Михайлов Андрей Андреевич

«Новые методы синтеза и реакции 2-силилокси-1,2-оксазинанов»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук

119991, Москва, Ленинский просп., 47

тел. (499) 137-13-79

e-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института http://zioc.ru/ 21 сентября 2015 года

Дата приема к защите 28 сентября 2015 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak2.ed.gov.ru 29 сентября 2015 года

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)

На правах рукописи

МИХАЙЛОВ
Андрей Андреевич

НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА И РЕАКЦИИ 2-СИЛИЛОКСИ-1,2-ОКСАЗИНАНОВ

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2015

Работа выполнена в лаборатории функциональных органических соединений № 8 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:	**Дильман Александр Давидович** д. х. н., заведующий лабораторией №8 функциональных органических соединений Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:	**Осянин Виталий Александрович** д.х.н., доцент, профессор кафедры органической химии Самарского государственного технического университета
	Будынина Екатерина Михайловна к.х.н., доцент кафедры химической кинетики Химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова
ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН

Защита диссертации состоится « 01 декабря » 2015 г. в 11^{00} на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН и на сайте Института http://zioc.ru

Автореферат разослан « 5 октября » 2015 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 002.222.01 ИОХ РАН
доктор химических наук Л. А. Родиновская

Актуальность проблемы

Планомерное развитие синтетических методов в органической химии постепенно сдвигает область исследований в сторону все более экзотических молекул – сочлененных напряженных циклов, полиненасыщенных соединений, соединений с множественными связями гетероатом-гетероатом и ряда других. Запас энергии, заключенный в таких веществах, позволяет осуществлять новые типы реакций, а также каскады уже известных трансформаций.

К таким обогащенным энергией малоизученным соединениям относятся и нитрозоацетали – соединения с двумя слабыми одинарными связями N-O. Их экзотичность подчеркивается повышенной пирамидальностью азота, что приводит при наличии трех различих заместителей к появлению хирального центра на этом атоме.

Некоторые типы нитрозоацеталей уже успели продемонстрировать свой богатый синтетический потенциал. Это нашло отражение в целой серии полных синтезов алкалоидов, аминосахаров и других природных и биологически активных соединений.

В настоящей работе основным объектом исследования были выбраны 2-силилокси-1,2-оксазинаны – нитрозоацетали, имеющие в своей структуре шестичленный цикл и N-триалкилсилилокси группу. Наличие последней важно для кинетической стабилизации структуры, в то время как шестичленный цикл представляет интерес при разработке дальнейших трансформаций, протекающих с разрывом эндоциклической N-O связи и последующим сужением цикла.

На момент начала диссертационной работы был известен только один подход к синтезу целевых структур – присоединение π-нуклеофилов (силиленоляты, аллилстаннаны, енамины) к имминиевому катиону, образованному из шестичленного циклического нитроната действием силилтрифлата, при практически полном отсутствии последующих химических трансформаций.

В то же время для пятичленных аналогов – N-силилоксиизоксазолидинов – известен альтернативный метод получения – (3+2)-циклоприсоединение силилнитронатов с диполярофилами, так же описаны различные превращения продуктов, благодаря чему они находят широкое применение в органическом синтезе.

Цели работы

Целями настоящей работы стали разработка удобных методов синтеза и исследование химических превращений для 2-силилокси-1,2-оксазинанов. В рамках этой темы были выработаны основные направления исследования:

- детальное изучение взаимодействия шестичленных циклических нитронатов с *n*-нуклеофилами при катализе силилтрифлатом и объяснение ранее обнаруженной аномальной диастереоселективности этого процесса;
- изучение взаимодействия шестичленных циклических нитронатов с σ-нуклеофилами на примере силилцианидов; разработка синтетического метода цианосилилирования шестичленных циклических нитронатов;
- реализация формального (3+3)-циклоприсоединения силилнитронатов с 1,1-циклопропандикарбоксилатами и разработка этой реакции как нового метода синтеза 2-силилокси-1,2-оксазинанов, обладающего высокой диастерео- и энантиоселективностью
- поиск универсальных химических превращений для 2-силилокси-1,2-оксазинанов:
  - изучение их окисления без эпимеризации основных стереоцентров;
  - изучение кислотно-промотируемого сужения цикла в 2-силилокси-1,2-оксазинанах.

Научная новизна и практическая ценность работы

Системно изучено взаимодействие шестичленных циклических нитронатов с нуклеофилами различной природы. С помощью комплекса физико-химических методов доказано, что диастереоселективность реакции нитронатов с силиламинами определяется термодинамическим контролем. Впервые показано, что нуклеофильное присоединение аминов к бис(окси)иминиевым катионам является обратимым. На основе реакции с силилцианидами разработано два метода цианосилилирования шестичленных циклических нитронатов.

Впервые реализован альтернативный метод синтеза 2-силилокси-1,2-оксазинанов по схеме формального (3+3)-циклоприсоединения силилнитронатов с донорно-акцепторными циклопропанами. На основе этой реакции разработаны подходы к диастерео- и энантиомерно обогащенным 2-силилокси-1,2-оксазинанам.

Найдено два новых типа превращений для целевых нитрозоацеталей – окисление с помощью *м*-хлорнадбензойной кислоты и кислотно-катализируемое отщепление силанола. Разработаны оригинальные методы направленного синтеза различных диастереомеров функционализированных нитросоединений. Для 2-силилокси-1,2-оксазинанов найдена беспрецедентная реакция сужения цикла, приводящая к пирролин-*N*-оксидам, которые находят широкое применение в биологии как спиновые ловушки.

Публикации и апробация работы

Содержание диссертации изложено в пяти статьях. Отдельные фрагменты работы были представлены на следующих конференциях: на V Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2012 г.), на $3^{\text{ей}}$ Международной научной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений" (Пятигорск, 2013 г.), на $3^{\text{ей}}$ Всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (РУДН, 2014 г.), на Международной конференции “Молекулярная сложность в органической химии MCMC-2014” (Москва, 2014 г.).

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 156 страницах, состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Первая глава представляет собой литературный обзор и посвящена методам синтеза *N*-силилоксиизоксазолидинов и их основным превращениям, во второй главе обсуждаются результаты исследования. В последней главе приводится описание эксперимента и основные физико-химические характеристики полученных соединений. Библиография включает 136 ссылок.

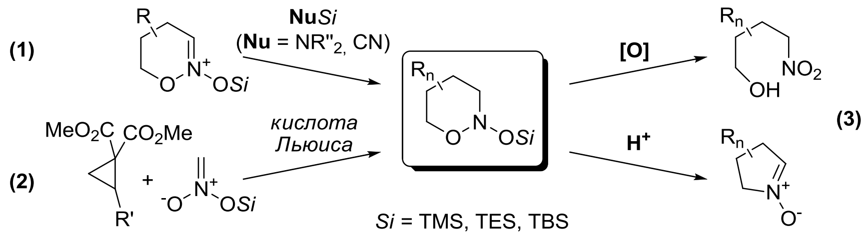
Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 12-03-00278а и № 14-03-31560а) и Совета по грантам Президента РФ (НШ-64800.2010.3 и НШ-412.2012.3).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты выполненной работы представлены тремя разделами (схема 1). В первом разделе обсуждается синтез 3-амино и 3- цианозамещенных 2-силилокси-1,2-оксазинанов по реакции нуклеофильного присоединения к шестичленным циклическим нитронатам. Второй раздел посвящен разработке формального (3+3)-циклоприсоединения силилнитронатов с донорно-акцепторными циклопропанами. В третьем разделе внимание уделено новым превращениям 2-силокси-1,2-

оксазинанов различной структуры: как полученных в рамках настоящей диссертационной работы, так и известных ранее.

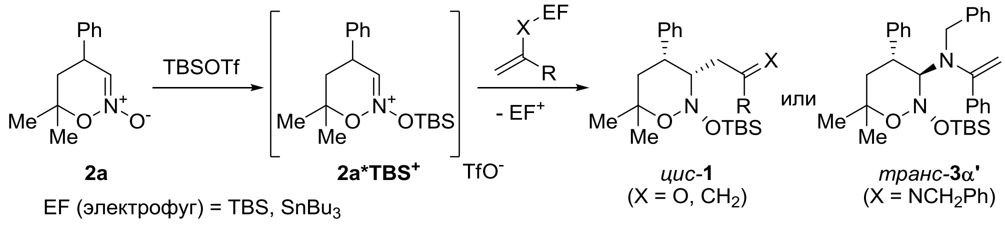
Схема 1.



1. Нуклеофильное присоединение к нитронатам, промотируемое силильными кислотами Льюиса

Ранее в нашей лаборатории был предложен метод синтеза 1,2-оксазинанов **1** с образованием C-C связи. Он заключался в реакции нуклеофильного присоединения к бис(окси)имиевым катионам **2*TBS**$^+$, образующимся из шестичленных циклических нитронатов **2** под действием силилтрифлатов *Si*OTf (схема 2, на примере нитроната **2a**). В реакции были подробно изучены π-нуклеофилы: силикетенацеталь (R = OMe, X-EF = OTBS), силиленоляты (R = Ph или Me, X-EF = OTBS) и аллилстаннаны (R = H или Me, X-EF = CH_2SnBu_3).

Схема 2.



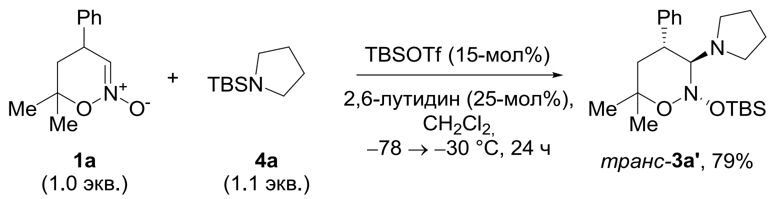
В то же время, на единичном примере было обнаружено, что в реакции с енамином (R = Ph, X-EF = $N(CH_2Ph)TBS$), содержащим связь N-Si, образуется продукт *C*,*N*-сочетания **3α** (то есть енамин проявлял себя не как π-, а как *n*-нуклеофил). Более того, стереохимический выход соединения **3α** кардинальным образом отличался от продуктов реакции C,C-сочетания.

Для выявлений закономерностей этого процесса нами было проведено детальное изучение *n*- и σ-нуклеофилов на примере силиламинов **4** и силилцианидов **5** в реакции присоединения к катионам **2*TBS**$^+$.

1.1. Нуклеофильное присоединение силиламинов к шестичленным циклическим нитронатам

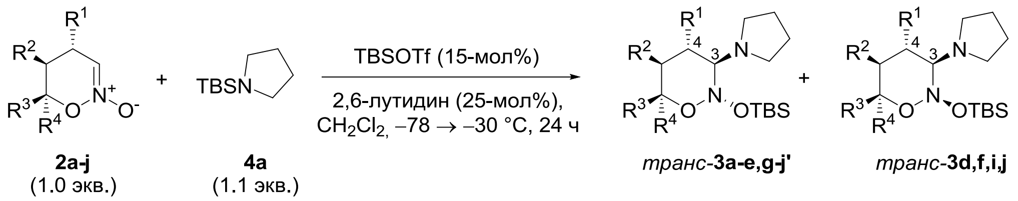
В качестве модельного амина более простой структуры исследовался *N*-TBS-пирролидин **4a**. Его сочетание с нитронатом **2a** в оптимизированных условиях реакции приводило с выходом 79% к нитрозоацеталю *транс*-**3a’**, имевшему аналогичную нитрозоацеталю *транс*-**3α’** *транс*/*транс*-конфигурацию стереоцентров (схема 3).

Схема 3.



Для выявления общности превращения взаимодействие с TBS-пирролидином **4a** было распространено на серию шестичленных циклических нитронатов **2a-j**, содержащих различные заместители в кольце (схема 4, таблица 1).

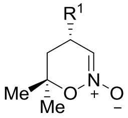
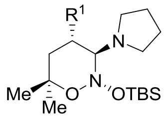
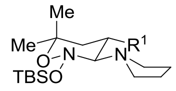
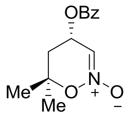
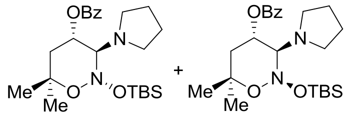
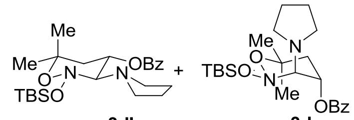
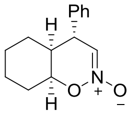
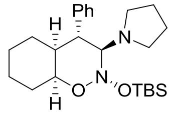
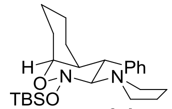
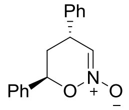
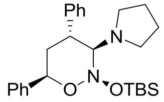
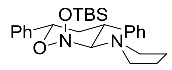
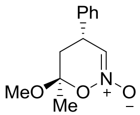
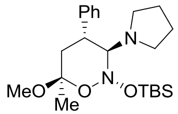
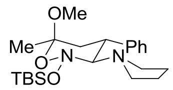
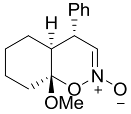
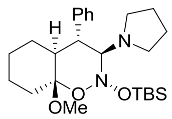
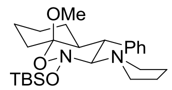
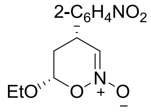
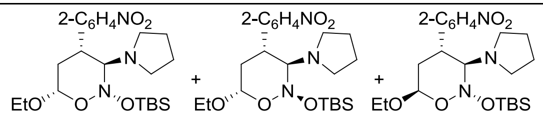
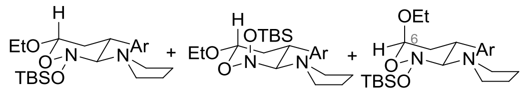
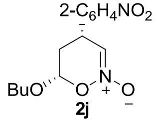
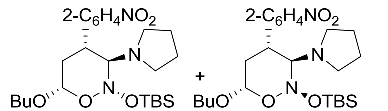
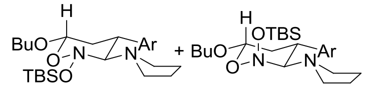
Схема 4.



Сразу отметим, что все исследованные нитронаты **2a-j** успешно вступали в реакцию с *N*-TBS-пирролидином **4a** с образованием нитрозоацеталей **3a-j**, причем наблюдалась исключительная 3,4-*транс* стереоселективность во всех случаях.

Первым было исследовано влияние заместителя при C4 на примере нитронатов **2a-d**, содержащих два метильных заместителя при C6 (таблица 1, опыты 1-5). В случае различных арильных и алкильных заместителей (R^1 = Ph, PMP, CH_2CH_2Ph) образовывались исключительно *транс*-**3’** диастереомеры (опыты 1-3). Нитронат **2d** (R^1 = OBz) оказался значительно менее реакционноспособным, за 24 часа наблюдалась только его 25% конверсия (опыт 4). Тем не менее, увеличение времени реакции до 7 дней при −30 °C позволило выделить с выходом 84% целевые нитрозоацетали *транс*-**3d’** и *транс*-**3d** в соотношении 3.8 : 1 (опыт 5).

Таблица 1. Реакция различных нитронатов **2a-j** с TBS-пирролидином **4a**.

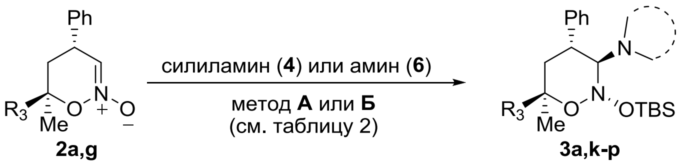
Опыт	Нитронат 2	Продукт 3	Выход, % (*dr*)	Конформация продуктов
1 2 3	 **2a**, R^1 = Ph; **2b**, R^1 = PMP; **2c**, R^1 = CH_2CH_2Ph	 *транс*-**3a'**, R^1 = Ph; *транс*-**3b'**, R^1 = PMP; *транс*-**3c'**, R^1 = CH_2CH_2Ph	79 (> 20 : 1) 75 (> 20 : 1) 54[a] (> 20 : 1)	 *транс*-**3a'**, R^1 = Ph; *транс*-**3b'**, R^1 = PMP; *транс*-**3c'**, R^1 = CH_2CH_2Ph
4 5	 **2d**	 *транс*-**3d'** + *транс*-**3d**	19 (4.0 : 1) – 24 часа 84 (3.8 : 1) – 168 часов	 *транс*-**3d'** + *транс*-**3d**
6	 **2e**	 *транс*-**3e'**	87 (> 20 : 1)	 *транс*-**3e'**
7	 **2f**	 *транс*-**3f**	82 (< 1 : 20)	 *транс*-**3f**
8	 **2g**	 *транс*-**3g'**	71 (> 20 : 1)	 *транс*-**3g'**
9	 **2h**	 *транс*-**3h'**	73 (> 20 : 1)	 *транс*-**3h'**
10	 **2i**	 *транс*-**3i'** + *транс*-**3i** + *транс*-**3i*'**	63 (1 : 2.8 : 3.2)[b]	 *транс*-**3i'** + *транс*-**3i** + *транс*-**3i*'**
11	 **2j**	 *транс*-**3j'** + *транс*-**3j**	66 (1 : 3.5) – 72 часа	 *транс*-**3j'** + *транс*-**3j**

[a] – выход по внутреннему стандарту ЯМР, продукт **3c** разлагается при концентрировании; [b] – третий изомер *транс*-**3i*'** соответствует эпимеризации ацетального центра при С-6.

На следующем этапе были исследованы нитронаты **2e** (R^1 = Ph, R^2 = R^3 = $(CH_2)_4$, R^4 = H) и **2f** (R^1 = R^3 = Ph, R^2 = R^4 = H), содержащие алкильный и арильный заместители в положении C6 (опыты 6 и 7). В то время как нитронат **2e**, аннелированный с циклогексановым циклом ожидаемо приводил к аминалю *транс*-**3e'** с высоким выходом, единственным выделенным продуктом в реакции 6-Ph-замещенного нитроната **2f** являлся *транс*-**3f** с инвертированной конфигурацией азота.

Нитронаты **2g,h** с кетальным центром при C6 гладко трансформировались в искомые нитрозоацетали *транс*-**3g'** и *транс*-**3h'** с близкими выходами 71-73% (опыты 8, 9). Несколько иным был стереохимический выход реакции нитронатов **2i** и **2.3j**, имеющих ацетальный центр при C6 (R^3 = H, R^4 = OAlk) с экваториальной ориентацией алкоксигруппы (таблица 1, опыты 10 и 11). Хотя целевые нитрозоацетали *транс*-**3i'** и *транс*-**3j'** присутствовали в смеси продуктов, основными диастереомерами являлись *транс*-**3i** и *транс*-**3j**.

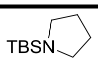
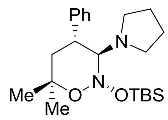
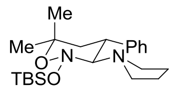
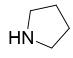
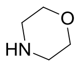
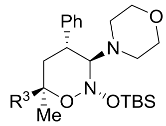
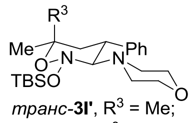
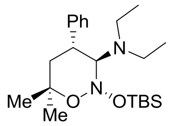
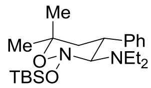
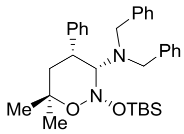
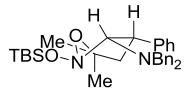
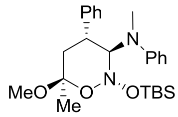
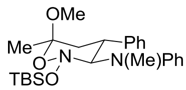
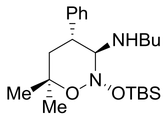
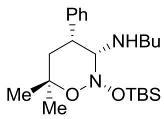
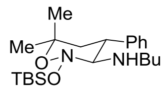
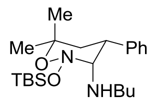
Схема 5.



Для расширения круга доступных 3-аминозамещенных нитрозоацеталей **3** на нитронатах **2a** и **2g** проведено варьирование структуры нуклеофила (схема 5, таблица 2). Для облегчения введения аминного остатка была разработана альтернативная методика *C*,*N*-сочетания, использующая N-H амины **6**. По стехиометрии для осуществления такого превращения требуется как минимум эквивалент TBSOTf, а для перехвата образующегося при силилировании амина HOTf требуется использование основания. При применении смеси TBSOTf (1.15 экв.)/2,6-лутидин (1.05 экв) и увеличении времени реакции до двух дней (метод **Б**) удалось получить целевые нитрозоацетали **3** из свободных аминов **6** лишь с небольшим падением выхода и сохранением диастереонаправленности реакции (сравни опыты 1 и 2, таблица 2). Реакцию с силиламинами **4** проводили в условиях, аналогичных реакции с силилпирролидином **4a** (метод **А**).

Было показано, что в процесс могут быть введены самые разнообразные амины: вторичные (пирролидин **6a**, морфолин **6b**, диэтиламин **6c**, дибензиламин **6d**), TBS-метиланилин **4e** и первичный амин **6f** (опыты 1-8).

Таблица 2. *C,N*-сочетания нитронатов **2a,g** с аминами **4** и **6**

Опыт	Нитронат **2** (R^3)	Амин **4** или **6**	Метод[a]	Продукт **3**	Выход,% (*dr*)[b]	Конформация
1	**a** (Me)	 **4a**	**А**	 *транс*-**3a'**	79 (> 20 : 1)	 *транс*-**3a'**
2	**a** (Me)	 **6a**	**Б**		75(> 20 : 1)	
3	**a** (Me)	 **6b**	**Б**	 *транс*-**3l'**, R^3 = Me; *транс*-**3l'**, R^3 = OMe	76 (> 20 : 1)	 *транс*-**3l'**, R^3 = Me; *транс*-**3l'**, R^3 = OMe
4	**g** (OMe)		**Б**		69 (> 20 : 1)	
5	**a** (Me)	Et_2NH **6c**	**Б**	 *транс*-**3m'**	77 (> 20 : 1)	 *транс*-**3m'**
6	**a** (Me)	Bn_2NH **6d**	**Б**	 *цис*-**3n**	53 (> 1 : 20)	 *цис*-**3n**
7	**g** (OMe)	PhN(Me)TBS **4e**	**А**	 *транс*-**3o'**	74 (> 20 : 1)	 *транс*-**3o'**
8	**a** (Me)	*n*-$BuNH_2$ **6f**	**Б**	 *транс*-**3p'** +  *цис*-**3p**	65 (1 : 3.4)	 *транс*-**3p'** +  *цис*-**3p**
9	**a** (Me)	*n*-BuNHTBS **4f**	**А**		89 (1.8 : 1)	

[a] **А**: CH_2Cl_2 (5.0 мл), нитронат **2** (1.00 ммоль), TBS-амин **4** (1.10 ммоль), 2,6-лутидин (0.25 ммоль), затем TBSOTf (0.15 ммоль), −78 ° C, 15 мин, затем 24 ч при −30 °C. **Б**: CH_2Cl_2 (5.0 мл), нитронат **2** (1.0 ммоль), 2,6-лутидин (1.05 ммоль), TBSOTf (1.15 ммоль), затем амин **6** (1.05 ммоль), −78 ° C, 15 мин, затем 48 ч при−30 °C; [b] определено с помощью ^{1}H ЯМР для реакционной смеси.

В реакции с большинством аминов образовывались нитрозоацетали *транс*-**3'** (опыты 1-5,7), за исключением стерически затрудненного дибензиламина **6d** и первичного бутиламина **6f**, для которых основными продуктами являлись соединения неожиданного стереохимического строения *цис*-**3n** и *цис*-**3p** (опыты 6, 8). Тем не менее, использование силильного производного бутиламина **4f** по методу **А** позволяет повысить долю соединения с *транс*-конфигурацией стереоцентров *транс*-**3p'** в смеси продуктов (опыт 9).

Таким образом, было выявлено, что в реакции с аминами образуются в основном нитрозоацетали с конфигурацией *транс*-**3'**, а стереохимический выход продуктов оказался практически не зависящим от замещения нитроната **2**.

Механизм *C,N*-сочетания

Для объяснения неожиданной по сравнению с реакцией с π-нуклеофилами стереохимии продуктов **3** было проведено исследование механизма реакции нитроната **2a** с силилпирролидином **4a**. Низкотемпературный ЯМР-мониторинг реакции (рис. 1) показал, что реакция с аминами несет гораздо более сложный характер по сравнению с реакцией с π-нуклеофилами.

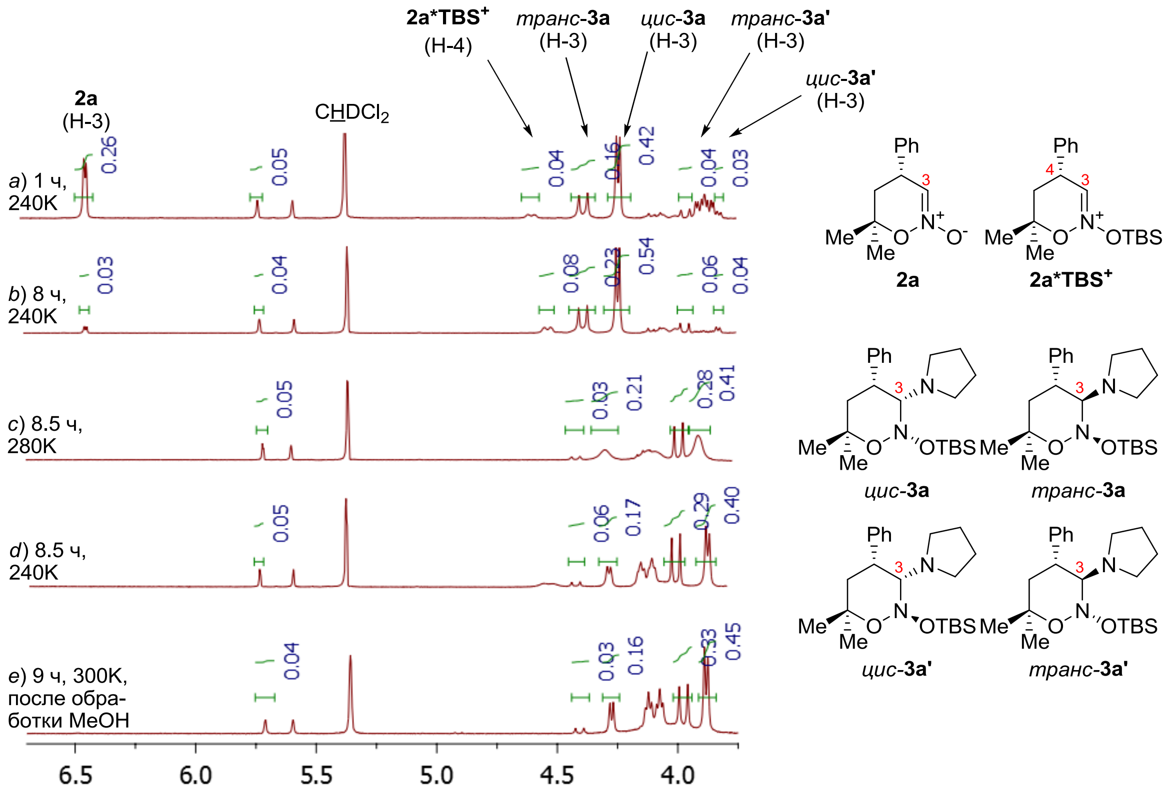


Рис. 1. Низкотемпературный ЯМР-мониторинг реакции **2a** + **4a** + TBSOTf. Область характеристичных сигналов в ^{1}H ЯМР-спектрах (3.75 – 6.75 м.д.). Значения интегралов нормированы к 1.00.

Спектры ЯМР в течение времени показывают, что первичными продуктами реакции являются диастереомеры *цис*-**3a** и *транс*-**3a**, причем основным на первых порах становится нитрозоацеталь *цис*-**3a** (спектр (*a*)). Далее, с течением времени медленно растет процентное содержание нитрозоацеталя со строением *транс*-**3a**, а также становятся заметными сигналы *цис*-**3a'** и *транс*-**3a'** (спектр (*b*)). Если ускорить протекание реакции путем отогревания до 0 °C, то происходит уширение сигналов из-за динамического процесса, связывающего диастереомеры *цис*-**3a** и *цис*-**3a'**, а также *транс*-**3a и** *транс*-**3a’** (спектр (*c*)), которое при обратном охлаждении пропадает (спектр (*d*)). После обработки реакционной смеси метанолом и последующем отогревании динамический процесс не наблюдается (спектр (*e*)).

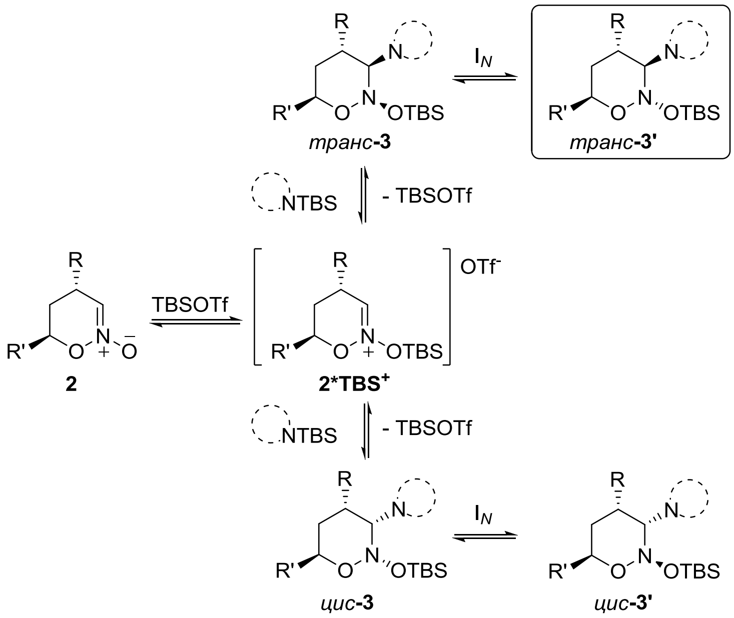
Этот эксперимент позволяет выделить основные особенности реакции нитронатов **2** с аминами:

(1) присоединение силиламинов **4** к катиону **2*TBS**$^{+}$ является обратимым;

(2) барьер инверсии нитрозоацетального азота в продуктах **3** заметно снижается в условиях реакции.

С помощью дополнительных экспериментов нами была доказана обратимость образования первичных (кинетических) продуктов *цис*-**3a** и *транс*-**3a**. Снижение барьера инверсии нитрозоацетального азота мы связываем с n-σ*-взаимодействием, которое релизуется при кватернизации атома азота амина под действием силилтрифлата или протонной кислоты. Последнее предположение было подтверждено квантово-химическими расчетами методом B3LYP в базисе 6-31+g(d), которые свидетельствуют, что такое содействие приводит к снижению барьера инверсии на 8-15 ккал/моль.

Схема 6.



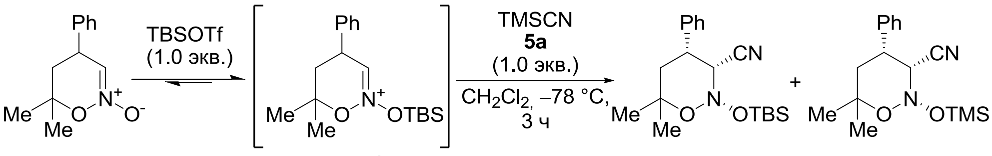
Таким образом, можно представить механизм реакции нитронатов **2** с силиламинами **4** как совокупность равновесий между катионом **2*TBS**$^{+}$ и четырьмя диастереомерами продукта **3** (схема 6), для которых реализуется термодинамический контроль. Поскольку изомер *транс*-**3’** имеет все заместители в экваториальных положениях, он и является основным продуктом реакции в большинстве случаев.

1.2. Нуклеофильное присоединение силилцианидов к шестичленным циклическим нитронатам

Следующим этапом работы стало изучение нуклеофильного присоединения σ-нуклеофилов на примере силилцианидов **5** к бис(окси)иминиевым катионам **2*_Si_**$^+$.

Сперва исследовалась реакция специально полученного катиона **2a*TBS**$^+$ с дешевым и доступным триметилсилилцианидом **5a** (схема 7). Реакция протекала за три часа, однако в результате была получена эквимолярная смесь нитрозоацеталей *цис*-**7a-TBS** и *цис*-**7a-TMS** с разными силильными группами. Поскольку выделение *цис*-**7a-TMS** было осложено его разложением на силикагеле, в дальнейшем работа была сфокусирована на TBS-производных.

Схема 7.

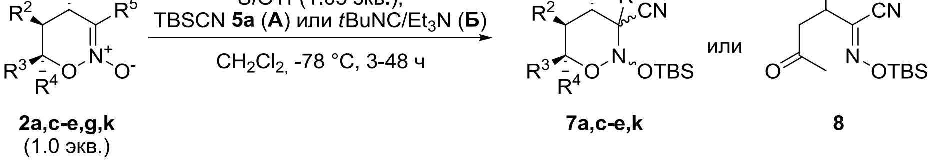


2a (1.0 экв.) **2a*TBS**$^+$ TfO^- *цис*-**7a-TBS**, 45% *цис*-**7a-TMS**, 44%

При использовании TBSCN **5b** в качестве нуклеофила было обнаружено, что каталитический вариант этого процесса неэффективен. Так, при использовании 0.2 экв. TBSOTf, продукт *цис*-**7a-TBS** был выделен только с 19% выходом. Тем не менее, использование полного эквивалента TBSOTf привело к полной конверсии нитроната **2a** и 88% выходу целевого нитрозоацеталя *цис*-**7a-TBS** (схема 8, таблица 3, опыт 1).

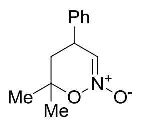
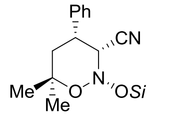
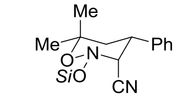
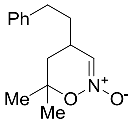
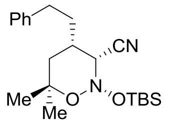
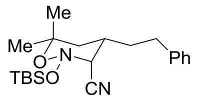
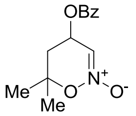
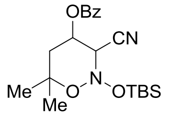
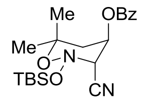
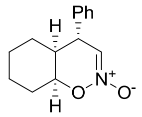
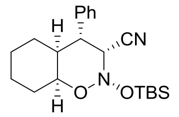
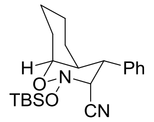
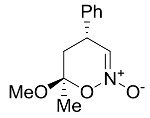
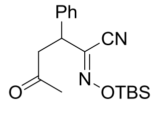
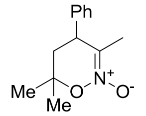
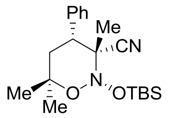
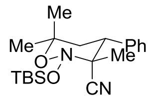
Поскольку метод, использующий дополнительный эквивалент силильного реагента, не являлся атом-экономным, нами был предложен альтернативный подход к получению нитрозоацеталей **7**. Для этих целей в качестве источника нуклеофила использовался *t*BuNC, реакция катиона **2*_Si_**$^+$ с которым после депротонирования должна приводить к соединению **7** и выделению молекулы изобутилена. Действительно, при взаимодействии нитроната **2a**, TBSOTf, *t*BuNC и триэтиламина при −78 °C может быть выделен продукт *цис*-**7a-TBS**, однако его выход значительно ниже, чем в предыдущем случае, и составляет всего 56% (схема 8, таблица 3, опыт 2).

Схема 8



2a,c-e,g,k (1.0 экв.) **7a,c-e,k** **8**

Таблица 3. Цианосилилирование нитронатов **2**.

Опыт	Нитронат **2.3**	Метод[a]	*Si*	Продукт **7** или **8**	Выход,% (*dr*)[b]	Конформация
1	 **2a**	**А**	TBS	 *цис*-**7a-TBS**, Si = TBS, *цис*-**7a-TES**, Si = TES,	88 (> 20 : 1)	 *цис*-**7a-TBS**, Si = TBS, *цис*-**7a-TES**, Si = TES,
2		**Б**			56 (> 20 : 1)	
3		**Б**	TES		55 (> 20 : 1)	
4	 **2c**	**А**	TBS	 *цис*-**7c-TBS**	91 (> 20 : 1)	 *цис*-**7c-TBS**
5	 **2d**	**А**	TBS	 **7d-TBS**	88 (12 : 59 : 3 : 26)	 *транс*-**7d-TBS**[c]
6	 **2e**	**А**	TBS	 *цис*-**7e-TBS**	84 (> 20 : 1)	 *цис*-**7e**
7	 **2g**	**А**	TBS	 **8**	71 (−)	–
8		**Б**	TBS		54 (−)	
9	 **2k**	**А**	TBS	 *цис*-**7k-TBS**	60 (>20 : 1)	 *цис*-**7k-TBS**

[a] **А**: нитронат **2** (1.00 ммоль), TBSCN **5a** (1.20 ммоль), 2,6-лутидин (0.25 ммоль), затем TBSOTf (1.05 ммоль), CH_2Cl_2 (5.0 мл), −78 ° C, 24 ч; **Б**: нитронат **2** (1.0 ммоль), *Si*OTf (1.05 ммоль), −78 ° C, 5 мин, затем *t*BuNC (1.05 ммоль), −78 ° C, 15 мин, затем Et_3N (1.20 ммоль), −78 °C, 3 часа; [b] определено с помощью ^{1}H ЯМР реакционной смеси; [c] – основной диастереомер.

Таким образом, были разработаны две альтернативные системы для цианосилилирования шестичленных циклических нитронатов **2** – TBSCN/TBSOTf (метод **А**) и *t*BuNC/TBSOTf/Et_3N (метод **Б**). Оба метода имеют свои достоинства: метод **А** дает более высокие выходы и, в целом, эффективнее; метод **Б** позволяет легко вводить различные силильные группы (см. опыты 2 и 3) в продукт. На примере нитронатов **2c-e** в условиях метода **А** были проварьированы заместители в положениях 4,5,6 (опыты 4-6) и получены целевые нитрозоацетали **7c-e-TBS** с 84-91% выходами.

Если при атоме С6 находится алкоксильная группа (нитронат **2g**, опыты 7, 8), цианосилилирование не останавливается на стадии аддукта, а происходит раскрытие цикла с образованием силилированного оксима **8** в условиях обоих методов. Наконец, в исследуемую реакцию также удалось успешно ввести С3-замещенный нитронат **2k** (R^5 = Me, опыт 9) за счет увеличения времени взаимодействия до двух суток.

Стереохимический выход продуктов **7** в реакции с силилцианидами **5** целиком соответствовал наблюдаемому ранее для присоединения π-нуклеофилов.

2. Формальное (3+3)-циклоприсоединение силилнитронатов с донорно-акцепторными циклопропанами

В качестве альтернативного подхода к синтезу 2-силилокси-1,2-оксазинанов нами была разработана реакция формального (3+3)-циклоприсоединения силилнитронатов **9** с так называемыми донорно-акцепторными циклопропанами (ДАЦ) **10**. Сперва был проведен детальный скрининг кислот Льюиса, использующихся для активации ДАЦ **10**, и условий реакции на примере сочетания TBS-нитроната нитроэтана **9a** и фенил-замещенного циклопропана **10a**. В результате нами были найдены оптимальные условия для осуществления синтеза нитрозоацеталя **11aa** при комнатной температуре: 3-мол% $Yb(OTf)_3$ в качестве кислоты Льюиса, 7-мол% 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридина в качестве перехватчика протонов и хлористый метилен как растворитель (схема 9, таблица 4, опыт 1).

Полученный нитрозоацеталь **11aa** представлял собой смесь четырех возможных диастереомеров – соответственно, *транс*-**11aa**, *цис*-**11aa** и двух других минорных изомеров в соотношении 57:27:5:11. К сожалению, улучшить *dr* за счет вариации катализатора или температуры реакции нам не удалось.

Реакция была распространена на силилнитронаты **9** из первичных и вторичных нитросоединений и ДАЦ **10** с различным замещением (таблица 4, опыты 1-11). Практически во всех случаях были выделены целевые нитрозоацетали **11** в виде смеси четырех диастереомеров с общими выходами 56-98%. При варьировании структуры ДАЦ **10** и силилнитроната **9** обнаружились две основных фактора, сказывавшихся на диастереоселективности реакции: электронные свойства заместителя в ДАЦ **10** и объем заместителей в нитронате **9**.

Зависимость диастереоселективности образования нитрозоацеталей **11** от донорности заместителя R^1 в циклопропанах **10b-e** хорошо прослеживается на примере реакции с нитронатом **9a**. Селективность образования изомера *транс*-**11** реакции возрастала в ряду Ph ≈ pTol < 2-тиенил < стирил < *п*-метоксифенил, причем в последнем случае содержание *транс*-**11** в смеси изомеров составляло 88%.

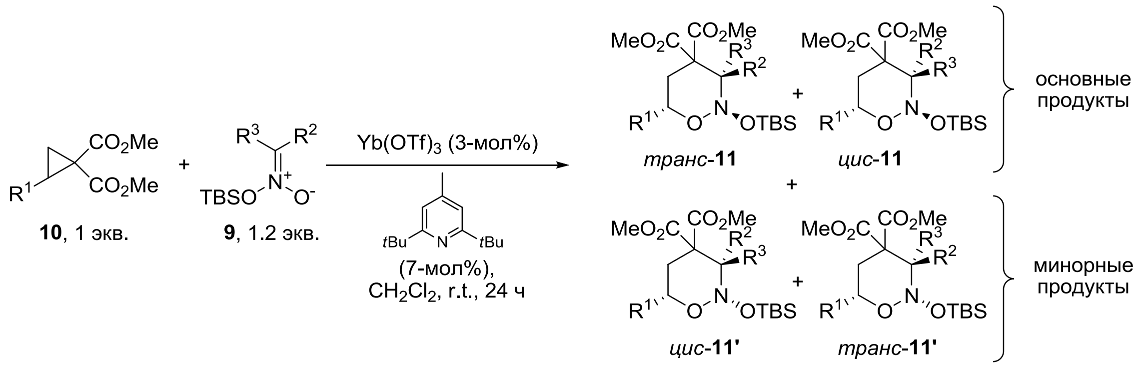
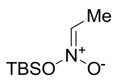
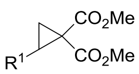
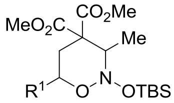
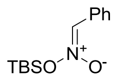
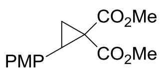
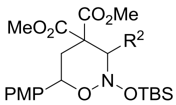
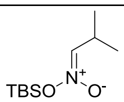
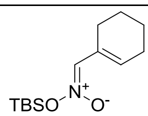
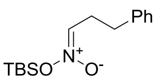
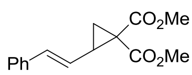
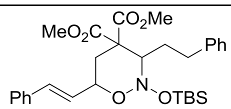
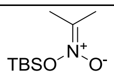
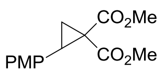
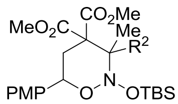
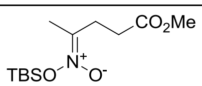


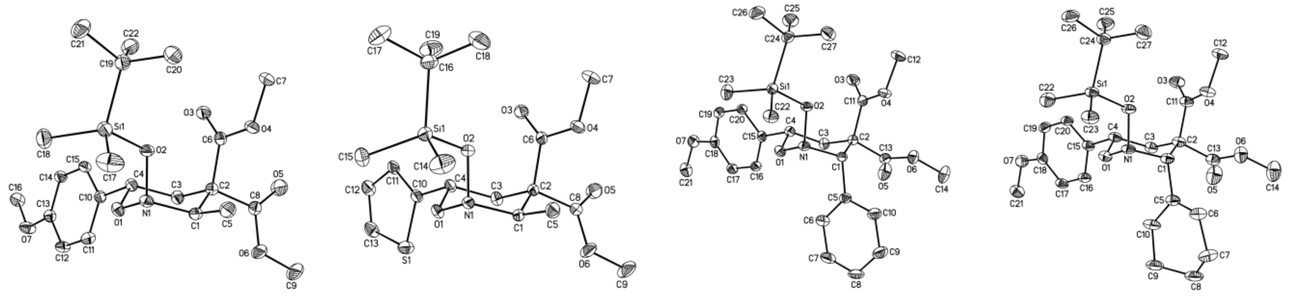
Схема 9.Таблица 4. Формальное (3+3)-циклоприсоединение нитронатов **9** и ДАЦ **10**.

Опыт	Нитронат **9**	ДАЦ **10**	Продукт **11**	Выход,%[a]	*dr*[b]
1	 **9a**	 **10a**, R^1 = Ph, **10b**, R^1 = *p*Tol, **10c**,R^1 = PMP, **10d**,R^1 = (*E*)-CH=CHPh, **10e**, R^1 = 2-тиенил	 **11aa**, R^1 = Ph, **11ba**, R^1 = *p*Tol, **11ca**,R^1 = PMP, **11da**,R^1 = (*E*)-CH=CHPh, **11ea**, R^1 = 2-тиенил	93	57/27/5/11
2				98	59/29/3/9
3				97	88/8/2/2
4				90	86/9/2/3
5				84	79/12/4/5
6	 **9b**	 **10c**	 **11cb**,R^2 = Ph, **11cc**,R^2 = *i*Pr, **11cd**, R^2 = 1-циклогексенил	85	18/47/21/14
7[c]	 **9c**			56	21/47/29/3
8	 **9d**			92	2/75/23/–
9	 **9e**	 **10d**	 **11de**	87	77/19/2/2
10	 **9f**	 **10c**	 **11cf**,R^2 = Me, **11cg**,R^2 = $(CH_2)_2CO_2Me$	79	72/28[d]
11	 **9g**			79	только *цис*-**11cg**

[a] – изолированный выход; [b] – определенно с помощью ^{1}H ЯМР для реакционной смеси; *транс*-**11**/*цис*-**11**/*цис*-**11'**/*транс*-**11'**; [c] – время реакции 3 суток; [d] – 3,6-*цис*-/*транс*-изомерия является вырожденной.

Еще более сильное влияние на диастереомерный выход нитрозоацеталей **11** оказывали заместители в силилнитронатах **9** (опыты 6-9). Так, только для нитроната **9e** с линейным заместителем R^2 = CH_2CH_2Ph основным продуктом оказался нитрозоацеталь *транс*-**11de** (*dr транс*-/*цис*- ~ 3.8 : 1), аналогичный мажорному стереоизомеру реакции с силилпроизводным нитроэтана **9a**. Для нитронатов **9b-d**, полученных из первичных нитросоединений и содержащих арильный или разветвленный алкильный заместитель (R^2 = Ph, *i*Pr, 1-циклогексенил), диастереоселективность менялась драматическим образом и в смеси продуктов уже преобладал диастереомер *цис*-**11**.

Структура основных стереоизомеров для некоторых из нитрозоацеталей **11** была дополнительно подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа.



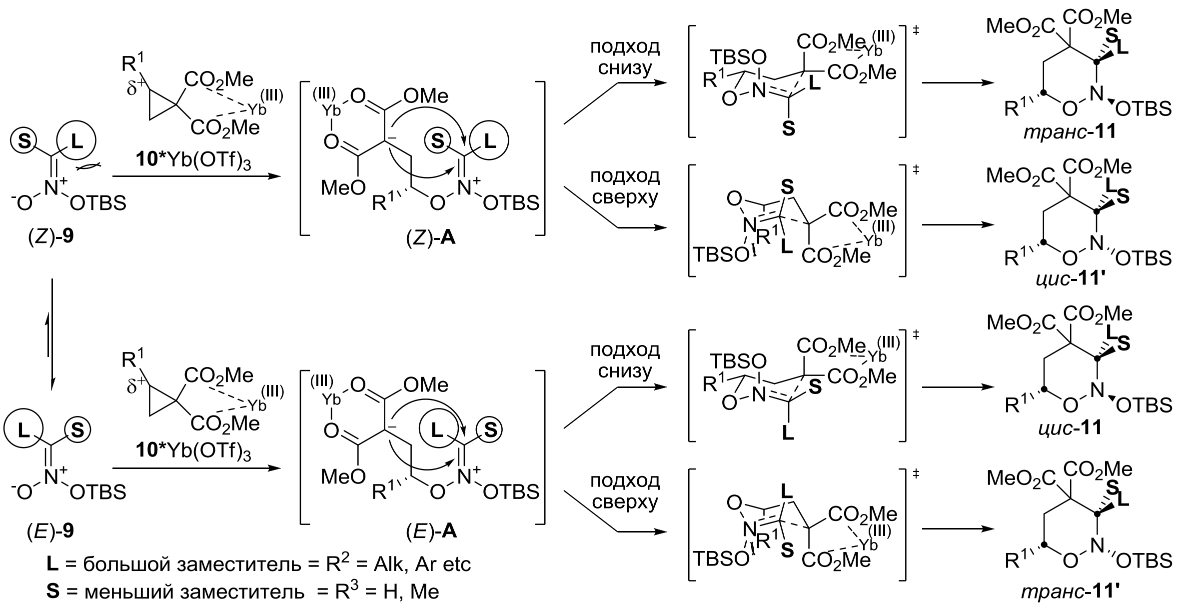
транс-**11ca** *транс*-**11ea** *цис*-**11cb** *цис*-**11cd**

Рис. 2. РСА для нитрозоацеталей **11**.

Механизм формального (3+3)-циклоприсоединения

Для рационализации наблюдаемой стереоселективности реакции между силилнитронатами **9** и ДАЦ **10** нами был предложен механизм, изображенный на схеме 10. Он основывается на литературных данных о низкой конфигурационной устойчивости (*Z*)- и (*E*)-форм силилнитронатов **9**. В результате, несмотря на тот факт, что в ЯМР спектрах и в твердом виде силилнитронаты **9** существуют в виде термодинамически более выгодных (*E*)-изомеров, реакции с ними могут протекать из любой из форм, причем (*Z*)-изомер более активен.

Схема 10.



Таким образом, на первой стадии процесса предполагается образование комплекса **10***$Yb(OTf)_3$, циклопропановый цикл в котором далее подвергается нуклеофильной атаке по ослабленной связи С-С силилнитронатом **9** с последующим раскрытием и возможным образованием двух изомерных конфигурационно устойчивых цвиттер-ионов (*Z*)-**A** и (*E*)-**A**. Циклизация последних, как предполагается, протекает через переходное состояние в виде кресла. В зависимости от положения заместителя R^1 циклопропана мы различаем два вида переходных состояний, приводящие соответственно к нитрозоацеталям *транс*-**11** и *цис*-**11'** для (*Z*)-**A,** и *цис*-**11** и *транс*-**11'** при циклизации (*E*)-**A**. При таком рассмотрении образование изомеров *цис*-**11'** и *транс*-**11'** является невыгодным из-за псевдоаксиальной ориентации заместителя R^1 в ПС.

Соотношение же *транс*-**11**/*цис*-**11** должно определяться энергетической разностью между (*E*)- и (*Z*)- формами силилнитроната **9**, а следовательно величиной стерического отталкивания между большим заместителем **L** (R^2) и TBSO-группой. И действительно, для нитронатов **9a** и **9e**, где R^2 – относительно небольшой алкильный заместитель, преобладает продукт *транс*-**11**, соответствующий (*Z*)-силилнитронату, в то время, как для **9b-d** с объемным заместителем, основным продуктом является *цис*-**11**. Электронодонорный заместитель в циклопропане в свою очередь стабилизирует интермедиат **10***$Yb(OTf)_3$, а, как следствие, повышает избирательность образования интермедиата (*Z*)-**A**, что и приводит к повышению *dr* в уже обозначенном ряду.

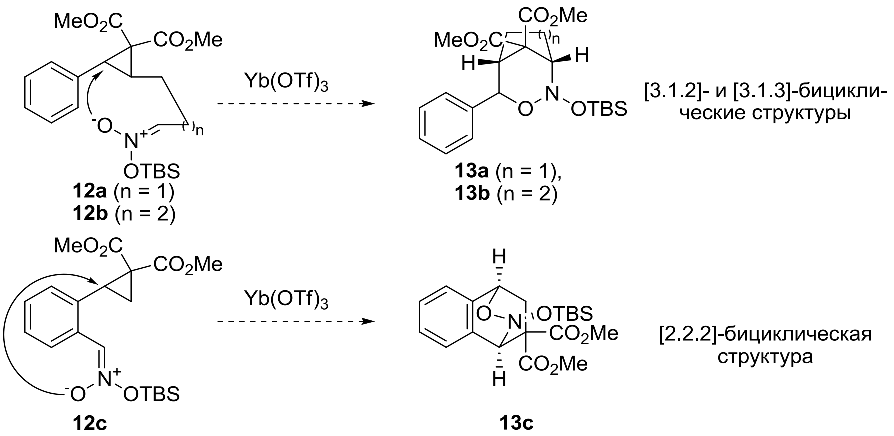
Единственным исключением, которое не может быть рационализовано в рамках указанной модели, является образование исключительно одного изомера *цис*-**11cg** из нитроната **9g**, содержащего удаленную CO_2Me-группу. Для этого случая, очевидно, реализуется координация сложноэфирной функции на кислоту Льюиса, что делает исключительно выгодным только одно из направлений.

Внутримолекулярное формальное (3+3)-циклоприсоединение

В связи с трудно предсказуемой диастереоселективностью межмолекулярного формального (3+3)-циклоприсоединения нами было предпринято проведение этой реакции внутримолекулярно (схема 11).

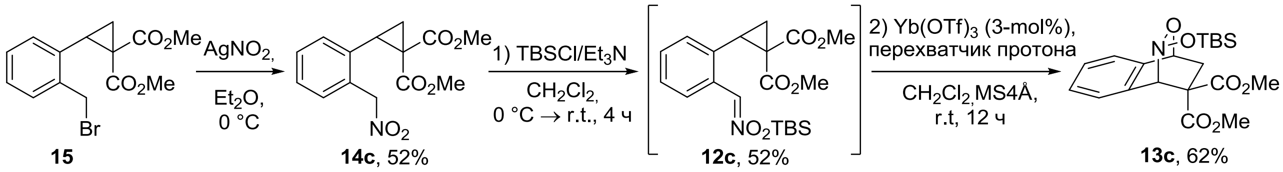
Из двух указанных на схеме 11 вариантов только один оказался целиком успешным – использование арильного заместителя циклопропана в качестве линкера для нитронатной функции (соединение **12c**).

Схема 11



Для получения исходного нитросоединения **14c** использовали реакцию нуклеофильного замещения нитритом серебра в описанном ранее бромиде **15** (схема 12). Внутримолекулярное формальное (3+3)-циклоприсоединение силилнитроната **12c** проводилось без его специальной очистки. При таком варианте синтеза удалось получить целевой нитрозоцеталь **13c** в виде одного диастереомера из нитросоединения **15** в одну техническую стадию с выходом 62%.

Схема 12



Энантиоселективное формальное (3+3)-циклоприсоединение

Из литературы известно, что добавление различных лигандов к кислоте Льюиса может положительно сказываться на селективности реакции. В настоящей работе исследовалось влияние бис(оксазолиновых) лигандов **L**. Поскольку наиболее доступны хиральные лиганды **L***, а ДАЦ **10** содержат в своей структуре асимметрический центр, исследование проводилось в формате кинетического расщепления рацемата циклопропана **10d** – за счет хирального окружения кислоту Льюиса предпочтительнее активирует только один из энантиомеров ДАЦ **10** (схема 13, таблица 5), а второй энантиомер – остается неизменным.

Первым делом было рассмотрено влияние металлического центра и противоиона на ход протекания реакции в присутствии лиганда **L1** (опыты 1-7). Наиболее эффективными для энантиоселективного синтеза нитрозоацеталя **11da** оказались $Cu(OTf)_2$ и $Cu(SbF_6)_2$, для которых были получены высокие значения *ee* (56 и 59%) и приемлемые выходы 89% и 65% соответственно. Тем не менее, $Cu(SbF_6)_2$ показывал значительно лучшую избирательность образования *транс*-**11da** (*dr* 13:1).

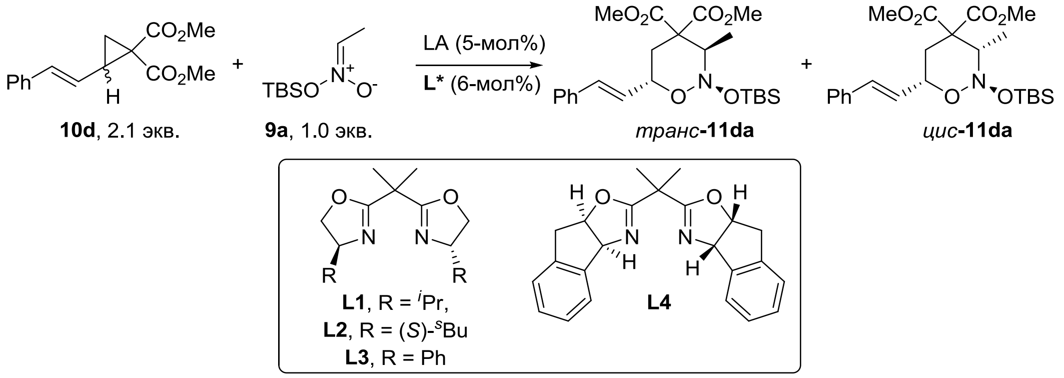


Схема 13. Таблица 5.

№	LA (5-мол%)	Лиганд (6-мол%)	Условия реакции[a]	Выход, %[b]	*транс/цис, dr*[c]	*ee*[d], *транс*	*ee*[d], *цис*
1	$Ni(ClO_4)_2$	**L1**	CH_2Cl_2 (0.2 M), r.t., 24 ч	86%	2.3 : 1	15	54
2	$Sn(OTf)_2$	**L1**	CH_2Cl_2 (0.2 M), r.t., 24 ч	<5%	–	–	–
3	$Mg(ClO_4)_2$	**L1**	CH_2Cl_2 (0.2 M), r.t., 24 ч	79%	4.5 : 1	4	47
4	$Cu(OTf)_2$	**L1**	CH_2Cl_2 (0.2 M), r.t., 18 ч	89%	3.4 : 1	56	67
5	$Cu(OAc)_2$	**L1**	CH_2Cl_2 (0.2 M), r.t., 18 ч	<5%	–	–	–
6	$CuBr_2$	**L1**	CH_2Cl_2 (0.2 M), r.t., 18 ч	<5%	–	–	–
7	$Cu(SbF_6)_2$	**L1**	CH_2Cl_2 (0.2 M), r.t., 18 ч	65%	13 : 1	59	46
8	$Cu(SbF_6)_2$	**L1**	$CHCl_3$ (0.2 M), r.t., 18 ч	67%	9 : 1	64	51
9	$Cu(SbF_6)_2$	**L2**	$CHCl_3$ (0.2 M), r.t., 18 ч	52%	10 : 1	~ 74[e]	–[e]
10	$Cu(SbF_6)_2$	**L3**	$CHCl_3$ (0.2 M), r.t., 18 ч	71%	0.7 : 1	21	85
11	$Cu(SbF_6)_2$	**L4**	$CHCl_3$ (0.2 M), r.t., 18 ч	54%	13 : 1	52	60
12	$Cu(OTf)_2$	**L2**	$CHCl_3$ (0.2 M), r.t., 18 ч	82%	8 : 1	~ 75[e]	–[e]
13	$Cu(OTf)_2$	**L4**	$CHCl_3$ (0.2 M), r.t., 18 ч	99%	4 : 1	61	40
14[f]	$Cu(OTf)_2$	**L2**	$CHCl_3$ (0.2 M), r.t., 18 ч	85%	8.4 : 1	~ 76[e]	–[e]
15	*$Cu(OTf)_2$*	***L2***	*toluene (0.2 M), r.t., 18 ч*	*84%*	*4.8 : 1*	*~84[e]*	*–[e]*
16	$Cu(OTf)_2$	**L2**	DMSO (0.2 M), r.t., 18 ч	<5%	–	–	–

[a] – 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилпиридин (10 мол%), MS 4Å во всех случаях; [b] – изолированный выход; [c] – определено для 2 мажорных диастереомеров с помощью ^{1}H ЯМР; выход *цис*-**11'** и *транс*-**11'** во всех случаях не превышает 15%; [d] – определено с помощью хиральной ВЭЖХ; [e] – приблизительное значение в связи с перекрыванием пиков с пиками минорных диастереомеров на ВЭЖХ, [f] – из нескольких экспериментов.

При варьировании лиганда **L*** на $Cu(SbF_6)_2$ возникли проблемы с воспроизводимостью результатов, которые были разрешены заменой растворителя на хлороформ (опыты 8-11). Наилучшие результаты по *ee* (74%) и *dr* (10:1) показал «изолейциновый» лиганд **L2** (опыт 9), однако низкий выход в 52% не позволил рассматривать эти условия в качестве оптимальных.

Поэтому было решено вернуться к более эффективному катализатору на основе $Cu(OTf)_2$ и произвести повторный скрининг лиганда **L*** на нем (опыты 12, 13). **L2** опять продемонстрировал наилучшие значения *ee* (75%) и *dr* (8:1), однако выход составлял уже приемлемые 82%. Наконец, на финальном этапе было исследовано влияние растворителя на энантиоселективность реакции между силилнитронатом **9a** и

ДАЦ **10d** с $Cu(OTf)_2$***L2** (опыты 14-16). Наилучшая энантиоселективность была получена для толуола (опыт 15) – ~84% *ee*, однако значение *dr* упало до 5:1.

Подводя итог, можно констатировать, что добавление лиганда к кислоте Льюиса в формальном (3+3)-циклоприсоединении силилнитронатов **9** и ДАЦ **10** способно влиять на диастереоселективность реакции в узких пределах, однако не изменяет качественный диастереомерный состав. Использование хирального лиганда для кинетического расщепления рацемата ДАЦ **10**, в свою очередь, способно обеспечить эффективное наведение хиральности в целевом нитрозоацетале **11**.

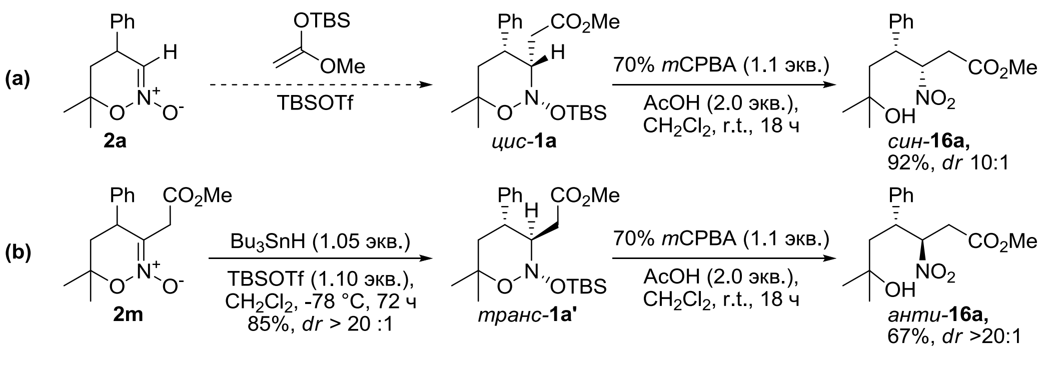
3. Основные превращения 2-силилокси-1,2-оксазинанов

3.1. Окисление 2-силилокси-1,2-оксазинанов

Для нитрозоацеталей типа **1**, образующихся диастереоселективно по реакции нитронатов **2** с углерод-центрированными π-нуклеофилами, имелась необходимость в разработке превращения, протекающего с сохранением имеющихся в молекуле стереоцентров. Удовлетворяющим этому требованию превращением оказалось окисление в нитросоединения **16** под действием *м*-хлорнадбензойной кислоты (*m*CPBA).

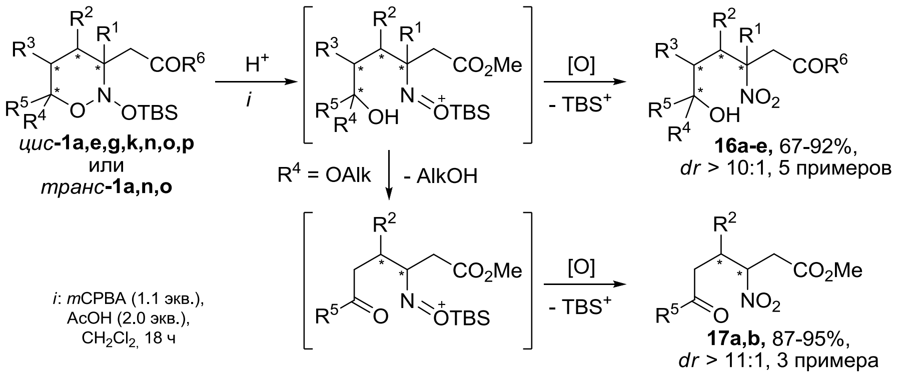
Нами было показано, что нитрозоацеталь *цис*-**1a** (полученный из нитроната **2a**) в найденных условиях окисления может быть селективно переведен в нитросоединение ***син*-16a** с незначительной долей эпимеризации стереоцентра при нитрогруппе (схема 14, **(a)**). Нитрозоацеталь *транс*-**1a’** (полученный по специально разработанной схеме присоединения гидридного нуклеофила с помощью Bu_3SnH), в свою очередь, селективно окислялся в нитросоединение ***анти*-16a** (схема 14, **(b)**).

Схема 14



Найденное превращение было распространено на представительную серию нитрозоацеталей **1** (схема 15). Все они гладко окислялись *m*CPBA с образованием нитросоединений **16** или **17** с выходами 67-95% без существенной эпимеризации стереоцентра при нитрогруппе (8 примеров, *dr* > 10:1). Структура результирующих нитросоединений определялась замещением при атоме С6: если в исходном нитрозоацетале **1** содержался ацетальный центр, в ходе реакции он разрушалсяи образовывались δ-нитро замещенные карбонильные соединения **17**, в противном случае выделенный продукт являлся δ-нитроспиртом **16.** Важно отметить, что образующиеся альдегиды *син*- и *анти*-**17b** (R^5 = H) в условиях реакции не окислялись далее.

Схема 15

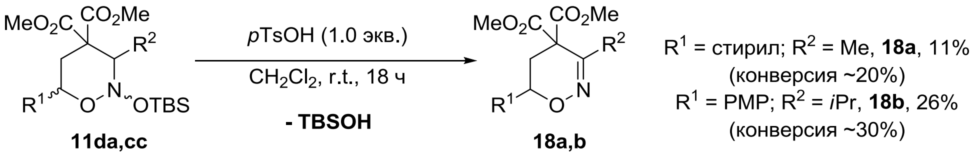


К сожалению, реакция окисления нитрозоацеталей **11** – продуктов формального (3+3)-циклоприсоединения – приводила к сложной смеси продуктов, среди которых целевые нитросоединения **16** обнаружены не были.

3.2. Кислотно-катализируемое элиминирование силанола от 2-силилокси-1,2-оксазинанов

Поскольку нитрозоацетали **11** эффективно не окислялись, а реакция их образования сопровождалась низкой стереоселективностью, для них изучалось элиминирование силанола в кислых условиях. В ходе аналогичной реакции для пятичленных производных происходит потеря информации о двух стереоцентрах, что значительно упрощает диастереомерный состав продуктов.

Схема 16



На модельных соединениях **11da** и **11cc** в стандартных для пятичленных аналогов условиях наблюдалась низкий выход целевых 5,6-дигидро-6*H*-1,2-оксазинов **18a** и **b** (схема 16), который не удалось повысить.

Скрининг кислотных реагентов неожиданно обнаружил, что использование эквивалента TfOH запускает ранее неизвестную реакцию сужения цикла с образованием региоизомерных пирролин-*N*-оксидов **19** и **20** (схема 17, таблица 6). Реакция протекала чрезвычайно быстро (за 15-30 минут) при комнатной температуре и имела общий характер.

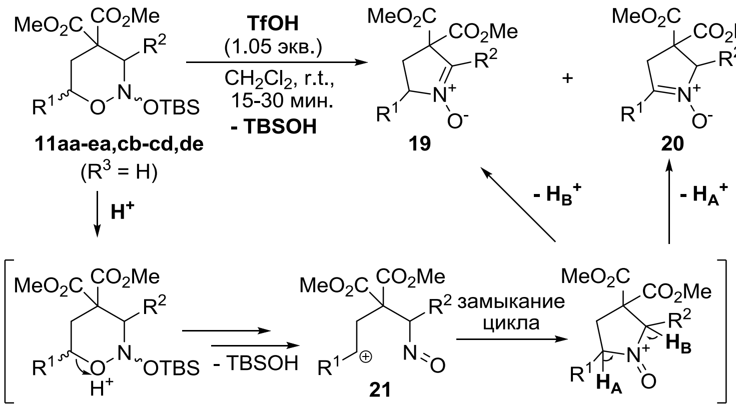


Схема 17. Таблица 6. Сужение цикла в 2-силилокси-1,2-оксазинанах **11**.

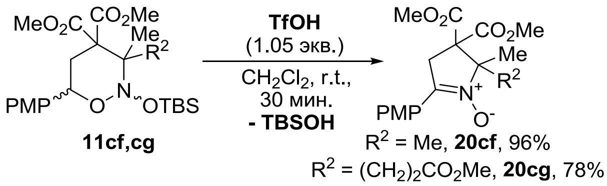
Опыт	Нитрозоацеталь **11**	R^1	R^2	Выход **19**, %[a]	Выход **20**, %[a]	Суммарный выход, % (*rr*)[b]
1	**aa**	Ph	Me	35	–	35 (–)
2	**ba**	*p*Tol	Me	47	20	67 (2.6:1)
3	**ca**	PMP	Me	72	20	92 (3.6:1)
4	**da**	(*E*)-стирил	Me	54	33	87 (1.6:1)
5[c]	**ea**	2-тиенил	Me	54	29	83 (1.9:1)
6	**cb**	PMP	Ph	41	37	78 (1.1:1)
7	**cc**	PMP	*i*Pr	59	32	91 (1.9:1)
8	**cd**	PMP	1-циклогексенил	(16)	(40)	56 (1:2.6)
9	**de**	(*E*)-стирил	CH_2CH_2Ph	(41)	(49)	90 (1:1.2)

[a] – изолированный выход выделенного стереоизомера; если выход указан в скобках – региоизомеры **19** и **20** не разделялись, [b] – *rr* – соотношение региоизомеров **19**/**20**, [c] – две стадии проведены без промежуточного выделения **11ea** (реакционная смесь, полученная после проведения формального (3+3)-циклоприсоединения обрабатывалась TfOH без выделения).

В изучаемой реакции образование смеси побочных продуктов наблюдалось только для 6-фенилзамещенного 1,2-оксазинана **11aa**, тем не менее целевой нитрон **19a** может быть выделен с 35% выходом (опыт 1). Для остальных нитрозоацеталей **11** с более донорными заместителями при атоме C6 наблюдалось образование смеси нитронов **19** и **20** с суммарными выходами 56-91% (опыты 2-9). В большинстве случаев региоизомеры **19** и **20** легко разделялись хроматографически.

Очевидно, на первой стадии обнаруженного процесса происходит протонирование по одному из атомов кислорода нитрозоацетальной функции, что далее сопровождается раскрытием и образованием бензильного катиона **21**, содержащего нитрозогруппу. Катион **21** претерпевает циклизацию с образованием пирролидиновой структуры, которая далее стабилизируется путем выброса протона из одного из двух возможных α-положений с образованием нитронов **19** или **20**.

Схема 18



Если одно из α-положений занято двумя алкильными заместителями, как это реализовано в нитрозоацеталях **11cf** и **11cg,** реакция идет с образованием исключительно одного из региоизомеров – **20** (схема 18). Таким образом удалось селективно получить сопряженные пирролин-*N*-оксиды **20cf,cg** с 78-96% выходом.

ВЫВОДЫ

1. Детально изучено присоединение *n*-нуклеофилов к шестичленным циклическим нитронатам. Показано, что шестичленные циклические нитронаты способны к *C,N*-сочетанию с аминами и силиламинами с образованием 3-амино-2-силилокси-1,2-оксазинанов. Стереоконтроль процесса определяется термодинамическим фактором, что связано с обратимостью процесса, подтвержденной экспериментально.

2. Показано, что шестичленные циклические нитронаты способны к сочетанию с σ-нуклеофилами (на примере силилцианидов), причем эта реакция подчиняется стереохимическим закономерностям, выявленным ранее для π-нуклеофилов.

3. Разработана методология для синтеза целевых 2-силилокси-1,2-оксазинанов на основе новой реакции формального (3+3)-циклоприсоединения между гидролитически нестабильными силилнитронатами и ДАЦ. Предложена формальная схема для этого процесса, исходящая из конфигурационной нежесткости силилнитронатов.

4. Предложено два пути стереоконтроля в формальном (3+3)-циклоприсоединении силилнитронатов с ДАЦ: а) за счет проведения реакции во внутримолекулярном варианте; б) за счет использования хирального лиганда к кислоте Льюиса. Внутримолекулярное взаимодействие силилнитроната с ДАЦ протекает диастереоселективно, в то время, как использование хиральных лигандов

позволяет достичь высокой энантиоселективности, но при этом диастереомерный выход реакции изменяется в узких пределах.

5. Окисление 2-силилокси-1,2-оксазинанов с помощью *м*-хлорнадбензойной кислоты приводит к полифункционализированным нитросоединениям и практически не сопровождается эпимеризацией лабильного стереоцентра при α-углеродном атоме.

6. Найдена неизвестная ранее реакция сужения цикла 1,2-оксазинанов в соответствующие пирролин-*N*-оксиды, сопровождающаяся отщеплением силанола. Это превращение можно рассматривать как часть новой стратегии синтеза циклических нитронов из простейших предшественников – нитросоединений и ДАЦ.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Naumova, A. S. et al. *Stereocontrolled Oxidation of Six-Membered Cyclic O-Silyl Nitroso Acetalswith mCPBA: Umpolung Approach to Functionalized Nitro Compounds* / A. S. Naumova, A. A. Mikhaylov, M. I. Struchkova, Yu. A. Khomutova, V. A. Tartakovsky, S. L. Ioffe // *Eur. J. Org. Chem.* – **2012** – V. 2012 – I. 11 – P. 2219-2224.
2. Mikhaylov, A. A. et al. *Stereoselective Amine Addition to Six-Membered Cyclic Nitronates Promoted by Silyl Triflate* / A. A. Mikhaylov, A. D. Dilman, Yu. A. Khomutova, D. E. Arkhipov, A. A. Korlyukov, S. L. Ioffe // *Eur. J. Org. Chem.* – **2013** – V. 2013 – I. 25 – P. 5670-5677.
3. Naumova, A. S. et al. *Three-step assembly of 4-aminotetrahydropyran-2-ones from isoxazoline-2-oxides* / A. S. Naumova, A. A. Mikhaylov, Yu. A. Khomutova, R. A. Novikov, D. E. Arkhipov, A. A. Korlyukov, S. L. Ioffe // *RSC Adv.* – **2014** – V. 4 – I. 24 – P. 12467-12475.
4. Mikhaylov, A. A. et al. *Novel Formal [3+3] Cycloaddition of Silyl Nitronates with Activated Cyclopropanes and Its Application in the Synthesis of Pyrroline-N-oxides* / A. A. Mikhaylov, R. A. Novikov, Yu. A. Khomutova, D. E. Arkhipov, A. A. Korlyukov, A. A. Tabolin, Yu. V. Tomilov, S. L. Ioffe // *Synlett* – **2014** – V. 25 – I. 16 – P. 2275-2280.
5. Mikhaylov, A. A. et al. *Bu^tMe_2SiOTf-promoted cyanosilylation of six-membered cyclic nitronates with trialkylsilyl cyanides or tert-butyl isocyanide* / A. A. Mikhaylov, Yu. A. Khomutova, D. E. Arkhipov, A. A. Korlyukov, S. L. Ioffe // *Mendeleev Commun.* – **2014** – V. 24 – I. 6 – P. 374-376.

6. Михайлов, А. А. et al. *C,N-сочетание 6-тичленных циклических нитронатов с аминами* / А. А. Михайлов, Ю. А. Хомутова, А. Д. Дильман, С. Л. Иоффе // Сборник тезисов *V Молодежной конференции ИОХ РАН*, Москва – **2012** – С. 42.
7. Михайлов, А. А. et al. *Нитронаты в реакции [3+3]-сочетания с активированными циклопропанами* / А. А. Михайлов, Е. О. Горбачева, А. А. Таболин, Р. А. Новиков, С. Л. Иоффе // Сборник тезисов *Третьей Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений»*, Пятигорск – **2013** – С. 93.
8. Михайлов, А. А. et al. *Окисление циклических нитрозоацеталей с помощью m-CPBA. От новой реакционной способности нитронатов к полифункциональным нитросоединениям* / А. А. Михайлов, А. С. Наумова, Ю. А. Хомутова, С. Л. Иоффе // Сборник тезисов *Третьей всероссийской (с международным участием) научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования»*, ч. 1 – «Органическая химия», Москва – **2014** – С. 72.
9. Mikhaylov, A. A. et al. Silyl nitronates in the novel [3+3]-cycloaddition reaction with donor-acceptor cyclopropanes / A. A. Mikhaylov, R. A. Novikov, D. E. Arkhipov, S. L. Ioffe // Book of abstracts of *International conference "Molecular complexity in Organic chemistry"*, Moscow, Russia – **2014** – P. 103.