., **89**, 6704 (1967).
145. M. Mousseron, F. Winternitz, R. Jacquier, Bull. soc. chim. France, [5], **14**, 83 (1947).
146. O. Wallach, Ann., **289**, 337 (1896).
147. O. Wallach, Там же, **300**, 259 (1898).
148. O. Wallach, Там же, **327**, 125 (1903).
149. O. Wallach, Там же, **414**, 233 (1917).
150. O. Wallach, Там же, **414**, 271 (1918).
151. L. Bouveault, L. Tetry, Bull. soc. chim. France, [3], **27**, 307 (1902).
152. H. Rupe, J. Burgin, Ber., **43**, 1228 (1910).
153. H. Rupe, K. Schäfer, Helv. chim. acta, **11**, 463 (1928).
154. J. Wolinsky, H. Wolf, T. Gibson, J. Org. Chem., **28**, 274 (1963).
155. S. A. Achmad, G. W. Cavill, Australian J. Chem., **16**, 858 (1963).
156. J. Wolinsky, D. Ghan, J. Org. Chem., **30**, 41 (1965).

157. D. C. King, Chan, Diss. Abstr., **26**, 3032 (1965).
158. O. Wallach, Ann., **414**, 296 (1918).
159. E. R. Buchman, H. Sargent, J. Org. Chem., **7**, 148 (1942).
160. N. Schamp, M. Verzele, Bull. soc. chim. Belges, **73**, 81 (1964).
161. O. Wallach, Ann., **414**, 240 (1918).
162. J. Wolinsky, R. O. Hutchins, T. W. Gibson, J. Org. Chem., **33**, 407 (1968).
163. C. D. Gutsche, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3513 (1949).
164. J. Jullien, P. Fauche, Bull. soc. chim. France, **1953**, 374.
165. T. R. Steadman, J. Am. Chem. Soc., **62**, 1606 (1940).
166. G. Hesse, F. Urbanek, Ber., **91**, 2733 (1958).
167. R. Lyle, G. Lyle, J. Am. Chem. Soc., **74**, 4059 (1952).
168. R. E. Lyle, R. A. Covey, Там же, **75**, 4973 (1953).
169. O. Wallach, Ann., **414**, 367 (1918).
170. O. Wallach, Там же, **418**, 36 (1919).
171. G. Hesse, G. Krehbiel, Ann., **593**, 42 (1955).
172. W. Ziegenbein, Ber., **94**, 2989 (1961).
173. K. Schenker, V. Prelog, Helv. chim. acta, **36**, 896 (1953).
174. E. W. Garbisch, J. Wohllbe, Chem. Commun., **1968**, 306.
175. H. Pauly, I. Rossbach, Ber., **32**, 2000 (1899).
176. H. Pauly, C. Boehm, Там же, **33**, 919 (1900).
177. P. B. Hamilton, J. Biol. Chem., **198**, 587 (1952).
178. M. Honjo, T. Pharm. Soc. Japan, **78**, 888 (1958).
179. T. Takahashi, K. Kariyone, Там же, **79**, 711 (1959).
180. H. T. Nagasawa, J. A. Elberling, Tetrahedron Letters, 1966, 5393.
181. R. Granger, M. Corbier, P. Nau, Bull. soc. chim. France, **1955**, 479.
182. R. Granger, P. Nau, M. Corbier, Там же, **1955**, 5.
183. R. Granger, P. Nau, M. Corbier, Там же, **1956**, 247.
184. R. Granger, P. F. G. Nau, J. P. Girard, J. Boussinesq, C. r., **262C**, 1598 (1966).
185. E. Lehmann, B. Kratschell, Ber., **68**, 360 (1935).
186. M. Mousseron, R. Granger, Bull. soc. chim. France, [5], **10**, 42 (1943).
187. M. Mousseron, R. Granger, C. r., **217**, 483 (1943).
188. E. E. Smisson, T. L. Lemke, O. Kristiansen, J. Am. Chem. Soc., **88**, 334 (1966).
189. T. L. Lemke, Diss. Abstr., **27**, 1841 (1966).
190. H. O. House, G. A. Franke, J. Org. Chem., **30**, 2948 (1965).
191. M. Mousseron, Nguyen-Phuoc Du, C. r., **218**, 281 (1944).
192. C. L. Stevens, J. J. Beereboom, K. G. Rutherford, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4590 (1955).
193. F. Winternitz, A. Crastes de Paulet, Bull. soc. chim. France, **1955**, 1393.
194. D. E. Evans, A. Crastes de Paulet, C. W. Shoppee, F. Winternitz, J. Chem. Soc., **1957**, 1451.
195. B. B. Smith, H. R. Nace, J. Am. Chem. Soc., **76**, 6119 (1954).
196. F. Winternitz, A. Crastes de Paulet, Bull. soc. chim. France, **1954**, 288.
197. B. B. Smith, Diss. Abstr., **14**, 2204 (1954).
198. N. Pappas, H. R. Nace, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4556 (1959).
199. H. R. Nace, B. S. Olsen, J. Org. Chem., **32**, 3438 (1967).
200. D. E. Evans, A. Crastes de Paulet, C. W. Shoppee, F. Winternitz, Chem. a. Ind., **1955**, 355.
201. J. J. Beereboom, C. Djerassi, J. Org. Chem., **19**, 1196 (1954).
202. H. P. Sigg, Ch. Tamm, Helv. chim. acta, **43**, 1402 (1960).
203. L. F. Fieser, S. Rajagopalan, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3938 (1949).
204. А. Вайсбергер, Установление структуры органических соединений физическими и химическими методами, т. II, «Химия», М., 1967, стр. 767.
205. R. B. Woodward, J. Am. Chem. Soc., **63**, 1123 (1941).
206. R. B. Woodward, A. F. Clifford, Там же, **63**, 2727 (1941).
207. D. A. Prins, C. W. Shoppee, J. Chem. Soc., **1946**, 494.
208. A. C. Cope, M. E. Synerholm, J. Am. Chem. Soc., **72**, 5228 (1950).
209. E. W. Warnhoff, C. M. Wong, W. T. Tai, Там же, **90**, 514 (1968).
210. K. V. Scherer, R. S. Lunt, G. A. Ungeflug, Tetrahedron Letters, **1965**, 1199.
211. J. C. Barborak, L. Watts, R. Pettit, J. Am. Chem. Soc., **88**, 1328 (1966).
212. A. Tzschach, A. Balszuweit, Ztschr. Chem., **8**, 121 (1968).
213. Ph. E. Eaton, T. W. Cole, J. Am. Chem. Soc., **86**, 962 (1964).
214. W. H. Perkin, J. Chem. Soc., **8**, 368 (1870).
215. R. Stoermer, Ann., **312**, 237 (1900).
216. H. v. Pechmann, E. Hanke, Ber., **34**, 354 (1901).
217. R. Stoermer, E. Oetker, Там же, **37**, 192 (1904).
218. F. Fries, H. Lindemann, Ann., **404**, 53 (1914).
219. H. O. House, H. W. Thompson, J. Org. Chem., **28**, 164 (1963).

220. H. O. House, G. A. Frank, Там же, **30**, 2948 (1965).
221. И. Л. Кнуляц, Н. П. Гамбарян, Е. М. Рохлин, Усп. химии, **27**, 1361 (1958).
222. Д. Крам, Основы химии карбанионов, «Мир», М., 1967, стр. 267.
223. D. N. Kirk, M. P. Hartshorn, Steroid Reaction Mechanisms, London, 1968, стр. 206.
224. А. Е. Фаворский, Bull. soc. chim. France, [4], **43**, 551 (1928).
225. A. M. Eastham, H. E. Fisher, M. Kulka, H. Hibbert, J. Am. Chem. Soc., **66**, 26 (1944).
226. Т. И. Темникова, Е. Н. Кропачева, ЖОХ, **19**, 1917 (1949).
227. C. L. Stevens, W. Malik, R. Pratt, J. Am. Chem. Soc., **72**, 4758 (1950).
228. C. L. Stevens, E. Farkas, Там же, **74**, 618 (1952).
229. G. Richard, Bull. soc. chim. France, [5], **5**, 286 (1938).
230. G. Richard, С. г., **200**, 1944 (1935).
231. N. J. Turro, R. B. Gagosian, C. Rappe, L. Knutsson, Chem. Comm., **1969**, 270.
232. R. B. Lofffield, J. Am. Chem. Soc., **72**, 633 (1950).
233. A. Hantzsch, H. Schiffer, Ber., **25**, 728 (1892).
234. L. Wolff, Там же, **26**, 2216 (1893).
235. F. G. Bordwell, G. D. Cooper, J. Am. Chem. Soc., **73**, 5187 (1951).
236. S. Sarel, A. Greenberger, J. Org. Chem., **23**, 330 (1958).
237. F. Weygand, K. Koch, Angew. Chem., **73**, 531 (1961).
238. R. Deghenghi, R. Gaudry, Canad. J. Chem., **39**, 1553 (1961).
239. R. Breslow, L. J. Altman, A. Krebs, E. Mohaesi, I. Murata, R. A. Peterson, J. Posner, J. Am. Chem. Soc., **87**, 1326 (1965).
240. R. Breslow, J. Posner, A. Krebs, Там же, **85**, 234 (1963).
241. N. J. Turro, W. B. Hammond, Там же, **87**, 3258 (1965).
242. W. B. Hammond, N. J. Turro, Там же, **88**, 2880 (1966).
243. Д. Н. Курсанов, М. Е. Вольпин, Ю. Д. Корешков, ЖОХ, **30**, 2877 (1960).
244. R. Breslow, T. Eicher, A. Krebs, R. A. Peterson, J. Posner, J. Am. Chem. Soc., **87**, 1320 (1965).
245. G. M. Iskander, F. Stansfield, J. Chem. Soc., **1969C**, 669.
246. A. W. Fort, J. Am. Chem. Soc., **84**, 4979 (1962).
247. N. J. Turro, W. B. Hammond, P. A. Leermakers, Там же, **87**, 2774 (1965).
248. N. J. Turro, S. S. Edelson, J. R. Williams, T. R. Darling, W. B. Hammond, Там же, **91**, 2283 (1969).
249. R. C. Cookson, M. J. Nye, J. Chem. Soc., **1965**, 2009.
250. R. C. Cookson, M. J. Nye, G. Subrahmanyam, Там же, **1967C**, 473.
251. J. M. Conia, J. Salaün, Tetrahedron Letters, **1963**, 1175.
252. C. Rappe, L. Knutsson, Acta chem. scand., **21**, 163 (1967).
253. M. Mayer, С. г., **253**, 488 (1961).
254. M. Charpentier-Morize, M. Mayer, B. Tchoubar, Bull. soc. chim. France, **1965**, 529.
255. F. G. Bordwell, M. W. Carlson, A. C. Knipe, J. Am. Chem. Soc., **91**, 3949 (1969).
256. H. Ginsburg, Bull. soc. chim. France, **1965**, 3645.
257. J. G. Burr, M. J. S. Dewar, J. Chem. Soc., **1954**, 1201.
258. A. W. Fort, J. Am. Chem. Soc., **84**, 2620 (1962).
259. A. W. Fort, Там же, **84**, 2625 (1962).
260. R. B. Woodward, R. Hoffmann, Там же, **87**, 395 (1965).
261. C. Rappe, Arkiv Kemi, **24**, 315 (1965).

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