

Высший химический Колледж
РАН

Некоторые особенности строения 1,2-оксазинов

Исполнитель:

**Студент II курса ВХК РАН
Нестеров Иван Дмитриевич**

Научный руководитель:

**Студент IV курса ВХК РАН
Лесив Алексей Валеревич**

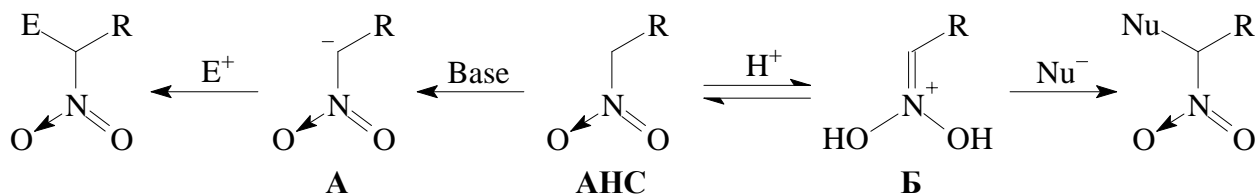
Работа выполнена в лаборатории рентгеноструктурных исследований

ИНЭОС РАН

Москва 2003 г.

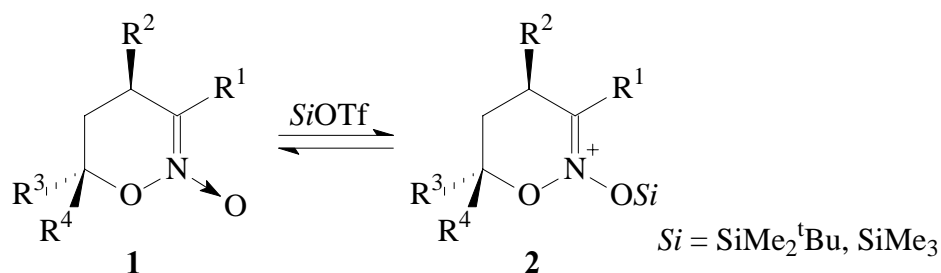
Введение

Алифатические нитросоединения (АНС) и их производные широко применяются в органическом синтезе^[1]. В частности, они являются удобными предшественниками как амбидентных α -нитрокарбанионов **A**, так и иминиевых катионов **Б**:



Стабилизированные анионы **A** давно используются для построения новых С-С связей путем сочетания с разнообразными электрофилами. В то же время, катионы **Б** напротив, практически не употребляются в органическом синтезе. Известно лишь несколько работ, посвященных С,С-сочетанию катионов **Б** (или их протонированных форм) с бензолом и некоторыми электронообогатненными аренами^[2]. Однако жесткость использованной для этого процедуры не позволяет считать ее перспективной.

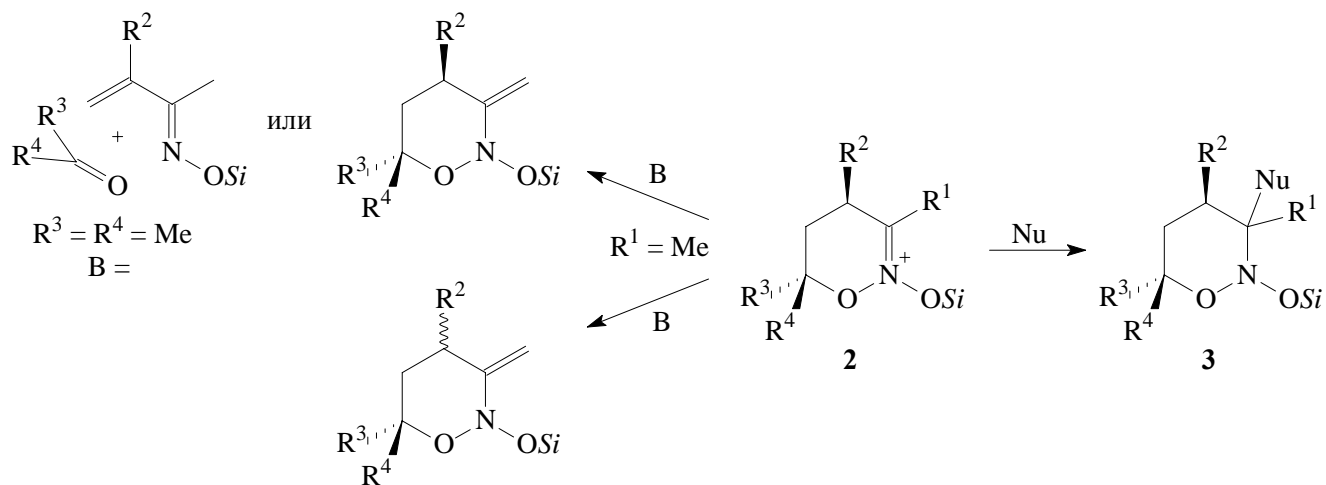
Недавно сотрудники лаборатории №42 ИОХ РАН показали, что замена протонирования **АНС** или нитронатов на силилирование позволяет весьма существенно смягчить условия генерации катионов типа **Б**. При этом наибольший интерес представляют катионы полученные силилированием наиболее стабильных из известных алкилнитронатов - N-оксидов 5,6-дигидро-4[Н]-1,2-оксазинов **1**. Эти продукты легко доступны и могут быть



получены из простейших **АНС** - нитрометана и нитроэтана^[3]. В литературе известны подходы, позволяющие получать хиральные нитронаты **1** с высокими химическими и оптическими выходами^[4].

Изучение реакционной способности этих катионов (**2**) показало широкие перспективы их использования в органическом синтезе. Так, взаимодействие нуклеофилами позволяет в мягких условиях диастереоселективно получить соответствующие N-силилокси-1,2-оксазины (**3**) - хорошие предшественники биологически активных соединений. Высокий синтетический потенциал этого превращения продемонстрирован на представительном ряде исходных нитронатов и нуклеофилов.

В то же время, депротонирование катионов **2**, имеющих α -метильную группу, в зависимости от условий проведения реакции, используемого основания и заместителей в шестом положении приводит к различным результатам.



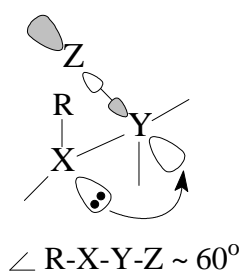
В свете нетривиальности химических свойств интермедиатов **2** и продуктов их превращений становится особенно актуальным понимание причин столь нестандартной реакционной способности; изучение механистического аспекта их химии. Однако во многих случаях за счёт наличия асимметрических центров и возможности существования различных конформаций серьёзную проблему представляет даже идентификация этих соединений.

Для решения представленных задач нашей группой проводятся комплексные физико-химические и расчётные исследования. Настоящая работа является их частью и посвящена изучению молекулярной структуры и конформационной предпочтительности некоторых производных 1,2-оксазинов. Её целью является расширение наших представлений о роли особенностей строения в химии изучаемых гетероциклов.

Обсуждение результатов

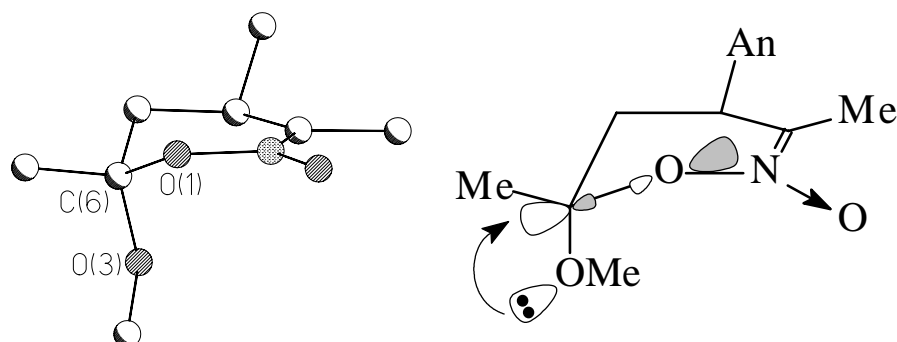
Нами были проведены рентгеноструктурные исследования четырёх нитронатов **1а-г**, шести N-(силилокси)-тетрагидро-1,2-оксазинов **3а-е** и одного шестичленного циклического N-(алкокси)-N-(силилокси)-енамина **4**, в результате которых была получена ценная информация о конформациях циклов и конфигурациях их заместителей (общий вид и нумерация атомов приведены в приложении). Отметим, что на настоящий момент РСА является единственным методом позволяющим получить необходимую информацию о расположении силилокси-группы при атоме азота в молекулах **3а-е** и **4**. Кроме того, анализ геометрических параметров исследованных соединений позволяет дать объяснение различию в их реакционной способности в зависимости от характера заместителей при шестом атоме гетероцикла. Поскольку в ряде случаев этот атом является ацетальным (аномерным) представляется логичным изучение возможных аномерных взаимодействий.

Рисунок 1



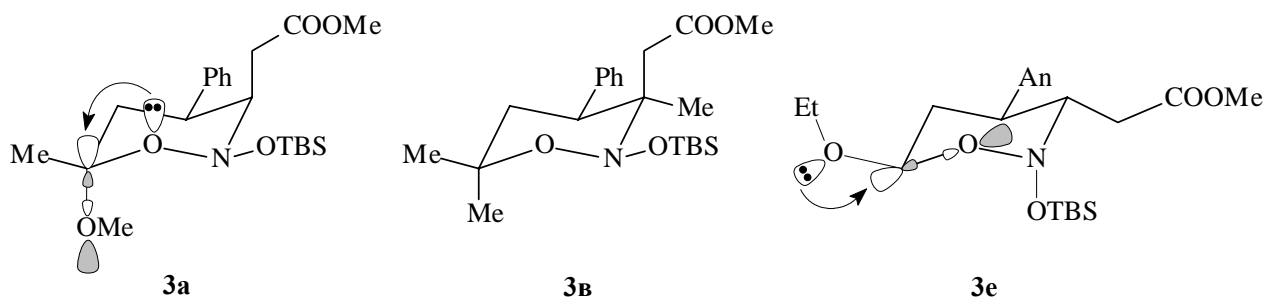
Напомним, что под обобщённым аномерным эффектом понимается предпочтительность *gash*-конформации вокруг связи X-Y в системах R-X-Y (чаще всего C)-Z (X, Y, Z = O, N, F, S, P и др.)^[5]. В большинстве систем основной модельной причиной этой предпочтительности считается $n-\sigma^*$ взаимодействие неподелённой пары одного из гетероатомов с разрыхляющей орбиталью соседней с ним связи (рис. 1). Поэтому несмотря на некоторую некорректность в дальнейшем мы будем использовать термины «аномерный эффект» и « $n-\sigma^*$ взаимодействие» как равноправные.

Для широкого спектра структур, содержащих кетальный фрагмент, было показано, что наличие аномерного эффекта приводит к уменьшению расстояния O(донор пары)-C и удлинению связи C-O, на которую происходит донирование. Сравнение длин связей C(6)-O(1) и C(6)-O(3) в соединениях **1(а,в,г)**, **3(а,е)** и **4** показало наличие эффективного $n-\sigma^*$ взаимодействия неподелённой пары экзоциклического атома кислорода с разрыхляющей орбиталью связи C(6)-O(1) (*экзо*-аномерный эффект). Например в случае нитроната **1а** длина эндоциклической связи составляет 1.456(3)Å, что на 0.05Å больше расстояния C(6)-O(3) (1.407(3)Å):



В целом обсуждаемые геометрические параметры соединений **1(a,в,г)**, **3(a,e)** и **4** аналогичны и мы, как и при последующих обсуждениях закономерностей общих для некоторых выборок, ограничимся рассмотрением одного примера.

В случае молекул, имеющих алкокси-группы при атоме C(6), находящиеся в аксиальном положении, возможно также проявление *эндо*-аномерного эффекта. Действительно, связь C(6)-O(1) в оксазине **3a** (1.435(2)Å) короче, чем в похожей молекуле **3в** (1.451(2)Å), отличающейся отсутствием аномерного атома углерода. В случае экваториального расположения кислорода, связанного с ацетальным центром, (**3e**; d(C(6)-O(1)) = 1.463(3)Å, d(C(6)-O(3)) = 1.372(3)Å) проявление *эндо*-аномерный эффект невозможно из-за отсутствия перекрывания его неподелённых пар с разрыхляющей орбиталью экзоциклической C-O связи.

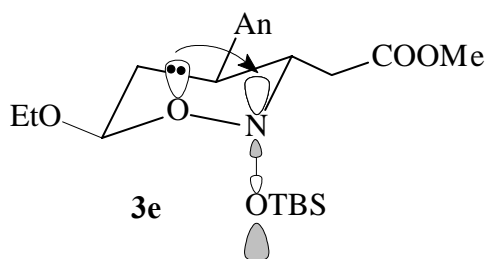


Это приводит к дестабилизации (и относительному уменьшению их равновесной доли в растворе) таких конформеров по сравнению с теми, в которых есть *n*-σ* взаимодействие с участием циклического атома кислорода, что хорошо известно для многих производных тетрагидропирана и углеводов как «классический аномерный эффект»^[5]. Наглядным примером в ряду исследованных нами соединений являются диастереомеры **1в** и **1г**, в которых метокси-группы занимают аксиальные положения даже несмотря на сближение с заместителем при C(4) в молекуле **1г**.

Различие длин связей C(6)-O(1) и C(6)-O(3) также свидетельствует о большей эффективности *экзо*-аномерного эффекта по сравнению с *эндо*-аномерным: наличие акцепторного иминооксидного фрагмента при O(1) очевидно препятствует донированию его неподелённой пары, в то же время понижая энергию разрыхляющей орбитали связи C(6)-O(1). Важным следствием этого является уменьшение нуклеофильности атома O(3) и уменьшение прочности циклической C-O связи, что позволяет предполагать возможность электрофильной атаки по O(1) с последующим разрывом связи C(6)-O(1) несмотря на то, что атака O(3) более выгодна по стерическим причинам.

В отличие от алкокси-групп при шестом атоме углерода заместители при азоте в ряду **3a-e** и **4** предпочитают экваториальное расположение.

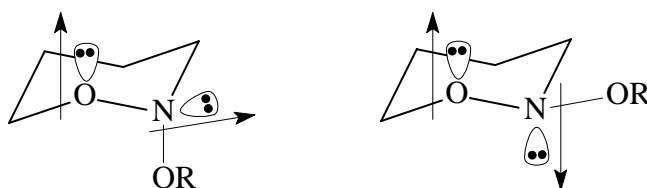
Рисунок 2



Обнаружено лишь единственное исключение (**3e**), для которого наблюдалась стабилизация за счёт *эндо*-аномерного эффекта при N(2) ($d(N(2)-O(1)) = 1.422(2)\text{Å}$ больше $d(N(2)-O(2)) = 1.446(2)\text{Å}$) (рис. 2).

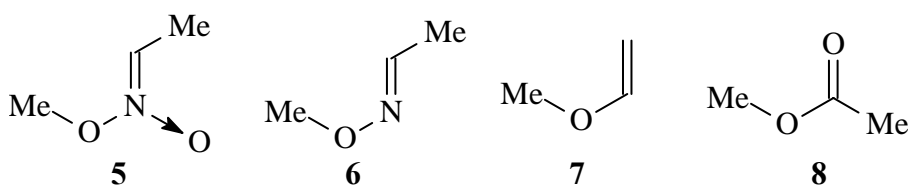
В общем случае эта тенденция может быть обусловлена наличием 1,3-диаксиальных взаимодействий в других конформерах. Однако в молекуле оксазина **3г** три из пяти заместителей находятся в невыгодном с этой точки зрения положении, что свидетельствует о вероятном наличии иных эффектов, дополнительно дестабилизирующих изомеры с аксиальной силилокси-группой.

Таким эффектом может являться диполь-дипольное взаимодействие неподелённых пар атомов O(1) и N(2): наименее выгодна та конформация вокруг N(2)-O(1) связи, в которой суммарный дипольный момент максимален. В тетрагидро-1,2-оксазинах последней соответствует экваториальное расположение пары азота, поэтому более стабильны конформации, наблюдаемые для соединений **3а-д** и **4**.

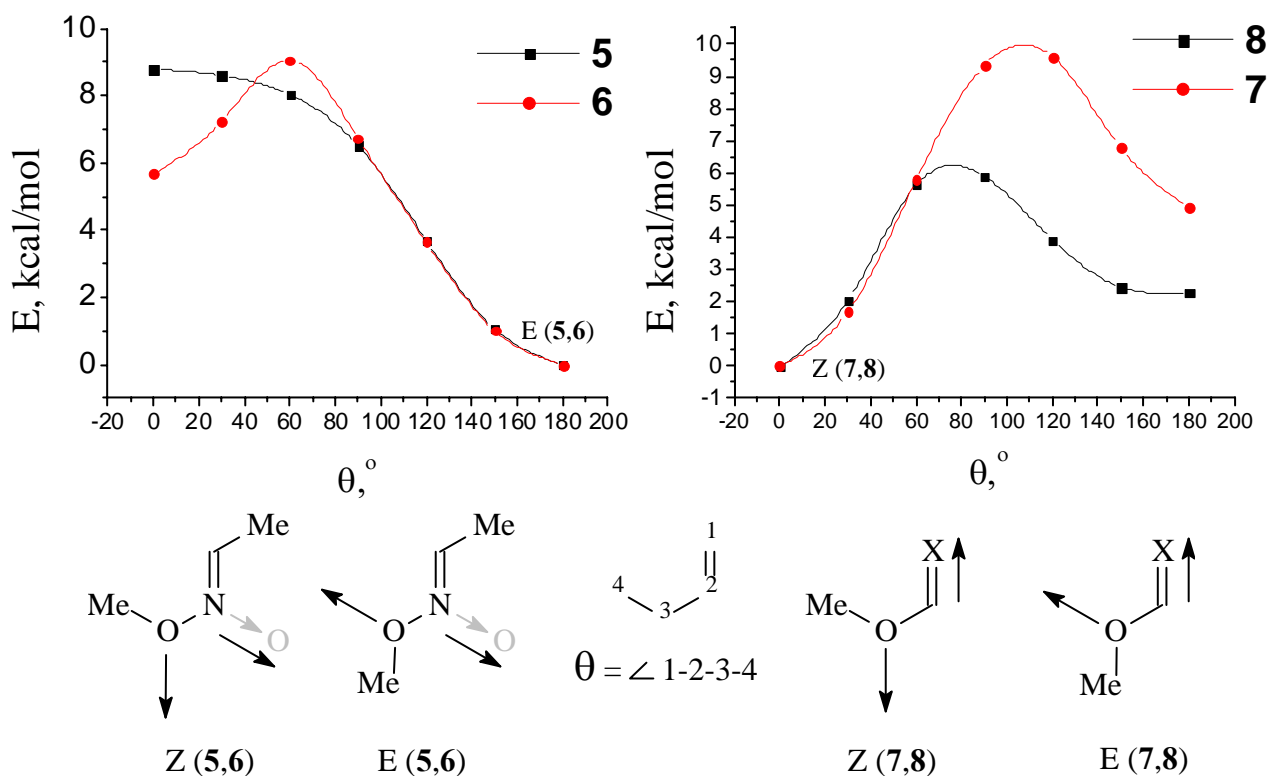


Очевидно, влияние этого фактора зависит также от величин дипольных моментов. В случае азота эта величина определяется степенью его пирамидальности - чем ближе конфигурация азота к планарной, тем меньше дипольный момент его неподелённой пары. Следовательно, относительное уменьшение энергии невыгодного конформера может достигаться за счёт уплощения азота: сумма валентных углов при N(2) в молекуле **3e** составляет $322.0(4)^\circ$ против $312.4 - 314.1^\circ$ в соединениях **3а-д**.

Логично предположить влияние схожих факторов на конформационную предпочтительность в нитронатах **1а-г** и - что особенно важно - в катионах **2**. Несмотря на отсутствие неподелённой пары на атоме азота в этих соединениях возможно электростатическое взаимодействие с участием полярной связи N(2)-O(2). Для изучения этого вопроса нами был проведён квантово-химический расчёт вращения вокруг связи X-O (X = N, C) в модельном эфире нитроновой кислоты (**5**) и некоторых других молекулах (B3LYP/6-31G(d)).



Оказалось, что в отличие от сложного эфира (8) и енола (7), для которых более выгодным является Z-изомер (более полные данные по конформационному анализу подобных систем см. в^[5]), нитроновый эфир 5 и метилоксим (6) предпочитают транс-расположение C-O и C=N связей.

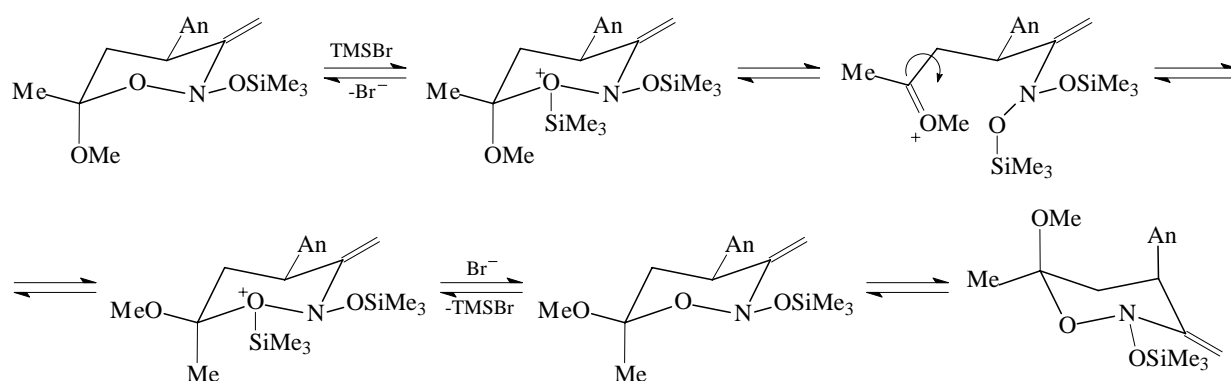


Эти результаты хорошо согласуются с наличием дестабилизирующего диполь-дипольного взаимодействия в Z-конформациях соединений 5 и 6, тогда как в случаях 7 и 8 оно отсутствует. Протонирование N-оксидного атома кислорода нитроната 5 приводит к уменьшению дипольного момента связи N(2)-O(2) и, следовательно, уменьшению в различия в энергиях Z- и E-изомеров.

Нитронаты 1a-г не могут принять наиболее устойчивую с электростатической точки зрения конформацию в силу наличия цикла, однако стремятся к этому, что выражается в значительном выходе атома C(6) из плоскости двойной связи N(2)-C(3). В то же время электрофильная атака атома O(2) циклических производных 1 становится сравнительно выгодной, так как уменьшает энергию дестабилизирующего фактора, отсутствующего в ациклических. Аналогично, катионы 2 более реакционноспособны по сравнению с ациклическими в силу того же эффекта.

Выводы

В результате проведённых исследований показано влияние стереоэлектронных и электростатических взаимодействий на строение и химические свойства изученных соединений. Так, значительный *экзо*-аномерный эффект алкокси-групп в шестом положении приводит к облегчению электрофильной атаки циклического атома кислорода и разрыву



связи C(6)-O(1). Это даёт возможность обоснованного объяснения изомеризации, наблюдаемой для молекул, имеющих ацетальный атом C(6):

Наличие диполь-дипольных взаимодействий обуславливает преимущество экваториального расположения силилокси-групп при атоме азота в тетрагидрооксазинах **3** и **4**. Дестабилизация циклических алкилнитронатов **1** и иминиевых катионов **2** за счёт схожего фактора является причиной большей реакционной способности этих соединений по сравнению с ациклическими аналогами. Кроме того, она обуславливает мягкость условий генерации катионов **2**, позволяющую успешно использовать их в процессах сочетания с нуклеофилами.

Экспериментальная часть

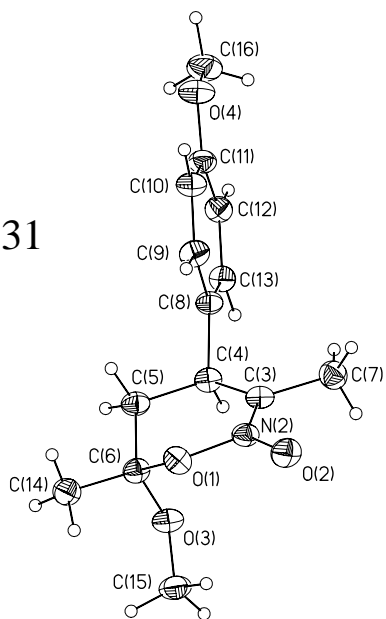
Экспериментальные наборы отражений получены на автоматическом дифрактометре Bruker SMART CCD, оснащённом координатным детектором, с монокристаллов изученных соединений. Все структуры решены прямыми методами. Неводородные атомы локализованы в разностных синтезах электронной плотности и уточнены по F^2_{hkl} в анизотропном приближении; атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные позиции и уточнялись по модели «наездника» с $U(H) = 1.2 U(C)$, где $U(C)$ – эквивалентный температурный фактор атома углерода, с которым связан соответствующий атом H. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL PLUS 5^[6].

Список литературы

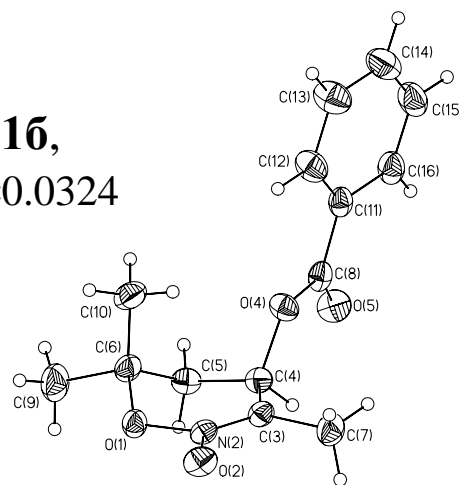
- [1] a) D.Barton, D.Ollis. *Comprehensive Organic Chemistry*, Perg. Press. Ltd., **1979**, b. 2,
(Russ.Transl. Chimija, **1982**, b. 3, pp 419-440);
b) N. Ono, “*The Nitro Group in Organic Synthesis*”, J. Wiley-VCH, **2001**.
- [2] T.Ohwada, N. Yamagata, K.Shudo, *J.Am.Chem.soc.*, **1991**, *113*, 1364.
- [3] a) S.E.Denmark, A.Thorarensen, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 137;
b) S.Kanemasa, T.Yoshimiya and E.Wada, *Tetrahedron Letters*, **1998**, 8869.
- [4] D. Seebach, I. M. Lyapkalo, R. Dahinden, *Helv. Chim. Acta*, **1999**, 1829.
- [5] Э. Кёрби, *Аномерный эффект кислородсодержащих соединений*, Мир, **1985**.
- [6] Sheldrick G.M. (1998b). SHELXTL v. 5.10, Structure Determination Software Suite, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA.

Приложение

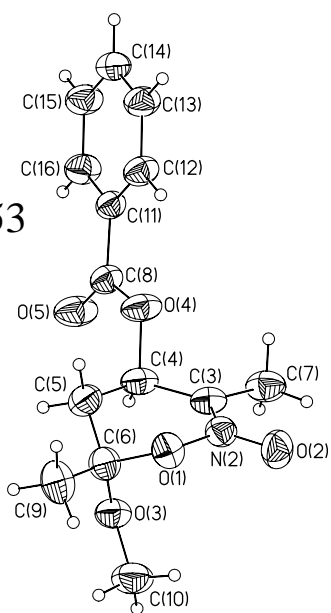
1a,
R=0.0631



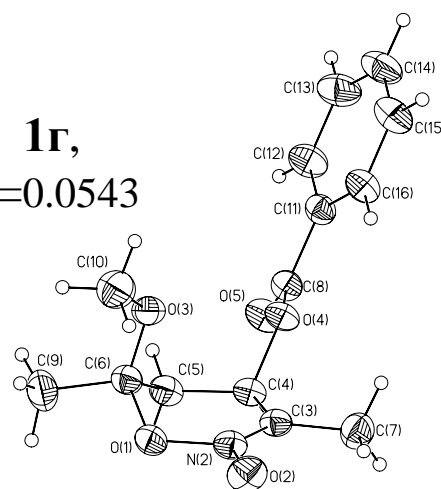
1b,
R=0.0324



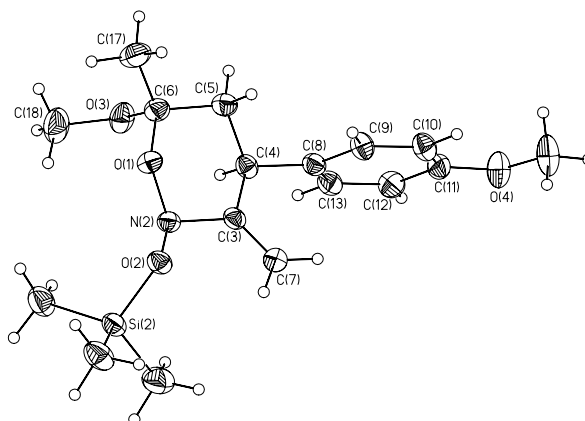
1в,
R=0.0553



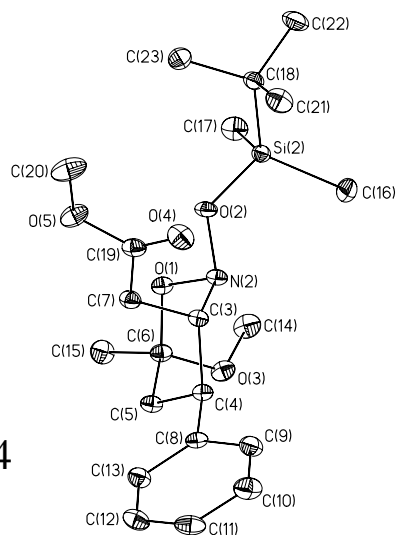
1г,
R=0.0543



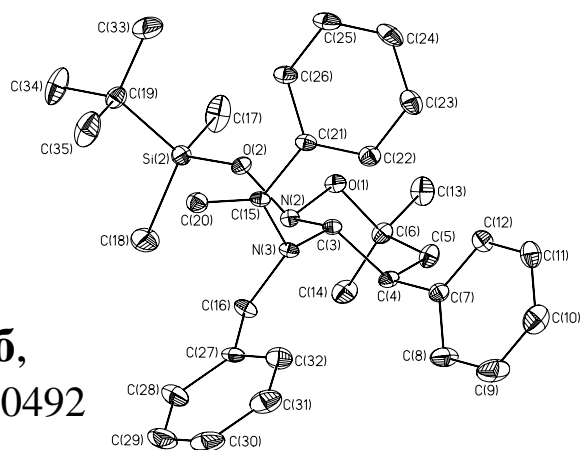
4,
R=0.0435



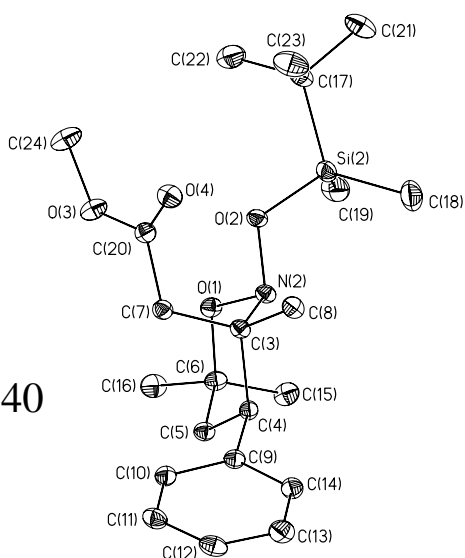
3a,
R=0.0414



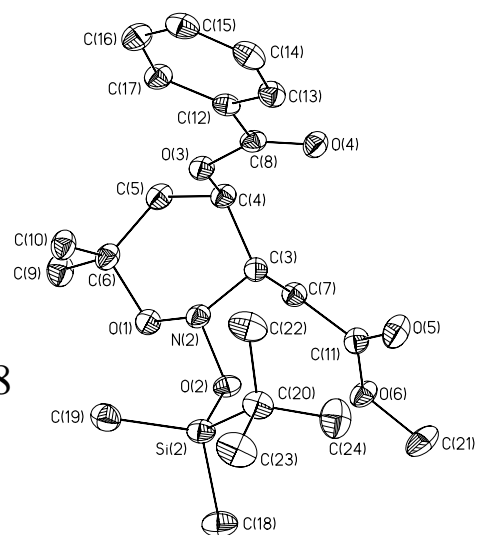
3b,
R=0.0492



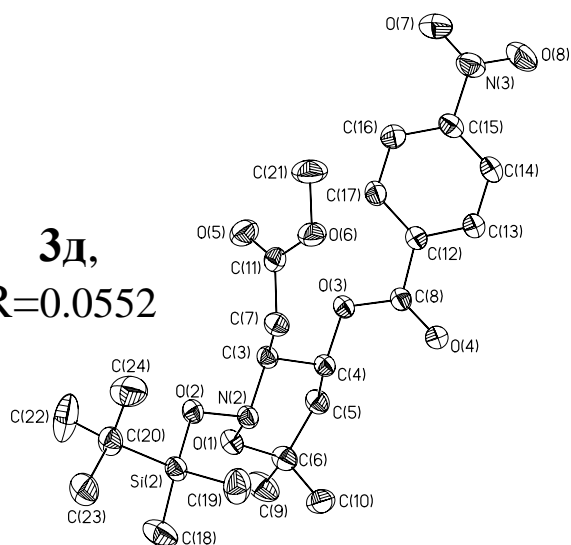
3в,
R=0.0640



3г,
R=0.0578



3д,
R=0.0552



3е,
R=0.0547

