

У С П Е Х И Х И М И И

Т. XXXII

1963 г.

Вып. 10

УДК 547.538 : 547.021

СТЕРЕОХИМИЯ ГИДРИНДАНОВЫХ СИСТЕМ

Э. П. Серебряков и В. Ф. Кучеров

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|------|
| I. Введение | 1177 |
| II Стереохимия сочленения циклов в системе гидриндана | 1177 |
| III. Влияние термодинамического фактора на соотношения устойчивости между цис- и транс-изомерами | 1183 |
| IV. Стереохимия реакций производных гидриндана | 1186 |
| 1. Реакции сольволиза и дезаминирования | 1186 |
| 2. Реакции катализитического гидрирования | 1191 |
| 3. Перегруппировки в ряду гидриндана | 1193 |
| 4. Двойная связь в системе гидриндана | 1194 |
| 5. Прочие реакции | 1197 |

I. ВВЕДЕНИЕ.

Развитие химии стероидов и возникновение конформационного анализа обусловило интерес к стереохимии гидриндана. В появившихся несколько лет назад обзорах^{1, 2} рассматриваются совместно закономерности, присущие как самому гидриндану, так и более сложным стероидным системам. Недавние успехи конформационного анализа циклопентана объяснили ряд важных стереохимических особенностей гидриндана и создали предпосылки для их количественной оценки.

Имеющиеся ныне сведения по стереохимии гидриндана с успехом применяются при изучении стероидов и родственных им полициклических систем. Бициклическая система гидриндана представляет собой такую комбинацию циклопентанового и циклогексанового колец, в которой каждое из них приобретает новые свойства, обусловленные влиянием соседнего цикла, причем эти изменения свойств связаны исключительно с пространственными факторами. Поэтому изучение стереохимии гидриндана расширяет наши представления о такого рода взаимных влияниях в молекуле. Здесь следует отметить, что изучение стереохимии гидриндана было начато Хюккелем³, который в 1926 г. стереоспецифическим путем синтезировал оба стереоизомерных гидринданона-2 и установил, что цис-изомер богаче энергией, чем транс-изомер.

Настоящий обзор посвящен разбору разнообразных стереохимических особенностей гидриндана и восполняет пробел в этом вопросе, существовавший в отечественной литературе. В обзоре сделана попытка систематизировать имеющийся литературный материал по стереохимии соединений ряда гидриндана с точки зрения современных представлений о конформациях циклических систем.

II. СТЕРЕОХИМИЯ СОЧЛЕНЕНИЯ ЦИКЛОВ В СИСТЕМЕ ГИДРИНДАНА.

Из проводившихся неоднократно⁴⁻⁷ определений теплот сгорания цис-гидриндана и транс-гидриндана следует, что цис-изомер богаче энергией, чем транс-изомер, хотя эта разница заметно меньше, чем для пары изомерных декалинов. Наиболее точно измеренное значение ΔH

составляет $0,74 \pm 0,5$ ккал/моль⁷. При нагревании чистых изомеров с палладированным углем при температуре ниже 193° в равновесии преобладает *транс*-гидриндан, а при температуре более высокой — хотя и незначительно,— *цис*-изомер. Вычисленная энталпия изомеризации при 279° составляет $-1,07 \pm 0,09$ ккал/моль, а энтропия такой изомеризации равна $-2,30$ э. ед.⁸. Для аналогичного процесса в ряду декалинов найдены $\Delta H = -2,7$ ккал/моль и $\Delta S = -0,55$ э. ед.⁹. С большей термодинамической устойчивостью *транс*-изомера по сравнению с *цис*-гидринданом связана, по-видимому, найденная Зелинским изомеризация *цис*-гидриндана в *транс*-гидриндан под действием бромистого алюминия¹⁰.

В то же время широко известен факт легкой изомеризации *транс*-гидринданонов-1 и *транс*-гидринданонов-4 в соответствующие *цис*-изомеры, происходящей под действием кислот, оснований, повышенной температуры, а также фотохимически. Кроме того известно, что при замыкании пятичленного цикла в 1,2-сочленении с шестичленным *цис*-циклизация протекает значительно легче, чем *транс*-циклизация, и образующиеся *цис*-бициклические системы обычно более устойчивы, чем соответствующие *транс*-изомеры. Чтобы объяснить имеющиеся здесь противоречия, необходимо рассмотреть конформации стереоизомерных гидринданов (схема 1).

Для молекулы *транс*-гидриндана теоретически возможны две конформации (Ia) и (Iб), но последняя энергетически настолько невыгодна, что должна быть исключена из рассмотрения. Что касается конформации (Ia), то в ней шестичленный цикл находится в форме кресла, а пятивалентный — в конформации C_2 («полукресло»), в которой мостиковые атомы углерода находятся по разные стороны от плоскости атомов $C_{(1)}$, $C_{(2)}$ и $C_{(3)}$. При такой конформации незамещенный *транс*-гидриндан в целом будет обладать осью симметрии второго порядка¹¹.

Сравнение ИК-спектров 1-хлор и 1-бром-*транс*-гидринданона-2 и незамещенного *транс*-гидринданона-2 показывает, что пятичленный цикл в них действительно находится в конформации C_2 ¹². Наличие C_2 -конформации кольца D в стериоидах было доказано при изучении ИК-спектров и кривых вращательной дисперсии у стереоизомерных 16-бром-бетандростанол-3 β -олов-17 и 17-бром-бетандростанол-3 β -олов-16¹³.

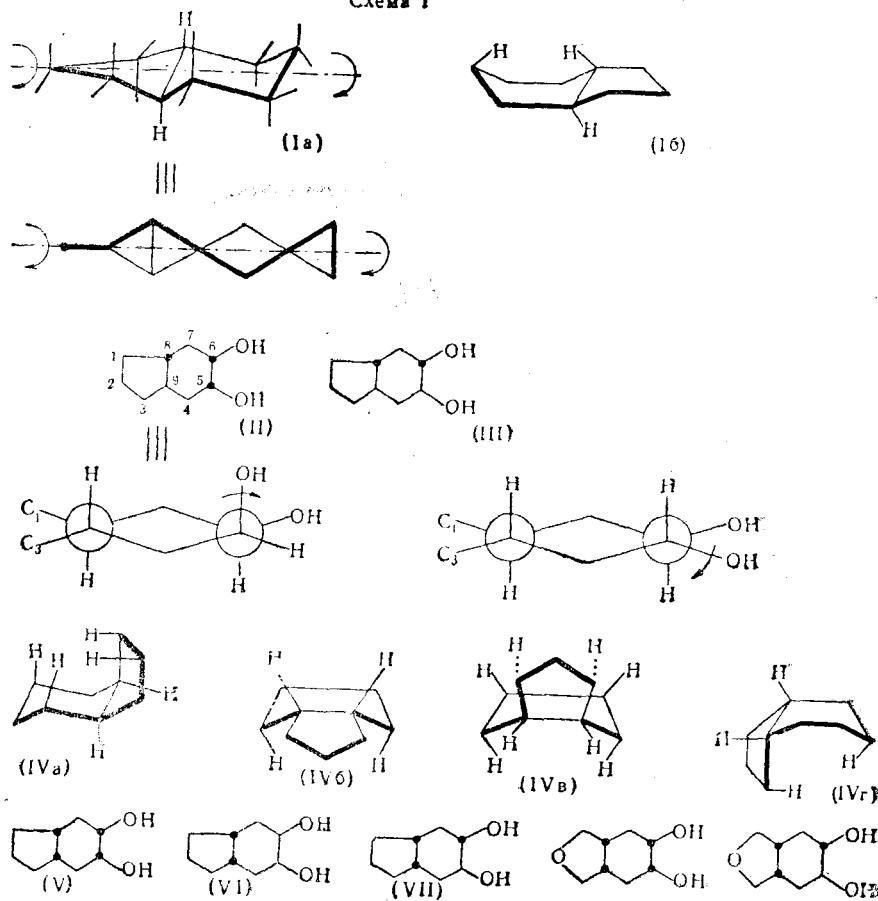
Кресловидная конформация шестичленного цикла в системе *транс*-гидриндана подтверждена данными по кинетике окисления стереоизомерных *транс*-гидриндандиолов¹⁴. Соотношение констант скоростей $K_{цис}^{25^\circ}/K_{транс}^{25^\circ}$ для пары диолов (II) и (III) имеет тот же порядок, что и для *цис*- и *транс*-циклогександиолов-1,2 (соответственно 76 и 23). *Цис*-диол (II) окисляется быстрее, а *транс*-диол (III) — медленнее, чем соответствующие циклогександиолы-1,2 и, следовательно, в системе *транс*-гидриндана проекционный угол между *цис*-ортопротогруппами в шестичленном цикле меньше 60° , а угол между экваториальными *транс*-ортопротогруппами, наоборот, больше 60° . Из рассмотрения проекционных формул (схема 1) видно, что в обоих случаях изменение угла между заместителями связано с отталкиванием аксиальных групп при $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$ от ангулярных атомов водорода. Очевидно, что в *транс*-гидриндановой системе аксиальные мета-заместители сближены сильнее, чем в ненапряженной системе циклогексана или *транс*-декалина. Рассмотрение кривых дисперсии вращения аналогично построенных *транс*-декалинов и *транс*-гидринданонов^{15, 16} подтверждает вывод о незначительном искажении кресловидного шестичленного цикла в ряду *транс*-гидриндана.

В молекуле *цис*-гидриндана шестичленный цикл теоретически может находиться в четырех конформациях (IVa—IVг), число которых увеличи-

чивается, если рассматривать замещенные *цис*-гидринданы². Конформации (IV_b)—(IV_c) маловероятны, как энергетически невыгодные. В конформации (IV_b), где пятичленный цикл образован экваториальными бортовыми связями, неблагоприятным термодинамическим фактором является только ваннообразная форма шестичленного цикла. Наконец, в кресловидной конформации (IV_a) имеются три энергетически невыгодных 1,3-диаксиальных взаимодействия метиленовых групп. Таким образом, для молекулы *цис*-гидриндана могут оказаться вероятными как конформация (IV_a), так и конформация (IV_b).

Доказательство кресловидной конформации шестичленного цикла в системе *цис*-гидриндана было получено тем же путем, что и в случае *транс*-гидриндана (схема 1). Соотношение констант скоростей окисления *цис*-*цис*-диолов (V) и (VI) и *цис*-*транс*-диола (VII) тетраacetатом свинца имеет тот же порядок, что и для пары изомерных циклогександиолов-1,2¹⁷. Абсолютная скорость окисления всех трех диолов (V—VII) выше, а энергия активации — ниже, чем для обоих циклогександиолов-1,2. Отсюда был сделан вывод, что в системе *цис*-гидриндана шестичленный цикл находится в «уплощенной» кресловидной конформации, в которой расстояние между аксиальными мета-заместителями больше такового в циклогексане. Уплощение креслообразной конформации шестичленного цикла и ослабление 1,3-диаксиального взаимодействия в системе *цис*-2-оксагидриндана наглядно продемонстрировали Элиэл и Пилар¹⁸.

Схема 1



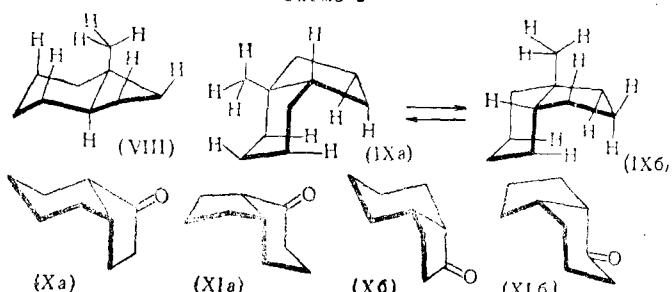
Кресловидная конформация шестичленного цикла в *цис*-гидриндановой системе была подтверждена также при изучении кривых дисперсии вращения некоторых *цис*-гидринданонов^{16, 19}, при исследовании кинетики бромирования *цис*-гидринданона-5²⁰, а также данными по дезаминированию эпимерных 4- и 5-амино-*цис*-гидринданов и омылению сложных эфиров эпимерных *цис*-декалолов-4 и *цис*-декалолов-5²¹. Расхождение аксиальных заместителей и ослабление 1,3-диаксиального взаимодействия в таком «уплощенному» шестичленном цикле являются благоприятными термодинамическими факторами, частично компенсирующими имеющееся в *цис*-гидриндане несвязное взаимодействие метиленовых звеньев.

Введение ангулярной метильной группы в скелет гидриндана изменяет порядок устойчивости: *цис*-изомер становится несколько более устойчивым, чем *транс*-изомер. Этот факт можно объяснить тем, что хотя формально число несвязанных взаимодействий метиленовых звеньев в 8-метил-*транс*-гидриндане (VIII) меньше, чем в *цис*-изомере, который может существовать в виде двух конформационных изомеров (IXa) и (IXb), сила этих взаимодействий при *транс*-сочленении циклов будет возрастать, а при *цис*-сочленении — уменьшаться благодаря изложенным выше особенностям шестичленного кольца в гидриндановой системе.

Действительно, оксим 8-метил-*транс*-гидринданона-1, для которого превращение в *цис*-изомер по механизму енолизации невозможно, в присутствии палладированного угля превращается в *цис*-изомер²². Известно также образование лумистероидов с *цис*-сочленением колец C и D под действием облучения²³.

Для *цис*-гидриндана, так же как и для *цис*-декалина, возможна конверсия одной конформации в другую²⁴, протекающая, по-видимому, через ваннообразную конформацию шестичленного цикла³. Результаты щелочного омыления и эпимеризации метиловых диэфиров *цис-цин-цис* и *цис-анти-цис*-гидриндан-4,5-дикарбоновых кислот подтверждают этот вывод²⁵. Для 8-метил-*цис*-гидриндана наиболее выгодной будет конформация (IXb), где метильная группа ориентирована экваториально по отношению к шестичленному циклу (схема 2). Изучение дисперсии вращения 8-метил-*цис*-гидринданона-5¹⁶ подтверждает этот вывод.

Схема 2



Интересен вопрос об относительной устойчивости *цис*- и *транс*-форм гидринданонов, у которых кето-группа находится по соседству с ангулярным и способным к енолизации атомом водорода. Как правило, наиболее устойчивой является *цис*-форма, в которую *транс*-гидринданоны-1 и *транс*-гидринданоны-4 превращаются под действием кислот и оснований, нагревания, УФ-облучения, а иногда и самопроизвольно. В этом отличие α -гидринданонов от α -декалонов, где наиболее устойчивыми являются *транс*-формы.

Устойчивость *цис*-формы α -гидринданонов объясняется следующими двумя причинами: 1) термодинамической предпочтительностью *цис*-сочленения циклов⁸; 2) влиянием эффектов 2-алкил- и 3-алкилкетона³. Первая из этих причин будет рассмотрена в следующем разделе обзора, а здесь мы остановимся на природе эффекта алкилкетона.

Угол между экваториальной метильной группой и карбонилом в молекуле 2-метилциклогексанона составляет всего 15° и поэтому их взаимное отталкивание очень сильно. При аксиальной ориентации метильной группы в 2-метилциклогексаноне угол между ней и карбонилом равен 105° и несвязное взаимодействие не имеет места. По расчетам Клайна²⁶, исчезновение взаимодействия между метильной группой и карбонилом уменьшает энергию молекулы на 1 ккал/моль и как бы компенсирует энергию диаксиального 1,3-взаимодействия метильной группы с метиленовыми звеньями кольца.

Взаимодействие между экваториальной алкильной группой и карбонильным кислородом и представляет собой дестабилизирующий эффект 2-алкилкетона.

В аксиальной конформации 3-метилциклогексана имеется только одно 1,3-диаксиальное взаимодействие между метильной группой и метиленовым звеном, так как карбонильная группа во втором мета-положении не взаимодействует с метильной группой. Поэтому 3-метилциклогексанон будет стабильнее метилциклогексана на величину одного 1,3-диаксиального взаимодействия метил—метилен ($\sim 0,9$ ккал/моль). Такая относительная стабилизация называется стабилизирующим эффектом 3-алкилкетона.

Количественная оценка 2-алкил- и 3-алкил-кетонных эффектов для гидринданонов, содержащих кето-группу в пятичленном цикле, пока еще затруднительна. Полуэмпирическим путем для них найдено значение 0,4 ккал/моль²⁶. Однако понятие об этих эффектах весьма полезно для качественной оценки устойчивости стереоизомерных гидринданонов³.

Следует иметь в виду, что хотя для *транс*- α -гидринданона возможна только одна конформация, для *цис*-гидринданонов возможны две конформации, отличающиеся характером связи, соединяющей карбонильную группу с мостиковым атомом углерода (см. схему 2). Последняя может быть либо экваториальной (*e*-конформации Ха и XIa), либо аксиальной (*a*-конформации Xb и XIb).

Значение обоих алкил-кетонных эффектов в ряду α -гидринданонов тем важнее, чем меньше энергетический барьер между системой *цис*- и *транс*-гидриндана. Данные табл. 1 показывают правильность критерия алкилкетонных эффектов для оценки устойчивости изомерных гидринданонов.

Помимо влияния термодинамического фактора и эффектов алкилкетона, равновесие между *цис*- и *транс*-формами более сложных α -гидринданонов в значительной степени зависит от тонких пространственных эффектов, действующих на близком, среднем и далеком расстояниях^{26, 40–42}. Представляет интерес вопрос об устойчивости *транс*-сочленения циклов С и D в некоторых 15-кетостероидах. Доводы, приводимые Бартоном³⁹ в пользу большей устойчивости *транс*-сочленения циклов для таких систем, согласуются с предсказаниями, полученными при оценке алкилкетонных эффектов. Однако ряд других 15-кетостериолов в щелочной или кислой среде существует практически в виде *цис*-формы^{26, 43, 45}. Эффект конформационной трансмиссии на равновесие стероидных гидринданонов не влияет⁴⁶.

Недавно было отмечено необычное превращение *цис*-гидринденона-1 в *транс*- Δ^5 -гидринден при восстановлении по Кижнеру—Вольфу⁴⁷, что

ТАБЛИЦА I

| Гидринданон | Кетонный эффект | | Устойчивый изомер | | Ссылка на литературу |
|---|---|--|--|----------------------------|-------------------------------|
| | 2-алкил | 3-алкил | по теории | из опытов | |
| Гидринданон-1 <i>транс-</i> <i>цис-e</i> <i>цис-a</i> | O—C ₁ —C ₈ —C ₇ O—C ₁ —C ₈ —C ₇ | — — | — — | <i>цис-e</i> <i>цис</i> | ⁵ ²⁷ |
| Гидринданон-4- <i>транс</i> - <i>цис-e</i> <i>цис-a</i> | O—C ₄ —C ₉ —C ₃ O—C ₄ —C ₉ —C ₃ — | — | — <i>цис-a</i> | <i>цис</i> | ²⁷⁻³¹ |
| 8-Метилгидринданон-1 <i>транс-</i> <i>цис-e</i> <i>цис-a</i> | O—C ₁ —C ₈ —C ₇ O—C ₁ —C ₈ —CH ₃ O—C ₁ —C ₈ —C ₇ | — — | — <i>цис</i> | ²² | |
| Продукт деградации витамина D | <i>транс</i> - <i>цис-e</i> <i>цис-a</i> | O—C ₈ —C ₁₄ —C ₁₅ O—C ₈ —C ₁₄ C ₁₅ | O—C ₈ /C ₁₃ —CH ₃ O—C ₈ /C ₁₃ —C ₁₇ O—C ₈ /C ₁₃ —CH ₃ | <i>цис-a</i> <i>цис</i> | ³²⁻³⁴ |
| | <i>транс</i> - <i>цис-e</i> (C ₈ —C ₁) <i>цис-a</i> (C ₈ —C ₁) | O—C ₁ —C ₈ —C ₇ O—C ₄ —C ₉ —C ₃ O—C ₁ —C ₈ —CH ₃ — O—C ₁ —C ₈ —C ₇ O—C ₄ —C ₉ —C ₃ | O—C ₄ /C ₈ —CH ₃ O—C ₄ /C ₈ —CH ₃ — <i>цис-e</i> | <i>цис</i> | ^{35, 36} |
| | <i>транс</i> - <i>цис-e</i> <i>цис-a</i> | O—C ₁ —C ₈ —C ₇ O—C ₁ —C ₈ —C ₇ | — <i>цис-e</i> | <i>цис</i> | ³⁷ |

| | | | |
|---|--|------------------------------|---|
| | | 38 | |
| | <i>цис</i> | | |
| <i>транс</i> - <i>цис-а</i> | <i>транс</i> - <i>цис-е</i> | <i>цис</i> | 39 |
| $O-C_3-C_5-C_5$ $O-C_3-C_5-C_9$ | $O-C_{17}-C_{13}-C_{12}$ $O-C_{17}-C_{13}-C_{12}$ $O-C_{17}-C_{13}-C_{13}$ | $O-C_{15}-C_{15}-C_{15}$ | 22, 23 |
| $O-C_3/C_{10}-CH_3$ $O-C_3/C_{10}-C_9$ | $O-C_{17}-C_{13}-C_{12}$ $O-C_{17}-C_{13}-C_{12}$ $O-C_{17}-C_{13}-C_{13}$ | $O-C_{15}-C_{15}-CH_3$ | <i>цис</i> (думиэквилирн) или изоэквилирн) |

указывает на промежуточное образование *транс*- Δ^5 -гидриненона-1 в щелочных условиях. Вышеприведенный факт заставляет относиться осторожно к критерию алкил-кетонных эффектов.

III. ВЛИЯНИЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКОГО ФАКТОРА НА СООТНОШЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ МЕЖДУ *ЦИС*- И *ТРАНС*-ИЗОМЕРАМИ

С точки зрения второго закона термодинамики, тот факт, что хотя *цис*-гидриндановые системы обладают большими теплотами сгорания, наиболее устойчивыми являются *цис*- α -гидринданоны⁴⁸, не является парадоксальным. Поскольку свободная энергия процесса выражается уравнением:

$$\Delta F = \Delta H - T\Delta S,$$

то нельзя отождествлять разницу в теплосодержании со свободным потенциалом, определяющим направление изомеризации. В тех системах, где роль энтропийного фактора мала (например, в декалине), можно приблизенно считать ΔF равным ΔH . Однако, если энтропийные факторы двух изомеров существенно отличаются друг от друга, то вторым членом уравнения нельзя пренебречь. В частности, если энтропия *цис*-гидриндановой системы будет выше, чем у *транс*-гидриндановой, то свободный потенциал изомеризации при повышении температуры будет направлен в сторону образования *цис*-изомера, хотя последний обладает большим теплосодержанием.

Термохимическое исследование равновесия между *цис*- и *транс*-гидринданами⁸ подтверждает это предположение. Малое значение ΔH (около -1 ккал/моль) объясняется

заметным напряжением *транс*-гидриндана по сравнению с его гомологом — *транс*-декалином. Это уменьшение энергетического барьера между *цис*- и *транс*-формами гидриндана хорошо согласуется с тем фактом, что в системе *транс*-гидриндана 1,3-диаксиальное взаимодействие сильнее, а в системе *цис*-гидриндана — слабее, чем в ненапряженной кресловидной конформации шестичленного цикла. Особое значение для системы гидриндана имеет величина $\Delta S = -2,3 \pm 0,1$ э. ед. Если рассматривать энтропию как функцию от порядка симметрии молекулы (который для *транс*-гидриндана в идеале равен 2, а для *цис*-гидриндана 1), то максимальная величина ΔS будет составлять только 1,4 э. ед. Завышенное значение ΔS означает, что в *транс*-изомере пятичленный цикл более растянут и уплощен, чем в *цис*-изомере. Поэтому *цис*-гидриндан в большей степени должен быть способен к псевдоротации пятичленного цикла. Наличие такой дополнительной степени свободы и повышает, по-видимому, энтропию *цис*-изомера.

Аллинджер, Хэрмэн и Дьерасси²⁶ предложили интересный эмпирический метод расчета энергосодержания для производных гидриндана, отличающихся только типом сочленения циклов. Свойства замещенных гидринданов могут быть предсказаны, если известны свойства соответствующей пары декалинов и величина «константы возмущения» (разница значений ΔF изомеризации декалина и ΔF изомеризации гидриндана), в которую входит энтропийный фактор. Этот метод расчета энергетического барьера между *транс*- и *цис*-формами гидриндана при помощи «константы возмущения» ($\sim 2,3$ ккал/моль) дал хорошие результаты для пяти пар стероидных гидринданонов. Следует заметить, однако, что при расчете энергосодержания изомеров величина эффекта 2-алкилкетона для гидринданонов была произвольно оценена в 0,4 ккал/моль.

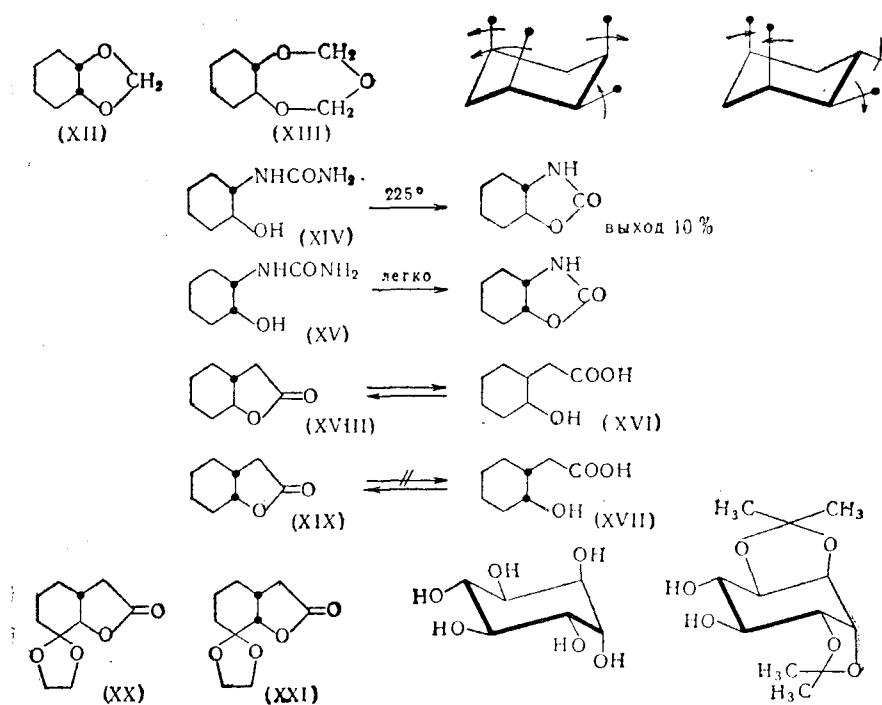
Имеется много примеров, подтверждающих, что реакции замыкания пятичленного цикла у 1,2-дизамещенных циклогексанов и аналогичных им пиранозидных систем легко протекают для *цис*-замещенных, но не для *транс*-замещенных изомеров. Эта закономерность распространяется также на реакции, не приводящие к циклическим продуктам, но протекающие через переходное состояние с пятичлененным циклом.

Так тетраацетат свинца окисляет *цис*-циклогександиол-1,2 в 22 раза быстрее, чем соответствующий *транс*-изомер. Это объясняется тем, что пятичленный переходный комплекс образуется легче в случае *цис*-изомера⁴⁹. То же явление наблюдается при окислении этих диолов иодной кислотой⁵⁰. Изучение полос водородной связи в ИК-спектрах стереоизомерных циклогександиолов-1,2⁵¹ показывает, что устойчивость пятичленного цикла с водородной связью больше в случае *цис*-диола, чем в случае *транс*-диола. Изучение этих диолов методом дифракции электронов⁵² приводит к такому же выводу.

Наглядными примерами преимущественной *цис*-циклизации являются реакции стереоизомерных циклогександиолов-1,2 с карбонильными соединениями. При реакции формальдегида с *цис*-диолом с выходом 74% образуется *цис*-гексагидробензо-1,3-диоксолан (XII), тогда как *транс*-диол в аналогичных условиях превращается в соединение (XIII) с выходом всего 19%⁵³.

Различие в легкости образования циклических сульфитов из изомерных циклогександиолов-1,2 наблюдал Муссерон⁵⁴. Им же было показано, что эпимерные 2-оксициклогексилмочевины (XIV) и (XV) циклизуются в систему гексагидробензоксазола с различной легкостью⁵⁵. Исследование ацильной перегруппировки стереоизомерных *цис*- и *транс*-2-бензамидоциклогексанолов, протекающей через пятичлененный переходный

Схема 3



комплекс, показало, что в случае *цис*-изомера реакция протекает значительно легче, чем в случае *транс*-изомера⁵⁶.

В то время, как *транс*-циклогексанол-2-уксусная кислота (XVI) вполне устойчива, ее *цис*-изомер (XVII) не существует в свободном состоянии из-за спонтанной лактонизации. Наоборот, *транс*-лактон (XVIII) раскрывает цикл при омылении, тогда как *цис*-лактон (XIX) вполне устойчив к омылению⁵⁷. Аналогичные отношения наблюдаются при омылении γ -лактонов (XX) и (XXI), где отвечающая *цис*-лактону (XXI) оксикислота не может быть выделена из щелочного раствора вследствие релактонизации⁵⁸.

Интересна работа Энджиэла и Макдональда по изучению образования ацетонидов инозита и эпинозита⁵⁹. Ими было показано, что моно- и диацетониды этих спиртов образуются только по *цис*-гидроксильным группам, тогда как третья молекула ацетона способна связывать уже и *транс*-ортого-группы. На примере этой реакции впервые было высказано предположение, что причиной предпочтительной *цис*-циклизации является удаление аксиальных мета-заместителей друг от друга и уменьшение 1,3-диаксиальных взаимодействий в этом случае. Наоборот, при *транс*-циклизации аксиальные мета-заместители сближаются за счет «сморщивания» циклогексанового кольца и поэтому такая циклизация невыгодна.

Рассмотренные факты показывают, что образование в условиях циклизации *цис*-сочленения пятичленного и шестиличленного циклов термодинамически предпочтительнее, чем образование *транс*-сочлененной системы. Хотя это положение строго приложимо лишь к таким системам, где нет заметных сил отталкивания между звенями пятичленного цикла, соседними с мостиковыми, и аксиальными атомами водорода в шестиличленном цикле (например, в диоксолане XII), естественно ожидать, что оно будет иметь место и в случае гидриндановой системы.

IV. СТЕРЕОХИМИЯ РЕАКЦИЙ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРИНДАНА

1. Реакции сольволиза и дезаминирования

Реакции сольволиза сложных эфиров хорошо изучены только для *цис*-гидринданолов, и при анализе полученных результатов следует считаться с возможной в этом случае конверсией *цис*-гидриндановой системы. С учетом поправок, внесенных при пересмотре конфигураций исходных спиртов²⁴, результаты щелочного омыления бисукцинатов и бифталатов изомерных *цис*-гидринданолов⁶⁰ могут быть представлены в табл. 2.

ТАБЛИЦА 2

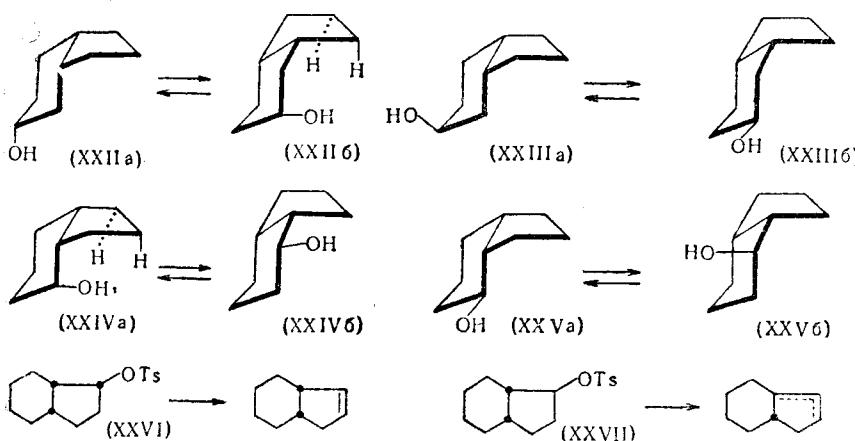
| Исходный спирт | Т. пл., °C | Омыление $K_{40} \cdot 10^{-5}$ | Омыление $K_{50} \cdot 10^{-5}$ |
|-------------------------------------|---------------|------------------------------------|------------------------------------|
| <i>Цис-цис</i> -гидринданол-5 | 43 | 1,172 | — |
| <i>Цис-транс</i> -гидринданол-5 | 20 | 0,955 | — |
| <i>Цис-цис</i> -гидринданол-4 | 16—31 | 0,5067 | 0,0349 |
| <i>Цис-транс</i> -гидринданол-4 | жидк. | 0,5264 | 0,0311 |
| <i>Цис-цис</i> -гидринданол-1 | жидк. | 0,768 | 0,0467 |
| <i>Цис-транс</i> -гидринданол-1 | 18 | 0,943 | 0,0536 |
| <i>Цис-цис</i> -гидринданол-2 (?) | 5 | 0,850 | — |
| <i>Цис-транс</i> -гидринданол-2 (?) | 21 | 1,133 | — |

Из сопоставления этих данных с результатами омыления стереоизомерных *цис*-декалолов-1 и *цис*-декалолов-2^{60, 61}, видно, что существует аналогия в поведении стереоизомерных *цис*-декалолов и *цис*-гидринданолов.

Бисукцинат *цис-цис*-гидринданола-5 (XXII) омыляется заметно быстрее, чем бисукцинат *цис-транс*-изомера (XXIII). Этот факт указывает на конверсионную подвижность системы *цис*-гидриндана, аналогичную той, которая наблюдается для системы *цис*-декалина. *Цис-цис*-изомер существует предпочтительно в одной, экваториальной конформации (XXIIa), тогда как конформации *цис-транс*-гидринданола-5 (XXIIIa) и (XXIIIb) отличаются по энергосодержанию не так резко. Характерно, что ослабление 1,3-диаксиальных взаимодействий уменьшает разницу в скоростях омыления *цис-цис*- и *цис-транс*-гидринданолов-5 по сравнению с соответствующими декалолами. Естественно ожидать, что такая конверсионная подвижность будет иметь место и в случае *цис*-гидринданолов-4. Однако взаимоотношения изомеров в этом случае сложнее. Скорости омыления изомерных бисукцинатов и бифталатов близки между собой, однако в случае первых быстрее омыляется *цис-транс*-изомер (XXV), тогда как во втором случае легче омыляется *цис-цис*-изомер (XXIV). Очевидно, ослабление 1,3-диаксиальных взаимодействий в системе гидриндана в данном случае уменьшает энергетическую разницу между конформерами (XXVa \rightleftharpoons XXVb) и (XXVIa \rightleftharpoons XXVIb), и незначительное преобладание той или иной конформации в смеси зависит от характера сложноэфирной группировки.

Тозилат гидринданола-1 с т. пл 18° (XXVI) омыляется с очень большой, не поддающейся измерению скоростью, давая *цис*-гидринден-1. Эпимерный тозилат (XXVII) омыляется с такой же скоростью как и тозилат *транс*-2-метилцикlopентанола, образуя смесь олефинов с выходом выше 90%⁶². Исключительное образование *цис*-гидриндена-1 из тозилата (XXVI) служит подтверждением *цис-цис*-конфигурации соответствующего спирта. Аналогичные закономерности наблюдались при омылении стереоизомерных *цис*-гидринданолов-4. И здесь наиболее нестойким является тозилат *цис-цис*-изомера, в котором ориентация тозилоксигруппы благоприятна для отщепления по правилу Марковникова⁶³.

Схема 4



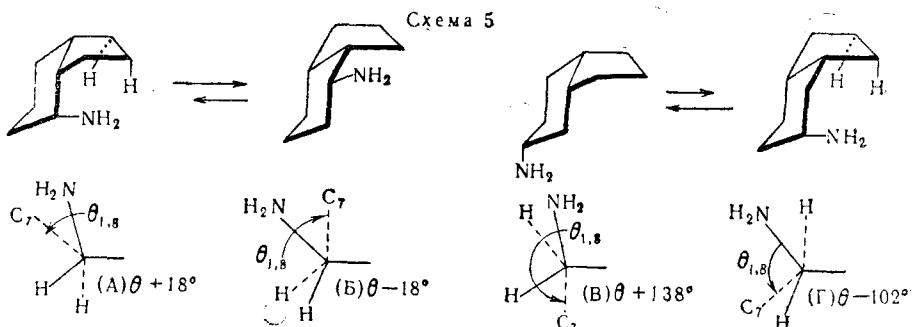
Действие азотистой кислоты на амины ряда *цис*-гидриндана было изучено Хюккелем²¹. С учетом исправлений, внесенных позже при пересмотре конфигураций²⁴, результаты дезаминирования могут быть представлены в виде табл. 3:

ТАБЛИЦА 3

| Исходный амин | Продукты дезаминирования |
|--------------------------------|--------------------------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |
| <i>транс-цис = транс-транс</i> | |

Данные по дезаминированию 4-амино-*цис*-гидринданов и 5-амино-*цис*-гидринданов были сопоставлены с результатами дезаминирования 1-амино-*цис*-декалинов и 2-амино-*цис*-декалинов^{21, 61}. Оказалось, что существует очевидная аналогия в поведении аминогидринданов и аминодекалинов с амино-группой в шестичленном цикле.

Во всех случаях при дезаминировании аминов с *цис-цис*-конфигурацией основным продуктом являются спирты, обладающие одинаковой с исходным амином конфигурацией. Этот результат показывает, что амино-группа в этих изомерах ведет себя как экваториальный заместитель, что, в свою очередь, хорошо согласуется с представлением о наличии легкой конверсии в ряду *цис*-гидриндана, благодаря которой наиболее объемистый заместитель стремится приобрести экваториальную ориентацию. Однако в зависимости от конфигурации молекулы возможно либо преобладание одного из конверсионных изомеров, либо существование обеих форм с аксиальной и экваториальной ориентацией амино-группы. В случае *цис-цис*-изомеров одна из конформационных форм оказывается более предпочтительной, и амин реагирует почти целиком в этой форме (с экваториальным положением амино-группы) (см. схему 5).



Для *цис-транс*-изомеров разница в устойчивости конформеров незначительна и поэтому они ведут себя как смесь экваториального и аксиального аминов, т. е. дают при дезаминировании наряду со спиртом с исходной конфигурацией заметное количество спирта с обращенной конфигурацией и олефина.

Чтобы понять результаты дезаминирования стереоизомерных 1-амино-*цис*-гидринданов необходимо иметь в виду следующие соображения⁶⁴. Если проекционные формулы 1-амино-гидринданов рассматривать со стороны пятичленного цикла (см. схему 5), то в *цис-цис*-изомере стericеское сжатие будет одинаковым в обоих конформациях (А) и (Б). В отличие от этого для *цис-транс*-изомера меньшее стericеское сжатие будет наблюдаться в конформации (В), в результате чего заместитель в предпочтительном конформере будет обладать квази-аксиальным характером (величина проекционного угла θ , равная 0° для *цис*-изомера и 120° для *транс*-изомера в случае плоской модели пятичленного цикла может колебаться в пределах $\pm 18^\circ$). В соответствии с этим *цис-транс*-1-аминогидриндан при дезаминировании дает 63% спирта с обращенной конфигурацией и 30% олефина. В случае же *цис-цис*-изомера относительная «экваториальность» проявляется в снижении выхода спирта с обращенной конфигурацией. Таким образом, 1-амино-*цис*-гидринданы реагируют наподобие 1-амино-*цис*-декалинов. Амино-группа 2-амино-*цис*-гидринданов по своей реакционной способности близка к типу алифатического амина; при дезаминировании единственного известного 2-амино-*цис*-гидриндана образуются только спирты с обращенной и необращенной конфигурацией.

Из аминов ряда *транс*-гидриндана изучен только 2-амино-*транс*-гидриндан, который при дезаминировании количественно превращается в *транс*-гидринданол-2⁵. По-видимому⁶⁴, здесь имеет место 100%-ное обращение конфигурации. Отсутствие данных по дезаминированию аминов ряда *транс*-гидриндана частично восполняется работами Шоппи^{64, 65} по дезаминированию норстероидных аминов. Известно, что стероидные амины с аксиальными группами при реакции с азотистой кислотой не образуют спиртов с обращенной конфигурацией (в отличие от аминов ряда циклогексана и декалина), а дают только соответствующие аксиальные спирты и олефины.

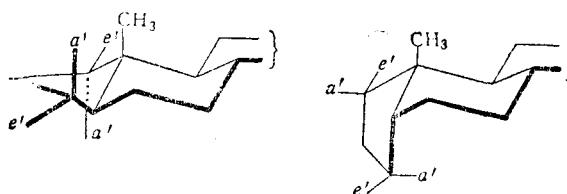


ТАБЛИЦА 4

| № примера | Исходный амин | Ориентация NH ₂ -группы | Продукты реакции и выход |
|-----------|---------------|------------------------------------|--------------------------|
| 1 | | e' | |
| 2 | | a' | |
| 3 | | Как в алифатических аминах | |
| 4 | | e' | |
| 5 | | e' | |

При наличии закрепленного циклопентанового кольца в жесткой системе норстерида квазиаксиальный и квазиэкваториальный характер связей при атомах, соседних с мостиковыми, должен проявляться весьма отчетливо, в отличие от связей при удаленном пятом атоме. При этом разница между *цис*- и *транс*-сочленением циклов уже не играет роли. Поэтому можно ожидать, что квазиаксиальные амины норстеридов будут вести себя подобно истинно аксиальным стероидным аминам, т. е. будут давать либо спирт с той же конфигурацией, либо олефин, тогда как квазиэкваториальные амины норстеридов будут давать экваториальные спирты. В тех же случаях, когда амино-группа удалена от места сочленения циклов, она будет реагировать наподобие алифатической амино-группы, т. е. давать в основном спирт с обращенной конфигурацией. Результаты дезаминирования аминов стероидного ряда подтверждают это предположение (см. табл. 4).

Как видно из табл. 4, амино-группа в жестко закрепленном пятичленном цикле действительно обладает более четко выраженным экваториальным и аксиальным характером (примеры 2, 4, 5 и, несколько менее отчетливо, пример 1). Амино-группа, удаленная от места сочленения циклов, ведет себя наподобие алифатической (пример 3).

Относительная устойчивость эпимерных спиртов или аминов, образующихся при восстановлении гидринданов или их оксимов, может быть оценена путем определения равновесия обеих форм при кипячении с натрием в ксилоле. Хюккель²¹ сопоставил результаты, найденные в ряду *цис*-гидриндана с данными, полученными в ряду *цис*-декалина. С учетом исправления конфигураций, сделанного позднее^{24, 61}, эти данные выглядят следующим образом (см. табл. 5).

ТАБЛИЦА 5

| Исходный кетон | Способ восстановления и образующийся спирт | | Состав смеси спиртов после кипячения с Na |
|---------------------------|---|--|---|
| | Na в спирте | H ₂ /Pt в CH ₃ COOH | |
| <i>Цис</i> -декалон-1 | <i>транс</i> - <i>транс</i> -декалол-1 (эпимеризация при C ₉) | <i>цис</i> - <i>цис</i> -декалол-1 (~100%) | <i>транс</i> - <i>транс</i> -декалол-1 |
| <i>Цис</i> -гидринданон-4 | <i>цис</i> - <i>транс</i> -гидринданол-4 (~100 %) | <i>цис</i> - <i>цис</i> -гидринданол-4 (~100%) | <i>цис</i> - <i>транс</i> (80%)+ <i>цис</i> - <i>цис</i> (20 %) |
| <i>Цис</i> -гидринданон-1 | <i>цис</i> - <i>цис</i> -гидринданол-1 (~80 %) | <i>цис</i> - <i>цис</i> -гидринданол-1 (~100%) | <i>цис</i> - <i>цис</i> (50%)+ <i>цис</i> - <i>транс</i> (50%) |
| <i>Цис</i> -декалон-2 | <i>цис</i> - <i>цис</i> -декалол-2 (80 %) | <i>цис</i> - <i>цис</i> -декалол-2 (~100%) | <i>цис</i> - <i>цис</i> (80%)+ <i>цис</i> - <i>транс</i> (20%) |
| <i>Цис</i> -гидринданон-5 | <i>цис</i> - <i>транс</i> -гидринданол-5 (80 %) | <i>цис</i> - <i>цис</i> -гидринданол-5 (~100%) | <i>цис</i> - <i>транс</i> (80%)+ <i>цис</i> - <i>цис</i> (20%) |
| <i>Цис</i> -гидринданон-2 | <i>цис</i> - <i>транс</i> -гидринданол-2 (? 75%) | <i>цис</i> - <i>транс</i> -гидринданол-2 (? 90%) | не установлено |

Как в случае гидринданола-5, так и в случае гидринданола-4 наиболее устойчивыми являются *цис*-*транс*-изомеры (XXIII) и (XXV), где взаимодействие между гидроксильной группой и метиленовыми звеньями минимально в любом из конформеров и не сильнее такового в циклогексаноле. В то же время преобладание *цис*-*транс*-гидринданола-5 в равновесной смеси не находит аналогии у *цис*-декалолов-2, где наиболее устойчивым является *цис*-*цис*-изомер. Вероятно, это связано с различной силой 1,3-диаксиальных взаимодействий в системе *цис*-гидриндана и в системе *цис*-декалина.

Восстановление *транс*-гидринданона-5 натрием в спирте или с помощью литийалюминийгидрида приводит к *транс*-*цис*-гидринданолу-5 с экваториальной гидроксильной группой, а при каталитическом гидрировании этого кетона образуется всего 25% *транс*-*транс*-изомера с аксиальной гидроксильной группой. При нагревании с натрием последний легко эпимеризуется в *транс*-*цис*-изомер⁶⁶.

При восстановлении оксимов соответствующих кетонов получаются амины, конфигурация которых была подтверждена при помощи реакции дезаминирования (см. выше). Полученные результаты²¹ представлены в табл. 6.

ТАБЛИЦА 6

| Исходный кетон | Способ восстановления оксима и конфигурация аминов | |
|---------------------------|--|---|
| | Na в спирте | H ₂ /Pt в CH ₃ COOH |
| <i>Цис</i> -декалон-1 | <i>цис</i> - <i>транс</i> | <i>цис</i> - <i>цис</i> |
| <i>Цис</i> -гидринданон-4 | <i>цис</i> - <i>транс</i> | <i>цис</i> - <i>цис</i> |
| <i>Цис</i> -гидринданон-1 | бензоат, т. пл. 135° | бензоат, т. пл. 180° |
| <i>Цис</i> -декалон-2 | <i>цис</i> - <i>цис</i> | смесь <i>цис</i> - <i>цис</i> + <i>цис</i> - <i>транс</i> * |
| <i>Цис</i> -гидринданон-5 | <i>цис</i> - <i>цис</i> | <i>цис</i> - <i>транс</i> |
| <i>Цис</i> -гидринданон-2 | бензоат, т. пл. 133—139° | бензоат, т. пл. 144° |

* Выход смеси аминов 9%.

Как видно из табл. 5 и 6, восстановление кетонов и их оксимов в сходных условиях не всегда дает спирты и амины с одинаковой конфигурацией. В то же время конфигурации аминов, получаемых в сходных условиях из оксимов *цис*-декалонов-1 и 2 и *цис*-гидринданонов-4 и 5 оказываются одинаковыми.

2. Реакции каталитического гидрирования.

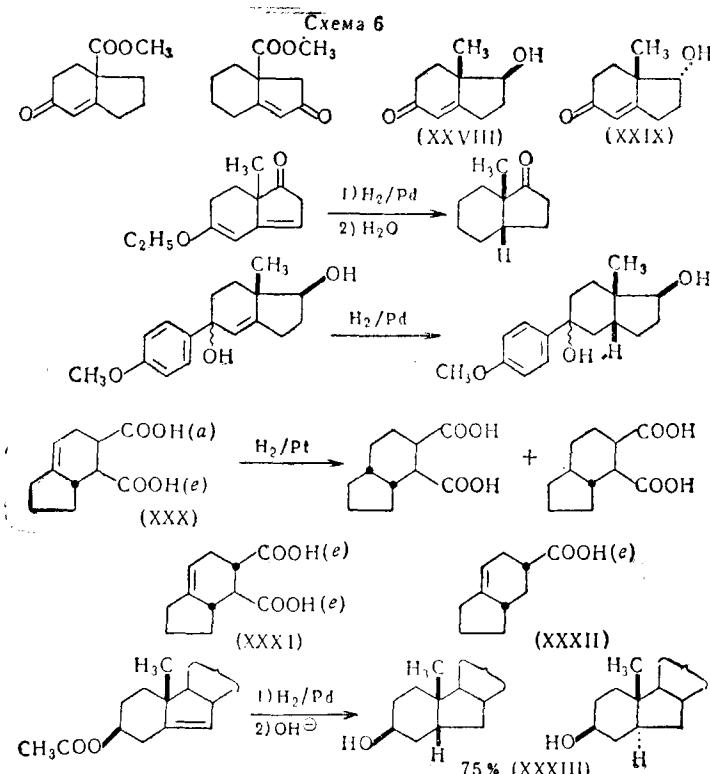
Как известно, каталитическое гидрирование системы типа $\Delta^{1(9)}$ -окталина, а также Δ^4 - и Δ^5 -ненасыщенных стероидов приводит, в основном, к изомеру с *транс*-сочленением обоих шестичленных циклов. При гидрировании 9-карбозотокси- Δ^4 -окталона-3 в качестве основного продукта реакции образуется 9-карбэтокси-*транс*-декалон-3⁶⁷. Гидрирование 9-метил-*цис*- $\Delta^{4(10),5}$ -гексалинола-1 и 5-этокси-9-метил- $\Delta^{4(10),5}$ -гексалинона-1 также дает только производные *транс*-декалина⁶⁸. При каталитическом гидрировании холестерина в нейтральной среде выход 5 α -холестанола превышает 90%⁶⁹. Аналогичные результаты получены при гидрировании многочисленных Δ^4 - и Δ^5 -стериолов⁷⁰⁻⁷³.

Иная картина наблюдается в случае аналогично построенных соединений гидринданового типа. Здесь каталитическое гидрирование двойной связи, находящейся при месте сочленения циклов, приводит к преимущественному образованию *цис*-гидриндановой системы, вне зависимости от условий восстановления.

Восстановление $\Delta^{4(9)}$ -гидринденона-5 над палладиевым катализатором приводит к *цис*-гидринданону-5^{74, 75}. *Цис*-гидриндановая система образуется также при гидрировании 8-метил- $\Delta^{4(9)}$ -гидринденона-5⁷⁶ и 6-карбозотокси- $\Delta^{4(9)}$ -гидринденона-5⁷⁷. Недавно было показано, что гидрирование 8-карбометокси- $\Delta^{4(9)}$ -гидринденона-5, независимо от условий, неизменно приводит только к 8-карбозотокси-*цис*-гидринданону-5. При каталитическом гидрировании 8-карбэтокси- $\Delta^{3(9)}$ -гидринденона-2 в нейтральной, кислой и щелочной среде неизменно получается 8-карбэтокси-

цис-гидринданон-2⁷⁸. При гидрировании эпимерных 8-метил $\Delta^{4(9)}$ -гидринденол-1-онов-5 (XXVIII) и (XXIX), независимо от взаимного расположения метильной и гидроксильной группы, образуются только продукты с *цис*-сочленением циклов⁷⁹.

Бойс и Уайтхерст⁸⁰ изучили поведение $\Delta^{4(9)}$ -гидриндениона-1,5, $\Delta^{4(9)}$ -гидринденол-1-она-5, $\Delta^{4(9)}$ -гидриндендиола-1,5 (два эпимера) и некоторых других $\Delta^{4(9)}$ - и $\Delta^{3(9)}$ -гидринденов в условиях катализитического гидрирования и восстановления литием в жидком аммиаке. Во всех случаях единственными продуктами реакции оказывались производные *цис*-гидриндана (см. схему 6).



При гидрировании $\Delta^{1(8)}$ -гидринден-1-карбоновой кислоты образуется только *цис*-гидриндан-1-карбоновая кислота⁸¹. Несмотря на экранирование двойной связи аксиальной карбоксильной группой в *цис*-анти- Δ^7 -гидринден-4,5-дикарбоновой кислоте (XXX), преобладающим продуктом гидрирования является *цис*-анти-*цис*-гидриндан-4,5-дикарбоновая кислота, т. е. система *цис*-гидриндана образуется путем присоединения водорода с пространственно затрудненной стороны²⁵. В тех случаях, когда экранирование двойной связи одинаково по обе стороны ее, как например, в кислотах (XXXI) и (XXXII), гидрирование приводит к образованию только *цис*-гидриндановой системы^{25, 82}.

Преимущественное образование изомера с *цис*-сочленением циклов А и В наблюдалось также при гидрировании ацетата В-норхолестерина; первоначально приписанная главному продукту реакции (XXXII) *транс*-A/B-конфигурация была впоследствии исправлена^{83, 84}.

В случае, когда рядом с местом сочленения циклов находится кетогруппа, естественно ожидать, что гидрирование двойной связи будет при-

водить при любых условиях к *цис*-гидринданону. Действительно, катализитическое гидрирование Δ^8 -гидринденона-1 и трех его высших аналогов как в кислой, так и в щелочной среде приводит только к изомерам с *цис*-сочленением циклов⁸⁵.

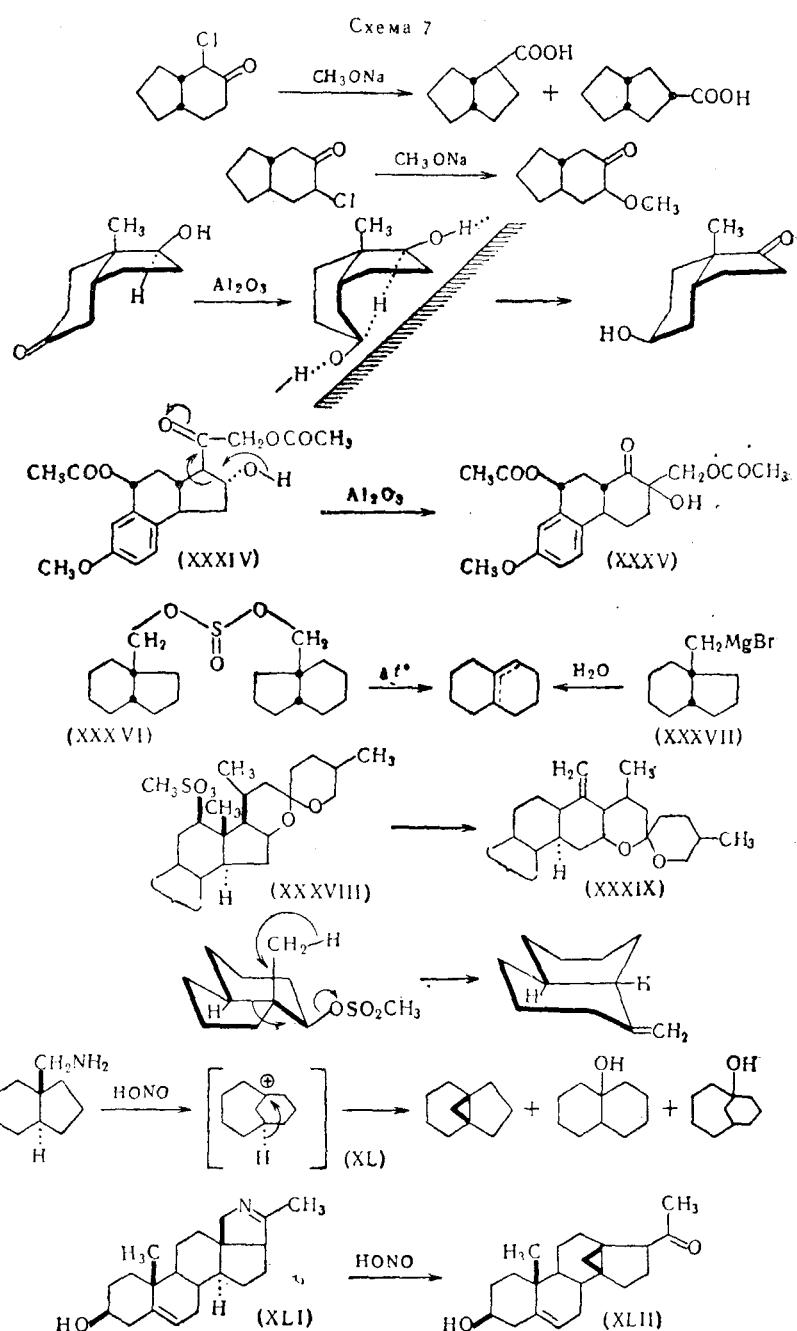
Рассмотренные данные показывают, что при восстановлении систем типа $\Delta^{4(9)}$ - и $\Delta^{3(9)}$ -гидриндена присоединение водорода может происходить с наиболее экранированной стороны таким образом, что основным продуктом реакции является изомер с *цис*-сочленением циклов. Общий характер такой закономерности дает основание полагать, что при восстановлении названных систем определяющим моментом является энтропийный фактор, действующий в сторону образования *цис*-гидриндановой системы.

3. Перегруппировки в ряду гидриндана

Влияние пространственных факторов на направление и характер перегруппировок гидриндановой системы отмечено лишь в нескольких случаях. При действии метилата натрия на 4-хлор-*цис*-гидринданон-5 с выходом 78% образуется смесь равных количеств *цис*-*транс*-бицикло [3,3,0] октан-2-карбоновой кислоты и *цис*-*цис*-бицикло [3,3,0]-октан-3-карбоновой кислоты⁸⁶; образование обоих этих продуктов соответствует обычному протеканию перегруппировки Фаворского. Однако действие метилата натрия на 5-хлор-*транс*-гидринданон-6 не вызывает сужения циклов, так как система *транс*-бицикло [3,3,0]-октана была бы очень напряженной. Основным продуктом реакции является 5-метокси-*транс*-гидринданон-6⁸⁷. Интересна перегруппировка 8-метил-*цис*-*транс*-гидринданол-1-она-5 (но не его *цис*-*цис*-изомера) в 8-метил-*цис*-*транс*-гидринданол-5-он-1, легко протекающая на активированной окиси алюминия в мягких условиях⁷⁹. Благодаря *цис*-сочленению циклов при адсорбции возникает ваннообразная конформация, в которой одновременно происходят внутримолекулярный и межмолекулярный сдвиги (см. схему 7); *транс*-аннулярный 1,5-переход водорода здесь такой же, как в системе циклононана. Следует заметить, что изомеризация протекает в сторону образования системы с тригональным атомом углерода в пятичленном цикле и тетраэдрическим — в шестичленном. Для 9-метил-*цис*-*транс*-декалол-1-она-6 подобной перегруппировки не наблюдается. Другая интересная перегруппировка на окиси алюминия происходит путем расширения пятичленного цикла в соединении (XXXIV) с образованием структуры (XXXV)³⁷.

Перегруппировка неопентильного типа наблюдалась при перегонке сульфита (XXXVI) или при гидролизе магнийорганического соединения (XXXVII); в обоих случаях образуется смесь $\Delta^1(9)$ - и Δ^9 -окталинов⁸⁸. Очень интересная перегруппировка происходит при сольволизе 12 β -мезилата рокогенина (XXXVIII), в результате которой образуется С-нор-*D*-гомосапогенин (XXXIX); эта реакция интересна с точки зрения биогенеза некоторых стероидных алкалоидов⁸⁹. Представляется интересным изучить возможность подобной перегруппировки для простейшей модели — мезилата 8-метил-*транс*-гидринданола-4 (см. схему 7).

При действии азотистой кислоты на 8-амино-метил-*транс*-гидриндана вместо 8-оксиметил-*транс*-гидриндана образуется смесь 74% трицикло [4,3,1,0^{1,5}]-декана, 16% 9-оксидекалина и 6% бицикло[4,3,1]-деканола-1⁹⁰; по-видимому, реакция протекает через образование иона (XL). Эта реакция имеет место и в ряду стероидов. Так, из N-десметил- $\Delta^5,N^{(20)}$ -конадиенола-3 β при действии азотистой кислоты образуется 14 β ,18-циклогенстерон^{90, 91}. Дезаминирование 5-аминометил-*цис*-гидриндана приводит



только к одному из двух возможных оксиазуленов; при дезаминировании 5-аминометил-6-метил-*цис*-гидриндана (конфигурация при C₅ и C₆ неизвестна) образуется смесь обоих изомерных азуленовых спиртов⁹².

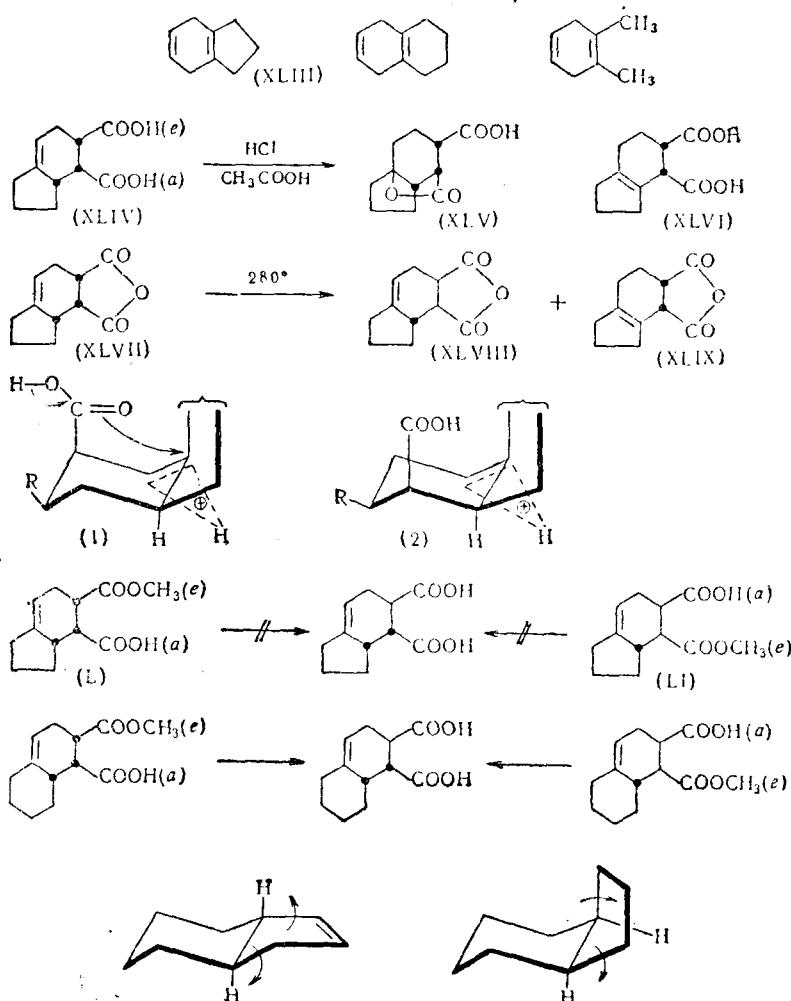
4. Двойная связь в системе гидриндана

Большой интерес представляет связь пространственных факторов с положением и характером двойной связи в системе гидриндана. При сравнении реакционной способности циклогексена (для которого воз-

можны две полукресельные конформации) и *транс*- Δ^5 -гидриндена (у которого шестичленный цикл жестко закреплен пятичленным циклом в единственной полукресельной конформации) оказалось, что скорость эпоксидирования для обоих веществ одинакова, но что гидрирование *транс*- Δ^5 -гидриндена протекает медленнее⁹³. Имеются сведения, что междудициклическая $\Delta^{8,9}$ -двойная связь в системе гидриндана является наиболее устойчивой. Так, при восстановлении индана литием в жидком аммиаке в качестве единственного продукта реакции образуется $\Delta^{5,8}$ -гидриндиен (XLIII), практически не содержащий возможной примеси $\Delta^{4,7}$ -гидриндиена⁹⁴. При пиролизе оксалата *цикло*-гидринданола-8 гладко образуется только Δ^8 -гидринден⁹⁵. В ранней литературе⁹⁶⁻⁹⁸ известно несколько случаев, когда двойная связь в ненасыщенных производных гидриндана перемещалась в «глубинное» положение (продолжительно — в 8,9-положение) под действием как щелочных, так и кислых агентов.

При лактонизации *цикло*-*цикло*- Δ^7 -гидринден-4,5-дикарбоновой кислоты (XLIV) действием хлористого водорода в уксусной кислоте наряду с

Схема 8



γ -лактокислотой (XLV) образуется *цис*- Δ^8 -гидринден-4,5-дикарбоновая кислота (XLVI), положение двойной связи в которой было доказано рядом превращений. Сама γ -лактокислота (XLV) при нагревании с хлористым водородом медленно превращается в *цис*-дикарбоновую кислоту (XLVI), что говорит об устойчивости последней⁹⁹. Термическая изомеризация ангидрида *цис*-*цис*- Δ^7 -гидринден-4,5-дикарбоновой кислоты (XLVII) в *цис*-*транс*-ангидрид (XLVIII) сопровождается также незначительным образованием *цис*-ангидрида (XLIX) за счет миграции двойной связи¹⁰⁰.

Чтобы объяснить причину отличия *цис*-*цис*-дикарбоновой кислоты (XLIV) от аналогичной *цис*-*цис*- Δ^4 -окталин-1,2-дикарбоновой кислоты (которая под действием хлористого водорода претерпевает только лактонизацию¹⁰¹), было сделано предположение, что как реакция лактонизации, так и реакция изомеризации двойной связи протекает через общий неплоский карбониевый ион с квази-*цис*-сочленением циклов (см. схему 8). В ряду Δ^7 -гидриндена это будет приводить к уменьшению вероятности лактонизации (сдвига 1) вследствие расхождения аксиальных мета-заместителей, имеющего место в системе *цис*-гидриндана. Если лактонизация по пространственным причинам исключена, то направление реакции будет определяться только сдвигом (2), т. е. перемещением двойной связи из *экзо*-положения (по отношению к незамещенному циклу) в междуциклическое *эндо*-положение. Подобный сдвиг легче протекает в системе цикlopентана, чем в системе циклогексана^{102, 103}. Поэтому изомеризация двойной связи в междуциклическое положение будет вероятнее в ряду гидриндена, чем в ряду окталина. Действительно, под действием кислых агентов миграция двойной связи из Δ^7 - в Δ^8 -положение гидринданового скелета протекает очень легко^{82, 99, 100}.

Следует отметить, что $\Delta^{8, 9}$ -двойная связь в $\Delta^{5, 8}$ -гидриндиене (XLII) более реакционноспособна, чем в $\Delta^{2, 9}$ -тетрагидрофталине или в 1,2-диметил- $\Delta^{1, 4}$ -циклогексадиене¹⁰⁴.

Интересно влияние Δ^7 -двойной связи на конформационную гибкостьmonoэфиров *цис*-*цис*- Δ^7 -гидринден-4,5-дикарбоновой (L) и *цис*-*транс*- Δ^7 -гидринден-4,5-дикарбоновой (LI) кислот. В то время, как аналогично построенные monoэфиры ряда окталина под действием метилата натрия претерпевают эпимеризацию по экваториальной карбометоксильной группе¹⁰⁵, monoэфиры (L) и (LI) омыляются до исходных кислот. Этот факт истолковывается как результат отсутствия конверсии в ряду Δ^7 -гидриндена, вследствие чего экваториальная карбометоксильная группа не может приобрести необходимую для эпимеризации аксиальную ориентацию¹⁰⁰. Можно ожидать, что в системе Δ^1 -гидриндена под влиянием шестичленного кольца цикlopентеновое кольцо в конформации C_s будет испытывать при *транс*-сочленении циклов несколько большее, а при *цис*-сочленении циклов несколько меньшее напряжение, чем в случае самого цикlopентена. В первом случае атомы C₍₃₎ и C₍₈₎ имеют тенденцию выйти из плоскости двойной связи, во втором случае, наоборот, влияние шестичленного цикла способствует их удержанию в этой плоскости. В результате относительная стабилизация при переходе от *транс*-гидриндана к *транс*- Δ^1 -гидриндену будет меньше, а при переходе от *цис*-гидриндана к *цис*- Δ^1 -гидриндену — больше, чем при переходе от цикlopентана к цикlopентену. Косвенными подтверждениями этого вывода являются малая склонность *транс*-гидринданола-2 к дегидратации⁵, легкая изомеризация *транс*- Δ^1 -гидринден-2-уксусной кислоты в *транс*-гидриндилиден-2-уксусную кислоту⁹⁶ и исключительное образование *цис*- Δ^1 -гидриндена при сольволизе тозилата *цис*-*транс*-гидринданола-1⁶².

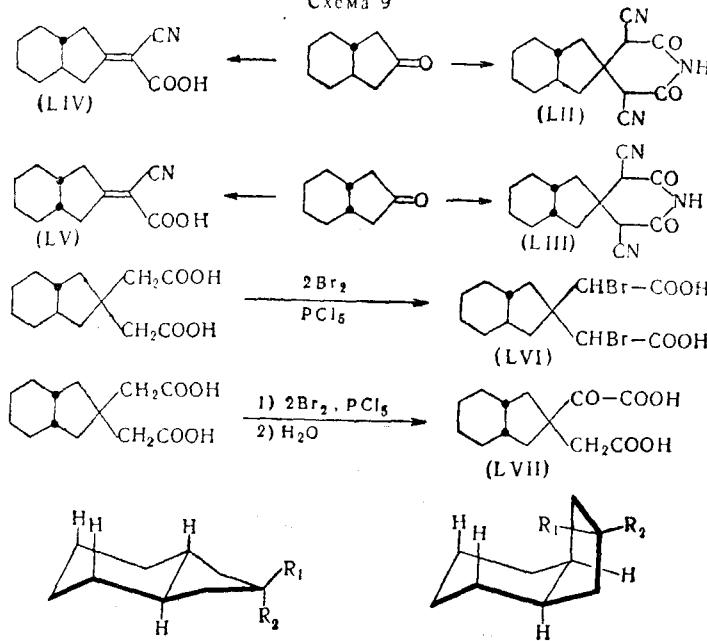
5. Прочие реакции.

Влияние сочленения циклов на реакционную способность изомерных производных гидриндана наглядно проявляется в различной реакционной способности *транс*- и *цикло*-гидринданонов-2. Так, в первом случае при конденсации с циануксусным эфирем в присутствии аммиака выход спирана (LII) превышает 60%, тогда как во втором случае выход аналогичного соединения (LIII) не превышает 5%. Та же конденсация в присутствии пиперидина приводит к *транс*-гидриндилиден-2-циануксусной кислоте (LIV) с выходом выше 70%, а выход соответствующего *цикло*-изомера (LV) очень низкий. Присоединение синильной кислоты к изомерам (LVI) и (LV), связанное с превращением атома C₍₂₎ в гидриндановом ядре из тригонального в тетрагональный, протекает в случае *цикло*-изомера (LV) значительно медленнее. Наконец, реакция Реформатского между гидринданонами-2 и этилбромацетатом протекает заметно легче в случае *транс*-изомера, чем в случае *цикло*-изомера.¹⁰⁴

Интересно также отношение изомерных *транс*- и *цикло*-гидриндан-2,2-диуксусных кислот к бромированию по Фольгарду—Зелинскому.¹⁰⁵ В случае *транс*-изомера два атома брома распределяются между обеими цепями с образованием кислоты (LVI), тогда как у *цикло*-изомера оба атома брома оказываются в одной боковой цепи и после омыления образуется соединение (LVII).

Эти различия в реакционной способности *транс*- и *цикло*-гидринданонов-2 и их производных легко объясняются при рассмотрении пространственных моделей 2,2-дизамещенных гидринданов (см. схему 9). При переходе от тригонального атома C₍₂₎ к тетраэдрическому в случае *транс*-изомера не возникает сколько-нибудь заметного взаимодействия между заместителями R₁ и R₂ и аксиальными атомами водорода в шестичленном цикле. В случае же *цикло*-изомера такой переход будет тормозиться из-за отталкивания между группой R₁ и одним из аксиальных водородных атомов шестичленного кольца. Увеличение размера R₁ встречает тот же эффект, что видно на примере образования (LVI) и (LVII).

Схема 9



Известно несколько примеров, когда пятичленный и шестичленный циклы гидриндановой системы ведут себя обособленно и подчиняются пространственным закономерностям, найденным для циклопентанов и циклогексанов. Так, определяя процент образования полукетала в спиртовой среде, Дьерасси и сотрудники¹⁵ установили, что 8-метил-*транс*-*цикло*-гидринданол-5-он-1 превращается в кеталь лишь на 25%, тогда как 8-метил-*транс*-гидринданон-5 дает 74% семикетала. Эти величины близки к найденным для 3-метилцикlopентанона и 3-метилциклогексанона. Упомянутая выше⁷⁹ перегруппировка 8-метил-*цикло*-*транс*-гидринданол-1-она-5 в 8-метил-*цикло*-*транс*-гидринданол-5-он-1 протекает в соответствии с принципом выгодности тригонального атома углерода в пятичленном цикле и невыгодности его в шестичленном. При восстановлении по Клемменсену 8-метил-*цикло*-гидринданона-1,4, в условиях, рассчитанных на восстановление только одной кето-группы, восстанавливается только кето-группа в шестичленном цикле и образуется 8-метил-*цикло*-гидринданон-1³⁵.

Сравнение отношений трехуглеродной таутомерии между однотипными α, β и β, γ -ненасыщенными соединениями ряда циклопентана, циклогексана, *транс*-декалина и *транс*-гидриндана⁹⁶ показывает, что в системе *транс*-гидриндана тенденция двойной связи занимать экзо-циклическое α, β -положение выражена сильнее чем у всех остальных соединений (см. табл. 7).

ТАБЛИЦА 7

| Электроотрица- тельный заме- ститель | Процент α, β -изомера в равновесной смеси | | | |
|--|--|----|-----|----|
| | | | | |
| —COOH | 14 | 12 | 90 | 42 |
| —COOC ₂ H ₅ | 60 | 38 | 98 | 40 |
| —COCH ₃ | 77 | 23 | 100 | 35 |

Из приведенного обзора видно, что представление о гидриндане как о системе, содержащей шестичленный цикл в конформации кресла (или полукресла) и неплоский пятичленный цикл, хорошо согласуется с имеющимися экспериментальными данными. Роль термодинамического (энтропийного) фактора проявляется в реакционной способности гидриндановой системы нагляднее, чем в родственной ему системе декалина. Сходство и различие между этими двумя системами можно кратко резюмировать следующим образом: а) в обоих системах предпочтительными являются конформации, содержащие шестичленный цикл в форме кресла; б) в целом для декалиновой системы наиболее устойчиво *транс*-сочленение циклов; в ряду гидриндана можно говорить о скрытой или явной предпочтительности *цикло*-сочленения циклов; в) как *цикло*-декалин, так и *цикло*-гидриндан обладают конформационной подвижностью (способны к конверсии с изменением ориентации всех заместителей); конформационная подвижность замещенных Δ^7 -гидринденов, по-видимому, меньше подвижности замещенных Δ^1 -окталинов; г) если в месте сочленения циклов находится тригональный атом углерода (енольная форма α -кетона или олефин), то при его переходе в тетраэдрическое состояние (кетонизация или каталитическое гидрирование) в системе декалина возникает *транс*-, а в системе гидриндана — *цикло*-сочленение циклов; д) двойная связь в системе гидриндана кажется в большей степени склонной к перемещению в положение между циклами, нежели в системе декалина.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. S. Dreiding, Chem. and Ind., **1954**, 992.
2. G. Quinkert, Experientia, **13**, 381 (1957).
3. W. Hückel, H. Friedrich, Lieb. Ann., **451**, 132 (1926).
4. В. Хюккель, Теоретические основы органической химии, ИЛ, Москва, 1955, стр. 76.
5. W. Hückel, M. Sachs, I. Yantschulevisch, F. Nerdel, Lieb. Ann., **518**, 155 (1935).
6. H. Grasshof, Ber., **84**, 916 (1951).
7. В. Д. Добен, К. С. Питцер, Пространственные эффекты в органической химии, ИЛ, Москва, 1960, гл. I, стр. 40.
8. N. L. Allinger, I. L. Coke, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2553 (1960).
9. N. L. Allinger, I. L. Coke, Там же, **81**, 4080 (1959).
10. Н. Д. Зелинский, М. Б. Турова-Поляк, Ber., **62**, 1658 (1929).
11. K. S. Pitzer, W. E. Donath, J. Am. Chem. Soc., **81**, 3213 (1959).
12. F. V. Brutcher, J. T. Roberts, S. J. Barr, N. Pearson, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4915 (1959).
13. J. Fishman, C. Djerassi, Experientia, **16**, 138 (1960).
14. R. Granger, P. Nau, C. François, Bull. Soc. chim. France, **1959**, 474.
15. C. Djerassi, L. A. Mitscher, B. J. Mitscher, J. Am. Chem. Soc., **81**, 947 (1959).
16. C. Djerassi, D. Marshall, T. Nakano, Там же, **80**, 4853 (1958).
17. R. Granger, P. Nau, J. Nau, C. François, Bull. Soc. chim. France, **1962**, 469.
18. E. L. Eliel, G. Pilar, J. Am. Chem. Soc., **77**, 3600 (1955).
19. C. Djerassi, R. Riniker, B. Riniker, Там же, **78**, 6362 (1956).
20. R. Granger, J. Jullien, A. Nattaghe, P. Nau, Bull. Soc. chim. France, **1958**, 584.
21. W. Hückel, Lieb. Ann., **533**, 1 (1937).
22. W. E. Bachman, A. S. Dreiding, J. Am. Chem. Soc., **72**, 1323 (1950).
23. J. Heeg, K. Mischer, Helv. chim. acta, **30**, 550 (1947).
24. W. G. Dauben, J. Jiu, J. Am. Chem. Soc., **76**, 4426 (1954).
25. В. Ф. Кучеров, Э. П. Серебряков, ЖХХ, **32**, 426 (1962).
26. N. L. Allinger, R. B. Hartmann, C. Djerassi, J. Org. Chem., **25**, 922 (1960).
27. R. P. Linstead, Ann. Rep. Chem. Soc., **1935**, 305.
28. W. Hückel, L. Schnitzspann, Lieb. Ann., **505**, 274 (1933).
29. W. Hückel, E. Goth, Ber., **67**, 2104 (1934).
30. W. Hückel, R. Schlütz, Ber., **67**, 2107 (1934).
31. W. Hückel, W. Doll, Lieb. Ann., **526**, 103 (1936).
32. A. Windaus, W. Grundmann, Там же, **524**, 297 (1936).
33. K. Dimroth, H. Jonsson, Ber., **74**, 520 (1941).
34. J. Van der Vilet, Rec. trav. chim., Pays-Bas, **67**, 343 (1948).
35. D. K. Banerjee, P. R. Shafer, J. Am. Chem. Soc., **72**, 1931 (1950).
36. H. H. Inhoffen, E. Prinz, Ber., **87**, 684 (1954).
37. Г. С. Гриненко, В. И. Максимов, В. И. Аксенова, ДАН, **133**, 102 (1960).
38. A. Windaus, Lieb. Ann., **447**, 233 (1926).
39. C. S. Barnes, D. H. R. Barton, C. F. Laws, Chem. and Ind., **1953**, 616.
40. J. F. Bullman, E. Vrabbe, G. Ourisson, Tetrahedron, **3**, 303 (1958).
41. J. F. Biellman, D. Francet, G. Ourisson, Tetrahedron letters, **1960**, No 18, 4.
42. I. F. Biellman, G. Ourisson, Bull. Soc. chim. France, **1960**, 348.
43. D. L. Kliss, M. Fieser, L. F. Fieser, J. Am. Chem. Soc., **77**, 3829 (1955).
44. C. Djerassi, T. T. Grossnickel, L. R. B. High, Chem. and Ind., **1955**, 473.
45. A. Lardon, H. P. Sigg, T. Reichstein, Helv. chim. acta **42**, 1457 (1959).
46. N. L. Allinger, S. Guenberg, J. Org. Chem., **25**, 1399 (1960).
47. R. Granger, P. Nau, C. François, Bull. Soc. chim. France, **1958**, 586.
48. N. L. Allinger, J. Org. Chem., **21**, 915 (1956).
49. R. Criegee, L. Kraft, B. Bank, Lieb. Ann., **507**, 159 (1933).
50. C. C. Price, M. Knell, J. Am. Chem. Soc., **64**, 552 (1942).
51. L. P. Kuhn, Там же, **74**, 2492 (1952).
52. B. Ottar, Acta chem. Scand., **1**, 283 (1947).
53. F. S. Head, J. Chem. Soc., **1960**, 1778.
54. M. Mousseron, F. Winternitz, M. Mousseron-Canet, Bull. Soc. chim. France, **1953**, 737.
55. M. Mousseron, F. Winternitz, M. Mousseron-Canet, Там же, **1952**, 373.
56. G. Fodor, I. Kiss, Nature, **164**, 917 (1949).
57. M. S. Newman, C. A. Vanderwerf, J. Am. Chem. Soc., **67**, 233 (1945).
58. K. W. Rosenmund, G. Kositzke, Ber., **92**, 486 (1959).

59. S. J. Angyal, C. G. Macdonald, J. Chem. Soc., **1952**, 686.
60. W. Hückel, H. Haverkoss, K. Kumstat, D. Ullmann, W. Doll, Lieb. Ann., **533**, 128 (1938).
61. W. G. Dauben, R. C. Tweit, C. Mannerskrantz, J. Am. Chem. Soc., **76**, 4420 (1954).
62. W. Hückel, M. Hanack, Lieb. Ann., **610**, 106 (1957).
63. W. Hückel, Ber., **77**, 805 (1944).
64. C. W. Shoppee, J. C. P. Sly, J. Chem. Soc., **1959**, 345.
65. C. W. Shoppee, S. K. Roy, B. S. Goodrich, Там же, **1961**, 1583.
66. R. Granger, H. Techler, J. Gerard, C. r., **251**, 2546 (1960).
67. W. G. Dauben, R. C. Tweit, R. L. MacLean, J. Am. Chem. Soc., **77**, 48 (1955).
68. C. B. C. Boyce, J. S. Whitehurst, J. Chem. Soc., **1960**, 2680.
69. E. B. Hershberg, E. Oliveto, M. Rubin, H. Staudle, L. Kuhlen, J. Am. Chem. Soc., **73**, 1144 (1951).
70. P. A. Plattner, H. Heusser, E. Angliker, Helv. chim. acta, **30**, 468 (1947).
71. W. H. Pearlmutter, J. Biol. Chem., **166**, 474 (1946).
72. H. H. Inhoffen, G. Stoeck, G. Kölling, V. Stoeck, Lieb. Ann., **568**, 52 (1950).
73. И. Н. Назаров, Л. Д. Бергельсон, Химия стероидных гормонов, Изд. АН СССР, Москва, 1954, гл. 1, стр. 63.
74. V. Prelog, M. Zimmermann, Helv. chim. acta, **32**, 2360 (1949).
75. R. L. Augustin, 13th Meeting of the Am. Chem. Soc., Abstracts of papers, p. 3—p. September 1959.
76. F. J. Mac Quillin, R. Robinson, J. Chem. Soc., **1934**, 946.
77. I. R. Nun, W. S. Rapson, Там же, **1949**, 825.
78. W. G. Dauben, J. W. MacFarland, J. B. Rogan, J. Org. Chem., **26**, 297 (1961).
79. W. Acklin, V. Prelog, Helv. chim. acta, **42**, 1239 (1959).
80. C. B. C. Boyce, J. S. Whitehurst, J. Chem. Soc., **1960**, 4547.
81. D. W. Mathieson, Там же, **1953**, 3251.
82. В. Ф. Кучеров, Э. П. Серебряков, Р. Э. Валтер, ДАН, **138**, 1357 (1961).
83. W. G. Dauben, R. Riniker, B. Riniker, J. Am. Chem. Soc., **78**, 6362 (1956).
84. W. G. Dauben, Bull. Soc. chim. France, **1960**, 1338.
85. D. W. Mathieson, J. Chem. Soc., **1953**, 3248.
86. R. Granger, P. Nau, J. Poussine, Bull. Soc. chim. France, **1956**, 1550.
87. R. Granger, J. P. Girard, Там же, **1962**, 695.
88. R. L. Kronenthal, E. J. Becker, J. Am. Chem. Soc., **79**, 1095 (1957).
89. R. Hirshmann, C. S. Shoddy, N. L. Wendler, Там же, **74**, 2693 (1952).
90. W. G. Dauben, P. Lang, Tetrahedron Letters, **1962**, 453.
91. I. Hora, V. Černý, F. Šorm, Там же, 1962, 501.
92. H. Arnold, Ber., **76**, 777 (1943).
93. R. Granger, J. P. Girard, Bull. Soc. chim. France, **1962**, 696.
94. E. Giovannini, H. Wegmüller, Helv. chim. acta, **48**, 931 (1958).
95. R. Criegee, H. Zogel, Ber., **84**, 215 (1951).
96. R. S. Thakur, J. Chem. Soc., **1932**, 2120.
97. R. S. Thakur, Там же, **1933**, 1485.
98. L. E. Coles, W. H. Linnel, D. W. Mathieson, A. S. Shoukri, Там же, **1954**, 2617.
99. В. Ф. Кучеров, Э. П. Серебряков, Изв. АН СССР, ОХН, **1960**, 1057.
100. В. Ф. Кучеров, Э. П. Серебряков, Там же, **1961**, 1087.
101. И. Н. Назаров, В. Ф. Кучеров, В. М. Андреев, Там же, **1956**, 915.
102. R. B. Turner, R. H. Gardner, J. Am. Chem. Soc., **79**, 253 (1957).
103. A. Cope, A. Dieter, E. Ciganek, C. F. Howell, Z. Jacura, Там же, **82**, 1750 (1960).
104. A. Kandiah, J. Chem. Soc., **1931**, 922.
105. A. Kandiah, Там же, **1931**, 952.

Ин-т органической химии АН СССР
им. Н. Д. Зелинского