

УДК 541.63; 547.217.3

КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ БИЦИКЛО[3,3,1]НОНАНОВ

Н. С. Зефи ров

Развитие принципов конформационного анализа связано главным образом с использованием в качестве модельных соединений производных циклогексана и его гетероаналогов. В настоящей работе обобщены данные по конформационному анализу другой системы, содержащей шестичленные циклы, а именно — бицикло[3,3,1]нонана. В обзоре рассмотрен комплекс конформационных проблем, который был успешно решен с использованием этой бициклической системы, сформулированы основные принципы и продемонстрированы большие возможности использования этой модели для конформационных исследований.

Библиография — 213 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	413
II. Общие проблемы конформационного анализа бицикло[3,3,1]нонанов	414
III. Расчеты геометрии и энергии	417
IV. Экспериментальные данные о геометрии производных бицикло[3,3,1]нонана	418
V. Экспериментальные данные о термодинамических параметрах конформационных равновесий системы	421
VI. Конформации функциональных производных и гетероаналогов бицикло[3,3,1]нонана	423
VII. Конформация и реакционная способность производных бицикло[3,3,1]нонана	438

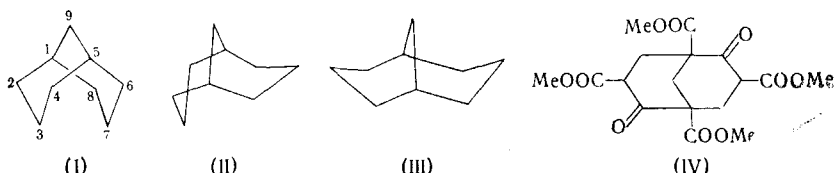
I. ВВЕДЕНИЕ

Концепции конформационного анализа являются весьма эффективным инструментом в руках химика, позволяющим глубже понять механизм протекания самых различных процессов. Отсюда ясна актуальность задачи по углублению понятий и теорий динамической стереохимии. Общие положения конформационного анализа базируются в значительной мере на данных по изучению производных циклогексана, его полициклических производных и гетероаналогов, как, например, производных моносахаридов, шестичленных гетероциклов и т. д. Тем не менее, не всегда использование производных циклогексана бывает оптимальным. Так, например, одним из принципиальных вопросов является изучение факторов, определяющих возможность существования и энергию гибких форм (ванна, «твист-форма»), а также вопросов реакционной способности функциональных групп в этих конформациях. Однако эта проблема наталкивается на отсутствие удобных модельных соединений циклогексанового ряда, которые имели бы конформацию ванны и содержали бы достаточно широкий набор функциональных групп для их изучения. Действительно, большинство соединений этого типа принимает форму несколько деформированного (обычно уплощенного¹) кресла, причем разница в свободных энергиях форм ванны и кресла довольно велика: (5—7 ккал/моль^{2, 3}). Поэтому многочисленные подходы к этой проблеме связаны с синтезом циклических структур (часто содержащих гетероатомы), которые могли бы существовать в гибкой конформации, либо

отдельные фрагменты которых могли бы моделировать геометрические соотношения в гибкой конформации циклогексана (например ^{4,5}).

В этой связи большой интерес представляет изучение производных бицикло[3, 3, 1]нонана. Подчеркнем, что еще в начале нашего столетия Рабе ⁶ применил бицикло[3, 3, 1]нонановую систему для решения некоторых вопросов теоретической органической химии.

Для самого бицикло[3, 3, 1]нонана можно представить три свободных от углового напряжения конформации: двойное кресло (I), кресло-ванна (II) и двойная ванна (III). В 1922 г. Меервейн на основании интуитивных соображений предложил для так называемого «эфира Меервейна» (IV) конформацию двойного кресла ⁷. Однако систематическое изу-



чение данной конформационной проблемы началось немногим более десяти лет назад, и существенный прогресс был достигнут буквально в последние годы. Библиография по этому вопросу стремительно увеличивается, и уже сейчас достигнут значительный успех в понимании общих проблем конформационного анализа бициклононанов. В настоящей работе сделана попытка рассмотреть современное состояние вопроса, сформулировать основные конформационные проблемы, которые могут решаться с привлечением модельных бициклононановых систем, и оценить перспективу исследований в этой области. Материал рассматривается не в историческом, а в логическом аспекте. Основанием для этого, помимо большей научной строгости, может служить значительное развитие этой проблемы в последнее время, что затрудняет, а иногда и делает просто невозможным проследить исторический генезис идей и приоритетные вопросы.

II. ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ КОНФОРМАЦИОННОГО АНАЛИЗА БИЦИКЛО[3,3,1]НОНАНОВ

Хотя конформации (I) — (III) свободны от углового напряжения, тем не менее ни одна из них не свободна от сильного дестабилизирующего взаимодействия несвязанных атомов. Для ваннообразных конформации (II) и (III) дестабилизация обусловлена теми же факторами, что и для конформации ванны в циклогексane, а именно наличием заслоненных этановых конформаций и флагшток-флагштоковым отталкиванием атомов водорода ². В структуре кресло-ванна (II) ваннообразный цикл не может сильно деформироваться в сторону твист-формы из-за жесткости сочленения со вторым циклом. Можно представить себе, вероятно, лишь умеренное скручивание. Однако, так как на каждую конформацию кресло-кресло (I) в процессе инверсии получается две конформации кресло-ванна (II), образование последней происходит с вдвое большей вероятностью. Иными словами, образование формы (II) предпочтительно в отношении энтропии на величину $R \ln 2$. Конформация двойной ванны (III), напротив, должна соответствовать максимуму на энергетической кривой. Минимуму будет соответствовать скрученная конформация, которую мож-

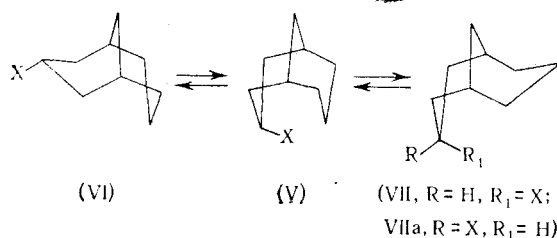
но назвать двойной твист-формой. В последней флажштоковые и засло-
ненные взаимодействия, характерные для неискаженной формы (III),
будут сильно уменьшены. Эта конформация является единственной гиб-
кой формой и, следовательно, также более выгодна с точки зрения эн-
тропийного фактора.

Обычно конформация кресла сильно стабилизируется за счет энтал-
пийного фактора (см., например, ⁸). Однако для конформации двойного
кресла (I) существует специфический дестабилизирующий фактор, а
именно чрезвычайно сильное отталкивание *эндо*-атомов водорода в по-
ложениях 3 и 7. Простые расчеты с использованием нормальных значе-
ний углов и длин связей показывают, что расстояние между 3-*эндо*- и 7-
эндо-атомами водорода должно составлять всего 0,81 Å³¹. Напомним, что
ван-дер-ваальсов радиус водорода составляет 1,2 Å⁹. Поэтому в первых
исследованиях авторы отдавали предпочтение конформации кресло-ван-
на (II) (например ^{10, 11}, см., однако, ¹²), и эта точка зрения нашла отра-
жение в учебниках ¹³.

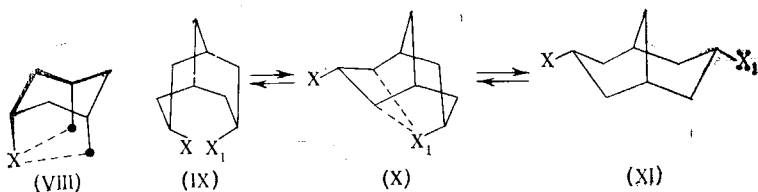
Необходимо, однако, подчеркнуть, что вышеприведенные структуры
являются предельными и легко можно представить, что в конкретных
случаях будут наблюдаться более или менее значительные искажения
этих идеальных форм, что приведет к уменьшению напряжения. Так, на-
пример, очевидно, что уплощение шестичленных колец в конформации
(I), а также изгиб связей C—H в положениях 3 и 7 (то есть уменьшение
угла H—C₃—H или H—C₇—H) могут привести к уменьшению внутренней
энергии. Ниже будет показано, что такие изменения геометрии действи-
тельно имеют место, в силу чего конформация двойного кресла обычно
является наиболее устойчивой.

Далее, можно достаточно обоснованно определить некоторые кон-
формационные тенденции, возникающие при переходе к функциональ-
ным производным и связанные с введением заместителей гетероатомов
и т. д.

Во-первых, достаточно очевидно, что введение в положения *эндо*-3
или *эндо*-7 заместителя более объемистого, чем атом водорода, вызовет
резкий рост *стерического отталкивания в конформации двойного кресла*
(V). Это приведет к *резкой дестабилизации такой конформации*. Из
двух альтернативных конформаций кресло-ванна (VI и VII) более ста-
бильной должна быть конформация (VI), имеющая заместитель в буш-
притном положении [что примерно эквивалентно положению заместите-
ля в экваториальной конформации (VIIa)].

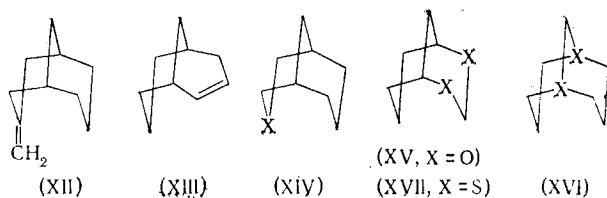


Во-вторых, *эндо*-положения 3 и 7 конформации (I) эквивалентны ак-
сиальному положению для производных циклогексана типа (VIII). По-
этому функциональное производное типа (V) или (VII) дополнительно
испытывает два 1,3-аксиальных взаимодействия, аналогичных (VIII).



Хотя по величине такое взаимодействие должно быть отлично от наблюдаемого в циклогексане в силу различий в геометрии, тем не менее можно представить, что для очень объемистой группы (X) в соединении (V) такое взаимодействие также должно приводить к дестабилизации формы двойного кресла. Для монофункционального производного типа (V) этот фактор неотличим от предыдущего, связанного с 3,7-отталкиванием [данный фактор будет, очевидно, сказываться на относительной стабильности форм (VI) и (VII), сильно благоприятствуя конформации (VI)]. Однако для 3,7-дизамещенных производных (IX) *этот фактор может стабилизировать конформацию двойной ванны (XI), а не конформацию кресло-ванны (X).*

В-третьих, можно определить некоторые тенденции, связанные с введением в скелет бициклононана тригональных атомов углерода. Так, очевидно, что введение тригонального атома в положение 9 должно приводить к некоторой стабилизации ваннообразных конформаций (II) и (III) из-за снятия флагшток-флагштокового взаимодействия, хотя априорно величину такой стабилизации предсказать затруднительно. Далее, введение тригонального атома в положение 3 (например, соединение XII) приведет к уменьшению 3—7 отталкивания и, следовательно, к стабилизации формы двойного кресла. Введение двойной связи в положения 2, 3, как в XIII, также должно привести к сильному уплощению циклогексенового кольца и резкому уменьшению 3—7-отталкивания.



В заключение данного раздела следует специально отметить, что многие вопросы конформационного анализа бицикло[3, 3, 1]нонанов изучались на примере гетероаналогов этой системы. В общих чертах геометрия бициклических молекул, содержащих «обычные» гетероатомы (кислород, азот и даже серу), достаточно хорошо моделирует геометрию углеродного аналога. Не случайно, например, конформационный анализ шестичленных гетероциклов в общих чертах выявляет те же основные конформационные закономерности, какие были выведены для производных циклогексана^{8, 14, 15}. Поэтому и в данном случае можно заранее предсказать некоторые конформационные особенности. Так, введение гетероатома в положение 3, как в XIV, должно приводить к стабилизации конформации двойного кресла в силу уменьшения 3—7-отталкивания. Кроме того, введение гетероатомов в скелет бициклононана приведет к изменениям геометрии, и эти изменения в значительной мере будут зависеть от сравнительной длины связей С—С и С—гетероатом. Если последняя значительно короче, то введение гетероатомов в поло-

жения 2, 4 как в **XV**, или 1, 5, как в **XVI**, должно приводить к увеличению 3—7-отталкивания. По-видимому, должно быть справедливо и обратное; а именно уменьшение 3—7-отталкивания с увеличением связи C — гетероатом, как в соединении (**XVII**).

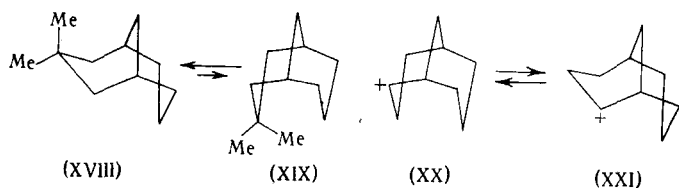
Однако в настоящее время известно большое число «аномалий», «эффектов», специфичных для гетероциклических соединений, что связано с наличием электростатических взаимодействий гетероатомов, взаимодействий неподеленных электронных пар и т. д.^{8, 9, 18–27}. Поэтому необходимо критически рассматривать данные по гетероаналогам, учитывая специфику изучаемых модельных соединений. С другой стороны, применение гетероаналогов существенно расширяет круг проблем, которые могут быть решены с использованием данной бициклической модели.

III. РАСЧЕТЫ ГЕОМЕТРИИ И ЭНЕРГИИ

Для расчета геометрии и относительной энергии молекул в настоящее время используют либо полуэмпирические квантово-химические методы, либо классический подход Уэстхеймера^{28, 29}. Последний метод в его современных модификациях широко используется для расчета геометрии довольно сложных соединений^{3, 30–36}. Первый расчет молекулы бицикло[3, 3, 1]нонана по тому методу был проведен в работе Глейхера и Шлейера³⁷. Авторы рассчитали геометрию только для конформации двойного кресла. При этом расстояние $C_3 \dots C_7$ было оценено в 2,96 Å (ср. с 2,56 Å для идеальной формы^{3, 38}), а углы $C_1-C_2-C_3$ в 113°. Эти данные свидетельствуют о значительном уплощении «крыльев» молекулы. Более строгий расчет был проведен в работах Аллинджера и сотр.^{3, 38}. Геометрия двойного кресла и в этом случае довольно сильно отличается от идеальной. Прежде всего расстояние $C_3 \dots C_7$ увеличено до 3,18 Å, а углы $H_3-C_3-H_5$ и $H_7-C_7-H_9$ уменьшены до 95,2°. Это приводит к увеличению расстояния *эндо*- $H_3 \dots$ *эндо*- H_7 с 0,81 Å идеальной структуры до 2,25 Å. Тем не менее, несмотря на значительное искажение структуры и сильное несвязанное взаимодействие, конформация двойного кресла (I) является более стабильной, чем конформация кресло-ванна (II). Расчет разности энтальпий дает величину 2,73 ккал/моль в пользу конформации (I)^{3, 38}. Другой расчет дает для этой величины значение 3,7 ккал/моль³⁹. Авторы указывают, однако, что эта величина, возможно, завышена.

В любом случае вычисленное значение ΔH значительно меньше величины 5,9 ккал/моль, принятой для разницы энтальпий гибкой и кресловидной форм в циклогексане^{2, 8, 40}. Очевидно, что такое различие обусловлено значительной относительной дестабилизацией двойного кресла.

Для 3,3-диметилбицикло[3, 3, 1]нонана ситуация существенно отличная. Как было рассчитано в работе³⁹, конформация (**XVIII**) на 3,9 ккал/моль более стабильна, чем (**XIX**).



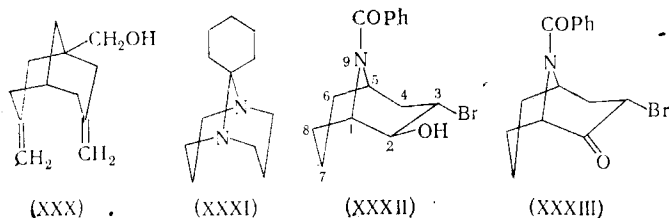
Этим методом была также рассчитана геометрия некоторых карбениевых ионов, включенных в скелет бицикло[3, 3, 1]нонана^{37, 39}. Так было

ское отталкивание метиленовых групп также приводит к уплощению молекулы, и расстояние $C_3 \dots C_7$ составляет 3,11 Å, что гораздо больше, чем 2,1 Å, ожидаемое для идеального бициклононан-9-она. Подчеркнем, что ни наличие тригонального атома в положении 9, ни присутствие 2-экзо-заместителя в кетоне (XXVII) не приводят к дестабилизации конформации двойного кресла. Упомянем также о данных относительно структуры 3,7-дигетероаналогов бициклононана. В работах^{46, 47} было найдено, что 3-окса-7,9-дитиабицикло[3,3,1]нонан (XXVIII) существует в конформации двойного кресла. Интересно, что плоскость, проходящая через атомы $C_1S_9C_5$, пересекает плоскость атомов $C_2O_3C_4$ под углом 2° , а плоскость атомов $C_6S_7C_8$ — под углом $32^\circ 45'$. Большое уплощение дитианового цикла связано, очевидно, с меньшим барьером вращения связи $C-S$ по сравнению со связью $C-O$ (дискуссию см.⁸). Конформация двойного кресла была также найдена для соединения (XXIX), причем углы $N_1C_2N_3$ и $N_1C_8N_7$ составляли $133-136^\circ$ ⁴⁸.

В литературе есть сведения и о геометрии самого бицикло[3,3,1]нонана⁴⁹. Он также имеет конформацию двойного кресла, поскольку образует смешанные кристаллы с адамантаном, в котором эта «конформация» жестко закреплена. На основе параметров решетки было сделано заключение об уплощении молекулы; к сожалению, параметры молекулярной структуры определены не были (о других данных рентгеноструктурного анализа см. разделы VI, 5 и VI, 6).

Таким образом, данные рентгеноструктурного исследования показывают, что в кристалле предпочтительной является конформация двойного кресла с сильным уплощением крыльев молекулы, что приводит к увеличению валентных углов в положениях 2, 3, 4, 6, 7 и 8 в среднем на 4° по сравнению с нормальным значением.

Имеются определенные данные о геометрии соединений рассматриваемого типа в растворе. Так, идентичность ИК-спектров в растворе и в твердой фазе для соединений (XXVI) и (XXVII)^{43, 44, 50} позволяет распространить данные рентгеноструктурного анализа и на геометрию молекулы в растворе. Развитие изучения молекулярной геометрии в растворе более всего связано с двумя модификациями метода ЯМР. Во-первых, это использование сдвиговых реагентов^{51, 52}. Так, в работе⁵³ проведено изучение индуцированных химсдвигов в присутствии $Eu(DPM)_3^*$ для 1-оксиметил-3-7-диметиленбицикло[3,3,1]нонана (XXX).



Расстояние $C_3 \dots C_7$ было оценено в 3,1 Å, что согласуется со структурой двойного кресла (ограничения метода см. раздел VI, 6).

Во-вторых, удобным инструментом для изучения геометрии шестичленных систем является так называемый «R-метод» ЯМР⁵⁴⁻⁵⁷. В частности, этот метод был применен для изучения 1,5-диазабицикло[3,3,1]нонана (XVI, $X=N$) и его пентаметиленового производного (XXXI)⁵⁸. Константы спин-спинового взаимодействия для фрагмента $-CH_2-CH_2-$ в этих соединениях указывают на сильное уплощение, что приводит к уменьшению диэдрального угла $N_1C_2C_3C_4$ до 48 и 45° , соответственно

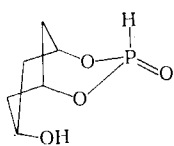
* DPM — дипивалоилметан.

(ср. с углом $54,5^\circ$ для циклогексана⁴¹). Это хорошо коррелирует с рентгеноструктурными исследованиями: аналогичные диэдральные углы соединений (XXVI) находятся в пределах $43,6-45,2^\circ$ ⁴⁴⁻⁵⁸; для соединения (XXIV а) диэдральные углы равны $43,0^\circ$ для циклогексанового и $50,2^\circ$ для пиперидинового колец^{42, 58}.

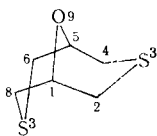
Как показано в разделе II, появление ваннообразных конформаций (II) и (III) можно ожидать в случае резкого усиления несвязных взаимодействий, что обычно имеет место при введении объемистых заместителей в 3-эндо-положение. Первым изученным соединением этой серии был 9-бензоил-2-экзо-окси-3-эндо-бром-9-азабицикло[3,3,1]нонан (XXXII)^{59, 60}.

Как и следовало ожидать, замещенное кольцо принимает форму ванны. Амидный атом азота N_9 является плоским, в силу чего молекула (XXXII) по геометрии сходна с бицикло[3,3,1]нонан-9-оном (например, XXVII). Расстояние $C_3 \dots N_9$ составляет 2,56 Å. Выход атомов C_3 и C_7 из плоскости $C_1C_2C_4C_5$ и $C_5C_6C_8C_1$ соответственно составляет 0,64 Å и —0,63 Å. Это больше, чем в случае конформации двойного кресла (0,51 Å для кетона XXVII⁴⁵), но меньше, чем для идеального циклогексана (0,73 Å). Таким образом, цикл, имеющий форму кресла в конформации кресло-ванна, искажен гораздо меньше, чем в конформации двойного кресла. Эти данные были подтверждены изучением структуры кетона (XXXIII)⁶¹. Молекула (XXXIII) также принимает конформацию кресло-ванна с расстоянием $C_3 \dots N_9$, равным 2,61 Å, и выходом атомов C_3 и C_7 из плоскостей $C_1C_2C_4C_5$ и $C_5C_6C_8C_1$ на 0,64 Å и —0,65 Å.

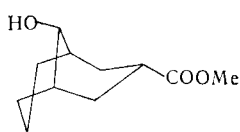
В литературе имеются данные о ваннообразных структурах гетероаналогов бицикло[3,3,1]нонана. Так в работах^{62, 63} найдено, что один из изомерных спиртов (XXXIV), получающихся при кислотном расщеплении производных фосфатриоксаадамантиана, имеет конформацию кресло-ванна, причем форму ванны принимает гетероциклическое кольцо (см. раздел VI, 3).



(XXXIV)



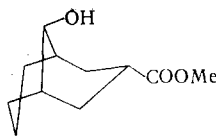
(XXXV)



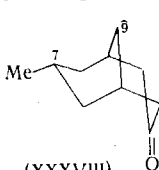
(XXXVI)

В работах^{46, 47} было показано, что 9-окса-3,7-дитиабицикло[3,3,1]нонан (XXXV) имеет конфигурацию кресло-ванна; плоскости, проходящие через атомы $C_2S_3C_4$ и $C_6S_7C_8$, пересекают плоскость, проходящую через атомы $C_1C_5O_9$ под углами $76^\circ 9'$ и $11^\circ 45'$ соответственно. Расстояние $S_3 \dots O_9$ составляет 2,84 Å (дискуссию и другие данные — см. раздел VI, 5).

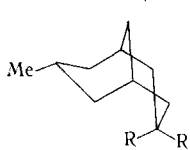
Данные о геометрии конформации (II) в растворе единичны. В работе⁶⁴ методом сдвиговых реагентов была установлена конформация кресло-ванна для эпимерных оксиэфиров (XXXVI) и (XXXVII), однако геометрические параметры определены не были (см. также⁶⁵).



(XXXVII)



(XXXVIII)



(XXXIX, R = OH, R' = Me)

(XL, a-R = OH, R' = H; 6-R = H, R' = OH)

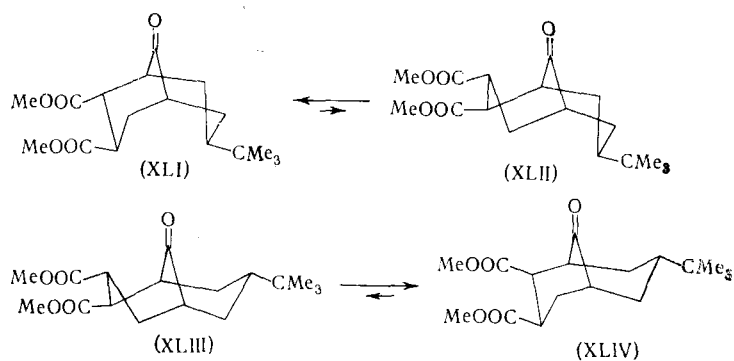
Изучение индуцированных химсдвигов позволило установить, что соединения (XXXVIII), (XXXIX) и (XL а) имеют конформацию кресло-ванна с расстояниями C_7-C_9 , соответственно равными 2,8, 2,65 и 2,65 Å⁶⁸ (сравнить⁵²).

Таким образом, данные рентгеноструктурного анализа подтверждают вывод раздела II о том, что введение 3-эндо-заместителя стабилизирует конформацию кресло-ванна. Несмотря на небольшое число экспериментальных данных, можно сделать вывод, что кресловидный цикл в этой конформации ближе по своей геометрии к обычным производным циклогексана. Наименьший внутримолекулярный контакт в конформации (II) будет для дистанции $C_3 \dots C_9$ (или $C_7 \dots C_9$, в зависимости от нумерации).

Данные о геометрии конформации (III) в литературе отсутствуют.

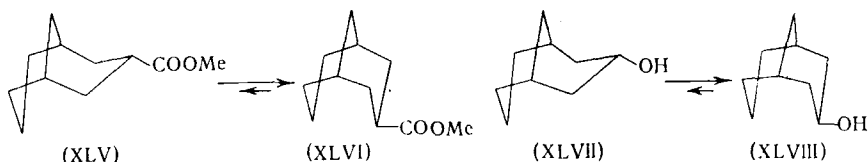
V. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРАХ КОНФОРМАЦИОННЫХ РАВНОВЕСИЙ СИСТЕМЫ

Одним из основных вопросов конформационного анализа бициклононанов является, как уже было отмечено в разделах II и III, установление относительной стабильности различных конформаций и установление энергетических соотношений между ними. Качественные данные можно получить на основании данных по эпимеризации соответствующих функциональных производных. Так, например, в препаративном отношении полная изомеризация карбометоксипроизводных протекает в направлении $XLII \rightarrow XLI$, а также $XLIII \rightarrow XLIV$ ^{67*}. Учитывая конфигурацию соединений [см. разделы (VI, 3 и VI, 4)] и принимая, таким образом, что эпимеризация контролируется изменением конформации скелета, эти данные позволяют установить качественный ряд уменьшения энергии конформаций: двойная ванна > кресло-ванна > двойное кресло⁶⁷.



Вероятно, первые количественные данные были получены при изучении эпимеризации эфиров (XLV) и (XLVI)⁶⁸. Положение равновесия достигалось, исходя из обоих изомеров, и наблюдаемая константа равновесия соответствует величине $\Delta G_{20^\circ} = -2,7$ ккал/моль. Исходя из вышесказанного (см. разделы II и IV), эта величина была приписана разнице свободных энергий конформаций (I) и (II).

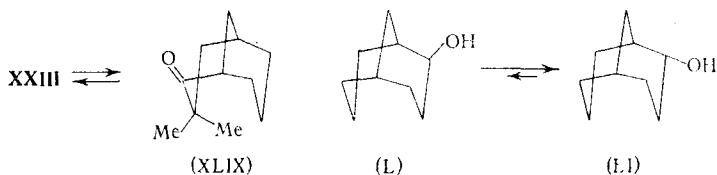
* Работой⁶⁷ следует руководствоваться и для расшифровки принятой в данном обзоре системы определения положений (бушпритное, планширное и т. п.).



Аналогично эпимеризация изомерных спиртов (XLVII) и (XLVIII) дает равновесную смесь с содержанием *экзо*-изомера (XLVIII) 96,4%. Отсюда $\Delta G_{94} = -2,51$ ккал/моль⁶⁹. Эта величина хорошо коррелируется с найденной в работе⁶⁸. Поскольку величина ΔG не зависит от природы заместителя, это отчетливо показывает, что разница в свободных энергиях может быть приписана только измерениям конформации скелета.

Если принять равную энтропию для обоих конформеров*, то величина ΔH будет равна 2,5—2,7 ккал/моль, и ее можно сравнить с энергетической разницей, вычисленной теоретически (см. раздел III). Нетрудно видеть, что совпадение экспериментального и вычисленного значений достаточно хорошее.

В работе³⁹ найдено, что спектр ПМР кетона (XLIX) зависит от температуры. Если принять, что это связано с конформационным равновесием, то величина ΔH может быть оценена 1 ккал/моль. Авторы считают, что это также связано с равновесием типа I $\rightleftharpoons$ II, и постулируют большую стабильность конформации XXIII (см. раздел 6.2).



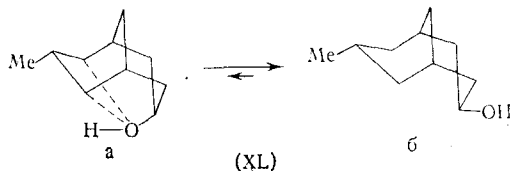
Количественные данные о равновесии конформаций II $\rightleftharpoons$ III отсутствуют.

В литературе имеются также отрывочные данные о величинах ΔG_R заместителей во фрагменте бициклононана. Так, эпимеризация бицикло[3,3,1]нонан-2-олов (L) и (LI) дает величины ΔG_{OH} равные $-0,56$ ккал/моль⁶⁹ и $-0,559$ ккал/моль⁷⁰ в изопропиловом спирте и $-0,25$ ккал/моль⁶⁹ в циклогексане. Интересно сравнить эти величины с найденными для циклогексанола: $0,52$ ккал/моль для апротонных сред и $0,87$ ккал/моль для протонсодержащих растворителей⁷¹. Аналогичным образом равновесная эпимеризация 2-метилбицикло[3,3,1]нонанов при 230° приводит к смеси, содержащей 72% экваториального изомера⁷². Отсюда можно оценить величину $\Delta G_{Me}^{230^\circ}$ приблизительно в 1 ккал/моль. Эта величина также значительно меньше наблюдаемой для метилциклогексана ($1,70$ ккал/моль⁷¹). Уменьшение величины ΔG_R для положения 2 системы бицикло[3,3,1]нонана можно приписать наличию экваториального *эндо*-R₂...*эндо*-H₈-взаимодействия^{39, 69}.

Интересные данные по эпимеризации спиртов (XL а и б) получены в работе⁵². Авторы нашли, что величина свободной энергии ΔG_{OH} при установлении равновесия в изопропиловом спирте при 110° равна $-2,18$ ккал/моль. Очевидно, что эта разница не может быть отнесена к равновесию типа I $\rightleftharpoons$ II, а представляет собою именно конформацион-

* Такое предположение означает пренебрежение вкладом альтернативной конформации кресло-ванна и, следовательно, энтропией смешения $-R(x_1 \ln x_1 + x_2 \ln x_2)$.

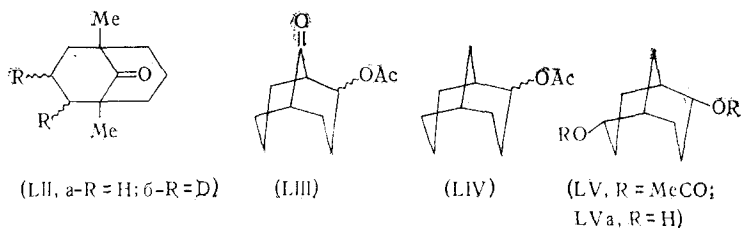
ную энергию заместителя (ср.⁷¹). Разница в энергиях конформаций должна таким образом быть обусловлена наличием двух неблагоприятных 1,3-аксиально-аксиально взаимодействий $\text{CH}_2 \dots \text{OH}$ в конформации (XL а) по сравнению с двумя аналогичными взаимодействиями $\text{CH}_2 \dots \text{H}$ в конформации (XLб). Принимая первое равным 1,9 ккал/моль², а второе — 0,85 ккал/моль²,⁷¹ можно оценить разницу в энергиях конформаций в 2,1 ккал/моль. Это очень хорошо согласуется с экспериментально найденной величиной. Очевидно также, что система бицикло[3,3,1]нонана может быть удобной для изучения 1,3-взаимодействия функциональной и метиленовой групп.



VI. КОНФОРМАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ И ГЕТЕРОАНАЛОГОВ БИЦИКЛО[3,3,1]НОНАНА

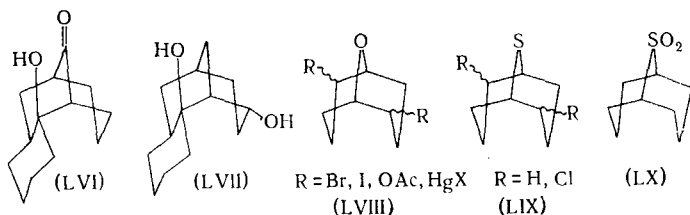
1. Применение ИК- и ПМР-спектроскопии для установления конформаций бицикло[3,3,1]нонанов

Особенности применения ИК-спектроскопии для качественного отнесения конформаций в ряду бицикло[3,3,1]нонана основаны на следующем обстоятельстве. Известно, что для полициклических и каркасных соединений, в которых две или более метиленовых группы очень сильно пространственно сближены, наблюдаются аномальные полосы ИК-поглощения C—H -связей в области 1490 и 2990 см^{-1} . ИК-спектры большого числа производных бицикло[3,3,1]нонана также показывают наличие таких полос, что было приписано 3- $\text{CH}_2 \dots 7\text{-CH}_2$ взаимодействию в конформации двойного кресла^{43, 44, 73, 74}. Доказательство основано на следующих данных^{43, 73}: соединение (LII а) имеет полосу поглощения 1490 см^{-1} . Отсюда следует, что возможные $\text{C}_3\text{—C}_6$ или $\text{C}_7\text{—C}_8$ взаимодействия не являются причиной данной аномалии. В ИК-спектре дейтерированного соединения (LII б) интенсивность этой полосы уменьшена примерно вполтину. Отметим, что в ИК-спектре адамантана поглощение в этой области отсутствует⁷⁵.

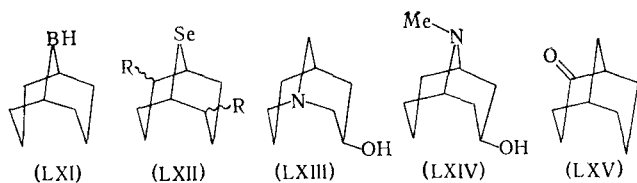


Высокочастотная полоса валентных колебаний при 2990 см^{-1} и полоса деформационных колебаний при 1490 см^{-1} указывает на существование конформации двойного кресла. Так были расшифрованы конформации кетона (XXVII) и его экваториального эпимера⁵⁰, ацетатов (LIII)⁷⁶, (LIV)⁷⁷, (LV)⁷⁸, спирта (XLVIII)⁶⁹ и его 1,5-диметильного аналога⁷⁹, конденсированных систем (LVI) и (LVII)⁸⁰ и т. д. Подчерк-

нем, что именно методом ИКС была доказана конформация двойного кресла для большого числа 9-гетероаналогов системы бицикло[3,3,1]нонана, как например, соединений (LVIII)⁸¹⁻⁸³, (LIX)^{84, 85}, (LX)⁸⁵, (LXI)⁸⁶ и (LXII)⁸⁷.



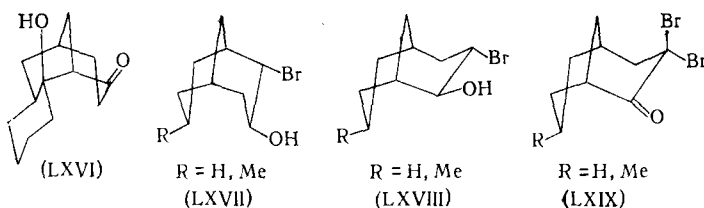
ИК-спектроскопия позволяет надежно отличать производные бицикло[3,3,1]нонана от изомерных производных бицикло[4,2,1]нонана^{77, 82, 83, 85, 87}, которые часто получают в смеси при синтезах на основе циклооктадиена⁸⁸.



Однако в ряде случаев было отмечено, что указанные полосы поглощения не проявляются в ИК-спектре, даже если соединение заведомо существует в конформации двойного кресла. В качестве примера укажем на аминоспирты (LXIII) и (LXIV)⁸⁹. Эти полосы отсутствуют в ИК-спектрах кетонов (LXV)⁷⁷ и (LXVI)⁸⁰. В последнем случае, наличие тригонального атома углерода обуславливает более плоскую конформацию цикла, и отсюда существенное удаление друг от друга трансаннулярных метиленовых групп (см. раздел VI, 2).

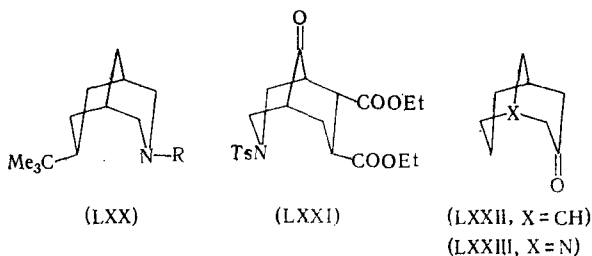
Применение спектроскопии ПМР в данном ряду базируется на общеизвестных закономерностях изменения химсдвига α - и ϵ -протонов и, что более важно, на зависимости константы $^3J_{HH}$ от диэдрального угла (уравнения Карплуса). В конформации (I) вицинальные константы протонов H_1H_2 , $H_{2\epsilon}H_3$ соответствуют ae - или ee -константе (2—4 гц), а константы протонов $H_{2\alpha}H_{3\alpha}$ — aa -константе (9—12 гц) для производных циклодексана. Для конформации ванны должны наблюдаться две большие константы взаимодействия протонов $H_1H_{2\epsilon}$ (~10 гц) и $H_{2\alpha}H_3$ (~10—12 гц). Наибольшая трудность связана со следующим обстоятельством: в конформационном равновесии существует две альтернативные конформации кресло-ванна, что приводит к нерезкому изменению в величинах КССВ. Кроме того, уплощение крыльев молекулы в конформации (I) также приводит к росту константы $J_{H_1H_{2\alpha}}$ (детальную дискуссию по этому вопросу см. в⁹⁰). Для монозамещенных производных типа (VI, V, L, LI, LIV, LV, LVIII) и т. д. четкое отнесение может быть достигнуто при обнаружении большой (свыше 9 гц) вицинальной КССВ. Все эти закономерности широко использовались как для выяснения конфигурации заместителей, так и для конформационного отнесения^{52, 77, 91-100}.

В частности, методом ПМР была доказана конформация спирта (XLVIII)^{69, 99} и его 1,5-диметильного аналога⁷⁹, эпимерных спиртов (XL а и б)^{52, 53}, эпимерных хлоркетонів типа (XXVII)⁵⁰, изомерных бромгидринов (LXVII) и (LXVIII)⁸⁸ и дибромкетона (LXIX)⁸⁸.



2. Конформации карбонильных производных бицикло[3,3,1]нонана и его моногетерозамещенных аналогов

Прежде всего следует остановиться на конформационном анализе моногетеробицикло[3,3,1]нонанов. Уже из вышеприведенного материала ясно, что большой круг разнообразных 2-эндо-, 2-экзо- и 3-эндо-монозамещенных производных бицикло[3,3,1]нонана, а также 9-гетеробицикло[3,3,1]нонанов существует преимущественно в конформации двойного кресла. Введение гетероатомов в положения 1, 2 и 3 также, по-видимому, не должно качественно менять относительную стабильность конформаций. Хотя данные по 1-азабицикло[3,3,1]нонану отсутствуют, существование 1,5-диазапроизводных (XVI, $X=N$) и (XXXI) в конформации двойного кресла⁵⁸ подтверждает эту точку зрения. Имеются литературные данные, указывающие, что 3-азабициклононаны также существуют в конформации двойного кресла при значительной модификации заместителя у атома азота. В качестве примеров можно указать амин (LXX)⁹³, N-бензоил-3-азабицикло[3,3,1]нонан (XIV, $X=NCOPh$)⁹², тозилат (LXXI)¹⁰¹ и иодгидрат N-метил-3-азабицикло[3,3,1]нонана⁹¹. Методом ПМР было найдено, что производные 3-оксибицикло[3,3,1]нонана (XIV, $X=O$)^{102, 103} и даже 3-тиабицикло[3,3,1]нонан (XIV, $X=S$)⁹⁰ существуют в конформации двойного кресла. Последний пример показывает, что даже введение такого объемистого гетероатома, как сера, не приводит к качественным изменениям в относительной энергетической стабильности конформаций (I) и (II).

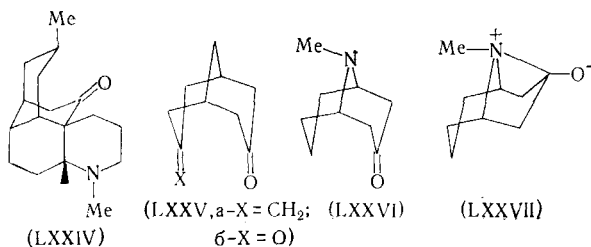


Рассмотрим теперь проблему конформационного анализа карбонильных соединений. Известно, что введение карбонильной группы в шестичленный цикл значительно уменьшает разницу в энthalпиях конформаций ванны и кресла; например, энthalпия конформационного перехода ванна-кресло для циклогексанона составляет всего 3,9 ккал/моль^{36, 39, 68}. Поэтому введение карбонильной группы должно уменьшить разницу в энергиях форм (II) и (I). С другой стороны, введение тригонального атома должно вызвать некоторое уплощение и, следовательно, некоторую стабилизацию формы (I) за счет уменьшения 3—7-отталкивания. При введении $C=O$ -группы в положение 3 отталкивание атомов водорода вообще снимается и остается лишь 7-эндо-

Н...3-C=O взаимодействие. Каким будет баланс этих факторов, предсказать трудно, особенно для 2-кетопроизводных^{39, 68}.

Экспериментальные данные по 9-кетопроизводным показывают, что эти соединения существуют в конформации двойного кресла (см. XXVII^{45, 50}, LII^{43, 73}, LIII⁷⁶, LVI⁸⁰). Этого следовало ожидать, поскольку фрагмент карбонильной группы входит в жесткую систему мостика и уменьшение барьера вращения вокруг связи CO—C не может влиять на энергию конформаций. Однако данные о 3-кетопроизводных противоречивы. Конформация самого бицикло[3,3,1]нонан-3-она (LXXII) была изучена методом ПМР с использованием сдвигового реагента⁶⁵. Из зависимости величины хмсдвига протонов от концентрации сдвигового реагента следует, что карбонилсодержащее кольцо должно быть плоским. Это было интерпретировано как наличие конформационного равновесия форм двойного кресла и кресло-ванна с соотношением конформеров 1:1. Однако данные УФ- и ПМР- спектров для 1-азааналога (LXXIII) скорее свидетельствуют о сильном уплощении в конформации двойного кресла¹⁰⁴. Вероятно, нужно было бы продолжить детальное изучение конформации родоначального кетона (LXXII).

Отметим, что рентгеноструктурным анализом была установлена геометрия продукта расщепления иодметилата ликоподина (LXXIV)¹⁰⁵. Фрагмент бициклононанона принудительно занимает конформацию двойного кресла, поскольку циклогексановое кольцо входит в состав жесткой полициклической системы, а метильная группа закрепляет конформацию другого кольца.

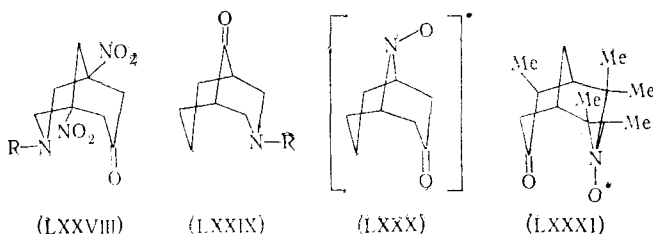


Данные о конформации 3-метиленибицикло[3,3,1]нонана (XII) отсутствуют. Учитывая, что 3,7-диметиленибициклононаны типа (XXX) существуют в конформации двойного кресла⁵³, можно думать, что эта же конформация будет предпочтительной и для кетонов типа (LXXV).

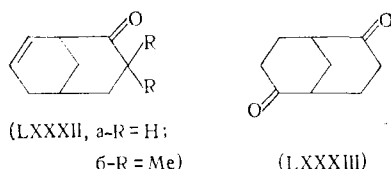
При анализе конформационного равновесия аминокетонов необходимо учитывать дополнительный фактор, а именно взаимодействие этих групп в направлении $R_3N + C=O \rightarrow R_3N^+ - C=O^-$. Трансаннулярное взаимодействие такого типа довольно хорошо изучено¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. В ряду бициклононанона с этой проблемой сталкиваются при изучении псевдопеллетьерина (LXXVI). ИК-спектр этого соединения указывает на отсутствие трансаннулярного взаимодействия аминного и карбонильного фрагментов типа (LXXVII), что свидетельствует в пользу конформации двойного кресла¹⁰⁸. Это также было подтверждено данными дипольных моментов¹⁰⁸ и измерением констант Керра¹¹⁰. Из спектров ПМР был сделан вывод, что псевдопеллетьерин находится в конформации (LXXVI) с сильным искажением пиперидинового кольца⁹⁸. Возможно, что сильное уплощение запрещает трансаннулярное взаимодействие amino- и карбонильной групп в соединениях типа (LXXVIII)¹⁰⁷. Аналогично, аминокетон (LXXIX) также существует в конформации двойного кресла. Отсутствие взаимодействия аминного и карбонильного фрагментов и конфор-

мации кресло-ванна вытекает из данных дипольных моментов и ИК-спектров¹¹¹. В ИК-спектрах нет полос при 2600—2800 см^{-1} ¹¹²⁻¹¹³.

Рентгеноструктурный анализ свободного радикала (LXXX), существующего в димерной форме, показал, что молекула принимает конформацию двойного кресла¹¹⁴. Возможно, однако, что образование четырехкоординационного азота при образовании димера и ответственно за дестабилизацию конформации кресло-ванна. Другой азотосильный радикал — (LXXXI), судя по данным ЭПР-спектра и дипольному моменту, также существует в конформации двойного кресла¹¹⁵.



Данные по 2-кетопроизводным отрывочны. Экспериментальные данные для кетона (LXV) отсутствуют (см. раздел III), хотя ряд авторов на основании косвенных аргументов склоняется к предпочтению для конформации кресло-ванна^{39, 68}. Для 3,3-диметил-2-кетопроизводного было найдено равновесие $\text{XXIII} \rightleftharpoons \text{XLIX}$ (см. раздел V). Однако конформация более стабильного изомера экспериментально не была доказана³⁹. Как указано в разделе II (см. также раздел VI, 7), введение двойной связи приводит к уплощению кольца, что способствует уменьшению напряжения в конформации (I). Поэтому для кетона (LXXXII а) была постулирована конформация кресло-полукресло³⁹. Авторы принимают эту же конформацию и для диметилпроизводного (LXXXII б) на основании сходства в УФ-спектрах с незамещенным кетоном, что, естественно, не может считаться очень надежным доказательством.



Для дикетона (LXXXIII) конформация двойного кресла была принята на основании данных кругового дихроизма¹¹⁶. В ряде работ^{117, 118} конформация двойного кресла для карбонильных производных бицикло[3,3,1]нонана была принята без доказательств. Несомненно, что вопрос о конформациях 2-кетопроизводных нуждается в дополнительном исследовании. Желательно сделать это на простых моделях, таких как кетон (LXV).

3. Конформация кресло-ванна

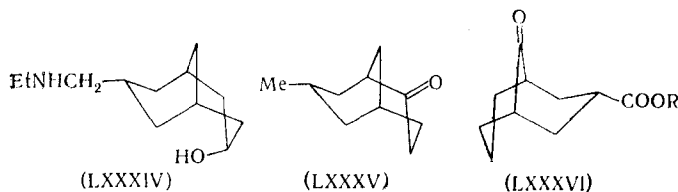
Рассмотрим равновесие монозамещенных бициклононанов $\text{V} \rightleftharpoons \text{VI} \rightleftharpoons \text{VII}$ (раздел II). Как было сказано в этом разделе, введение 3 (или 7) *эндо*-заместителя приводит к дестабилизации конформации (V) и стабилизации ваннообразных конформаций. Встает вопрос о соотношении

конформаций (VI) и (VII). Положение равновесия между ними должно быть обусловлено наличием двух сильно дестабилизирующих 1,3-*a,a*-взаимодействий типа $X \dots CH_2$ в конформации (VII). В то же время в конформации (VI) заместитель будет занимать бушпритное положение и, следовательно, разница в энергиях конформаций (VI) и (VII) будет связана с энергией перехода $X\text{-эндо} \rightleftharpoons X\text{-бушприт}$. Поскольку бушпритное положение в конформации (VI) можно приближенно рассматривать как эквивалентное экваториальному в конформации (VII а), то энергетическую разницу перехода $VII \rightleftharpoons VI$ можно приближенно оценить по энергии перехода $VII а \rightleftharpoons VI$. Выше уже приводились данные по эписмеризации спиртов (XL) ($\Delta G_{\text{он}} \sim 2,18$ ккал/моль⁵²). Таким образом, в конформационном равновесии будет сильно преобладать конформер (VI); величину энергетической разницы можно, в соответствии с данными раздела V, оценить по величине $X \dots CH_2$ для 1,3-дизамещенных циклогексанов.

Сказанное справедливо и при выборе между альтернативными конформациями типа (X). Бушпритное положение будет занимать заместитель с большей величиной $X \dots CH_2$ отталкивания. Преимущественные конформации спиртов (XL)⁵² и (LXXXIV)¹¹⁹ подтверждают это положение.

Этот вывод справедлив, однако, только для эквивалентных колец во фрагменте бицикло[3,3,1]нонана. Введение гетероатомов в принципе может сильно изменить энергетическую разницу форм ванна и кресло и, как следствие, нарушить вышеуказанное соотношение между конформациями (VI) и (VII). Для простых моно- и дигетероаналогов циклогексана обычно не наблюдается слишком резкого изменения этой величины^{8, 40}, но в более сложных случаях этот фактор необходимо учитывать.

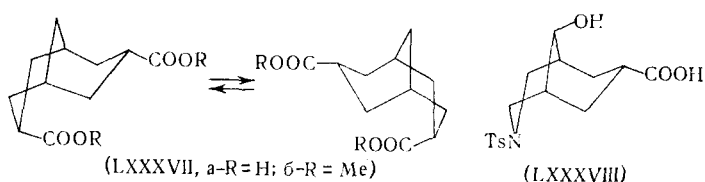
Рассмотрим далее влияние природы 3-эндо-заместителя на существование этой конформации. Очевидно, что такой большой заместитель, как трет-бутильная группа, должен сильно дестабилизировать конформацию (I) и иметь чрезвычайно большую тенденцию занять бушпритное положение в конформации кресло-ванна (II). В качестве примера можно привести диэфир (XLIV)⁶⁷ в сравнении с эписмерным эфиром (XLI). 3-Эндо-метильная группа также стабилизирует конформацию кресло-ванна (см. соединения XXXVIII)⁶⁶, XXXIX⁶⁶, XL^{52, 66}). Интересно, что в кетоне (LXXXV) данные ПМР-спектра указывают на нормальную форму карбонилсодержащего кольца⁶⁸. Далее, введение 3-эндо-карбоксильной или карбалкоксильной группы также приводит к конформации (II) (см. соединения XXXVI и XXXVII⁶⁴, XLII⁶⁷, XLV⁶⁸, LXXXVI⁶⁷).



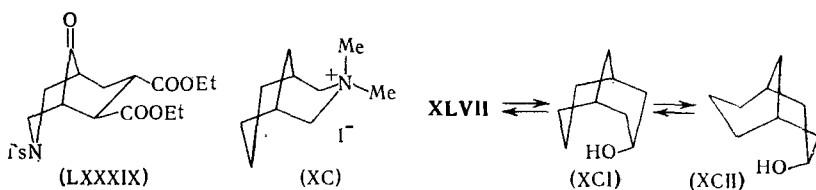
Более сложная ситуация наблюдается для дикислоты (LXXXVII а) и ее диэфира (LXXXVII б). Существенное уширение линий при -90° в спектре ПМР указывает на существование конформационного равновесия. Однако наличие двух усредненных КССВ J_{2a3} и J_{2e3} , равных 7,1 гц, указывает на преобладающий вклад конформаций кресло-ванна¹²⁰. Это, по-видимому, будет справедливо и для других *цис*-3,7-дизамещенных бицик-

лонанов типа (X). Как показывает пример соединений (XXXII)^{59, 60}, (XXXIII)⁶¹, (LXVIII) и (LXIX)⁶⁸, введение атома брома также приводит к стабилизации формы кресло-ванна. В ряду циклогексана атом брома не рассматривается как «большой» заместитель ($\Delta G_{Br} \sim 0,38$ ккал/моль⁷¹), поскольку для брома наблюдается взаимная компенсация объема и длины связи. Однако в ряду бицикло[3,3,1]нонана атом брома выступает как «большой» заместитель.

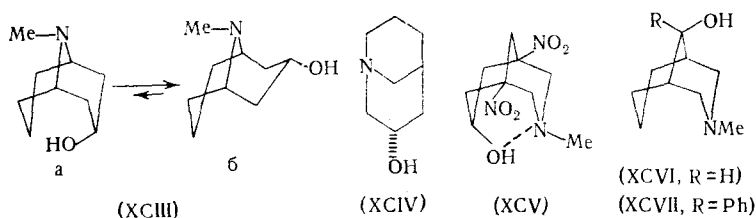
Сказанное справедливо и для простых гетероаналогов (см. раздел VI, 2). Так, например, конформация кресло-ванна была найдена для азабициклононанов (XXXII)^{59, 60}, (XXXIII)⁶¹, (LXXXVIII)¹²¹, (XXXIX)¹⁰¹. Хотя иодгидрат 3-метил-3-азабицикло[3,3,1]нонана⁹¹, хлоргидрат⁹¹ и бромгидрат⁴² (XXIV) имеют конформацию двойного кресла, иодметилат (XC) существует в конформации кресло-ванна⁹¹



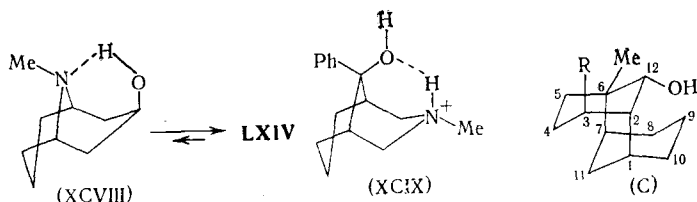
Интересен вопрос о влиянии на конформационную предпочтительность 3-эндо-гидроксильной группы. Во-первых, это заместитель умеренной величины, во-вторых, гидроксильная группа способна к образованию водородных связей, что может оказывать значительное влияние на положение конформационного равновесия (см., например, ^{122, 123}). Как показано методом ПМР, резко преобладающим конформером 3-эндо-бицикло[3,3,1]нонанола (XLVII)^{65, 69, 99} и его 1,5-диметильного производного⁷⁹ является конформация кресло-ванна. Однако изучение температурной зависимости КССВ и применение сдвиговых реагентов указывают на существование равновесия^{65, 79, 99}. Неясно, однако, какая форма, (XCI) или (XCII), находится в равновесии с основным конформером (см. также раздел VII).



Эта же проблема была детально изучена на примере 3 α -гранатанола (XCIII). В работе⁸⁹ был использован метод конформационного отнесения, основанный на изучении формы основных полос валентных колебаний OH в ИК-спектрах. Авторы пришли к выводу, что амины (XCIII) и (XCIV) существуют в конформации двойного кресла. Однако детальное изучение этой проблемы показало, что 3 α -гранатанол существует, главным образом, в конформации кресло-ванна (XCIII б)⁹⁷⁻⁹⁹. По-видимому, это справедливо и для амина (XCIV). Отметим, что анализ формы линий в ИК-спектре следует использовать с осторожностью (см. дискуссию¹²⁴).



Интересные данные были получены при изучении аминоспирта (XCV). ИК-спектр показывает присутствие внутримолекулярной водородной связи в этом соединении; таким образом, стабилизация конформации двойного кресла за счет водородной связи преобладает над стерическим отталкиванием, создаваемым *эндо*-функциональной группой. Этот результат, вероятно, носит общий характер (ср. раздел VI, 6). Здесь уместно также обсудить данные по конформационному равновесию 3 β -гранатанола (LXIV) и аминоспирта (XCVI). В ИК-спектре аминоспирта (XCVI) внутримолекулярная водородная связь отсутствует, что исключает альтернативную конформацию кресло-ванна^{93, 125}. По данным ПМР-спектра, преимущественной конформацией 3 β -гранатанола является двойное кресло (LXIV). Однако в ИК-спектре обнаруживается внутримолекулярная водородная связь, указывающая на присутствие небольшого (~11%) количества конформации (XCVIII)^{89, 91}. Следует сказать, что изменение конформации может наступать при протонировании бициклических аминов и их производных (см. также раздел VI, 6). Например для протонированной формы амина (XCVII), существующего в конформации двойного кресла, принимается конформация (XCIX)¹²⁶.



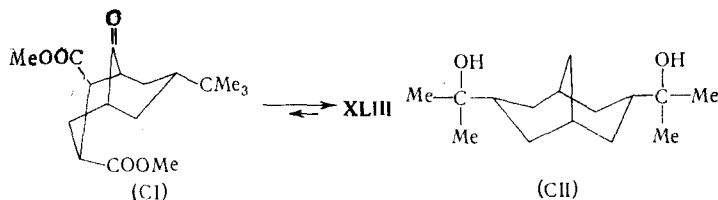
В случае сложных полициклических соединений 3-*эндо*-группа может принудительно входить в состав конформации двойного кресла. Например рентгеноструктурным анализом производного трицикло[5,3,1,1^{2,6}]додекана (C) было найдено, что гидроксильная группа находится в *эндо*-положении¹²⁷. Расстояния C₉...O и C₄...C₁₁ равны 2,90 и 3,09 Å соответственно. Сравнение углов показывает, что оксигруппа при C₁₂ вызывает даже меньшее уплощение фрагмента C₈C₉C₁₀, чем метиленовая группа C₁₁ — фрагмента C₃C₄C₅.

Как было указано в разделе IV, фосфорсодержащий спирт (XXXIV) принимает конформацию кресло-ванна. Такая конформация определяется наличием сильного отталкивания двух 3,7-*эндо*-заместителей в конформации двойного кресла. Интересно, что форму ванны принимает диоксафосфоринановое кольцо⁶², что, по-видимому, связано с общим стремлением группы P=O к экваториальному положению⁶³.

В заключение отметим, что проблема изучения конформаций производных бицикло[3,3,1]нонана, имеющих малый заместитель в 3-*эндо*-положении, представляет большой интерес и заслуживает детального изучения.

4. Конформация двойной ванны

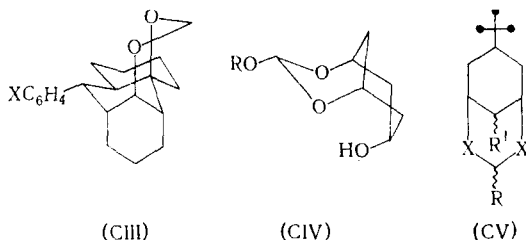
Как обсуждалось в разделе II, конформацию двойной ванны следует ожидать для 3,7-дизамещенных типа (IX). При достаточно большом объеме заместителя X преимущественной конформацией должна быть двойная ванна (XI), а не кресло-ванна (X). Соотношение форм (X) и (XI) зависит от соотношения величины 1,3-а,а-отталкивания фрагмента $X \dots CH_2$ с величиной энергетической разницы конформаций кресло-ванна, которая при переходе $X \rightarrow XI$ должна быть того же порядка, что и для незамещенного циклогексана. Как показывают примеры соединений (XL a)⁵², (LXXXIV)¹¹⁹ и (LXXXVII)¹²⁰, гидроксильная, карбоксильная и карбометоксильная группы не могут дестабилизировать конформацию (X). Однако наличие двух аксиальных карбометоксильных групп в положении 2 и 3 в эфире (CI) приводит к значительной дестабилизации конформации кресло-ванна⁶⁷. Поэтому преимущественной конформацией является двойная ванна (XLIII), причем карбометоксильные группы занимают бушпритное и планширное положения. Необходимо заметить, что наличие тригонального атома в положении 9 должно способствовать уменьшению напряжения в конформации ванны.



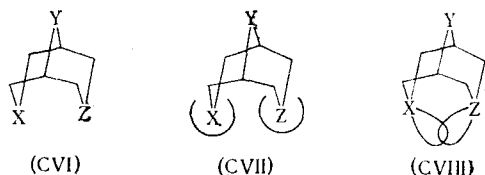
Изучение ПМР-спектров показало, что диол (CII) существует в конформации двойной ванны¹²⁰. Несомненно, что это связано с большим объемом заместителей.

5. Конформации ди- и полигетероаналогов бицикло[3,3,1]нонана. К вопросу о стерическом и орбитальном взаимодействии гетероатомов

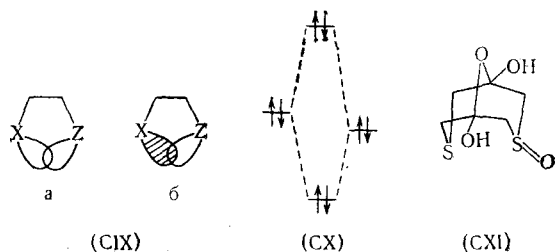
Как упоминалось выше (раздел II), введение гетероатомов для соединений типа (XV) или (XVI) может привести к усилению несвязанных взаимодействий в силу укорочения связи C—гетероатом. Измерение дипольных моментов серии соединений типа (CIII) показало, что 1,3-диоксановое кольцо находится в конформации кресло-ванна¹²⁸. Аналогичная конформация была приписана соединению (CIV)¹²⁹, что, однако, вероятно, связано с наличием *эндо*-заместителя (ср. также XXXIV^{62, 63}). Диамины (XVI, X=азот) и (XXXI)⁵⁸ находятся в конформации сильно уплощенного двойного кресла. Таким образом, рассматриваемая проблема далека от своего разрешения, и необходимо было бы продолжить ее изучение на более простых примерах типа (CV).



Чрезвычайно интересная конформационная проблема возникает для 3,7-дигетеробицикло[3,3,1]нонанов типа (CVI). В этих соединениях отсутствует стерическое отталкивание атомов водорода (X, Z — азот, кислород, сера).



Однако здесь можно предусмотреть три других типа взаимодействия. Во-первых, это диполь-дипольное (либо заряд-зарядное) взаимодействие. Для обычных гетероатомов этот фактор должен приводить к отталкиванию, причем величина его должна уменьшаться вниз по группе элементов Периодической системы. Во-вторых, это чисто стерическое отталкивание, связанное на малых расстояниях с отталкиванием заполненных электронных оболочек (CVII). Это взаимодействие обычно хорошо аппроксимируется формой Хилла^{130, 131}, либо другим аналогичным выражением для потенциала взаимодействия^{30, 132}. Такое взаимодействие предполагает сферическую симметрию электронных оболочек типа (CVII)³ (дискуссию об «объемистости» электронной пары см.¹³³). В-третьих, это орбитальное взаимодействие, названное «эффектом хоккейных клюшек»^{16, 22, 134, 135} (CVIII). Рассмотрим последний вопрос подробнее. Для заслоненной (или *goш*) конформации дизамещенного этанового фрагмента типа (CIX) перекрытие орбиталей приведет к образованию связывающей (CIX а) и разрыхляющей (CIX б) комбинаций и, как следствие, к расщеплению уровней (CX). Такое взаимодействие орбиталей «через пространство»^{22, 134, 136–141} приводит к дестабилизации конформации (CIX) (разрыхление действует сильнее, чем связывание^{137, 142}). При наличии структурных возможностей должна возникнуть какая-либо альтернативная конформация (например, *транс*). Для CVIII альтернативной конформацией будет служить кресло-ванна. Величина отталкивания должна быть пропорциональна перекрытию и увеличиваться вниз по группе элементов Периодической системы²².



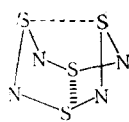
Однако, как впервые показал Гоффман^{136, 137, 139}, группы X и Z могут взаимодействовать не только «через пространство», но и «через связь», что может резко изменить картину относительной стабильности конформаций^{143, 144}. Модельные соединения бициклононанового ряда дают удобную возможность выделить эффект орбитального отталкивания, поскольку мы можем пренебречь взаимодействием гетероатомов через четыре связи.

Рассмотрим экспериментальные данные по конформациям соединений типа (CVI). Наиболее изучены производные 3,7-диазабицикло[3,3,1]нонана (биспидина). (см. раздел VI, 6). Для 3,7-диметилбиспидина (XXV) расчетные⁴¹ и экспериментальные данные¹⁴⁵ свидетельствуют о преобладании конформации двойного кресла.

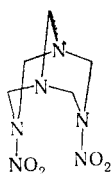
В работах^{46, 47, 90} была изучена большая серия соединений типа (CVI). Для всех случаев, когда в положении 3 и 7 находились два атома кислорода либо атом кислорода и серы (XXVIII, CVI, $X=Y=Z=O$; $X=S$, $Y=Z=O$), преимущественной конформацией оказывалось двойное кресло (геометрию XXVIII см. раздел. IV). Однако ситуация резко меняется, когда в 3,7-положении находятся два атома серы (или сера и селен⁹⁰). Соединение (XXXV), а также соединения типа (CVI, $X=Z=S$, $Y=CH_2$; $X=S$, $Y=O$, $Z=Se$) существуют в конформации кресло-ванна^{46, 47, 90}.

Интересно рассмотреть вопрос о причинах такой дестабилизации конформации (I). По данным геометрии соединения (XXVIII) можно рассчитать расстояние $S_3 \dots S_7$ для гипотетической конформации двойного кресла соединения (XXXV), которое будет равно примерно 4,6 Å. Это расстояние гораздо больше, чем сумма ван-дер-ваальсовых радиусов двух атомов серы (3,6—3,8 Å¹⁴⁶). Экспериментально найденные $S \dots S$ контакты находятся в интервале 3,6—4,0 Å¹⁴⁷⁻¹⁵⁰. Таким образом, изучение геометрии молекул типа (XXVIII) и (XXXV) позволяет приписать дестабилизацию формы двойного кресла именно орбитальному отталкиванию.

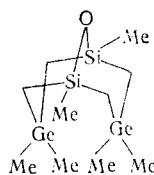
В этой связи следует обсудить данные работы¹⁴⁷. Авторы нашли, что сульфоксид (CXI) имеет конформацию двойного кресла с расстоянием $S_3 \dots S_7$, равным чрезвычайно малой величине в 3,17 Å. По-видимому, между атомами серы действуют силы притяжения, возможно обусловленные наличием положительного заряда на сульфоксидном атоме серы. В литературе известны примеры стабилизации сульфоксидов и сульфонов за счет диполь-зарядного притяжения^{20, 135}. Отметим также, что в молекуле S_4N_4 (CXII), имеющей восьмичленный цикл, который моделирует геометрию периметра молекулы бицикло[3,3,1]нонана, имеется сильное притяжение двух атомов серы, в силу чего расстояние между ними составляет 2,69 Å^{151, 152}.



(CXII)



(CXIII)

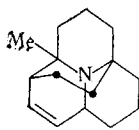


(CXIV)

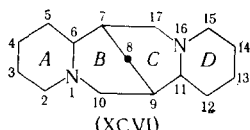
В заключение раздела упомянем о конформациях полигетероаналогов бицикло[3,3,1]нонана, данные о которых отрывочны и несистематичны. Так, известно, что производные триазафосфа- (XXIX)⁴⁸ и тетразабициклононана (CXIII)¹⁵³ существуют в конформации двойного кресла. В спектре ПМР соединения (CXIV) авторы наблюдали сигнал системы АВ метиленовых протонов и два сигнала метильных групп при атоме германия, что было использовано как доводы в пользу отсутствия несимметричной конформации типа (II)¹⁵⁴. Однако такая аргументация является спорной, и для решения вопроса необходимо провести измерения спектров ПМР при низких температурах.

6. Конформации алкалоидов, содержащих фрагмент азабицикло[3,3,1]нонана

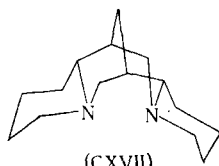
Скелет азабицикло[3,3,1]нонана входит как составная часть в структуры многих алкалоидов. Так, фрагмент 3-азабициклононана входит в состав некоторых дитерпеновых алкалоидов¹⁵⁵; основой ряда алкалоидов также являются производные 9-азабициклононана^{117, 156, 157}. В качестве примера можно привести порантерин (CXV), рентгеноструктурный анализ бромгидрата которого показал наличие фрагмента 9-азабициклононана в конформации двойного кресла¹⁵⁷. Однако наиболее важным классом, вероятно, являются алкалоиды семейства люпиновых. В настоящем разделе мы рассмотрим вопрос о строении этих соединений, но лишь в той степени, в какой это касается темы данного обзора в целом. Алкалоиды этой группы имеют строение (CXVI) и в конформационном отношении делятся на три группы в зависимости от конфигурации центров C_{11} и C_6 . Для α -изоспартеина, который имеет *эндо*-заместитель при этих центрах, наиболее устойчивой должна быть конформация двойного кресла (CXVII). Рентгеноструктурный анализ гидрата α -изоспартеина показал, что это соединение действительно имеет конформацию (CXVII) с расстоянием $N_1 \dots N_{16}$, равным 3 Å¹⁵⁸.



(CXV)

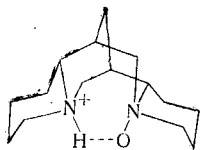


(CXVI)

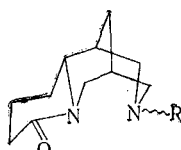


(CXVII)

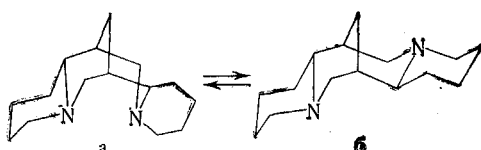
Затем было найдено, что эта конформация должна быть приписана катиону N-окиси изоспартеина (CXVIII)^{159, 160}. Несмотря на присутствие *эндо*-заместителя в CXVIII, конфигурация двойного кресла стабилизируется внутримолекулярной водородной связью (ср. раздел VI, 3). Это обуславливает повышенную основность самой N-окиси, для которой также принимается конформация двойного кресла^{159, 160}. Отметим также, что конформация двойного кресла была приписана различным лактамным структурам родственной конфигурации^{156, 159–163}. В качестве примера можно привести трициклический лактам (CXIX)¹⁶³. Изучение влияния анизотропии атома азота на химсдвиги протонов метиленовых групп позволило авторам сделать заключение о конформации заместителя при атоме азота. Атом водорода занимает аксиальное положение (CXIX, R=H), тогда как этильная группа — экваториальное. Неясно, является ли стабилизация аксиального положения атома водорода следствием его малого объема или наличия внутримолекулярной водородной связи.



(CXVIII)



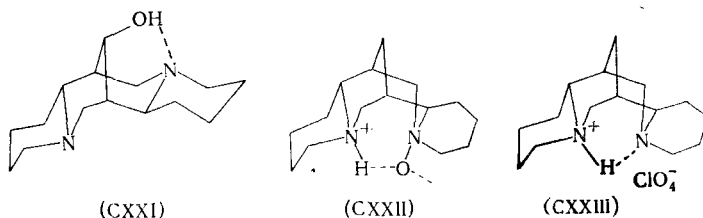
(CXIX)



(CXX)

Сформулируем конформационную проблему, возникающую для алкалоидов ряда спартеина (в ряде работ, по нашему мнению, она искусственно усложнена^{164, 165}). Исходя из вышеизложенного, для спартеина (CXX) можно предположить две конформации (CXX а и б). Одна из них

включает бициклононановый фрагмент в конформации двойного кресла, но имеет аксиальный заместитель при C_{11} и, следовательно, *цис*-сочленение колец *C* и *D* хинолизидинового фрагмента. Альтернативная конформация включает форму кресло-ванна, но *транс*-хинолизидиновый фрагмент. Априорные оценки стабильности этих конформаций затруднены из-за отсутствия данных по конформационному равновесию модельных хинолизидиновых систем. Известно лишь, что *транс*-хинолизидин более устойчив, чем *цис*-, однако количественные данные имеют разброс 2,1—4,6 ккал/моль^{166–169}.

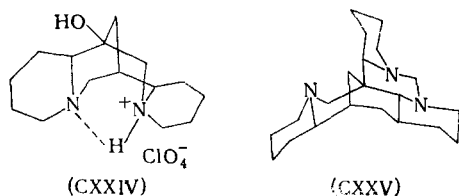


Изучение соединений со спартеиновым скелетом методами ИК- и ПМР-спектроскопии^{161, 162, 164, 170, 171} показало, что цикл *C* имеет преимущественную конформацию ванны (СХХ б). Особенно четко это следует из величины КССВ $J_{H,H_{17}}$, равной 10 *гц*¹⁶⁴. Конформация кресло-ванна была найдена для 8-оксиспартеина (СХХI)¹⁷⁰, что доказано наличием внутримолекулярной водородной связи.

Однако разница в свободных энергиях конформаций (СХХ а) и (СХХ б), по-видимому, относительно невелика. Во всяком случае комплексообразование по двум атомам азота, возможное только в конформации двойного кресла, может значительно изменить положение конформационного равновесия. Такая координация осуществляется, например, при взаимодействии спартеина, как бидентатного лиганда, с литий-¹⁷² или алюминийорганическими соединениями¹⁷³, что дает возможность проведения ассиметрических синтезов. Это указывает, кстати, на необходимость с осторожностью использовать сдвиговые реагенты для конформационных исследований в этом ряду методом ПМР.

Аналогичное влияние оказывает водородная связь. Так, сесквиперхлорат N-окиси спартеина (СХХII), так же как и СХVIII, существует в конформации двойного кресла из-за внутримолекулярной водородной связи^{174, 175}. Чрезвычайно интересный результат получен в работе¹⁷⁶. Рентгеноструктурным анализом моноперхлората спартеина (СХХIII) было показано, что эта соль приобретает конформацию двойного кресла с расстоянием между атомами азота всего 2,79 Å. Резкая разница в конформациях спартеина (раствор) и его соли (кристалл) может быть связана либо с изменением агрегатного состояния, либо со стабилизацией конформации двойного кресла внутримолекулярной водородной связью при протонировании одного атома азота. Было бы хорошо предпринять изучение конформаций солей спартеина в растворе.

Данные о конформациях β-изоспартеина немногочисленны. В работе¹⁷⁰ для него была принята конформация двойного кресла. Эта же конформация была найдена для моноперхлората 7-окси-производного (СХХIV) в кристалле¹⁷⁷. Однако возможно, что наличие водородной связи и в этом случае изменяет конформационную картину, присущую свободному основанию.

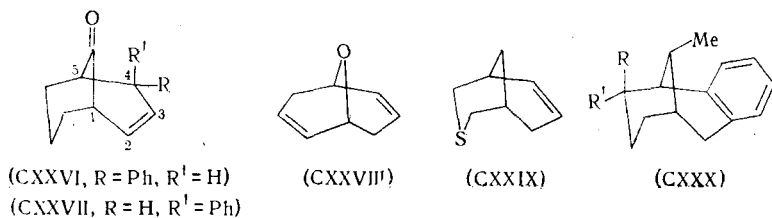


Конформация кресло-ванна найдена для азабициклононанового фрагмента соединения (CXXV)¹⁷⁸. Эти данные получены для свободного основания, и все осложняющие факторы (например, водородные связи) отсутствуют. Поэтому *транс*-сочленение хинолизидинового фрагмента является, вероятно, более значимым фактором для конформационной предпочтительности, чем конформация двойного кресла.

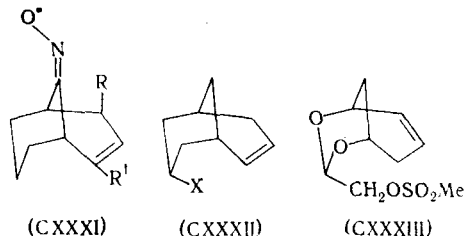
7. Конформации непредельных производных бицикло[3,3,1]нонана и его гетероаналогов

Введение двойной связи в скелет бицикло[3,3,1]нонана приводит к довольно сильному искажению геометрии. Наличие 2,3-двойной связи (соединение XIII) приводит к резкому уменьшению 3,7-отталикивания за счет уплощения циклогексенового кольца. Очевидно, что насыщенное кольцо будет иметь конформацию кресла. В силу жесткого сочленения циклов и требования планарности для фрагмента $C_1C_2C_3C_4$ циклогексеновое кольцо в XIII будет жестким и неспособным к инверсии.

Экспериментальные данные подтверждают это предположение. На примере эпимерных кетонов (CXXVI) и (CXXVII) было найдено сильное уплощение непредельного кольца, о чем свидетельствует наличие J_{45} (CXXVI)=6,4 гц и J_{45} (CXXVII)=0¹⁷⁹ (ср.⁹⁰, раздел VI, 1).



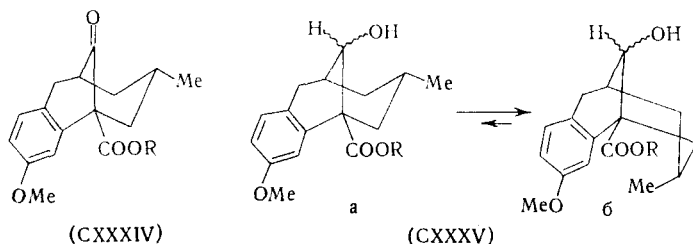
Аналогичное уплощение было найдено для диена (CXXVIII)⁹⁰. Конформация типа (XIII) была найдена также для гетероаналогов (сульфид CXXIX⁹⁰), бензпроизводных (соединения типа CXXX¹⁸⁰), стабильных свободных радикалов типа (CXXXI)¹⁸¹ (ср. соединения LXXX, LXXXI, раздел VI, 2).



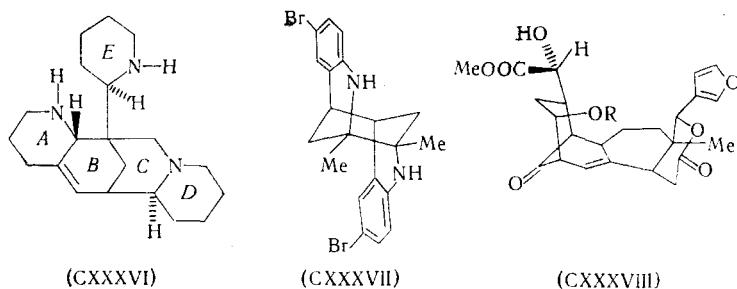
Наибольший интерес, однако, представляет конформационная проблема, которая специфична для непредельных соединений рассматривае-

мого ряда и которая может быть сформулирована следующим образом: поскольку неопредельный цикл сильно уплощен, то интересно установить возможность сохранения конформации кресла для насыщенного цикла в присутствии 7-эндо-заместителя в соединениях типа (СХХХII).

Имеющиеся литературные данные немногочисленны, но позволяют тем не менее сделать определенный вывод о резком уменьшении 3,7-отталкивания в системах типа (СХХХII). Так, например, метилсульфонату (СХХХIII) была приписана конформация кресла¹²⁹. Интересные данные получены в работе¹⁸². Для соединений (СХХХIV) и (СХХХV) в спектре ПМР метильная группа дает дублет с δ 0,8 и 0,4 м. д. соответственно. Разница в 0,4 м. д. может быть объяснена следующим образом. В соединении (СХХХIV) метильная группа удалена от фенильного кольца, поскольку насыщенный цикл принимает конформацию ванны. Восстановление карбонильной группы приводит к появлению флашток-флашток-ового отталкивания в конформации ванны, что приводит к равновесию форм (СХХХV а и б) и сдвигу сигнала метильной группы из-за пространственной близости с фенильным кольцом. Это подтверждается химсдвигами эпимерных по метильной группе соединений, которые, очевидно, в обоих случаях принимают конформацию кресла¹⁸².



Конформация кресла была найдена для азотсодержащего кольца фрагмента азабициклононана в бромгидрате подопеталина (СХХХVI)¹⁸⁷. Кольца *A*, *D*, *E* также имеют форму кресла, но кольцо *B* принимает конформацию «софа»^{183–186}. Таким образом, в этом соединении хинолизин-овый фрагмент имеет *цис*-сочленение (кольца *C* и *D*), тогда как в насыщенном алкалоиде (СХХV) имеется *транс*-сочленение¹⁷⁸ (см. раздел VI, 6). Этот пример отчетливо демонстрирует уменьшение 3,7-отталкивания для неопредельных систем рассматриваемого ряда. Имеются данные о геометрии других сложных соединений, как, например, диамина (СХХХVII)¹⁸⁷ или *p*-иодбензоата дезиглоилсвиетенина (СХХХVIII)^{188, 189}. Отметим, что в последнее время соединения типа (СХХХII) стали относительно доступными^{190, 191}, в силу чего было бы желательно количественное изучение рассматриваемой проблемы на простых моделях.



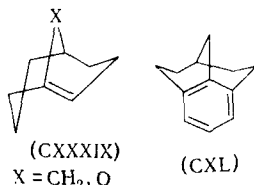
В последнее время описаны синтезы соединений типа (СХХХIX)^{192–196}, содержащих двойную связь в голове моста и, таким образом, демонстри-

рующих ограниченность правила Бредта. Для этих структур неопредельный цикл должен быть жесткой полуванной, в которой выполняется требование наименьшего скручивания двойной связи. Насыщенное кольцо должно иметь форму кресла. Отметим интересный ароматический углеводород (CXL)¹⁹⁷. Хотя авторы допускают существование нескольких возможных конформеров, это представляется нереальным, ибо единственная структура (CXL) должна быть жестко закрепленной.

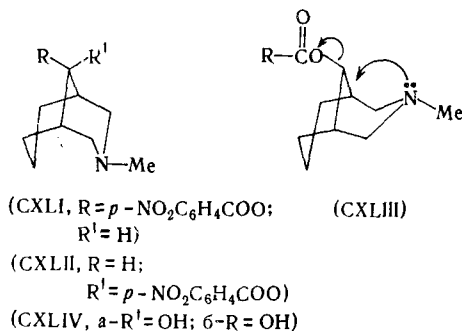
VII. КОНФОРМАЦИИ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ БИЦИКЛО[3,3,1]НОНАНА

В этом разделе мы кратко рассмотрим возможности применения химических методов для установления конформации, а также обсудим основные взаимосвязи конформаций бицикло[3,3,1]нонанов с их превращениями.

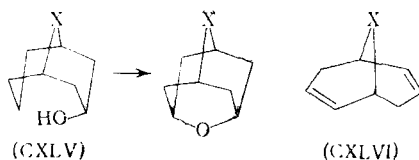
Информацию о преимущественных конформациях можно получить на основании кинетических и стереохимических данных. Так, например, подобие относительных скоростей сольволиза эпимерных *p*-нитробензоатов (CXLI) и (CXLIИ) подтверждает преимущественность конформации двойного кресла, ибо в конформации кресло-ванна можно ожидать синергетического ускорения сольволиза для анти-эпимера (CXLIИ)^{125, 126, 138}.



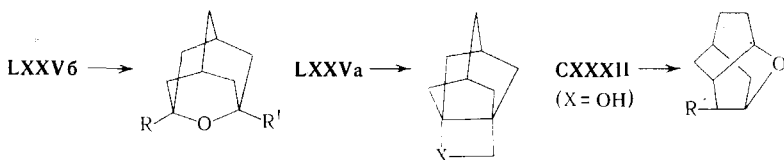
Аналогичное присоединение магнийорганических соединений к кетону (LXXIX) приводит к почти равной доле эпимерных спиртов (CXLIV а и б), что также логично для конформации двойного кресла¹²⁸.



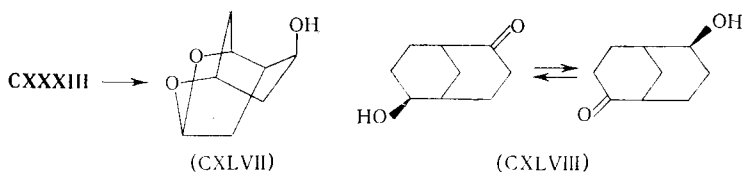
Учитывая сильное несвязанное взаимодействие H₃...H₇ атомов, следует ожидать, что соединения ряда бицикло[3,3,1]нонана будут переходить в производные с адамантаноподобной структурой. Очевидно, что такой переход осуществляется в конформации двойного кресла. Например, окисление спиртов типа (CXLV) тетраацетата свинца сопровождается циклизацией в производные оксаадамантана^{99, 199}.



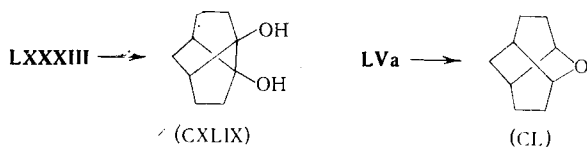
Известно большое число самых разнообразных превращений 3,7-функциональных производных бицикло[3,3,1]нонана в производные с адамантановой структурой²⁰⁰⁻²⁰⁷. Приведем, например, циклизации диенов типа (CXLVI) и дикетона (LXXV б) в



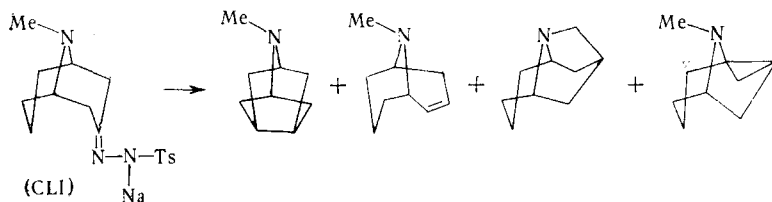
производные оксаадамантана, метиленового производного (LXXV а) в производные нораадамантана, енола (CXXXII, X=OH) в производные изоадамантана²⁰¹⁻²⁰⁷. Отметим также, что циклизация метилсульфоната (CXXXIII) в трициклическое соединение (CXLVII) была одной из стадий в полном синтезе простагландина F_{2α}¹²⁹.



Пространственная близость 3,7-положений делает возможным протекание гидридного переноса^{191, 208, 207}. Дейтерий-обмен в кетоне (CXLVIII) указывает на протекание внутримолекулярного стереоспецифического 2—6 гидридного сдвига²¹⁰. Переходное состояние такой реакции должно включать *твист*-конформацию двойной ванны. Отметим также циклизацию дикетона (LXXXIII) в пинакон⁷, имеющий скелет нортвистана, а также циклизацию диола (LV а) в оксатвистан (CL)²¹¹. Эти примеры не являются исчерпывающими, они лишь показывают, как может реагировать бицикло[3,3,1]нонановый фрагмент.



Естественно, что конформационные отнесения на основании структуры полученных продуктов необходимо делать с осторожностью, ибо обычно энергии конформационных переходов малы по сравнению с энергиями активации. Укажем, например, что разложение тозилгидразона (CLI) приводит к сложной смеси продуктов, в том числе имеющих закрепленную конформацию кресло-ванна^{212, 213}.



* * *

Из вышеизложенного следует, что система бицикло[3,3,1]нонана является удобной моделью для решения большого комплекса проблем конформационного анализа. В частности, возможности, даваемые этой моделью для изучения реакционной способности функциональных группировок в конформации ванна или проблем трансаннулярных взаимодействий гетероатомов и функциональных групп, часто совершенно уникальны. Несомненно, что большие возможности этой системы в применении к проблемам конформационного анализа ждут своего проявления в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. H. R. Buys, H. J. Geise, *Tetrahedron Letters*, 1970, 2291.
2. Э. Илиэл, Н. Аллинджер, С. Энжизл, Г. Моррисон, Конформационный анализ, «Мир», М., 1969, стр. 51—54, 69, 85.
3. N. L. Allinger, H. M. Blater, L. A. Freiberg, F. M. Karkowski, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 2999 (1966).
4. H. W. Whitlock, Там же, 84, 3412 (1962).
5. K. Adachi, K. Naemura, M. Nakazaki, *Tetrahedron Letters*, 1968, 5467.
6. P. Rabe, R. Ehrenstein, M. Jahn, *Lieb. Ann.*, 360, 265 (1908).
7. H. Meerwein, W. Schürmann, *J. prakt. Chim.*, 104, 161 (1922).
8. Н. С. Зефилов, И. В. Казимирчик, Усп. химии, 43, 252 (1974).
9. G. A. Jeffrey, J. A. Pople, L. Radom, *Carbohydrate Res.*, 25, 117 (1972).
10. P. de la Mare, W. Klyne, D. J. Millen, J. G. Pritchard, D. Watson, *J. Chem. Soc.*, 1956, 1813.
11. N. J. Leonard, D. F. Morrow, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 371 (1958).
12. Н. К. Халл, Там же, 80, 6413 (1958).
13. Э. Илиэл, Стереохимия соединений углерода, «Мир», М., 1965, стр. 286.
14. В. Клейн, в сб. Стереохимия производных циклогексана, ИЛ, М., 1958, стр. 135.
15. J. F. Stoddart, *Carbohydrates*, University Park Press, Butterworths, London, 1973, т. 7, стр. 1.
16. Н. С. Зефилов, Н. М. Шехтман, Усп. химии, 40, 593 (1971).
17. J. C. Martin, *Ann. Chim.* (14), 6, 205 (1971).
18. S. David, O. Eismstein, W. J. Hehre, L. Salem, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 3806 (1973).
19. M. J. Cook, A. P. Tonge, *Tetrahedron Letters*, 1973, 849.
20. E. Eliel, *Angew. Chem.*, 84, 779 (1972).
21. А. В. Богатский, Ю. Ю. Самитов, З. Д. Богатская, ЖОрХ, 5, 2230, (1969).
22. N. S. Zefirov, V. S. Blagoveshchenskiy, I. Kazimirchic, N. S. Surova, *Tetrahedron*, 27, 3111 (1971).
23. B. A. Arbousow, *Bull. Soc. Chim. France*, 27, 1311 (1960).
24. C. H. Green, D. G. Hellier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, II, 1972, 458.
25. Н. С. Зефилов, ЖОрХ, 10, 1131 (1974).
26. Н. С. Зефилов, Н. М. Шехтман, М. А. Федоровская, Там же, 5, 188 (1966).
27. M. J. Cook, A. R. Katritzky, M. J. Sewell, *J. Chem. Soc. (B)*, 1970, 1207.
28. См. 2, стр. 522.
29. Ф. Уэстхеймер, в сб. Пространственные эффекты в органической химии, ИЛ, М., 1960, стр. 529.
30. J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 2036, 7047 (1967).
31. А. И. Кутайгородский, *Tetrahedron*, 14, 230 (1961).
32. E. J. Corey, R. A. Sneed, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 2505 (1955).
33. H. M. Pickett, H. L. Strauss, Там же, 92, 7281 (1970).
34. K. B. Wiberg, Там же, 87, 1070 (1965).
35. G. A. Olah, G. Liang, P. von R. Schleyer, E. M. Engler, M. I. S. Dewar, R. S. Bingham, Там же, 95, 6829 (1973).
36. N. L. Allinger, J. A. Hirsch, N. A. Miller, I. J. Tuminski, Там же, 90, 1199 (1968).
37. C. J. Gleicher, P. von R. Schleyer, 89, 582 (1967).
38. N. L. Allinger, M. T. Tribble, M. A. Miller, D. H. Werte, Там же, 93, 1637 (1971).
39. E. N. Marvell, G. J. Gleicher, D. Sturmer, K. Salisbury, *J. Org. Chem.*, 33, 3393 (1968).
40. E. L. Eliel, R. O. Hutchins, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 2703 (1969).
41. M. R. Chakrabarty, R. L. Ellis, J. L. Roberts, *J. Org. Chem.*, 35, 541 (1970).
42. M. Dobler, J. D. Dunitz, *Helv. chim. acta*, 47, 695 (1964).
43. W. A. Brown, G. Eglinton, J. Marlin, W. Parker, G. A. Sim, *Proc. Chem. Soc.*, 1964, 57.
44. W. A. Brown, J. Martin, G. A. Sim, *J. Chem. Soc.*, 1965, 1844.

45. N. C. Webb, M. R. Becker, Там же (B), 1967, 1317.
46. Н. С. Зефирова, Е. Н. Куркутова, А. В. Гончаров, ЖОрХ, 10, 1124 (1974).
47. Н. С. Зефирова, С. В. Рогозина, Е. Н. Куркутова, А. В. Гончаров, Н. В. Белов, Chem. Commun., 1974, 260.
48. L. M. Trefonas, J. N. Brown, J. Heterocyclic Chem., 9, 1295 (1972).
49. I. Laszlio, Rec. trav. chim., 84, 251 (1965).
50. W. E. Erman, H. C. Kretschmar, J. Org. Chem., 33, 1545 (1968).
51. F. Lefevre, M. L. Martin, Org. Magn. Res., 4, 737 (1972).
52. K. Kimoto, T. Imagawa, M. Kawanisi, Bull. Soc. Chim. Japan, 45, 3698 (1972).
53. П. А. Красуцкий, Автореферат кандидат. диссерт., Киевский политехн. ин., Киев, 1973.
54. J. Lambert, Acc. Chem. Res., 4, 87 (1971).
55. H. R. Buys, Rec. trav. Chim., 88, 1003 (1969).
56. J. B. Lambert, J. J. Papay, E. S. Magyar, M. K. Neuberger, J. Am. Chem. Soc., 95, 4458 (1973).
57. J. Lambert, F. R. Koeng, Org. Magn. Res., 3, 389 (1971).
58. S. F. Nelsen, P. J. Hintz, R. T. Landis, J. Am. Chem. Soc., 94, 7105 (1972).
59. B. J. Calvert, J. B. Hobson, J. Chem. Soc., 1964, 5378.
60. C. Tamura, G. A. Sim, J. Chem. Soc. (B), 1968, 1241.
61. P. D. Cradwick, G. A. Sim, Там же, 1971, 2218.
62. D. M. Nimrod, D. R. Firzwater, J. G. Verkade, Inorg. Chim. Acta, 2, 149 (1968).
63. J. A. Mosbo, J. G. Verkade, J. Am. Chem. Soc., 95, 208, 4659 (1973).
64. I. Fleming, S. W. Hanson, J. K. M. Sanders, Tetrahedron Letters, 1971, 3733.
65. M. R. Vegar, R. J. Wells, Там же, 1971, 2847.
66. Э. Н. Мартынова, Автореф. кандид. диссерт., Киевский политехн. ин., Киев, 1973.
67. J. M. McEuen, R. P. Nelson, R. G. Lanton, J. Org. Chem., 35, 690 (1970).
68. R. A. Appleton, S. C. Egan, J. M. Evans, S. H. Graham, J. R. Dixon, J. Chem. Soc. (C), 1968, 1110.
69. E. N. Marvell, R. S. Knutson, J. Org. Chem., 35, 388 (1970).
70. K. H. Baggeley, J. R. Dixon, J. M. Evans, S. H. Graham, Tetrahedron, 23, 299 (1967).
71. Дж. Хирш, в сб. Избранные проблемы стереохимии, «Мир», М., 1970, стр. 199.
72. И. М. Соколова, А. А. Петров, Нефтехимия, 9, 828 (1969).
73. G. Eglinton, J. Martin, W. Parker, J. Chem. Soc., 1965, 1243.
74. M. Stoll, B. Willhalm, G. Büchi, Helv. chim. Acta, 38, 1573 (1955).
75. R. Mecke, H. Spiesecke, Ber., 88, 1997 (1955).
76. J. Martin, W. Parker, B. Shroot, T. Stewart, J. Chem. Soc. (C), 1967, 101.
77. A. C. Cope, D. L. Neely, P. Scheiner, G. Wood, J. Am. Chem. Soc., 87, 3130 (1965).
78. Н. В. Аверина, Автореф. кандид. диссерт., МГУ, 1972.
79. W. D. K. Macrosson, J. Martin, W. Parker, Tetrahedron Letters, 1965, 2589.
80. J. Mounet, J. Huet, J. Dreux, Bull. soc. chim. France, 1971, 3014.
81. C. Ganter, K. Wicker, W. Zwahlen, K. Schaffner-Sabba, Helv. chim. acta, 53, 1619 (1970).
82. C. Ganter, W. Zwahlen, Там же, 54, 578 (1971).
83. C. Ganter, W. Zwahlen, Там же, 54, 2628 (1971).
84. E. J. Corey, E. Block, J. Org. Chem., 31, 1663 (1966).
85. E. D. Weil, K. J. Smith, R. J. Gruber, Там же, 31, 1669 (1966).
86. E. F. Knights, H. C. Brown, J. Am. Chem. Soc., 90, 5280 (1968).
87. F. Lautenschlaeger, J. Org. Chem., 34, 4002 (1969).
88. Н. С. Зефирова, С. В. Рогозина, Усп. химии, 42, 423 (1973).
89. H. S. Aaron, C. P. Ferguson, C. P. Rader, J. Am. Chem. Soc., 89, 1431 (1967).
90. N. S. Zefirov, S. V. Rogovina, Tetrahedron, 30, 2345 (1974).
91. R. Lygo, J. McKenna, J. O. Sutherland, Chem. Commun., 1965, 356.
92. R. A. Johnson, J. Org. Chem., 33, 3627 (1968).
93. N. W. Pumphrey, M. J. Robinson, Chem. a. Ind., 1963, 1903.
94. E. W. Colvin, W. Parker, J. Chem. Soc., 1965, 5764.
95. A. J. Birch, J. S. Hill, J. Chem. Soc. (C), 1966, 419.
96. H. M. Hellmann, R. A. Jerussi, J. Org. Chem., 32, 2148 (1967).
97. C. Y. Chen, R. J. W. LeFevre, Tetrahedron Letters, 1965, 737.
98. C. Y. Chen, R. J. W. LeFevre, J. Chem. Soc. (B), 1966, 539.
99. M. Fisch, S. Smallcombe, J. C. Gramain, M. A. McKervey, J. E. Anderson, J. Org. Chem., 35, 1886 (1970).
100. J. N. Labows, D. Swern, Там же, 37, 3005 (1972).
101. A. W. Dekkers, W. N. Speckamp, H. O. Huisman, Tetrahedron Letters, 1971, 489.
102. P. R. Stapp, J. C. Randell, J. Org. Chem., 35, 2948 (1970).
103. P. Bucci, G. Lippi, B. Macchia, Там же, 35, 913 (1970).
104. M. T. Hughes, J. Hudec, Chem. Commun., 1970, 831.
105. N. Chin-You, D. B. MacLean, A. Prakash, C. Calvo, Canad. J. Chem., 49, 3240 (1970).
106. F. A. Anet, A. S. Bailey, R. Robinson, Chem. a. Ind., 1953, 944.
107. R. T. Wall, Tetrahedron, 26, 2107 (1970).

108. N. J. Leonard, D. F. Morrow, M. T. Rogers, J. Am. Chem. Soc., 79, 5476 (1957).
109. N. J. Leonard, R. C. Fox, M. Oki, Там же, 76, 5708 (1954).
110. J. M. Eckert, R. J. W. LeFeuvre, J. Chem. Soc., 1964, 358.
111. H. O. House, P. P. Wickham, H. C. Muller, J. Am. Chem. Soc., 84, 3139 (1962).
112. F. Bohlman, Chem. Ber., 91, 2157 (1958).
113. T. M. Moynehan, K. Schofield, R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, Proc. Chem. Soc., 1961, 218.
114. P. A. Capiomont, B. Chion, J. Lajzbrowicz, Acta Cryst. B27, 322 (1971).
115. W. B. Motherwell, J. S. Roberts, Tetrahedron Letters, 1972, 4287.
116. G. Snatzke, B. Wolfram, Tetrahedron, 28, 655 (1972).
117. N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lambertson, Austral. J. Chem., 20, 561 (1967).
118. R. A. Johnson, M. E. Herr, H. C. Murray, L. M. Reineke, G. S. Fonken, J. Org. Chem., 33, 3195 (1968).
119. S. J. Padegimas, P. Kovacic, Там же, 37, 2672 (1972).
120. J. A. Peters, J. D. Remijnse, A. van der Wiele, H. van Bekkum, Tetrahedron Letters, 1971, 3065.
121. W. N. Speckamp, J. Dijkink, H. O. Huismann, Chem. Commun., 1970, 196.
122. N. Baggett, M. A. Bukhari, A. B. Foster, J. Lehmann, J. M. Webber, J. Chem. Soc., 1963, 4157.
123. S. A. Barker, A. B. Foster, A. H. Haines, J. Lehmann, J. M. Webber, G. Zweifel, Там же, 1963, 4161.
124. L. Joris, P. von R. Schleyer, E. Osawa, Tetrahedron, 24, 4759 (1968).
125. H. O. House, H. C. Müller, C. G. Pitt, P. P. Wickham, J. Org. Chem., 28, 2407 (1963).
126. H. O. House, W. M. Bryant, Там же, 30, 3634 (1965).
127. W. D. K. Macrosson, G. Ferguson, J. Chem. Soc. (B), 1968, 242.
128. R. J. Bishop, L. E. Sutton, M. J. T. Robinson, N. W. J. Pumphrey, Tetrahedron, 25, 1417 (1969).
129. R. B. Woodward, J. Gosteli, I. Ernest, R. J. Friary, G. Nestler, H. Raman, R. Sitrin, Ch. Suter, J. K. Whitesell, J. Am. Chem. Soc., 95, 6853 (1973).
130. T. L. Hill, J. Chem. Phys., 16, 399 (1948).
131. B. E. Smart, J. Org. Chem., 38, 2039 (1973).
132. R. J. Abraham, K. Parry, J. Chem. Soc. (B), 1970, 539.
133. M. A. Robb, W. J. Haines, I. G. Csizmadia, J. Am. Chem. Soc., 95, 42 (1973).
134. Н. С. Зефирова, ЖОрХ, 6, 1761 (1970).
135. E. L. Eliel, S. A. Evans, J. Am. Chem. Soc., 94, 8587 (1972).
136. R. Hoffmann, Acc. Chem. Res., 4, 1 (1971).
137. C. C. Levin, R. Hoffmann, W. J. Hehre, J. Hudec, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1973, 210.
138. D. A. Sweigart, D. W. Turner, J. Am. Chem. Soc., 94, 5599 (1972).
139. R. Hoffmann, A. Imamura, W. Hehre, J. Am. Chem. Soc., 90, 1499 (1968).
140. J. R. Swenson, R. Hoffman, Helv. chim. acta, 53, 2331 (1970).
141. J. A. Zoltewicz, A. A. Sale, J. Am. Chem. Soc., 95, 3928 (1973).
142. L. Salem, Там же, 90, 543 (1968).
143. N. D. Epiotis, W. Cherry, Chem. Commun., 1973, 278.
144. N. D. Epiotis, J. Am. Chem. Soc., 95, 3087 (1973).
145. J. E. Douglass, T. B. Ratliff, J. Org. Chem., 33, 355 (1968).
146. А. И. Кутафгородский, Органическая кристаллохимия, М., Изд. АН СССР, 1955.
147. S. Abrahamsson, G. Rehnberg, Acta Chem. Scand., 26, 3309 (1972).
148. J. L. Flippen, Acta Crystal., B28, 2749 (1972).
149. I. C. Payl, J. C. Martin, E. F. Perozzi, J. Am. Chem. Soc., 94, 5010 (1972).
150. T. B. Lynch, I. P. Mellor, S. C. Nyburg, Acta Cryst., B27, 1948 (1971).
151. P. Cassoux, J. F. Labarre, J. Mol. Structure, 1972, 405.
152. Chia-Si Lu, J. Donohue, J. Am. Chem. Soc., 66, 818 (1944).
153. P. G. Hall, G. Horsfall, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1973, 1280.
154. А. А. Буяков, Канд. диссерт., Мин. хим. пром., СССР, М., 1973, стр. 80.
155. Wiesner, Z. Valenta, Progr. Chem. Org. Nat. Prod., 16, 26 (1958).
156. Т. А. Генри, Химия растительных алкалоидов, ИЛ, М., 1956, гл. 1 и 3.
157. W. A. Denne, S. R. Johns, J. A. Lambertson, A. McL. Mathieson, Tetrahedron Letters, 1971, 3107.
158. M. Przybylska, W. H. Barnes, Acta Cryst., 6, 377 (1953).
159. P. Baranowski, J. Skolik, M. Wiewiorowski, Tetrahedron, 20, 2383 (1964).
160. P. J. Krueger, J. Skolik, Там же, 23, 1799 (1967).
161. J. Skolik, P. J. Krueger, M. Wiewiorowski, Там же, 24, 5439 (1968).
162. J. Barciszewski, A. J. Rafalski, M. Wiewiorowski, Bull. de l'Acad. Polonaise des Sci., ser. des chimiques, 19, 545 (1971).
163. Ш. И. Салихов, В. Б. Леонтьев, С. Л. Комаревцев, А. И. Ишбаев, Х. А. Асламов, А. С. Садыков, Изв. АН СССР. Сер. хим., 1972, 2792.
164. A. I. Sadicov, F. G. Kimaev, V. A. Korenevsky, V. I. Leon'ev, Yu. Y. Usyiniuk, Org. Magn. Res., 4, 837 (1972).

165. A. П. Матвеева, Автореф. кандид. диссерт. Ташкентский Гос. Университет, 1971.
166. T. A. Crabb, R. F. Newton, D. Jackson, Chem. Revs., 71, 109 (1971).
167. H. S. Aaron, Chem. a. Ind., 1965, 1338.
168. H. S. Aaron, C. P. Ferguson, Tetrahedron Letters, 1968, 6191.
169. C. D. Lihson, R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, C. R. Palmer, K. Schofield, R. J. Wells, J. Chem. Soc., 1965, 6797.
170. F. Bohlmann, D. Schumann, C. Arndt, Tetrahedron Letters, 1965, 2705.
171. F. Bohlmann, D. Schumann, C. Arndt, Там же, 1965, 2433.
172. H. Nozaki, T. Aratani, T. Toraya, R. Noyori, Tetrahedron, 27, 905 (1971).
173. M. Ikeda, T. Hirano, T. Tsuruta, Tetrahedron Letters, 1972, 4477.
174. S. N. Srivastava, M. Przybylska, Там же, 1968, 2697.
175. S. N. Srivastava, M. Przybylska, Acta Cryst., B25, 1651 (1969).
176. Т. Э. Боровяк, Н. Г. Бокуй, Ю. Т. Стручков, Ж. структ. химии, 14, 387 (1973).
177. J. M. Pinkerton, L. K. Steinrauf, J. Org. Chem., 32, 1828 (1967).
178. I. L. Karle, J. Karle, Acta Cryst., 17, 1356 (1964).
179. H. M. Hellman, R. A. Jerussi, J. Org. Chem., 32, 2148 (1967).
180. L. F. Johnson, J. Chakvararty, R. Dasgupta, U. R. Chatak, Tetrahedron Letters, 1971, 1703.
181. H. Caldararu, M. Moraru, Там же, 1971, 3183.
182. E. W. Colvin, J. Martin, W. Parker, R. A. Raphael, B. Shroot, M. Doyle, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1972, 860.
183. N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lambertson, M. F. Mackay, A. M. Mathieson, L. Satzke, Tetrahedron Letters, 1972, 5333.
184. N. L. Allinger, J. T. Sprague, J. Am. Chem. Soc., 94, 5734 (1972).
185. R. R. Sobti, J. Bordner, S. G. Levine, Там же, 93, 5588 (1971).
186. W. D. Cottrill, F. J. Cotta, C. F. France, R. Livingstone, J. R. Atkinson, J. Cottam, J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1972, 787.
187. O. W. Elliott, J. Bordner, Tetrahedron Letters, 1971, 4481.
188. A. T. McPhail, G. A. Sim. Там же, 1964, 2599.
189. J. D. Connolly, R. Henderson, R. McCrindle, K. H. Overton, N. S. Bhacca, J. Chem. Soc., 1965, 6935.
190. T. Sasaki, S. Eguchi, T. Toru, J. Org. Chem., 36, 3460 (1971).
191. L. Stehelin, L. Kanellias, C. Ourisson, Там же, 38, 847, 851 (1973).
192. C. B. Quinn, J. R. Wiseman, J. Am. Chem. Soc., 95, 6120, 6121 (1973).
193. C. B. Quinn, J. R. Wiseman, Там же, 95, 1342 (1973).
194. J. R. Wiseman, W. A. Pletcher, Там же, 92, 956 (1970).
195. J. A. Marshall, H. Faubl, Там же, 89, 5965 (1967).
196. J. R. Wiseman, Там же, 89, 5966 (1967).
197. Е. И. Багрий, Т. Н. Долгополова, П. И. Санин, Изв. АН СССР. Сер. хим., 1973, 2648.
198. H. O. House, W. M. Bryaut, J. Org. Chem., 31, 3428 (1966).
199. Y. Kashman, E. Benary, Tetrahedron, 28, 4091 (1972).
200. G. I. Birnbaum, K. K. Cheung, M. Wiewiorowski, M. D. Bratek-Wiewiorowska, J. Chem. Soc. (B), 1967, 1368.
201. H. Stetter, V. Tillmans, Ber., 105, 735 (1972).
202. H. Stetter, P. Tacke, J. Gärtner, Там же, 98, 3480 (1964).
203. Н. В. Аверина, Н. С. Зефилов, ЖОрХ, 5, 190, 191 (1969).
204. Н. С. Зефилов, В. А. Тартаковский, Н. В. Аверина, Там же, 7, 504 (1971).
205. H. Stetter, P. Tacke, Ber., 96, 694 (1963).
206. T. Mori, K. H. Jong, K. Kimoto, H. Nazaki, Tetrahedron Letters, 1970, 2419.
207. Н. В. Аверина, Н. С. Зефилов, П. П. Кадзяускас, С. А. Майорова, Н. К. Садовая, ЖОрХ, 10, 882 (1974).
208. J. P. Schaefer, L. M. Honig, J. Org. Chem., 33, 2655 (1968).
209. R. A. Appleton, J. R. Dixon, J. M. Evans, S. H. Graham, Tetrahedron, 23, 805 (1967).
210. W. Parker, J. R. Stevenson, Chem. Commun., 1970, 1290.
211. Н. В. Аверина, Г. В. Глейзене, Н. С. Зефилов, П. П. Кадзяускас, Н. К. Садовая, ЖОрХ, 10, 1125 (1974).
212. T. Sasaki, S. Eguchi, T. Kiriya, J. Am. Chem. Soc., 91, 212 (1969).
213. T. Sasaki, S. Eguchi, T. Kiriya, Tetrahedron, 27, 893 (1971).

Московский Государственный Университет
Химический факультет