

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе

Федотовой Алёны Игоревны

**«Ароматические и стерически затрудненные амины в аза-реакции
Михаэля: влияние растворителя и высокого давления»**, представленной
на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – органическая химия

Среди многообразия химических реакций с участием органических соединений существуют такие, которые не теряют своего фундаментального и прикладного значения в независимости от времени, прошедшего от их открытия. Подобные реакции постоянно привлекают внимание исследователей, вызывая потребность к усовершенствованию уже известных и разработке новых методов ее осуществления. К такому типу реакций и относится сопряженное нуклеофильное присоединение к электронодефицитным алкенам и алкинам. Причем наибольший интерес вызывают реакции с участием N-нуклеофилов (аза-реакция Михаэля), поскольку являются кратчайшим путем к β -аминокарбонильным соединениям, включая производные β -аминокислот, служащие промежуточными продуктами для синтеза азотсодержащих биологически активных веществ и лекарств. Помимо этого, аза-реакция Михаэля в определенных случаях инициирует домино-превращения, приводящие к сложным полифункциональным карбо- и гетероциклам, а также аналогам природных соединений. С наибольшим успехом аза-реакция Михаэля протекает с участием высоконуклеофильных аминов (как правило, алифатических аминов) и электронодефицитных алкенов: реакции протекают в мягких условиях и часто не требуют дополнительного катализа. Однако картина резко меняется при участии в реакции слабонуклеофильных агентов – ароматических аминов. Для осуществления реакции сопряженного нуклеофильного присоединения ариламинов требуются высокоактивные акцепторы Михаэля (как правило, алкены, содержащие терминальную двойную связь), чрезвычайно жесткие экспериментальные условия и весьма экзотические, дорогостоящие и, нередко, токсичные катализаторы. В этой связи, разработка оригинальных методов проведения сопряженного

нуклеофильного присоединения с участием ароматических или стерически затрудненных аминов представляется не только теоретической, но и практически актуальной задачей современного органического синтеза. Именно решению указанной задачи и посвящена диссертационная работа Федотовой А. И., раскрывающая, по существу, новые синтетические возможности аза-реакции Михаэля в создании ранее недоступных β -аминокарбонильных соединений. В связи с этим *актуальность* и *значимость* представленной диссертационной работы не вызывает сомнений.

Исследования проводились в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по темам: «Изучение тандемных и мультикомпонентных реакций активированных алкинов и алкенов с моно- и бинуклеофилами в условиях органического и супрамолекулярного катализа: разработка хемо-, регио- и стереоконтролируемых методов синтеза практически важных полифункциональных гетероциклов» (№ гос. регистрации 01201281993) и «Функциональные гетероатомные производные азолов, алканкарбоновых кислот, ненасыщенных карбонильных соединений, сульфонамидов, а также органических сульфидов: разработка методов направленного синтеза на основе доступного, в том числе техногенного галогенорганического сырья, изучение реакций, строения и поиск путей практического использования» (рег. № АААА-А16-116112510004-0). Часть исследований проводилась при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14-03-91051).

Представленная Федотовой А. И. диссертация изложена на 115 страницах, включая введение, три главы, представляющие, соответственно, аналитический обзор литературы, обсуждение собственных результатов и экспериментальную часть, выводы и список цитируемой литературы (108 наименований работ). Представленное построение диссертационной работы традиционно и вполне логично, поскольку последовательная подача литературного и собственного материала позволяет оценить вклад автора в развитие данного направления.

Литературный обзор посвящен анализу последних достижений в изучении аза-реакции Михаэля с участием слабых *N*-нуклеофилов (ароматических и гетероароматических аминов, амидов, карбаматов и т.д.) и акцепторов

Михаэля, содержащих терминальную или интернальную двойную связь. Представленный анализ литературных данных отражает высокую эрудицию Федотовой А. И. как по общим вопросам органического синтеза, так и по теме, выбранной для собственных исследований. Кроме того, собранный диссертантом массив информации является в какой-то мере подтверждением *актуальности* темы диссертационной работы.

Глава 2, относящаяся к обсуждению собственных исследований, вполне логично предваряется разделом, объясняющим основную идею автора по возможным вариантам активации аза-реакции Михаэля с участием слабых или стерически затрудненных *N*-нуклеофилов, а именно, использование протонодонорных растворителей и высокого давления. Так, автором продемонстрировано, что одновременное использование указанных активационных приемов позволяет вполне успешно (с количественным выходом целевого продукта) осуществить реакцию сопряженного нуклеофильного присоединения такого слабого и стерически затрудненного нуклеофила, как *N*-метиланилин, к акцептору Михаэля с интернальной двойной связью метилкротонату. Учитывая положительный результат в вышеуказанной системе, и используя установленные оптимальные условия проведения реакции, Федотовой А. И. осуществлен синтез ряда целевых продуктов реакций с участием анилина и его разнообразных производных и малореакционных акцепторов Михаэля. Таким образом, автором продемонстрирована универсальность подхода активаций аза-реакции Михаэля, который, к тому же, отличается и относительной методологической простотой.

Значительное место в работе Федотовой А. И. занимает изучение влияния природы выбранного в качестве реакционной среды растворителя на закономерности аза-реакции Михаэля при сочетании различных пар ароматических аминов и электронодефицитных алкенов. Автором установлена довольно сложная, порой непредсказуемая, зависимость между протонодонорными свойствами растворителя, нуклеофильностью ароматического амина и результатом нуклеофильного присоединения. В целом же, автором продемонстрирована определенная закономерность; для успешного проведения реакции с участием более сильного нуклеофила требуется растворитель, обладающий меньшей протонодонорной способностью (например, метанол). При реакции с привлечением более

слабого *N*-нуклеофила необходим более протонодонорный растворитель (например, гексафторизопропанол (HFIP)). Дано объяснение выявленным закономерностям реакций с участием замещенных анилинов.

Интересным в препаративном плане является вовлечение в аза-реакцию Михаэля аминов, имеющих стерически затруднённый атом азота. В качестве подобного амина автором был выбран адамантиламин, адамантановый фрагмент которого является известным фармакофором. Установлено, что присоединение к активным акцепторам Михаэля с терминальной винильной группой протекает довольно легко уже при комнатной температуре или при кипячении в метаноле при атмосферном давлении. Для осуществления присоединения к электрофильному агенту с интернальной двойной связью требуются уже гипербарические условия. Наиболее интересные результаты получены при осуществлении аза-реакции Михаэля с участием адамантиламина и терминальных α -галогензамещённых α,β -ненасыщенных карбонильных соединений. Подобное сочетание исходных агентов предполагало возможность целого каскада превращений, приводящих к образованию гетероциклических структур. Так, Федотовой А.И. было продемонстрировано, что продукты присоединения адамантиламина к α -галогензамещённым акцепторам Михаэля в результате внутримолекулярного замещения галогена (в присутствии дополнительного основания (Et_3N), используемого для связывания галогеноводорода) приводит к формированию азиридинового цикла. Причем, с активными электрофильными агентами реакция протекает при комнатной температуре, а с электрофилами с интернальной двойной связью в гипербарических условиях. Таким образом, автором продемонстрирован довольно универсальный и эффективный подход синтеза самых разнообразных функциональных производных азиридина, которые могут обладать выраженной физиологической активностью.

В целом, диссертационная работа Федотовой А.И. впечатляет многообразием синтезированных соединений, большинство из которых, по утверждению автора, являются ранее неизвестными. В экспериментальной части подробно описаны методики синтезов и экспериментальные процедуры, подтверждающие строение и характеристики полученных соединений. Все вышесказанное свидетельствует о **научной новизне** и **практической значимости** выполненной работы, поскольку в диссертационной работе Федотовой А.И. показана принципиальная возможность, порой, довольно простого подхода к синтезу интересных в

практическом плане веществ. Таким образом, сформулированные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы, ее выводы замечаний не вызывают. Однако, как любая экспериментальная работа, да еще касающаяся синтеза новых веществ, диссертация порождает ряд вопросов и дискуссионных моментов по представлению и обсуждению результатов.

1. Название работы «Ароматические и стерически затрудненные амины в аза-реакции Михаэля: влияние растворителя и высокого давления» предполагает, что переменными параметрами, влияние которых на закономерности реакции подлежит изучению, должны быть природа растворителя и давление. Однако еще при планировании эксперимента постулируется использование исключительно протонодонорных растворителей. Поэтому в ходе обсуждения собственных результатов проводится сопоставление влияния на реакцию практически только двух растворителей: метанола и 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанола (HFIP). Постулируется и использование повышенного давления при реакциях с малоактивными нуклеофилами и стерически затрудненными акцепторами Михаэля. Поэтому уже в первой серии экспериментов определены оптимальные давления для проведения реакции (10 и 14 кбар), которые и используются автором во всех остальных исследованиях. Таким образом, варьирование природы растворителя и давления в ходе планирования собственного эксперимента практически не присутствует. В тоже время, очень широко варьируется природа самих участников реакции: ариламинов и ненасыщенных карбонильных соединений. Но это не нашло отражение ни в названии, ни в обобщении собственных результатов по влиянию строения реагентов на закономерности аза-реакции Михаэля.

2. Диссертационную работу отличает очень четкое планирование эксперимента и преподнесение полученных результатов, однако в некоторой степени обсуждение результатов носит описательный характер. Автор себя существенно обделил, имея на руках достаточную базу данных, не попытавшись провести обобщенный, с привлечением констант электронного влияния заместителей в ароматическом ядре, количественный анализ влияния строения ариламинов на закономерности аза-реакции Михаэля. Тогда, можно было бы сделать и обобщенный вывод о влиянии природы растворителя на

реакцию в зависимости от нуклеофильности используемого арилмина, что соответствовало бы названию диссертации.

3. Есть и более частное пожелание, касающееся оценки влияния строения реагентов на закономерности реакции нуклеофильного присоединения. Почему из набора данных, отображенных в табл. 4, не обсуждаются результаты опытов 1 и 2, в которых проявляется общая тенденция в изменении структуры ариламина, с опытами 3 и 4, но получены отличные результаты. Также хотелось бы получить объяснения по поводу гораздо меньшей активности α,β -ненасыщенного карбонильного соединения 3f, несмотря на наличие акцепторного трифторметильного заместителя, по сравнению с соединением 3с, содержащего донорный метильный заместитель при двойной связи. Интересные выводы можно было бы получить при сравнении результатов реакции для пар опытов 1 и 3, и 14 и 15. В целом, можно сформулировать и замечание – если приводятся результаты, то их надо обсуждать. В противном случае не надо приводить результатов.

4. К сожалению, очень часто отсутствуют объяснения по поводу выбора замещенного анилина при сопоставлении эффекта влияния растворителей метанола и HFIP на закономерности аза-реакции Михаэля. Каждый раз при оценке влияния реакционной среды выбирались совершенно различные реагирующие соединения. Если таким образом планировался эксперимент, то следовало бы, как отмечено выше, проводить сопоставление между различными сериями однотипных опытов для выявления влияния строения реагентов на реакцию.

5. Хотелось бы получить более четкое объяснение результатам присоединения ариламина, содержащего одновременно амино- и метиламиногруппы, к акцептору Михаэля. Чем объяснить наблюдаемые автором более сильные протоноакцепторные свойства незамещенной аминогруппы?

6. Замечания по оформлению диссертации: таблицы должны быть озаглавлены, на с.56 и 58 повторение текста, в табл.13 первый опыт проведен при кипячении в метаноле, а не при комнатной температуре.

Тем не менее, высказанные замечания по работе носят частный или пожелательный характер, в целом, не снижают ее ценности, а также общего благоприятного впечатления от ознакомления с ней. Диссертация представляет собой цельную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком уровне с использованием современных методов исследований. Кроме того, ценность проведенных Федотовой А.И. исследований в том, что полученные результаты рождают много интересных

вопросов и новых идей, т.е. являются трамплином для дальнейшего научного поиска.

Автореферат и опубликованные работы исчерпывающе отражают содержание диссертации.

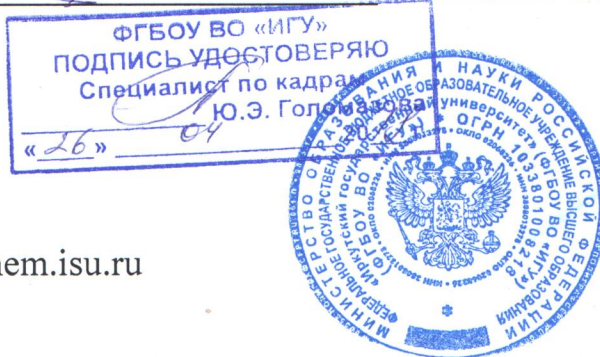
По актуальности, научной новизне, практической значимости и объему проведенных исследований диссертационная работа Федотовой А.И. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор, **Федотова Алена Игоревна** заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры теоретической и прикладной органической химии и полимеризационных процессов химического факультета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», д.х.н.

Кижняев Валерий Николаевич

ул. К.Маркса, 1,
г. Иркутск, 664003
тел. 8(3952)52-11-02
E-mail: kizhnyaev@chem.isu.ru
«23» апреля 2018 г.



Подпись Кижняева В.Н. удостоверяю: