

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

# УСПЕХИ ХИМИИ

ВЫПУСК 4

АПРЕЛЬ — 1971 г.

ТОМ XL

МОСКВА

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1932 ГОДУ  
ВЫХОДИТ 12 РАЗ В ГОД

УДК 541.63 : 547.12

## АНОМЕРНЫЙ ЭФФЕКТ

*H. C. Зефиров и H. M. 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 пештичленных 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 «питцеровского» напряжения,  $E_Q$  — сумма углового напряжения и  $E_V$  — сумма энергий ван-дер-ваальса взаимодействия несвязанных атомов. Аддитивная схема с учетом всех этих стерических факторов позволяет довольно точно рассчитывать конформации широкого круга соединений<sup>1-4</sup>.

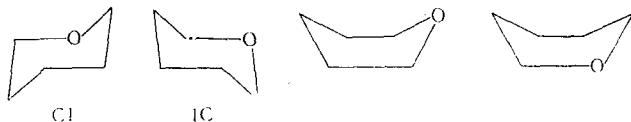
В литературе накоплено довольно большое число фактов, когда только стерическими причинами невозможно объяснить устойчивость

реально наблюдаемых конформаций. Такого рода отклонения рассматриваются обычно как специфические для данной группировки и часто получают специальное название, например «аномерный эффект»<sup>5, 6</sup>, «эффект кроличьих ушей»<sup>7-10</sup>,  $\Delta^2$ -фактор неустойчивости<sup>5, 11</sup> 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 ряда<sup>12</sup>. Если для циклогексана возможны две конформации (кресло и ванна)<sup>13-15</sup>, то тетрагидропирановое кольцо может существовать в двух конформациях кресла (1C и C1) и нескольких ваннообразных<sup>16</sup>, например (подробно см. <sup>12</sup>)



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/моль<sup>17</sup>. Для сравнения укажем, что  $\Delta H$  для равновесия кресло  $\rightleftharpoons$  ванна у циклогексана составляет 5,9 ккал/моль<sup>18</sup>. Несомненно, такая оценка является заниженной, поскольку более логично взять для оценки барьер вращения в диметиловом эфире<sup>19</sup>, равный 2,7 ккал/моль<sup>20, 21</sup>. 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  $\Delta G$  5,7 ккал/моль,  $\Delta H$  7,1 ккал/моль и  $\Delta S$  4,8 э. е.<sup>22-24</sup>.

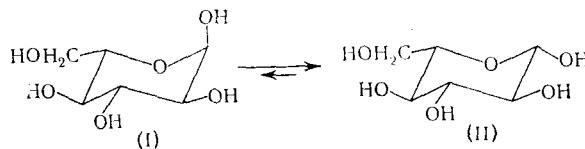
Барьер конверсии кресло  $\rightleftharpoons$  кресло для тетрагидропирана составляет 9,9 ккал/моль<sup>25, 26</sup>, т. е. близок к найденному для циклогексана (10,3 ккал/моль<sup>25</sup>).

Наличие кресловидных конформаций у большого числа пираноз было показано методом рентгеноструктурного анализа<sup>27-29</sup>, микроволновыми<sup>30</sup> и ЯМР-спектрами<sup>25, 26</sup>. Отметим также, что фактор  $R$ , позволяющий оценить отклонение от кресловидной конформации, имеет близкие значения: 1,9 у тетрагидропирана<sup>31</sup> и у циклогексана — 2,2<sup>32</sup>.

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

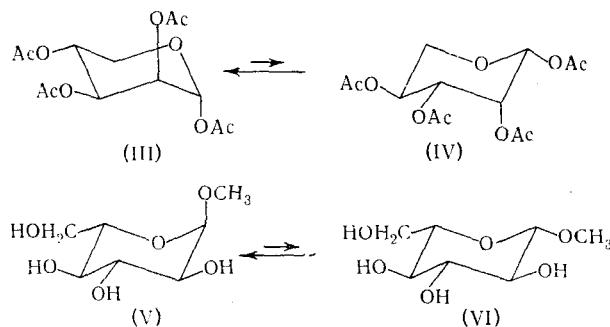
Введение Ривсом в химию углеводов конформационных представлений, с одной стороны, показало их полную применимость для этого класса соединений, а, с другой стороны, позволило выявить специфические «факторы», влияющие на относительную устойчивость конформаций<sup>16</sup>. В частности, укажем, например, на так называемый  $\Delta^2$ -фактор неустойчивости<sup>11, 16</sup>.

Обычно у свободных сахаров в растворах могут быть устойчивыми как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -формы. (Подробную схему конформаций пираноз см. в<sup>33</sup>). Так, на примере мутаротации глюкозы в водном растворе было показано, что более устойчивой является экваториальная форма (II), причем  $\Delta G_{\text{он}}$  равно 0,34 ккал/моль<sup>34, 35</sup>.



Однако в работах Лемье<sup>5</sup> и других авторов<sup>36–39</sup> было указано, что в ряду производных пираноз существует общая тенденция для ряда простых агликонов занимать аксиальное положение. Это явление Лемье назвал «аномерным эффектом»<sup>6</sup>.

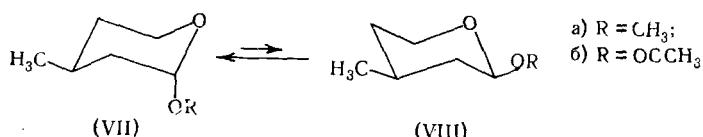
Аномерный эффект был подробно изучен на примере  $\alpha$ ,  $\beta$ -аномеризаций ацетатов пентоз<sup>5</sup>, метилпентозидов<sup>36, 37, 40–42</sup>, галоид- и ацетоксипроизводных углеводов<sup>38, 43–46</sup>. Так, например, 1,2,3,4-тетра-O-ацетил- $\alpha$ -D-ликсопираноза существует преимущественно в конформации (III)<sup>5</sup>, а для метилглюказида  $\alpha$ -номер (V) более устойчив, чем  $\beta$ -аномер (VI)<sup>42</sup>.



Первую попытку объяснить аномерный эффект сделал Эдварт<sup>42</sup>. Основная идея заключалась в рассмотрении диполь-дипольного взаимодействия электроотрицательного заместителя и атома кислорода цикла<sup>42</sup>. 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/моль<sup>40</sup>. Наиболее полные данные по оценке аномеризации сахаров привел Лемье<sup>5</sup>, 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 преобладающих 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)<sup>47</sup> 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.

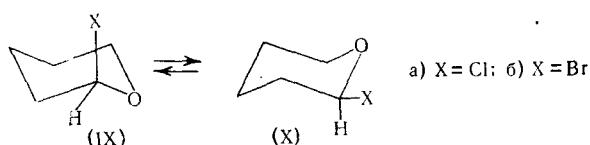
Начиная с 1965 г., литература по аномерному эффекту нарастила очень быстро. За последние годы он рассматривался в ряде обзоров<sup>5, 33, 48-50</sup>. Однако эти обзоры очень конспективны и не содержат полных данных. В связи с этим нам представляется целесообразным обобщить имеющуюся литературу по аномерному 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 0,43<sup>51</sup> (0,53)<sup>52</sup> и 0,38<sup>51</sup> (0,48)<sup>52</sup> ккал/моль в пользу преобладания экваториального конформера.

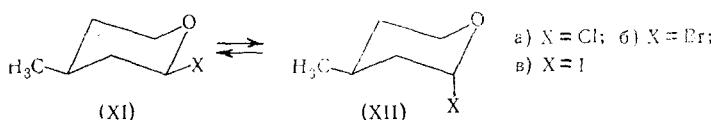
В работах Буса и Улета<sup>53</sup>, Зефирова и Шехтман<sup>54, 55</sup> было изучено конформационное равновесие 2-хлор- и 2-бромтетрагидропирана методом ЯМР. При этом было показано, что доля экваториального конформера для обоих соединений очень мала и равновесие практически нацелено сдвинуто в сторону аксиального изомера (IX). Свободная конформационная энергия равновесия (IX $\rightleftharpoons$ X) была оценена в 1,8 ккал/моль. Величину аномерного эффекта можно представить как:

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

где  $\Delta G_0$  — свободная энергия равновесия, а  $\Delta G_x$  — свободная конформационная энергия заместителя в ряду циклогексана<sup>47</sup> (критику такого рассмотрения см.<sup>56</sup>). В этом случае величину аномерного эффекта

авторы оценивают в 2,3 ккал/моль. Изменение полярности растворителя очень слабо влияет на положение конформационного равновесия ( $\text{IX} \rightleftharpoons \text{X}$ )<sup>53</sup>. Интересно отметить, что в спектре ЯМР ( $\text{IXa}$ ) наблюдается обращение химических сдвигов сигналов от аксиального и экваториального протонов при  $\text{C}_6$ <sup>55</sup>.

Данные работ<sup>53–55</sup> основывались на полукачественной оценке положения равновесия, исходя из констант спин-спинового взаимодействия. Более строгая оценка величины аномерного эффекта была сделана Андерсоном и Сеппом<sup>57</sup> при изучении эпимеризации 2-галоид-4-метилтетрагидропиранов ( $\text{XI}$ ) и ( $\text{XII}$ ) (а–в).

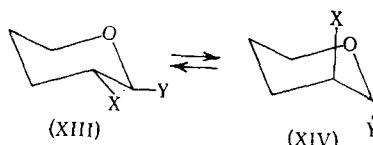


Из данных по равновесию эпимеризации аномерный эффект для хлора был оценен в 2,65 ккал/моль в случае неполярных растворителей и 2,0 ккал/моль для полярных растворителей. Для брома и иода аномерный эффект составил ~3,1 ккал/моль.

Методом газовой хроматографии было показано, что 2-хлортетрагидропиран представляет собой смесь равных количеств аксиального и экваториального конформеров ( $\text{IXa}$ ) и ( $\text{Xa}$ )<sup>58</sup>. 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 моментов<sup>59</sup>.

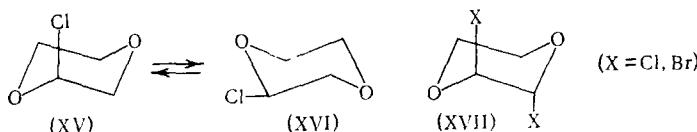
В работе Лемье и Фразер-Райда<sup>43</sup> было найдено, что *транс*-2,3-дихлор- и 2,3-дигалогентетрагидропираны существуют преимущественно в *транс*-диаксиальной конформации ( $\text{XIV}$ ).



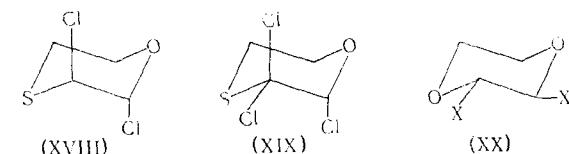
Положение конформационного равновесия определяется в данном случае, вероятно, не только аномерным эффектом, но и 1,2-отталкиванием атомов галогена в диэкваториальной конформации. Такой эффект довольно подробно изучен в ряду производных циклогексана, см.<sup>60–62</sup>.

### б. Галоиддиоксаны и галоидоксатианы

Отчетливый аномерный эффект для 2-хлор-1,4-диоксана наблюдали Зефиров и Федоровская<sup>63</sup>. Равновесие ( $\text{XV} \rightleftharpoons \text{XVI}$ ) экстремально сдвинуто в сторону аксиального изомера ( $\text{XV}$ ), причем полярность растворителя столь же мало влияет на положение конформационного равновесия, как и в случае 2-галоидтетрагидропиранов.

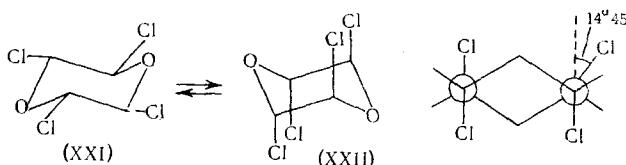


Большое количество работ было посвящено выяснению конфигураций и предпочтительных конформаций 2,3-дигалоиддиоксанов-1,4<sup>64-68</sup>. Рентгеноструктурным анализом было показано, что *транс*-изомеры 2,3-дихлор- и 2,3-дibромодиоксанов-1,4 существуют в диаксиальной конформации (XVII)<sup>64, 65</sup>. Методом ЯМР определено, что в растворах *транс*-2,3-дихлор-, 2,3-дibrom- и 2,5-дихлор-1,4-диоксаны также находятся в диаксиальной конформации<sup>64, 65, 67, 68, 70</sup>. В работах Вольфа и сотр.<sup>71, 72</sup> 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:



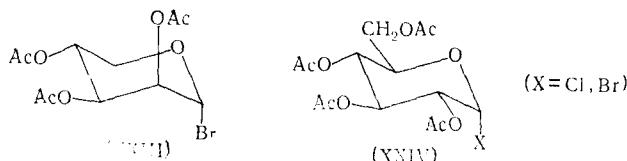
По-видимому, как и в случае 2,3-дихлортетрагидропирана, аксиальные конформации 2,3-дигалоиддиоксанов и 2,3-дихлороксатиана обусловлены не только аномерным эффектом, но и отталкиванием атомов галоида в диэкваториальной конформации (XX).

Чрезвычайно интересные результаты были получены при изучении кристаллической структуры *транс*-2,3; 5,6-тетрахлор-1,4-диоксана<sup>73</sup>. Несмотря на сильные 1,3-взаимодействия, устойчивой является конформация (XXII), в которой все четыре атома хлора аксиальны. Отметим, что отклонение связи C—Cl от вертикального положения составляет 14°45'.



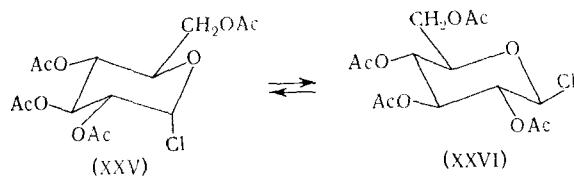
### в. Пиранозилгалогениды

На многочисленных примерах было показано, что у пиранозилгалогенидов обычно более стабильна форма с аксиальным положением галогена<sup>5, 11, 38, 39, 45, 74</sup>. Так, например, устойчивыми конформациями для три-O-ацетил-D-ликсопиранозилбромида и тетра-O-ацетил- $\alpha$ -D-глюкопиранозилгалогенидов являются конформации (XXIII) и (XXIV) соответственно.

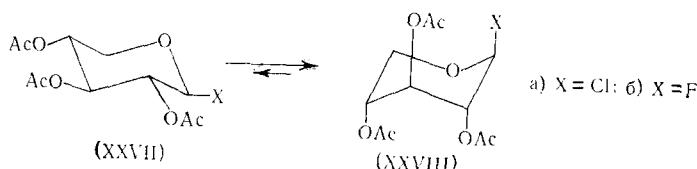


Аномеризация пиранозилгалогенидов должна протекать чрезвычайно легко, поскольку, с одной стороны, атом галогена способен к нуклеофильному отрыву, и, с другой стороны, атом кислорода цикла сильно стабилизирует образующийся карбкатион. Поэтому, в силу гладкого протекания аномеризации, фактором, определяющим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

Величину аномерного эффекта атома хлора при  $C_1$  для ацетохлорглюкозы Лемье и Хайями<sup>75</sup> оценили в  $\sim 2$  ккал/моль в ацетонитриле (с учетом  $\Delta G_{C1}$ ), что соответствует присутствию в равновесной смеси 93–95%  $\alpha$ -аномера (XXV).



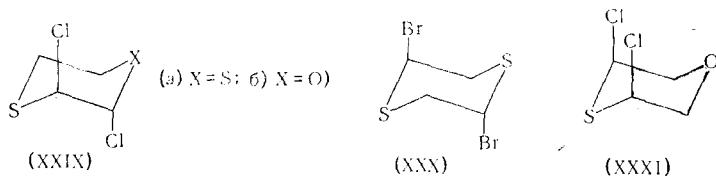
Следует отметить, что аномерный эффект в ряде случаев достаточно велик, чтобы сместить равновесие в сторону «сполна» аксиальной конформации. Очень интересные примеры такого типа найдем в случаях  $\beta$ -D-ксилопиранозилхорида и фторида, наиболее устойчивыми конформациями которых являются (XXVIIIа и б), причем все четыре заместителя в них находятся в аксиальных положениях<sup>33, 76–79</sup>.



Известно, что 1,3-диаксиальное отталкивание двух ацетоксигрупп в ряду циклогексана оценивается в 2,0 ккал/моль<sup>80</sup>. Несмотря на то, что в структуре (XXVIII) имеются два 1,3-диаксиальных отталкивания, такая конформация более устойчива.

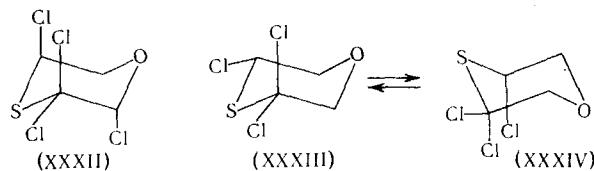
## 2. Фрагмент S—C—галоген

Отталкивание атомов серы и галогена достаточно велико для дестабилизации экваториальной конформации. В работах Калфа и Ромерса<sup>81, 82</sup>, 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 не-многочисленны. Изучение ИК-спектров и дипольных моментов<sup>72</sup> 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<sup>71, 72, 83</sup> 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

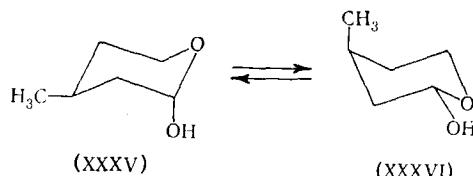
#### a. Оксипроизводные R=H

2-Окситетрагидропиран является циклотаутомером оксивалерианового альдегида и по данным ИК-спектров<sup>84</sup> существует в полуацетальной форме. Преобладание циклических полуацетальных форм для моносахаридов общеизвестно.

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

Переход от аprotонных растворителей к воде значительно меняет положение конформационного равновесия, смешая его в сторону экваториального конформера. Это справедливо и для циклогексанолов, у которых усредненная величина  $\Delta G_{\text{он}}$  в аprotонных растворителях равна 0,54 ккал/моль, а в воде — 0,87 ккал/моль<sup>51</sup>. 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 Сепп<sup>85</sup> нашли, что переход от аprotонных 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 %):



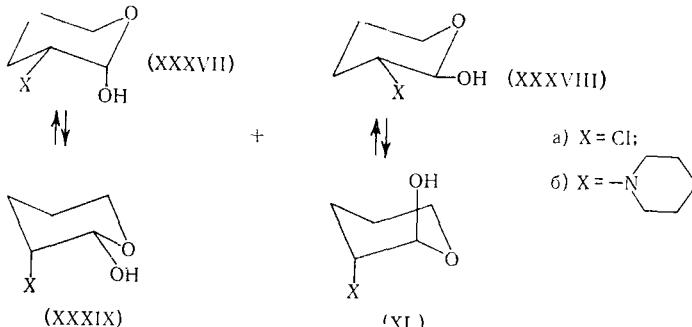
Пирсон и Рунквист методом ЯМР показали, что в неполярных растворителях доля аксиального изомера в 2-окситетрагидропиране составляет 77 %<sup>86</sup>. Эти данные подтверждаются методом ИК-спектроскопии. Так,

например, было найдено, что в 5%-ном растворе 2-окситетрагидропирана в четыреххлористом углероде преобладает конформация с аксиальным гидроксилом, причем ее доля увеличивается с дальнейшим разбавлением<sup>85</sup>.

Интересно, что отчетливый аномерный эффект для 2-оксихромана наблюдался в работе<sup>87</sup> 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  $\text{CDCl}_3$  состоит на 30% из *цис*- и на 70% из *транс*-диэкваториального изомеров<sup>88</sup>. По-видимому, решающий вклад в стабилизацию вносит внутримолекулярная водородная связь<sup>89</sup>.

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 (XXXVIII $\rightleftharpoons$ XLa) заметной доли диаксиального конформера (XLa)<sup>90</sup>.



В случае 3-пиперидино-2-окситетрагидропирана равновесная смесь содержит 46% *цис*- (XXXVII $\rightleftharpoons$ XXXIXб) и 54% *транс*-изомера (XXXVIIIб $\rightleftharpoons$ XLб).  $J_{2,3}$  для *транс*-изомера составляет 6,6 Гц<sup>91</sup>, что также свидетельствует о преобладании диэкваториальной конформации (XXXVIIIб).

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

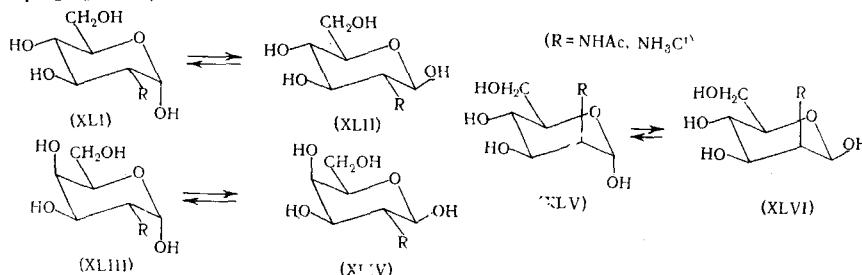
Конформация сахаров, их  $\alpha$ -,  $\beta$ -аномеризация хорошо известны<sup>5, 33, 40, 48, 74, 92, 93</sup>, и мы подробно на этом вопросе не останавливаемся.

Отметим только, что на величину аномерного эффекта в моносахарах 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  $\alpha$ - и  $\beta$ -форм это дает величину аномерного эффекта 0,9 ккал/моль<sup>94</sup>, а в воде соотношение  $\alpha$ - и  $\beta$ -форм равно 36:64<sup>48, 95</sup>. В пиридиновом растворе маннозы в равновесной смеси содержится 85%  $\alpha$ -формы<sup>96</sup> (вычисленный аномерный эффект составляет 1,15 ккал/моль<sup>94</sup>). В неполярных растворителях величина эффекта увеличивается<sup>94</sup>.

На примере альдопираноз было найдено, что конфигурация гидроксила при С(2) сильно влияет на величину аномерного эффекта<sup>48</sup>. Энжиал показал, что аномерный эффект у пираноз в случае отсутствия гидроксила при С(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 C(3) тоже аксиален), и, наконец, в случае экваториального гидроксила при C(2) аномерный эффект равен 0,55 ккал/моль (все величины аномерного эффекта были вычислены с учетом  $\Delta G_{\text{ОН}}$ ).

С помощью поляриметрических данных и спектров ЯМР было показано, что замещение гидроксила при C(2) в серии D-глюко- и D-галактопираноз ацетамидной или аммонийной группами приводит к большей устойчивости  $\alpha$ -форм (XLII, XLIII), а в случае D-маннозы стабилизируется  $\beta$ -форма (XLVI)<sup>97, 98</sup>.



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. Аллокситетрагидропираны

Аллокситетрагидропираны 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 Зефирова и Шехтман<sup>54, 55</sup>, и Пирсона и Рунквиста<sup>86</sup>. Эти авторы показали, что для 2-аллокситетрагидропиранов, действительно, имеет место аномерный эффект, причем его величина несколько меняется с изменением полярности растворителя. Так, величина аномерного эффекта для серии 2-аллокситетрагидропиранов изменяется в пределах 1,3—2,8 ккал/моль в неполярных растворителях и 1,25—1,9 ккал/моль в ацетонитриле<sup>49, 54, 55</sup>.

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 Рунквист<sup>86</sup> пытались скоррелировать величины свободной энергии для конформационного равновесия в ряду 2-аллокситетрагидропиранов с индуктивными константами  $\sigma^*$  Тафта для радикала в аллоксигруппе. Однако из-за грубой оценки положения конформационного равновесия полученная корреляция вряд ли сколько-нибудь надежна.

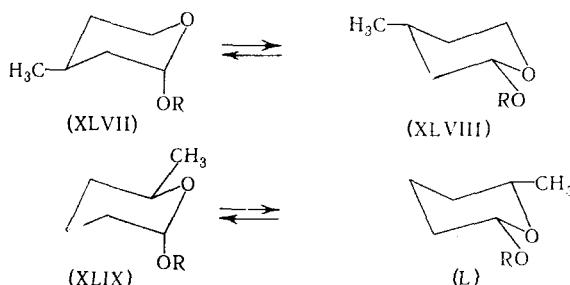
По данным 7, 54, 55, 86, 99, положение конформационного равновесия в 2-аллокситетрагидропиранах относительно мало чувствительно к объему радикала в аллоксигруппе.

Интересно здесь отметить данные работы<sup>100</sup>. Взаимодействие  $\alpha$ -фенхола 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<sup>7, 47, 54, 85-86, 101</sup>.

Более строгие данные получили Андерсон и Сепп<sup>57, 101</sup>, а также Илиел и Гиза<sup>56</sup> при изучении эпимеризации 2-алкокси-4-метил- (XLVII↔XLVIII) и 2-алкокси-6-метилтетрагидропиранов (XLIX↔L). При этом была найдена отчетливая зависимость величины аномерного эффекта от растворителя. Так, по данным<sup>56, 102</sup>,  $\Delta G$  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)]:



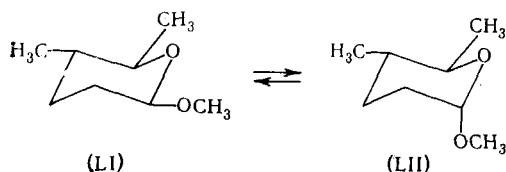
По данным<sup>85</sup>, объем алкоксигруппы существенного влияния на положение конформационного равновесия не оказывает. Действительно, при переходе от метокси- к изобутооксигруппе доля *транс*-формы (XLVII) почти не меняется. Так, например, в ацетонитриле присутствует 65% (XLVII) у 2-метокси-4-метилтетрагидропирана и 70% у 2-изобутоокси-4-метилтетрагидропирана.

Однако в работе<sup>56</sup> 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*.-бутооксигрупп в 6-метил-2-алкокситетрагидропиранах.

Из данных, приведенных в работах<sup>56, 85, 101</sup>, 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%<sup>101</sup> (67,3%<sup>56</sup>) конформера (XLVII), а у 2-метокси-6-метилтетрагидропирана содержание аксиального изомера (XLIX) составляет в тех же условиях 70%<sup>101</sup> (62,5%<sup>56</sup>).

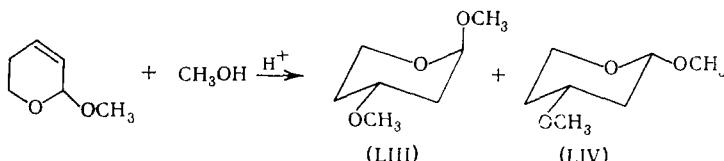
В работе Сеппа и Андресона<sup>101</sup> было обращено внимание на то, что доля аксиальной формы для метилглюкозида больше, чем для метилксилозида и 2-метокситетрагидропирана. Это было объяснено тем, что присутствие двух объемистых групп в положениях С-5 и С-6 тетрагидропиранового кольца в экваториальном положении приводит к их стericескому 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 стericеское отталкивание заместителей при С-2. Этот эф-

фект был экспериментально подтвержден на примере изомерных 2-метокси-5,6-диметилтетрагидропиранов<sup>101</sup>. При этом было обнаружено, что эпимеризация 2-метокси-*транс*-5,6-диметилтетрагидропиранов приводит к равновесной смеси, в которой содержание изомера (LII) достигает 77%.

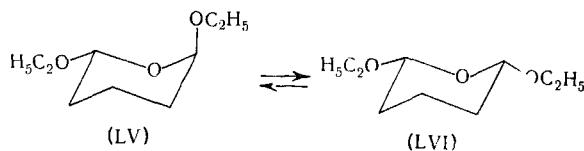


Отметим также, что отчетливый аномерный эффект наблюдался для тетрагидропирилилокси-<sup>103</sup>, триметилсиллокси-<sup>54</sup>, *трет*-бутилперокси-<sup>104</sup> и алкилмеркаптоокситетрагидропиранов<sup>103</sup>.

Как показали Свит и Браун<sup>105</sup>, в результате присоединения метанола к 2-метокси-5,6-дигидро-2Н-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 C-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 данным<sup>85</sup>, в метаноле составляет 0,9 ккал/моль,— по мнению авторов, может служить хорошей иллюстрацией полярной природы аномерного эффекта<sup>105</sup>.

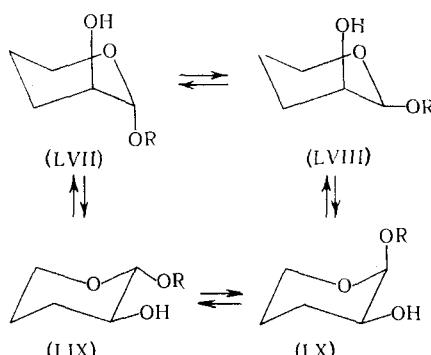


Аномерные эффекты 2,6-диэтокситетрагидропиранов ( $LV \rightleftharpoons LVI$ ) и 2-этокси-4-(или 6)-метилтетрагидропиранов почти одинаковы по величинам<sup>56, 106</sup>, если учесть, что *транс*-изомер (LV) является *d, l*-парой, и поэтому  $\Delta G$  увеличивается на величину  $RT \ln 2 = 0,41$ 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

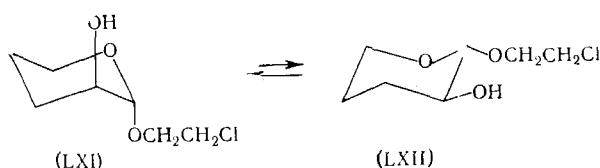


Найдено также, что с увеличением полярности растворителя равновесие ( $LV \rightleftharpoons LVI$ ) сдвигается в сторону *цис*-изомера. Так,  $\Delta G$  равновесия ( $LV \rightleftharpoons LVI$ ) составляет 1,16; 0,76 и 0,89 ккал/моль в  $CCl_4$ , ацетонитриле и этаноле соответственно<sup>56</sup>.

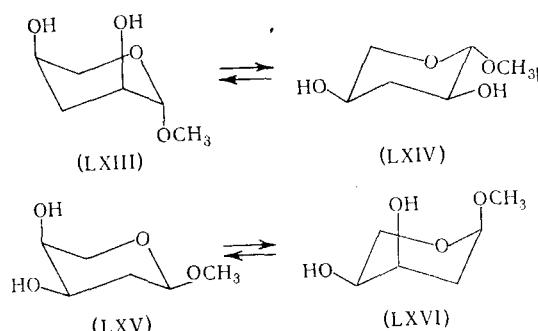
Данные о конформациях 2,3-диалкокситетрагидропиранов в литературе отсутствуют, однако 2-алкокси-3-окситетрагидропираны были изучены несколькими авторами. Хотя данные ЯМР в работах<sup>107, 108</sup> несколько разноречивы, однако преобладание *транс*-диаксиальной формы (LVII) и существование аномерного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



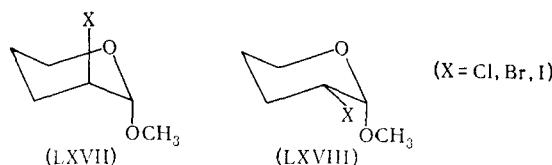
По данным работы<sup>88</sup>, транс-изомер 2-( $\beta$ -хлорэтокси)-3-окситетрагидропирана имеет в  $\text{CDCl}_3 J_{3,2} 5 \text{ гц}$ , что также говорит о значительной доле диаксиальной конформации (LXI):



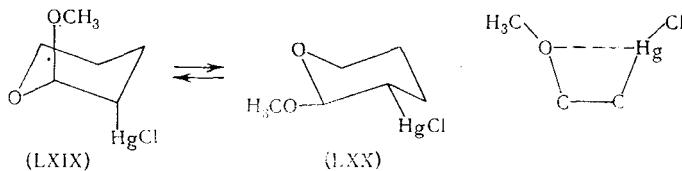
Лемье и Павье<sup>109</sup> обнаружили, что природа растворителя оказывается главным фактором, определяющим конформации метил-3-дезокси- $\beta$ -L-эритропентапиранозида и метил-2-дезокси-L-эритропентапиранозида. В D<sub>2</sub>O соединения существуют в конформациях (LXIV) и (LXV), а в CDCl<sub>3</sub>—в конформациях (LXIII) и (LXVI) соответственно, причем данные по ЯМР хорошо коррелируются с величинами удельного вращения.



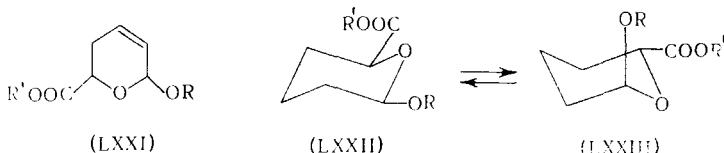
При галоидметоксилировании дигидропирана получают смесь 2-метокси-3-галоидтетрагидропиранов. По данным<sup>43</sup>, *транс*-изомер существует в диаксиальной (LXVII), а *цикло*-изомер — в экваториально-аксиальной (XLVIII) конформациях. Отмечается, что иодметоксилирование приводит к образованию 100% (LXVII), в то время как хлорметоксилирование дает 75% (LXVII) и 25% (XLVIII).



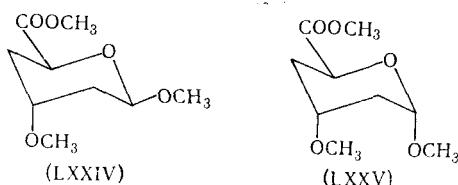
Большой интерес представляет изучение конформационного равновесия *транс*-3-хлормеркур-2-метокситетрагидропирана. В силу того, что  $\Delta G_{\text{HgCl}}$  практически равно 0 (по данным<sup>52</sup> для  $\text{HgOCOCH}_3$ -группы,  $\Delta G$  составляет  $0,00 \pm 0,09$  ккал/моль), а также вследствие аномерного эффекта метоксигруппы преобладающей должна быть конформация (LXIX). Однако, по данным Зефирова и Шехтман<sup>55</sup>, 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  $\Delta G_{\text{OCH}_3}$ .



С помощью ЯМР-спектров  $\Delta^3$ -дигидропиранов (LXXI), полученных диеновой конденсацией 1-алкоксицианов-1,3 с карбонилсодержащими соединениями, и соответствующих тетрагидропиранов, было установлено, что изомеры, имеющие меньшие времена удерживания при ГЖХ, являются более чем на 90% *транс-a, e*-изомерами с аксиально расположенной алкоксигруппой, а изомеры с большими временами удерживания не менее, чем на 90% *цис-e,e*-изомеры<sup>110, 111</sup>. Эпимеризация в присутствии  $\text{BF}_3$  приводит к переходу *цис*-изомеров (LXXII) в *транс*-изомеры (LXXIII).



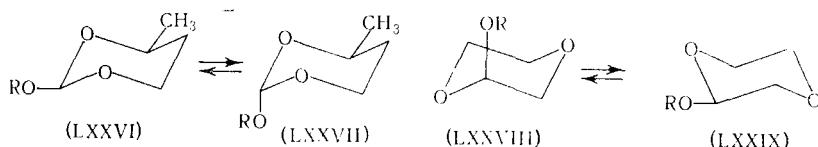
Интересно, что в случае 2,4-диметокси-6-карбометокситетрагидропирана в аномерной паре рибо- (LXXV) и арабино-изомеров (LXXIV) более устойчива рибоконфигурация, несмотря на 1,3-диаксиальное расположение метоксигрупп<sup>112</sup>:



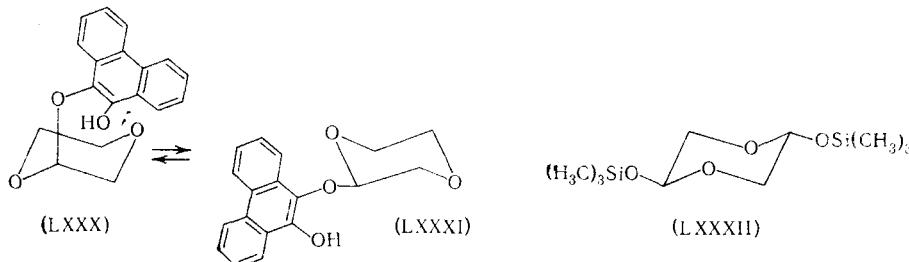
#### в. Алкоксипроизводные насыщенных шестичленных гетероциклов с двумя гетероатомами

Отчетливый аномерный эффект для 2-алкокси-1,3-диоксанов обнаружили Илиел и Гиза<sup>10, 56</sup>. Эпимеризация 4-метил-2-метокси(этокси)-диоксана-1,3 (LXXVI  $\rightleftharpoons$  LXXVII) приводит к преобладанию *цис*-изомера (LXXVII), причем  $\Delta G_{\text{OR}}$  в  $\text{CCl}_4$  составляет 0,35 ккал/моль. Отметим, что для 2-метилдиоксана-1,3  $\Delta G_{\text{CH}_3}$  составляет 3,6–4,1 ккал/моль, что гораздо больше наблюдаемой  $\Delta G_{\text{CH}_3} = 1,7$  ккал/моль для метилциклогексана<sup>51</sup>.

Зефиров и Федоровская методом ЯМР показали, что аномерный эффект справедлив для 2-алкоксициклооксанов-1,4<sup>63, 113</sup>. Однако в противоположность 2-алкокситетрагидропиранам<sup>7, 54, 55, 86, 99</sup> конформационное равновесие для 2-алкоксициклооксанов-1,4 (LXXVIII↔LXXIX) более чувствительно к объему заместителя в аллоксигруппе. Так, при переходе от метокси- к трет.-бутоксигруппе в положении 2 содержание (LXXIX) увеличивается ~ на 25%<sup>63</sup>.



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

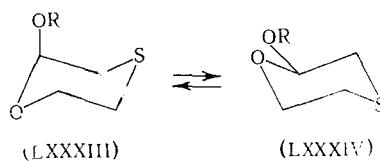


Общее объяснение этому явлению может быть дано на основе «эффекта хоккейных клюшек» (см. ниже).

Интересно, что в спектре ЯМР 2,5-бис-( trimетилсилилокси)диоксана-1,4  $J_{\text{ах}}$  составляет 6,0 Гц, а  $J_{\text{вх}} = 2,4$  Гц (в  $\text{CCl}_4$ ), в силу чего для этого соединения была принята диэкваториальная конформация (LXXXII)<sup>115</sup>. Для 2-трет.-бутоксидиоксана  $J_{\text{ах}} + J_{\text{вх}}$  равно 8,4 Гц<sup>62</sup>, и процент диаксиальной конформации в обоих случаях составляет ~45%.

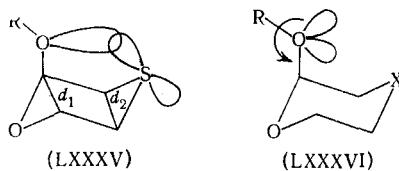
Другой особенностью алкосидиоксанов-1,4 является обратное по сравнению с производными тетрагидропирана<sup>7, 47, 54, 85, 86, 101</sup> влияние растворителя на положение конформационного равновесия. Доля аксиального конформера для 2-алкоксициклооксанов-1,4 несколько увеличивается при переходе от  $\text{CCl}_4$  к ацетонитрилу, что возможно, обусловлено тонкими эффектами сolvатации атома кислорода в положении 4<sup>63</sup>.

Как уже отмечалось, введение второго гетероатома при переходе от 2-алкокситетрагидропиранов к 2-алкоксициклооксанам качественно не очень сильно влияет на конформационное поведение. Однако, как показано в работах Фостера и сотр.<sup>116</sup>, и Зефирова и др.<sup>113, 117</sup>, ситуация резко изменяется при переходе к 2-алкоксиоксатианам. Так, для 2-метокси- и 2-бутоксиоксатианов 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-оксатиана.

Общее объяснение этого явления, по-видимому, можно дать на основании эффекта «хоккейных клюшек»<sup>118</sup>. В частности, для фрагмента R—O—C—C—S может наблюдаться перекрывание орбитали атома кислорода (*p* или *sp*<sup>3</sup>) и орбитали атома серы (*p*- или *sp*<sup>3</sup>-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*<sub>1</sub> и *d*<sub>2</sub>, а также от природы атомов, имеющих неподеленные пары электронов. Для более детального изучения этого явления необходимо накопление экспериментального материала.

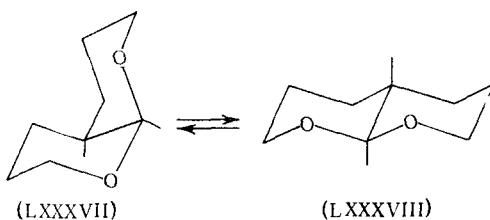


Отметим, однако, что привлечение эффекта «хоккейных клюшек» позволяет дать приемлемое объяснение выше отмеченной большой чувствительности конформационного равновесия к объему заместителей в алcoxигруппе в ряду 1,4-диоксана по сравнению с алcoxитетрагидропиранами. Действительно, наиболее устойчивой ротамерной конформацией аксиальной алcoxигруппы 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<sub>4</sub> и атома кислорода алcoxигруппы 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<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, подвижность группы OR существенно ограничена, и наблюдающаяся ориентация OR по отношению к O<sub>4</sub> приводит к отталкиванию, частично дестабилизирующему аксиальную конформацию (LXXXVI).

#### г. Конденсированные насыщенные системы

Для 3-аллокси-4-окса-5 $\alpha$ -холестанов и 3-метокси-4-окса-5 $\alpha$ -эстронов, как было найдено в работах<sup>119, 120</sup>, более устойчива аксиальная форма. Таким образом, аномерный эффект отчетливо проявляется для группировки O—C—O—C, являющейся фрагментом полифункциональных конденсированных систем.

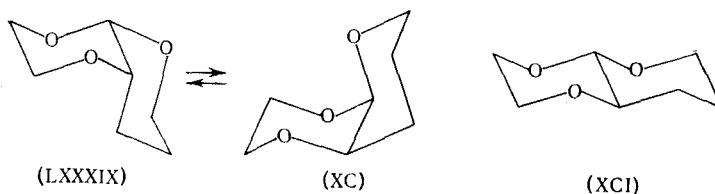
Методом ЯМР Дескотс и др.<sup>121</sup> показали, что эпимеризация диокса-1,8-декагидронафталина приводит к равновесию 57% *цис*-формы (LXXXVII) и 43% *транс*-формы (LXXXVIII), что резко отличается от поведения декалина<sup>122</sup>:



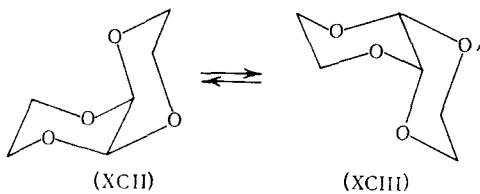
Относительная стабилизация *цис*-изомера объясняется аномерным эффектом, поскольку фрагмент  $O-C-O-C$  в данном соединении у (LXXXVII) аналогичен наблюдаемому  $O-C-O-R$  для аксиальной конформации 2-алкокситетрагидропирана, а величина аномерного эффекта в данном случае такого же порядка (1,4 ккал/моль<sup>121</sup>), как и для простых 2-алкокситетрагидропиранов<sup>84, 101</sup>.

Свят и Браун<sup>88</sup> получили *цикло*- (LXXXIX- $\rightleftharpoons$ -ХС) и *транс*- (ХСІ)-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 *цикло*-изомер (ХС).

Первоначально 1,4,5,8-нафтодиоксану на основании рентгеноструктурных данных его комплекса с хлористой ртутью приписывали *транс*-конфигурацию<sup>123</sup>. Однако с помощью низкотемпературной ЯМР спектроскопии было найдено, что соединение обладает *цикло*-конфигурацией; последняя более устойчива в силу аномерного эффекта.



Это соединение существует в двух быстро превращающихся эквивалентных конформациях ( $\text{XCII} \rightleftharpoons \text{XCIII}$ ) с  $\Delta G^\ddagger = -11,5$  ккал/моль<sup>124-126</sup>.

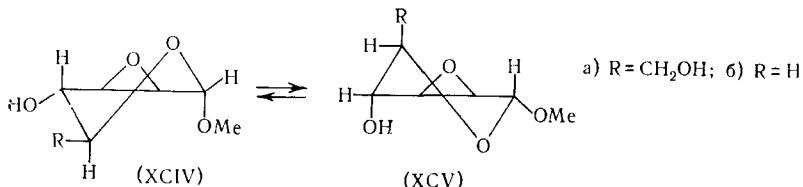


#### д. Алкилпиранозиды

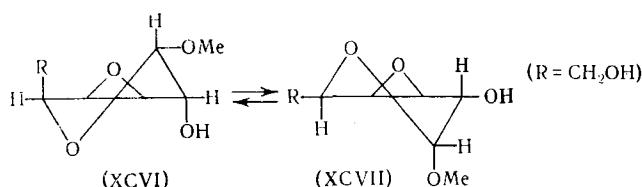
Во введении мы уже упоминали, что предпочтительная аксиальная ориентация полярных агликонов в ряду сахаров была показана на многочисленных примерах<sup>36, 37, 40–42, 67</sup>. Лемье<sup>5</sup> обнаружил, что в равновесии метил-2,3,4,6-тетра-О-метил- $\alpha$ - и  $\beta$ -глюкопиранозидов в метанольном растворе наблюдается соотношение  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров, равное 3 : 1. Внутримолекулярная перегруппировка триацетата метил- $\beta$ -D-глюкопиранозида, катализируемая трехфтористым бором и четыреххлористым титаном, приводила к 90%-ному выходу  $\alpha$ -аномера с аксиальной метоксигруппой<sup>127</sup>.

Метилпиранозиды имеют приблизительно такой же процент аксиального изомера в конформационном равновесии (70%)<sup>101</sup> и близкую величину аномерного эффекта (1,2 ккал/моль<sup>40</sup>), 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<sup>5, 33, 48, 50, 101, 128</sup>, мы не останавливаемся на этом вопросе. Отметим лишь, что аномерный эффект был найден также у полиактиленовых спиртов глюкозидов<sup>129</sup>.

Отмечалось, что в ряде случаев аномерный эффект делает устойчивыми конформеры с аксиальной аллоксигруппой для 2,3- и 3,4-ангидроглюкопиранозидов<sup>130-134</sup>. Так, например, в случае конформационного равновесия метил-2,3-ангидро- $\alpha$ -D-манно- и, что особенно интересно, -ликсопиранозидов устойчивыми конформациями являются (ХСIVа и б) соот-



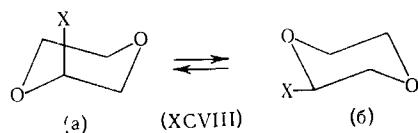
вественно, а в случае метил-3,4-ангидро- $\alpha$ -D-галактопиранозида устойчива конформация (ХСVII):



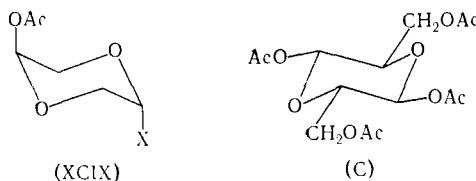
#### е. Ацетоксипроизводные

Как показали Андерсон и Сепп<sup>47, 7, 85</sup> и Зефиров, Шехтман<sup>54</sup>, 2-ацетокситетрагидропиран и его алькильные 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 оказывается на положении конформационного равновесия 2-алкокси-1,4-диоксана. По данным Зефирова и Федоровской<sup>63</sup>, **XCVIII** в  $\text{CCl}_4$  на 68% представляет собой **XCVIIIa**, если  $\text{X}=\text{OCH}_3$ , и на 95% **XCVIIIa**, если  $\text{X}=\text{OAc}$ .



транс-2,5-Диацетокси-1,4-диоксан, по данным ЯМР, практически целиком является диаксиальным конформером ( $\text{XClX}$ ;  $\text{X}=\text{OAc}$ )<sup>135</sup>.

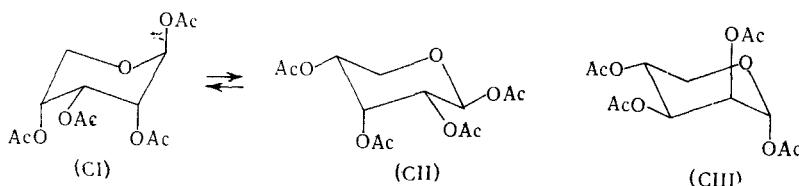


В то же время для транс-2,5-диацетокси-3,6-диацетоксиметилдиоксана-1,4 устойчивой является тетраэкваториальная конформация (С) <sup>135</sup>.

На основании результатов аномеризации и конформационного равновесия ацетатов пираноз Лемье<sup>5</sup> 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 пентаacetате глюкозы (88 %) по сравнению с тетраacetатом ксилозы (78,5 %) и 2-acетокситетрагидропираном (75 %) Андерсон и Сепп<sup>101</sup> приписывают не только полярному эффекту оксиметильной группы при C(6), но и взаимодействию ацетоксигрупп при C(3) и C(4).

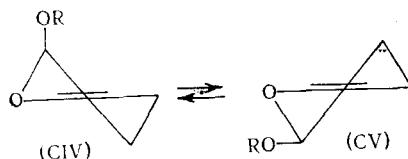
В работе<sup>136</sup> было найдено, что для тетраацетата  $\beta$ -D-рибопиранозы существует конформационное равновесие (CI  $\rightleftharpoons$  CII), которое сдвинуто в сторону транс-аксиального конформера (CII) за счет аномерного эффекта. Тетраацетат  $\alpha$ -D-ликсопиранозы существует в конформации (CIII) на 98%<sup>138</sup>.



ж. Аллоксипроизводные бенздигидро- и дигидропиранов

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

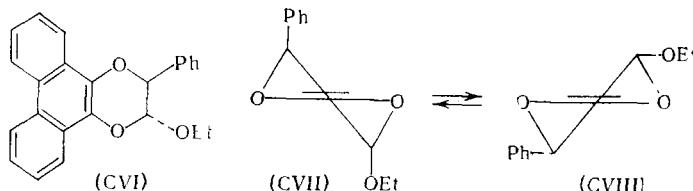
Действительно, как было найдено Зефировым и Шехтман<sup>54, 87</sup>, для 2-алкоxи-3,4-дигидропиранов преuимущественной является аксиальная конформация (CIV).



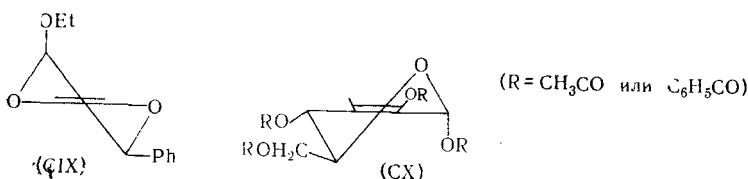
Методом ЯМР аномерный эффект был показан для 2-алкоксипроизводных хромана<sup>86, 139, 140</sup>, 5,6-бензохромана<sup>139</sup>, фенантро-1,4-диоксена<sup>114</sup>.

Как нашли Фунт и Фэрид<sup>114</sup>, для транс-2-фенил-3-этоксифенантренидоксена-1,4 (CVI) наблюдается подвижное равновесие со значительной

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



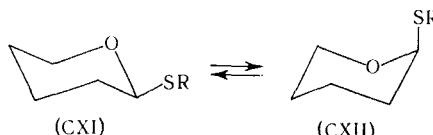
Ферриер и Санкей<sup>141</sup> методом ЯМР показали, что в эфирах 2,3-дегидро-3-дезоксиальдоз (СХ) аллильные эфирные группы (по отношению к двойной связи) занимают предпочтительно квази-аксиальное положение, а величины аномерного эффекта для ацетокси- и бензоилоксигрупп составляли соответственно 0,8 и 1,3 ккал/моль:



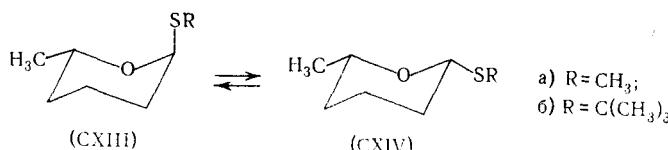
#### 4. Фрагмент O – C – S

## **а. Алкилтиопроизводные кислородсодержащих гетероциклов**

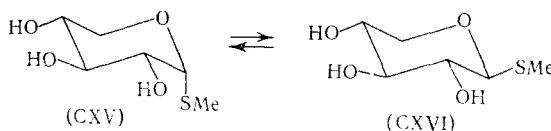
На основании полукачественных данных ЯМР было показано, что 2-фенилтио- и 2-этилтиотетрагидропираны обладают аномерным эффектом, хотя выражен он значительно слабее, чем в случае алcoxиспроизводных<sup>54</sup>. Например, у 2-этилтиотетрагидропирана в равновесии присутствует (в  $\text{CCl}_4$ ) 65% аксиального изомера (СXII).



Эта величина удовлетворительно согласуется с данными по эпимеризации 2-метилтио- и 2-*трет*.-бутилтио-6-метилтетрагидропиранов<sup>56</sup>. Для обоих соединений доля аксиального *транс*-изомера (CIII) составляет ~65 %. Однако в ацетонитриле равновесие (CXIII ⇌ CXIV) сдвигается в сторону экваториального эпимера, причем  $\Delta G$  для случая (а) составляет —0,08, а в случае (б) —0,12 ккал/моль.



Эпимеризация метил-1-дезокси-1-меркапто- $\beta$ -D-рибопиранозида приводит к смеси 18,5%  $\alpha$ - (CXV) и 7,4%  $\beta$ - (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 форм <sup>142</sup>.



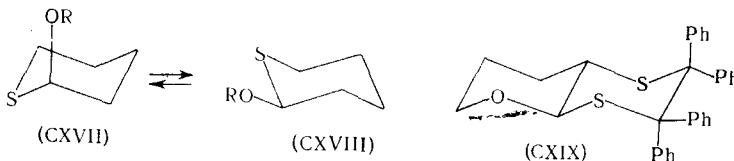
По данным <sup>114</sup>, для 2-этилтиофенантренодиоксена-1,4 также наблюдается аномерный эффект, причем в равновесии находится  $\sim 60\%$  аксиальной конформации.

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

#### б. Аллокситетрагидротиопираны

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

Как было показано в работах Зефирова и др.<sup>117, 143</sup>, аномерный эффект отчетливо наблюдается для 2-аллокситетрагидротиопиранов (CXVII  $\rightleftharpoons$  CXVIII):



Так, по данным ЯМР-спектров, в равновесии для 2-метокси- и 2-*n*-бутилокситетрагидротиопиранов находится, по крайней мере, 90% изомера с конформацией (CXVII), а влияние растворителей на конформационное равновесие совпадает с наблюдаемым для 2-аллокситетрагидротиопиранов <sup>54, 55</sup>.

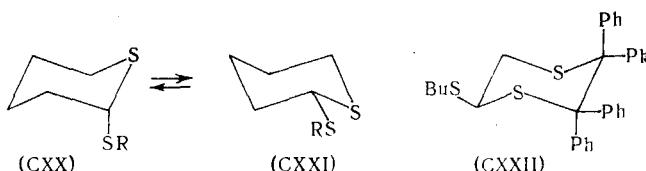
Отчетливое преобладание аксиальной конформации аллоксипроизводных найдено для 2-этокси- и 2-бутилокси-5,5,6,6-тетрафенилдитианов-1,4 <sup>144</sup>. Реакция тиобензофенона с дигидропираном приводит к образованию *транс*-3,3,4,4-тетрафенил-7-окса-2,5-дитиобицикло-[4.4.0]-декана (CXIX), строение которого было доказано с помощью ЯМР-спектроскопии <sup>144, 145</sup>. В связи с этим большой интерес представляет получение *цик*-изомера, а также изучение эпимеризации.

Интересно, что по данным ЯМР-спектров, приведенным в работе <sup>146</sup>, аномерный эффект имеет место в случае 2-окситетрагидротиопирана в дейтерохлороформе.

#### 5. Фрагмент S — C — S

Как было указано в работе <sup>117</sup>, для алкилтиотетрагидротиопиранов (CXX  $\rightleftharpoons$  CXXI) наблюдается отчетливый аномерный эффект. Величина его была оценена в 0,7 ккал/моль ( $CCl_4$ ) и 0,5 ккал/моль ( $CH_3CN$ ). Од-

нако, по данным ЯМР-спектроскопии, 2,2,3,3-тетрафенил-5-бутилтиодитиан-1,4 существует преимущественно в экваториальной конформации (CXXII)<sup>144</sup>. По-видимому, это связано с сильным 1,3-отталкиванием фенильной и бутилтиогрупп, преобладающим над аномерным эффектом.

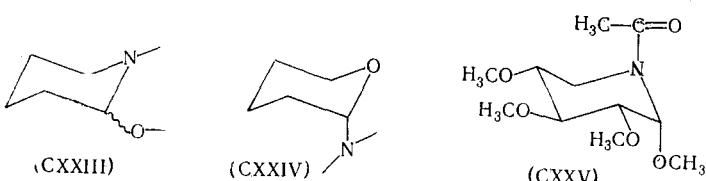


## 6. Фрагмент N—C—O

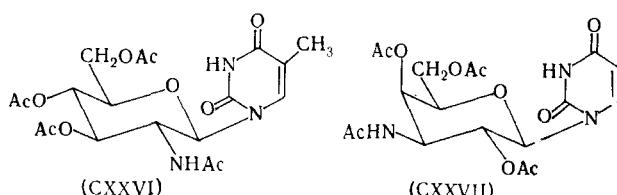
Фрагмент N—C—O с аминным атомом азота можно представить себе в двух вариантах (CXXIII) и (CXXIV). Кроме того, в силу разнообразия азотистых функциональных групп конформационное равновесие соединений типа (CXXIV), очевидно, будет зависеть от вида азотистой группировки.

Данные по соединениям типа (CXXIII) чрезвычайно немногочисленны<sup>147–149</sup>. Так, метил-[2,3,4-O-метил-N-ацетил- $\alpha$ -D-ксилопиперидиноза] находится преимущественно в форме (CXXV)<sup>147</sup>. Возможно, что этот эффект обусловлен чисто стерическими факторами (о конформации 2-замещенных N-ацетилпиперидинов см. ниже).

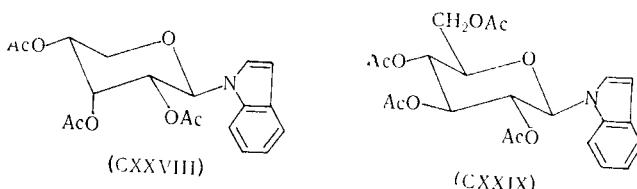
Соединения типа (CXXIV) с аминной функцией довольно хорошо изучены, однако данные по конформационному равновесию таких систем немногочисленны.



На довольно большом числе примеров было показано, что заместители с  $sp^2$ -гибридным атомом азота не проявляют аномерного эффекта. Так, для 1-[2-ацетамило-3,4,6-три-O-ацетил-дезокси- $\beta$ -D-глюкопиранозил]-тимина<sup>150</sup> и 1-[3-ацетамино-2,4,6-три-O-ацетил-3-дезокси- $\beta$ -D-галактопиранозил]-урацила<sup>151</sup>, по данным эпимеризации, более устойчивы экваториальные конформеры (CXXVI) и (CXXVII) соответственно.

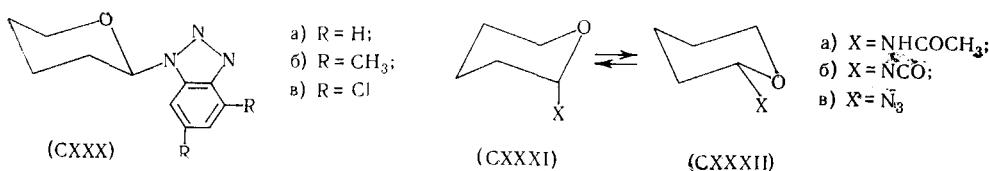


При изучении аналогов нуклеозидов Кушлей и др.<sup>152</sup> обнаружили, что N-индольный заместитель при C (1') пиранозного цикла также занимает экваториальное положение, как, например, в CXXVIII и CXXIX:



Аналогично для бензтриазолилтетрагидроуропиранов устойчивой является экваториальная конформация (СXXX) <sup>153</sup>.

Полуколичественная оценка положения конформационного равновесия 2-ацетаминотетрагидропирана показывает<sup>104</sup>, что в равновесии (CXXXI)–(CXXXII) находится, по крайней мере, 85% конформации (CXXXIIa).

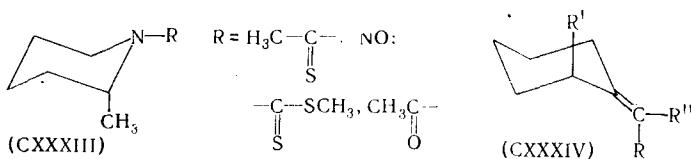


Однако ситуация резко меняется при переходе к 2-замещенным производным тетрагидропирана с линейными функциональными группами, содержащими азот в *sp*-гибридном состоянии. Так, Зефиров и Шехтман<sup>104</sup> методом ЯМР показали, что в конформационном равновесии 2-азидотетрагидропирана и 2-тетрагидропиридилизоцианата преобладающими являются аксиальные конформации (СXXXI $\beta$ ) и (СXXXI $\beta'$ ) соответственно, причем доля аксиальных изомеров находится в пределах 70—80 %. Интересно, что при переходе от ацетонитрила к  $\text{CCl}_4$  доля аксиальной конформации в случае 2-азидотетрагидропирана уменьшается.

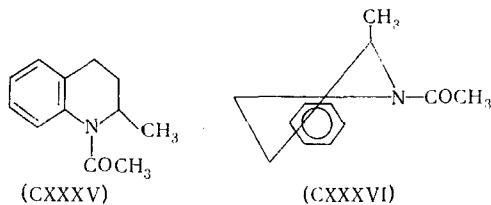
#### 7. Фрагменты O—C—C, S—C—C и N—C—C

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 алькильными группами. Это положение находит свое экспериментальное подтверждение<sup>154, 155</sup>. Возможно, что аномалий следует ожидать для сильных электроноакцепторных групп типа  $\text{CF}_3$  и  $\text{CCl}_3$ , однако экспериментальные данные по этому вопросу отсутствуют.

Очень интересное явление было обнаружено в работах Паульсена и др.<sup>147, 156, 157</sup>, обнаруживших, что 2-метильная группа в N-тиоацетил-, N-син-нитрозо-, N-метилмеркаптотиокарбонил- и N-ацетилпиперидинах занимает аксиальное положение (СXXXIII). 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.

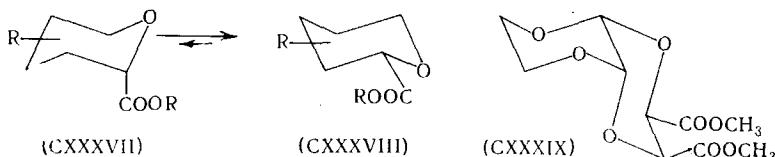


Укажем, что аналогичный эффект найден для циклогексанов с экзоциклической двойной связью. Так, для соединений типа (CXXXIV) при  $R=R'=\text{CH}_3$  в равновесной смеси находится 85% аксиальной конформации (CXXXIV)<sup>158, 159</sup>:



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

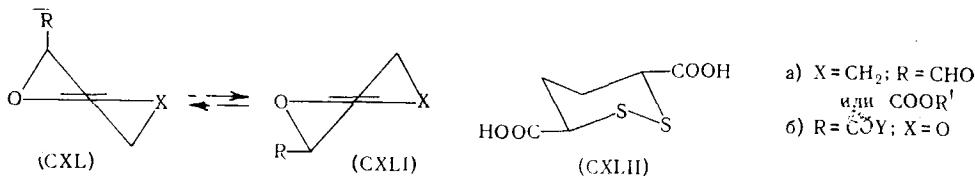
Имеющиеся литературные данные свидетельствуют об отсутствии анономерного эффекта и для функциональных групп с  $sp^2$ -гибридным атомом углерода. Так, по данным эпимеризации алкилзамещенных 2-карбометокситетрагидропирана (CXXXVII—CXXXVIII)  $\Delta G$   $\text{COOCCH}_3$ -групп составляет 1,62 ккал/моль<sup>160</sup>.



Основываясь на данных ЯМР, Брамлей и сотр.<sup>161</sup> показали, что 2,3-дикарбометокси-1,4,5,8-тетраоксадекалин имеет *cis*-сочленение циклонов с диэкваториальным расположением карбометоксигрупп (СXXXIX).

Преимущественное экваториальное положение карбометоксигруппы было найдено и для изомерных 2-алкокси-6-карбометокситетрагидропиранов<sup>110, 112</sup>.

Методом ЯМР было определено, что конформационное равновесие 2-формил- и 2-карбометоксигидропиранов сдвинуто в сторону экваториальной формы (CXLIIa) <sup>137, 162</sup>.



Отсутствие аномерного эффекта у *транс*-1,2-дитиан-3,6-дикарбоновой кислоты (CXLII) было показано с помощью рентгеноструктурного анализа<sup>163</sup>.

Однако изучение конформационного равновесия для производных бензоиксан-1,4-карбоновой-2 кислоты и ее производных привело к очень интересным результатам. Как было показано в работах<sup>162, 164</sup>, доля аксиальной конформации (CXLб) для производных бензоиксан-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.

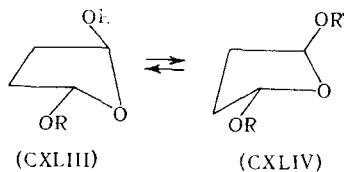
В заключение отметим, что данные по функциональным группам с *sp*-гибридным атомом углерода отсутствуют, поэтому следовало бы приветствовать экспериментальное изучение этого вопроса.

#### IV. АНОМЕРНЫЙ ЭФФЕКТ В АЦИКЛИЧЕСКИХ И НЕШЕСТИЧЛЕННЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ СТРУКТУРАХ

Совершенно очевидно, что аномерный эффект должен быть справедлив 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*<sup>165</sup>, а хлорметиловый эфир — в *гош*-конформации<sup>166</sup>. Известно также, что полиформальдегид, в отличие от полиэтилена, образует спиралевидные цепи<sup>56, 167</sup>.

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

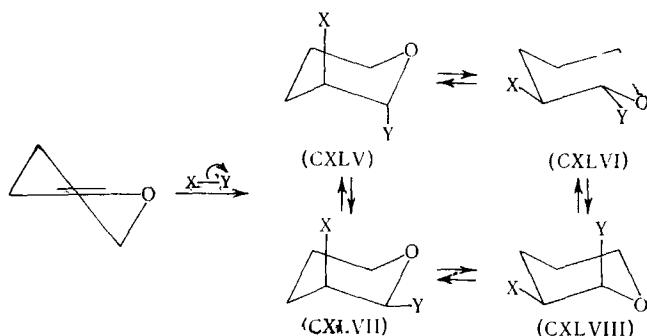


Аналогичная картина была найдена для 2-замещенных 1,3-диоксоланов<sup>168</sup>. Очевидно, что этот эффект будет справедлив и для других нешестичленных циклов.

#### 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  $\Delta^2$ -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 онивого иона (альтернативное рассмотрение см.

в<sup>169</sup>), 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<sup>143, 170</sup>, галоидирование дигидропирана приводит к смеси *цис*- и *транс*-изомеров, как обсуждалось выше, причем доля *цис*-изомера у дигидроида больше, чем у дихлорида.

В работе<sup>169</sup> было найдено, что присоединение таких электрофильных агентов, как NOCl, (COCl)<sub>2</sub>, ацеталей в присутствии BF<sub>3</sub> приводит к продуктам *цис*-конфигурации типа (CXLVIII).

В работе<sup>171</sup> 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<sup>55</sup>, 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)<sup>78, 172–177</sup>.

## VI. ПРИРОДА АНОМЕРНОГО ЭФФЕКТА

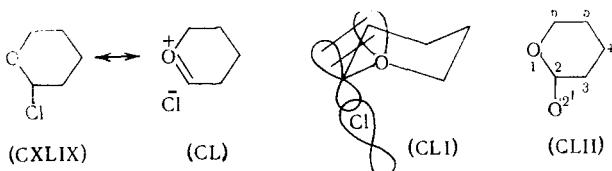
Как видно из вышеизложенного, «аномерный эффект» справедлив для чрезвычайно широкого круга соединений различного типа и охватывает довольно разнородные явления. В связи с этим необходимо уточнение понятия «аномерный эффект».

В широком смысле слова название «аномерный эффект» можно понимать чисто феноменологически как преобладание аксиальной конформации заместителя в  $\alpha$ -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») <sup>178, 180</sup>. Эта концепция использовалась для объяснения различных аномалий в физических свойствах соединений, имеющих два электроотрицательных заместителя у одного атома углерода <sup>178, 180</sup>. С этой точки зрения резонансными структурами для 2-галогентетрагидропиранов будут (CX<sub>4</sub>LIX) и (CL).



Такой резонанс обусловлен перекрыванием  $p_2$ -орбитали атома кислорода и  $\sigma^*$ -орбитали C—X-связи (CLI)<sup>7</sup>. Отметим, что взаимодействие  $p$ -электронов атома кислорода с остовом  $\sigma$ -связей для фрагмента  $\text{CH}_2\text{—O—CH}_2\text{—X}$  было рассмотрено в работах<sup>180–182</sup>. Очевидно, что такое перекрывание будет наибольшим при аксиальном положении атома галоида. Поэтому смешивание, например,  $p_2$ -орбитали кислорода цикла и  $\sigma^*$ -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<sup>183, 184</sup>.

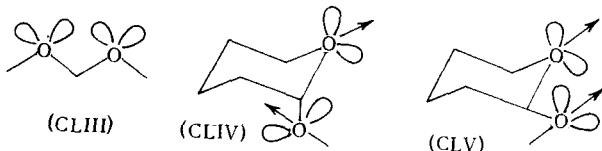
Для аллоксипроизводных ситуация, однако, гораздо сложнее<sup>85-187</sup>. В этом случае наблюдается укорочение как эндоциклической связи  $C_2-O'$  (CLII), так в ряде случаев и связи  $C_2-O$ . Укорочение  $C_2-O'$ -связи наблюдалось и для экваториальной конформации<sup>186, 187</sup>.

Были сделаны попытки связать изменение длин связей с изменением углов и, таким образом, с изменением гибридизации<sup>187, 188</sup>. 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<sup>42</sup>. Как видно из схем (CLIV) и (CLV), взаимодействие диполей более сильное в экваториальной конформации, чем в аксиальной. Эта точки 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<sup>105, 107, 132</sup>. Были предприняты попытки рассчитать электростатическое отталкивание в дипольном приближении<sup>7</sup>. 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-

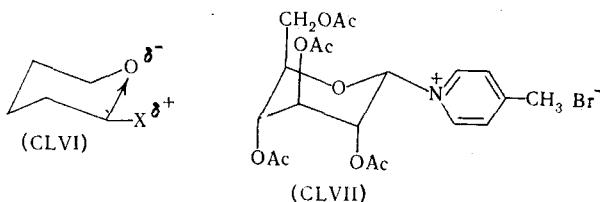
ку значительная часть отрицательного заряда сосредоточена в области неподеленных пар атомов кислорода, то ротамерная конформация типа (CLIII) для ацетального фрагмента должна быть неустойчивой. Это явление названо «эффектом кроличьих ушей»<sup>7-10</sup>.



Аномерный эффект для алcoxитетрагидропиранов является одним из примеров проявления такого эффекта. Отметим, что «эффект кроличьих ушей» позволяет в ряде случаев правильно предсказать ротамерные конформации алcoxигрупп, 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  $\Delta G_{\text{COORD}}$  для 2-карбометоксиалкилтетрагидропирана равна 1,62 ккал/моль<sup>160</sup>, что на 0,5 ккал/моль больше, чем у карбометоксициклогексана. Такое увеличение величины  $\Delta G$  можно объяснить двумя факторами. С одной стороны, уменьшение расстояния между атомами C<sub>2</sub> и C<sub>6</sub> 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 Морган<sup>189</sup> 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. Carbohyd. Chem.*, **6**, 107 (1951).
12. Н. А. Кочетков, А. Ф. Боков, Б. А. Дмитриев, А. И. Усов, О. С. Чижов, В. Н. Шибаев, 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. Энжайл, Г. Моррисон, Конформационный анализ, «Мир», М., 1969, стр. 295.
18. N. L. Allinger, L. A. Feiberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2393 (1960).
19. E. L. Eliel, S. M. C. Knoevenagel, 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. Carbohyd. 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. Wear, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5921 (1967).
32. E. W. Carbisch, M. G. Griffith, Там же, **90**, 6543 (1968).
33. B. Сароп, *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. Carbohyd. 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. Зефиров, Н. М. Шехтман, *ДАН*, **180**, 1363 (1968).
55. Н. С. Зефиров, 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 Feuvre, *J. Chem. Soc., (B)*, **1969**, 855.
60. R. U. Lemieux, J. W. Lowry, *Canad. J. Chem.*, **42**, 893 (1964).
61. Н. С. Зефиров, В. Н. Чекулаева, *ЖОрХ*, **5**, 1512 (1969).
62. C. Altona, H. R. Buys, H. J. Nagelmann, E. Havinga, *Tetrahedron*, **23**, 2265 (1967).
63. Н. С. Зефиров, 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. Knoevenagel, C. Romers, *Rec. trav. chim.*, **82**, 1089 (1962).
70. C. Altona, C. Romers, *Там же*, **82**, 1081 (1963).
71. N. de Wolf, P. W. Henninger, *Там же*, **86**, 1227 (1967).
72. H. T. Kalff, E. Havinga, *Там же*, **85**, 637 (1966).
73. E. W. Rutten, N. Nibbering, C. H. MacGillivray, 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.<sup>17</sup>, стр. 69.
81. H. T. Kalff, C. Romers, *Acta Cryst.*, **18**, 164 (1965).
82. H. T. Kalff, C. Romers, *Rec. trav. chim.*, **85**, 198 (1966).
83. N. de Wolf, C. Romers, C. Altona, *Acta cryst.*, **22**, 715 (1967).
84. N. Baggett, 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. Караканов, Н. Н. Хворостухина, Н. С. Зефиров, *ДАН*, **196**, 121 (1971).
88. F. Sweet, R. K. Brown, *Canad. J. Chem.*, **45**, 1007 (1967).
89. См.<sup>17</sup>, стр. 469.
90. R. Aguilera, G. Descotes, *Bull. soc. chim. France*, **1966**, 3318.
91. R. Aguilera, G. Descotes, *Там же*, **1966**, 3323.
92. См.<sup>12</sup>, стр. 42.
93. W. Mackie, A. S. Perlin, *Canad. J. Chem.*, **44**, 2039 (1966).
94. См.<sup>17</sup>, 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. Daigleault, V. G. Badding, *Там же*, **30**, 2441 (1965).
100. J. Kargola, P. J. Mälkönen, *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**, 5487 (1969).
103. Н. Г. Гуржиеva, Дипломная работа, МГУ, 1969 г.
104. Н. С. Зефиров, Н. М. Шехтман, *ЖОрХ*, **6**, 863 (1970).
105. F. Sweet, R. K. Brown, *Canad. J. Chem.*, **46**, 1543 (1968).
106. A. Kankaaperä, K. Muuki, *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. Макин, Н. С. Зефиров, ЖОрХ, **6**, 871 (1970).
111. А. Kopolowal, J. Jurczak, A. Zamojski, Roczn. Chem., **42**, 2045 (1968).
112. A. Zamojski, M. Chmielewski, A. Kopolowal, 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, Carbohyd. 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, С. г., **267**, 1240 (1968).
122. См.<sup>17</sup>, 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. Waldau, Ber., **100**, 1915 (1967).
130. M. Cahú, 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, Carbohyd. 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**, 986 (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. Ripperger, 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. Katritzky, 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 Veen, Tetrahedron, **24**, 4377 (1968).  
 169. Н. С. Зефиров, Н. М. Шехтман, Р. А. Караканов, 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. Jeffrey, Там же, **23**, 1038 (1967).  
 186. M. Sundaralingam, Biopolymers, **6**, 189 (1968).  
 187. H. M. Bergman, S. S. C. Chu, G. A. Jeffrey, 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