

Наумович Яна Анатольевна

«Реакции сопряженных ен-нитрозоацеталей с кислотами Бренстеда.

Новые подходы к синтезу α -замещенных оксимов»

02.00.03 –органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002222 01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

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

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>
16 октября 2019 года

Дата приема к защите
22 октября 2019 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak.minobrnauki.gov.ru
24 октября 2019 года

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

На правах рукописи



Наумович Яна Анатольевна

**Реакции сопряженных ен-нитрозоацеталей с кислотами Бренстеда.
Новые подходы к синтезу α -замещенных оксимов**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2019

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

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Сухоруков Алексей Юрьевич

д.х.н., в.н.с. лаборатории функциональных органических соединений №8 Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Ненайденко Валентин Георгиевич

д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Козлов Владимир Андреевич

д.х.н., доцент, в.н.с. лаборатории фосфорорганических соединений № 112 Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук»

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет»

Защита диссертации состоится «25» декабря 2019 г. в 11.00 на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

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

Автореферат разослан 30 октября 2019 г.

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

Ученый секретарь

Диссертационного совета

Д 002.222.01 ИОХ РАН

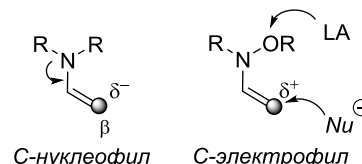
доктор химических наук

А. Д. Дильман

Актуальность проблемы

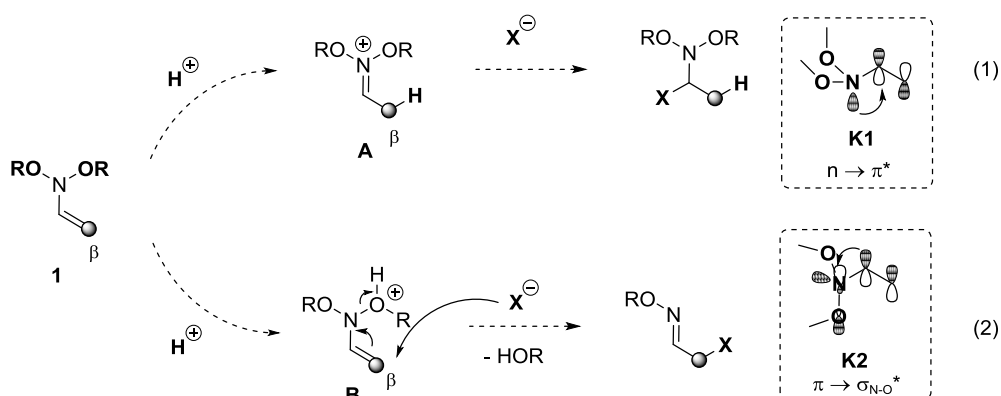
Среди фундаментальных задач органической химии одной из наиболее актуальных является разработка концептуально новых методов создания связей углерод-углерод и углерод-гетероатом. Важным направлением в этой области является использование синтонов, обладающих обращенной полярностью по сравнению с классическими органическими реагентами. Подобный подход создает новые трансформы, альтернативные традиционным стратегиям сборки органических молекул, позволяя осуществлять их синтез из совершенно иных стартовых соединений и зачастую в значительно меньшее число стадий. Концепция обращения полярности (от немецкого “*umpolung*”) была предложена Д. Зеебахом и Э. Кори в 70-х годах XX века и с тех пор была успешно реализована для альдегидов, енолятов, α,β -ненасыщенных альдегидов, иминов и многих других базовых классов органических соединений.

Совсем недавно была показана возможность обращения полярности β -положения енаминов, класса соединений, занимающего важное место среди полупродуктов для синтеза природных и биологически активных веществ. Главным аспектом традиционной реакционной способности енаминов является присоединение электрофилов в β -положение кратной C,C-связи, которая вследствие донирования электронной плотности с атома азота выступает в роли сильного C-нуклеофила. За счет введения окси-группы OR к атому азота становится возможным присоединение нуклеофилов в это же положение. Данная реакция протекает посредством S_N' процесса, протекающего с гетеролитическим разрывом относительно слабой связи N–O. Однако отщепление группы OR в этих системах возможно лишь при активации сильными кислотами Льюиса (LA), что в значительной степени сужает область применения обсуждаемого подхода.



Можно ожидать, что введение к атому азота второй окси-группы приведет к облегчению расщепления связи N–O, которая в этом случае будет ослаблена не только за счет гиперсопряжения с π -связью ($\pi \rightarrow \sigma_{N-O}^*$), но и за счет аномерного эффекта второго атома кислорода нитрозоацетального (O–N–O) фрагмента. Действительно, для ен-нитрозоацеталей **1** недавно были показаны возможности присоединения некоторых нуклеофилов (галогенид-, азид- и нитрат-анионов) по

β -углеродному атому при содействии мягкими кислотами Льюиса. В то же время, ен-нитрозоацетали **1** могут реагировать и с сильными электрофилами (например, эквивалентами Hal^+ и стабилизированными карбокатионами), проявляя свойства обычных енаминов.



К моменту начала исследования совершенно не изученными оставались реакции ен-нитрозоацеталей **1** с протонными кислотами (HX). Учитывая неоднозначность распределения электронной плотности в молекулах **1**, направление их протонирования не представляется очевидным. Так, присоединение H^+ по двойной C,C -связи будет приводить к образованию N,N -бис(окси)иминиевого катиона **A**, реакция которого с нуклеофильным остатком кислоты X^- может давать нитрозоацетали [Уравнение (1)]. С другой стороны, протонирование атома кислорода, с образованием катионов **B** будет способствовать присоединению нуклеофила X^- в β -положение двойной C,C -связи с разрывом связи N-O [Уравнение (2)]. Второе направление представляется особенно перспективным, поскольку оно приводит к α -замещенным оксимам – ценным полупродуктам в органическом синтезе.

Цель работы

Целью настоящей работы стало изучение взаимодействия сопряженных ен-нитрозоацеталей **1** с протонными кислотами HX и создание на базе этих реакций новых методов синтеза оксимов, функционализированных по α -положению. В процессе выполнения диссертационной работы нами решались следующие конкретные задачи:

- Исследование взаимодействия модельных ен-нитрозоацеталей с OH- , SH- и RN- кислотами в различных условиях. Поиск условий для направленного присоединения O- , S- и P- нуклеофилов в β -положение ен-нитрозоацеталей.
- Изучение механизма реакции ен-нитрозоацеталей с протонными кислотами.

- Разработка новых методов синтеза α -окси-, тио- и фосфорзамещенных оксимов посредством реакции α -нитрозоацеталей с OH-, SH- и PH-кислотами в оптимизированных условиях.

Научная новизна и практическая ценность работы

Впервые изучено взаимодействие α -нитрозоацеталей с OH-, SH- и PH-кислотами, а также исследована относительная реакционная способность различных типов протонных кислот в данной реакции. Показано, что взаимодействие приводит к присоединению аниона кислоты к β -углеродному атому α -нитрозоацетала, сопровождающееся разрывом одной из связей N-O. На основе механистических экспериментов, УФ-Вид мониторинга и квантово-химических расчетов показано, что ключевыми интермедиатами реакции в зависимости от растворителя являются сопряженные нитрозоалкены или *N*-винил-*N*-оксинитрениевые катионы.

В результате исследований, выполненных в данной диссертационной работе, разработаны новые методы синтеза α -замещенных оксимов и их циклических эфиров: α -оксиоксимов, α -тиооксимов, β -оксиминоалкил-замещенных фосфонатов и фосфиноксидов, β -оксиминоалкил-замещенных фосфин-борановых комплексов, а также 3-ацилоксиметил-замещенных 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов и изоксазолинов. Также показана возможность трансформации полученных α -замещенных оксимов в функционализированные амины путем каталитического гидрирования.

На примере синтеза антиаритмического лекарственного средства Мексилетин, *N*-гидрокси-Мексилетин и известного ингибитора матриксной металлопротеиназы (ММР) продемонстрирована практическая ценность стратегии синтеза α -замещенных оксимов, предложенной в диссертационной работе.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: VII Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2017 г.); Международный симпозиум «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2018 г.); XXXII Международная конференция молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2018» (Москва, 2018 г.); Зимняя школа-конференция молодых ученых по органической химии «WSOC-2019» (МГУ, Красновидово, 2019); International conference «Catalysis and organic synthesis» ICCOS-2019 (Moscow, 2019 г.).

Публикации

Содержание диссертации изложено в трех статьях и пяти тезисах в сборниках докладов научных конференций.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 208 страницах, состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Первая глава представляет собой литературный обзор и посвящена реакциям кислот Льюиса и Бренстеда с соединениями, содержащими нитрозоацетальный (O–N–O) фрагмент. Во второй главе обсуждены результаты исследования. Третья глава содержит описание эксперимента. Список литературы включает 182 наименования.

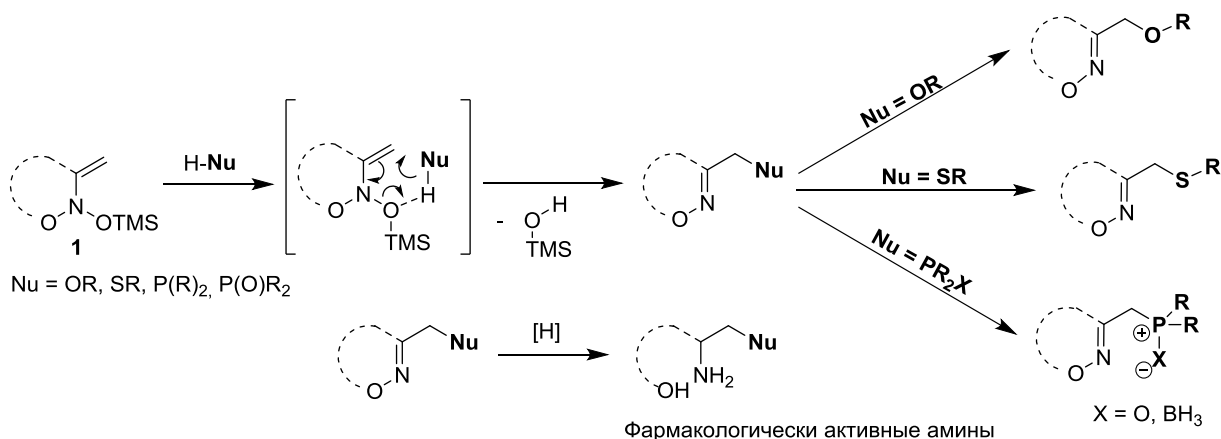
Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (гранты № 17-13-01411 и 14-50-00126).

Автор выражает глубокую благодарность к.х.н. Таболину А.А. за регистрацию спектров ЯМР, м.н.с. Голованову И.С. за проведение квантово-химических расчетов, к.х.н. Борисовой И.А. за регистрацию ИК-спектров.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В диссертационной работе изучено взаимодействие ен-нитрозоацеталей (*N,N*-бис(окси)енаминов) **1** с OH-, SH- и PH-кислотами (Схема 1). По аналогии с реакциями насыщенных нитрозоацеталей с протонными кислотами для ен-нитрозоацеталей **1** закономерно ожидать протонирование O–N–O фрагмента с последующим гетеролитическим разрывом одной из связей N–O. Возможные продукты этой реакции, α -функционализированные оксимы, представляют интерес как промежуточные соединения в синтезе фармакологически активных азотистых соединений.

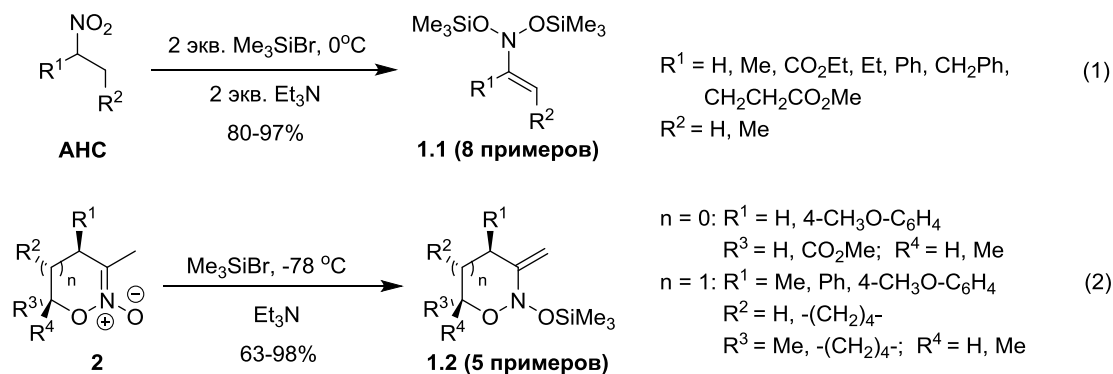
Схема 1



1. Синтез исходных соединений: ациклических и циклических ен-нитрозоацеталей

Для исследования выбрана широкая группа ациклических и циклических пяти- и шестичленных ен-нитрозоацеталей **1**, синтезированных по разработанным ранее в нашей лаборатории методикам из доступных нитронатов и нитросоединений.

Схема 2



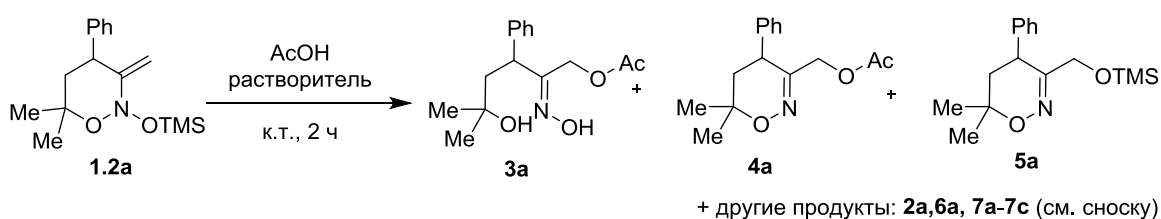
Ациклические ен-нитрозоацетали **1.1** получены двойным силилированием соответствующих алифатических нитросоединений АНС с практически количественными выходами [Схема 2, (1)]. Пятичленные и шестичленные циклические ен-нитрозоацетали **1.2** получены силилированием соответствующих О-алкилнитронатов **2** смесью Me_3SiBr и NEt_3 [Схема 2, (2)].

2. Изучение взаимодействия ен-нитрозоацеталей с ОН-кислотами

2.1. Изучение взаимодействия модельного ен-нитрозоацетала с уксусной кислотой

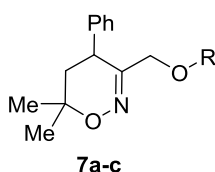
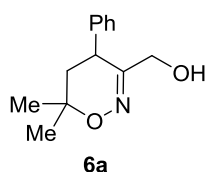
На начальных этапах исследования в качестве модельного субстрата был выбран циклический ен-нитрозоацеталь **1.2a**, содержащий две различные N-оксигруппы (OTMS и OAlk). Этот субстрат вводился в реакцию с уксусной кислотой в различных растворителях (Таблица 1). Интересно, что в результате реакции наблюдалось образование двух продуктов присоединения AcOH : оксима с открытой цепью **3a** и циклического эфира оксима **4a**, которые являются результатом разрыва *эндо*- и *экзо*-циклических связей N-O, соответственно. Помимо целевых **3a** и **4a** был выделен ряд побочных продуктов, включая продукт 1,3-миграции OTMS-группы **5a**, а также соединения **7a-c**, образовавшиеся в результате присоединения растворителей.

Таблица 1

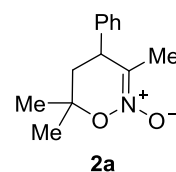


№	Растворитель	Выходы продуктов, % ^a			№	Растворитель	Выходы продуктов, % ^a		
		3a	4a	5a			3a	4a	5a
1	CH ₂ Cl ₂	–	69	24	8	MeCN	16	41	0 ^b
2	CCl ₄	–	46	27	9	NMP	53	23	5
3	Гексан	–	68	23	10	ДМСО	69	11	3
4	Толуол	–	74	25	11	ДМФА	82	–	–
5	ТГФ	–	61	19 ^o	12	EtOH	–	50	32 ^г
6	EtOAc	–	45	19	13	AcOH	–	63	31
7	Ацетон	4	31	13	14	HFIP	–	10	41 ^д

^a Выходы и конверсию определяли с помощью ¹H-ЯМР спектров с внутренним стандартом. ^o Также обнаружено 6% эфира **7a**. ^b Также обнаружено 33% спирта **6a**. ^г Также обнаружено 11% эфира **7b**. ^д Также обнаружено 23% эфира **7c** и 25% нитроната **2a**.



7a: R = -(CH₂)₄OAc
7b: R = Et
7c: R = (CF₃)₂CH



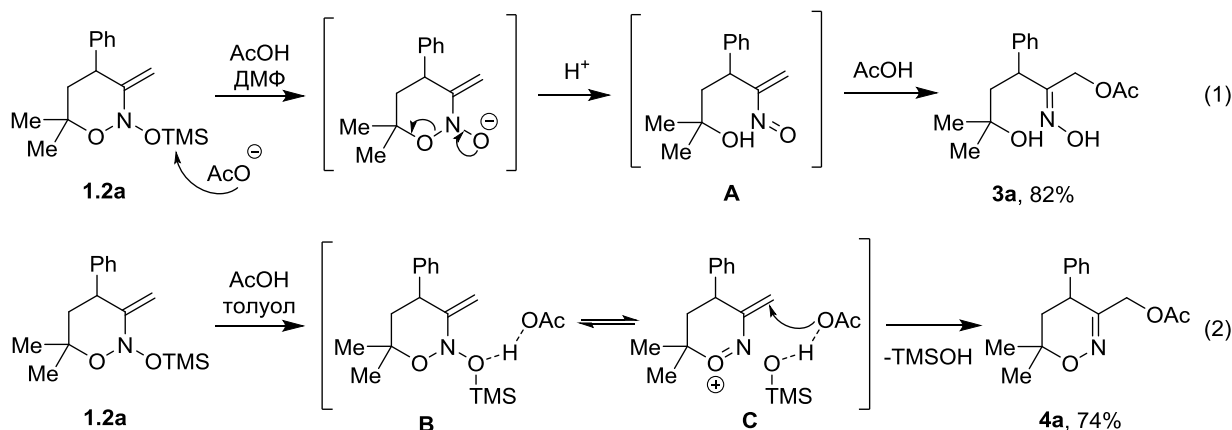
Селективность реакции кардинальным образом зависит от используемого растворителя. Циклический ацетат **4a** образуется в качестве основного продукта в неполярных и относительно малополярных растворителях (Таблица 1, Эксперименты № 1–6), также в этих условиях наблюдается образование некоторого количества OTMS-эфира **5a**. В полярных апротонных растворителях образуются смеси ацетатов **3a** и **4a**, причем последний является основным продуктом в ацетонитриле и ацетоне (Таблица 1, Эксперименты № 7 и 8). В свою очередь, в *N*-метилпирролидоне (NMP) и ДМСО ациклическое производное **3a** преобладает над **4a** (Таблица 1, Эксперименты № 9 и 10), а в ДМФА образуется только оксим **3a** (Таблица 1, Эксперимент № 11). Таким образом, смена растворителя, например, с толуола на ДМФА (Эксперименты № 4 и 11), ведет к полному изменению хемоселективности присоединения AcOH.

По-видимому, образование продуктов с открытой цепью **3a** и циклических продуктов **4a** происходит разными путями. Оксим с открытой цепью **3a**, вероятно, возникает в результате присоединения уксусной кислоты по Михаэлю к промежуточно образующемуся ациклическому нитрозоалкену **A** [Схема 3, (1)], тогда как 1,2-оксазин **4a** не может образовываться через это промежуточное соединение.

Для генерирования нитрозоалкена **A** необходимо, чтобы изначально происходила нуклеофильная атака на атом кремния, инициирующая последующее раскрытие кольца с расщеплением нитрозоацетального фрагмента. В качестве исходного нуклеофила,

атакующего атом кремния, может выступать сам растворитель или ацетат-анион, образующийся в результате диссоциации уксусной кислоты. Последнее представляется более вероятным, поскольку при действии ДМФА без AcOH в течение 2 часов при комнатной температуре на бис(окси)енамин **1.2a** не наблюдалась никаких изменений.

Схема 3

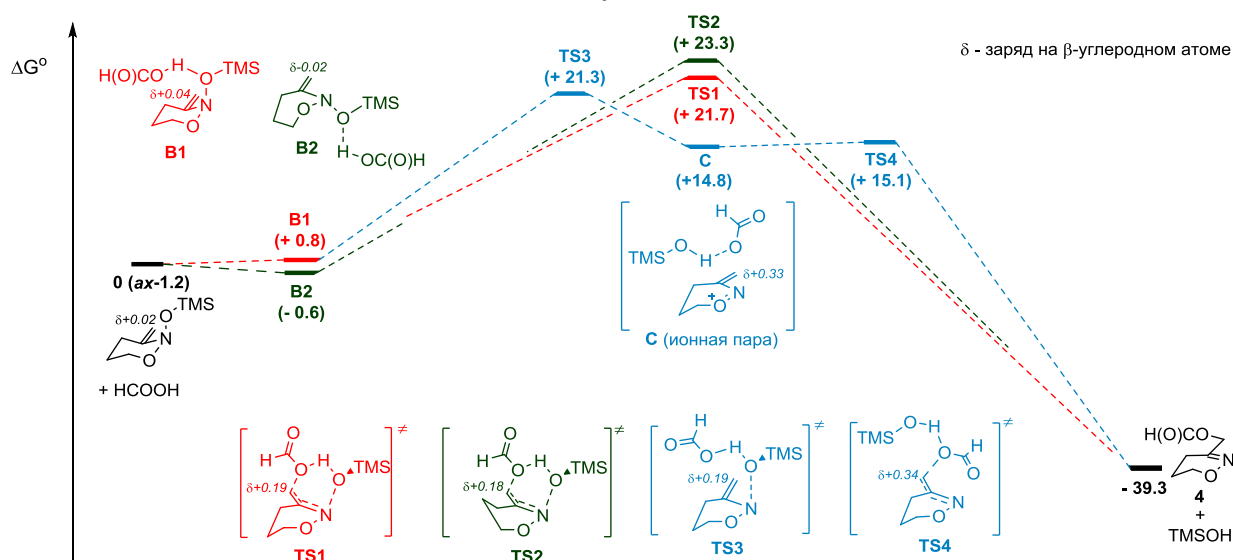


В неполярных растворителях уксусная кислота не диссоциирует, и поэтому логично предположить, что ен-нитрозоацеталь **1.2a** обратимо образует водородно-связанный комплекс с уксусной кислотой. Циклическая структура продукта **4a** указывает, что во взаимодействии с уксусной кислотой участвует атом кислорода экзо-циклической связи N-O, образуя комплекс **B** [Схема 3, (2)], в котором может происходить S_N' -замещение TMSOH с образованием ацетата **4a**. Альтернативно, промежуточное соединение **B** может диссоциировать с образованием катиона *N*-винил-*N*-алкоксинитрения **C**, который, в свою очередь, реагирует с ацетат-анионом с образованием **4a** посредством присоединения по Михаэлю к β -атому углерода.

Чтобы лучше понять механизм образования циклических продуктов **4**, были выполнены квантово-химические расчеты на уровне теории DFT-D3 *rm062x* / *cc-pvtz* (SMD, CH₂Cl₂), где в качестве моделей использовались незамещенный енамин **1.2** и муравьиная кислота (Рисунок 1).¹ Расчеты подтверждают образование водородно-связанных комплексов **B** (конформеры **B1** и **B2**). Были обнаружены два ранних переходных состояния (**TS1** и **TS2**), приводящих непосредственно из комплексов **B1** и **B2** к продукту **4**. Расчеты также предсказывают возможность диссоциации комплекса **B1** с образованием ионной пары, включающей катион **C**. Атака карбоксилата на β -углеродный атом в **C** (**TS4**), происходит практически безбарьерно.

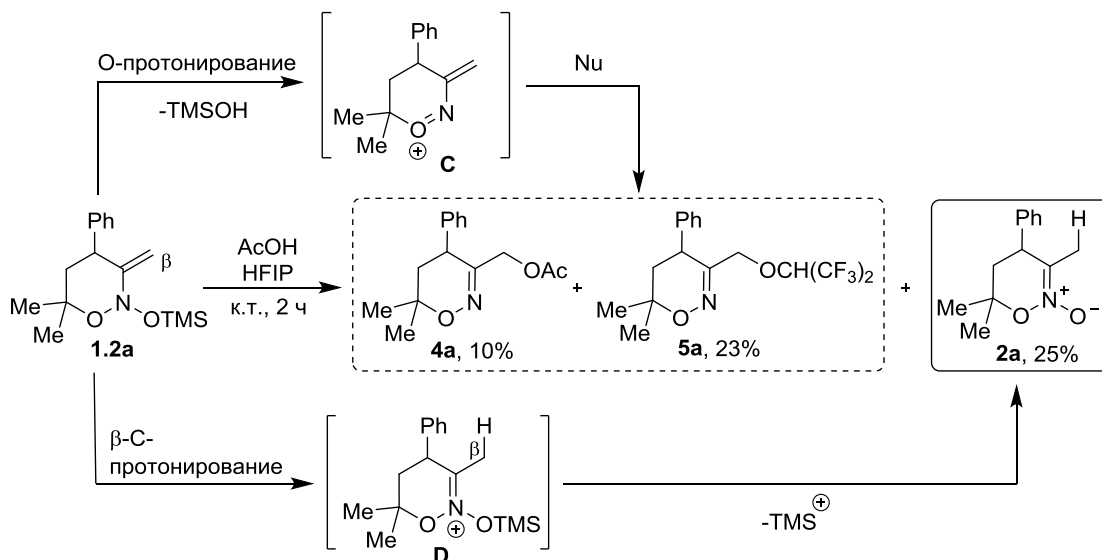
¹ Расчеты выполнены м.н.с. лаборатории №8 ИОХ РАН Головановым И.С.

Рисунок 1



Другим заслуживающим внимания экспериментальным наблюдением является образование нитроната **2a** (вместе с продуктами **4a** и **5a**) в реакции, проводимой в гексафторизопропанол (HFIP) (Таблица 1, Эксперимент № 14). По-видимому, нитронат **2a** образуется в результате протонирования по Марковникову двойной C,C-связи в енаmine **1.2a** с последующим отщеплением TMS-группы от катиона **D** (Схема 4). В этой реакции проявляется двойственная реакционная способность ен-нитрозоацеталей **1.2**.

Схема 4



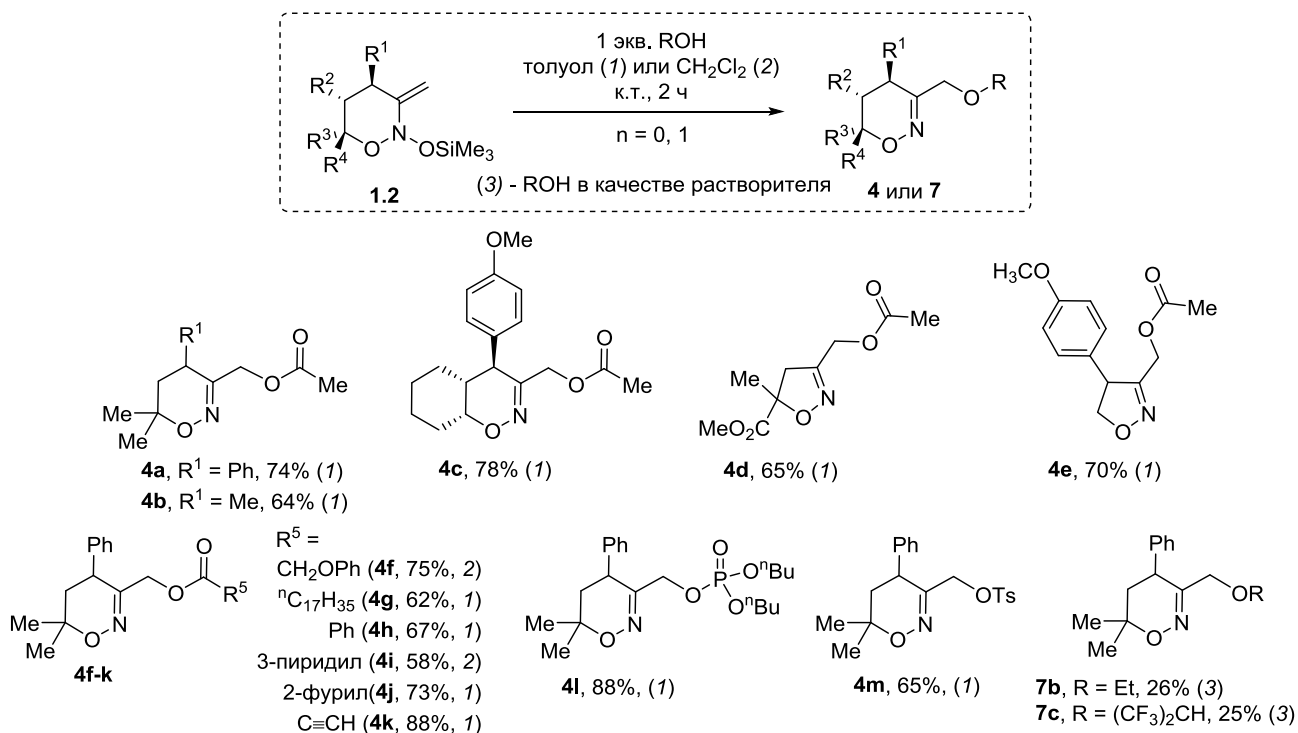
Как видно из проведенных экспериментов, растворитель существенно влияет на направление присоединения уксусной кислоты к ен-нитрозоацеталям **1.2**, изменяя механизм реакции. В реакции ен-нитрозоацетала **1.2a** с AcOH основные растворители (ДМФА, ДМСО, NMP) способствуют протеканию процесса через образование нитрозоалкена **A**. В неполярных растворителях (толуол, CH_2Cl_2) начальная нуклеофильная атака на атом кремния блокируется, и реакция протекает посредством

промотируемого кислотой Бренстеда S_N' -замещения OTMS-группы. В протонных растворителях, таких как HFIP, наряду с процессом S_N' становится возможным присоединение по типу A_dE по двойной связи C,C. Понимание этих важных эффектов растворителя является ключом к разработке эффективных методов оксиминоалкилирования ОН-кислот.

2.2. Изучение субстратной специфичности реакций присоединения НО-кислот к циклическим ен-нитрозоацеталам

Промотируемое кислотой Бренстеда присоединение ОН-кислот к циклическим ен-нитрозоацеталам **1.2** может рассматриваться как удобная стратегия для синтеза биологически активных N-О содержащих гетероциклов, несущих остаток карбоновых кислоты. Поэтому на следующем этапе исследования данное превращение было изучено более подробно (Схема 5).

Схема 5



Как видно из данных Схемы 5, реакция различных пяти- и шестичленных циклических ен-нитрозоацеталей **1.2** с уксусной кислотой в толуоле [Методика (1)] дает соответствующие изоксазолины и 5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазины **4a-e** с выходами 64–78%. Важно отметить, что ни в одной из этих реакций аддукты с раскрытой цепью типа **3** не были обнаружены.² Кроме того, установлено, что к модельному ен-нитрозоацеталу **1.2a** успешно присоединяются различные карбоновые кислоты, в том числе содержащие

² Основными побочными продуктами оказались TMS-эфиры **5**.

2.3. Разработка метода оксиминоалкилирования ОН-кислот

Проведенные нами эксперименты показали, что наиболее эффективно оксиминоалкилирование бензойной кислоты модельным *N,N*-бис(силилокси)енамином **1.1a** достигается в ДМФА (Схема 6). Процесс протекает через промежуточный нитрозоалкен **NSA**, на образование которого указывают кратковременное окрашивание реакционной смеси в голубой цвет, а также данные УФ-Вид-спектроскопии ($\lambda_{\text{max}} = 738$ -нм, Схема 6). Кроме того, образование NSA удалось дополнительно подтвердить получением $[4 + 2]$ аддукта **9** при проведении реакции енамина **1.1b** с бензойной кислотой в присутствии этилвинилового эфира (Схема 6).

УФ-Вид

738 нм

40 сек
 900 сек

$\text{TMSO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)-\text{R}^1$

BzOH , растворитель

$\text{HO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)-\text{OBz}$

8a $\text{R}^1 = \text{Me}$: 37% (в CH_2Cl_2)
 $\text{86\%}$ (в ДМФА)

8a $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Et}$

в ДМФА

NSA

BzOH

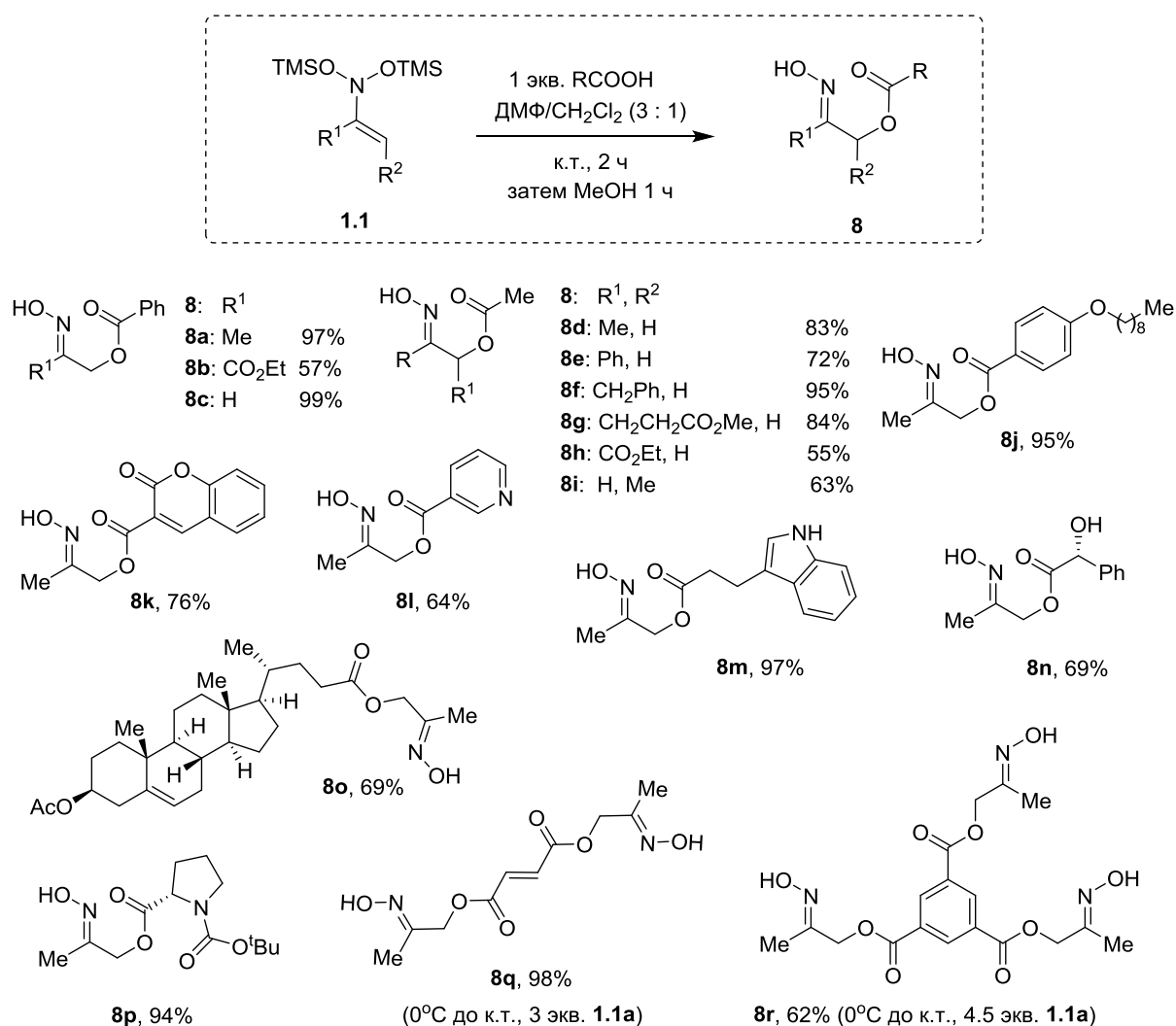
$\text{EtO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$

9 $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Et}$ (14%)

OL_1 $\text{X} = \text{OH}$, ($n = 0 - 8$)
 OL_2 $\text{X} = \text{NMe}_2$ ($n = 1 - 12$, следы)

В отличие от циклических *N*-алкокси-*N*-силилоксиенаминов **1.2**, их бис-силилированные аналоги **1.1** оказались нестабильными в ДМФА: в течение 15 минут при комнатной температуре они полностью превращаются в смесь олигомерных продуктов **OL**₁ и **OL**₂. Исходя из этого, можно сделать вывод, что расщеплению нитрозоацетального фрагмента в енаминах **1.1** может способствовать сам ДМФА, действуя как основание Льюиса. Поэтому, чтобы предотвратить разложение енамина **1.1** во время реакции с кислотой, его добавляли в виде 1М раствора в CH₂Cl₂ к раствору уксусной кислоты в ДМФА. Эта небольшая модификация позволила увеличить выход целевого аддукта **8a** до 97%.

Схема 7



Для определения общности метода были проведены исследования с различными субстратами в оптимизированных условиях. В первой серии экспериментов изучалось влияние заместителей в ен-нитрозоацетале **1.1**. Во всех случаях для удаления TMS-группы с образованием оксима проводился метанолиз реакционной смеси. Оказалось, что различные ен-нитрозоацетали **1.1** хорошо вступают в реакцию с

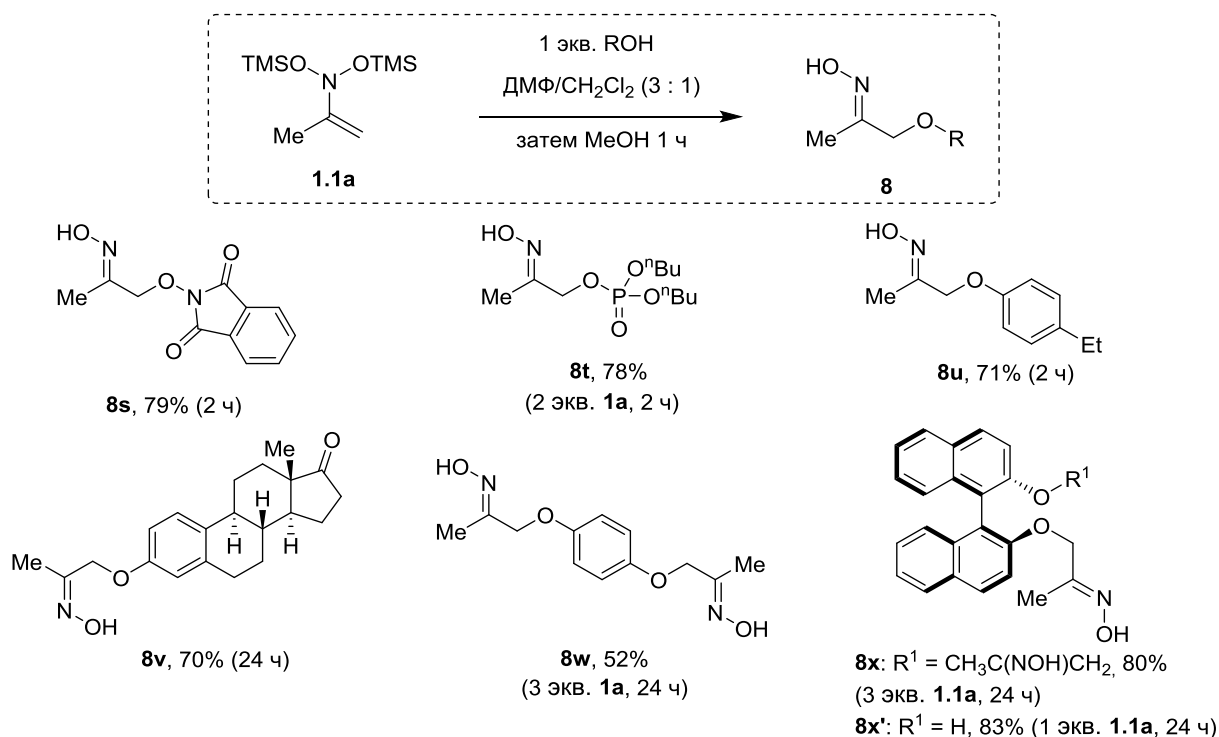
уксусной кислотой в эквимольном соотношении 1:1, при этом полной конверсии удается достигнуть в мягких условиях в течение короткого времени. В результате были получены соответствующие α -ацетилоксиоксимины **8** с хорошими и высокими выходами (Схема 7). Примечательно, что из исследованных ϵ -нитрозоацеталей **1.1** наиболее электронодефицитный субстрат **1.1b** ($R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$, $R^2 = \text{H}$) давал продукт с наименьшим выходом.

В реакцию с модельным ϵ -нитрозоацеталем **1.1a** легко вступали различные карбоновые кислоты, включая никотиновую кислоту, 3-(индол-3-ил)пропионовую кислоту, (-)-миндальную кислоту и Вос-пролин (Схема 7). В ходе реакции нуклеофильные пиридиновые (продукт **8l**), индольные (продукт **8m**) и алифатические спиртовые (продукт **8n**) фрагменты не претерпевали изменений, однако для сохранения амино-группы требовалась постановка на нее защитной группы (продукт **8p**). С помощью разработанного метода можно успешно осуществить селективное двойное (продукт **8q**) и тройное (продукт **8r**) оксиминоалкилирование бис- и трис-карбоновых кислот, что демонстрирует его высокую эффективность. Следует отметить, что в обоих случаях для обеспечения полного алкилирования использовался 1,5-кратный избыток **1.1a**. Трижды оксиминоалкилированную тримезиновую кислоту (трис-оксим **8r**) можно рассматривать как интересный лиганд и билдинг-блок для супрамолекулярной химии. Большинство оксимов выделены в виде динамических смесей *E*- и *Z*-изомеров.

С ϵ -нитрозоацеталами **1.1** успешно реагируют не только карбоновые кислоты, но и другие НО-кислоты – фенолы, гидроксамовые и фосфорные кислоты (Схема 8). Однако, сильные кислоты, такие как TsOH, образуют сложные смеси неидентифицируемых продуктов. Алифатические спирты (EtOH, PhCH₂OH) оказались нереакционноспособными в этих условиях.

Нам также удалось успешно применить разработанную методику для модификации природных фенолов, таких как эстрон, в результате чего был получен оксиминоалкилированный стероид **8v**. Известно, что продукты этого типа проявляют высокую антипролиферативную активность. (S)-1,1'-Би-2-нафтол [(S)-БИНОЛ] также может быть селективно превращен в моно- или бис-оксиминоалкилированные продукты **8x** или **8x'** в зависимости от количества используемого енамина **1.1a**. Однако, для достижения полной конверсии фенолов обычно необходимо более длительное время реакции по сравнению с карбоновыми кислотами (24 часа).

Схема 8

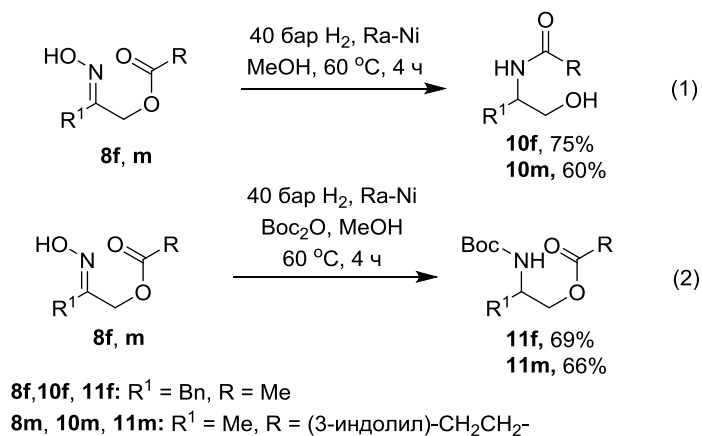


В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что с помощью системы ен-нитрозоацеталь **1.1**/ДМФА могут быть успешно оксиминоалкилированы ОН-кислоты с рКа в диапазоне 2-10. Достоинством разработанного метода по сравнению с другими процедурами синтеза α -оксиоксимонов является использование стехиометрического количества О-нуклеофила в Н-форме и отсутствие каких-либо добавок (оснований, катализаторов и источников фторид-ионов).

2.4. Использование α -оксиоксимонов в синтезе производных вицинальных аминспиртов

α -Оксиоксимоны **8**, полученные разработанным нами методом, являются прямыми предшественниками производных 1,2-аминоспиртов, которые представляют интерес для медицинской химии. Примером такого рода превращений является восстановление α -ацилоксиоксимонов **8f** и **8m** (Схема 9).

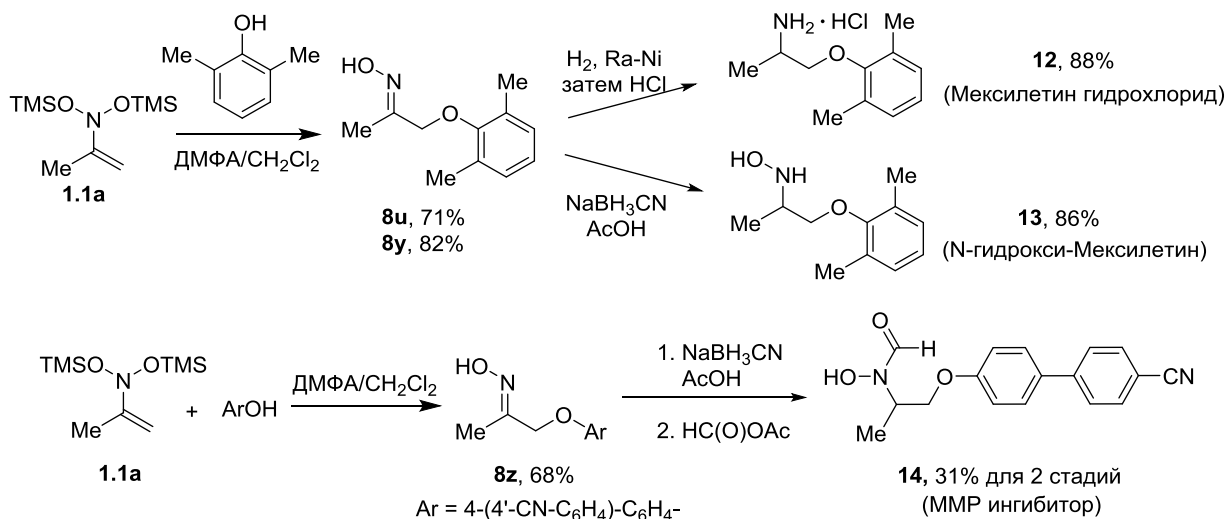
Схема 9



В результате каталитического гидрирования этих α -арилоксиоксимов происходит восстановление оксимино-группы, сопровождающееся последующей внутримолекулярной миграцией ацильной группы, с получением соответствующих амидов 1,2-аминоспиртов **10f** и **10m** [Схема 9, Уравнение (1)]. При необходимости внутримолекулярную изомеризацию сложного эфира в амид можно предотвратить, проводя гидрирование в присутствии Woc_2O , в результате чего образуются защищенные сложные эфиры 1,2-аминоспиртов **11f** и **11m** [Схема 9, Уравнение (2)].

Предложенный подход к α -арилоксиоксимам также успешно использован в синтезе фармакологически активных β -арилоксиаминов **12** и β -арилокси-*N*-гидроксиламинов **13** (Схема 10). В частности, с помощью оксиминоалкилирования 2,6-диметилфенола и последующего исчерпывающего гидрирования образующегося α -арилоксиоксима **8y** нами синтезирован антиаритмический препарат Мексилетин **12**. Восстановление того же оксима **8y** с помощью NaBH_3CN ведет к образованию *N*-гидрокси-Мексилетина **13** с высоким выходом. Кроме того, гидридным восстановлением α -арилоксиоксима **8z** и последующим формилированием полученного 4'-гидроксибифенил-4-карбонитрила нам удалось синтезировать известный ингибитор матричной металлопротеиназы (MMP) **14** компании Abbott.

Схема 10



3. Реакция ен-нитрозоацеталей с SH-кислотами:

новый подход к синтезу α -тиооксимов

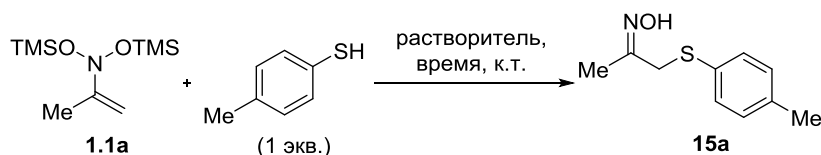
3.1. Разработка метода оксиминоалкилирования SH-кислот с помощью ен-нитрозоацеталей

По аналогии с рассмотренным выше присоединением О-нуклеофилов в β -положение ен-нитрозоацеталей мы предположили, что использование SH-кислот в

данной реакции также может привести к α -тиооксимам **15**. Эти продукты являются важными биоактивными соединениями, лигандами и предшественниками синтетически ценных α -тиокетонов, 1,2-меркаптоаминов и 1,2-меркаптогидроксиламинов.

На первом этапе нами была проведена реакция модельного α -нитрозоацетала **1.1a** с *n*-тиокрезолом в различных растворителях так же, как это было ранее проделано в случае с ОН-кислотами (Таблица 2).

Таблица 2



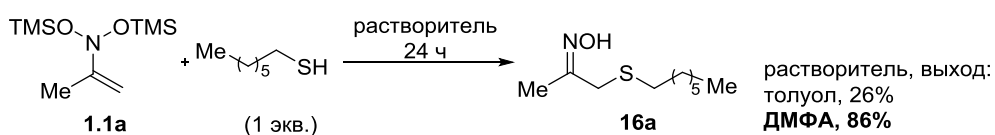
№	Растворитель	Время, ч	Выход 16a , % ^a	№	Растворитель	Время, ч	Выход 15a , % ^a
1	CH ₂ Cl ₂	2	13 ^b	5	CH ₂ Cl ₂	24	31
2	Гексан	2	37 ^b	6	Гексан	24	77
3	Толуол	2	27	7	Толуол	24	78
4	ДМФА	2	43 ^c	8	ДМФА	24	48

^a Определен с помощью ¹H-ЯМР спектроскопии с внутренним стандартом. ^b Конверсия **1.1a** - 56%. ^c Конверсия **1.1a** - 55%. ^d Конверсия **1.1a** > 99%.

Во всех протестированных растворителях (CH₂Cl₂, гексан, толуол), кроме диметилформамида (ДМФА), образование целевого α -тиооксима **15a** происходило медленно, и через 2 ч оставалось значительное количество исходных реагентов (Таблица 2, Эксперименты № 1–4). Увеличение времени реакции привело к росту конверсии и выхода в гексане и толуоле (Таблица 2, Эксперименты № 6 и 7). Однако в реакциях, проводимых в CH₂Cl₂ и ДМФА, даже через 24 часа существенного увеличения выхода не наблюдалось (Таблица 2, Эксперименты № 5 и 8).

Интересно, что в результате реакции енамина **1.1a** с менее кислым *n*-гептантиолом в толуоле целевой аддукт **16a** образовывался с выходом только 26% (Схема 11). Однако, смена растворителя на ДМФА позволила повысить выход продукта **16a** до 86%.³

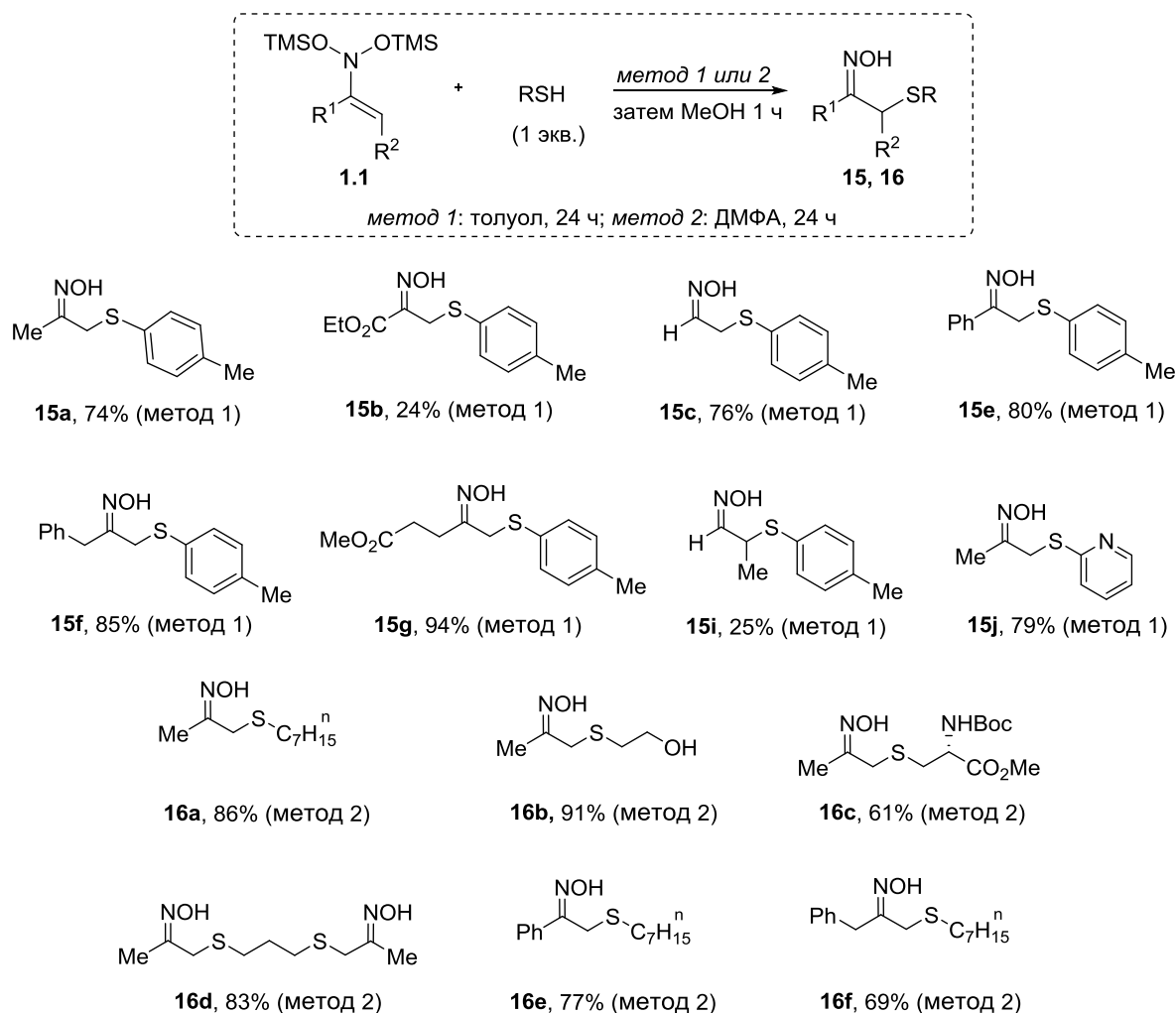
Схема 11



³ Ввиду нестабильности енаминов типа **1.1** в ДМФА реакция проводилась путем добавления раствора тиола к чистому енамину **1.1a**.

Проведенные эксперименты свидетельствуют о том, что для реакций с ароматическими и алифатическими тиолами необходимы различные растворители: толуол для тиофенолов и ДМФА для алифатических тиолов. Мы изучили обе реакции на серии *N,N*-бис(силокси)енаминов **1.1**. Как видно из Схемы 12, различные *ен*-нитрозоацетали **1.1** успешно вступают в реакцию с эквимолярным количеством *n*-тиокрезоло или 2-меркаптопиридина в толуоле (*Метод 1*) с образованием соответствующих α -тиооксимов **15** с хорошими выходами. Важно отметить, что в реакцию были успешно вовлечены предшественники крайне нестабильных монозамещенных промежуточных нитрозоалкенов, а также нитрозоэтилена (продукт **15с**). В свою очередь, присоединение *n*-тиокрезоло к *ен*-нитрозоацетатам **1.1**, несущим электроноакцепторную группу ($R^1=CO_2Et$) или содержащих интернальную двойную связь ($R^1=H$, $R^2=Me$), приводило к получению соответствующих продуктов **15b** и **15i** лишь с умеренными выходами.

Схема 12

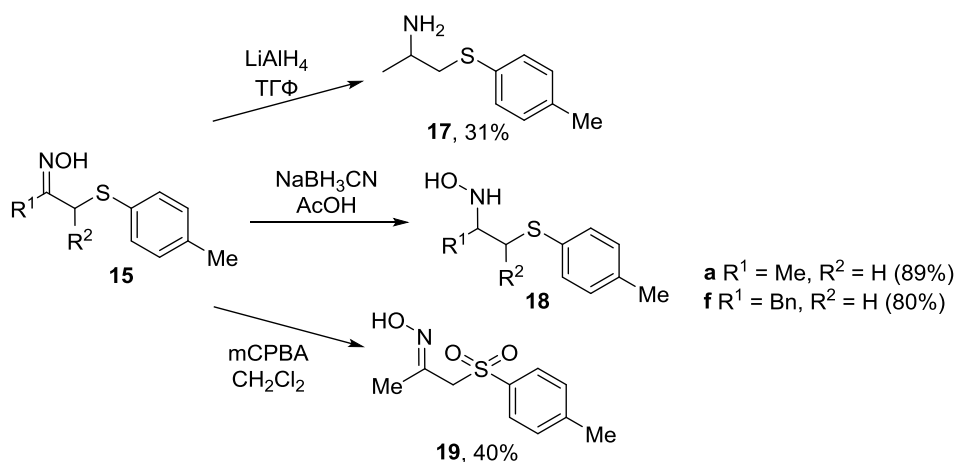


Кроме того, в реакцию с енаминами **1.1** успешно вовлечены различные алифатические тиолы с использованием *метода 2* (растворитель – ДМФА). В результате с хорошими выходами получены соответствующие α -тиооксимы **16** (Схема 12). Защищенный L-цистеин был также успешно оксиминоалкилирован по свободной SH-группе с образованием аддукта **16c**. Диоксим **16d**, полученный из 1,3-пропандитиола, является известным хелатирующим лигандом для Cu(II).

Стоит отметить, что реакция не затрагивает нуклеофильные пиридиновый и спиртовый фрагменты, что показано на примере синтеза продуктов **15j** и **16b**.

α -Тиооксимы **15** и **16** являются предшественниками ценных вицинальных N,S-содержащих органических соединений (Схема 13). Для демонстрации этого, некоторые из полученных нами модельных α -тиооксимов **15** были успешно трансформированы в соответствующие амины **17** и гидросиламины **18** путем селективного восстановления оксимино-группы, а также в сульфоны **19** путем окисления сульфидного фрагмента. 1-(*n*-Толилтио)пропан-2-амин **17** является известным соединением с антидепрессантной активностью.

Схема 13

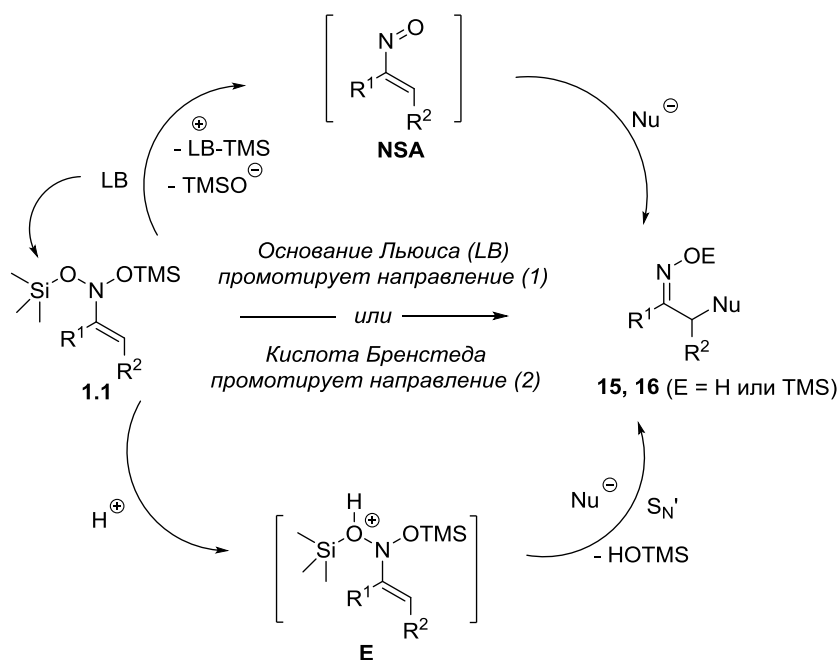


3.2. Изучение механизма присоединения SH-кислот к ен-нитрозоацеталам в различных растворителях

Отдельное внимание было уделено изучению механизма присоединения тиолов к ен-нитрозоацеталам **1.1** (Схема 14). На основании наших предыдущих исследований с OH-кислотами можно предположить два пути протекания реакции: (1) образование NSA из енамина **1.1** под действием основания Льюиса (LB), которым может быть растворитель или тиолат-анион, с последующим присоединением S-нуклеофила по Михаэлю (механизм отщепления-присоединения) или (2) промотируемое кислотой Бренстеда S_{N}' -замещение OTMS-группы тиолат-анионом в образовавшемся катионе **Е**.

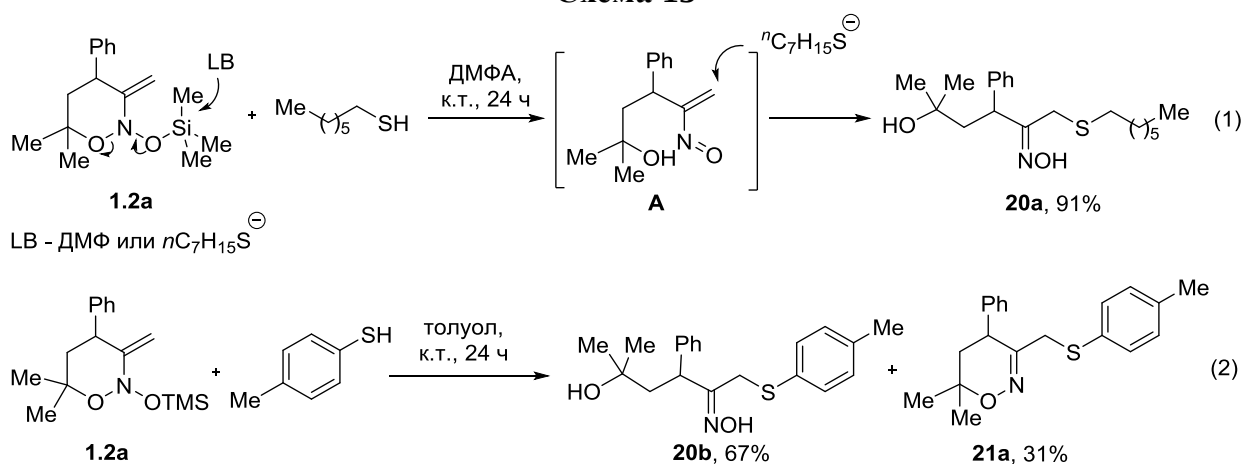
Принимая во внимание тот факт, что тиолы являются как нуклеофилами, так и кислотами Бренстеда, можно ожидать возможность реализации каждого из путей. Кроме того, то, по какому именно пути будет протекать реакция, может зависеть от растворителя. В большинстве реакций, проводимых в ДМФА, наблюдалось появление голубого цвета, что указывает на промежуточное образование **NSA**, аналогично реакциям с карбоновыми кислотами и фенолами.

Схема 14



Для уточнения механизма проведены эксперименты с несимметричными ен-нитрозоацетальми **1.2** (Схема 15).

Схема 15



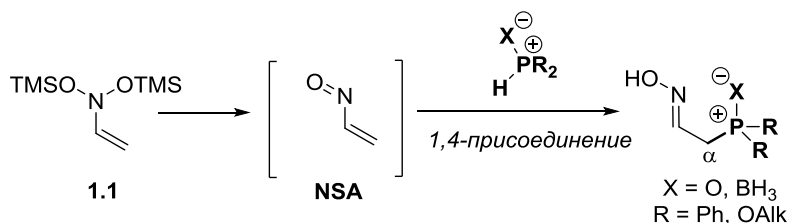
В реакции **1.2a** с 1-гептантиолом в ДМФА [Схема 15, Уравнение (1)] образовывался только продукт **20a** с раскрытой цепью, что свидетельствует о протекании процесса через промежуточный нитрозоалкен **A**. В эксперименте с *n*-тиокрезолом в толуоле [Схема 15, Уравнение (2)] помимо продукта **20b** с раскрытой

цепью выделен циклический продукт **21a**. Последний не может быть получен из нитрозоалкена **A** и, вероятно, образуется путем прототируемого кислотой Бренстеда S_N' -замещения OTMS-группы [Схема 14, Путь (2)]. Таким образом, можно предположить, что в ДМФА реакция протекает только через нитрозоалкеновый путь (1), тогда как в толуоле реализуются одновременно оба пути (1) и (2).

4. Изучение взаимодействия ен-нитрозоацеталей с РН-кислотами

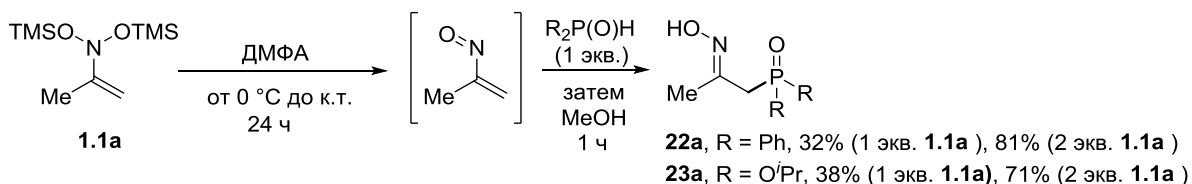
Ещё одним типом нуклеофилов, взаимодействие которых с ен-нитрозоацеталами **1** ранее не изучалось, являются Р-нуклеофилы. Данный путь представляется многообещающей стратегией для синтеза α -фосфорзамещенных оксимов, которые могут выступать как в качестве Р,N,O-лигандов для катализа, так и в качестве предшественников фармакологически активных соединений и агрохимикатов, например, β -аминофосфонатов и β -гидроксиламинофосфонатов (Схема 16).

Схема 16



По аналогии с разработанными нами методами введения О- и S-нуклеофилов в β -положение ен-нитрозоацеталей можно предположить, что лучшее протекание процесса в случае РН-кислот будет обеспечиваться при реализации механизма, включающего генерацию NSA в качестве интермедиатов в ДМФА. Следует отметить, что ранее в литературе не было описано примеров присоединения по Михаэлю Р-нуклеофилов к NSA. Действительно, реакции модельного енамина **1.1a** с дифенилфосфиноксидом и ди(изопропил)фосфитом в ДМФА давали целевые продукты присоединения **22a** и **23a** с умеренными выходами (Схема 17).

Схема 17

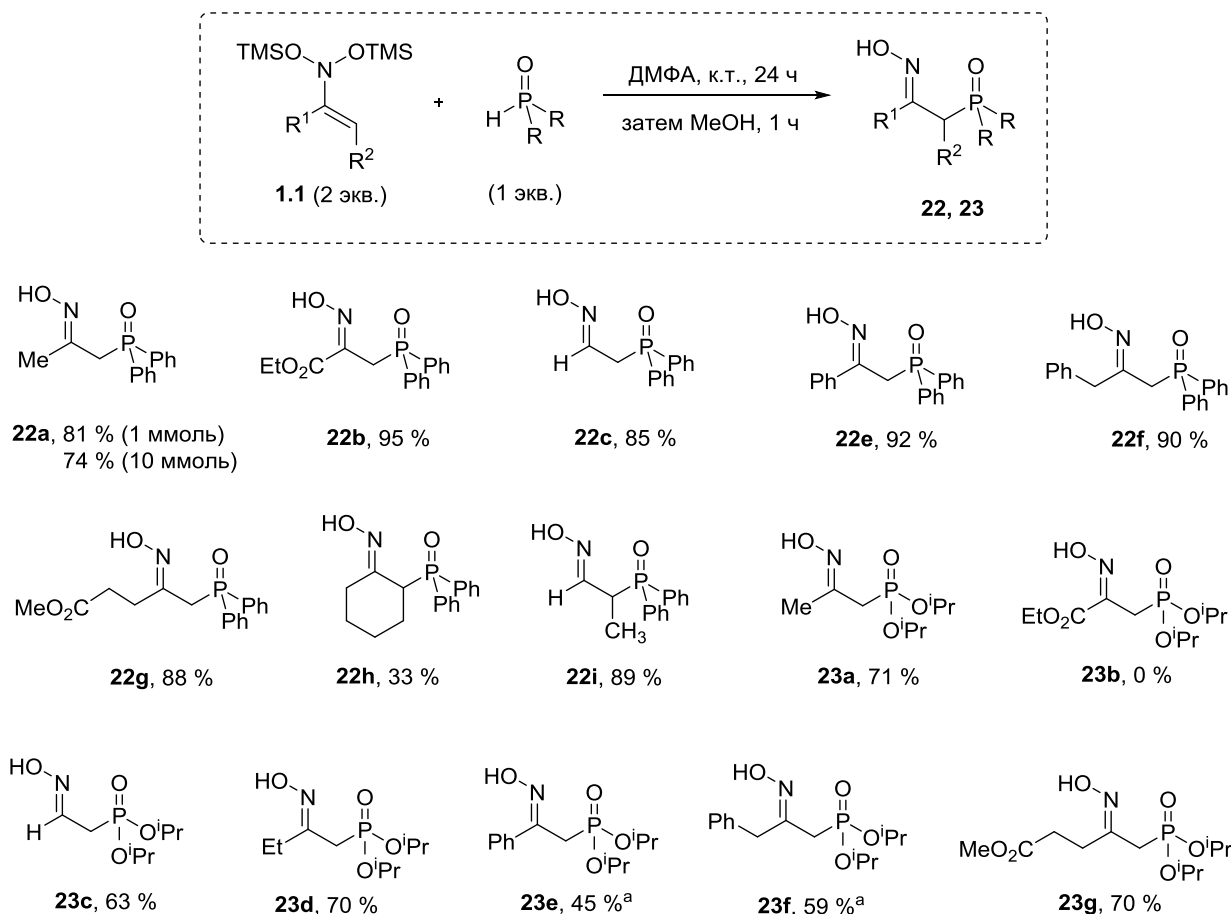


Смена ДМФА на другие растворители, а также проведение реакции без растворителя приводили к значительному снижению выхода целевых продуктов.

С другой стороны, выход α -фосфор-замещенных оксимов **22a** и **23a** существенно увеличивался при использовании 2-х кратного избытка ен-нитрозоацетала **1.1a**.

Используя эти условия, были проведены реакции серии ен-нитрозоацеталей **1.1** с дифенилфосфиноксидом ($R = Ph$) и диизопропилфосфитом ($R = O^iPr$) (Схема 18). Следует отметить, что в момент добавления раствора Р-нуклеофила в ДМФА к енамину наблюдалось окрашивание реакционной смеси в голубой цвет, которое со временем исчезало, подтверждающее участие **NSA** в качестве промежуточных соединений.

Схема 18



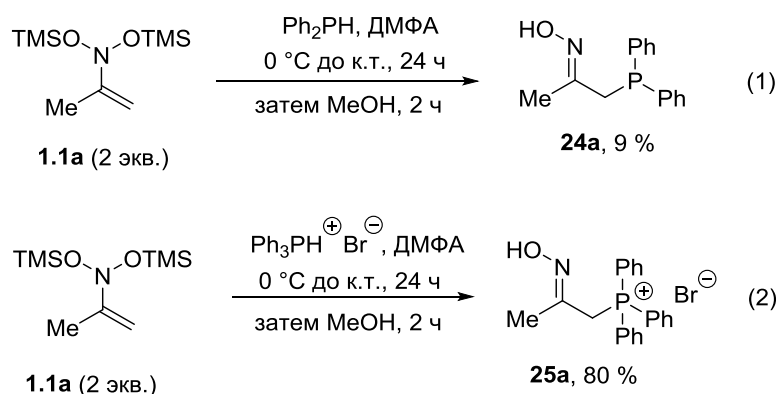
Выходы приведены в расчете на Р-нуклеофил. ^a 3 экв. соответствующего ен-нитрозоацетала **1.1**.

Дифенилфосфиноксид ($R = Ph$) легко вступал в реакцию с различными ен-нитрозоацеталами **1.1a-c,e-i** в данных условиях с образованием соответствующих продуктов **22a-c,e-i** с умеренными выходами (Схема 18). Важно отметить, что даже из енамина **1.1c** ($R^1, R^2 = H$), из которого генерируется крайне нестабильный нитрозоэтилен, удалось получить целевой продукт **22c** с выходом 85%. Кроме того, на примере синтеза 2 граммов продукта **22a** продемонстрировано, что реакция может быть масштабирована до 10 ммоль дифенилфосфиноксида без заметного снижения выхода.

В отличие от дифенилфосфиноксида, реакции с диизопропилфосфитом оказались более чувствительными к природе заместителей в ен-нитрозоацетале **1.1**. Енамины **1.1a,c,d,g** с $R^1 = H$, Alk давали соответствующие фосфонаты **23a,c,d,g** с хорошими выходами, в то время как из фенил-замещенного субстрата **1.1e** целевой продукт **23e** получен лишь с выходом в 28%. Тем не менее, выход **23e** удалось увеличить до 45%, используя 3-х кратный избыток **1.1e**. Кроме того, не наблюдалось присоединение диизопропилфосфита к ен-нитрозоацеталу **1.1b**, содержащему электроноакцепторную EtO_2C -группу (продукт **23b** на Схеме 18). Большинство оксимов **22** и **23** были получены в виде смесей *E,Z*-изомеров, соотношение которых изменялось со временем.

В продолжение этих исследований была изучена возможность вовлечения в данную реакцию фосфинов в качестве нуклеофилов (Схема 19). Однако, в реакции модельного ен-нитрозоацетала **1.1a** с дифенилфосфином соответствующий аддукт **24a** удалось получить только с выходом 9% [Схема 19, (1)]. При использовании бромид трифенилфосфония удалось выделить четвертичную β -оксиминоалкилфосфониевую соль **25a** с выходом 80% [Схема 19, (2)].

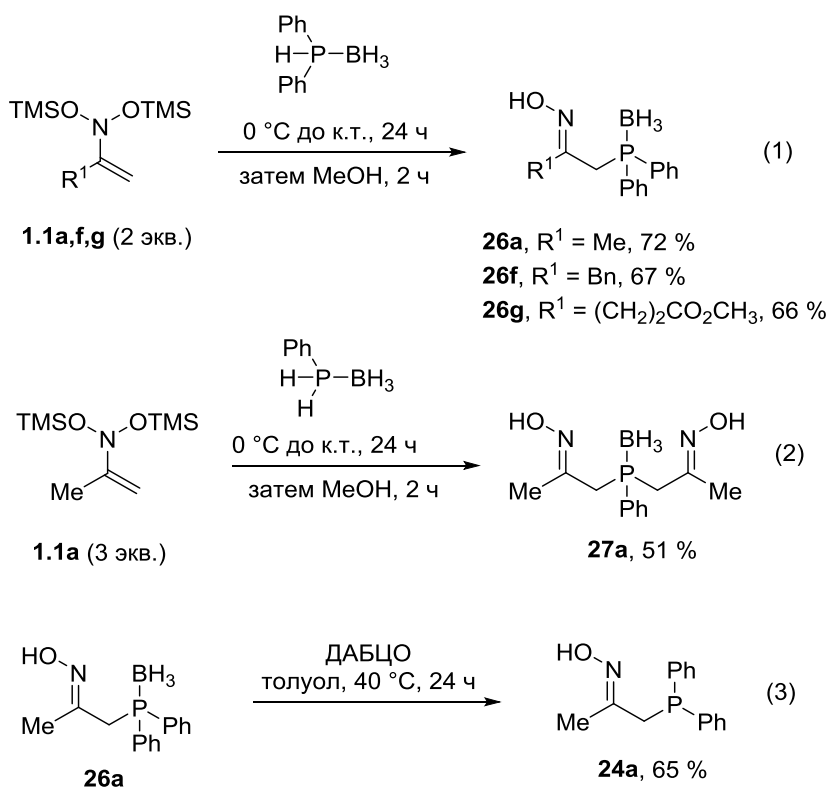
Схема 19



Последний эксперимент показал, что четвертичные фосфониевые производные являются более реакционноспособным по отношению к NSA. Принимая во внимание этот факт, мы исследовали возможность использования в реакции с ен-нитрозоацеталами дифенилфосфин-борана ($Ph_2PH \cdot BH_3$). Действительно, целевые третичные фосфин-борановые комплексы **26a,f,g** образуются в этой реакции с хорошими выходами и могут быть выделены с помощью колоночной хроматографии [Схема 20, (1)]. Та же реакция **1.1a** с фенилфосфин-борановым комплексом привела к образованию бис(оксим)фосфинового производного **27a** с умеренным выходом [Схема 20, (2)]. Фосфин-борановые комплексы **26** и **27** стабильны на воздухе и не подвержены

внутримолекулярному восстановлению оксимино-группы. Учитывая возможность удаления BH_3 -фрагмента, это превращение можно рассматривать как метод получения ценных третичных β -оксиминоалкилфосфинов типа **24**, которые не удалось получить напрямую из Ph_2PH (сравн. Схемы 19 и 20). Действительно, комплекс **26a** был трансформирован в свободный фосфин **24a** с выходом 65% при нагревании с 1,4-диазацикло[2.2.2]октаном (ДАБЦО) [Схема 20, (3)].

Схема 20



Таким образом, присоединение PH -кислот к α,β -нитрозоацетальдам **1.1** в ДМФА в качестве растворителя ведет к образованию α -фосфор-замещенных оксимов с высокими выходами. В реакцию успешно вступают фосфонаты, фосфиноксиды и фосфин-борановые комплексы. Как достоинство предполагаемого метода следует отметить использование P -нуклеофилов в H -форме, которая является коммерчески доступной, без добавок оснований и промоторов.

ВЫВОДЫ

1. Изучено взаимодействие ен-нитрозоацеталей (*N,N*-бис(окси)енаминов) с различными OH-, SH- и PH-кислотами. Реакция приводит к присоединению аниона кислоты к β -углеродному атому ен-нитрозоацетала и разрыву одной из связей N-O. Показано, что в зависимости от природы кислоты и растворителя процесс может протекать по двум механизмам – как промотируемое кислотой S_N' -замещение окси-группы у атома азота или через трансформацию ен-нитрозоацеталей в сопряженные нитрозоалкены и присоединение к ним аниона кислоты по Михаэлю.
2. Предложен общий метод синтеза труднодоступных 3-ацилоксиметил-замещенных 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов и изоксазолинов путем присоединения карбоновых кислот к циклическим ен-нитрозоацеталам.
3. Разработан общий метод селективного оксиминоалкилирования различных OH-кислот (карбоновых кислот, фенолов, диалкилфосфорных кислот и гидроксамовых кислот) путем их присоединения к *N,N*-бис(силокси)енаминам. С помощью этого метода синтезированы антиаритмическое лекарственное средство Мексилетин, *N*-гидрокси-Мексилетин и известный ингибитор матриксной металлопротеиназы (ММР).
4. Разработан новый метод синтеза труднодоступных α -тиооксимов оксиминоалкилированием тиолов алифатического и ароматического ряда с помощью *N,N*-бис(силокси)енаминов. Достоинством метода по сравнению с известными подходами к синтезу α -тиооксимов является использование стехиометрического количества реагентов и отсутствие добавок оснований для депротонирования тиолов.
5. Впервые осуществлено присоединение Р-нуклеофилов к сопряженным нитрозоалкенам, генерированным из ен-нитрозоацеталей. На основе этих реакций разработан общий метод синтеза труднодоступных β -оксиминоалкил-замещенных фосфонатов и фосфиноксидов, а также ранее неизвестных β -оксиминоалкил-замещенных фосфин-борановых комплексов.
6. Изучена относительная реакционная способность Н-форм различных нуклеофилов (HNu) в реакции с ен-нитрозоацеталами. Показано, что в толуоле активность Н-Nu коррелирует с их кислотностью.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Michael Addition of P-nucleophiles to Conjugated Nitrosoalkenes. / Y. A. Naumovich, S. L. Ioffe, A. Yu. Sukhorukov. // *J. Org. Chem.* — 2019, – Issue 84, – №11, – P. 7244-7254. DOI: 10.1021/acs.joc.9b00924
2. Synthesis of α -Thiooximes by Addition of Thiols to N,N-Bis(oxy)-enamines: A Comparative Study of S-, N- and O-Nucleophiles in Michael Reaction with Nitrosoalkene Species / Y. A. Naumovich, A. O. Kokuev, A. Yu. Sukhorukov, S. L. Ioffe // *Synlett* — 2018, – Issue 29 – №10, – P. 1334-1339. DOI: 10.1055/s-0036-1591973
3. Addition of HO-Acids to N,N-Bis(oxy)enamines: Mechanism, Scope and Application to the Synthesis of Pharmaceuticals / Y. A. Naumovich, I. S. Golovanov, A. Yu. Sukhorukov, S. L. Ioffe // *Eur. J. Org. Chem.* — 2017, – Issue 41, – P. 6209-6227. DOI: 10.1002/ejoc.201701266
4. New approaches to α -oxy-, thio- and phosphorus substituted oximes from N,N-bis(oxy)enamines / Naumovich Y. A., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L. // *International conference «Catalysis and organic synthesis» ICCOS-2019, Moscow* — 2019. — P. 192.
5. Новые подходы к синтезу α -окси-, тио- и фосфозамещенных оксимов из N,N-бис(окси)енаминов / Я. А. Наумович, А. Ю. Сухоруков, С. Л. Иоффе // *Научная конференция «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность», Пансионат МГУ Красновидово* – 2019. – С. 66.
6. Оксиминоалкилирование ОН-кислот как новый подход к синтезу α -оксиоксимов / Я. А. Наумович, А. Ю. Сухоруков, С. Л. Иоффе // *XIV Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии «UCChT-2018», XXXII Международная конференция молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2018», Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр., Москва* – 2018. – Том XXXII, – № 7 (203) – С. 6.
7. Оксиминоалкилирование фенолов и других НО-кислот. Новый подход к синтезу α -оксиоксимов и их применение в направленном синтезе / Я. А. Наумович, А.Ю. Сухоруков, С. Л. Иоффе // *X Международный симпозиум «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты», Москва* – 2018. – С. 110.
8. Новые подходы к синтезу α -оксиоксимов и α -тиооксимов / Я. А. Наумович, А. Ю. Сухоруков, С. Л. Иоффе // *VII Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва* – 2017. – С. 31.