

57
УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН

на правах рукописи

СУХОРУКОВ
АЛЕКСЕЙ ЮРЬЕВИЧ



**ВОССТАНОВЛЕНИЕ 5,6-ДИГИДРО-4Н-1,2-ОКСАЗИНОВ,
СОДЕРЖАЩИХ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННУЮ МЕТИЛЕНОВУЮ
ГРУППУ ПРИ С-3. НОВЫЕ СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ НИТРОЭТАНА.**

02.00.03 — Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва, 2009



Работа выполнена в лаборатории химии нитросоединений
Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: Доктор химических наук, профессор
Иоффе Сёма Лейбович

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: Доктор химических наук, профессор
Белоконь Юрий Николаевич

Доктор химических наук
Веселовский Владимир Всеволодович

Ведущая организация: Институт физиологически активных
веществ РАН

Защита состоится 29 сентября 2009 года, в 10 часов на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 по химическим наукам при Институте
органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва,
Ленинский проспект, 47, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической
химии им. Н. Д. Зелинского РАН.

Автореферат разослан 12 августа 2009 г.

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

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 002.222.01 при ИОХ РАН

доктор химических наук

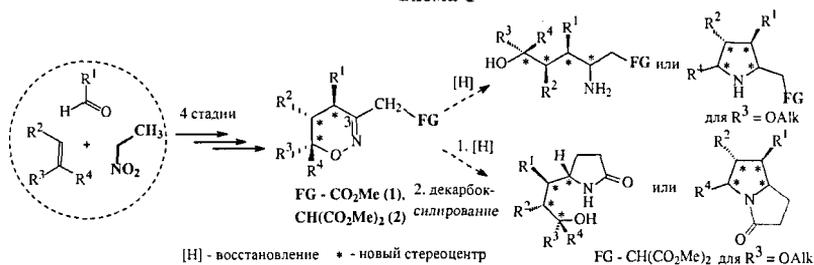


Л. А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Создание новых стереонаправленных подходов к синтезу биологически активных азотсодержащих соединений является актуальной проблемой в современной органической и медицинской химии. Одно из перспективных направлений в этой области основано на использовании диастеремерно чистых шестичленных циклических эфиров оксимов – 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов (ДО). Они являются синтетическими эквивалентами соответствующих 1,4-аминоспиртов и пирролидинов – соединений с хорошо известными фармакофорными свойствами. Однако ограниченная доступность самих ДО, особенно содержащих функционализованные алкильные заместители при атоме С-3, осложняет широкое применение такого подхода.

Схема 1



Недавно в нашей лаборатории предложена простая и удобная схема синтеза диастеремерно чистых ДО **1** и **2**, содержащих при атоме С-3 функционализованную метиленовую группу CH_2FG , исходя из нитроэтана, альдегидов и алкенов (Схема 1). Доступность эфиров оксимов **1** и **2** делает их перспективными интермедиатами для стереонаправленного дизайна ряда сложных полифункционализованных продуктов, имеющих высокую практическую ценность: неприродных β - и γ -аминокислот, замещенных α -пирролидонов и пирролизидинов (Схема 1) – соединений известных своей биологической активностью (например, высокоактивных аналогов антидепрессанта Ролипрам), а также предшественников некоторых алкалоидов.

Вместе с тем, для успешного использования предложенной стратегии в полном синтезе конкретных продуктов необходимо детально изучить пока еще мало проработанную ее заключительную стадию – восстановление дигидрооксазинового цикла в продуктах **1** или **2**. При этом весь комплекс проблем, связанных с хемо- и

200

стереоселективностью процесса восстановления оксимино-фрагмента в присутствии функциональной группы FG, представляется весьма нетривиальным и требует самого подробного изучения.

В соответствии с вышесказанным, главной целью настоящей работы стала разработка регио- и стереоселективных процедур восстановления функционализированных ДО 1 и 2.

Научная новизна диссертации. Изучено восстановление ДО 1 и 2 с помощью каталитических и химических методов. Установлено, что природа выделяемых продуктов зависит от способа восстановления и структуры исходного ДО (главным образом, от типа заместителя при атоме С-6 и от природы группы FG). В результате гидрирования ДО, содержащие алкокси-группу при С-6, превращаются в пирролидины или пирролы, а ДО, такого заместителя не содержащие, дают тетрагидро- или дигидрофураны. При восстановлении ДО 1 и 2 любого типа NaBH_3CN в AcOH образуются тетрагидро-2*H*-1,2-оксазины. Восстановительное сужение цикла ДО в производные фуранов обнаружено впервые.

Впервые подтверждено рядом экспериментов, что каталитическое гидрирование ДО начинается с восстановительного разрыва связи N–O, приводящего к γ -гидроксииминам. Показано, что протонирование атома азота в оксимино-группе ДО способствует изменению порядка каталитического восстановления, приводящему к первоначальному восстановлению связи C=N.

С использованием постадийного восстановления оксимино-фрагмента в ДО 1 и 2 ($\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{AcOH}$ на первой стадии и каталитическое гидрирование на второй) в большинстве случаев решена проблема стереоселективного формирования нового стереоцентра при С-3.

Практическая значимость диссертации. Разработан набор универсальных процедур для хемоселективного восстановления дигидрооксазинов 1 и 2 в различные типы продуктов. На их основе предложены новые методы синтеза замещенных дигидрофуранов, оксаазапиронанонов, 2-аминотетрагидрофуранов, тетрагидро-2*H*-1,2-оксазинов, диастереомерно чистых неприродных β - и γ -аминокислот, а также производных α -пирролидона и пирролизидина – ценных биологически активных продуктов и интермедиатов для направленного синтеза. Реализован стереоселективный синтез высокоактивного аналога антидепрессанта Ролипрам, заметно более эффективный, чем литературная схема.

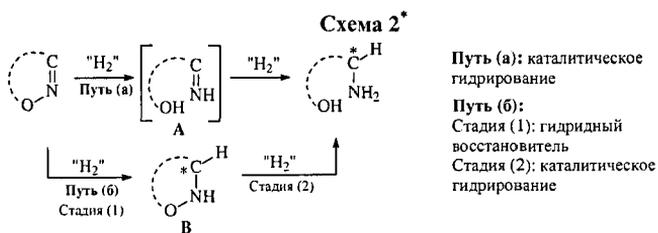
Публикации и апробация работы. По результатам работы опубликовано 9 научных статей. Отдельные части работы докладывались на двух российских и шести международных научных конференциях.

Структура и объем диссертации. Материал диссертации изложен на 199 страницах и включает 102 схемы, 17 таблиц, 10 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список включает 211 наименований. Во введении сформулированы основные предпосылки и цели исследования. Литературный обзор посвящен главным аспектам химии дигидрооксазинов.

Автор выражает глубокую благодарность А. В. Лесиву и д.х.н. А. Д. Дильману за неоценимую научно-консультационную и техническую поддержку, к.х.н. Ю. А. Хомутовой за съемку двумерных спектров ЯМР, к.х.н. О.Л. Елисееву за проведение реакции карбонилирования, а также сотрудникам лаборатории РСА ИНЭОС РАН д.х.н К. А. Лысенко, к.х.н. Ю. В. Нелюбиной и А. О. Борисовой за выполнение рентгено-структурных анализов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Основной процесс, рассматриваемый в диссертации – восстановление оксимино-фрагмента в функционализированных циклических эфирах оксимов **1** и **2**. На Схеме 2 в общем виде представлено восстановление фрагмента C=N–O до амино-группы. Этот процесс следует рассматривать как совокупность двух отдельных реакций – восстановительного расщепления связи N–O и присоединения водорода к двойной связи C=N.



Исчерпывающее восстановление оксимино-фрагмента может быть реализовано двумя способами в зависимости от последовательности этих реакций (пути (а) и (б) на

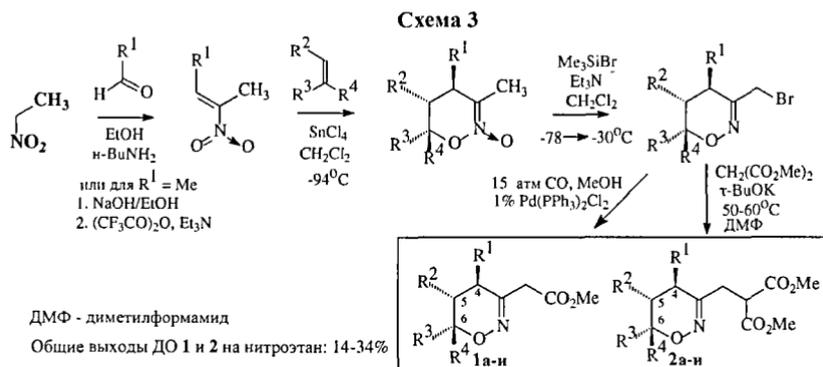
* Здесь и далее в автореферате для нумерации соединений использованы следующие правила. Для отличия различных стереоизомеров используются верхние буквенные индексы (*, ⁶ и т.д.). Интерmediаты в реакциях обозначены заглавными латинскими буквами.

Схеме 2). Путь (а) предполагает восстановление связи N–O на первой стадии с образованием иминов **A** в качестве нестабильных интермедиатов, которые затем восстанавливаются до аминов. Обычно в условиях каталитического гидрирования эта схема реализуется в одну стадию. В ходе реализации пути (б) изначально происходит восстановление двойной связи C=N и только потом связи N–O. Такой процесс обычно проводят двухстадийно с промежуточным выделением гидросиламинов **B**, применяя гидридный восстановитель на стадии (1) и каталитическое гидрирование на стадии (2).

Таким образом, процессы (а) и (б) протекают через разные интермедиаты и в различных условиях, что может отражаться на хемо- и стереоселективности образования выделяемых продуктов. В зависимости от структуры конкретного субстрата либо одна, либо другая схема может оказаться наиболее приемлемой для его восстановления. Поэтому применительно к восстановлению функционализированных ДО **1** и **2** представлялось целесообразным изучить оба подхода и сравнить их по эффективности.

I. Синтез исходных 5,6-дигидро-4H-1,2-оксазинов **1a-и** и **2a-и**

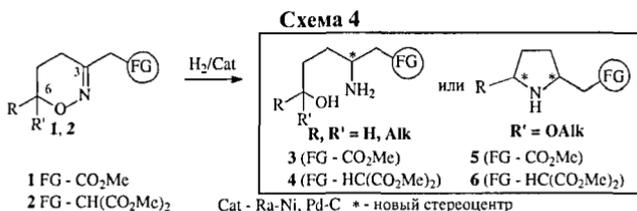
В качестве конкретных объектов исследования была выбрана представительная группа диастеромерно чистых дигидрооксазинов **1a-и** и **2a-и**, несущих разнообразные заместители в положениях C-4, C-5 и C-6 1,2-оксазинового цикла. Исползованный четырехстадийный путь синтеза продуктов **1a-и** и **2a-и** из нитроэтана, альдегидов $R^1C(O)H$ и алкенов $R^2HC=CR^3R^4$ представлен на Схеме 3.



ДО	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ДО	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1a, 2a	Me	H	Me	Me	2д	Ph		-(CH ₂) ₄ -	H
1б, 2б	Ph	H	Me	Me	1е, 2е	4-MeO-C ₆ H ₄ -		-(CH ₂) ₄ -	H
1в, 2в	4-MeO-C ₆ H ₄ -	H	Me	Me	1ж, 2ж	Ph		-(CH ₂) ₃ -	H
1г, 2г	4-Cl-C ₆ H ₄ -	H	Me	Me	1з, 2з	4-MeO-C ₆ H ₄ -	H	OEt	H
1д	4-MeO-C ₆ H ₄ -	H	n-Pr	H	1и, 2и	4-MeO-C ₆ H ₄ -	H	OMe	Me

II. Исследование каталитического гидрирования ДО 1 и 2

Известно (Т. Джилкрест, Г.-У. Райсиг), что исчерпывающее гидрирование шестичленных циклических эфиров оксимов может приводить к двум типам продуктов – 1,4-аминоспиртам (если заместитель при С-6 не является алкокси-группой) или пирролидинам (если заместитель при С-6 – алкокси-группа). Поэтому ожидалось получить 1,4-аминоспирты **3** и **4** из ДО **1а-ж** и **2а-ж** и предшественники гомологов пролинов **5** и **6** из ДО **1з,и** и **2з,и**, несущих алкокси-группу (ОEt или OMe) при С-6 (Схема 4).



Однако для функционализированных дигидрооксазинов **1** и **2** эти направления восстановления оказались не главными. Их гидрирование приводило главным образом к новым типам продуктов, в частности, к производным фуранового ряда (см. ниже). Генерация этих неожиданных продуктов связана с участием функционализованного заместителя CH_2FG в процессе восстановления оксазинового цикла.

II.1. Каталитическое гидрирование ДО **1а-ж**, не содержащих алкоксильного заместителя при С-6, в метаноле

Гидрирование ДО **1а-ж**, не содержащих алкоксильного заместителя при С-6 (R^3 , $\text{R}^4 \neq \text{OAlk}$), в метаноле может приводить к двум типам продуктов – (Z)-енаминам **7а-ж**, находящимся в равновесии с циклическими тетрагидрофурановыми таутомерами **8^aа-ж** и **8^bа-ж**, и 1,4-аминоспиртам **3**. Оптимизированные процедуры (вариация температуры, давления водорода в реакции) для получения этих продуктов и их выходы представлены на Схеме 5 и в Таблице 1.

Таутомерные смеси **7а-ж** ⇌ **8а-ж** получают с хорошими выходами при гидрировании ДО **1а-ж** в относительно мягких условиях на никеле Ранся (Ra-Ni, процедура (a)) или же на палладии на угле (процедура (б)) в метаноле. Наличие таутомерии **7** ⇌ **8** подтверждено изменением соотношения **7/8** в выделяемых продуктах в зависимости от природы растворителя.

Продукты **7** ⇌ **8** возникают в результате селективного гидрирования связи N–O с

последующей 1,3-миграцией активированного протона фрагмента $-\text{CH}_2\text{FG}$ и обратимым присоединением OH -группы по Михаэлю. Отметим, что ранее генерации енаминов, подобных **7**, или 2-аминотetraгидрофуранов, подобных **8**, при гидрировании ДО не наблюдалось. Очевидно, такой ход процесса восстановления связан со стабилизацией енаминового фрагмента благодаря сопряжению с группой FG .

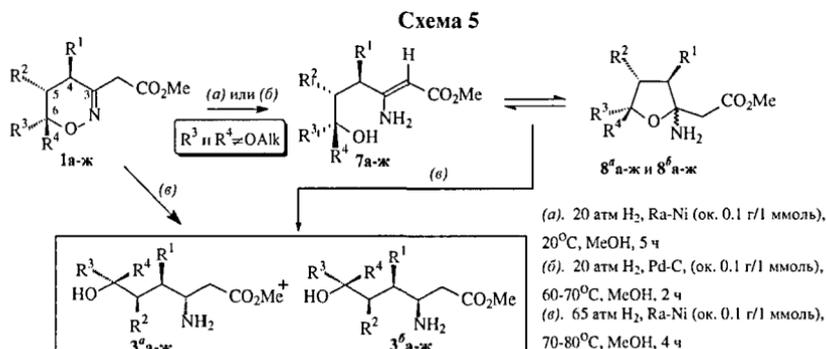


Таблица 1

№ ДО 1	Выход 7+8 из 1 , %		Выход 3 из 1 , %	Соотношение изомеров 3^а : 3^б
	процедура (а)	процедура (б)	процедура (е)	
1 а	62	75	75	1.0 : 1.0
2 б	70	70	83	1.1 : 1.0
3 в	59	81	74	1.0 : 1.0
4 г	84	- ^{а)}	83 ^{б)}	1.0 : 1.0
5 д	77	94	62	1.0 : 1.1
6 е	85	54	53	1.0 : 2.2 ^{б)}
7 ж	84	86	69	1.0 : 1.4 ^{б)}

^{а)} См. Схему 6. ^{б)} Продуктом гидрогенолиза является соль **36**• HCl . ^{в)} Разделены хроматографически.

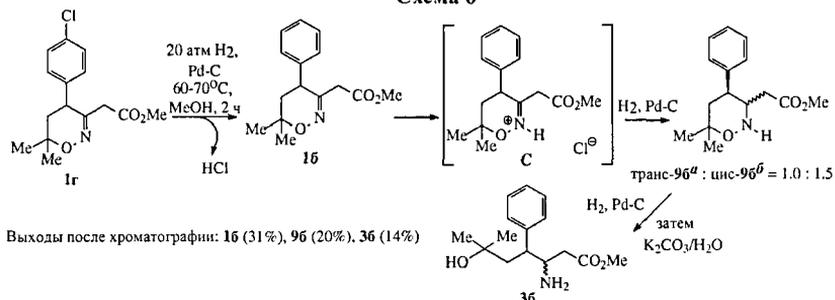
При гидрогенолизе ДО **1а-ж** в более жестких условиях (процедура (е)) 1,4-аминоспирты **3а-ж** образуются как главные продукты. На примере гидрирования енамина **7б** в условиях (е) показано, что результаты каталитического гидрирования оксаинов **1** и енаминов **7** в условиях (е) идентичны. Это свидетельствует об участии енаминов **7** в качестве интермедиатов в процессе превращения **1** в **3** (Схема 5).

Во всех случаях 1,4-аминоспирты **3** были получены в виде смесей диастереомеров **3^а** и **3^б** (Схема 5). Попытки разделить эти смеси на индивидуальные изомеры с помощью колонной хроматографии привели к успеху лишь в двух случаях (смеси **3е^а**/**3е^б** и **3ж^а**/**3ж^б**).

При гидрировании ДО **1г**, где $\text{R}^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, с помощью процедур (б) или (е) атом

хлора в ароматическом кольце не сохраняется. Если при гидрировании над Ra-Ni конечными продуктами являются только солянокислые соли диастереомерных 1,4-аминоспиртов **3б**, то гидрирование над Pd-C приводит к пяти продуктам: ДО **1б**, тетрагидрооксазинам **9б^а** и **9б^б** (соотношение 1.0 : 1.5), а также смеси изомерных аминоспиртов **3б^а** и **3б^б** (соотношение 1.0 : 1.3) (Схема 6).

Схема 6



Вероятно, в этом процессе первоначально происходит восстановительное дегалогенирование, в результате которого выделяется HCl и образуется дигидрооксазин **1б** (Схема 6). После протонирования его атома азота под действием HCl возникает катион **С**. За счет этого меняется порядок восстановления связей в оксимино-группе: сначала восстанавливается связь C=N, а затем уже N-O.

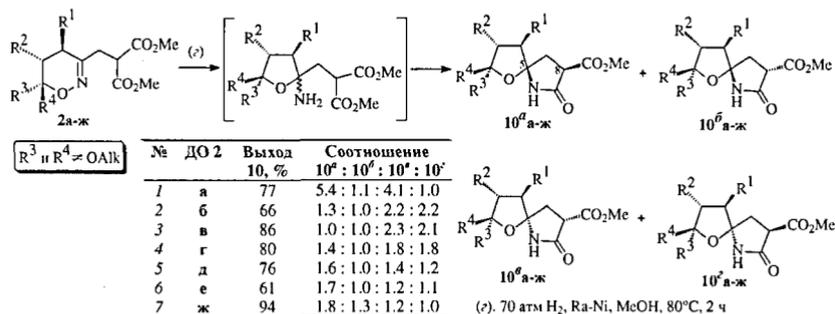
Строение продуктов **3**, **7**–**8** и **9** было подтверждено данными элементного анализа, ЯМР (¹H, ¹³C, DEPT, COSY, HSQC, NOESY) и ИК-спектроскопии. Для определения конфигурации стереоцентров в циклических таутомерных формах **8^а** и **8^б** и геометрии двойной C=C-связи в енаминах **7** привлекались данные двумерной спектроскопии ЯМР NOESY. Относительная конфигурация стереоцентров при атомах C-4 – C-6 исходных ДО **1а-ж** сохраняется в продуктах их восстановления.

II.2 Каталитическое гидрирование ДО **2а-ж**, не содержащих алкоксильный заместитель при C-6, в метаноле: новый подход к синтезу оксаазапиранононов **10**

Образование 2-амино-тетрагидрофуранов **8** и 1,4-аминоспиртов **3** в реакциях гидрирования ДО **1а-ж** позволяло ожидать генерацию подобных продуктов и в случае ДО **2а-ж** с функционализированным заместителем –CH₂CH(CO₂Me)₂ при C-3. Однако, в этом случае 1,4-расположение амино- и сложнотерпеноидной группы в соответствующих 2-амино-тетрагидрофуранах создает возможность для циклизации в соответствующие лактамы. Гидрирование ДО **2а-ж** на никеле Ранея в метаноле приводит к их селективному превращению в спироциклические производные

аминофуранов – оксазаспирионаноны **10а-ж** (Схема 7). В этом случае происходит вовлечение группы FG в процесс гидрирования оксазинового цикла.

Схема 7

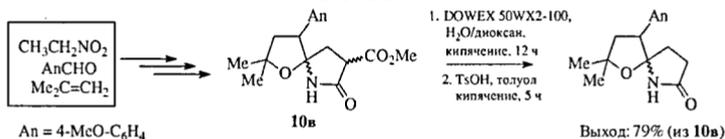


Спирионаноны **10а-ж** образуются в виде смесей четырех диастереомеров (**10^{a-d}**), отличающихся конфигурацией стереоцентров при атомах С-5 и С-8 (Схема 7). Таким образом, обе циклизации, приводящие к образованию как тетрагидрофуранового, так и пирролидинового цикла проходят нестереоселективно. Как правило, методом колоночной хроматографии диастереомерные смеси можно разделить на пары изомеров **10^a/10^b** и **10^c/10^d**, соответственно. Однако эти пары не удалось хроматографически разделить на индивидуальные диастереомеры, хотя некоторые из диастереомеров удалось выделить из соответствующих смесей кристаллизацией.

Структура продуктов **10а-ж** подтверждена данными элементного анализа, ЯМР-спектроскопии (¹H, ¹³C, DEPT, COSY, HSQC, NOESY) и рентгено-структурного анализа (для изомера **106^e**). Пространственные позиции протонов и заместителей в каждом из стереоизомеров **10^{a-d}** были определены с привлечением методик NOESY. Правильность сделанных отнесений подтверждена совпадением конфигурации изомера **106^e**, определенной методами ЯМР и PCA.

Обнаруженная необычная восстановительная трансформация дигидрооксазинов **2** в продукты **10** открывает новый путь к 1-окса-6-азаспиро-[4.4]нонан-7-онам, использовавшимся ранее в качестве интермедиатов в полных синтесах алкалоидов, в частности (±)-изостемонамида и кефалотоксина.

Схема 8



Как показано на примере спирана **10в**, продукты **10** могут быть легко переведены в оксазаспирионаноны, содержащие “незамещенный” пирролидоновый цикл (Схема 8). Известные ранее подходы к синтезу подобных спирононанонов выглядят менее привлекательно из-за большего числа стадий и более низких выходов целевых продуктов.

II.3 Каталитическое гидрирование ДО **1** и **2**, не содержащих алкоксильного заместителя при С-6, в уксусной кислоте

Характер гидрогенолиза ДО **1** и **2** зависит от природы растворителя. Так, при гидрировании вышеупомянутых ДО ($R^3, R^4 \neq \text{OAlk}$) в АсОН было обнаружено их необычное превращение в дигидрофураны **11** и 2-алкилиден-тетрагидрофураны **12**. (Схема 9). Поскольку эта реакция представляет интерес как совершенно новый метод синтеза полизамещенных дигидрофуранов, мы изучили ее более подробно (Таблица 2).

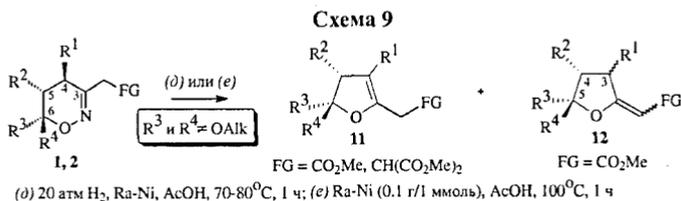


Таблица 2

№ ДО	Выход 11 , %	Выход 12 , %
1 2а	— ^{а), б)}	—
2 2б	81 ^{б)} 42 ^{в)}	—
3 2в	60 ^{б)}	—
4 2г	56 ^{б)}	—
5 2д	38 ^{б)}	—
6 2е	18 ^{б)} 30 ^{в)}	—
7 2ж	15 ^{б)} 32 ^{в)}	—
8 1б	41 ^{б)}	37 ^{б), г)}
9 1е	— ^{б)}	82 ^{б), д)}

^{а)} Смесь неидентифицированных продуктов.

^{б)} Процедура (δ) . ^{в)} Процедура (ϵ) . ^{г)} E/Z = 1 : 2. ^{д)} 3,4-транс-(E)-**12е**/3,4-транс-(Z)-**12е**/3,4-цис-(E)-**12е** = 8 : 5 : 1.

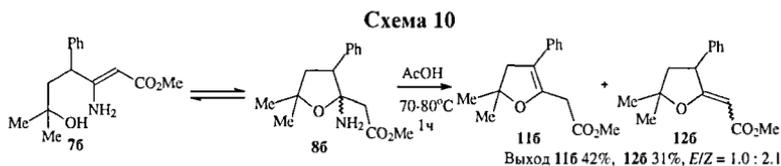
Малонаты **2б-ж** с арильным заместителем при С-4 при гидрировании в АсОН над Ra-Ni (процедура (δ)) или при простом нагревании в АсОН с этим катализатором (процедура (ϵ)) дают дигидрофураны **11** с выходами от умеренных до хороших (Таблица 2, № 2-7).

В случае ДО **1б,е** ($\text{FG} = \text{CO}_2\text{Me}$) в результате гидрирования могут получаться два региоизомера – дигидрофураны **11** и алкилиден-тетрагидрофураны **12** с экзоциклическим расположением С=С-двойной связи. В продуктах

12 теряется относительная конфигурация стереоцентра при атоме С-4 исходного ДО.

Вероятно, образование дигидрофуранов **11** в реакции гидрогенолиза ДО **1** и **2** протекает через первоначальное расщепление связи N–O с образованием после

рециклизации 2-аминотетрагидрофуранов **8**. Затем происходит элиминирование аммиака под действием AcOH. Участие 2-аминотетрагидрофуранов **8** в качестве интермедиатов подтверждается специальным экспериментом, приведенным на Схеме 10 (ср. с экспериментом № 8 в Таблице 2).



Строение, относительная конфигурация стереоцентров и геометрия двойной C=C связи в продуктах **11**, **126,e** подтверждены данными ЯМР-спектроскопии (^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, HSQC, NOESY), элементного анализа, масс-спектрометрии и ИК-спектроскопии. Структура продукта 3,4-транс-(*E*)-**12e** доказана методом РСА.

Рассмотренные выше превращения ДО **1,2a-ж** в условиях каталитического гидрирования впервые обнаружили возможность восстановительного сужения дигидро-1,2-оксазинового цикла в фурановый. Этот процесс открывает очевидные перспективы использования ДО в синтезе функционализированных пятичленных гетероциклов.

II.4 Каталитическое гидрирование ДО **1** и **2**, несущих алкоксильный заместитель при атоме С-6

Гидрирование ДО, содержащих алкоксильный заместитель при С-6, существенным образом отличается от этого процесса для ДО, не имеющих такого заместителя. В частности, известно, что 6-алокси-замещенные ДО претерпевают при гидрировании восстановительное сужение цикла до соответствующих пирролидинов. В этом превращении не только возникает новый стереоцентр при атоме С-2 пирролидинового цикла, но и может нарушаться первоначальная конфигурация стереоцентра при атоме С-6 исходного ДО.

Основными продуктами гидрирования ДО **1з** и **1и** на никеле Раней являются эфиры замещенных гомопрوليнов **5з** и **5и** в виде неразделяемых смесей диастереомеров, охарактеризованные как соответствующие N-Вос производные (Схема 11, Таблица 3). Побочными продуктами в этих реакциях являются, соответственно, пирролидины **13з** и **14и** с экзоциклической двойной связью (о путях их возникновения см. Схему 13). Продукт **14и** может быть независимо прогидрирован в соответствующий пирролидин **5и** (выход: 89 %, метод (*ж*); 58 %, метод (*з*)).

Схема 11

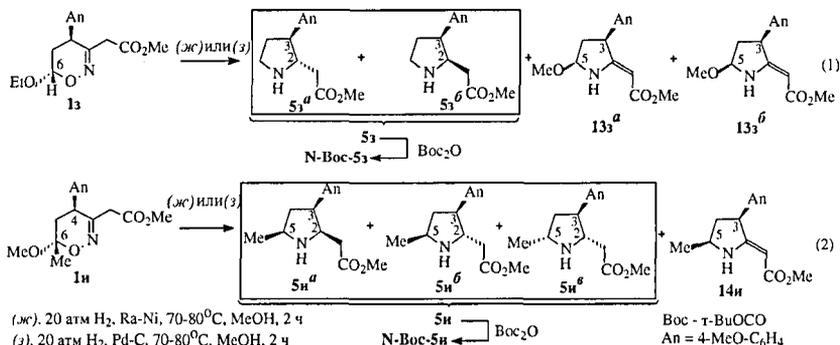


Таблица 3

№	ДО	Метод	Пирролидин 5 (выход, %)	Изомерный состав	Второй продукт (выход, %)	Изомерный состав
1	13	(ж)	53 (87)	53 ^a : 53 ^б = 2.5 : 1.	133 (11)	133 ^a : 133 ^б = 3 : 1
2	13	(з)	—	—	133 (53)	133 ^a : 133 ^б = 4 : 1
3	1n	(ж)	5n (52)	5n ^a : 5n ^б : 5n ^в = 8.5 : 3.3 : 1	14n (28)	только 3,5-шис
4	1n	(з)	5n (51)	5n ^a : 5n ^б = 1 : 3.7.	14n (31)	только 3,5-шис

Замена Ra-Ni на Pd-C вела к повышению содержания пирролинов **13з** и **14н** в продуктах гидронолиза. Кроме того, при гидрировании ДО **1н** на Pd-C увеличивалась стереоизбирательность образования пирролидина **5н** – из четырех возможных изомеров были выделены только два с заметным преобладанием **5н^б**. Таким образом, в результирующем пирролидине **5н** полностью сохранялось cis-расположение метильной и анизильной групп, т.е. относительная конфигурация стереоцентров при атомах C-4 и C-6 исходного оксазина. В то же время, образование нового стереоцентра при атоме C-2 происходит неселективно.

Каталитическое гидрирование ДО **2з** (Схема 12, Таблица 4) в общем случае может приводить к трем типам продуктов: целевому пирролидину **6з** (в виде N-Вос-6з), оксазаспиронанону **10з** и пирролу **15з**. Соотношение этих продуктов варьируется в зависимости от условий процесса (Таблица 4). Наиболее оптимальной процедурой для получения целевого производного N-Вос-6з является барботирование водорода через раствор исходных реактантов в MeOH в присутствии большого избытка никеля Раней (см. опыт № 3 в Таблице 4). Продукт N-Вос-10з получен с весьма неплохой стереоселективностью (>5 : 1 в пользу 2,3-транс-N-Вос-10з^a).

Схема 12

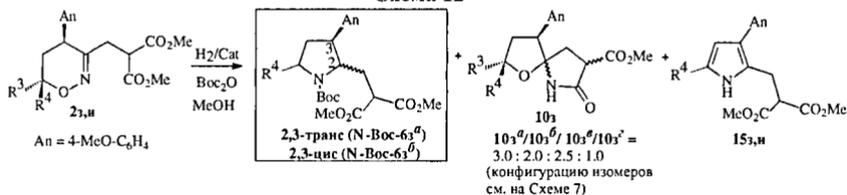


Таблица 4

№	ДО 2	Условия гидрирования	R ³	R ⁴	Выходы продуктов, %		
					N-Вос-6	10	15
1	з	20 атм H ₂ , Ra-Ni, 70-80°C, 2 ч	OEt	H	42 ^{a)}	35	—
2	з	45 атм H ₂ , Ra-Ni, 70-80°C, 2 ч	OEt	H	33 ^{a)}	41	—
3	з	1 атм H ₂ , Ra-Ni (изб.), 20°C, 3 ч	OEt	H	54 ^{a)}	27	—
4	з	20 атм H ₂ , Pd-C, 70-80°C, 2 ч	OEt	H	34 ^{b)}	<5	21 ^{b)}
5	и	20 атм H ₂ , Ra-Ni, 70-80°C, 2 ч	OMe	Me	—	—	59
6	и	1 атм H ₂ , Ra-Ni (изб.), 20°C, 3 ч	OMe	Me	—	—	55
7	и	100 атм H ₂ , Ra-Ni, 80°C, 6 ч	OMe	Me	—	—	81
8	и	20 атм H ₂ , Pd-C, 70-80°C, 2 ч	OMe	Me	—	—	15 ^{г)}

^{a)} N-Вос-63^a : N-Вос-63^b = 5.7 : 1. ^{b)} N-Вос-63^a : N-Вос-63^b = 5.1 : 1.0. ^{в)} Охарактеризован данными ¹H и ¹³C ЯМР в смеси с ДО 2з (17%) и продуктом N-Вос-6з. ^{г)} Конверсия ДО: 44%.

В отличие от ДО 1з, и 2з каталитическое гидрирование ДО 2и не позволяет синтезировать соответствующий пирролидин N-Вос-6и. Независимо от условий гидрирования и типа катализатора, в этом случае был выделен только нестабильный пиррол 15и (Таблица 4, опыты № 5-8).

II.5 Механистическая модель каталитического гидрирования ДО 1 и 2 с функционализированной метиленовой группой при C-3

Нами предложена механистическая модель каталитического гидрирования ДО, полностью объясняющая как известные ранее факты, так и данные, полученные в ходе настоящей работы (Схема 13). Согласно этой схеме, каталитическое гидрирование ДО 1 и 2 начинается с разрыва эндоциклической связи N-O (Схема 13, стадия (1)) и образования иминов А. Подобный взгляд на восстановление шестичленных циклических эфиров оксимов уже высказывался (Т. Джилкрист, Г.-У. Райссиг), однако никаких фактов, подтверждающих генерацию А не приводилось. Нам удалось выделить стабильные таутомеры иминов А – смеси 7 \rightleftharpoons 8 – при гидрировании дигидрооксазонилацетатов 1. Очевидно, образование таутомеров 7 вызвано поляризацией связей C-N метиленового фрагмента при атоме C-3 под влиянием соседних электроотрицательных MeO₂C- и имино-групп в А.

Все другие продукты гидрирования ДО 1 и 2 возникают в результате

трансформаций иминов **A** или их таутомерных форм (**7** и **8**). Трансформации имино-фрагмента (восстановление или циклизации) определяется конкретными условиями процесса и структурой исходного ДО. В первую очередь характер превращения имино-фрагмента определяется наличием (или отсутствием) алкоксильного заместителя при атоме С-6 исходных ДО **1** или **2** (см. Схему 13, пути 1, 2 и 2'). При отсутствии алкоксильного заместителя, возникающие на первой стадии имины **A** как правило не восстанавливаются, а циклизуются в 2-аминотетрагидрофураны (интермедиаты **8**, путь 1). Если же $R^3 = OAlk$, то элиминируется молекула R^3N и имины циклизуются по карбонильной группе, давая производные пиррола (интермедиаты **E**, путь 2).

Дальнейшие превращения продуктов циклизации иминов **A** зависят от природы заместителя FG и условий процесса гидрирования (температура, давление водорода, растворитель). При гидрировании ДО **1a-ж** ($FG = CO_2Me$) в метаноле в жестких условиях результирующие смеси **7** ↔ **8** восстанавливаются до 1,4-аминоспиртов **3**. Для оксазинов **2a-ж** ($FG = CH(CO_2Me)_2$) промежуточные 2-аминотетрагидрофураны **8** претерпевают циклизацию с участием MeO_2C -группы, давая оксазаспиринонаны **10**. При гидрировании в $AcOH$ 2-аминотетрагидрофураны отщепляют аммиак, давая производные дигидрофуранов **11** и 2-алкилиден-тетрагидрофураны **12**.

Пирролины **E**, возникающие при гидрогенолизе 6-алокси-замещенных ДО **1z**, и **2z**, и, в зависимости от структуры исходного ДО, могут последовательно восстанавливаться в пирролидины **5** или **6** или же дегидратироваться в пирролы **15**. Генерация 2-алкилиден-пирролидинов **13** и **14** в реакциях гидрогенолиза оксазинилацетатов **1z**, и объясняется участием в процессе интермедиатов **F**, которые получают в результате миграции двойной связи в интермедиатах **A**, **D** или **E** и элиминирования воды. Интермедиаты **F** либо гидрируются по $C=N$ связи (в продукт **14и**), либо присоединяют метанол, давая 2-алкилиден-пирролидины **13**.

Таким образом, гетерогенное каталитическое гидрирование позволяет восстанавливать ДО **1a-и** и **2a-и** в целый ряд полизамещенных гетероциклических продуктов: 2-аминотетрагидрофураны **8** (в равновесии с енаминами **7**), оксазаспиринонаны **10**, дигидрофураны **11** и их изомеры **12**, а также в пирролы **15**. Общей чертой этих процессов является то, что гидрированию подвергается только связь $N-O$, в то время как связь $C=N$ оксимино-фрагмента формально не

восстанавливается, а вступает в различные циклизации и 1,3-протонные сдвиги.

В то же время, получение предшественников целевых аминокислот (1,4-аминоспиртов **3**, **4** и пирролидинов **5** и **6**) путем каталитического гидрирования ДО **1a-н** и **2a-н** оказалось затруднительным. Если ДО **1** (FG = CO₂Me) в принципе переходили в целевые эфиры β-аминокислот **3** и **5**, правда, образующиеся в виде трудноразделяемых смесей изомеров, то ДО **2** в результате гидрирования давали совсем иные продукты.

III. Ступенчатое восстановление 5,6-дигидро-4H-1,2-оксазинов **1** и **2**

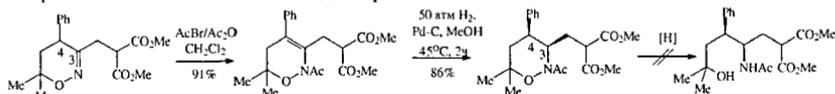
Анализ Схемы 13 показывает, что основная причина затруднений в синтезе продуктов исчерпывающего восстановления оксимино-групп в ДО **1** и **2** в рамках процедуры каталитического гидрирования состоит в том, что имины **A**, возникающие после восстановления связи N–O не гидрируются дальше, а вступают в более быстрые процессы циклизации в том числе и с участием группы FG. Логично предположить, что при использовании двустадийной схемы восстановления оксимино-фрагмента с первоначальным восстановлением связи C=N (Схема 2, путь (б)), т.е. вообще исключив образование иминных интермедиатов **A**, можно направить процесс в сторону целевых предшественников неприродных аминокислот.*

III.1 Восстановление ДО **1** и **2** в тетрагидро-2H-1,2-оксазины **9** и **16** цианоборогидридом натрия в уксусной кислоте

Для восстановления двойной связи C=N в дигидрооксазинах **1** и **2** был использован известный метод (Г.-У. Райссиг), включающий обработку ДО избытком NaBH₃CN в AcOH (Таблица 5, Схема 14).

Независимо от природы заместителя при C-6 восстановление исходных оксазинов **1** или **2** с высокими выходами приводит к тетрагидро-2H-1,2-оксазинам **9** и **16**, соответственно. Особенно ценно, что в этой реакции новый стереоцентр при C-3 в большинстве примеров формируется стереоселективно, т.е. большинство продуктов **9** и **16** могут быть выделены в виде диастереомера с 3,4-транс-конфигурацией заместителей (см. данные в Таблице 5). В тех случаях, когда в

* Возможен и другой трехстадийный путь восстановления оксимино-группы в ДО, связанный с переносом связи в положение 3,4 дигидрооксазинового цикла:



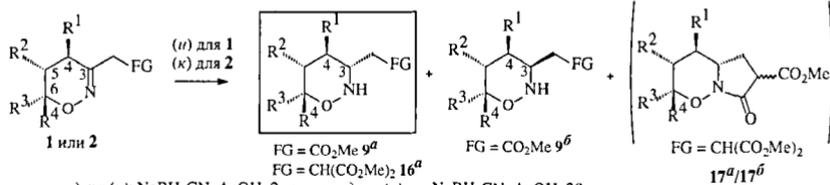
Первые две стадии удалось осуществить гладко и стереоселективно. Однако все попытки восстановительного расщепления связи N–O оказались безуспешными.

Таблица 5

№	Исходный оксазин	FG	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Процедура	Продукт (выход, %)	Соотношение 3,4-транс (^a) и 3,4-цис изомеров (^b)
1	1а	CO ₂ Me	Me	H	Me	Me	(и)	9а (78)	только 9а ^a
2	1б	CO ₂ Me	Ph	H	Me	Me	(и)	9б (91)	только 9б ^a
3	1в	CO ₂ Me	4-MeO-C ₆ H ₄	H	Me	Me	(и)	9в (81)	только 9в ^a
4	1г	CO ₂ Me	4-Cl-C ₆ H ₄	H	Me	Me	(и)	9г (90)	только 9г ^a
5	1д	CO ₂ Me	4-MeO-C ₆ H ₄	H	н-Pr	H	(и)	9д (84)	9д ^a : 9д ^b = 1 : 3.4 ^{a)}
6	1е	CO ₂ Me	4-MeO-C ₆ H ₄		-(CH ₂) ₄ -	H	(и)	9е (71)	только 9е ^a
7	1ж	CO ₂ Me	Ph		-(CH ₂) ₃ -	H	(и)	9ж (88)	9ж ^a : 9ж ^b = 1 : 1.2 ^{a)}
8	1з	CO ₂ Me	4-MeO-C ₆ H ₄	H	OEt	H	(и)	9з (99)	только 9з ^a
9	1и	CO ₂ Me	4-MeO-C ₆ H ₄	H	OMe	Me	(и)	9и (67)	только 9и ^a
10	2а	CH(CO ₂ Me) ₂	Me	H	Me	Me	(к)	16а (82)	только 16а ^a
11	2б	CH(CO ₂ Me) ₂	Ph	H	Me	Me	(к)	16б (76)	только 16б ^a
12	2в	CH(CO ₂ Me) ₂	4-MeO-C ₆ H ₄	H	Me	Me	(к)	16в (83)	только 16в ^a
13	2г	CH(CO ₂ Me) ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	H	Me	Me	(к)	16г (70)	только 16г ^a
14	2е	CH(CO ₂ Me) ₂	4-MeO-C ₆ H ₄		-(CH ₂) ₄ -	H	(к)	16е (47 ^{b)})	только 16е ^a
15	2з	CH(CO ₂ Me) ₂	4-MeO-C ₆ H ₄	H	OEt	H	(и)	16з (82)	только 16з ^a
16	2и	CH(CO ₂ Me) ₂	4-MeO-C ₆ H ₄	H	OMe	Me	(и)	16и (81)	только 16и ^a

^{a)} Диастереомеры разделены методом колоночной хроматографии. ^{b)} На прореагировавший 2е при 56%-ой конверсии.

Схема 14



процедура (и): NaBH_3CN , AcOH , 2 ч; процедура (к): NaBH_3CN , AcOH , 20 мин

результате восстановления генерировались смеси изомеров, они легко разделялись с помощью колоночной хроматографии.

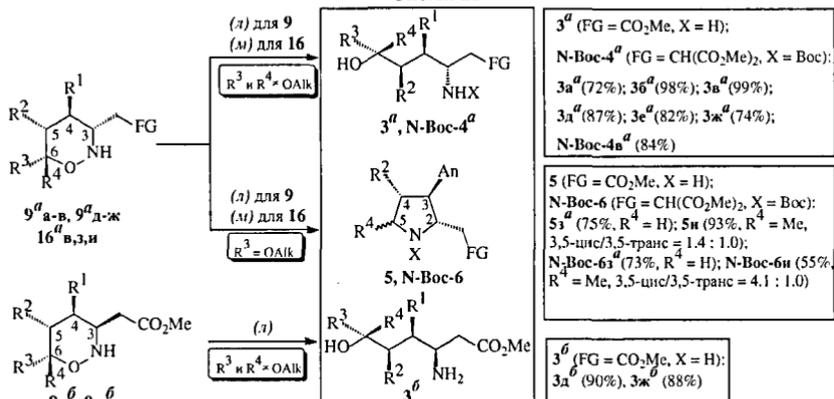
Единственным осложнением процедуры оказалась частичная циклизация тетрагидрооксазинов **16а-г,е** ($\text{FG} = \text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$) в бициклы **17** в условиях восстановления. Однако этот побочный процесс удалось нивелировать путем снижения времени реакции для оксазинов **2а-г,е** до 20 минут, т.е. до почти полной конверсии исходных ДО. В этих условиях количество продуктов циклизации **17** еще незначительно.

Принимая, что тетрагидрооксазины существуют в конформации кресла, были определены относительная конфигурация заместителей и позиции протонов при атомах С-3 и С-4 с использованием Карплюсовской зависимости для вицинальных КССВ $^3J_{\text{H},\text{H}}$. (Относительное расположение заместителей при С-4 – С-6 в ходе восстановления исходных ДО **1** и **2** не меняется.)

III.2 Восстановление тетрагидро-2H-1,2-оксазинов **9** и **16**

Для трансформации тетрагидрооксазинов **9** и **16** в непосредственные предшественники неприродных аминокислот **3**, **4** и **5**, **6** требовалось селективно восстановить в них связь N–O (Схема 15). Эта операция успешно осуществлялась путем каталитического гидрирования вышеназванных субстратов на никеле Ранея (40 атм H_2 , MeOH , 20°C , 3 ч). В этих условиях природа возникающего предшественника аминокислоты определяется структурой исходного тетрагидро-2H-1,2-оксазина. Продукты **9^{а-ж}**, **9д^б**, **9ж^б** и **16в^а**, не содержащие алкоксильный заместитель при С-6 ($\text{R}^3, \text{R}^4 \neq \text{OAlk}$), переходят в диастеремерно чистые производные ациклических аминокислот **3^{а-в,д-ж}**, **3д^б**, **3ж^б** и **N-Вос-4в^а**, соответственно. 6-Алкокси-замещенные тетрагидрооксазины **9^{з,и}** и **16^{з,и}** ($\text{R}^3 = \text{OAlk}$) претерпевают при гидрировании восстановительное сужение цикла до соответствующих пирролидинов. Как показывают примеры продуктов **5и** и **N-Вос-6и**, при этом теряется относительная конфигурация стереоцентра при С-6 исходного ДО.

Схема 15



(л), 40 атм H₂, Ra-Ni, MeOH, 20°C, 3 ч. (м), 40 атм H₂, Ra-Ni, Boc₂O, MeOH, 20°C, 3 ч

При гидрировании тетрагидрооксазинов с FG = CH(CO₂Me)₂ в реакцию дополнительно вводится избыток Boc₂O (процедура (м)), необходимый для перехвата результирующих аминов 4 и 6 с целью предотвращения их внутримолекулярной циклизации в соответствующие лактамы (подробнее см. далее).

В целом, ступенчатое восстановление ДО 1 и 2 до предшественников неприродных аминокислот 3 – 6 представляется более предпочтительным, чем их прямое каталитическое гидрирование (раздел II) ввиду лучшей стереоселективности и больших выходов целевых продуктов.

III.3 Трансформация продуктов 3 – 6 в диастеремерно чистые неприродные β- и γ-аминокислоты

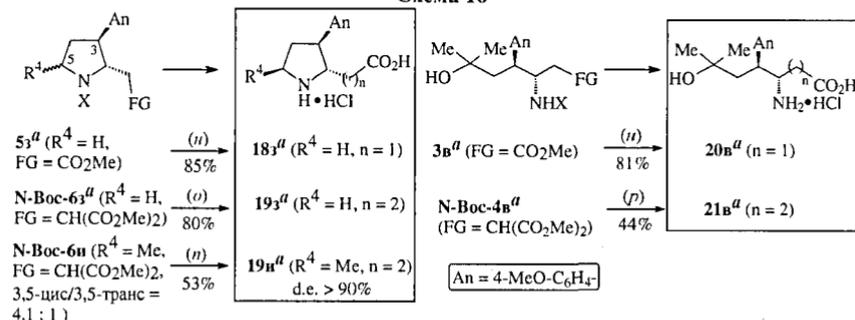
Продукты 3 – 6 являются непосредственными предшественниками четырех типов ранее не описанных неприродных аминокислот (аминокислоты 18 – 21, Схема 16). Нами разработаны процедуры для трансформации продуктов 3, N-Boc-4, 5, N-Boc-6 в соответствующие диастеремерно чистые аминокислоты, выделяемые в виде солянокислых солей.

Для эфиров β-аминокислот 3 и 5 процедура состоит в обычном щелочном гидролизе MeO₂C-группы с последующим подкислением результирующей смеси (Схема 16, метод (н)).

Трансформация производных N-Boc-4 и N-Boc-6 (FG = CH(CO₂Me)₂) в соответствующие γ-аминокислоты 21 и 19, соответственно, представляет собой более сложную задачу, требующую последовательного снятия защитных групп и “моно-

декарбоксилирования” фрагмента $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})_2$ (Схема 16, методы *(o-p)*). Важно отметить, что из смеси диастереомеров **N-Вос-6и** после этих операций и кристаллизации можно выделить солянокислую соль практически индивидуального диастереомера аминокислоты **19и^a**.

Схема 16



(*n*) KOH/H₂O, 20°C, 1 ч, затем HCl/H₂O. (*o*) HCl, H₂O-MeOH, кипячение. (*n*) 1. HCl, H₂O-MeOH, 20°C; 2. DOWEX-50WX2-100, кипячение; 3. кристаллизация. (*p*) 1. KOH, диоксан-H₂O; 2. PhMe, кипячение; 3. CH₂Cl₂, CF₃CO₂H, 0°C; 4. 10% HCl-H₂O

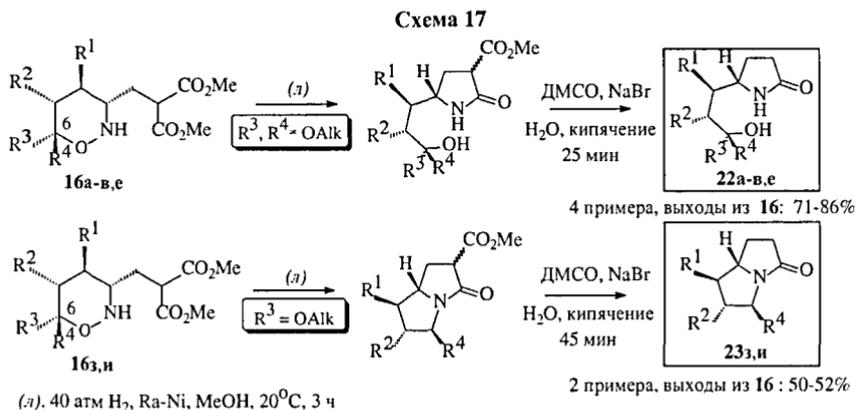
Изложенная здесь схема может быть использована для получения энантимерно чистых аминокислот, исходя из хиральных алкенов, получаемых синтетически или из природных источников. Кроме того, доступность шестичленных циклических нитронатов с хиральными алкоксильными заместителями при C-6 (R^3 или $R^4 = \text{OR}^*$) открывает путь к хиральным гомологам пролинов типа **18** и **19**.

III.4 Синтез замещенных 5-(3-гидроксипропил)-2-пирролидонов и пирролизидинов из тетрагидро-2H-1,2-оксазинов 16

Тетрагидро-2H-1,2-оксазины **16** могут также служить предшественниками весьма интересной группы гетероциклов – замещенных 5-(3-гидроксипропил)-2-пирролидонов **22** и пирролизидинов **23** (Схема 17). Продукты этого типа известны как интермедиаты в полном синтезе пирролизидиновых алкалоидов (например, псевдогелиотридана, изоретронеканола, платинещина) и некоторых биологически активных соединений (например, высокоселективных EP₄ антагонистов). Многие гетероциклы типа **22** и **23** сами обладают высокой биологической активностью.

На Схеме 17 представлена трансформация тетрагидрооксазинов **16** в диастеремерно чистые продукты **22** и **23**. Она включает каталитическое гидрирование связи N–O в производных **16**, сопровождающееся замыканием α-пирролидинового

цикла, и последующее декарбоксилирование результирующих продуктов при кипячении во влажном ДМСО в присутствии NaBr. Целевые продукты выделяются в виде индивидуальных диастереомеров с выходами от умеренных до хороших.



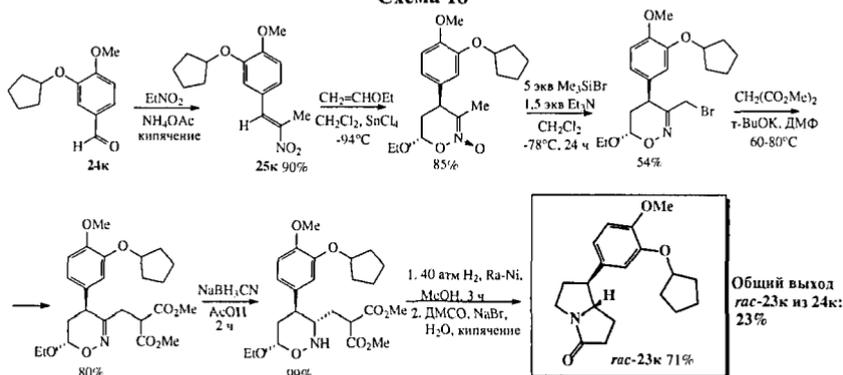
В литературе известны синтезы производных пирролидина из ДО, однако оригинальность изложенного здесь подхода заключается в том, что для замыкания пирролидинового цикла используется внутримолекулярная циклизация с участием amino-группы и одной из двух MeO₂C-групп фрагмента FG.

III.5 Полный синтез из нитроэтана пирролизидинона *rac*-23к – высокоэффективного аналога антидепрессанта Ролипрам

Рассмотренный выше способ синтеза замещенных пирролизидинонов **23** из нитроэтана может быть успешно использован для получения продуктов с известной биологической активностью. Это продемонстрировано на примере стереоселективного синтеза рацемического пирролизидинона **23к** (Схема 18) исходя из нитроэтана, этилвинилового эфира и альдегида **24к**, получаемого из изованилина. В литературе (*J. Med. Chem.*, 1995, 38, 4848) для *rac*-**23к** отмечалась активность как цАМФ-специфичного ингибитора фосфодиэстеразы (ФДЭ IV), в 4 раза превышающая активность штатного антидепрессанта Ролипрам.

Целевой диастереомерно чистый пирролизидинон *rac*-**23к** получен в 6 стадий с общим выходом 23%. Литературный синтез *rac*-**23к** из альдегида **24к** также достаточно эффективен по выходу целевого продукта (6 стадий, 16.9%), однако он является нестереоселективным и требует разделения конечной смеси диастереомеров (соотношение около 2 : 1 в пользу целевого изомера).

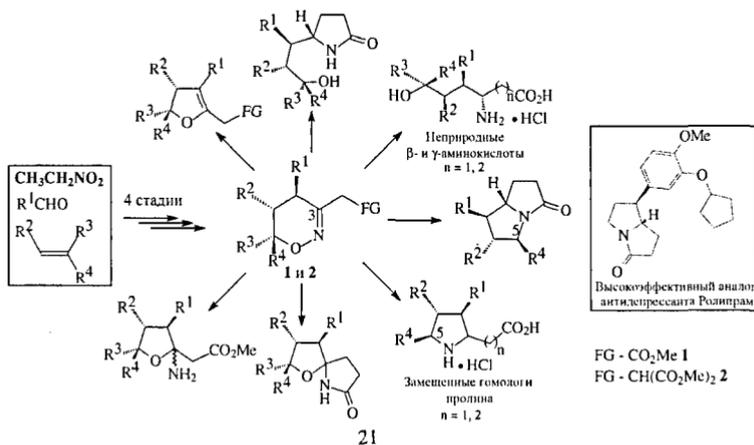
Схема 18



Предложенная схема синтеза **23к** может быть реализована и в асимметрическом варианте за счет введения хиральной вспомогательной группы к атому С-6 оксаинового цикла на стадии [4+2] циклоприсоединения нитроалкена **25к** к хиральному винилловому эфиру.

Таким образом, в диссертационной работе предложен и реализован новый подход к синтезу широкого круга полифункционализированных продуктов (неприродных β- и γ-аминокислот, 5-(3-гидроксипропил)-2-пирролидонов и пирролизидинов, оксаазаспиронанонов, функционализированных тетрагидро- и дигидрофуранов), исходя из очень доступных стартовых реагентов – нитроэтана, простейших альдегидов и олефинов (Схема 19).

Схема 19



Центральными интермедиатами в этих синтезах выступают ДО **1** и **2**, содержащие при атоме С-3 фрагмент CH_2FG ($\text{FG} - \text{CO}_2\text{Me}$ и $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$). Их восстановление в зависимости от условий хемоселективно приводит к продуктам, представленным на Схеме 19. Столь многообразный синтетический потенциал ДО **1** и **2** в значительной степени обусловлен участием функциональной группы FG в процессе восстановления оксазинового цикла. Представляется особенно важным, что в ходе исследований удалось разработать процедуру для стереоселективного формирования нового стереоцентра при атоме С-3 при восстановлении эфиров оксимов **1** и **2**.

Настоящая диссертационная работа является логическим продолжением многолетних исследований, проводимых в лаборатории № 42 ИОХ РАН и направленных на создание новой методологии использования силилирования алифатических нитросоединений и их производных в органическом синтезе. Самое главное, что в этой работе впервые предложены и реализованы эффективные пути применения одного из типов продуктов силилирования (шестичленных циклических эфиров оксимов) для получения соединений, обладающих высокой ценностью для синтетической и медицинской химии.

Выводы

1. Систематически изучено восстановление 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов, несущих при атоме С-3 функционализированную метиленовую группу CH_2FG ($\text{FG} - \text{CO}_2\text{Me}$ (**1**) и $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ (**2**)). Природа результирующих продуктов (пирролидины, пирролы, фураны, тетрагидро-2*H*-1,2-оксазины и функционализированные 1,4-аминоспирты) определяется выбранным способом восстановления и характером замещения возле атома С-6.
2. Разработан ряд универсальных процедур для синтеза вышеназванных продуктов из нитроэтана через доступные дигидрооксазины **1** и **2** в качестве ключевых интермедиатов. Созданная методология позволяет стереоселективно формировать новый стереоцентр при атоме С-3.
3. Разработан оригинальный метод получения функционализированных производных фуранов (дигидрофуранов, 2-аминотетрагидрофуранов и оксазааспиранонанов) каталитическим гидрированием дигидрооксазинов **1** и **2**. Метод основан на сужении дигидро-1,2-оксазинового цикла в фурановый в условиях гидрирования.
4. Осуществлен синтез тетрагидро-2*H*-1,2-оксазинов, несущих группу CH_2FG ($\text{FG} -$

- CO₂Me и CH(CO₂Me)₂) при C-3, путем восстановления дигидрооксазинов **1** и **2** цианоборгидридом натрия в уксусной кислоте. Как правило, результирующие тетрагидрооксазины образуются в виде одного диастереомера.
5. Реализован стереоселективный синтез замещенных производных α-пирролидона (5-(3-гидроксипропил)-2-пирролидонов и пирролизидинонов) – ценных продуктов и интермедиатов для медицинской химии – из нитроэтана, доступных альдегидов, алкенов и диметилового эфира малоновой кислоты.
 6. Разработана стратегия диастереоселективной сборки неприродных β- и γ-аминнокислот различного строения из нитроэтана и других доступных предшественников, включающая в качестве ключевой стадии стереоселективное ступенчатое восстановление дигидрооксазинов **1** и **2**.
 7. Предложена механистическая модель восстановления шестичленных циклических эфиров оксимов, позволяющая систематизировать экспериментальные данные, полученные ранее и в ходе настоящего исследования. Доказано, что на первой стадии каталитического гидрирования дигидрооксазинов **1** и **2** происходит восстановительное расщепление связи N–O и генерация высокорекреационноспособных γ-гидроксииминов. Последние, в зависимости от природы заместителя при атоме C-6 оксазинового цикла, рециклизуются в производные пиррола или фурана. Протонирование атома азота исходного оксазина меняет порядок восстановления связей оксимино-фрагмента, приводя к первоначальному восстановлению связи C=N.
 8. На примере стереоселективного синтеза 7-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]гексагидро-3*H*-пирролизин-3-она – высокоэффективного аналога антидепрессанта Ролипрам – продемонстрирована эффективность использования предлагаемых в работе новых синтезов на основе нитроэтана для направленного получения полифункционализированных продуктов с заведомой биологической активностью.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Sukhorukov A. Yu., Klenov M. S., Ivashkin P. E., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., A Convenient Procedure for the Synthesis of 3-Substituted 5,6-Dihydro-4*H*-1,2-oxazines from Nitroethane// *Synthesis* **2007**, P. 97-107.
2. Sukhorukov A. Yu., Lesiv A. V., Eliseev O. L., Homutova Yu. A., Bondarenko T. N., Lapidus A. L., Ioffe S. L., A New Course of Reduction of Substituted 5,6-Dihydro-4*H*-1,2-oxazines to Furan Derivatives// *Mendeleev Commun.* **2007**, P. 122-124.
3. Ivashkin P. E., Sukhorukov A. Yu., Eliseev O. L., Lesiv A. V., Khomutova Yu. A., Ioffe S. L.,

A Convenient Procedure for the Synthesis of N-Acetyl 5,6-Dihydro-2H-1,2-oxazines from Nitroethane// *Synthesis* **2007**, P. 3461-3468.

4. Сухоруков А. Ю., Семакин А. Н., Лесив А. В., Хомутова Ю. А., Иоффе С. Л., Синтезы на основе α -азидоксимов. I. Восстановление α -азидоксимов// *Ж. Орг. Х.* **2007**, Т. 43, № 8, С. 1118-1124.

5. Sukhorukov A. Yu., Lesiv A. V., Khomutova Yu. A., Ioffe S. L., Nelyubina Yu. V., 5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazines in Organic Synthesis: Catalytic Hydrogenation of β -(5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazinyl-3)-malonates to 1-Oxa-6-aza-spiro-[4,4]nonane-8-carbonyl-methoxy-7-ones// *Synthesis* **2008**, P. 1205-1220.

6. Sukhorukov A. Yu., Lesiv A. V., Eliseev O. L., Khomutova Yu. A., Ioffe S. L., Borissova A. O., Catalytic Hydrogenation of 5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazines Bearing a Functionalized Methylene Group at C-3// *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, P. 4025-4034.

7. Sukhorukov A. Yu., Lesiv A. V., Khomutova Yu. A., Ioffe S. L., Diastereoselective Synthesis of γ -Amino acids and Their derivatives from Nitroethane via Intermediacy of 5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazines Bearing The $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ Substituent at C-3// *Synthesis* **2009**, P. 741-754.

8. Sukhorukov A. Yu., Lesiv A. V., Khomutova Yu. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A., Synthesis of Substituted 5-(3-Hydroxypropyl)-2-pyrrolidones and Pyrrolizidinones from Nitroethane via C-3 Functionalized 5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazines. A Novel Approach to Some Analogues of Antidepressant Rolipram// *Synthesis* **2009**, P. 1999-2008.

9. Sukhorukov A. Yu., Lesiv A. V., Eliseev O. L., Khomutova Yu. A., Ioffe S. L., Stereoselective Synthesis of Unnatural β -Amino-acids from Nitroethane via 5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazines Bearing $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ Group at C-3 Atom// *Synthesis* **2009**, P. 2570-2578.

10. Sukhorukov A. Yu., A New Approach to the Synthesis of β - and γ -Aminoacids Derived from Pyrrolidine// International Symposium Advances in Science for Drug Discovery, Moscow, **2005**, Book of abstracts P. C-50.

11. Сухоруков А. Ю., Лесив А. В., Хомутова Ю. А., Иоффе С. Л., Восстановление карбокси-замещенных 5,6-дигидро-4H-1,2-оксазинов// International Symposium Advanced Science in Organic Chemistry, Крым, Украина, **2006**, Тезисы докладов, С. У-18.

12. Сухоруков А. Ю., Лесив А. В., Хомутова Ю. А., Иоффе С. Л., Восстановление 5,6-дигидро-4H-1,2-оксазинов// IX Научная школа-конференция по органической химии, Москва, **2006**, Тезисы докладов, С. У-7.

13. Сухоруков А. Ю., Новая стратегия использования нитроэтана в органическом синтезе, Международная конференция молодых ученых по фундаментальным наукам "Ломоносов-2008", Москва, **2008**, Тезисы докладов, С. 516.

14. Сухоруков А. Ю., Лесив А. В., Хомутова Ю. А., Иоффе С. Л., Новая стратегия синтеза неприродных β - и γ -аминокислот и их производных из нитроэтана// Научная конференция "Органическая Химия для Медицины", Черноголовка, **2008**, Тезисы докладов, С. 251-252.

15. Sukhorukov A. Yu., Lesiv A. V., Eliseev O. L., Khomutova Yu. A., Ioffe S. L., C-3 Functionalized 5,6-Dihydro-4H-1,2-Oxazines: Synthesis and Utility// 11-th Belgium Organic Synthesis Symposium, Gent, Belgium, **2008**, Book of Abstracts, P. 325.

16. Sukhorukov A. Yu., Lesiv A. V., Khomutova Yu. A., Ioffe S. L., "A Novel Application of 1,2-Oxazine-N-oxides in Synthesis", 16th European Symposium on Organic Chemistry, Prague, Czech Republic, **2009**, Book of Abstracts, P2.195.

17. Sukhorukov A. Yu., Lesiv A. V., Khomutova Yu. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A., "New Syntheses Based on Nitroethane", XXII Conference on Advances in Organic Synthesis, Karpacz, Poland, **2009**, Book of Abstracts, ST 01.

Заказ № 5-а/08/09 Подписано в печать 05.08.2009 Тираж 120 экз. Усл. п.л. 1,5



ООО "Цифровичок", тел. (495) 649-83-30; (495) 778-22-20
www.cfr.ru ; e-mail: info@cfr.ru