

УДК 547.314

ПЕРЕГРУППИРОВКА ФАВОРСКОГО

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

Скелетная перегруппировка α -галогенкетонов, известная под названием перегруппировки Фаворского, встречается чаще всего в ряду алифатических,mono- 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.

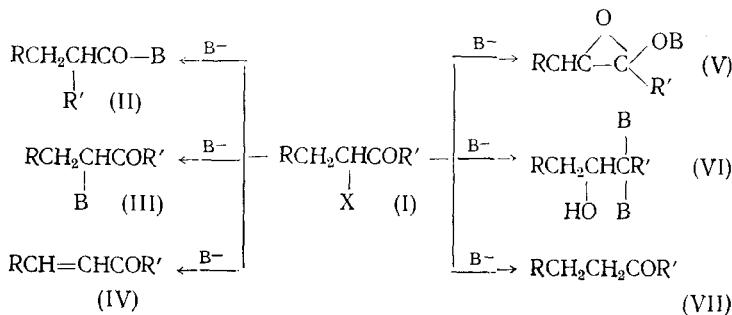
Библиография — 261 наименование.

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 B — 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 -оксикетали (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.

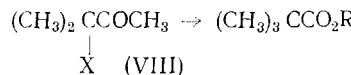
II. ПЕРЕГРУППИРОВКА ФАВОРСКОГО КАК СИНТЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД

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.

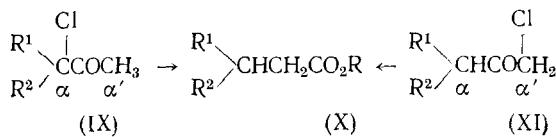
Перегруппировку Фаворского обычно проводят путем добавления галогенкетона к раствору или суспензии основания. В качестве оснований применяют гидроокиси щелочных или щелочно-земельных металлов, алкоголяты спиртов, а также карбонаты или бикарбонаты щелочных металлов, аммиак или амины. Первые две группы оснований относятся к сильным, а две последние — к слабым. Используемые растворители можно разделить на протонные (вода, спирты) и аprotонные (эфир, диоксан, диметоксизетан). 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

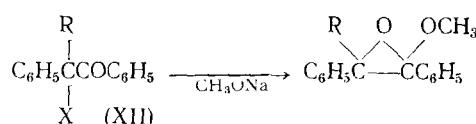
Эта группа галогенкетонов является самой многочисленной; первые работы с *α*-монохлоркетонами были проведены Фаворским еще в 1901 г.¹³. Основное синтетическое применение этих соединений — синтез разветвленных алифатических кислот — может быть проиллюстрировано на примере получения производных триметилуксусной 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}:



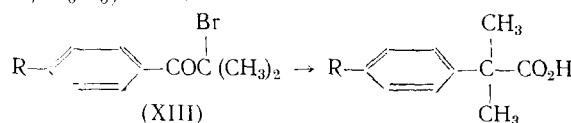
Увеличение степени замещения *α*-атома углерода (несущего галоген), как правило, благоприятствует перегруппировке Фаворского, снижая скорость побочных реакций, а замещение у *α'*-атома затрудняет перегруппировку^{14, 18—20}. В то же время структурно эти положения эквивалентны, т. е. независимо от положения 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 R¹=R²=C₆H₅ действие C₂H₅ONa на кетон (IX) приводит к кислоте (X; R=C₂H₅) с выходом 85%, а на кетон (XI) — с выходом 69%²¹. Аналогичные результаты получены с кетонами типа (IX) и (XI) при R¹=C₆H₅, C₆H₅CH₂ или алкил и R²=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:



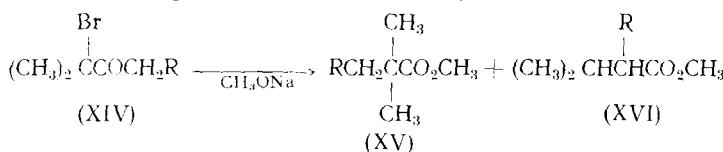
На примере кетонов (VIII), (IX) и (XI) было показано, что перегруппировка Фаворского протекает как с алкил-, так и с арилзамещенными кетонами. Следует, однако, отметить, что при наличии арильных заместителей как при α -, так и при α' -атомах (XII, $X=Cl, Br; R=H$, алкил, арил) вместо перегруппировки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



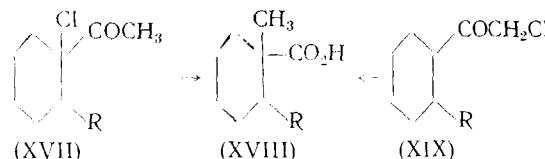
В приведенных выше примерах в реакцию вводили α -галогенкетоны, содержащие в α' -положении атом водорода. Известны, однако, случаи перегруппировки и у кетонов без α' -водорода, например, у соединений типа (XIII; $R=H, C_6H_5$)³³⁻³⁵:



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.



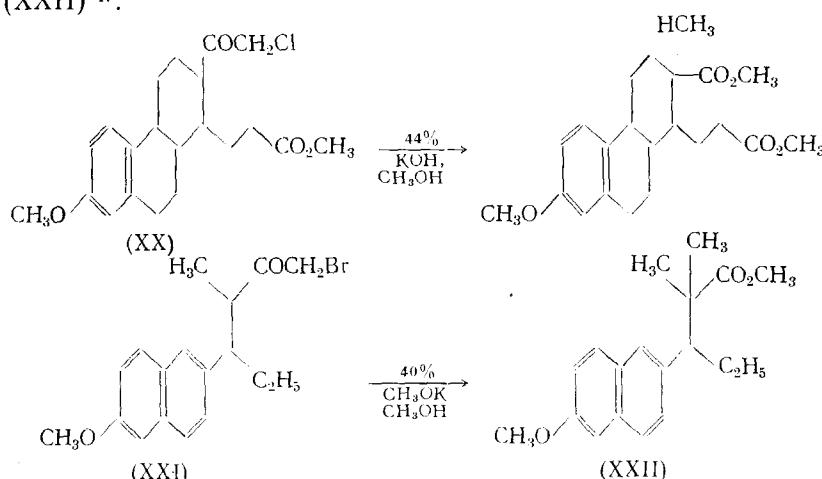
Многие галогенкетоны, подвергавшиеся перегруппировке Фаворского, содержали кетогруппу в боковой цепи циклического остатка. Примером может служить перегруппировка соединений типа (XVII; $R=H, CH_3$) в соответствующие кислоты (XVIII)^{15, 37, 38}. В согласии с упомянутой выше эквивалентностью α - и α' -положений те же кислоты образуются из изомерных кетонов типа (XIX; $R=H, CH_3$)^{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:



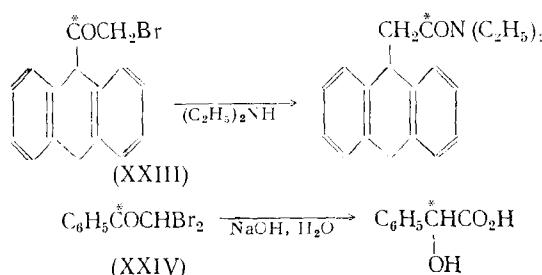
При $R=CH_3$ возможно образование из (XVII) двух изомеров кислоты (XVIII). Вначале было показано, что при проведении реакции с $C_6H_5CH_2ONa$ в эфире перегруппировка протекает строго стереоспецифично с обращением конфигурации по углеродному атому, несущему галоген⁴². Позднее, однако, выяснилось, что указанная стереоспецифичность (причем не совсем строгая) наблюдается только в аprotонных растворителях типа диметоксистана 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 аprotонных растворителях⁴⁶.

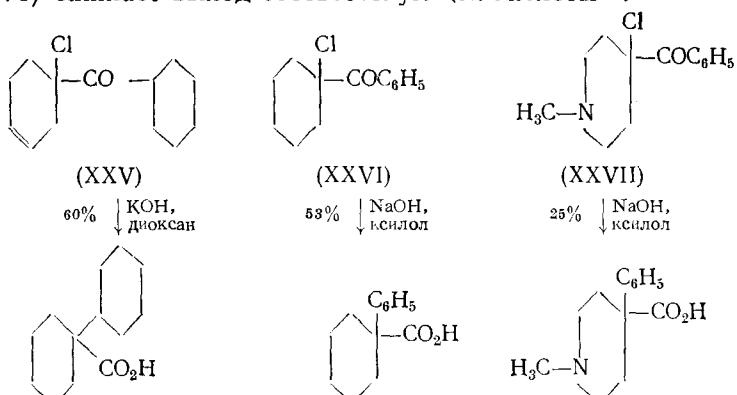
Перегруппировка кетонов (XVII) и (XIX) представляет интерес в первую очередь как метод синтеза ангидридо метилированных третичных кислот. Подобные структуры содержатся в молекулах абietиновых, маррианолевых и алленолевых кислот и поэтому перегруппировка Фаворского может оказаться полезной при их синтезе. 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 алленолевых 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 перегруппированывается 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):

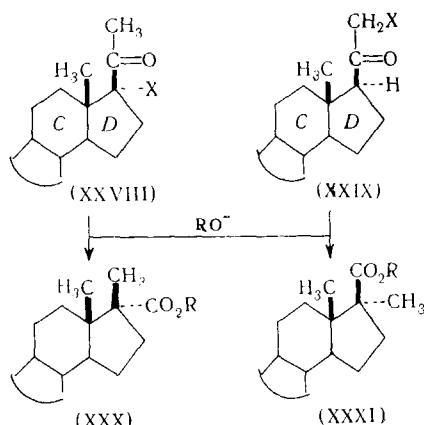


При кипячении со щелочами в аprotонных растворителях перегруппировка Фаворского могут претерпевать кетоны с циклогексильными (XXV) ⁵⁰⁻⁵² и арильными (XXVI), (XXVII) заместителями ⁵³⁻⁵⁷, образуя труднодоступные другими методами синтеза циклические кислоты. Реакция пиперидиновых хлоркетонов типа (XXVII) 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 рацемизацией ⁵⁴⁻⁵⁷. Замена Cl на Br в кетоне (XXVI) снижает выход соответствующей кислоты ⁵⁹:

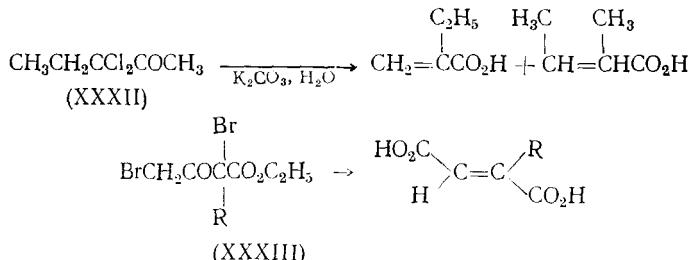


Кетогруппу в боковой цепи имеют также 20-кетостероиды с атомами галогена при C_{17} (XXVIII) и C_{21} (XXIX). В соответствии с принципом эквивалентности α - и α' -положений, перегруппировка обоих кетонов с хорошими выходами приводила к смеси эпимерных 17 ξ -метилэтиановых кислот (XXX) и (XXXI) ⁶⁰⁻⁶³. 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 C_{17} . Решающим фактором в стереохимии перегруппировки, по-видимому, является природа растворителя. Так, например, ацетат 17 α -бромпрегненолона о CH_3ONa в диметоксиэтане 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 кортикоステроидов ^{70, 73, 74}, содержащим 17 α -метильную группу:

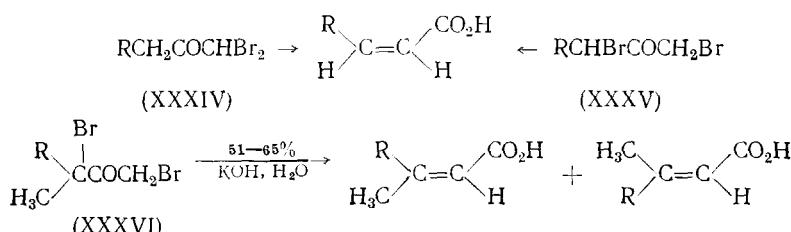


Помимо моногалогенкетонов, в перегруппировке Фаворского могут участвовать также ди- и полигалогенкетоны. Из дигалогенкетонов образуются производные акриловых кислот; примером их получения могут служить реакции соединений (XXXII)^{2, 75, 76} и (XXXIII); где R=H, CH₂CO₂C₂H₅)^{4, 6, 77}:

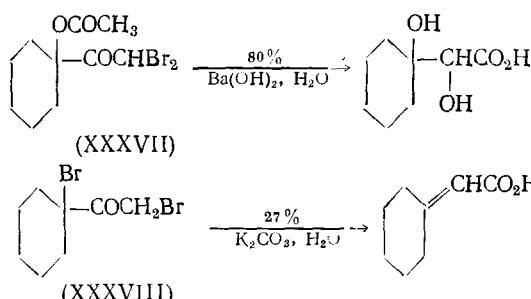


При действии оснований α , α' - и α , α' -дигалогенкетоны (XXXIV) и (XXXV) (R=алкил, циклоалкил) с выходами 50—90% образуют одни и те же кислоты, т. е. эквивалентность α - и α' -положений соблюдается и в данном случае^{78—82}. Поэтому дибромирование кетонов с последующей перегруппировкой Фаворского (без разделения изомеров) может служить методом синтеза α , β -непредельных кислот⁸³. Перегруппировка кетонов типа (XXXIV) и (XXXV), как правило, стереоспецифически приводит к *цик*-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}:

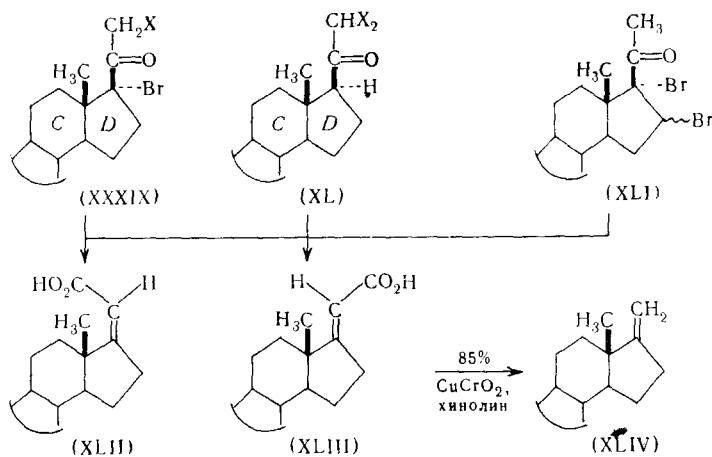


В перегруппировку Фаворского вводили также дибромкетоны с боковой цепью у шестичленного кольца. Примеры осуществления этой реакции приведены ниже для α , α -дибромкетонов типа (XXXVII)^{86, 87} и α , α' -дибромкетонов типа (XXXVIII)^{85, 88, 89}:

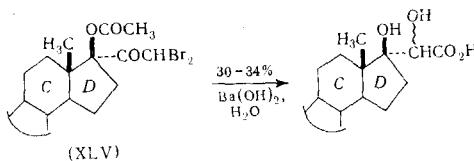


Примером дигалогенкетонов с боковой цепью у пятичленного кольца могут служить стероидные α , α' - (XXXIX; X=Br, I)^{62, 68, 88, 90—93}, α , α - (XL; X=F, Br)^{67, 94} и α , β -дизамещенные кетоны (XLI)⁹⁵. Все три типа

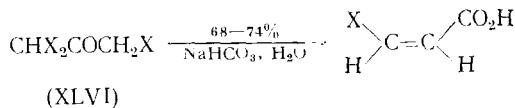
кетонов с высокими выходами (вплоть до количественных) образуют смесь изомерных кислот (XLII) и (XLIII), в которой, по-видимому, преобладает изомер (XLIII)⁹⁶. Кислоты (XLII) и (XLIII) используются для построения кортикоидной боковой цепи^{97, 98}, а их декарбоксилирование приводит к 17-метиленстерону (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 циклопропанонового производного⁹⁹.



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

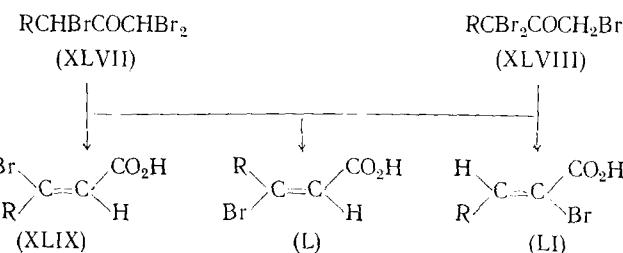


Тригалогенкетоны при перегруппировке Фаворского образуют галогензамещенные акриловые кислоты. В простейшем примере 1,1,3-тригалогенакетона (XLVI; $X=Cl, Br$) единственным продуктом реакции является *cis*- β -галогенакриловая кислота¹⁰²:

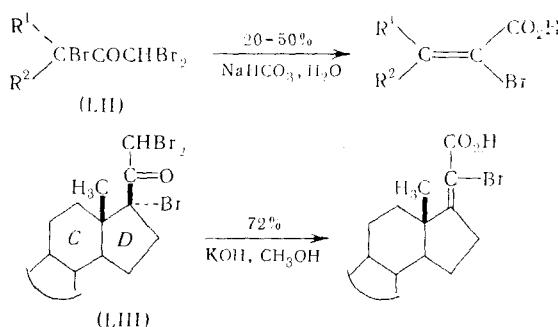


У высших гомологов — кетонов (XLVII) и (XLVIII) — структурная и пространственная специфичность, как правило, теряются и образуется смесь β - и α -галогенакриловых кислот (XLIX) — (LI), соотношение которых зависит как от объема алкильного радикала R, так и от условий реакции^{103, 104}. При замене в XLVII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

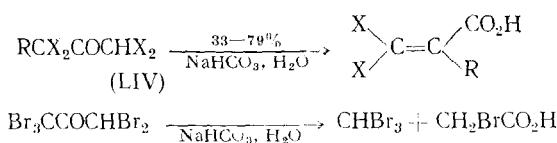
(XLIX) и (L), что указывает на большую легкость отщепления брома по сравнению с хлором в условиях перегруппировки Фаворского^{104, 105}:



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; R=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, изображененной ниже на примере пентабромацетона^{111, 112}:

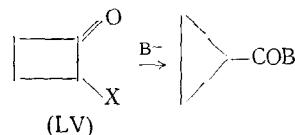


2. Моноклинические галогенкетоны

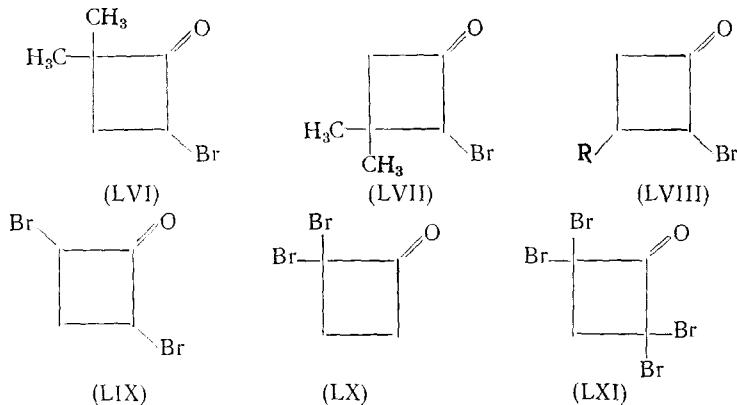
Перегруппировка Фаворского с участием моноклинических галогенкетонов нашла широкое применение в синтезе соединений суженным на одно звено кольцом. Реакция применима для алициклических и гетероциклических соединений, содержащих от четырех до тринадцати атомов в цикле.

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

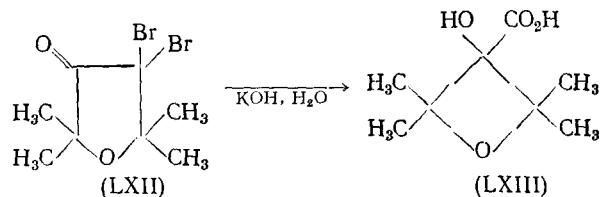
галогенцикlobутанонов (LV), протекающая с исключительной легкостью при $X=Br$ и несколько труднее при $X=Cl$ ¹¹³⁻¹¹⁶:



Аналогично LV реагируют замещенные циклобутаноны (LVI), (LVII), (LVIII; R=CH₃, OC₆H₅) 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 кислот¹¹⁵. Производные бензоцикlopропена получить по схеме перегруппировки Фаворского не удалось¹²⁰:

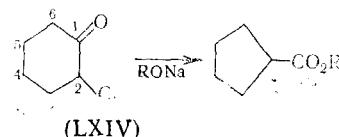


α -Галогензамещенные циклопентаноны в перегруппировку Фаворского не вступают, образуя, в зависимости от условий реакции, продукты поликонденсации, замещения или дегалогенирования¹²¹⁻¹²⁶. Следует, однако, отметить, что при реакциях конденсированных бромкетонов типа (CIX) (см. ниже) образуется система кубана, т. е. происходит переход от пятичленных циклов к четырехчленным. Такой же переход, возможно, имеет место при обработке щелочами дигромкетофурана (LXII)¹²⁶; строение образовавшегося продукта реакции (LXIII) нельзя, однако, считать полностью доказанным.

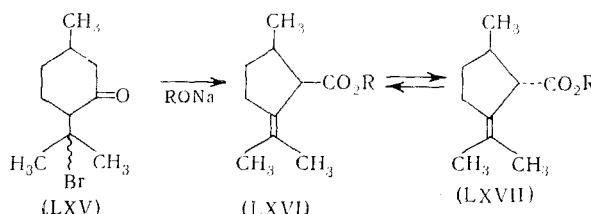


Наиболее изучена перегруппировка Фаворского α -галогенкетонов с шестичленным кольцом. Характерный их представитель — 2-хлорциклогексанон (LXIV) — при перегруппировке образует производные циклопентанкарбоновой кислоты. Сравнительное изучение активности различных оснований в этой реакции (щелочей^{121, 124}, алкоголятов¹²⁷⁻¹³³ и алкилмеркаптидов^{131, 132, 134-136}) показало, что наиболее эффективны алко-

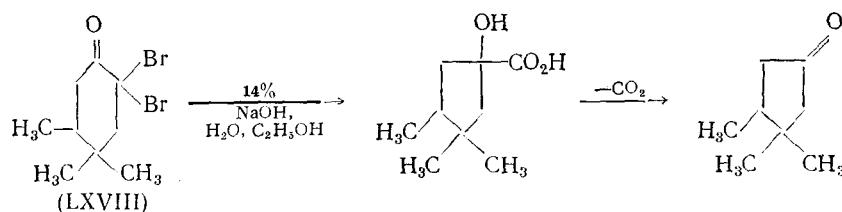
голыты алифатических спиртов с разветвленной цепью. 2-Бром- и 2-фтораналоги (LXIV) дают меньшие выходы продуктов реакции^{67, 137}. Перегруппировке Фаворского подвергаются также алкилгомологи (LXIV), содержащие заместители в положениях 3—6^{34, 124, 138—144}, в то же время 2-хлор-2-метилциклогексанон 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 циклопентаноидных 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}:

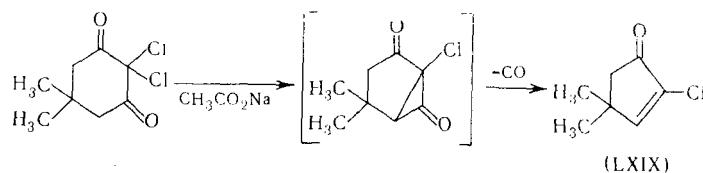


Циклогексановые α,α -дибромкетоны типа (LXVIII) реагируют со щелочами с образованием α -оксикислот, декарбоксилирование которых позволяет легко перейти к соответствующим кетонам с пятичленным кольцом^{158, 159}. В этом случае, как и в случае кетонов (LXIII), (LXXVIII) и (LXXXI), вполне возможно протекание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

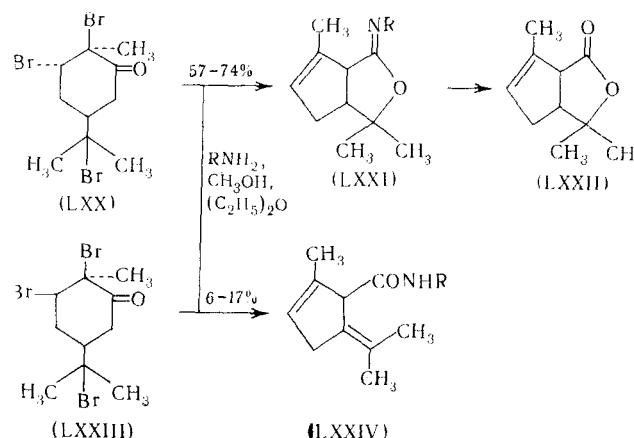


Сужение цикла происходит также при реакции дихлордимедона с ацетатом натрия. Образование при этом непредельного хлоркетона

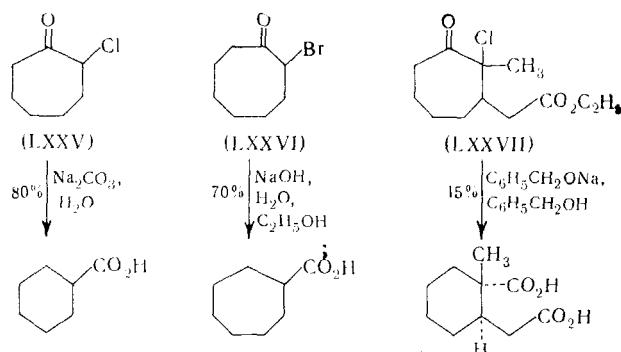
(LXIX) объяснялось декарбонилированием промежуточно образующегося циклопропанонового производного¹⁶⁰:



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 карбенолиду (LXXII), который является сырьем для синтеза различных иридолактонов^{161, 162}:

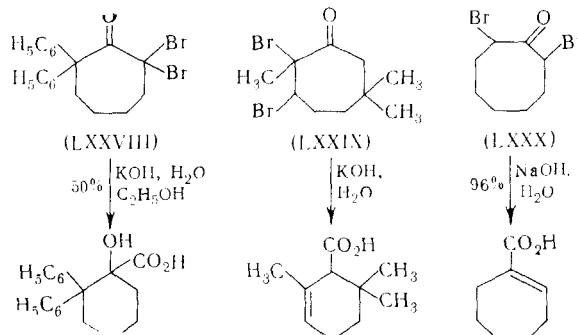


α -Галогенкетоны с семи- или восьмичленным кольцом реагируют с основаниями подобно своим шестичленным аналогам, образуя в ходе перегруппировки Фаворского кислоты соответственно с шести- или семичленными циклами. Примерами этого могут служить реакции 2-хлорциклогептанона (LXXV)^{121, 163, 164} и 2-бромциклооктанона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

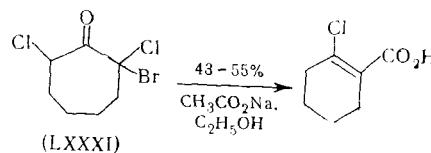


Дибромкетоны с α, α - (LXXVIII)^{167, 168}, α, β - (LXXIX)^{169, 170} и α, α' - (LXXX)¹⁶⁶ расположением атомов галогена при реакции с основаниями

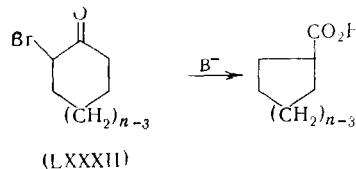
образуют соответствующие непредельные кислоты или оксикислоты со суженными циклами:



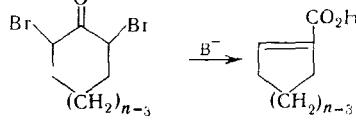
При перегруппировке тригалогенкетона (LXXXI) образуется непредельная хлоркислота, что указывает на большую легкость отщепления брома по сравнению с хлором¹⁷¹. Аналогично LXXXI реагирует также трибромциклооктанон¹⁶⁶:



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 дигалогенкетонов типа (LXXXIII; $n=10-12$)¹⁷²⁻¹⁷⁴. Выходы соответствующих кислот достигают при этом 65—75%:



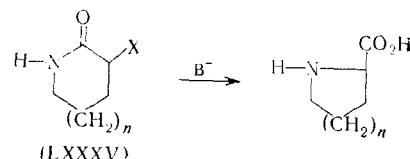
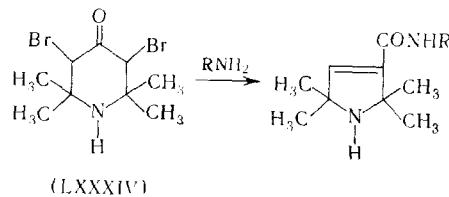
(LXXXII)



(LXXXIII)

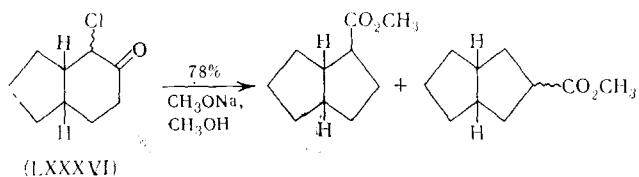
Перегруппировка Фаворского осуществлена также на гетероциклических α -галогенкетонах. Так, реакция дигаломпиридона (LXXXIV) с аммиаком или аминами приводит к соответствующим амидам^{175, 176}. Аналоги пролина образуются при реакции α -галогенлактамов типа (LXXXV; X=Cl, Br; $n=3,7-11$) с $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 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 -имиинокислот через гидролиз (LXXXV) с последующей рекомбинацией:

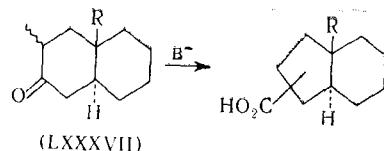


3. Би- и полициклические галогенкетоны

α-Галогенкетоны, содержащие кетогруппу в конденсированной карбоклинической 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 *цикло*-пергидроинданона (LXXXVI), образующее при действии оснований смесь эфиров кислот ряда *цикло*-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:

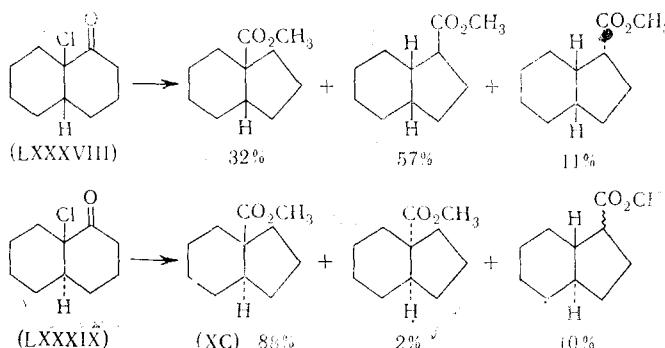


Из бициклических галогенкетонов наиболее широко исследованы производные *транс*-декалона-2 типа (LXXXVII; X=Cl, Br; R=H, CH₃), перегруппировка которых приводит к смеси изомеров пергидроинданкарбоновых кислот^{142, 185-189}:

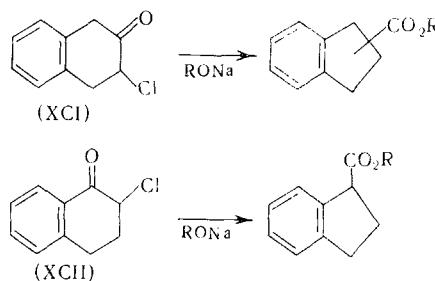


Цис- и *транс*-Изомеры 9-хлордекалона-1 (LXXXVIII) и (LXXXIX) при реакции с метилатом натрия в диметоксистане образуют продукты, практически полностью сохраняющие исходную конфигурацию по C₉. Выходы продуктов указаны под формулами; особый интерес представля-

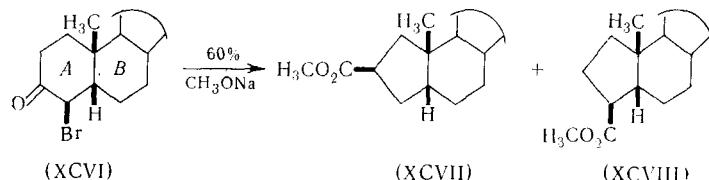
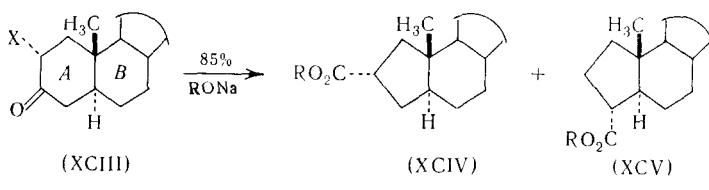
ет стереоспецифический синтез производного *транс*-пергидроиндана (ХС) с карбометоксильной группой между циклами¹⁹⁰:



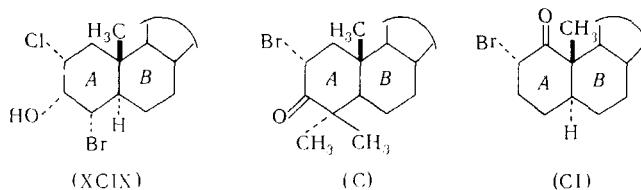
Хлортетрагидроиндан (ХСІ) реагирует с алкоголятами, образуя соответствующие эфиры кислот^{140, 191}. Его изомер (ХСІІ) по одним данным^{140, 191} также образует продукты перегруппировки Фаворского, а по другим¹⁹² — лишь аллоксиокиси типа (V):



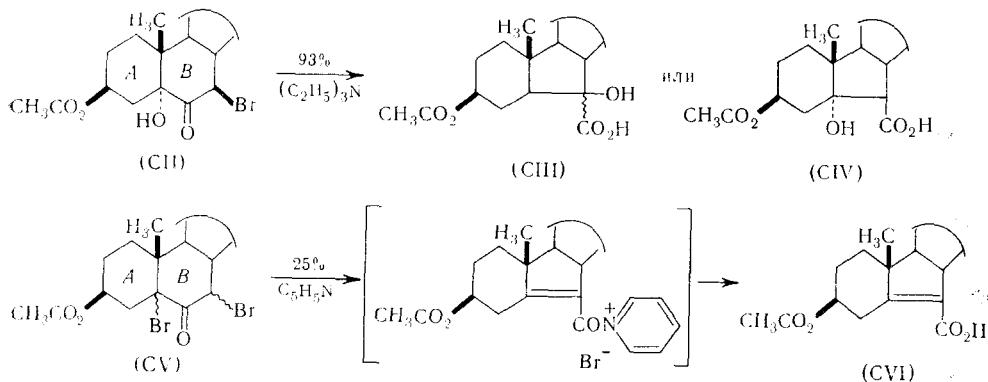
С производными декалона структурно родственны стероидные кетоны, введение галогенпроизводных которых в реакцию Фаворского позволяет получать модифицированные стероиды с пятичленными циклами *A* или *B*. Наиболее подробно изучались реакции оснований с галогенированными 3-кетохолестанами. При этом соединения с *транс*-сочлением циклов *A* и *B* (ХСІІІ) образуют смесь *C₂*- и *C₃*-карбалоксизомеров (ХСІІІ) и (ХСІІІ). В составе последней, по одним данным^{193, 194}, резко преобладает изомер (ХСІІІ), тогда как по другим¹⁹⁵⁻¹⁹⁸ оба изомера образуются примерно в равных количествах. Скорость реакции зависит от природы галогена и уменьшается в ряду I > Br > Cl^{143, 144, 199}. Соединения с *цик*-сочлением циклов *A* и *B* (ХСІІІ) также образуют смесь изомерных эфиров (ХСІІІ) и (ХСІІІ)^{194, 200}:



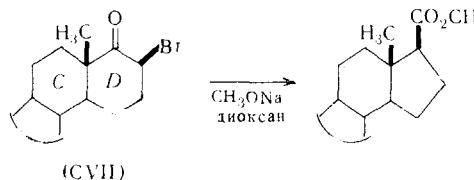
Реакция со щелочами дигалогенкарбинола (ХСІХ) также приводит к смеси (ХСІV) и (ХСІV) ²⁰¹; при этом, по-видимому, первоначально происходит дегидрогалогенирование с образованием кетона (ХСІІІ). В то же время бромкетоны (С) и (СІ) не вступают в перегруппировку Фаворского, образуя с основаниями только продукты гидролиза или замещения ²⁰².



Примерами сужения кольца *B* являются перегруппировки Фаворского с участием производных холестана (СII) и (CV). В первом случае образовавшемуся продукту было приписано строение (СIII)²⁰³. Указывалось²⁰⁴, что более вероятной следует считать структуру (CIV) с сохранением гидроксильной группы на прежнем месте. При действии кипящего пиридинина на дигромхолестанон (CV), помимо продуктов дегидробромирования была получена В-норкислота (CVI), по-видимому, образующаяся через соответствующий ацилпиридинийбромид²⁰⁵,²⁰⁶:

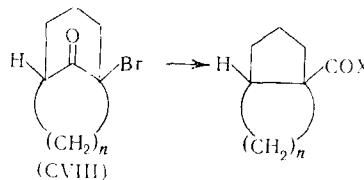


Сужение шестичленного кольца D при перегруппировке производного D -гомоандростана (CVII) удалось провести лишь с очень низким выходом^{194, 200, 207}:

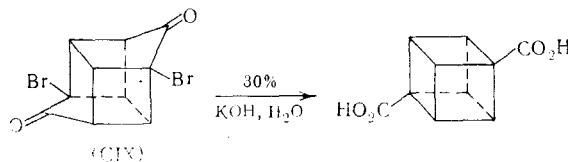


Интересным примером перегруппировки Фаворского с участием мостиковых бициклических систем служат реакции бромкетонов типа (CVIII; $n=5-8$) с алкоголятами, амидом натрия AgNO_3 или $\text{Hg}(\text{OCOC}_2)_2$. При этом с выходами 70–94% образуются *цис*-изомеры

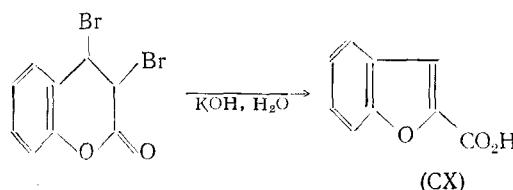
производных соответствующих кислот ($X=OH, OR, NH_2$) ^{35, 208, 209}:



Перегруппировка Фаворского находит также применение в синтезе производных кубана ²¹⁰⁻²¹². В качестве примера можно привести реакцию дибромдикетона (CIX) с кипящей водной щелочью ²¹³:



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 рециклацией:



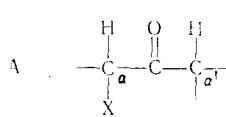
Рассмотренные в этом разделе данные позволяют обсудить вопрос о роли конформации галогена в перегруппировке Фаворского. Конформационно жесткие структуры (LXXXVII), (XCIII) и (XCVI), содержащие экваториальный галоген, подвергаются перегруппировке легко и с хорошим выходом. В то же время производные кетона (LXXXVII) и хлоркетона (LXXXIX) ²¹⁹ (в протонных растворителях) с аксиальным галогеном по схеме перегруппировки Фаворского не реагировали; поэтому был сделан вывод ¹⁸⁸ о необходимости экваториальной конформации галогена для протекания этой реакции. Этот вывод, однако, опровергается другими данными ²²⁰, согласно которым кетон (LXXXIX) с аксиальным атомом хлора с высоким выходом перегруппировывается в аprotонных растворителях. По схеме перегруппировки Фаворского реагируют также моноциклические трибромкетоны (LXX), (LXXXIII) ¹⁶² и *цис*-2-хлор-4-*трет*-бутилциклогексанон ¹⁴³; наличие в этих соединениях объемистого бромизопропильного или *трет*-бутильного заместителя придает 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

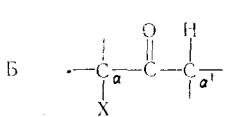
Механизму перегруппировки Фаворского посвящено значительное число работ, обобщенных в ряде обзоров ^{11, 204, 221-223}. Тем не менее, в настоящее время не предложено такого механизма, который был бы при-

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.

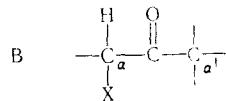
Рассмотренные в предыдущих разделах α -галогенкетоны, вступающие в перегруппировку Фаворского, могут быть разделены на четыре структурных типа (А—Г), различающихся наличием или отсутствием атомов водорода в α - и α' -положениях.



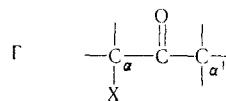
Водороды при α - и α' -атомах. Кетоны (XI), (XIX)–(XXI), (XXIII), (XXIX), (XXXIV), (XXXV), (XL), (XLVI), (XLVII), (LV), (LVII)–(LIX), (LXIV), (LXXV), (LXXVI), (LXXX), (LXXXII)–(LXXXIV), (LXXXVI), (LXXXVII) (XCI), (XCIII), (XCVI).



Водород только при α' -атоме. Кетоны (VIII), (IX), (XIV), (XVII), (XXV), (XXVIII), (XXXII), (XXXIII), (XXXVI), (XXXVIII), (XXXIX), (XL), (XLVIII), (LII)–(LIV), (LXV), (LXX), (LXXXII), (LXXXVII), (LXXXIX), (LXXXI), (LXXXVIII), (LXXXIX), (CVIII), (CIX).



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

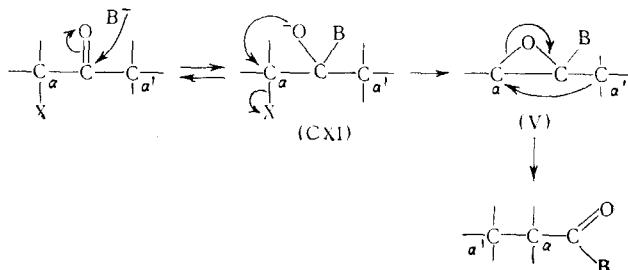


Нет водородов при α - и α' -атомах. Кетоны (XIII), (XXVI), (XXVII), (LXIII), (LXXVIII).

Чрезвычайно существенным для механизма представляется равнозначность 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 перегруппировок 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).

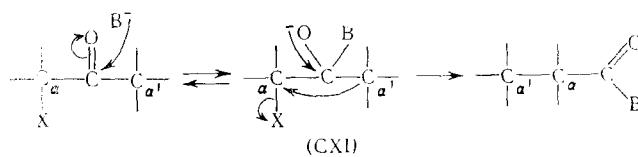
1. «Несимметричные» механизмы

К несимметричным механизмам следует в первую очередь отнести предложенный Фаворским в 1894 г. оксидаэфирный 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:



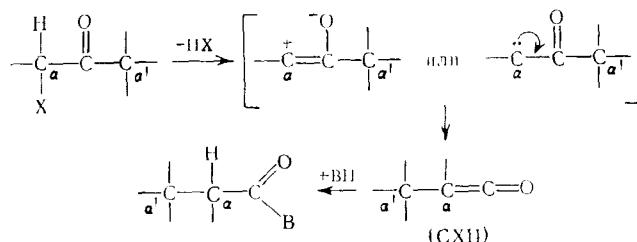
Механизм Фаворского пригоден для всех структурных типов галогенкетонов. Как подтверждение его рассматривалось выделение оксидоэфиров типа (V ; $B=OR$) при некоторых перегруппировках^{225, 226}. Эти оксидоэфиры, однако, оказались неспособными превращаться в конечные продукты реакции^{227, 228} и поэтому 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 полуипродуктов 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 галогена²²⁶). Образующиеся биполярные или бирадикальные (карбеновые) полуипродукты непосредственно перегруппировываются в кетен (C XII), 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:

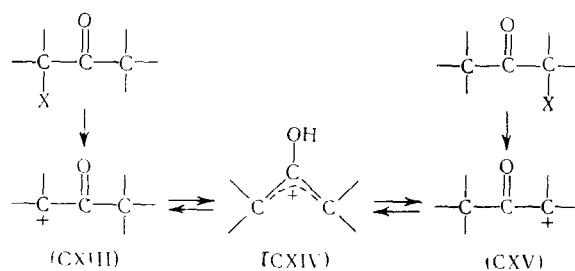


Согласно всем несимметричным механизмам, карбоксильная группа в продукте реакции должна находиться при α -атоме углерода (с которым соединен галоген в исходном кетоне). Это приводит к выводу о неэквивалентности α - и α' -положений в отношении структуры образующихся продуктов, что противоречит многочисленным 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 «симметризующей» стадии в процессе реакции.

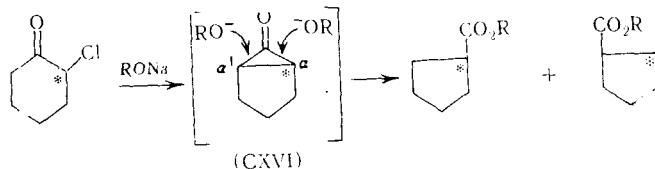
2. «Симметричные» механизмы

Первый «симметричный» механизм был предложен Мак-Фи и Клингсбергом в 1944 г.²². В этом механизме симметризующей 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.

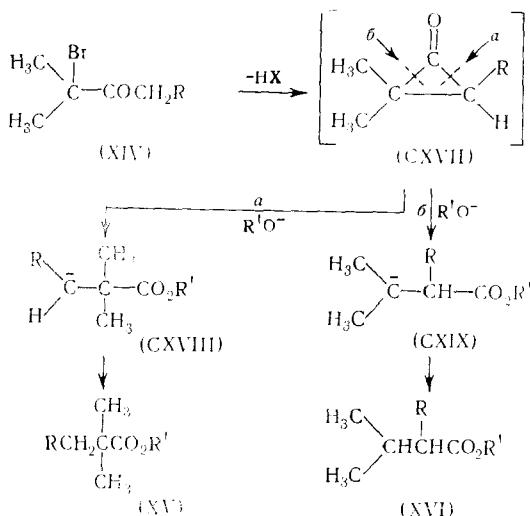
От этих недостатков свободен циклопропаноновый механизм, обоснованный Лофтфильдом в 1950 г.^{48, 232 *}. Перегруппировка меченного ^{14}C в точке хлорирования 2-хлорциклогексанона привела к смеси эфиров циклопентанкарбоновой кислоты, в которой метка была поровну распределена между α - и β -углеродными атомами (по отношению к карбоксилику). 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 метанолом²⁴⁶⁻²⁵⁰.

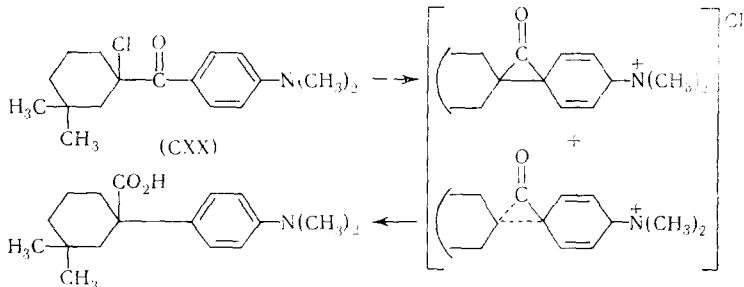
Циклопропаноновый механизм достаточно хорошо объясняет структурную избирательность реакции. Принимается, что при расщеплении промежуточно образующегося циклопропанона получается более устойчивый из двух возможных карбанионов. Устойчивость несопряженных карбанионов возрастает в ряду: третичный < вторичный < первичный < <бензильный¹¹. В соответствии с этим, например, образующийся из галогенкетонов типа (XIV; R=H) промежуточный диметилциклопропанон (CXVII; R=H) расщепляется с образованием производных trimethylуксусной 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.



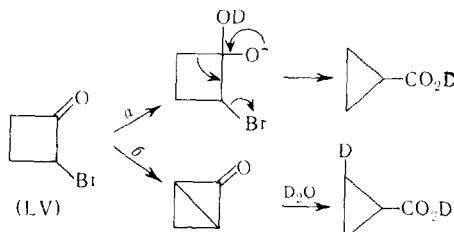
Изложенные соображения достаточны для объяснения структурной избирательности подавляющего большинства изученных примеров перегруппировки Фаворского. В последнее время, однако, получены данные, требующие более детального учета возможных действующих факторов³⁶. Оказалось, что при перегруппировке кетонов 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-

юющихся 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=алкил) эти факторы противодействуют друг другу, что и приводит к образованию смеси изомеров. Следует также отметить, что доля (XV; R=CH₃) в составе продуктов реакции меньше при проведении перегруппировки с CH₃ONa по сравнению с C₂H₅ONa и особенно с трет.-C₄H₉OK. Это указывает на влияние объема алкильной группы основания R' и заставляет учитывать также роль стерических факторов со стороны основания³⁶.

Циклопропаноновый 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 циклопропаноновый 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 «рацемизующей» стадии; в качестве таковой принимается образование циклопропаноновых полупродуктов⁵⁴⁻⁵⁷:



Более надежно различить семибензильный и циклопропаноновый 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-бромцикlobутанона (LV) в тяжелой воде.

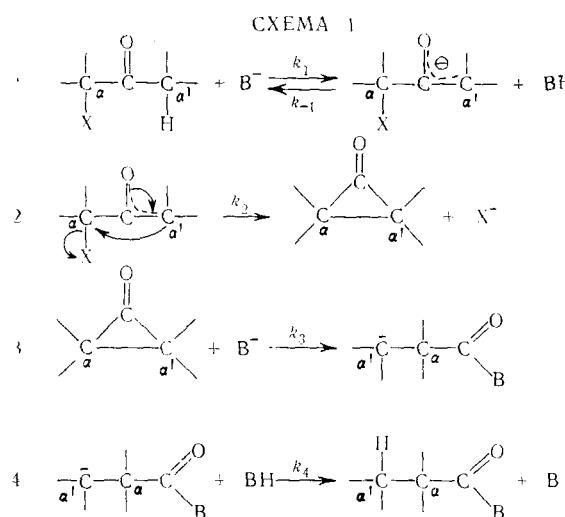


Согласно семибензильному механизму (путь *a*), образующаяся циклопропанкарбоновая кислота не должна содержать дейтерия в цикле, тогда как циклопропаноновый механизм (путь *b*) приводит к дейтериро-

ванному продукту. Получение при эксперименте недейтерированной 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.

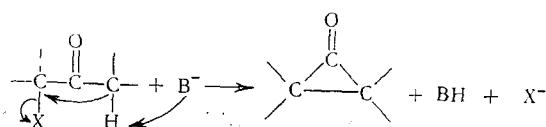
В то же время перегруппировка 17-*a*-бром-20-кетостероидов типа (XXVIII) в дейтерированных растворителях (D_2O , CH_3OD) привела преимущественно к продуктам реакции (XXX) и (XXXI) с одним атомом дейтерия в 17-метильной группе. Это свидетельствует в пользу циклопропанонового механизма данной реакции (дейтерообмен 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.

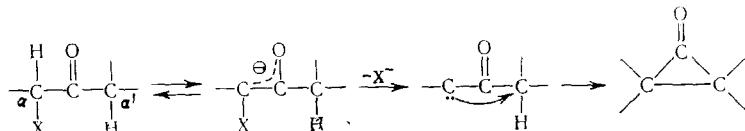


Первая стадия перегруппировки Фаворского по этой схеме состоит в енолизации кетона с отщеплением α' -протона. На второй стадии образовавшийся енолят отщепляет галоген в виде аниона и дает промежуточный продукт — циклопропанон. Далее следует раскрытие циклопропанона анионом основания (третья стадия) и 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 карбениного и циклопропанонового 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 изложенных 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 (BH , 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 $\text{ArCH}_2\text{COCH}_2\text{X}$ и $\text{ArCH}_2\text{COCHXCH}_3$, 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: $k_{\text{Br}}/k_{\text{Cl}} = 6-116$ (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.

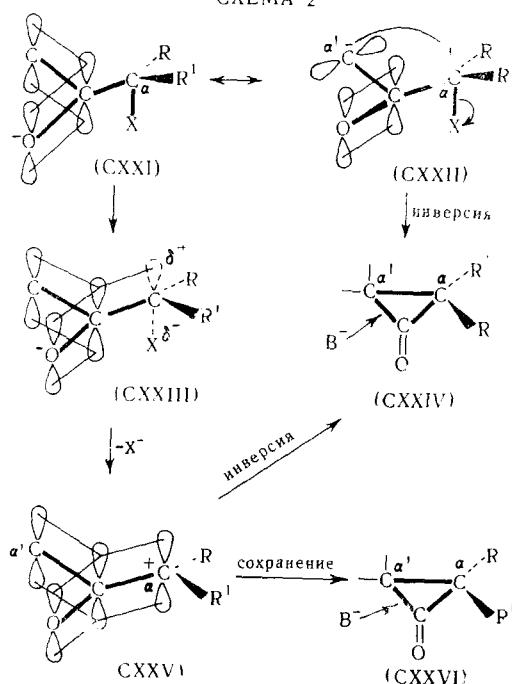
Образовавшийся на стадии 1 анион в формах (СХХI) или (СХХII) может далее превращаться в циклопропанон двумя путями. Первый из них — внутримолекулярное замещение типа S_N2 (СХХII) \rightarrow (СХХIV), при котором имеет место обращение конфигурации по реакционному центру (α -атому углерода). В результате 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 предположение²⁵⁷⁻²⁵⁹, что галогененолят (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 циклизоваться в циклопропанон по дисротаторному типу²⁶⁰. В переходном состоянии (СХХIII) при отщеплении аниона X^- связь $\text{C}-\text{X}$ 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.

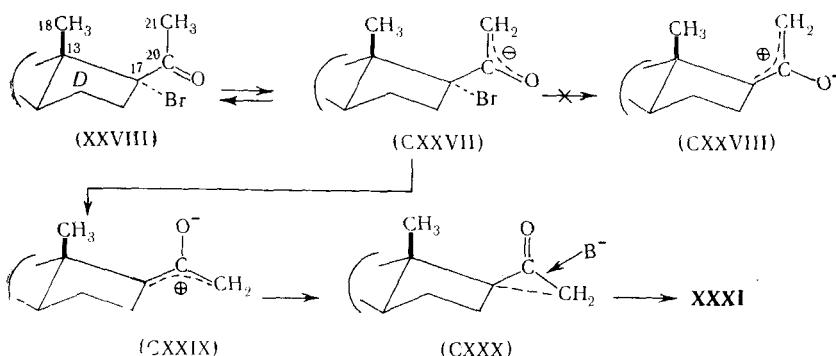
заместителей, связанных с α -атомом. Поэтому стадия отщепления X^- ускоряется при α' -замещении электронодонорными заместителями (это отражается в большой отрицательной величине ρ Гамметта от $-2,4$ до $-5,0$ у галогенкетонов типа ArCHClCOCH_3 и $\text{ArCH}_2\text{COCH}_2\text{Cl}$ ^{23, 25}) и особенно при введении донорной CH_3 -группы в α -положение²⁵⁵. Все эти данные подтверждают возможность протекания реакции через цвиттерион (CXXV). Очевидно, что плоское промежуточное состояние (CXXV), в котором исчезает центр асимметрии, может при циклизации приводить как к циклопропанону (CXXIV), так и к циклопропанону (CXXVI), раскрытие которых даст конечные продукты соответственно с обращением и сохранением исходной конфигурации по α -центру (схема 2):

СХЕМА 2



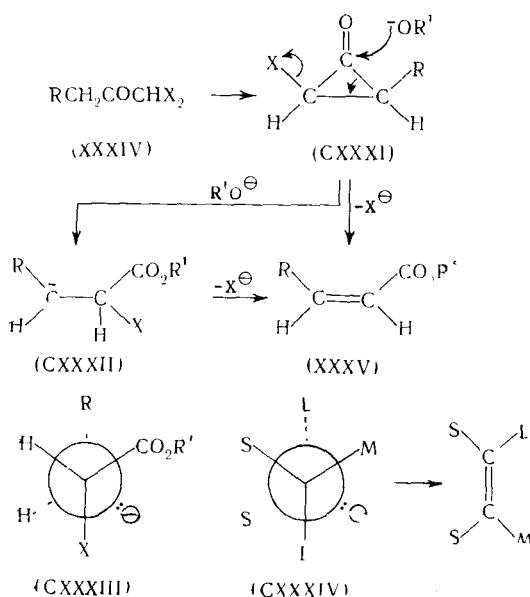
В настоящее время признается возможность протекания перегруппировки Фаворского по обоим рассмотренным путям — через CXXII и CXXV — и на этой основе интерпретируется стереохимия реакции. Как было показано в разделе II, перегруппировка Фаворского не характеризуется какими-либо определенными стереохимическими 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 аprotонных растворителях (эфир, диметоксиэтан) реакция протекает с обращением конфигурации, тогда как в protonных 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 аprotонных растворителях этот анион слабо или совсем не сольватирован и поэтому его «свободный» отрицательный заряд может вступать в реакцию как карбанион (CXXII), образуя продукты с обращением кон-

фигурации (CXXIV). В протонных растворителях имеет место сольватация аниона, придающая ему енольную структуру и направляющая реакцию через цвиттерион (CXXV) к продуктам (CXXIV) или (CXXVI). Соотношение этих изомеров определяется в первую очередь стерическими факторами. Например, для случая 17 α -бром-20-кетостероидов (XXVIII) было показано, что при отщеплении Br^- от промежуточно образующегося енолята (CXXVII) стерические препятствия со стороны C_{18} ангидрарной метильной группы, препятствующие вращению вокруг $\text{C}_{17}-\text{C}_{20}$ -связи, будут обеспечивать преимущественное образование цвиттериона (CXXIX), а не (CXXVIII). Циклизация (CXXIX) приводит к соответствующему циклопропанону (CXXX), раскрытие которого основаниями должно дать продукт реакции с сохранением исходной конфигурации по α -атому (XXXI); 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 тригалогенкетонов, 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-галогенциклогептана (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 полигалогенкетонов²⁶¹ (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. Linnemann, 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. Н. Непеска, 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); С., **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. Korp-Mayer, C. r., **244**, 1522 (1957).
16. P. Delbaege, Bull. soc. chim. Belg., **51**, 1 (1942); С., **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. Korp-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. Scammon, Там же, **90**, 6751 (1968).
24. J. G. Aston, J. D. Newkirk, Там же, **73**, 3900 (1951).
25. F. G. Bordwell, R. G. Scammon, W. R. Springer, Там же, **91**, 2087 (1969).
26. W. G. Dauben, C. F. Hiskey, M. A. Mih, 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. De Young, Там же, **76**, 718 (1954).
32. В. С. Караван, Т. И. Темникова, ЖОрХ, **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. Bialiarda, B. Tchoubar, *C. r.*, **267C**, 582 (1968).
39. R. B. Loftfield, 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. С а м е г о н, цитируется по ¹¹.
47. R. Malzieu, *Bull. soc. chim. France*, **1968**, 4145.
48. R. B. Loftfield, *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. Smissman, G. Hite, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3375 (1960).
57. E. E. Smissman, J. L. Diebold, *J. Org. Chem.*, **30**, 4005 (1965).
58. E. E. Smissman, G. Hite, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1201 (1959).
59. C. L. Stevens, E. Farkas, *Там же*, **74**, 5352 (1952).
60. R. E. Marker, 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. Butterly, *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. Adeström, *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. Cope, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 2697.
82. R. B. Wagner, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3214 (1949).
83. B. М. Семенов, *ЖРФХО*, **43**, 698 (1911).
84. C. Rappe, R. Adeström, *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. Manscera, 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. Kormann, Там же, **77**, 4438 (1955).
 99. J. E. Baldwin, J. H. I. Cardellina, Chem. Commun., **1968**, 558.
 100. A. A. Ахрем, Т. К. Устинюк, Изв. АН СССР, ОХН, **1963**, 768.
 101. A. A. Ахрем, Т. К. Устинюк, 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. Dehmlow, Naturforsch., **20b**, 1128 (1965).
 110. C. Rappe, K. Andersson, Arkiv Kemi, **24**, 303 (1965).
 111. M. Kulka, 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. Duilou, 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. Wolff, 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. Ghann, 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. Buchmann, H. Sargent, J. Org. Chem., **7**, 148 (1942).
160. N. Schamp, M. Verzelé, 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. Fauché, Bull. soc. chim. France, **1953**, 374.
165. T. R. Steadman, J. Am. Chem. Soc., **62**, 1606 (1940).
166. G. Hesse, F. Urbaneck, 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. Wohllebe, 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. Smissman, T. L. Lemke, O. Kristianse, 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. Tam, Hely. 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. Unger, 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. Н. О. House, G. A. Грапк, Там же, **30**, 2948 (1965).
221. И. Л. Кунянц, Н. П. Гамбари, Е. М. Рохлин, Усп. химии, **27**, 1361 (1958).
222. Д. Крам, Основы химии карбанионов, «Мир», М., 1967, стр. 267.
223. D. N. Kirk, M. R. 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, C. r., **200**, 1944 (1935).
231. N. J. Turro, R. B. Gagosian, C. Rappe, L. Knutsson, Chem. Comm., **1969**, 270.
232. R. B. Loftfield, 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. Вольгин, 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. Сопиа, J. Salauн, Tetrahedron Letters, **1963**, 1175.
252. C. Rappe, L. Knutsson, Acta chem. scand., **21**, 163 (1967).
253. M. Mayer, C. r., **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