

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



На правах рукописи



**Таболин
Андрей Александрович**

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕГРУППИРОВОК
СОПРЯЖЕННЫХ О-СИЛИЛ-ЕННИТРОЗОАЦЕТАЛЕЙ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

2 0 СЕН 2012

Москва, 2012

Работа выполнена в Лаборатории функциональных органических соединений
и Лаборатории химии нитросоединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Иоффе Сема Лейбович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Ненайденко Валентин Георгиевич
Химический факультет МГУ

кандидат химических наук, с.н.с.
Кучеренко Александр Сергеевич
ИОХ РАН

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук
(ИНЭОС РАН)

Защита состоится 9 октября 2012 г. в 11³⁰ часов на заседании
диссертационного совета Д 002.222.01
при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН) по адресу:
119991, Москва, Ленинский проспект, 47

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан 7 сентября 2012 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, 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



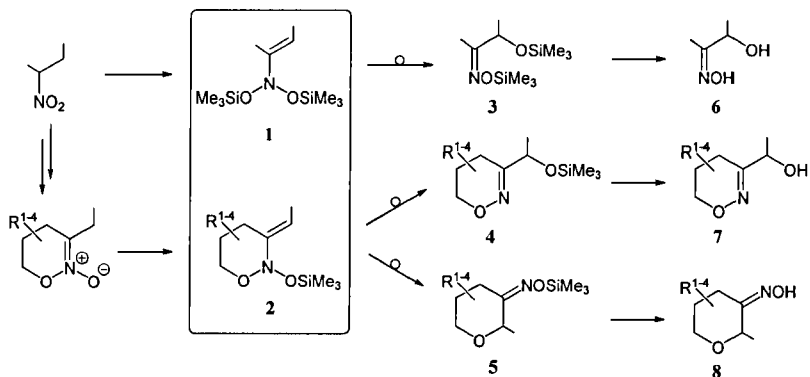
Л.А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Развитие методологии синтеза продолжает оставаться одной из главных задач современной органической химии. Главное внимание уделяется поиску хемо-, регио-, диастерео- и энантиоселективных превращений. Всё это позволяет как совершенствовать методы синтеза известных продуктов, так и открывает пути к ранее не описанным типам производных.

В лаборатории химии нитросоединений ИОХ РАН более пятнадцати лет систематически изучается силилирование алифатических нитросоединений и их производных. В этом процессе ключевыми интермедиатами являются бис-силильные енамины **1** – продукты двойного силилирования алифатических нитросоединений – и циклические *O*-алкил-*O*-сил-енинитрозоацетали **2** – продукты силилирования соответствующих циклических нитронатов (Схема 1). Енамины **1** и **2** проявляют разнообразную реакционную способность: они вступают во взаимодействие как с электрофилами, так и с нуклеофилами и радикалами, причём во всех случаях образуются продукты присоединения по β -углеродному атому исходного нитрозоацетала.

Схема 1



Производные **1** и **2** умеренно нестабильны. В первую очередь это связано с наличием в их молекулах слабых σ -связей N–O, средняя энергия которых составляет 240 кДж/моль. Это заметно меньше энергий связей π_{C-C} (275 кДж/моль) или σ_{C-X} ($X = C, N, O$) (290–380 кДж/моль). В подавляющем большинстве превращений енаминов **1** побочными продуктами являются силиловые эфиры **3**, возникающие в результате перегруппировки **1**→**3**, протекающей с разрывом связи N–O. Для

енаминов **2** данные об аналогичных перегруппировках ограничивались лишь одним примером. Вместе с тем, десилилированные продукты перегруппировок, производные α -гидрокси-оксимов **6**, **7** и **8**, представляются интересными интермедиатами в направленном органическом синтезе, и, в первую очередь, при получении производных функционализированных 1,2-аминоспиртов.

Цель работы. В соответствии с вышеизложенным, целью настоящей работы стало изучение перегруппировок *N,N*-бис(окси)енаминов **1** и **2** для создания на их основе удобных и простых методов синтеза α -гидрокси-оксимов **6** или же производных **7** и **8**.

При этом решались следующие конкретные задачи:

- Создание оптимальной процедуры для перегруппировки ациклических *N,N*-бис(силокси)енаминов **1**→**3**.
- Оптимизация синтеза гетероциклических *N*-силокси-енаминов **2**.
- Создание универсальных процедур для селективного осуществления перегруппировок циклических енаминов **2**→**4** и **2**→**5**.
- Демонстрация синтетического потенциала перегруппировок енитрозоацеталей на примере создания процедуры восстановления дигидро-оксазинов **7** в производные соответствующих функционализированных 1,2-аминоспиртов.

Научная новизна диссертации. Систематически изучены перегруппировки енитрозоацеталей **1** и **2**, протекающие с разрывом связи N–O, и разработаны удобные процедуры для их реализации. Наиболее универсальным методом для синтеза производных **6** и **7** является взаимодействие енаминов **1** и **2**, соответственно, с трифторуксусным ангидридом. Селективное осуществление перегруппировок **2**→**4** или **2**→**5** достигается выбором инициатора. При электрофильном катализе (кислоты Льюиса) происходит перегруппировка с разрывом экзоциклической связи N–O и образование производных **4**. При нуклеофильном иницировании происходит перегруппировка с разрывом эндоциклической связи N–O и образование производных **5**. Стабильность циклических енитрозоацеталей **2** в первую очередь определяется природой заместителя у экзоциклического атома углерода двойной C=C связи и, в меньшей степени, природой заместителей в цикле. Продемонстрирована возможность стереодивергентного восстановления производных оксазинов **7** в соответствующие 2,3,5-тризамещенные пирролидины. Сочетание различных вариантов ионного и каталитического восстановлений позволяет получать как (2,5-*транс*, 3,5-*цис*), так и (2,5-*цис*, 3,5-*транс*) замещенные пирролидины.

Практическая значимость диссертации. Оптимизированы методики перегруппировок енаминов **1** и **2** и на их основе разработаны процедуры для синтеза α -гидрокси-оксимов **6** и разнообразных производных **7** и **8** из алифатических нитросоединений и других доступных предшественников. Синтетическая значимость исследованных реакций подтверждена диастереоселективными синтезами полизамещённых пролинолов и 2-амино-1,5-диолов из производных **7**. В частности, разработана эффективная процедура для синтеза известного высокоактивного аналога антидепрессанта Ролипрам.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на XIII молодёжной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2010), IV молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2010), всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2011), 17-ом Европейском симпозиуме по органической химии (ESOC-2011) (Крит, Греция, 2011).

Публикации. По результатам работы опубликовано 6 научных статей и 4 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Структура и объем диссертации. Материал диссертации изложен на 197 страницах и включает 146 схем, 8 таблиц, 6 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список включает 487 наименований. Литературный обзор посвящен перегруппировкам *N*-оксиенаминов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 11-03-00737), программ отделения химии и наук о материалах РАН (ОХНМ-1, ОХНМ-9), программы Президиума РАН (7-П).

Автор выражает благодарность А. В. Лесиву и к.х.н. А. Ю. Сухорукову за научно-консультационную поддержку, к.х.н. Ю. А. Хомутовой за съемку двумерных спектров ЯМР и к.х.н. Ю. В. Нелобиной (ИНЭОС РАН) за выполнение рентгеноструктурных исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Рассмотрение возможных механизмов перегруппировки енитрозоацеталей **1** и **2** позволяет выделить для этих превращений два принципиально различающихся способа осуществления (Схема 2). В первом случае (ур. 1) разрыв связи N–O облегчается за счёт координации кислоты Льюиса по атому кислорода енамина. Процесс завершается переносом силокси-группы к углеродному

атому нитрениевого катиона А. Во втором случае (ур. 2) взаимодействие молекулы енамина с нуклеофилом приводит к снятию силильной группы и образованию соответствующего аниона Б. Последующий разрыв связи N–OR вызывает генерацию двух высоко-реакционноспособных интермедиатов: алкоксид-аниона В и сопряжённого нитрозоалкена Г. Их рекомбинация по реакции Михаэля приводит к оксимат-аниону Д. Последний, взаимодействуя с другой молекулой енитрозоацетала, продолжает процесс. Для бис(силокси)енаминов 1, содержащих одинаковые N-силокси заместители, и электрофильно-, и нуклеофильно-иницируемые перегруппировки, очевидно, должны приводить к одному и тому же продукту 3. В отличие от енаминов 1, циклические енитрозоацеталы 2 содержат различные заместители при атоме азота. Поэтому для них возможно образование двух разных продуктов 4 и 5, отвечающих разрывам экзо- и эндо-циклической связей N–O, соответственно (Схема 3).

Схема 2

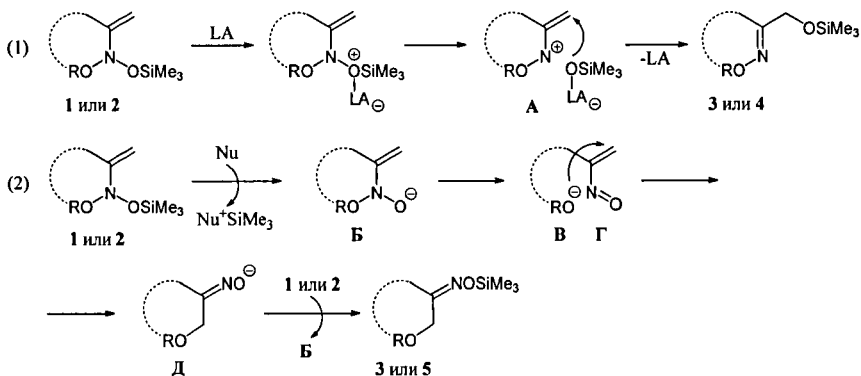
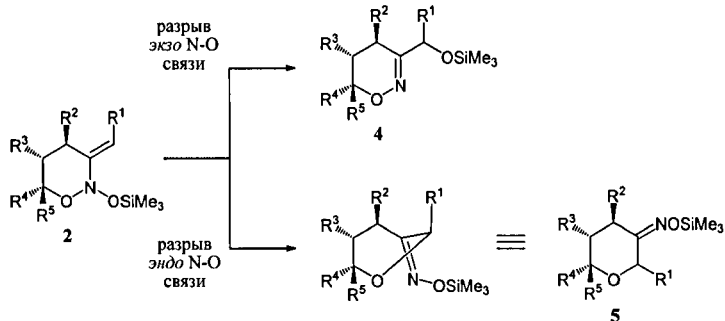


Схема 3



1. Синтез исходных енаминов 1 и 2. Изучение силилирования циклических нитронов

В качестве объектов для изучения перегруппировок были выбраны наиболее доступные енитрозоацетали двух типов: *N,N*-бис(силилокси)енамины **1** и диастереомерно чистые циклические *N*-алкокси-*N*-силилоксиенамины **2**.

Енамины **1** получены двойным силилированием алифатических нитросоединений по литературным методикам (Схема 4, ур. 1). Непосредственными предшественниками енаминов **2** являются соответствующие шестичленные циклические нитронаты **9**. Силилирование субстратов **9** может протекать по двум направлениям (Схема 4, ур. 2). Отщепление протона от заместителя при атоме С-3 (далее: *экзо*-протон, *экзо*-отщепление) приводит к целевым *экзо*-циклическим нитрозоацеталам **2**. В то время как отщепление протона от атома С-4 (далее: *эндо*-протон, *эндо*-отщепление) ведёт к эндоциклическим енитрозоацеталам **10**. Последние в условиях силилирования претерпевают быструю [4+2]-циклофрагментацию с образованием еноксимов **11**. На рисунке 1 представлены нитронаты **9**, исследованные нами в реакции силилирования.

Схема 4

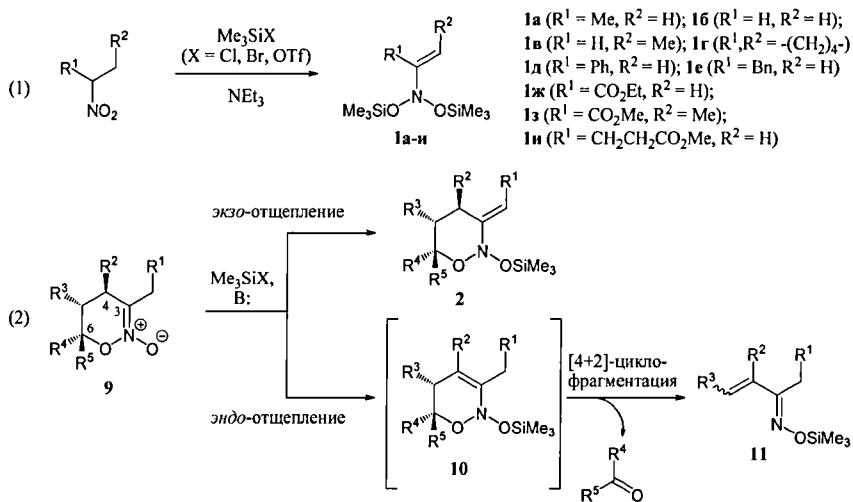
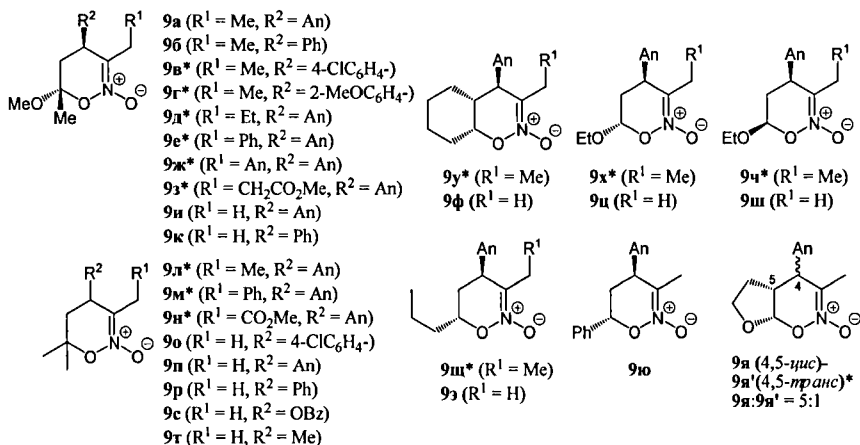


Рисунок 1*



Ранее установлено, что 3-метил-замещённые ($R^1 = \text{H}$) нитронаты **9** под действием системы $\text{TMSBr}/\text{NEt}_3$ претерпевают селективное *экзо*-отщепление протона. Введение заместителя R^1 осложняет процесс силилирования.[†] Основными факторами, определяющими направление отщепления, видимо, являются относительные стерическая доступность и подвижность *экзо*- и *эндо*-протонов. Блокирование подхода к *эндо*-протону осуществляется в первую очередь объёмным заместителем R^4 (OMe, OEt, *n*-Pr) (для **9а-з,у,х,щ** *экзо/эндо* > 7:1). Помимо этого *экзо*-отщеплению способствует увеличение кислотности *экзо*-протона (*экзо/эндо* = 5:1 для **9м**, исключительное *экзо*-отщепление для **9н**). Увеличение стерической затруднённости основания также позволяет сместить направление силилирования в сторону *экзо*-отщепления (для **9л**: *экзо/эндо* = 1:3.4 в случае NEt_3 , и 15:1 в случае *i*-Pr₂NEt).

Кроме перегруппировок шестичленных енитрозоацеталей **2**, фрагментарно изучались перегруппировки пятичленных производных **12а-в** (см. Схему 7, ур. 2).

Для енаминов **2а-г,з,н,у,х** с помощью ЯМР-спектров NOESY была установлена *E*-конфигурация двойной связи. По аналогии принималось, что такой же конфигурацией двойной связи обладают и другие интернальные ($R^1 \neq \text{H}$) нитрозоацетали **2**, исследованные в диссертации.

* нитронат синтезирован впервые; An = 4-MeOC₆H₄-

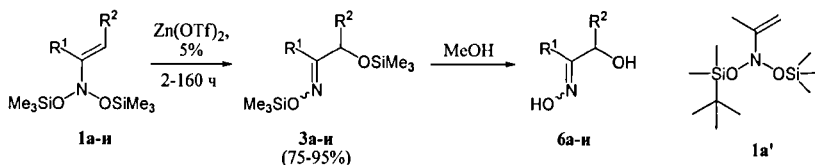
† Поскольку производные **2**, полученные силилированием нитронатов **9ж,л,м,ч,щ**, не могли быть выделены из реакционных смесей, здесь о соотношении *экзо/эндо*-отщепления протона судили по соотношению продуктов разложения нитрозоацеталей **2** и **10** (подробнее о нестабильности енаминов **2** см. в разделе 3)

2. Перегруппировка ациклических *N,N*-бис(силилокси)ениминов 1

Для оптимизации условий указанного в заголовке превращения модельного енамина **1a** широко варьировалась природа кислоты Льюиса или Бренстеда. Установлено, что слабые кислоты Льюиса (LiClO_4 , $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$) не вызывают перегруппировку. Использование жёстких кислот (TMSOTf , TsOH , TfOH) заметно понижает выход целевого продукта **3a**. Видимо, это связано с укреплением связи названных кислот Льюиса с атомом кислорода силиокси-группы. Можно допустить, что здесь происходит разложение субстрата **1a** вследствие разрушения ионной пары (см. катион **A** на Схеме 2). Наилучшие результаты были достигнуты при использовании кислот Льюиса средней силы, таких как трифлат серебра или трифлат цинка.

Катализ $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ распространён на представительную серию енаминов **1б-и** (Схема 5). Во всех случаях были достигнуты хорошие выходы целевых оксиминопроизводных **3**. Их десилилирование метанолом привело к соответствующим гидроксин-производным **ба-и**. Предполагаемый механизм перегруппировки (см. Схему 2, ур. 1) косвенно подтверждён экспериментом с «несимметричным» енамином **1a'**, для которого наблюдалась исключительная миграция стерически менее затруднённой TMSO -группы.

Схема 5



1	R ¹	R ²	1→3, %	1	R ¹	R ²	1→3, %
а	Me	H	83	е	PhCH ₂	H	81
б	H	H	87	ж	CO ₂ Et	H	63
в	H	Me	89	з	CO ₂ Me	Me	78
г		-(CH ₂) ₄ -	80	и	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	H	71
д	Ph	H	90	а'	Me	H	92 (1→3)

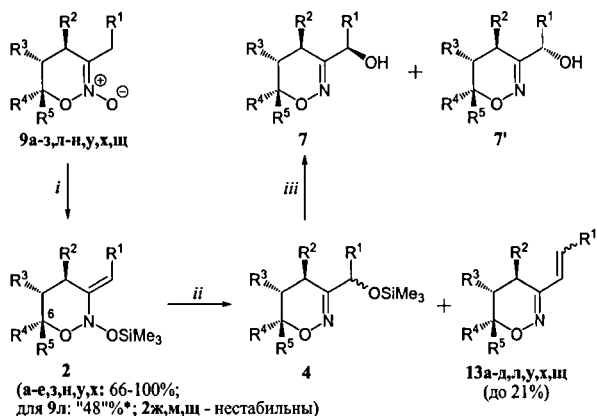
3. Перегруппировка циклических енитрозоацеталей 2, протекающая с разрывом *экзо*-циклической связи N–O

3.1. Стабильность енитрозоацеталей 2 и их перегруппировка при выдержке в водном хлороформе

Для циклических енитрозоацеталей **2** возможно два пути перегруппировки, что связано с неэквивалентностью связей N–O (см. Схему 3). Для оптимизации условий процесса здесь также была проведена вариация различных кислотных

катализаторов. Хотя в её ходе для модельных терминальных нитрозоацеталей **2и** и **2р**, равно как и для интернального нитрозоацетала **2а** наблюдалась селективная перегруппировка с разрывом экзо-циклической связи N–O, достигнуть синтетически значимых выходов продуктов **4** не удалось. Особо отметим, что невысокие выходы наблюдались и при использовании Zn(OTf)₂ (ср. со Схемой 5). В то же время было обнаружено, что перегруппировка интернального енноитрозоацетала **2а** гладко протекает самопроизвольно уже при его выдержке в дейтерохлороформе при комнатной температуре в течение суток (Схема 6). В хлороформе, свежеперегнанном над P₂O₅, конверсия за 1 день составила только 10%. В то же время, добавлением к свежеперегнанному хлороформу воды (5%) удалось добиться полного превращения **2а** (выход **4а** ~ 60%). В таких условиях подвергается перегруппировке и большинство других енноитрозоацеталей **2**, давая в качестве главных побочных продуктов винилоксазины **13** (Схема 6).

Схема 6



9	стадия, выход, %	др (7:7')
9а	2→7 57	только 7
9б	2→7 55	только 7
9в	2→7 78	только 7
9г	2→7 71	9:1
9д	2→7 59	только 7
9е	2→7 64	7.5:1
9л	2→7 95	1.4:1
9у	2→7 70	только 7
9х	2→7 62	1:1

9ж 9→7 56 5.9:1
 9м 9→7 66 3.7:1
 9ш 9→7 40 2.7:1
 i: TMSBr, NEt₃, CH₂Cl₂, -78 °С, 1 день (* для 9л: в смеси с продуктами перегруппировки 4,4'л, 2л:(4л+4'л) = 1:1 (по ЯМР), условия: TMSOTf/*i*-Pr₂NEt, от -78 °С до -30 °С, 24 ч), ii: CHCl₃/H₂O (5%), 25 °С, 24 ч, iii: NH₄F·HF (10%), MeOH, 25 °С, 24 ч.

На основании полученных данных можно заключить, что доминирующее влияние на стабильность енноитрозоацеталей **2** оказывает природа заместителя R¹ при связи C=C. Интернальные нитрозоацетали **2а-е, у, х**, содержащие слабодонорные заместители R¹ (Me, Et, Ph), за сутки претерпевали полное превращение, давая соответствующие производные **4** с хорошими выходами. Енноитрозоацеталь **2ж**, содержащий электронодонорный заместитель (R¹ = An), не мог быть выделен в индивидуальном состоянии, так как он претерпевал перегруппировку уже на стадии силилирования. Как правило, нитрозоацетали, содержащие алкильный(ые) заместитель(ли) при атоме С-6 оказывались весьма склонными к перегруппировке и

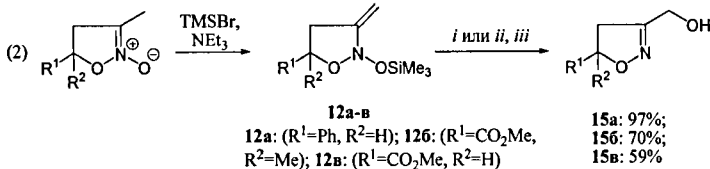
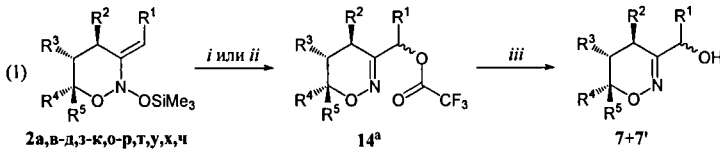
поэтому также не могли быть выделены. В частности, енамин **2м** ($R^1 = Ph$, $R^4 = R^5 = Me$), не был зафиксирован, в отличие от своего 6-метокси-замещённого аналога **2е** ($R^1 = Ph$, $R^4 = OMe$, $R^5 = Me$). При увеличении электроноакцепторности заместителя R^1 стабильность енитрозоацеталей **2** резко возрастала (для **2з** ($R^1 = CH_2CO_2Me$) – время полной конверсии – 1 месяц, для **2н** ($R^1 = CO_2Me$) – конверсия менее 25% при 4 °С в $CDCl_3$ за 11 месяцев).

Терминальные енитрозоацеталы **2** ($R^1 = H$) в течение суток стабильны в неперегнанном хлороформе. На примере енамина **2о** ($R^1 = R^3 = H$, $R^2 = 4-ClC_6H_4-$, $R^4 = R^5 = Me$) показано, что при добавлении к хлороформу 5% воды перегруппировка происходит неселективно, и с примерно равным выходом образуются продукты **4о** и **5о**, отвечающие разрывам *экзо*- и *эндо*- циклической связей N–O, соответственно (см. Схему 3). Поэтому для перегруппировки терминальных енитрозоацеталей метод выдерживания во влажном хлороформе неприменим.

3.2. Перегруппировка циклических енитрозоацеталей **2** и **12** под действием трифторуксусного ангидрида

На примере модельного субстрата **2н** (см. Схему 7) показано, что взаимодействие енитрозоацеталей **2** с ангидридами и галогенангидридами карбоновых и сульфоновых кислот также приводит к сложным эфирам и другим производным спиртов **7**. Наиболее эффективным из названных реагентов оказался трифторуксусный ангидрид (TFAA), селективно дающий соответствующий трифторацетат **14и**. Реакция с TFAA распространена на представительную серию енитрозоацеталей **2** (Схема 7, ур. 1). Сырые промежуточные трифторацетаты **14** без выделения омыляли добавлением смеси поташ/метанол. Реакционные смеси с TFAA для енитрозоацеталей **2и,к,р** упаривали и трифторацетаты **14** охарактеризовали методом ЯМР.

Схема 7



i: TFAA, CH₂Cl₂, -78 °С, 20-60 мин; *ii:* TFAA, CH₂Cl₂, от -78 до +25 °С, 1 ч; *iii:* K₂CO₃/MeOH, 25 °С, 1-4 ч.
^a Все трифторацетаты **14** омылились *in situ*. Трифторацетаты **14и,к,р** в специальных экспериментах охарактеризованы методами ЯМР ¹H и ¹³C.

2,7	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	2→7+ 7', %	7:7'	2,7 (R ¹ , R ³ =H)	R ²	R ⁴	R ⁵	2→7, %
а	Me	An	H	OMe	Me	99	7	и	An	OMe	Me	60
в	Me	4-ClC ₆ H ₄ -	H	OMe	Me	97	7	к	Ph	OMe	Me	50
г	Me	2-MeOC ₆ H ₄ -	H	OMe	Me	74	30:1	о	4-ClC ₆ H ₄ -	Me	Me	76
д	Et	An	H	OMe	Me	97	7	п	An	Me	Me	63
з	CH ₂ CO ₂ Me	An	H	OMe	Me	72	6:1	р	Ph	Me	Me	64
у	Me	An	-(CH ₂) ₄ -	H	74	7	т	Me	Me	Me	Me	57
х	Me	An	H	OEt	H	61	3:1	и	An	OEt	H	50

Превращение енитрозоацеталей **2** под действием TFAA является универсальным методом синтеза 1,2-оксазинов **7**. Для субстратов **2a, в-д, у, х** время синтеза соответствующих производных **7** может быть сокращено до нескольких часов при среднем повышении выходов на 20 % по сравнению с перегруппировкой во влажном хлороформе. В реакцию с TFAA хорошо вступал даже умеренно-стабильный при выдержке в хлороформе (см. выше) енитрозоацеталь **2з**. Этот метод применим и для перегруппировки терминальных енитрозоацеталей **2и, к, о-р, т, ц**, хотя в этих случаях выходы целевых производных **7** несколько меньше, чем для интернальных аналогов. В реакцию с TFAA также были введены 5-членные циклические енитрозоацетали **12a-в** (Схема 7, ур. 2). В этих условиях не затрагивается ряд функциональных групп, таких как сложноэфирная (продукты **7з** и **15б, в**) или ацетальный центр при атоме С-6 (**7a, в-д, з-к, х, ц**). Только для енамина **2з** наблюдалось образование ощутимого количества винилоксазина **13** (12%). Здесь процессу отщепления может способствовать электроноакцепторная сложноэфирная группа. На двух примерах показано, что перегруппировка нитрозоацеталей **2** под действием TFAA может быть проведена *one pot* с силированием соответствующего циклического нитроната **9** (Схема 8).

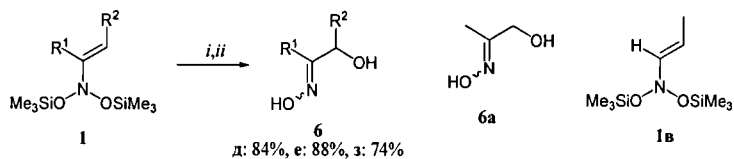
Схема 8



i: TMSOTf, NEt₃, CH₂Cl₂, -78 °С, 2 ч, затем TFAA, CH₂Cl₂, -78 °С, 30 мин, затем K₂CO₃/MeOH, от -78 до +25 °С, 2,5 ч.
7a (R² = An): 90%; 7b (R² = Ph): 94%.

На нескольких примерах показано, что взаимодействие с TFAA применимо и для перегруппировки ациклических бис(силилокси)енаминов **1**, рассмотренных в разделе 2 (Схема 9). Однако для полного удаления из продукта остатка трифторуксусной кислоты необходимо использовать не K₂CO₃, а NaOH. Мы связываем это с образованием относительно стабильных солей гидроксоксимов **б** с трифторуксусной кислотой. В целом, как способ синтеза гидроксоксимов **б** реакция енаминов **1** с TFAA имеет ограниченное применение ввиду следующих обстоятельств: 1) из-за необходимости водной обработки реакционной смеси этот метод проблематично использовать для получения хорошо растворимых в воде гидроксоксимов **б**, таких, например, как оксим гидроксиацетона **6a**; 2) для енаминов, подобных **1в** (R¹ = H), реакция с TFAA приводит к трудно разделяемой смеси продуктов ввиду возможного превращения первоначально образующихся альдоксимных производных в соответствующие нитрилы.

Схема 9



д: 84%, е: 88%, з: 74%

i: TFAA, CH₂Cl₂, -78 °С, 1 ч; *ii*: MeOH, от -78 до +25 °С, 1 ч, затем NaOH/MeOH, 25 °С, 1,5 ч.

3.3. Стереохимия и предполагаемый механизм перегруппировки енитрозоацеталей **2**

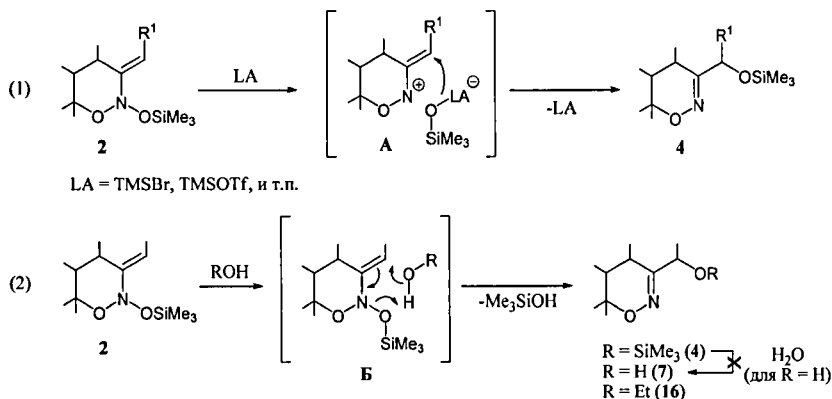
Изучение механизма перегруппировок енитрозоацеталей **2** не являлось приоритетной задачей данной работы, поэтому выводы, сделанные в отношении механистических проблем, являются предварительными.

Исходя из литературных и полученных данных одной из стадий этого процесса разумно предполагать гетеролитический разрыв *экзо*-циклической связи N–O. В первую очередь отметим, что возникающий при этом нитрениевый катион **A** (Схема 10, ур. 1) стабилизирован сопряжением с неподелённой электронной парой *эндо*-циклического атома кислорода. Можно добавить, что в исходном

еннитрозоацетале **2** экзо-циклическая связь N–O ослаблена аномерным взаимодействием с неподелённой электронной парой того же атома кислорода. Характер влияния заместителя R¹ на скорость перегруппировки можно объяснить этими же двумя взаимосвязанными причинами. Поэтому склонность к перегруппировке предсказуемо возрастает с ростом электронодонорности заместителя R¹. Важно подчеркнуть, что ослабление экзо-циклической связи N–O вследствие рассмотренных причин возможно только в случае (псевдо)аксиальной позиции силилокси-группы в исходном еннитрозоацетале **2**.

Логично предположить, что перегруппировка еннитрозоацеталей **2ж,л,м,щ** (см. Схему 6), которые нельзя выделить из-за их нестабильности, происходила уже на стадии силилирования нитронатов **9ж,л,м,щ**. В этом случае промотирующей кислотой Льюиса мог бы являться силилирующий реагент: TMSBr или TMSOTf (Схема 10, ур. 1). Впрочем, здесь нельзя полностью исключать и вероятность прохождения перегруппировки только в ходе гашения реакционной смеси. Тогда наиболее вероятной представляется схема реакции, обсуждаемая ниже.

Схема 10



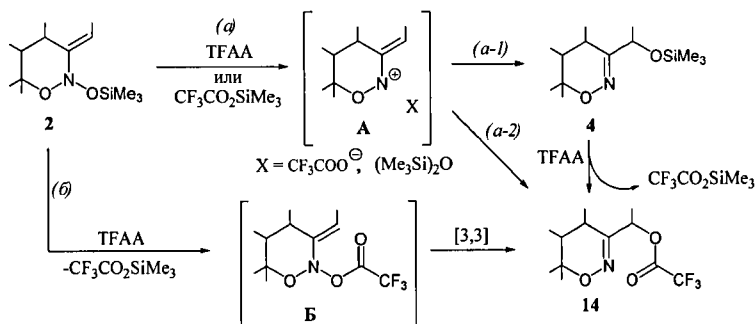
Как уже отмечалось в разделе 3.1, добавление в свежеперегнаный хлороформ воды вызывало резкое увеличение скорости перегруппировки еннитрозоацетала **2а**. Аналогично, в других сухих растворителях (гексан, этилацетат, ТГФ) эта реакция также протекала медленно (конверсия **2а** за сутки не превышала 30%), однако в смесях ТГФ/вода или ацетон/вода перегруппировка **2а** проходила менее чем за сутки. Добавление в хлороформ триэтиламина (10 мольн. %) не влияло на степень прохождения реакции, что свидетельствует против катализа перегруппировки следовыми количествами соляной кислоты, которая могла бы содержаться в

хлороформе. При проведении реакции в спирте или в присутствии спирта помимо продукта перегруппировки **4a** также образуется продукт **16**, содержащий спиртовой остаток (Схема 10, ур. 2). Роль воды, как, впрочем, и любых других гидроксил-содержащих примесей, в ускорении реакции может быть объяснена стабилизацией водородными связями ионов, образующихся при разрыве связи N–O. В таком случае вода выступает подобно кислоте Льюиса (Схема 10, ур. 1). Перехват катиона **A** на молекулу спирта должен приводить к продукту **16**, на молекулу воды – к продукту **7**, а отщепление протона – к винилоксазину **13** (см. Схему 6).

В предельном случае разрыв связи N–O и перехват катиона **A** на внешние нуклеофилы (вода, спирты) может быть рассмотрен как прохождение реакции через 6-членное переходное состояние **B** (Схема 10, ур. 2). Отметим, что образование продуктов **7**, **13** и **16** должно приводить к генерации силанола Me₃SiOH, который также может взаимодействовать с енитрозоацеталем **2** через катион **A** или переходное состояние **B**, давая продукт перегруппировки **4**.

Реакцию енитрозоацеталей **2** с TFAA возможно объяснить несколькими способами (Схема 11). Во-первых, реален разрыв связи N–O с образованием нитренневого катиона **A**, далее взаимодействующего с трифторацетат-анионом (путь (a-2)). Во-вторых, нельзя исключить обмен силильной группы на трифторацетатную, приводящий к трифторацетоксенамину **B** (путь (б)). [3,3]-Перегруппировка последнего и даёт выделяемый трифторацетат **14**. В то же время для нитрозоацеталей **2a,в-д,з** после упаривания реакционной смеси с TFAA без её гашения смесью поташ/метанол в остатке по данным ЯМР ¹H зафиксирован силиловый эфир **4** (соотношение **4**:**14** до 2:1). За образование производного **4** может быть ответственен образующийся в ходе реакции триметилсилилтрифторацетат, являющийся кислотой Льюиса и также способный катализировать перегруппировку **2**→**4** ((путь (a-1)), ср. со Схемой 10, ур. 1). В ряде случаев трифторацетаты **14** оказывались единственными выделяемыми продуктами взаимодействия енитрозоацеталей **2** с TFAA, что можно объяснить превращением **4**→**14**. Увеличение времени и/или температуры процесса благоприятствует трансформации **4**→**14**, и это соответствует литературным данным о взаимодействии TFAA с силиловыми эфирами спиртов.

Схема 11

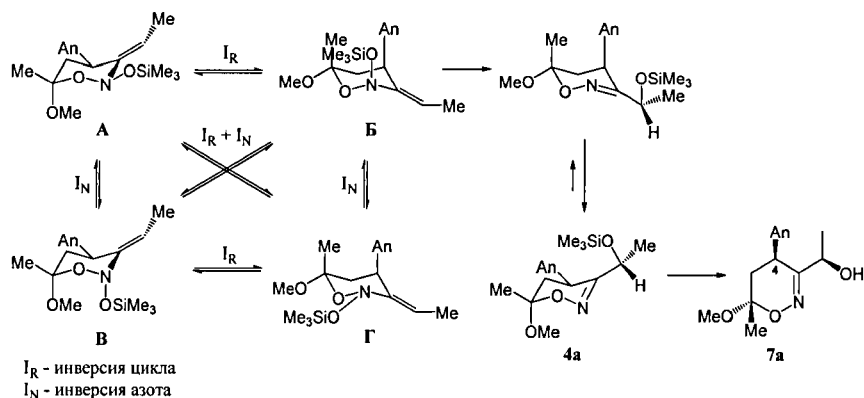


Для 6-метил-6-метокси-замещённых еннитрозоацеталей **2а-в,д** наблюдалась очень высокая стереоспецифичность перегруппировки (см. Схемы 6 и 7). При этом перегруппировка субстратов **2** как при выдержке в хлороформе, так и при действии TFAA приводит к одному и тому же диастереомеру **7**, что может свидетельствовать о схожести механизмов этих превращений. Для перегруппировки 6-этокси-замещённого енамина **2х** использование TFAA позволило увеличить диастереоселективность процесса ($dr = 1:1$ для $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$, $dr = 3:1$ для TFAA). В остальных изученных примерах перегруппировки (продукты **7г,е-з,л,м,у,щ**) наблюдалась совершенно разная диастереоселективность – от почти полного отсутствия (производное **2л**), до близкой к стопроцентной (**2у**) (см. Схемы 6 и 7).

Конфигурация стереоцентров для оксазинов **7а,в,д,у** установлена методом рентгеноструктурного анализа, а для оксазинов **7х** и **7'х** – на основании спектров ЯМР NOESY, снятых для продуктов их дальнейших трансформаций (см. раздел 5.1). В остальных случаях конфигурация стереоцентра, возникающего в ходе перегруппировки, в работе не устанавливалась. В целом можно заключить, что наибольшее влияние на стереохимический результат перегруппировки оказывает характер заместителей при атоме С-6 исходных еннитрозоацеталей **2**. Этот факт можно связать с предпочтительностью протекания перегруппировки из определённой конформации субстратов **2**, которые могут существовать в виде равновесной смеси конформеров А-Г (Схема 12, на примере еннитрозоацетала **2а**). Стереодинамика некоторых терминальных циклических еннитрозоацеталей типа **2** ранее изучалась методом ЯМР (Ю. А. Хомутова, диссертация, ИОХ, 2008). Было показано, что разница в энергиях наблюдаемых конформеров не превышает 5 кДж/моль, а энергии активации I_R и I_N составляют 40-60 кДж/моль. Можно обоснованно допустить, что для еннитрозоацеталей **2**, исследованных в данной работе, значения барьеров,

указанных выше, равно как и разности энергий конформеров, лишь незначительно отличаются от литературных. Исходя из такого рассмотрения, любая из конформаций А-Г производных **2** может приводить к продукту перегруппировки.

Схема 12



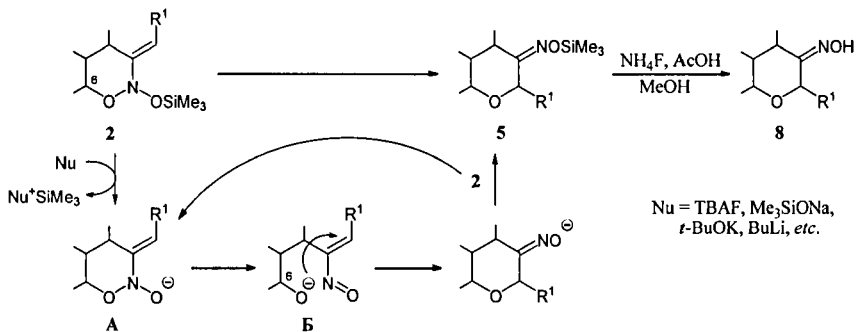
В конформациях А и Г силилокси-группа находится в экваториальной позиции и потому связь N–O в них не ослаблена ни аномерным взаимодействием с неподелённой электронной парой эндоциклического атома кислорода, ни взаимодействием с заместителем при двойной связи. Поэтому мы полагаем, что эти конформации не должны приводить к перегруппировке **2**→**4**. Исходя из конфигурации продуктов **4** и *E*-конфигурации двойной связи в енаминах **2**, присоединение мигрирующего фрагмента к C=C двойной связи должно осуществляться *син*-относительно заместителя при атоме С-4. Отсюда для согласованного процесса можно заключить, что реагирующей является конформация Б. Она представляется наименее стабильной, поскольку в ней объёмная силилокси-группа и ароматический заместитель в 4-ом положении находятся в аксиальных позициях (дестабилизирующее 1,3-взаимодействие), а алкокси-заместитель при атоме С-6 – в экваториальной позиции, в которой невозможно стабилизирующее *n*- σ^* аномерное взаимодействие.

4. Перегруппировка циклических енитрозоацеталей **2**, протекающая с разрывом *эндо*-циклической N–O связи

Для осуществления перегруппировки енитрозоацеталей **2**, протекающей с разрывом *эндо*-циклической N–O связи, целесообразно использовать нуклеофильное инициирование, приводящее к снятию силильной группы и образованию

аниона **A** (Схема 13, ср. со Схемой 2, ур. 2). С целью поиска наиболее оптимальных условий процесса изучалось взаимодействие модельного нитрозоацетала **2п** (см. Схему 14) с различными нуклеофилами. Образующееся производное **5п**, как правило, десилилировали *in situ* в оксим **8п** действием смеси $\text{NH}_4\text{F}/\text{AcOH}/\text{MeOH}$. Оказалось, что такая перегруппировка может быть успешно инициирована широким кругом нуклеофилов. С неорганическими фторидами (LiF , ZnF_2) перегруппировка **2п**→**5п** проходила медленно (конверсия < 60% за 3 суток). Видимо, это вызвано их низкой растворимостью даже в таких полярных органических растворителях, как ГМФТА или *N*-метилпирролидон. Хорошие результаты достигнуты для третичных аминов – при этом для более нуклеофильного *N,N*-диметиламинопиридина получен больший выход продукта **5п**, чем для триэтиламина. Вместе с тем, главным условием достижения высокого выхода продуктов перегруппировки оказалась апротонность реакционной среды. Так, использование неосушенного фторида тетра-*n*-бутил-аммония (ТВАФ) приводило к низким выходам целевого оксима **8п**, а проведение реакции в присутствии метанола давало только смесь неидентифицированных продуктов. Это может быть связано либо с протонированием одного из анионных центров, образующихся в ходе реакции (структуры **A** и **Б** на Схеме 13), либо с перехватом очень активного нитрозоалкенового фрагмента (см. структуру **Б**). Наилучшие выходы продуктов **5п** или **8п** были достигнуты после удаления остатков воды из коммерчески доступного ТВАФ. Осушка последнего осуществлялась либо нагреванием в вакууме, либо действием молекулярных сит.

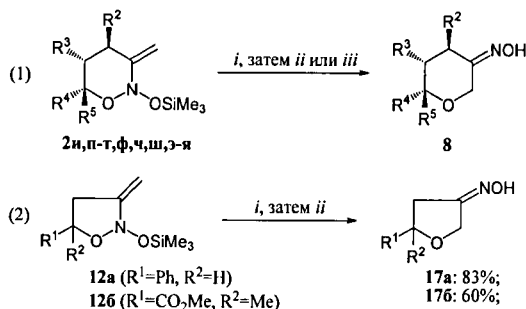
Схема 13



В перегруппировку под действием ТВАФ, осушенного молекулярными ситами, вводилась представительная серия еннитрозоацеталей **2** и **12** (Схема 14). Хорошие результаты достигнуты независимо от размера цикла (ср. продукты **8** и **17**) и природы

заместителей в цикле. Хотя для некоторых нитрозоацеталей **2** потребовалась дополнительная оптимизация условий. Так, для бициклического еннитрозоацетала **2ф** небольшое увеличение выхода получено при уменьшении концентрации реагентов. Стоит специально подчеркнуть, что 6-алкоксисамещённые еннитрозоацетали **2и,ц,ш,я** также дают соответствующие оксимы **8и,ц,ш,я**. Отсюда можно заключить, что рециклизация аниона **Б** (см. Схему 13) происходит быстрее, чем элиминирование алкоксид-аниона из этого интермедиата.

Схема 14



i: нитрозоацеталь **2** или **12** (0.5M в CH_2Cl_2), TBAF (0.1 экв., 0.05M в CH_2Cl_2 , MS 3Å, 1.6 ч при -78°C , 1 ч при 25°C , *ii*: NH_4F (1.5 экв.) / AcOH (2 экв.) / MeOH (2 мл / 1 ммоль **2** или **12**), *iii*: NH_4F (кат.) / MeOH .

2,8	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход, %	2,8	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход, %
п	An	H	Me	Me	97	ю	An	H	Ph	H	76
р	Ph	H	Me	Me	91	и	An	H	OMe	Me	83
с	OBz	H	Me	Me	71	ц	An	H	OEt	H	76
т	Me	H	Me	Me	80	ш	An	H	H	OEt	90
ф*	Al	-(CH ₂) ₄ -	H	H	61	я	An	-(CH ₂) ₂ O-	H	H	53
з	An	H	<i>n</i> -Pr	H	95						

* **2ф** (0.1M в CH_2Cl_2), TBAF (0.1 экв., 0.01M в CH_2Cl_2)

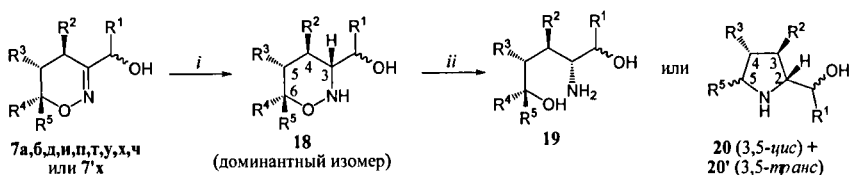
Таким образом, сочетание силилирования циклических нитронов с перегруппировкой образующихся еннитрозоацеталей **2** или **12** является удобным методом синтеза циклических оксимов **8** и **17** (см. Схему 14). Единственным ограничением этой стратегии является необходимость использования терминальных енаминов **2** ($R^1 = \text{H}$). Отчасти это связано с нестабильностью еннитрозоацеталей **2** (см. раздел 3.1, енамины **2л,м,щ** на Схеме 6). Однако и для стабильных еннитрозоацеталей **2а,з,и** при обработке TBAF наблюдалось образование смеси неидентифицируемых продуктов. Последнее мы связываем со стерическими затруднениями атаки алкоксид-аниона на нитрозоалкеновый фрагмент в интермедиате **Б** (см. Схему 13).

5. Использование продуктов перегруппировки енитрозоацеталей 2 в органическом синтезе

5.1. Восстановление 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов 7. Новый подход к диастереоселективному синтезу полизамещённых пролинолов и аминоктиолов

Для демонстрации синтетической значимости реакций перегруппировок енитрозоацеталей было использовано двухстадийное восстановление дигидро-1,2-оксазинов 7. На первой стадии осуществлялось селективное восстановление C=N двойной связи действием цианоборгидрида натрия (Схема 15). Конфигурация образующегося стереоцентра устанавливалась по величине констант $^3J_{\text{H,H}}$ между протонами при атомах С-3 и С-4. Дополнительное подтверждение конфигурации было получено с помощью 2D ЯМР спектров NOESY для продуктов дальнейших трансформаций тетрагидрооксазинов 18. Как правило, восстановление дигидрооксазинов 7 проходило с высокой диастереоселективностью с преимущественным образованием 3,4-*транс*-диастереомеров тетрагидрооксазинов 18 (Схема 15).

Схема 15



i: NaBH₂CN (3 экв.), AcOH, 25 °C, 1.5 ч, ii: H₂ (40 атм), Ni_{Ra}, 25 °C, 6-20 ч.

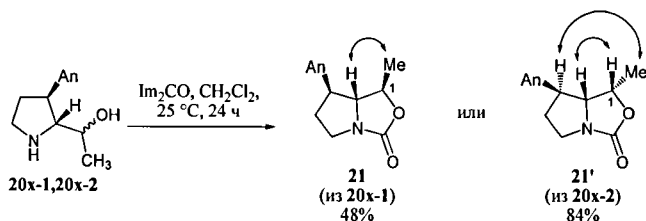
субс трат	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход 18, %	dr (18)	продукт	Выход 19 или 20, %	dr (19 или 20)
7а	Me	An	H	OMe	Me	83	Один изомер	20,20'а	78	2.3 : 1
7б	Me	Ph	H	OMe	Me	75	Один изомер	20,20'б	74	4.2 : 1
7д	Et	An	H	OMe	Me	70	Один изомер	20,20'д	81	3 : 1
7и	H	An	H	OMe	Me	64	3.6 : 1	20,20'и	89	4.9 : 3.3 : 1
7х	Me	An	H	OEt	H	95	Один изомер	20х-1	84	Один изомер
7'х	Me	An	H	OEt	H	90	11 : 1	20х-2	77	11 : 1
7ц	H	An	H	OEt	H	64	Один изомер	20ц	77	Один изомер
7п	H	An	H	Me	Me	67	Один изомер	19п	86	Один изомер
7т	H	Me	H	Me	Me	89	Один изомер	19т	62	Один изомер
7у	Me	An	-(CH ₂) ₄	H	H	68	Один изомер	19у	100	Один изомер

На второй стадии тетрагидрооксазины 18 подвергались гидрогенолизу на никеле Ренея (Схема 15). Для 6-алкил-замещённых субстратов 18 он завершался разрывом связи N–O, приводя к аминоктиолам 19. В то же время, для 6-алокси-замещённых субстратов 18 конечными продуктами восстановления являлись пролинолы 20.

5-Замещённые пролинолы **20a,б,д,и** образовывались как смеси изомеров с умеренной диастереоселективностью. Конфигурация стереоцентра, возникающего при С-5, устанавливалась по данным двумерной ЯМР спектроскопии. Во всех случаях доминантным оказывался диастереомер **20** с 2,5-*транс*- и 3,5-*цис*- расположением заместителей.

Диастереомерные пролинолы **20x-1** и **20x-2** трансформированы действием карбонилдимидазола в бициклические оксазолидиноны **21** и **21'**, соответственно (Схема 16). На основании спектров ЯМР NOESY этих веществ определена конфигурация атома С-1, а, следовательно, и конфигурация этого стереоцентра в веществах-предшественниках **7x** и **7'x**, **18x** и **18'x**, а также **20x-1** и **20x-2**. В свою очередь, установление конфигурации стереоцентров в 1,2-оксазинах **7x** и **7'x** позволило определить стереонаправленность перегруппировки енитрозоацетала **2x** (см. Схему 7).

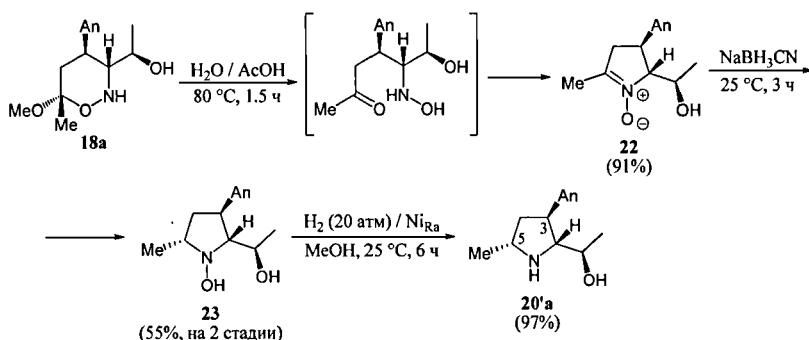
Схема 16



В литературе отсутствуют данные о стереоселективных способах превращения замещённых дигидро-1,2-оксазинов в соответствующие 2,3,5-тризамещённые пирролидины. И в нашем случае гидрирование тетрагидрооксазинов **17** на никеле Ренея проходило с невысокой диастереоселективностью образования стереоцентра при атоме С-5 пирролидинового кольца. Поэтому были исследованы и другие способы восстановления соединений **18**. Так, тетрагидрооксазин **18a** был трансформирован в циклический нитрон **22** (Схема 17). Тетрагидрооксазин **18a** стабилен в смеси метанол/уксусная кислота (4:1) при 20°C в течение суток, и лишь небольшая степень превращения в нитрон **22** достигалась за то же время при использовании трифторуксусной кислоты в метаноле (0.5 М). Добавление воды вызывало увеличение скорости реакции, и почти полная конверсия достигалась при 80°C за 1.5 ч в смеси уксусная кислота/вода (5:1). Нитрон **22** можно выделить или

in situ действием NaBH_3CN стереоселективно восстановить в *N*-гидроксипирролидин 23. Гидрирование последнего привело к единственному диастереомеру пролинола 20'а. Таким образом, стереоселективность подхода, показанного на Схеме 17, противоположна той, которая достигается при гидрогенолизе оксазина 18а (ср. со Схемой 15).

Схема 17

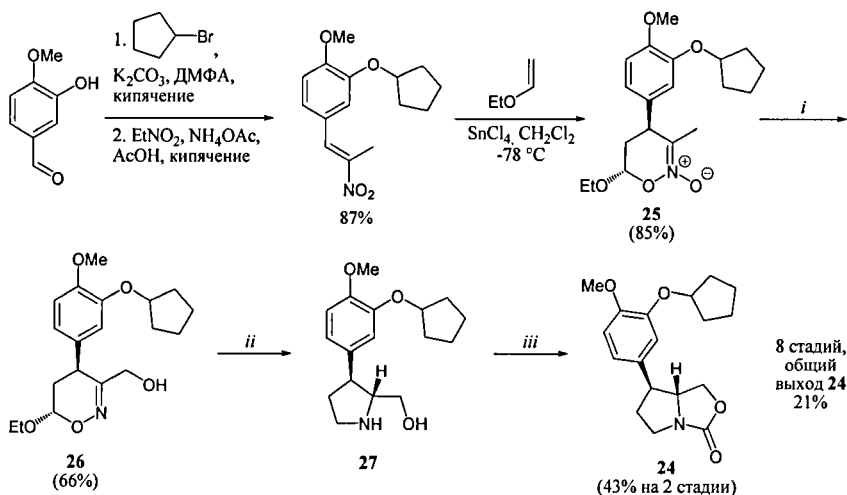


5.2 Синтез бициклического оксазолидинона 24 – ингибитора фосфодиэстеразы подтипа IVb*

Для демонстрации применимости перегруппировок енитрозоацеталей 2 при получении соединений, заведомо обладающих полезными свойствами, мы предприняли синтез бициклического оксазолидинона 24 – ингибитора фосфодиэстеразы подтипа IVb (Схема 18). Ранее было показано, что это вещество обладает большей активностью, чем штатный препарат Ролипрам® (*J. Med. Chem.*, 1995, 38, 4848). Однако использованный метод синтеза приводил к низким выходам целевого продукта 24 (5% на 6 стадий) и не был диастереоселективным.

* Совместно с к.х.н. Сухоруковым А.Ю.

Схема 18

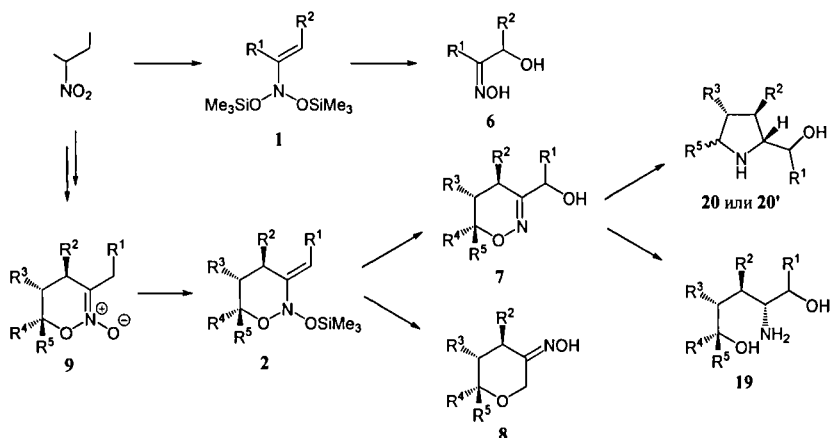


i: (a) TMSBr , NEt_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 2 дня; (б) TFAA , CH_2Cl_2 , -78°C , 1 ч, затем K_2CO_3 , MeOH , 25°C , 2,5 ч; *ii*: (a) NaBH_3CN , AcOH , 25°C , 1.3 ч; (б) H_2 (40 атм), Ni_{Ra} , MeOH , 25°C , 6 ч; *iii*: Im_2CO , CH_2Cl_2 , 25°C , 3 дня.

В нашем подходе к синтезу продукта **24** исходными соединениями служат изованилин, нитроэтан и этилвиниловый эфир. Из них по литературным методикам получен циклический нитронат **25**. По стратегии, разработанной в диссертационной работе, последовательно осуществили его силилирование и перегруппировку промежуточного синитрозоацетала до 1,2-оксазина **26**. После постадийного восстановления последнего с помощью NaBH_3CN и гидрирования, полученный пролинол **27** был без дополнительной очистки действием карбонилдимидазола превращён в бициклический оксазолидинон **24**. Общий выход целевого продукта **24** составил 21 % на 8 стадий при превосходной диастереоселективности. Ввиду наличия удобных способов энантиоселективного синтеза шестичленных циклических нитронатов типа **25**, мы полагаем, что рассматриваемая стратегия может быть реализована и в асимметрическом варианте.

Настоящая работа является логическим продолжением большого цикла исследований, посвящённых силилированию алифатических нитросоединений и их производных (Схема 19). В ней разработаны методики, позволяющие с высокими выходами получать разнообразные производные α -гидроксисимов **6**, **7** и **8** из простых и доступных исходных реагентов: алифатических нитросоединений, альдегидов и олефинов. Во многих случаях достигается высокая диастереоселективность превращений, и, следовательно, возможно осуществление стереонаправленных синтезов, в частности, производных 1,2-аминоспиртов, содержащих до 5 стереоцентров.

Схема 19



Выводы

- 1,3-N,C-Миграция RO-группы (R = силил, алкил) является общим синтетически значимым свойством всех известных типов сопряженных *O*-триалкилсилил-еннитрозоацеталей.
- Взаимодействие сопряженных *O*-триалкилсилил-еннитрозоацеталей с ангидридом трифторуксусной кислоты служит наиболее универсальным способом осуществления 1,3-N,C-сдвига силилокси-группы. Для циклических еннитрозоацеталей этот процесс гладко протекает с разрывом *экзо*-циклической связи N-O. Продемонстрирована реализуемость одностадийной процедуры с использованием TFAA для синтеза и перегруппировки циклических сопряженных *O*-триалкилсилил-еннитрозоацеталей.

3. Для реализации перегруппировки ациклических сопряженных *N,N*-бис(силилокси)енаминов наиболее предпочтительным является катализ трифлатом цинка в хлористом метиле.
4. Под действием нуклеофильных реагентов циклические сопряженные *O*-триалкилсилил-еннитрозоацетали претерпевают перегруппировку с разрывом *эндо*-циклической N–O связи, давая после десилилирования оксими дигидро-2*H*-пиран-3-онов или дигидро-фуран-3-онов.
5. Исследовано влияние внешних условий и структуры субстрата на стабильность шестичленных циклических *O*-триалкилсилил-еннитрозоацеталей. Основным направлением их распада является перегруппировка с разрывом *экзо*-циклической связи N–O, приводящая к 3-(1-силилоксиалкил)-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинам.
6. Для исследованных перегруппировок *O*-триалкилсилил-еннитрозоацеталей предложены механистические схемы, хорошо аппроксимирующие совокупность полученных экспериментальных фактов.
7. На основе изученных перегруппировок сопряженных еннитрозоацеталей разработаны удобные процедуры для синтеза разнообразных производных α -гидрокси-оксимов из алифатических нитросоединений и других доступных предшественников.
8. Синтетическая значимость исследованных перегруппировок сопряженных еннитрозоацеталей подтверждена диастереоселективными синтезами полизамещенных пролинолов и 2-амино-1,5-диолов, а также разработкой эффективной процедуры для синтеза бициклического оксазолидинона **24** – высокоактивного аналога антидепрессанта Ролипрам.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. A. A. Tabolin, A. V. Lesiv, Yu. A. Khomutova, P. A. Belyakov, Yu. A. Strelenko, S. L. Ioffe, The chemistry of *N,N*-bis(siloxy)enamines, Part 9. A general method for the preparation of α -hydroxy oximes from aliphatic nitro compounds // *Synthesis* **2004**, p. 1656-1662.
2. A. A. Tabolin, A. V. Lesiv, Yu. A. Khomutova, Yu. V. Nelyubina, S. L. Ioffe, Rearrangement of 3-alkylidene-2-siloxy-tetrahydro-1,2-oxazines (ASENA). A new approach toward the synthesis of 3- α -hydroxyalkyl-5,6-dihydro-4*H*-1,2-oxazines // *Tetrahedron* **2009**, *65*, p. 4578-4592.
3. A. A. Tabolin, A. V. Lesiv, S. L. Ioffe, Reaction of *N,N*-dioxenamines with anhydrides of carboxylic and sulfonic acids; a new method for the synthesis of α -hydroxyoxime derivatives // *Synthesis* **2009**, p. 3099-3105.

4. A. A. Tabolin, Yu. A. Khomutova, Yu. V. Nelyubina, S. L. Ioffe, V. A. Tartakovsky, New rearrangement of conjugated cyclic ene nitroso *O*-trimethylsilyl acetals: convenient synthesis of dihydro-2*H*-pyrane-3-one and dihydro-furane-3-one oximes // *Synthesis* **2011**, p. 2415-2422.
5. П. А. Жмуров, А. А. Таболин, А. Ю. Сухоруков, А. В. Лесив, М. С. Кленов, Ю. А. Хомутова, С. Л. Иоффе, В. А. Тартаковский, Стереоселективный синтез высокоактивных ингибиторов фосфодиэстеразы IVb: производных гексагидро-3*H*-пирроло[1,2-*c*]имидазол-3-она и тетрагидро-1*H*-пирроло[1,2-*c*][1,3]оксазол-3-она // *Изв. АН. Сер. Хим.*, **2011**, *11*, с. 2343-2348.
6. A. A. Tabolin, A. V. Lesiv, Yu. A. Khomutova, S. L. Ioffe, Synthesis of α -prolinols and 2-amino-1,5-diols from primary nitroalkanes and other simple precursors via intermediacy of 5,6-dihydro-4*H*-1,2-oxazines // *Synthesis* **2012**, *44*, p. 1898-1906.
7. А. А. Таболин, А. В. Лесив, Ю. А. Хомутова, Ю. В. Нелюбина, С. Л. Иоффе, В. А. Тартаковский, Перегруппировки циклических *N*-алкокси-*N*-силоксиенаминов. Синтез 3-(гидроксиалкил)-1,2-оксазинов и пиранон-3-оксимов из нитросоединений // XIII Молодёжная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии», Новосибирск, **2010**, Тезисы докладов, стр. 71.
8. А. А. Таболин, А. В. Лесив, Ю. А. Хомутова, Ю. В. Нелюбина, С. Л. Иоффе, В. А. Тартаковский, Перегруппировки циклических *N*-алкокси-*N*-силоксиенаминов. Синтез 3-(гидроксиалкил)-1,2-оксазинов и пиранон-3-оксимов из нитросоединений // IV Молодёжная конференция ИОХ РАН, Москва, **2010** // Тезисы докладов, У-19, стр. 45.
9. А. А. Таболин, А. В. Лесив, Ю. А. Хомутова, Ю. В. Нелюбина, С. Л. Иоффе, В. А. Тартаковский, Перегруппировки циклических *N*-алкокси-*N*-силоксиенаминов. Синтез 3-(гидроксиалкил)-1,2-оксазинов и пиранон-3-оксимов из нитросоединений // Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва, **2011**. Тезисы докладов, стр. 47.
10. А. А. Tabolin, A. V. Lesiv, Yu. A. Khomutova, Yu. V. Nelyubina, S. L. Ioffe, V. A. Tartakovsky, Rearrangements of cyclic *N*-alkoxy-*N*-silyloxyenamides. Syntheses of 3-(1-hydroxyalkyl)-1,2-oxazines and pyranone-3-oximes from nitrocompounds // 17th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-2011). Crete, Greece, **2011**. Book of abstracts. P1.243.

Заказ № 05-П/09/2012 Подписано в печать 03.09.2012 Тираж 150 экз. Усл. п.л. 1,25



“Цифровичок”, тел. (495) 649-83-30
www.cfr.ru ; e-mail: info@cfr.ru