

УДК 541.63 : 547.12

АНОМЕРНЫЙ ЭФФЕКТ

Н. С. Зефиров и Н. М. Шехтман

Обзор посвящен рассмотрению одной из проблем динамической стереохимии и конформационного анализа — аномерному эффекту. В статье показано, что аномерный эффект — общее конформационное явление, широко распространенное в ряду ациклических и гетероциклических соединений; проводится теоретическое рассмотрение природы этого эффекта.

Библиография 189 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	593
II. Исторический обзор	594
III. Аномерный эффект в шестичленных циклических структурах	596
IV. Аномерный эффект в ациклических и нешестичленных циклических структурах	617
V. Аномерный эффект как фактор, определяющий стереохимическое протекание реакций	617
VI. Природа аномерного эффекта	618
VII. Обратный аномерный эффект	620

I. ВВЕДЕНИЕ

В своей наиболее общей форме конформационный анализ базируется в настоящее время на учете энергетических вкладов, вносимых изменениями углов, длин связей, заслоненными конформациями и взаимодействием несвязанных атомов. При этом энергия молекулы может быть представлена как сумма:

$$E_{\text{мол}} = E_l + E_p + E_Q + E_v,$$

где E_l — сумма энергий изменения длин связей от нормального до наблюдаемого значения, E_p — сумма «питчеровского» напряжения, E_Q — сумма углового напряжения и E_v — сумма энергий ван-дер-ваальсова взаимодействия несвязанных атомов. Аддитивная схема с учетом всех этих стерических факторов позволяет довольно точно рассчитывать конформации широкого круга соединений¹⁻⁴.

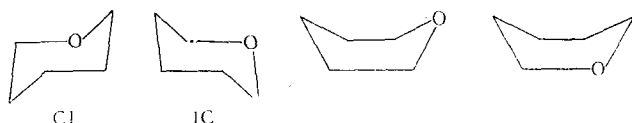
В литературе накоплено довольно большое число фактов, когда только стерическими причинами невозможно объяснить устойчивость

реально наблюдаемых конформаций. Такого рода отклонения рассматриваются обычно как специфические для данной группировки и часто получают специальное название, например «аномерный эффект»^{5, 6}, «эффект кроличьих ушей»⁷⁻¹⁰, Δ^2 -фактор неустойчивости^{5, 11} и т. д. Учет этих факторов в принципе можно провести добавлением новых членов к выражению энергии молекулы.

Данная статья посвящена рассмотрению одного из таких эффектов — так называемого «аномерного» эффекта.

II. ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Тетрагидропирановое кольцо способно существовать в виде конформационных изомеров с различной степенью устойчивости. В отличие от циклогексана асимметрия тетрагидропиранового цикла увеличивает число возможных конформационных изомеров для производных этого ряда¹². Если для циклогексана возможны две конформации (кресло и ванна¹³⁻¹⁵), то тетрагидропирановое кольцо может существовать в двух конформациях кресла (1C и C1) и нескольких ваннообразных¹⁶, например (подробно см.¹²)



Конформации ванны, так же как и для циклогексана, энергетически менее выгодны. С учетом величины барьера вращения в метаноле, равного 1,1 ккал/моль, было определено, что для тетрагидропирана энергия формы ванны превышает энергию формы кресла на 3,9 ккал/моль¹⁷. Для сравнения укажем, что ΔH для равновесия кресло \rightleftharpoons ванна у циклогексана составляет 5,9 ккал/моль¹⁸. Несомненно, такая оценка является заниженной, поскольку более логично взять для оценки барьер вращения в диметиловом эфире¹⁹, равный 2,7 ккал/моль^{20, 21}. Подтверждением этому может служить также то, что оценка разности энергий конформаций ванна и кресло для 1,3-диоксана с учетом барьера вращения в метаноле приводит к величине 2,2 ккал/моль, тогда как экспериментальное определение дает ΔG 5,7 ккал/моль, ΔH 7,1 ккал/моль и ΔS 4,8 э. е.²²⁻²⁴.

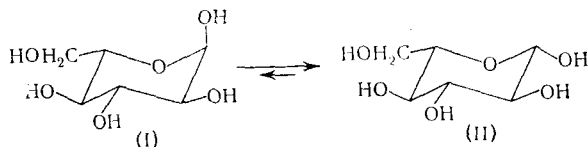
Барьер конверсии кресло \rightleftharpoons кресло для тетрагидропирана составляет 9,9 ккал/моль^{25, 26}, т. е. близок к найденному для циклогексана (10,3 ккал/моль²⁵).

Наличие кресловидных конформаций у большого числа пираноз было показано методом рентгеноструктурного анализа²⁷⁻²⁹, микроволновыми³⁰ и ЯМР-спектрами^{25, 26}. Отметим также, что фактор R , позволяющий оценить отклонение от кресловидной конформации, имеет близкие значения: 1,9 у тетрагидропирана³¹ и у циклогексана — 2,2³².

Таким образом, сходство в геометрии тетрагидропирана и циклогексана позволяет применять к производным тетрагидропирана общие конформационные закономерности.

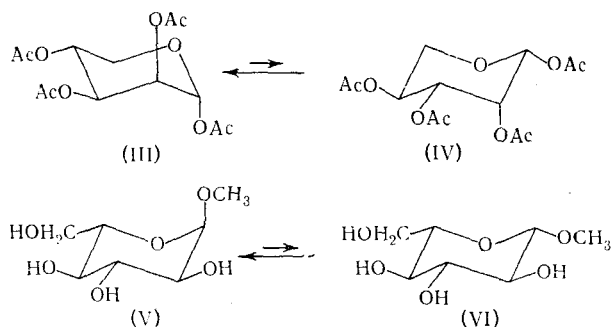
Введение Ривсом в химию углеводов конформационных представлений, с одной стороны, показало их полную применимость для этого класса соединений, а, с другой стороны, позволило выявить специфические «факторы», влияющие на относительную устойчивость конформаций¹⁶. В частности, укажем, например, на так называемый Δ^2 -фактор неустойчивости^{11, 16}.

Обычно у свободных сахаров в растворах могут быть устойчивыми как α -, так и β -формы. (Подробную схему конформаций пираноз см. в ³³). Так, на примере мутаротации глюкозы в водном растворе было показано, что более устойчивой является экваториальная форма (II), причем ΔG_{OH} равно 0,34 ккал/моль ^{34, 35}.



Однако в работах Лемье⁵ и других авторов ³⁶⁻³⁹ было указано, что в ряду производных пираноз существует общая тенденция для ряда простых агликонов занимать аксиальное положение. Это явление Лемье назвал «аномерным эффектом»⁶.

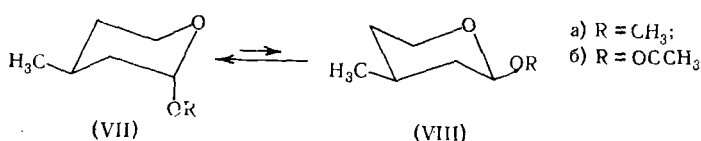
Аномерный эффект был подробно изучен на примере α , β -аномеризации ацетатов пентоз⁵, метилпентозидов^{36, 37, 40-42}, галонид- и ацетоксипроизводных углеводов^{38, 43-46}. Так, например, 1,2,3,4-тетра-О-ацетил- α -D-лихсопираноза существует преимущественно в конформации (III)⁵, а для метилглюкозида α -номер (V) более устойчив, чем β -номер (VI)⁴².



Первую попытку объяснить аномерный эффект сделал Эдвард⁴². Основная идея заключалась в рассмотрении диполь-дипольного взаимодействия электроотрицательного заместителя и атома кислорода цикла⁴². Такое электростатическое взаимодействие должно быть довольно велико в случае экваториального и незначительно для аксиального заместителя в положении 2.

В нескольких работах была сделана количественная оценка аномерного эффекта в ряду производных моносахаридов. Так, например, Бишоп, нашел, что аномерный эффект при аномеризации метилпентозидов в метаноле составляет $\sim 1,2$ ккал/моль⁴⁰. Наиболее полные данные по оценке аномеризации сахаров привел Лемье⁵, при этом величина аномерного эффекта для ацетоксигруппы в гексозах и пентапиранозах была оценена в 1,5 ккал/моль и 1,3 ккал/моль соответственно. Основываясь на этих данных, Лемье предложил удобную аддитивную схему расчета преимущественных конформаций производных моносахаридов.

В 1964 г. Андерсон и Сепп нашли, что равновесная смесь 2-метокси- и 2-ацетокси-4-метилтетрагидропиранов содержит 65 и 70% соответственно аксиальной формы соединений (VII а) и (VII б)⁴⁷ и, таким образом, показали, что аномерный эффект должен быть общим явлением.



Отметим также, что изучение аномерного эффекта на моделях моносахаридов затруднительно из-за невозможности учета всех факторов: всех диполь-дипольных взаимодействий, сольватации, водородных связей, отклонений конформаций от стандартных кресловидных в полизамещенных соединениях и др. Поэтому в последние годы различные аспекты, связанные с аномерным эффектом, стали чрезвычайно интенсивно изучать на простых моделях. В результате проведенных исследований с несомненностью было показано, что аномерный эффект — общее конформационное явление, не связанное со спецификой структуры сахаров и чрезвычайно широко распространенное в ряду гетероциклических соединений.

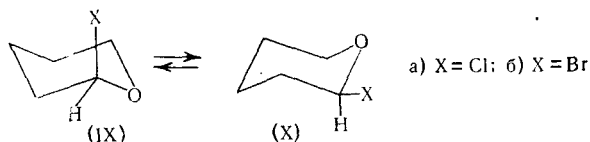
Начиная с 1965 г., литература по аномерному эффекту нарастала очень быстро. За последние годы он рассматривался в ряде обзоров^{5, 33, 48–50}. Однако эти обзоры очень конспективны и не содержат полных данных. В связи с этим нам представляется целесообразным обобщить имеющуюся литературу по аномерному эффекту в специальном обзоре. Основой для систематики в нем являются различия в соответствующих структурных фрагментах, состоящих из гетероатома цикла и атома заместителя, непосредственно связанного с циклом.

III. АНОМЕРНЫЙ ЭФФЕКТ В ШЕСТИЧЛЕННЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ СТРУКТУРАХ.

1. Фрагмент O—C — галоид

а. Галоидтетрагидропираны

Для 2-галоидтетрагидропиранов конформационное равновесие можно представить схемой:



Как известно, конформационная свободная энергия хлора и брома в ряду циклогексана составляет 0,43⁵¹ (0,53)⁵² и 0,38⁵¹ (0,48)⁵² ккал/моль в пользу преобладания экваториального конформера.

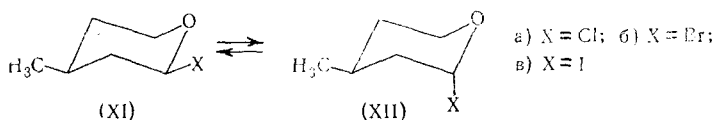
В работах Буса и Улета⁵³, Зефилова и Шехтман^{54, 55} было изучено конформационное равновесие 2-хлор- и 2-бромтетрагидропирана методом ЯМР. При этом было показано, что доля экваториального конформера для обоих соединений очень мала и равновесие практически нацело сдвинуто в сторону аксиального изомера (IX). Свободная конформационная энергия равновесия (IX \rightleftharpoons X) была оценена в 1,8 ккал/моль. Величину аномерного эффекта можно представить как:

$$\Delta G_{\text{АН}} = \Delta G_0 - \Delta G_x,$$

где ΔG_0 — свободная энергия равновесия, а ΔG_x — свободная конформационная энергия заместителя в ряду циклогексана⁴⁷ (критику такого рассмотрения см.⁵⁶). В этом случае величину аномерного эффекта

авторы оценивают в 2,3 ккал/моль. Изменение полярности растворителя очень слабо влияет на положение конформационного равновесия ($IX \rightleftharpoons X$)⁵³. Интересно отметить, что в спектре ЯМР (IXa) наблюдается обращение химических сдвигов сигналов от аксиального и экваториального протонов при C_6 ⁵⁵.

Данные работ⁵³⁻⁵⁵ основывались на полуколичественной оценке положения равновесия, исходя из констант спин-спиновой взаимодействия. Более строгая оценка величины аномерного эффекта была сделана Андерсоном и Сеппом⁵⁷ при изучении эпитермеризации 2-галогид-4-метилтетрагидропиранов (XI) и (XII) (a—v).

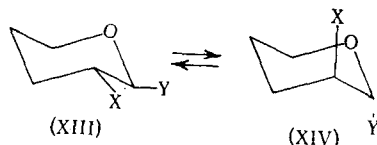


Из данных по равновесию эпитермеризации аномерный эффект для хлора был оценен в 2,65 ккал/моль в случае неполярных растворителей и 2,0 ккал/моль для полярных растворителей. Для брома и иода аномерный эффект составил $\sim 3,1$ ккал/моль.

Методом газовой хроматографии было показано, что 2-хлортетрагидропиран представляет собой смесь равных количеств аксиального и экваториального конформеров (IXa) и (Xa)⁵⁸. Однако этот вывод, несомненно, ошибочен, так как противоречит всем выше приведенным работам.

Отметим также, что преимущественная аксиальная конформация 2-хлортетрагидропирана была недавно доказана измерением констант Керра и дипольных моментов⁵⁹.

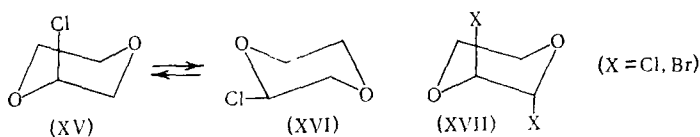
В работе Лемье и Фразер-Райда⁴³ было найдено, что *транс*-2,3-дихлор- и 2,3-дибромтетрагидропираны существуют преимущественно в *транс*-диаксиальной конформации (XIV).



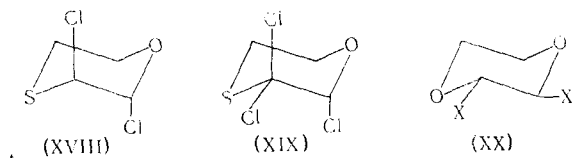
Положение конформационного равновесия определяется в данном случае, вероятно, не только аномерным эффектом, но и 1,2-отталкиванием атомов галогена в диэкваториальной конформации. Такой эффект довольно подробно изучен в ряду производных циклогексана, см.⁶⁰⁻⁶².

б. Галогиддиоксаны и галогидоксатианы

Отчетливый аномерный эффект для 2-хлор-1,4-диоксана наблюдали Зефилов и Федоровская⁶³. Равновесие ($XV \rightleftharpoons XVI$) экстремально сдвинуто в сторону аксиального изомера (XV), причем полярность растворителя столь же мало влияет на положение конформационного равновесия, как и в случае 2-галогидтетрагидропиранов.

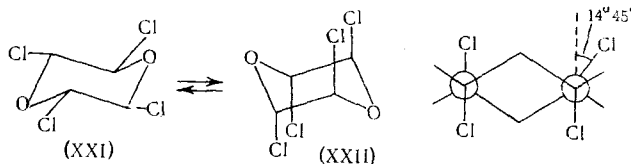


Большое количество работ было посвящено выяснению конфигураций и предпочтительных конформаций 2,3-дигалоиддиоксанов-1,4⁶⁴⁻⁶⁸. Рентгеноструктурным анализом было показано, что *транс*-изомеры 2,3-дихлор- и 2,3-дибромдиоксанов-1,4 существуют в диаксиальной конформации (XVII)^{64, 65}. Методом ЯМР определено, что в растворах *транс*-2,3-дихлор-, 2,3-дибром- и 2,5-дихлор-1,4-диоксаны также находятся в диаксиальной конформации^{64, 65, 67, 68, 70}. В работах Вольфа и сотр.^{71, 72} были изучены конформации большого числа полихлорированных оксатианов и установлено, что в галоидоксатианах отчетливо проявляется аномерный эффект. Так, например, *транс*-2,3-дихлороксатиан и 2,3,3-трихлороксатиан имеют более устойчивые конформации (XVIII) и (XIX), соответственно:



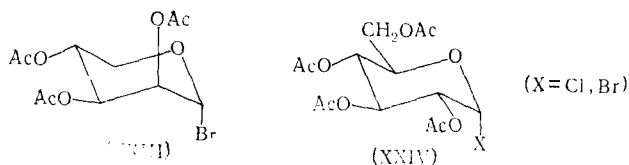
По-видимому, как и в случае 2,3-дихлортетрагидропирана, аксиальные конформации 2,3-дигалоиддиоксанов и 2,3-дихлороксатиана обусловлены не только аномерным эффектом, но и отталкиванием атомов галоида в диэкваториальной конформации (XX).

Чрезвычайно интересные результаты были получены при изучении кристаллической структуры *транс*-2,3; 5,6-тетрахлор-1,4-диоксана⁷³. Несмотря на сильные 1,3-взаимодействия, устойчивой является конформация (XXI), в которой все четыре атома хлора аксиальны. Отметим, что отклонение связи C—Cl от вертикального положения составляет 14°45'.



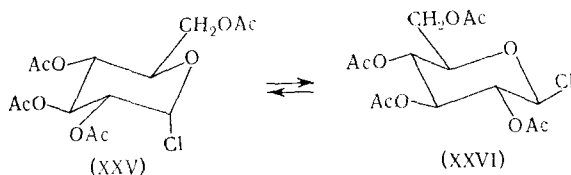
в. Пиранозилгалогениды

На многочисленных примерах было показано, что у пиранозилгалогенидов обычно более стабильна форма с аксиальным положением галогена^{5, 11, 38, 39, 45, 74}. Так, например, устойчивыми конформациями для три-О-ацетил-*D*-ликсопиранозилбромида и тетра-О-ацетил- α -*D*-глюкопиранозилгалогенидов являются конформации (XXIII) и (XXIV) соответственно.

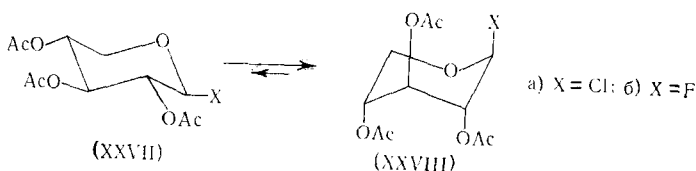


Аномеризация пиранозилгалогенидов должна протекать чрезвычайно легко, поскольку, с одной стороны, атом галогена способен к нуклеофильному отрыву, и, с другой стороны, атом кислорода цикла сильно стабилизирует образующийся карбокатион. Поэтому, в силу гладкого протекания аномеризации, фактором, определяющим относительную стабильность эпимеров, является главным образом аномерный эффект.

Величину аномерного эффекта атома хлора при C_1 для ацетохлорглюкозы Лемье и Хайями⁷⁵ оценили в ~ 2 ккал/моль в ацетонитриле (с учетом ΔG_{Cl}), что соответствует присутствию в равновесной смеси 93—95% α -аномера (XXV).



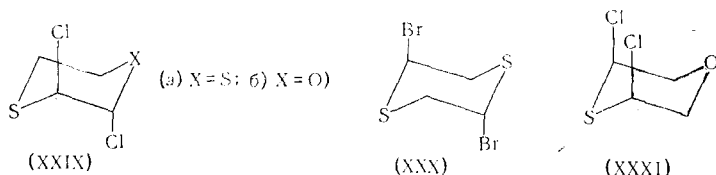
Следует отметить, что аномерный эффект в ряде случаев достаточно велик, чтобы сместить равновесие в сторону «сполна» аксиальной конформации. Очень интересные примеры такого типа найдем в случаях β -D-ксилопиранозилхорида и фторида, наиболее устойчивыми конформациями которых являются (XXVIIa и б), причем все четыре заместителя в них находятся в аксиальных положениях^{33, 76—79}.



Известно, что 1,3-диаксиальное отталкивание двух ацетоксигрупп в ряду циклогексана оценивается в 2,0 ккал/моль⁸⁰. Несмотря на то, что в структуре (XXVIII) имеются два 1,3-диаксиальных отталкивания, такая конформация более устойчива.

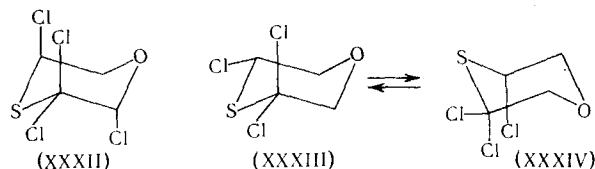
2. Фрагмент S—C—галоген

Отталкивание атомов серы и галогена достаточно велико для дестабилизации экваториальной конформации. В работах Калфа и Ромерса^{81, 82}, посвященных рентгеноструктурному анализу *транс*-2,3-дихлордитиана и *транс*-2,5-дибромдитиана, было найдено, что эти соединения имеют конформации (XXIXa) и (XXX) соответственно.



Данные по конформациям соединений такого типа в растворах немногочисленны. Изучение ИК-спектров и дипольных моментов⁷² *транс*-2,3-дихлор- и *транс*-2,5-дибромдитианов-1,4 показало, что эти соединения имеют те же конформации, что и в кристалле. В работах^{71, 72, 83} было показано, что *транс*-2,3-дихлороксатиан, а также *цис*-3,5-дихлор-, *транс*-

2,3,5-тетрахлор- и 3,3,5-трихлороксатианы имеют преимущественные конформации (XXIXб), (XXXI), (XXXII) и (XXXIII) соответственно.



Эти данные основаны на величинах вицинальных констант спин-спинового расщепления. Однако при сравнении соединений (XXXI), (XXXII) и (XXXIII) остается неясным, почему диаксиальное отталкивание атомов галоида дестабилизирует конформацию (XXXIV), хотя в то же время не проявляется для соединения (XXXI). Отметим также, что в ряде случаев величина J_{ee} была порядка 6—8 гц, что, возможно, указывает на существование подвижного равновесия, как например, (XXXIII \rightleftharpoons XXXIV).

3. Фрагмент O — C — OR

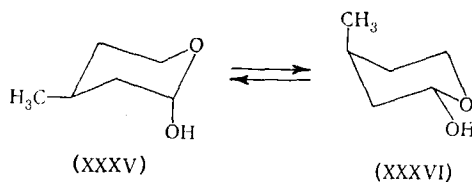
а. Оксипроизводные R=H

2-Окситетрагидропиран является циклотавтомером оксивалерианового альдегида и по данным ИК-спектров⁸⁴ существует в полуацетальной форме. Преобладание циклических полуацетальных форм для моносахаридов общеизвестно.

Как уже отмечалось выше, для 2-галондтетрагидропирана изменение полярности растворителя относительно мало сказывается на положении конформационного равновесия. Ситуация сильно изменяется в случае 2-оксипроизводных.

Переход от апротонных растворителей к воде значительно меняет положение конформационного равновесия, смещая его в сторону экваториального конформера. Это справедливо и для циклогексанола, у которых усредненная величина ΔG_{OH} в апротонных растворителях равна 0,54 ккал/моль, а в воде — 0,87 ккал/моль⁵¹. Стабилизация экваториальной конформации 2-оксипроизводных тетрагидропирана в воде может быть обусловлена как увеличением диэлектрической проницаемости среды, что уменьшает величину аномерного эффекта, так и сильной сольватацией гидроксильной группы, что увеличивает ее эффективный объем.

Действительно, Андерсон и Сепп⁸⁵ нашли, что переход от апротонных растворителей к воде резко изменяет картину конформационного равновесия для *транс*-2-окси-4-метилтетрагидропирана. В воде это соединение существует на 66% в экваториальной конформации, тогда как в четыреххлористом углероде преобладает конформация (XXXV) с аксиальной оксигруппой (60%):



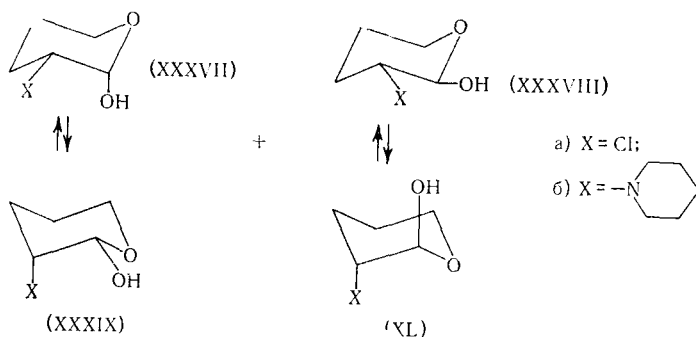
Пирсон и Рунквист методом ЯМР показали, что в неполярных растворителях доля аксиального изомера в 2-окситетрагидропиране составляет 77%⁸⁶. Эти данные подтверждаются методом ИК-спектроскопии. Так,

например, было найдено, что в 5%-ном растворе 2-окситетрагидропирана в четыреххлористом углероде преобладает конформация с аксиальным гидроксильным, причем ее доля увеличивается с дальнейшим разбавлением⁸⁵.

Интересно, что отчетливый аномерный эффект для 2-оксихромана наблюдался в работе⁸⁷ как в ацетонитриле, так и в четыреххлористом углероде, причем доля аксиального изомера не зависит от концентрации и составляет 80—85%.

С помощью спектров ЯМР было показано, что равновесная смесь 2,3-диокситетрагидропирана в CDCl_3 состоит на 30% из *цис*- и на 70% из *транс*-диэкваatorialного изомеров⁸⁸. По-видимому, решающий вклад в стабилизацию вносит внутримолекулярная водородная связь⁸⁹.

Продукт присоединения хлорноватистой кислоты к дигидропирану в ДМСО является смесью *цис*- и *транс*-изомеров с соотношением 37:63, при этом для *транс*-изомера $J_{2,3}$ равно 5,6 гц, что говорит о наличии в конформационном равновесии ($\text{XXXVIII} \rightleftharpoons \text{XLa}$) заметной доли диаксиального конформера (XLa)⁹⁰.



В случае 3-пиперидино-2-окситетрагидропирана равновесная смесь содержит 46% *цис*- ($\text{XXXVII} \rightleftharpoons \text{XXXIXб}$) и 54% *транс*-изомера ($\text{XXXVIIIб} \rightleftharpoons \text{XLб}$). $J_{2,3}$ для *транс*-изомера составляет 6,6 гц⁹¹, что также свидетельствует о преобладании диэкваatorialной конформации (XXXVIIIб).

Таким образом, в протонных растворителях у 2-оксипроизводных тетрагидропирана обычно более стабильна конформация с экваториальным расположением оксигруппы.

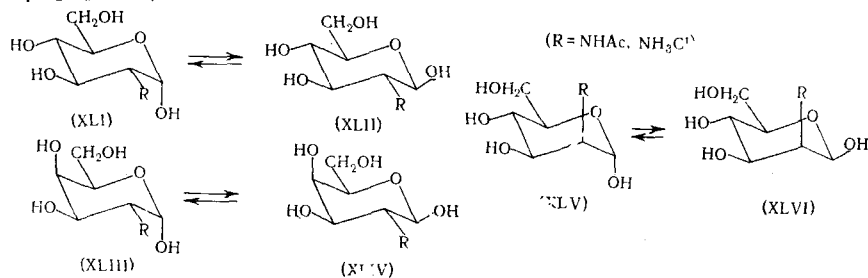
Конформация сахаров, их α -, β -аномеризация хорошо известны^{5, 33, 40, 48, 74, 92, 93}, и мы подробно на этом вопросе не останавливаемся.

Отметим только, что на величину аномерного эффекта в моносахаридах может влиять гораздо большее число факторов, чем в случае 2-окситетрагидропирана. Прежде всего, как в случае 2-окситетрагидропирана, на величину аномерного эффекта влияет природа растворителя. Так, равновесная смесь глюкозы в абсолютном метаноле содержит равные количества α - и β -форм это дает величину аномерного эффекта 0,9 ккал/моль⁹⁴, а в воде соотношение α - и β -форм равно 36:64^{48, 95}. В пиридиновом растворе маннозы в равновесной смеси содержится 85% α -формы⁹⁶ (вычисленный аномерный эффект составляет 1,15 ккал/моль⁹⁴). В неполярных растворителях величина эффекта увеличивается⁹⁴.

На примере альдопираноз было найдено, что конфигурация гидроксила при C(2) сильно влияет на величину аномерного эффекта⁴⁸. Энжиаал показал, что аномерный эффект у пираноз в случае отсутствия гидроксила при C(2) равен 0,85 ккал/моль, если гидроксил аксиальный,

то величина аномерного эффекта равна 1,0 ккал/моль (за исключением тех случаев, когда гидроксил при С(3) тоже аксиален), и, наконец, в случае экваториального гидроксила при С(2) аномерный эффект равен 0,55 ккал/моль (все величины аномерного эффекта были вычислены с учетом ΔG_{OH}).

С помощью поляриметрических данных и спектров ЯМР было показано, что замещение гидроксила при С(2) в серии *D*-глюко- и *D*-галактопираноз ацетамидной или аммонийной группами приводит к большей устойчивости α -форм (XLI, XLIII), а в случае *D*-маннозы стабилизируется β -форма (XLVI)^{97, 98}.



Таким образом, на конформационное равновесие окситетрагидропиранов оказывают влияние самые различные факторы: растворитель, внутримолекулярные водородные связи, специфическая сольватация, природа заместителя, соседнего с аномерным центром, и т. д.

б. Алкокситетрагидропираны

Алкокситетрагидропираны представляют собой очень удобные модели для исследования различных факторов, влияющих на аномерный эффект, в силу чего они являются, по-видимому, наиболее изученным объектом.

Полуколичественная оценка положения конформационного равновесия и величины аномерного эффекта для широкого круга 2-замещенных тетрагидропиранов была проведена в работах Зефилова и Шехтман^{54, 55}, и Пирсона и Рунквиста⁸⁶. Эти авторы показали, что для 2-алкокситетрагидропиранов, действительно, имеет место аномерный эффект, причем его величина несколько меняется с изменением полярности растворителя. Так, величина аномерного эффекта для серии 2-алкокситетрагидропиранов изменяется в пределах 1,3—2,8 ккал/моль в неполярных растворителях и 1,25—1,9 ккал/моль в ацетонитриле^{49, 54, 55}.

Электроотрицательность заместителя, безусловно, оказывает влияние на положение конформационного равновесия. Небольшое возрастание величины аномерного эффекта с увеличением электроотрицательности заместителя является, по-видимому, общей тенденцией. Однако количественная корреляция затрудняется из-за отсутствия надежных точных данных о положении конформационного равновесия для широкого набора заместителей. Пирсон и Рунквист⁸⁶ пытались скоррелировать величины свободной энергии для конформационного равновесия в ряду 2-алкокситетрагидропиранов с индуктивными константами σ^* Тафта для радикала в алкоксигруппе. Однако из-за грубой оценки положения конформационного равновесия полученная корреляция вряд ли сколько-нибудь надежна.

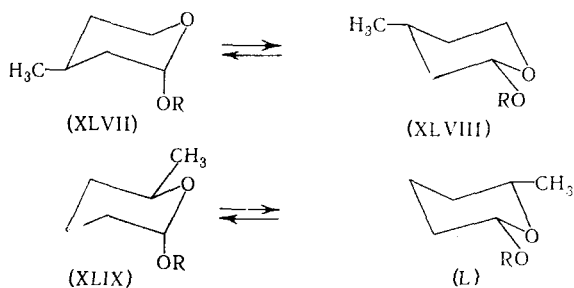
По данным^{7, 54, 55, 86, 99}, положение конформационного равновесия в 2-алкокситетрагидропиранах относительно мало чувствительно к объему радикала в алкоксигруппе.

Интересно здесь отметить данные работы¹⁰⁰. Взаимодействие α -фенола с дигидропираном приводит к получению двух соединений, которым

были приписаны структуры конформационных изомеров с аксиальной и экваториальной фенхилоксигруппой. Совершенно очевидно, что такое разделение конформеров является беспрецедентным, и, вероятно, в действительности авторы имели дело со структурными изомерами.

Природа растворителя довольно слабо сказывается на величине аномерного эффекта, хотя наблюдается определенная тенденция к увеличению содержания аксиального конформера с уменьшением полярности среды^{7, 47, 54, 85, 86, 101}.

Более строгие данные получили Андерсон и Сепп^{57, 101}, а также Илнел и Гиза⁵⁶ при изучении эпимеризации 2-алкокси-4-метил- (XLVII \rightleftharpoons XLVIII) и 2-алкокси-6-метилтетрагидропиранов (XLIX \rightleftharpoons L). При этом была найдена отчетливая зависимость величины аномерного эффекта от растворителя. Так, по данным^{56, 102}, ΔG для 2-метокси-4- и 6-метилтетрагидропиранов составляет соответственно 0,83 и 0,73 ккал/моль в четыреххлористом углероде (что соответствует 80 и 67% аномера XLVII), а в ацетонитриле — 0,42 и 0,35 ккал/моль [67 и 64% аномера (XLVII)]:



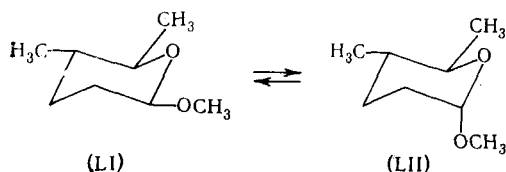
По данным⁸⁵, объем алкоксигруппы существенного влияния на положение конформационного равновесия не оказывает. Действительно, при переходе от метокси- к изобутоксигруппе доля *транс*-формы (XLVII) почти не меняется. Так, например, в ацетонитриле присутствует 65% (XLVII) у 2-метокси-4-метилтетрагидропирана и 70% у 2-изобутокси-4-метилтетрагидропирана.

Однако в работе⁵⁶ отмечено определенное и монотонное уменьшение доли аксиальных конформаций (XLVII) и (XLIX) с увеличением объема радикала в алкоксигруппе. Так, $\Delta G_{(CCl_4)}$ составляет 0,73, 0,64 и 0,5 ккал/моль для метокси-, изопропокси- и *трет.*-бутоксигрупп в 6-метил-2-алкокситетрагидропиранах.

Из данных, приведенных в работах^{56, 85, 101}, следует, что положение конформационного равновесия алкилированных 2-алкокситетрагидропиранов мало чувствительно к расположению алкильного заместителя в цикле. Так, у 2-метокси-4-метилтетрагидропирана в метаноле содержится 69%¹⁰¹ (67,3%⁵⁶) конформера (XLVII), а у 2-метокси-6-метилтетрагидропирана содержание аксиального изомера (XLIX) составляет в тех же условиях 70%¹⁰¹ (62,5%⁵⁶).

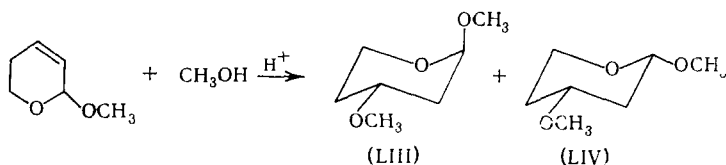
В работе Сеппа и Андресона¹⁰¹ было обращено внимание на то, что доля аксиальной формы для метилглюкозида больше, чем для метилксилозида и 2-метокситетрагидропирана. Это было объяснено тем, что присутствие двух объемистых групп в положениях С-5 и С-6 тетрагидропиранового кольца в экваториальном положении приводит к их стерическому отталкиванию, что может привести к небольшому уплощению тетрагидропиранового цикла и, как следствие, к увеличению расстояния между аксиальными заместителями при атомах С-6 и С-2, в силу чего уменьшается стерическое отталкивание заместителей при С-2. Этот эф-

фект был экспериментально подтвержден на примере изомерных 2-метокси-5,6-диметилтетрагидропиранов¹⁰¹. При этом было обнаружено, что эпимеризация 2-метокси-*транс*-5,6-диметилтетрагидропиранов приводит к равновесной смеси, в которой содержание изомера (LII) достигает 77%.

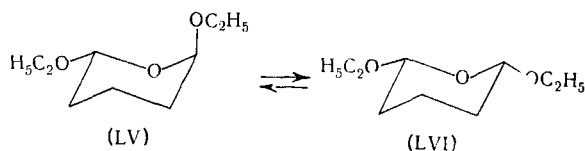


Отметим также, что отчетливый аномерный эффект наблюдался для тетрагидропиранилокси-¹⁰³, триметилсилилокси-⁵⁴, *трет.*-бутилперокси-¹⁰⁴ и алкилмеркаптоокситетрагидропиранов¹⁰³.

Как показали Свит и Браун¹⁰⁵, в результате присоединения метанола к 2-метокси-5,6-дигидро-2H-пирану образуется смесь 2,4-диметокситетрагидропиранов с соотношением *транс-цис*-изомеров 4:1. Поскольку реакцию проводили в кислой среде, то состав смеси, вероятно, определяется термодинамическим контролем. С помощью ЯМР спектров показано, что метоксигруппа при С-4 занимает экваториальное положение, а величина аномерного эффекта в метаноле составляет 1,4 ккал/моль. Разница в величинах аномерного эффекта у LIII и XLVII аномерный эффект последнего, по данным⁸⁵, в метаноле составляет 0,9 ккал/моль,— по мнению авторов, может служить хорошей иллюстрацией полярной природы аномерного эффекта¹⁰⁵.

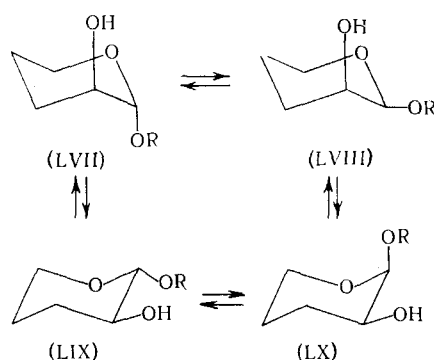


Аномерные эффекты 2,6-диэтокситетрагидропиранов (LV \rightleftharpoons LVI) и 2-этокси-4- (или 6)-метилтетрагидропиранов почти одинаковы по величинам^{56, 106}, если учесть, что *транс*-изомер (LV) является *d, l*-парой, и поэтому ΔG увеличивается на величину $RT \ln 2 = 0,41$ ккал/моль.

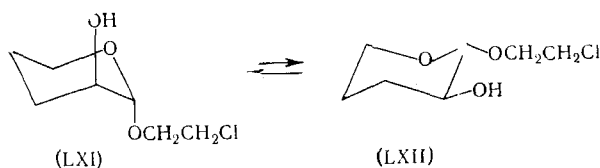


Найдено также, что с увеличением полярности растворителя равновесие (LV \rightleftharpoons LVI) сдвигается в сторону *цис*-изомера. Так, ΔG равновесия (LV \rightleftharpoons LVI) составляет 1,16; 0,76 и 0,89 ккал/моль в CCl₄, ацетонитриле и этаноле соответственно⁵⁶.

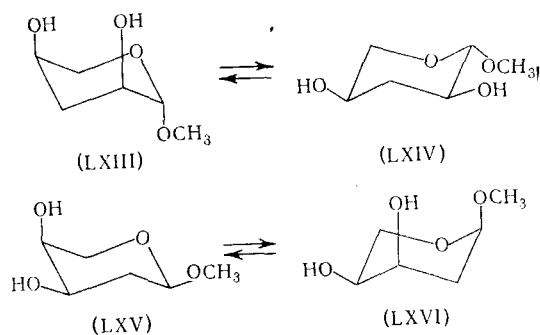
Данные о конформациях 2,3-диалкокситетрагидропиранов в литературе отсутствуют, однако 2-алкокси-3-окситетрагидропираны были изучены несколькими авторами. Хотя данные ЯМР в работах^{107, 108} несколько разноречивы, однако преобладание *транс*-диаксиальной формы (LVII) и существование аномерного эффекта в этих соединениях не вызывает сомнений, причем объем алкоксигруппы почти не влияет на положение конформационного равновесия¹⁰⁸.



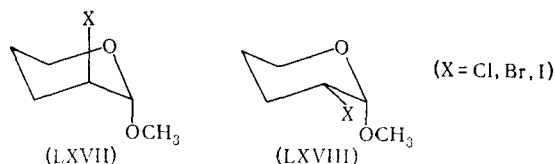
По данным работы⁸⁸, *транс*-изомер 2-(β -хлорэтокс)-3-окситетрагидропирана имеет в CDCl_3 $J_{3,2}$ 5 гц, что также говорит о значительной доле диаксиальной конформации (LXI):



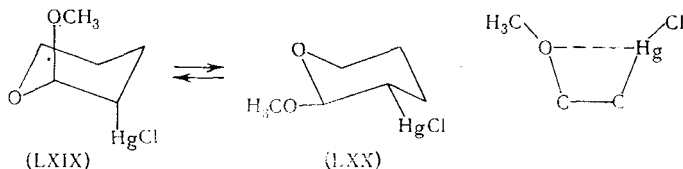
Лемье и Павье¹⁰⁹ обнаружили, что природа растворителя оказывается главным фактором, определяющим конформации метил-3-дезоксид- β -*L*-эритропентапиранозидов и метил-2-дезоксид-*L*-эритропентапиранозидов. В D_2O соединения существуют в конформациях (LXIV) и (LXV), а в CDCl_3 — в конформациях (LXIII) и (LXVI) соответственно, причем данные по ЯМР хорошо коррелируются с величинами удельного вращения.



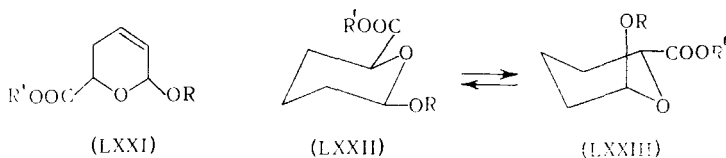
При галоидметоксилировании дигидропирана получают смесь 2-метокси-3-галоидтетрагидропиранов. По данным⁴³, *транс*-изомер существует в диаксиальной (LXVII), а *цис*-изомер — в экваториально-аксиальной (LXVIII) конформациях. Отмечается, что иодметоксилирование приводит к образованию 100% (LXVII), в то время как хлорметоксилирование дает 75% (LXVII) и 25% (LXVIII).



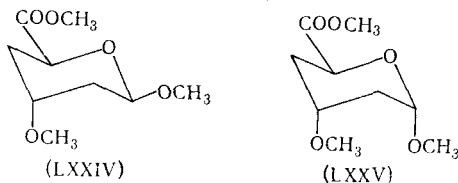
Большой интерес представляет изучение конформационного равновесия *транс*-3-хлормеркур-2-метокситетрагидропирана. В силу того, что ΔG_{HgCl} практически равно 0 (по данным⁵² для HgOCOCH_3 -группы, ΔG составляет $0,00 \pm 0,09$ ккал/моль), а также вследствие аномерного эффекта метоксигруппы преобладающей должна быть конформация (LXIX). Однако, по данным Зефирова и Шехтман⁵⁵, устойчивой является диэкваториальная конформация (LXX). Это явление было объяснено наличием дополнительного эффекта координационного взаимодействия атома кислорода метоксигруппы и атома ртути, который и стабилизирует диэкваториальную конформацию (LXX). Величина этого эффекта составляет $0,95$ ккал/моль с учетом ΔG_{OCH_3} .



С помощью ЯМР-спектров Δ^3 -дигидропиранов (LXXI), полученных диеновой конденсацией 1-алкоксидиенов-1,3 с карбонилсодержащими соединениями, и соответствующих тетрагидропиранов, было установлено, что изомеры, имеющие меньшие времена удерживания при ГЖХ, являются более чем на 90% *транс-а, е*-изомерами с аксиально расположенной алкоксигруппой, а изомеры с большими временами удерживания не менее, чем на 90% *цис-е, е*-изомеры^{110, 111}. Эпимеризация в присутствии BF_3 приводит к переходу *цис*-изомеров (LXXII) в *транс*-изомеры (LXXIII).



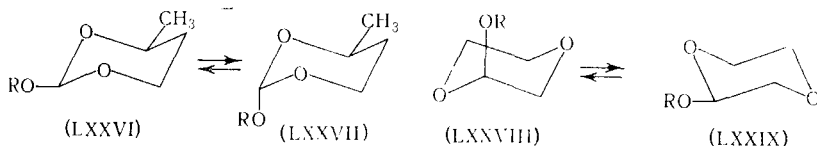
Интересно, что в случае 2,4-диметокси-6-карбометокситетрагидропирана в аномерной паре рибо- (LXXV) и арабино-изомеров (LXXIV) более устойчива рибоконфигурация, несмотря на 1,3-диаксиальное расположение метоксигрупп¹¹²:



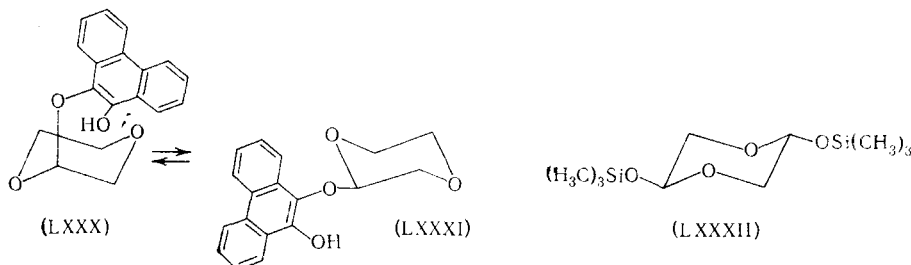
в. Алкоксипроизводные насыщенных шестичленных гетероциклов с двумя гетероатомами

Отчетливый аномерный эффект для 2-алкокси-1,3-диоксанов обнаружили Илнел и Гиза^{10, 56}. Эпимеризация 4-метил-2-метокси(этоксидиоксана-1,3 (LXXVI \rightleftharpoons LXXVII) приводит к преобладанию *цис*-изомера (LXXVII), причем ΔG_{OR} в CCl_4 составляет $0,35$ ккал/моль. Отметим, что для 2-метилдиоксана-1,3 ΔG_{CH_3} составляет $3,6$ — $4,1$ ккал/моль, что гораздо больше наблюдаемой $\Delta G_{\text{CH}_3} = 1,7$ ккал/моль для метилциклогексана⁵¹.

Зефилов и Федоровская методом ЯМР показали, что аномерный эффект справедлив для 2-алкоксидиоксанов-1,4^{63, 113}. Однако в противоположность 2-алкоситетрагидропиранам^{7, 54, 55, 86, 99} конформационное равновесие для 2-алкоксидиоксанов-1,4 (LXXVIII \rightleftharpoons LXXIX) более чувствительно к объему заместителя в алкоксигруппе. Так, при переходе от метокси- к *трет.*-бутоксигруппе в положении 2 содержание (LXXIX) увеличивается \sim на 25%⁶³.



Аналогичные данные получены для 2-фенантрилоксидиоксана-1,4, где стерический эффект преобладает над полярным, вследствие чего конформационное равновесие смещено в сторону экваториального изомера (LXXXI)¹¹⁴:

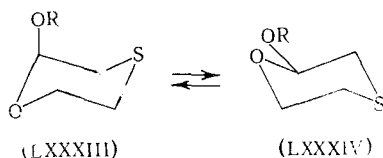


Общее объяснение этому явлению может быть дано на основе «эффекта хоккейных клюшек» (см. ниже).

Интересно, что в спектре ЯМР 2,5-бис-(триметилсилилокси)диоксана-1,4 J_{ax} составляет 6,0 гц, а $J_{\text{bx}} = 2,4$ гц (в CCl_4), в силу чего для этого соединения была принята диэкваториальная конформация (LXXXII)¹¹⁵. Для 2-*трет.*-бутоксидиоксана $J_{\text{ax}} + J_{\text{bx}}$ равно 8,4 гц⁶², и процент диаксиальной конформации в обоих случаях составляет $\sim 45\%$.

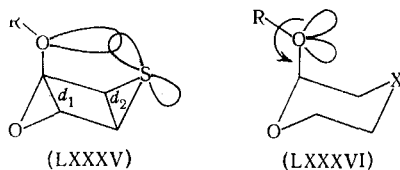
Другой особенностью алкоксидиоксанов-1,4 является обратное по сравнению с производными тетрагидропирана^{7, 47, 54, 85, 86, 101} влияние растворителя на положение конформационного равновесия. Доля аксиального конформера для 2-алкоксидиоксанов-1,4 несколько увеличивается при переходе от CCl_4 к ацетонитрилу, что возможно, обусловлено тонкими эффектами сольватации атома кислорода в положении 4⁶³.

Как уже отмечалось, введение второго гетероатома при переходе от 2-алкоситетрагидропиранов к 2-алкоксидиоксанам качественно не очень сильно влияет на конформационное поведение. Однако, как показано в работах Фостера и сотр.¹¹⁶, и Зефилова и др.^{113, 117}, ситуация резко изменяется при переходе к 2-алкоксиоксатианам. Так, для 2-метокси- и 2-бутоксидиоксатианов в конформационном равновесии находится, по крайней мере, 50% экваториальной конформации (LXXXIV):



Строгая интерпретация этого явления затруднительна из-за отсутствия экспериментальных данных по конформационному анализу других аналогичных гетероциклических систем. Однако очевидно, что дестабилизацию аксиальной конформации нельзя объяснить просто диполь-дипольным отталкиванием гетероатома в положении 4 и заместителя, ибо такое отталкивание должно сильнее проявляться для производных 1,4-диоксана, чем у 1,4-оксатиаана.

Общее объяснение этого явления, по-видимому, можно дать на основании эффекта «хоккейных клюшек»¹¹⁸. В частности, для фрагмента $R-O-C-C-S$ может наблюдаться перекрывание орбитали атома кислорода (p или sp^3) и орбитали атома серы (p - или sp^3 -гибридной), как показано на схеме (LXXXV). Поскольку эти орбитали заселены 4 электронами, такое перекрывание должно приводить к отталкиванию. Очевидно, что такое отталкивание зависит от геометрии молекулы и, в частности, от сравнительных величин расстояний d_1 и d_2 , а также от природы атомов, имеющих неподеленные электронные пары. Для более детального изучения этого явления необходимо накопление экспериментального материала.

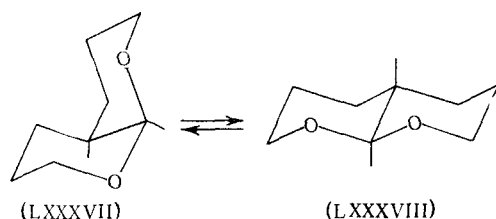


Отметим, однако, что привлечение эффекта «хоккейных клюшек» позволяет дать приемлемое объяснение выше отмеченной большей чувствительности конформационного равновесия к объему заместителей в алкоксигруппе в ряду 1,4-диоксана по сравнению с алкокситетрагидропиранами. Действительно, наиболее устойчивой ротамерной конформацией аксиальной алкоксигруппы является такая (LXXXVI), в которой радикал R направлен вне цикла, и, следовательно, орбитали атома кислорода, имеющие неподеленные пары электронов, направлены внутрь цикла. Отсюда появляется возможность для отталкивания атома O_4 и атома кислорода алкоксигруппы в силу эффекта «хоккейных клюшек». Однако если R имеет малый объем, то группа OR имеет возможность принять более благоприятную ротамерную конформацию, уменьшающую такое отталкивание. В случае объемистого R , как, например, $(CH_3)_3C$, подвижность группы OR существенно ограничена, и наблюдающаяся ориентация OR по отношению к O_4 приводит к отталкиванию, частично дестабилизирующему аксиальную конформацию (LXXXVI).

г. Конденсированные насыщенные системы

Для 3-алкокси-4-окса-5 α -холестанов и 3-метокси-4-окса-5 α -эстранов, как было найдено в работах^{119, 120}, более устойчива аксиальная форма. Таким образом, аномерный эффект отчетливо проявляется для группировки $O-C-O-C$, являющейся фрагментом полифункциональных конденсированных систем.

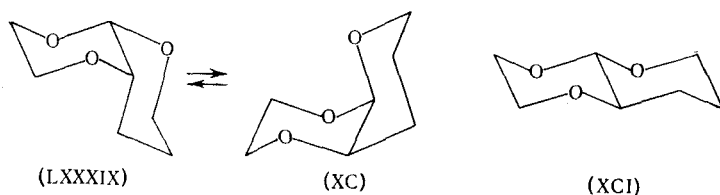
Методом ЯМР Дескоттс и др.¹²¹ показали, что эполимеризация диокса-1,8-декагидронафталина приводит к равновесию 57% *цис*-формы (LXXXVII) и 43% *транс*-формы (LXXXVIII), что резко отличается от поведения декалина¹²²:



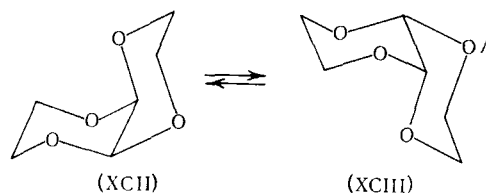
Относительная стабилизация *цис*-изомера объясняется аномерным эффектом, поскольку фрагмент $O-C-O-C$ в данном соединении у (LXXXVII) аналогичен наблюдаемому $O-C-O-R$ для аксиальной конформации 2-алкокситетрагидропирана, а величина аномерного эффекта в данном случае такого же порядка (1,4 ккал/моль¹²¹), как и для простых 2-алкокситетрагидропиранов^{84, 101}.

Свит и Браун⁸⁸ получили *цис*-(LXXXIX \rightleftharpoons XC) и *транс*-(XCI)-изомеры тетрагидропиран-[2,3-*в*]-1,4-диоксана, структура которых была доказана с помощью спектров ЯМР. К сожалению, кислотную эпимеризацию авторы не изучали, однако можно с уверенностью сказать, что в данном случае более устойчивым вследствие аномерного эффекта должен быть *цис*-изомер (XC).

Первоначально 1,4,5,8-нафтодиоксану на основании рентгеноструктурных данных его комплекса с хлористой ртутью приписывали *транс*-конфигурацию¹²³. Однако с помощью низкотемпературной ЯМР спектроскопии было найдено, что соединение обладает *цис*-конфигурацией; последняя более устойчива в силу аномерного эффекта.



Это соединение существует в двух быстро превращающихся эквивалентных конформациях (XCII \rightleftharpoons XCIII) с $\Delta G^\circ = -11,5$ ккал/моль¹²⁴⁻¹²⁵:

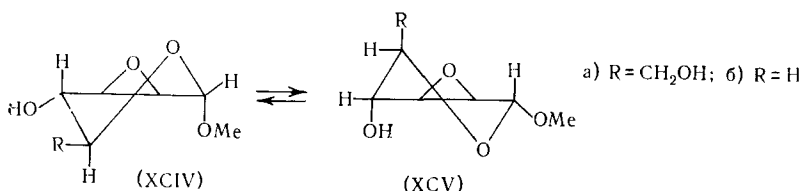


д. Алкилпиранозиды

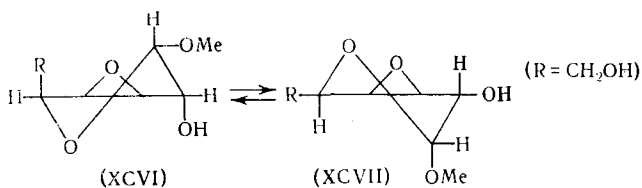
Во введении мы уже упоминали, что предпочтительная аксиальная ориентация полярных агликонов в ряду сахаров была показана на многочисленных примерах^{36, 37, 40-42 67}. Лемье⁵ обнаружил, что в равновесии метил-2,3,4,6-тетра-*О*-метил- α - и β -глюкопиранозидов в метанольном растворе наблюдается соотношение α - и β -аномеров, равное 3:1. Внутримолекулярная перегруппировка триацетата метил- β -*D*-глюкопиранозиды, катализируемая трехфтористым бором и четыреххлористым титаном, приводила к 90%-ному выходу α -аномера с аксиальной метоксигруппой¹²⁷.

Метилпиранозиды имеют приблизительно такой же процент аксиального изомера в конформационном равновесии (70%)¹⁰¹ и близкую величину аномерного эффекта (1,2 ккал/моль⁴⁰), что и аналогичные 2-алкокситетрагидропираны. Наличие многочисленных функциональных группировок у алкилпиранозидов позволило широко изучать различные факторы, влияющие на положение конформационного равновесия. Поскольку работ, посвященных этому вопросу, было проделано очень много и данные большинства из них вошли в обзорные статьи^{5, 33, 48, 50, 101, 128}, мы не останавливаемся на этом вопросе. Отметим лишь, что аномерный эффект был найден также у полиацетиленовых спиртов глюкозидов¹²⁹.

Отмечалось, что в ряде случаев аномерный эффект делает устойчивыми конформеры с аксиальной алкоксигруппой для 2,3- и 3,4-ангидро-глюкопиранозидов¹³⁰⁻¹³⁴. Так, например, в случае конформационного равновесия метил-2,3-ангидро- α -D-манно- и, что особенно интересно, -ликсопиранозидов устойчивыми конформациями являются (XCIVa и б) соот-



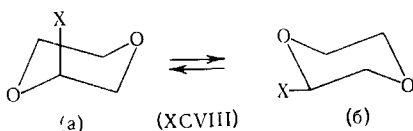
ветственно, а в случае метил-3,4-ангидро- α -D-галактопиранозиды устойчива конформация (XCVII):



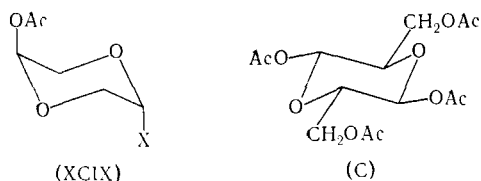
е. Ацетоксипроизводные

Как показали Андерсон и Сепп^{47, 7, 85} и Зефилов, Шехтман⁵⁴, 2-ацетокситетрагидропиран и его алкильные производные имеют почти одинаковую величину аномерного эффекта и близкое содержание аксиальной формы (85—90%), причем доля аксиального изомера в равновесной смеси уменьшается с увеличением полярности растворителя.

Разница в электроотрицательностях ацетокси- и метоксигрупп сильнее сказывается на положении конформационного равновесия 2-алкокси-1,4-диоксана. По данным Зефилова и Федоровской⁶³, XCVIII в CCl₄ на 68% представляет собой XCVIIIa, если X = OCH₃, и на 95% XCVIIIa, если X = OAc.



транс-2,5-Диацетокси-1,4-диоксан, по данным ЯМР, практически целиком является диаксиальным конформером (XCIX; X = OAc)¹³⁵.

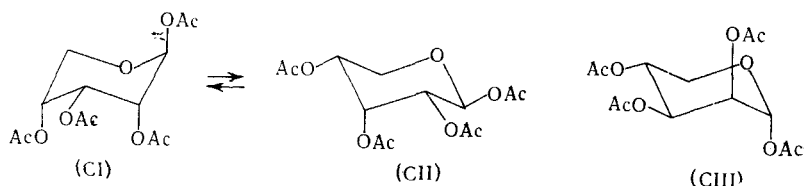


В то же время для *транс*-2,5-диацетокси-3,6-диацетоксиметилдиоксана-1,4 устойчивой является тетраэквадриальная конформация (C) ¹³⁵.

На основании результатов аномеризации и конформационного равновесия ацетатов пираноз Лемье ⁵ рассчитал, что величина аномерного эффекта для гексоз составляет 1,5 ккал/моль, а для пентоз — 1,3 ккал/моль. Разница в приведенных значениях обусловлена, вероятно, электроотрицательностью заместителей при С-5 и, в частности индуктивным эффектом кислородного атома при С-6.

Увеличенное содержание аксиального изомера в пентаацетате глюкозы (88%) по сравнению с тетраацетатом ксилозы (78,5%) и 2-ацетокситетрагидропираном (75%) Андерсон и Сепп ¹⁰¹ приписывают не только полярному эффекту оксиметильной группы при С(6), но и взаимодействию ацетоксигрупп при С(3) и С(4).

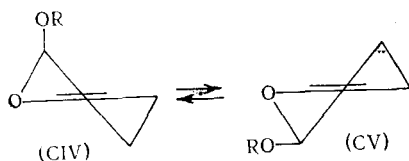
В работе ¹³⁶ было найдено, что для тетраацетата β -D-рибопиранозы существует конформационное равновесие (CI \rightleftharpoons CII), которое сдвинуто в сторону *транс*-аксиального конформера (CII) за счет аномерного эффекта. Тетраацетат α -D-ликопиранозы существует в конформации (CIII) на 98% ¹³⁸.



ж. Алкоксипроизводные бенздигидро- и дигидропиранов

Для ненасыщенных и конденсированных производных тетрагидропирана с $\Delta^{5,6}$ -двойной связью предпочтительной является конформация полукресла. Учитывая, что ΔG_R при переходе от производных циклогексана к производным циклогексена уменьшается ¹³⁷ следовало ожидать, что в ряду дигидропирановых производных будет наблюдаться отчетливый аномерный эффект.

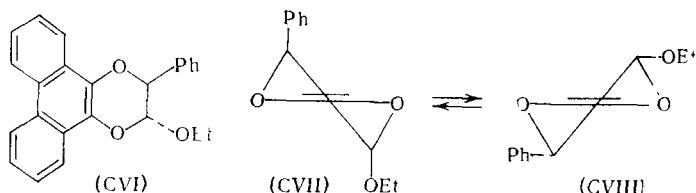
Действительно, как было найдено Зефириным и Шехтман ^{54, 87}, для 2-алкокси-3,4-дигидропиранов преимущественной является аксиальная конформация (CIV).



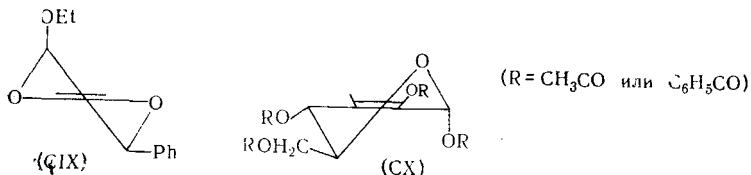
Методом ЯМР аномерный эффект был показан для 2-алкоксипроизводных хромана ^{86, 139, 140}, 5,6-бензохромана ¹³⁹, фенантро-1,4-диоксена ¹¹⁴.

Как нашли Фунт и Фэрид ¹¹⁴, для *транс*-2-фенил-3-этоксифенантродиоксена-1,4 (CVI) наблюдается подвижное равновесие со значительной

долей диаксиального конформера (CVII). Несомненно, такое положение конформационного равновесия связано со значительным уменьшением величины ΔG_{Ph} при переходе от производных тетрагидропирана к производным дигидропирана. *Цис*-изомер существует в конформации с аксиальной этоксигруппой (CIX).



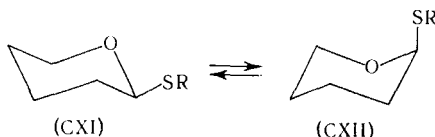
Ферриер и Санкей¹⁴¹ методом ЯМР показали, что в эфирах 2,3-дегидро-3-дезоксильдоз (CX) аллильные эфирные группы (по отношению к двойной связи) занимают предпочтительно квази-аксиальное положение, а величины аномерного эффекта для ацетоксигрупп и бензоилоксигрупп составляли соответственно 0,8 и 1,3 ккал/моль:



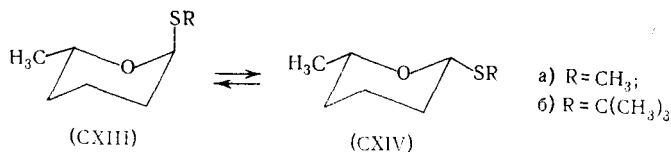
4. Фрагмент О — С — S

а. Алкилтиопроизводные кислородсодержащих гетероциклов

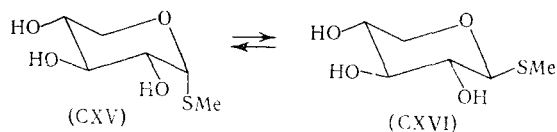
На основании полуколичественных данных ЯМР было показано, что 2-фенилтио- и 2-этилтиотетрагидропираны обладают аномерным эффектом, хотя выражен он значительно слабее, чем в случае алкоксипроизводных⁵⁴. Например, у 2-этилтиотетрагидропирана в равновесии присутствует (в CCl₄) 65% аксиального изомера (CXII).



Эта величина удовлетворительно согласуется с данными по эпимеризации 2-метилтио- и 2-*трет*-бутилтио-6-метилтетрагидропиранов⁵⁶. Для обоих соединений доля аксиального *транс*-изомера (CIII) составляет ~65%. Однако в ацетонитриле равновесие (CXIII \rightleftharpoons CXIV) сдвигается в сторону экваториального эпимера, причем ΔG для случая (а) составляет —0,08, а в случае (б) — 0,12 ккал/моль.



Эпимеризация метил-1-дезоксиг-1-меркапто- β -D-рибопиранозида приводит к смеси 18,5% α - (CXV) и 7,4% β - (CXVI) эпимеров и, таким образом, свидетельствует в пользу существования аномерного эффекта. Однако эти данные не очень строги, так как в смеси находится значительная доля фуранозидных форм¹⁴².



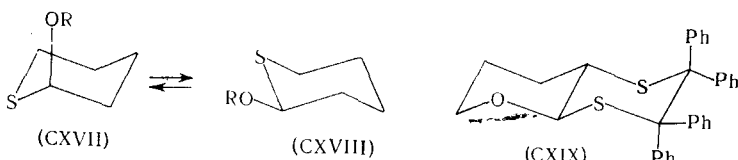
По данным¹¹⁴, для 2-этилтиофенантродиксена-1,4 также наблюдается аномерный эффект, причем в равновесии находится ~60% аксиальной конформации.

Из приведенного материала видно, что взаимодействие диполей атомов кислорода и серы достаточно велико для дестабилизации экваториальной конформации.

б. Алкокситетрагидротиопираны

Поскольку аномерный эффект справедлив для 2-алкилтиозамещенных производных тетрагидропирана, очевидно, что он должен иметь место и в случае алкоксипроизводных шестичленных серусодержащих гетероциклов.

Как было показано в работах Зефирова и др.^{117, 143}, аномерный эффект отчетливо наблюдается для 2-алкокситетрагидротиопиранов (CXVII \rightleftharpoons CXVIII):



Так, по данным ЯМР-спектров, в равновесии для 2-метокси- и 2-n-бутокситетрагидротиопиранов находится, по крайней мере, 90% изомера с конформацией (CXVII), а влияние растворителей на конформационное равновесие совпадает с наблюдаемым для 2-алкокситетрагидропиранов^{54, 55}.

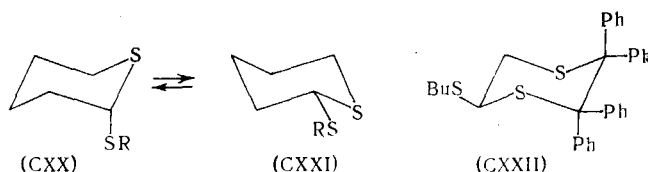
Отчетливое преобладание аксиальной конформации алкоксипроизводных найдено для 2-этокси- и 2-бутоксиг-5,5,6,6-тетрафенилдитианов-1,4¹⁴⁴. Реакция тиобензофенона с дигидропираном приводит к образованию *транс*-3,3,4,4-тетрафенил-7-окса-2,5-дителибицикло-[4,4,0]-декана (CXIX), строение которого было доказано с помощью ЯМР-спектроскопии^{144, 145}. В связи с этим большой интерес представляет получение *цис*-изомера, а также изучение эпимеризации.

Интересно, что по данным ЯМР-спектров, приведенным в работе¹⁴⁶, аномерный эффект имеет место в случае 2-окситетрагидротиопирана в дейтерохлороформе.

5. Фрагмент S — C — S

Как было указано в работе¹¹⁷, для алкилтиотетрагидротиопиранов (CXX \rightleftharpoons CXXI) наблюдается отчетливый аномерный эффект. Величина его была оценена в 0,7 ккал/моль (CCl₄) и 0,5 ккал/моль (CH₃CN). Од-

нако, по данным ЯМР-спектроскопии, 2,2,3,3-тетрафенил-5-бутилтиодитиан-1,4 существует преимущественно в экваториальной конформации (СХХII) ¹⁴⁴. По-видимому, это связано с сильным 1,3-оталкиванием фенильной и бултиогрупп, преобладающим над аномерным эффектом.

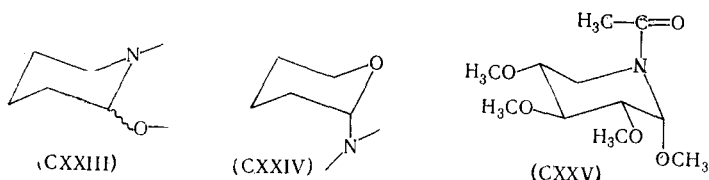


6. Фрагмент N — C — O

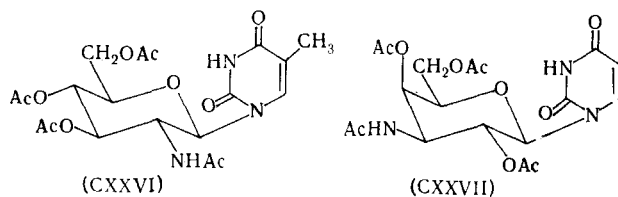
Фрагмент N—C—O с аминным атомом азота можно представить себе в двух вариантах (СХХIII) и (СХХIV). Кроме того, в силу разнообразия азотистых функциональных групп конформационное равновесие соединений типа (СХХIV), очевидно, будет зависеть от вида азотистой группировки.

Данные по соединениям типа (СХХIII) чрезвычайно немногочисленны ^{147–149}. Так, метил-[2,3,4-О-метил-N-ацетил- α -D-ксилопиперидиноза] находится преимущественно в форме (СХХV) ¹⁴⁷. Возможно, однако, что этот эффект обусловлен чисто стерическими факторами (о конформации 2-замещенных N-ацетилпиперидинов см. ниже).

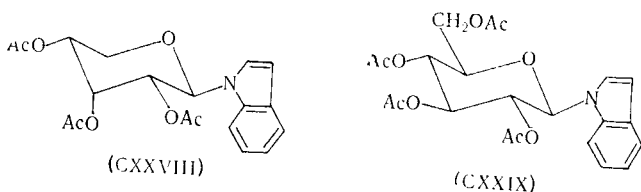
Соединения типа (СХХIV) с аминной функцией довольно хорошо изучены, однако данные по конформационному равновесию таких систем немногочисленны.



На довольно большом числе примеров было показано, что заместители с sp^2 -гибридным атомом азота не проявляют аномерного эффекта. Так, для 1-[2-ацетидамо-3,4,6-три-О-ацетил-дезоксид- β -D-глюкопиранозил]-тимина ¹⁵⁰ и 1-[3-ацетидамо-2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид- β -D-галактопиранозил]-урацила ¹⁵¹, по данным эпитеризации, более устойчивы экваториальные конформеры (СХХVI) и (СХХVII) соответственно.

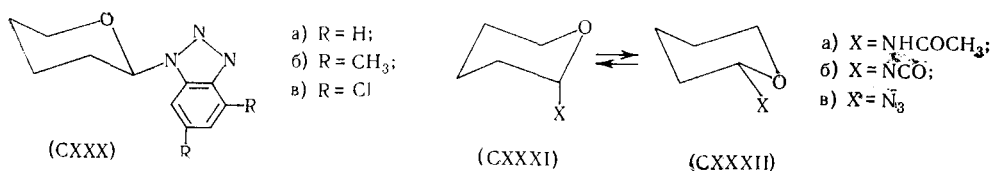


При изучении аналогов нуклеозидов Кушлей и др. ¹⁵² обнаружили, что N-индольный заместитель при С (1') пиранозного цикла также занимает экваториальное положение, как, например, в СХХVIII и СХХIX:



Аналогично для бензтриазиолитетрагидроурипиранов устойчивой является экваториальная конформация (CXXX)¹⁵³.

Полуколичественная оценка положения конформационного равновесия 2-ацетаминотетрагидропирана показывает¹⁰⁴, что в равновесии (CXXXI \rightleftharpoons CXXXII) находится, по крайней мере, 85% конформации (CXXXIIa).

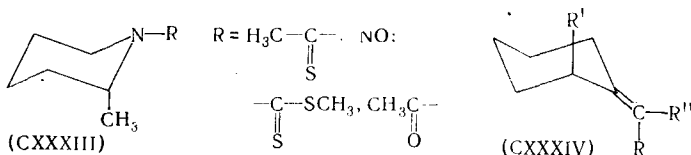


Однако ситуация резко меняется при переходе к 2-замещенным производным тетрагидропирана с линейными функциональными группами, содержащими азот в *sp*-гибридном состоянии. Так, Зефилов и Шехтман¹⁰⁴ методом ЯМР показали, что в конформационном равновесии 2-азидотетрагидропирана и 2-тетрагидропиранилизоцианата преобладающими являются аксиальные конформации (CXXXIб) и (CXXXIIв) соответственно, причем доля аксиальных изомеров находится в пределах 70—80%. Интересно, что при переходе от ацетонитрила к CCl₄ доля аксиальной конформации в случае 2-азидотетрагидропирана уменьшается.

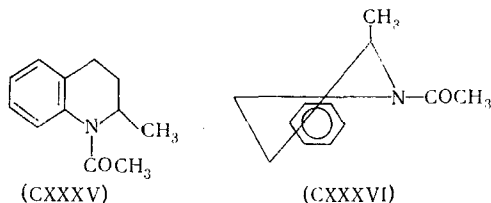
7. Фрагменты O — C — C, S — C — C и N — C — C

Разнообразие функциональных группировок, включающих атом углерода, делает необходимым рассмотрение конформационного поведения соединений в зависимости от типа гибридизации атома углерода. Исходя из рассмотрения объема и электроотрицательности функциональных группировок с тетраэдрическим атомом углерода, следует ожидать отсутствия аномерного эффекта для соединений с простыми алкильными группами. Это положение находит свое экспериментальное подтверждение^{154, 155}. Возможно, что аномалий следует ожидать для сильных электроноакцепторных групп типа CF₃ и CCl₃, однако экспериментальные данные по этому вопросу отсутствуют.

Очень интересное явление было обнаружено в работах Паульсена и др.^{147, 156, 157}, обнаруживших, что 2-метильная группа в N-тиоацетил-, N-син-нитрозо-, N-метилмеркаптотиокарбонил- и N-ацетилпиперидинах занимает аксиальное положение (CXXXIII). По всей вероятности, это явление связано не с полярным, а с пространственным эффектом. Действительно, циклический атом азота во всех соединениях является тригональным, что создает сильное стерическое отталкивание между заместителями у атома азота и 2-экваториальной метильной группой.

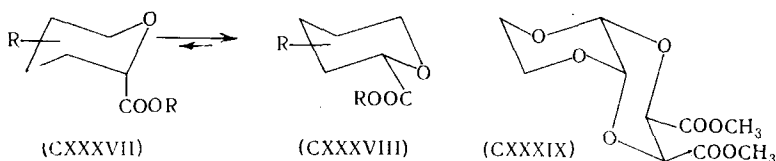


Укажем, что аналогичный эффект найден для циклогексанов с *экзо*-циклической двойной связью. Так, для соединений типа (CXXXIV) при $R=R'=\text{CH}_3$ в равновесной смеси находится 85% аксиальной конформации (CXXXIV) ^{158, 159}.



По данным работы ¹⁵⁵, для N-ацетилтетрагидрохинальдина (CXXXV) метильная группа имеет аксиальную конформацию (CXXXV).

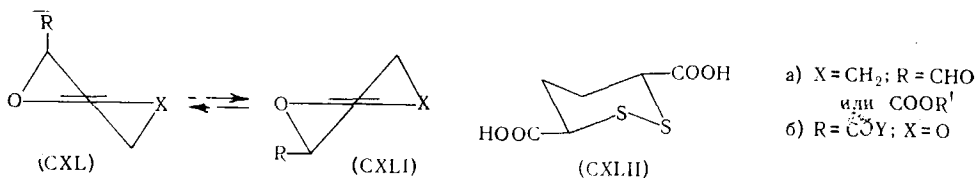
Имеющиеся литературные данные свидетельствуют об отсутствии аномерного эффекта и для функциональных групп с sp^2 -гибридным атомом углерода. Так, по данным эпимеризации алкилзамещенных 2-карбометокситетрагидропиранов (CXXXVII—CXXXVIII) ΔG COOCH_3 -групп составляет 1,62 ккал/моль ¹⁶⁰.



Основываясь на данных ЯМР, Брамлей и сотр. ¹⁶¹ показали, что 2,3-дикарбометокси-1,4,5,8-тетраоксадекалин имеет *цис*-сочленение циклонов с диэкваториальным расположением карбометоксигрупп (CXXXIX).

Преимущественное экваториальное положение карбометоксигрупп было найдено и для изомерных 2-алкокси-6-карбометокситетрагидропиранов ^{110, 112}.

Методом ЯМР было определено, что конформационное равновесие 2-формил- и 2-карбометоксидигидропиранов сдвинуто в сторону экваториальной формы (CXLIa) ^{137, 162}.



Отсутствие аномерного эффекта у *транс*-1,2-дитиан-3,6-дикарбоновой кислоты (CXLI.II) было показано с помощью рентгеноструктурного анализа ¹⁶³.

Однако изучение конформационного равновесия для производных бенздиоксан-1,4-карбоновой-2 кислоты и ее производных привело к очень интересным результатам. Как было показано в работах ^{162, 164}, доля аксиальной конформации (CXLI6) для производных бенздиоксан-1,4-карбоновой-2 кислоты составляет 70%. Конформация в данном случае определяется, по-видимому, либо диполь-дипольным притяжением гетероатома в положении 4 и функциональной группы в положении 2, либо обратным эффектом «хоккейных клюшек», когда перекрывание *p*-орбитали атома углерода карбометоксигруппы и орбитали атома кислорода в положении 4, имеющему неподеленную пару электронов, приводит к стабилизации аксиальной конформации.

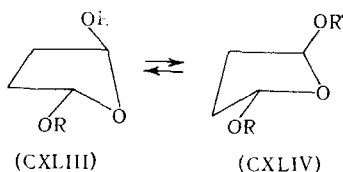
В заключение отметим, что данные по функциональным группам с *sp*-гибридным атомом углерода отсутствуют, поэтому следовало бы приветствовать экспериментальное изучение этого вопроса.

IV. АНОМЕРНЫЙ ЭФФЕКТ В АЦИКЛИЧЕСКИХ И НЕШЕСТИЧЛЕННЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ СТРУКТУРАХ

Совершенно очевидно, что аномерный эффект должен быть справедливым и для других типов структур, содержащих фрагмент X—C—Y.

В случае циклических структур взаимодействие такого типа должно приводить к стабилизации *гош*-конформации. Экспериментальные данные показали, что ацетали существуют преимущественно в конформации *гош-гош* ¹⁶⁵, а хлорметиловый эфир — в *гош*-конформации ¹⁶⁶. Известно также, что полиформальдегид, в отличие от полиэтилена, образует спиралевидные цепи ^{56, 167}.

Четкий аномерный эффект был найден в 2,5-диметокситетрагидрофуране ¹⁰⁶. Эпимеризация в бензоле приводит к равновесной смеси, в которой присутствует 63% *транс*-изомера (CXLIИ). Увеличение полярности растворителя сдвигает равновесие в сторону *цис*-изомера (CXLIV).

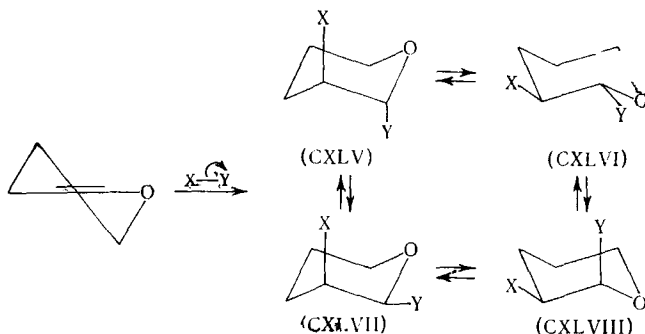


Аналогичная картина была найдена для 2-замещенных 1,3-диоксоланов ¹⁶⁸. Очевидно, что этот эффект будет справедлив и для других нешестиленных циклов.

V. АНОМЕРНЫЙ ЭФФЕКТ КАК ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ СТЕРЕОХИМИЧЕСКОЕ ПРОТЕКАНИЕ РЕАКЦИИ

Если реакция подчиняется термодинамическому контролю, то очевидно, что аномерный эффект будет одним из факторов, определяющих конфигурацию получающихся продуктов. Это уже было показано на примерах эпимеризации. Однако сказанное справедливо и для некоторых других типов реакций. Так, в частности, можно ожидать, что реакция электрофильного присоединения по двойной связи Δ^2 -дигидропиранов в условиях термодинамического контроля будет приводить к заметному количеству продукта *цис*-конфигурации. Если принять, что присоединение осуществляется по механизму *транс*-присоединения через промежуточное образование оксиевого иона (альтернативное рассмотрение см.

в ¹⁶⁹), то образующийся продукт существует в двух конформациях (CXLV) и (CXLVI). Эпимеризация в этом случае приводит к *цис*-изомеру, который существует в конформациях (CXLVII) и (CXLVIII). Очевидно, что при отсутствии сильного 1,2-отталкивания между заместителями X и Y, стабилизирующего конформацию (CXLV), наиболее устойчивой должна быть конформация (CXLVIII).



И действительно, как было показано в ^{43, 170}, галоидирование дигидропирана приводит к смеси *цис*- и *транс*-изомеров, как обсуждалось выше, причем доля *цис*-изомера у дибромидов больше, чем у дихлоридов.

В работе ¹⁶⁹ было найдено, что присоединение таких электрофильных агентов, как NOCl, (COCl)₂, ацеталей в присутствии BF₃ приводит к продуктам *цис*-конфигурации типа (CXLVIII).

В работе ¹⁷¹ показано, что присоединение этилсульфенилхлорида к дигидропирану при низких температурах подчиняется кинетическому контролю и дает нормальный продукт *транс*-конфигурации, однако при повышенной температуре получается *цис*-изомер.

Отметим, что в отсутствие добавок кислых агентов, способствующих термодинамическому контролю, получение *транс*-продуктов является более вероятным. В частности, как уже отмечалось выше ⁵⁵, оксимеркурирование дигидропирана приводит к *транс*-изомеру.

Следует отметить, что *цис*-присоединение очень часто наблюдается в реакциях электрофильного присоединения по двойной связи в полифункциональных производных дигидропирана (гликали) ^{78, 172-177}.

VI. ПРИРОДА АНОМЕРНОГО ЭФФЕКТА

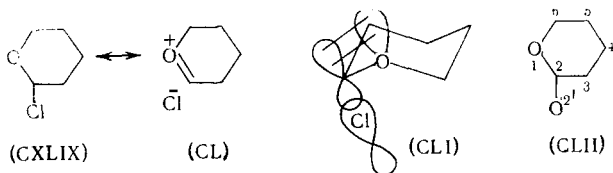
Как видно из вышеизложенного, «аномерный эффект» справедлив для чрезвычайно широкого круга соединений различного типа и охватывает довольно разнородные явления. В связи с этим необходимо уточнение понятия «аномерный эффект».

В широком смысле слова название «аномерный эффект» можно понимать чисто феноменологически как преобладание аксиальной конформации заместителя в α -положении по отношению к гетероатому. Очевидно, такой эффект может быть обусловлен самыми различными, в том числе и чисто стерическими, причинами, как это обсуждалось выше для ацетильных производных пиперидина.

В более узком смысле под аномерным эффектом можно понимать преобладание аксиальной формы, обусловленное специфическим, не стерическим взаимодействием заместителя с соседним гетероатомом. Такое определение позволяет исключить из рассмотрения эффект, обусловлен-

ный взаимодействием заместителя с удаленным гетероатомом, как это рассматривалось выше для 2-бенздиоксанкарбоновой кислоты. В этом смысле вопрос о природе аномерного эффекта сводится к изучению взаимодействия заместителя и гетероатома.

Существуют две точки зрения на природу такого взаимодействия, объясняющего аномерный эффект. Согласно одной точке зрения объяснение аномерного эффекта следует искать в стереоэлектронных факторах. Для этого привлекается концепция резонанса «без связи» («double bond — no bond resonance») ^{178, 180}. Эта концепция использовалась для объяснения различных аномалий в физических свойствах соединений, имеющих два электроотрицательных заместителя у одного атома углерода ^{178, 180}. С этой точки зрения резонансными структурами для 2-галогентетрагидропиранов будут (CXIX) и (CL).



Такой резонанс обусловлен перекрыванием p_2 -орбитали атома кислорода и σ^* -орбитали C—X-связи (CLI) ⁷. Отметим, что взаимодействие p -электронов атома кислорода с остовом σ -связей для фрагмента $\text{CH}_2\text{—O—CH}_2\text{—X}$ было рассмотрено в работах ^{180–182}. Очевидно, что такое перекрывание будет наибольшим при аксиальном положении атома галоида. Поэтому смешивание, например, p_2 -орбитали кислорода цикла и σ^* -орбитали C-галоген связи должно приводить к стабилизации аксиальной конформации. Подтверждением сопряжения указанного типа является укорочение C—O-связи цикла и увеличение длины C—X-связи, найденное в ряде случаев экспериментально ^{183, 184}.

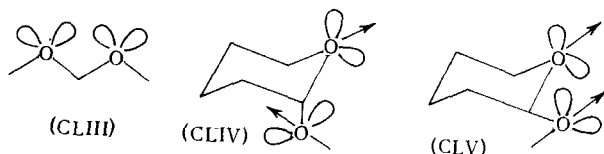
Для алкоксипроизводных ситуация, однако, гораздо сложнее ^{85–187}. В этом случае наблюдается укорочение как экзоциклической связи $\text{C}_2\text{—O}_2'$ (CLII), так в ряде случаев и связи $\text{C}_2\text{—O}$. Укорочение $\text{C}_2\text{—O}_2'$ -связи наблюдалось и для экваториальной конформации ^{186, 187}.

Были сделаны попытки связать изменение длин связей с изменением углов и, таким образом, с изменением гибридизации ^{187, 188}. Однако в целом этот вопрос очень сложен и более детальное рассмотрение «аномерного эффекта» с этой точки зрения наталкивается на определенные трудности.

Вторая концепция связывает «аномерный эффект» с диполь-дипольным отталкиванием заместителя и гетероатома. Впервые эту идею применил Эдвард ⁴². Как видно из схем (CLIV) и (CLV), взаимодействие диполей более сильное в экваториальной конформации, чем в аксиальной. Эта точка зрения принята в большинстве работ. С ней согласуются влияние растворителя на величину аномерного эффекта, качественные закономерности, наблюдаемые при изменении электроотрицательности заместителя и введении дополнительных заместителей ^{105, 107, 132}. Были предприняты попытки рассчитать электростатическое отталкивание в дипольном приближении ⁷. Однако, хотя эти расчеты согласуются с качественной картиной, они вследствие грубости сделанных допущений не могут служить достаточно серьезным подтверждением этой точки зрения.

В последнее время широкое распространение получает несколько уточненная картина такого диполь-дипольного взаимодействия. Посколь-

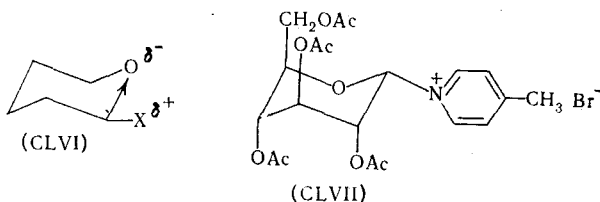
ку значительная часть отрицательного заряда сосредоточена в области неподеленных пар атомов кислорода, то ротамерная конформация типа (CLIII) для ацетального фрагмента должна быть неустойчивой. Это явление названо «эффектом кроличьих ушей»⁷⁻¹⁰.



Аномерный эффект для алкокситетрагидропиранов является одним из примеров проявления такого эффекта. Отметим, что «эффект кроличьих ушей» позволяет в ряде случаев правильно предсказать ротамерные конформации алкоксигрупп, он также применим к ряду азотистых гетероциклов, алифатических соединений. Однако по существу этот эффект также является феноменологическим, так как детально причины нестабильности конформации (CLIII) не известны.

VII. ОБРАТНЫЙ АНОМЕРНЫЙ ЭФФЕКТ

Учитывая полярную природу аномерного эффекта, можно представить себе реализацию обратного случая, когда имеет место диполь-дипольное притяжение заместителя и гетероатома типа (CLVI).



Как было отмечено выше, величина ΔG_{COORD} для 2-карбометоксIALкилтетрагидропирана равна 1,62 ккал/моль¹⁶⁰, что на 0,5 ккал/моль больше, чем у карбометоксициклогексана. Такое увеличение величины ΔG можно объяснить двумя факторами. С одной стороны, уменьшение расстояния между атомами C₂ и C₆ в тетрагидропиране приводит к увеличению 1,3-диаксиального отталкивания между атомом водорода в положении 6 и заместителем в положении 2. С другой стороны, возможно, что эта разница обусловлена обратным аномерным эффектом.

Наиболее отчетливый пример обратного аномерного эффекта наблюдали Лемье и Морган¹⁸⁹ для глюкопиранозилпиридиниевой соли. По данным ЯМР это соединение существует в конформации (CLVII), в которой три ацетоксигруппы и ацетоксиметильная группа находятся в аксиальных конформациях. Очевидно, что стабилизация такой конформации обусловлена обратным аномерным эффектом, а именно: притяжением гетероатома и экваториальной пиридиниевой группы. Несмотря на малую изученность обратного аномерного эффекта, очевидно, что он также должен быть общим явлением, справедливым для широкого круга соединений.

* * *

Как показано в настоящем обзоре, аномерный эффект является общим конформационным явлением и охватывает чрезвычайно широкий круг соединений. Несмотря на дискуссионность вопроса о природе этого

эффекта, мы, со значительной долей вероятности, можем предсказать его для большого числа еще не изученных соединений. Совершенно очевидно, что дальнейшее исследование этого эффекта с использованием новых модельных соединений, более глубокое его изучение поведет к прогрессу в понимании природы сил, определяющих конформации молекул.

ЛИТЕРАТУРА

1. N. L. Allinger, J. G. Hirsch, M. A. Miller, I. J. Tyminski, J. Am. Chem. Soc., **91**, 337 (1969).
2. N. L. Allinger, J. G. Hirsch, M. A. Miller, I. J. Tyminski, Там же, **90**, 5773 (1968).
3. N. L. Allinger, J. G. Hirsch, M. A. Miller, I. J. Tyminski, Там же, **90**, 1199 (1968).
4. N. L. Allinger, J. G. Hirsch, M. A. Miller, I. J. Tyminski, Там же, **89**, 4345 (1967).
5. R. U. Lemieux, in «Molecular Rearrangements», Intersci. Publ. John Wiley, N. Y., London, Sydney, 1964, v. 2, p. 709.
6. R. U. Lemieux, N. J. Chü, Abstracts of Papers, Am. Chem. Soc., **133**, 31N (1958).
7. A. J. Hoog, H. R. Buys, C. Altona, E. Havinga, Tetrahedron, **25**, 3365 (1969).
8. R. O. Hutchins, L. D. Kopp, E. L. Eliel, J. Am. Chem. Soc., **90**, 7174 (1968).
9. E. L. Eliel, Svensk. Kem. Tidskr., **81**, 22 (1969).
10. E. L. Eliel, Bull. soc. chim. France, **1970**, 517.
11. R. E. Reeves, Adv. Carbohydr. Chem., **6**, 107 (1951).
12. Н. А. Кочетков, А. Ф. Бочков, Б. А. Дмитриев, А. И. Усов, О. С. Чижев, В. Н. Шибяев, Химия углеводов, «Химия», М., 1967, стр. 38.
13. H. Sachse, Ber., **23**, 1363 (1890).
14. H. Sachse, Ztschr. phys. Chem., **10**, 203 (1892).
15. E. J. Mohr, Pract. Chem., **98**, 315 (1918).
16. R. E. Reeves, J. Am. Chem. Soc., **72**, 1498 (1950).
17. Э. Илиел, Н. Аллингер, С. Энжигал, Г. Моррисон, Конформационный анализ, «Мир», М., 1969, стр. 295.
18. N. L. Allinger, L. A. Freiberg, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2393 (1960).
19. E. L. Eliel, S. M. C. Kroeber, Там же, **90**, 3444 (1968).
20. J. Dale, Tetrahedron, **22**, 3373 (1966).
21. P. H. Kasai, R. J. Myers, J. Chem. Phys., **30**, 1096 (1959).
22. K. Pihlaja, Acta chem. Scand., **22**, 716 (1968).
23. K. Pihlaja, S. Luoma, Там же, **22**, 2401 (1968).
24. K. Pihlaja, J. Heikkilä, Там же, **21**, 2390, 2430 (1967).
25. R. K. Harris, R. A. Spragg, J. Chem. Soc., (B), **1968**, 685.
26. G. Gatti, A. L. Segre, C. Morandi, Там же, (B), **1967**, 1203.
27. T. R. R. McDonald, C. A. Beevers, Acta cryst., **5**, 654 (1952).
28. S. Furberg, C. S. Peterson, Acta chem. Scand., **16**, 1539 (1962).
29. G. A. Jeffrey, R. D. Rosenstein, Adv. Carbohydr. Chem., **19**, 7 (1964).
30. V. M. Rao, R. Kewley, Canad. J. Chem., **47**, 1289 (1969).
31. J. B. Lambert, R. G. Keske, D. K. Weary, J. Am. Chem. Soc., **89**, 5921 (1967).
32. E. W. Carbis, M. G. Griffith, Там же, **90**, 6543 (1968).
33. B. Capon, Chem. Revs., **69**, 407 (1969).
34. M. A. Kabayama, D. Patterson, L. Piche, Canad. J. Chem., **36**, 557 (1958).
35. M. A. Kabayama, D. Patterson, Там же, **36**, 563 (1958).
36. M. S. Lefar, C. E. Weill, J. Org. Chem., **30**, 954 (1965).
37. M. S. Lefar, C. E. Weill, Canad. J. Chem., **41**, 2748 (1963).
38. D. Horton, W. N. Turner, J. Org. Chem., **30**, 3387 (1965).
39. R. U. Lemieux, R. Kulling, H. Bernstein, W. Schneider, J. Am. Chem. Soc., **80**, 6098 (1958).
40. C. Bishop, F. Cooper, Canad. J. Chem., **41**, 2742 (1963).
41. C. Bishop, F. Cooper, Там же, **40**, 224 (1962).
42. J. T. Edward, Chem. a. Ind., **1955**, 1102.
43. R. U. Lemieux, B. Fraser-Reid, Canad. J. Chem., **43**, 1460 (1965).
44. W. A. Bonner, J. Am. Chem. Soc., **73**, 2659 (1951).
45. R. U. Lemieux, Adv. Carbohydr. Chem., **9**, 1 (1954).
46. L. J. Haynes, F. H. Newth, Там же, **10**, 207 (1955).
47. C. B. Anderson, D. T. Sepp, Chem. a. Ind., **1964**, 2054.
48. S. J. Angual, Austral. J. Chem., **21**, 2737 (1968).
49. F. G. Riddell, Quart. Revs., **21**, 364 (1967).
50. S. J. Angual, Angew. Chem., **81**, 172 (1969).

51. A. Hirsch, in *Topic in stereochemistry*, ed. N. L. Allinger, E. L. Eliel, John Wiley and Sons, N. Y., L., Sydney, 1967, v. 1.
52. F. R. Jensen, C. H. Bushweller, B. H. Beck, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 344 (1969).
53. G. E. Booth, R. L. Ouellette, *J. Org. Chem.*, **31**, 544 (1966).
54. Н. С. Зефи́ров, Н. М. Шехтман, *ДАН*, **180**, 1363 (1968).
55. Н. С. Зефи́ров, Н. М. Шехтман, *Там же*, **177**, 842 (1967).
56. E. L. Eliel, C. A. Giza, *J. Org. Chem.*, **33**, 3754 (1968).
57. C. B. Anderson, D. T. Sepp, *Там же*, **32**, 607 (1967).
58. J. Jonas, M. Kratochvil, H. Gross, J. Janak, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **31**, 2399 (1966).
59. J. M. Eckert, R. J. W. Le Fevre, *J. Chem. Soc., (B)*, **1969**, 855.
60. R. U. Lemieux, J. W. Lown, *Canad. J. Chem.*, **42**, 893 (1964).
61. Н. С. Зефи́ров, В. Н. Чекулаева, *ЖОрХ*, **5**, 1512 (1969).
62. C. Altona, H. R. Buys, H. J. Hageman, E. Havinga, *Tetrahedron*, **23**, 2265 (1967).
63. Н. С. Зефи́ров, М. А. Федоровская, *ЖОрХ*, **5**, 158 (1969).
64. C. Altona, C. Romers, E. Havinga, *Tetrahedron Letters*, **1959**, 16.
65. C. Altona, C. Romers, E. Havinga, *Там же*, **1959**, 810.
66. R. Fraser-Reid, C. Revas-Zamora, *Canad. J. Chem.*, **43**, 3445 (1965).
67. C. Chew, *J. Chem. Soc.*, **1966**, 544.
68. R. K. Summerbell, H. E. Lunk, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4802 (1957).
69. C. Altona, C. Knoeber, C. Romers, *Rec. trav. chim.*, **82**, 1089 (1962).
70. C. Altona, C. Romers, *Там же*, **82**, 1031 (1963).
71. N. de Wolf, P. W. Henninger, *Там же*, **86**, 1227 (1967).
72. H. T. Kalfi, E. Havinga, *Там же*, **85**, 637 (1966).
73. E. W. Rutten, N. Nibbering, C. H. MacGillary, C. Romers, *Там же*, **87**, 888 (1968).
74. B. Coxon, *Tetrahedron*, **22**, 2281 (1966).
75. R. U. Lemieux, Jun-ichi Hayami, *Canad. J. Chem.*, **43**, 2162 (1965).
76. C. V. Holland, D. Horton, J. S. Jewell, *J. Org. Chem.*, **32**, 1818 (1967).
77. L. D. Hall, J. F. Manville, *Carbohydr. Res.*, **4**, 512 (1967).
78. H. Paulsen, F. G. Espinosa, W.-P. Trantwein, K. Heyns, *Ber.*, **101**, 179 (1968).
79. L. D. Hall, J. F. Manville, N. S. Bhacca, *Canad. J. Chem.*, **47**, 1 (1969).
80. *См.*¹⁷, стр. 69.
81. H. T. Kalfi, C. Romers, *Acta Cryst.*, **18**, 164 (1965).
82. H. T. Kalfi, C. Romers, *Rec. trav. chim.*, **85**, 198 (1966).
83. N. de Wolf, C. Romers, C. Altona, *Acta Cryst.*, **22**, 715 (1967).
84. N. Bagget, S. A. Barker, A. B. Foster, R. H. Moore, D. H. Whiffen, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 4565.
85. C. B. Anderson, D. T. Sepp, *Tetrahedron*, **24**, 1707 (1968).
86. G. O. Pierson, O. A. Runquist, *J. Org. Chem.*, **33**, 2572 (1968).
87. Н. М. Шехтман, Е. А. Викторова, Э. А. Караханов, Н. Н. Хворостухина, Н. С. Зефи́ров, *ДАН*, **196**, 121 (1971).
88. F. Sweet, R. K. Brown, *Canad. J. Chem.*, **45**, 1007 (1967).
89. *См.*¹⁷, стр. 469.
90. R. Aguilera, G. Descotes, *Bull. soc. chim. France*, **1966**, 3318.
91. R. Aguilera, G. Descotes, *Там же*, **1966**, 3323.
92. *См.*¹², стр. 42.
93. W. Mackie, A. S. Perlin, *Canad. J. Chem.*, **44**, 2039 (1966).
94. *См.*¹⁷, стр. 447.
95. H. H. Rowley, S. A. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2562 (1940).
96. P. A. Levene, D. W. Hill, *J. Biol. Chem.*, **102**, 536 (1933).
97. D. Horton, J. S. Jewell, K. D. Philips, *J. Org. Chem.*, **31**, 3843 (1966).
98. D. Horton, J. S. Jewell, K. D. Philips, *Там же*, **31**, 4022 (1966).
99. E. L. Eliel, B. E. Nowak, R. A. Daignault, V. G. Badding, *Там же*, **30**, 2441 (1965).
100. J. Karvola, P. J. Mäлкönen, *Suom. Kem.*, (B), **42**, 46 (1969).
101. D. T. Sepp, C. B. Anderson, *Tetrahedron*, **24**, 6873 (1968).
102. E. L. Eliel, E. C. Gilbert, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5437 (1969).
103. Н. Г. Гуржиева, *Дипломная работа*, МГУ, 1969 г.
104. Н. С. Зефи́ров, Н. М. Шехтман, *ЖОрХ*, **6**, 863 (1970).
105. F. Sweet, R. K. Brown, *Canad. J. Chem.*, **46**, 1543 (1968).
106. A. Kankaanperä, K. Muiki, *Acta chem. Scand.*, **23**, 1471 (1969).
107. F. Sweet, R. K. Brown, *Canad. J. Chem.*, **44**, 1571 (1966).
108. G. Bakassian, F. Chizat, D. Sinou, G. Descotes, *Bull. soc. chim. France*, **1969**, 621.
109. R. U. Lemieux, A. A. Pavia, *Canad. J. Chem.*, **46**, 1453 (1968).

110. С. Д. Яблоновская, Н. М. Шехтман, Н. Д. Антонова, С. В. Богатков, С. М. Макиц, Н. С. Зефиров, *ЖОрХ*, **6**, 871 (1970).
111. A. Konoval, J. Jurczak, A. Zamojski, *Rocz. Chem.*, **42**, 2045 (1968).
112. A. Zamojski, M. Chmielewski, A. Konoval, *Tetrahedron*, **26**, 183 (1970).
113. Н. С. Зефиров, М. А. Федоровская, В. С. Благовещенский, И. В. Казимирчик, *ЖОрХ*, **4**, 1498 (1968).
114. G. Pfundt, S. Farid, *Tetrahedron*, **22**, 2237 (1966).
115. D. Gardiner, *Carbohydr. Res.*, **2**, 235 (1966).
116. A. B. Foster, T. D. Inch, M. H. Quadir, G. M. Webber, *Chem. Commun.*, **1968**, 1086.
117. Н. С. Зефиров, В. С. Благовещенский, И. В. Казимирчик, О. П. Яковлева, *ЖОрХ*, **6**, 877 (1970).
118. Н. С. Зефиров, *ЖОрХ*, **6**, 1761 (1970).
119. J. T. Edward, P. R. Morand, I. Puskas, *Canad. J. Chem.*, **39**, 2069 (1961).
120. J. T. Edward, I. Puskas, Там же, **40**, 711 (1962).
121. G. Deskotes, M. Lissac, J. Delman, J. Duplan, *C. r.*, **267**, 1240 (1968).
122. См. ¹⁷, стр. 280.
123. O. Hassel, C. Romers, *Acta cryst.*, **16**, 1225 (1963).
124. R. R. Fraser, C. Reyes-Zamora, *Canad. J. Chem.*, **45**, 1012 (1967).
125. C. Altona, E. Havinga, *Tetrahedron*, **22**, 2275 (1966).
126. B. Fuchs, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 3571.
127. R. U. Lemieux, W. P. Shyluk, *Canad. J. Chem.*, **33**, 120 (1955).
128. J. C. Jochims, G. Taigel, O. T. Schmidt, *Lieb. Ann.*, **717**, 169 (1968).
129. F. Bohlmann, K. M. Rode, E. Waldan, *Ber.*, **100**, 1915 (1967).
130. M. Cahu, G. Dexcotes, *Bull. soc. chim. France*, **1968**, 2975.
131. R. J. Ferrier, N. Prasad, *J. Chem. Soc., (C)*, **1969**, 575.
132. F. Sweet, R. K. Brown, *Canad. J. Chem.*, **46**, 707 (1968).
133. F. Sweet, R. K. Brown, Там же, **46**, 1481 (1968).
134. J. G. Buchanan, R. Fletcher, K. Parry, W. Thomas, *J. Chem. Soc., (B)*, **1969**, 377.
135. L. D. Hall, *Carbohydr. Res.*, **4**, 429 (1967).
136. N. S. Bhacca, D. Horton, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5993 (1967).
137. N. S. Zefirov, V. N. Chekulaeva, A. I. Belozero, *Tetrahedron*, **25**, 1997 (1969).
138. R. Cahill, R. C. Cookson, T. Crabb, Там же, **25**, 4581 (1969).
139. J. Brugidou, H. Christol, *Bull. soc. chim. France*, **1966**, 2688.
140. J. Brugidou, H. Christol, Там же, **1966**, 1974.
141. J. Ferrier, G. H. Sankey, *J. Chem. Soc., (C)*, **1966**, 2345.
142. R. J. Clayton, N. A. Hughes, S. A. Saeed, Там же, (C), **1967**, 644.
143. Н. С. Зефиров, В. С. Благовещенский, И. В. Казимирчик, *ЖОрХ*, **5**, 1150 (1969).
144. A. Ohno, Y. Ohnishi, G. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5038 (1969).
145. G. Tsuchihashi, M. Yamauchi, M. Fukuyama, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 1971.
146. J. M. Cox, L. N. Owen, *J. Chem. Soc., (C)*, **1967**, 1130.
147. H. Paulsen, K. Todt, *Ber.*, **100**, 3335 (1967).
148. H. Paulsen, E. Mackel, Там же, **102**, 3844 (1969).
149. H. Paulsen, U. Grage, Там же, **102**, 3854 (1969).
150. M. L. Wolfrom, M. W. Winkley, *J. Org. Chem.*, **33**, 4227 (1968).
151. F. W. Lichtenthaler, G. Bambach, U. Scheidegger, *Ber.*, **102**, 586 (1969).
152. R. J. Cushley, S. L. Lipsky, W. J. McMurray, J. J. Fox, *Chem. Commun.*, **24**, 1611 (1968).
153. G. Garcia-Munoz, J. Iglesias, M. Lora-Tamayo, R. Madrónero, *M. Stud. J. Heterocyclic Chem.*, **6**, 5 (1969).
154. G. Gatti, A. L. Segre, C. Morandi, *Tetrahedron*, **23**, 4385 (1967).
155. K. Nagarajan, M. D. Nair, P. M. Pillai, Там же, **23**, 1683 (1967).
156. H. Paulsen, K. Todt, H. Ripberger, *Ber.*, **101**, 3365 (1968).
157. W. Walter, E. Schaumann, H. Paulsen, *Lieb. Ann.*, **727**, 61 (1969).
158. F. Johnson, S. K. Malhotra, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5492 (1965).
159. S. K. Malhotra, F. Johnson, Там же, **87**, 5493 (1965).
160. C. B. Anderson, D. T. Sepp, *J. Org. Chem.*, **33**, 3272 (1968).
161. R. Bramley, L. A. Cort, R. G. Pearson, *J. Chem. Soc., (C)*, **1968**, 1213.
162. Н. С. Зефиров, Н. М. Шехтман, М. А. Федоровская, *ЖОрХ*, **5**, 188 (1969).
163. O. Foss, L. Schotte, *Acta chem. Scand.*, **11**, 1424 (1957).
164. M. J. Cook, A. R. Katrizky, M. J. Sewell, *J. Chem. Soc., (B)*, **1970**, 1207.
165. K. Aoki, *J. Japan Chem. Soc.*, **74**, 110 (1953).

166. M. C. Planje, L. H. Toneman, G. Dallinga, *Rec. trav. chim.*, **84**, 232 (1965).
167. P. de Santis, E. Giglio, A. M. Liquori, A. Ripamonti, *J. Polymer Sci.*, A-1, **1**, 1383 (1963).
168. C. Altona, A. P. M. Vander Veeck, *Tetrahedron*, **24**, 4377 (1968).
169. Н. С. Зефи́ров, Н. М. Шехтман, Р. А. Караханов, *ЖОрХ*, **3**, 1926 (1967).
170. R. U. Lemieux, B. Fraser-Reid, *Canad. J. Chem.*, **42**, 532 (1964).
171. M. J. Baldwin, R. K. Brown, Там же, **46**, 1093 (1968).
172. R. U. Lemieux, T. Nagabhushan, J. O'Neill, *Tetrahedron Letters*, **1964**, 1909.
173. W. Serfontein, J. Jordaan, J. White, Там же, **1964**, 1069.
174. G. Inglis, J. Schwarz, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 1014.
175. P. Manolopoulos, M. Mednick, N. Lichtin, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2203 (1962).
176. L. D. Hall, J. F. Manville, *Canad. J. Chem.*, **47**, 361 (1969).
177. L. D. Hall, J. F. Manville, Там же, **47**, 379 (1969).
178. L. O. Brockway, *J. Phys. Chem.*, **41**, 185 (1937).
179. Л. Паулинг, *Природа химической связи*, Госхимиздат, М.—Л., 1947.
180. J. Hine, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3239 (1963).
181. B. A. Lucken, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2954.
182. J. F. A. Williams, *Tetrahedron*, **18**, 1477 (1962).
183. C. Altona, C. Knoeber, C. Romers, *Acta cryst.*, **22**, 715 (1967).
184. C. Altona, C. Knoeber, C. Romers, Там же, **16**, 1217 (1963).
185. S. S. C. Chu, G. A. Geffrey, Там же, **23**, 1038 (1967).
186. M. Sundaralingam, *Biopolymers*, **6**, 189 (1968).
187. H. M. Berman, S. S. C. Chu, G. A. Geffrey, *Science*, **157**, 1576 (1967).
188. M. Sundaralingam, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 599 (1965).
189. R. U. Lemieux, A. R. Morgan, *Canad. J. Chem.*, **43**, 2205 (1968).

Московский государственный
университет им. М. В. Ломоносова,
химический факультет
