

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертацию ФЕДОТОВОЙ АЛЕНА 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

Аза-реакция Михаэля известна на протяжении практически всей истории органической химии. Со времени своего открытия эта реакция активно изучалась и использовалась как кратчайший путь к β -аминокарбонильным соединениям, включая производные β -аминокислот. Аза-реакция Михаэля всегда привлекала внимание исследователей в силу простоты реализации этой реакции, ее эффективности в синтезе азотсодержащих биологически активных веществ и лекарств. Кроме того, эта реакция способна служить инициатором домино-превращений, приводящих к сложным полифункциональным карбо- и гетероциклам, служащих аналогами природных соединений.

Если взглянуть на весь спектр реализованных превращений с использованием аза-реакция Михаэля, то будет видно, что высоконуклеофильные амины, прежде всего амины алифатического ряда, легко присоединяются к высокоэлектрофильным алкенам: реакции протекают в мягких условиях и часто не требуют присутствия какого-либо катализатора. Ситуация меняется, и это совершенно понятно, при переходе к соединениям, в которых неподеленная пара амино-группы сопряжена с ароматическим или гетероароматическим циклом, с карбонильной функцией. В таком случае, как полагали, реализация аза-реакции Михаэля становится затруднительной или вообще невозможной. В своей работе, Алена Игоревна поставила перед собой цель принципиально расширить круг вовлекаемых в реакцию Михаэля субстратов путем разработки методов сопряжённого нуклеофильного присоединения к алкенам малореакционноспособных ароматических или стерически затруднённых аминов. Такие методы необходимы для синтеза ценных β -аминокарбонильных соединений и производных β -аминокислот, получение которых иными способами затруднено, что делает выбранное направление исследований востребованным и актуальным.

Общая методология исследования, принятая А.И. Федотовой, включает в себя поиск способа активации аза-реакции Михаэля с участием слабых ароматических или стерически затруднённых алифатических аминов и изучение эффективности

предлагаемого метода для синтеза производных аминокислот из электронодефицитных алкенов, содержащих как терминальную, так и интернальную двойную связь.

Общий взгляд на состояние в исследуемой области дает литературный обзор “Слабые нуклеофилы в аза-реакции Михаэля”. Он показывает, что в области синтеза производных β -аминокарбоновых кислот, содержащих аза-ароматический фрагмент, оставался ряд нерешенных задач, особенно касающихся вовлечения в аза-реакцию Михаэля, с одной стороны, слабых и стерически затрудненных *N*-нуклеофилов, а с другой, олефинов с интернальной двойной связью.

Свои собственные поиски решения отмеченных выше задач А.И. Федотова выражает следующим алгоритмом: для эффективной реализации сопряженного присоединения малореакционноспособных аминов к электронодефицитным алкенам следует проводить реакцию в протонных растворителях и использовать высокое давление. В качестве модельного процесса автором было выбрано сопряжённое нуклеофильное присоединение первичных и вторичных ариламинов к производным акриловой и кротоновой кислот. В результате проведенного исследования было показано, что совместное использование сильных протонодонорных растворителей (гексафторизопропанол, трифторэтанол) и высокого давления позволяет успешно осуществлять реакцию с участием слабых доноров и акцепторов Михаэля, содержащих стерически затруднённый реакционный центр. По сути это уже успех, но поскольку фторированные спирты относятся к достаточно дорогим реактивам, то далее автор сосредоточился на поиске альтернативных и доступных доноров протонов. Было найдено, что добавление одного-трёх эквивалентов фенола позволяет осуществлять присоединение анилина к интернальным еноатам, получая соответствующие продукты с тем же выходами, что и в присутствии фторированных спиртов. Раз так, далее рассуждает Алена Игоревна, то что если объединить в одной молекуле енофила протонодонорную функцию и собственно нуклеофильный центр. Необходим ли в этом случае растворитель семейства полифторированных спиртов или добавляемый в реакционную смесь фенол для реализации сопряженного нуклеофильного присоединения? Оказалось, что нет. Было найдено, что в отличие от незамещённого анилина его аналоги, содержащие гидрокси- или аминогруппу, являются хорошими донорами водородной связи. Их взаимодействие с еноатами протекает в мягких условиях в обычных протонных растворителях и действительно не требует использования фторированных спиртов.

Другой не менее сложной проблемой, решаемой в диссертационной работе, является поиск условий вовлечения в аза-реакцию Михаэля не только слабых нуклеофилов, но и

аминов, имеющих стерически затруднённый атом азота. В качестве примера стерически затруднённого амина в работе был выбран адамантиламин. Было показано, что адамантиламин легко присоединяется к терминальным акцепторам Михаэля, тогда как их β -замещённые аналоги, имеющие интернальную двойную связь, реагируют с ним только при высоком давлении. В случае α -галоген-замещённых терминальных алкенов в полученных аддуктах реализуется внутримолекулярное замещение галогена, приводя к азиридинам с высокими выходами.

Результаты каждого из упомянутых выше подразделов диссертации вносят ценный вклад в развитие методологии органического синтеза функционально-замещённых β -аминокарбонильных соединений и азиридинов, определяют новые вектора развития этой области органической химии и смежных дисциплин.

Диссертационная работа выполнена на высоком экспериментальном уровне с использованием современных физико-химических методов. Представленную работу отличает также тщательный подход к описанию синтетических процедур. Её экспериментальная часть по своей содержательности не уступает ни литературному обзору, ни изложению результатов. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Рецензируемая диссертация имеет следующее формальное построение: введение, литературный обзор, обсуждение собственных результатов, состоящее из нескольких разделов, за каждым из которых следует экспериментальная часть, и выводы. Общий объём диссертации 115 страниц, список цитируемой литературы содержит 108 ссылок. По результатам диссертационной работы А. И. Федотовой опубликовано 2 статьи в ведущих зарубежных журналах. Результаты исследования представлены на научных конференциях с опубликованием трех тезисов докладов. Основные положения и выводы, сформулированные в диссертации, содержатся в вышедших публикациях. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Серьёзных замечаний по существу работы нет. В тексте присутствует незначительное количество встретившихся опечаток, имеется дублирование абзацев, кроме того нарушен порядок следования некоторых страниц.

Подводя итог, можно с уверенностью сказать, что в работе получены сведения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, имеющее большое значение для синтетической химии β -аминокарбонильных соединений и азиридинов. Представленная работа открывает новый спектр применений аза-реакции Михаэля, предлагает к использованию в органическом синтезе ряда эффективных по выходу методик.

Таким образом, работа Алены Игоревны Федотовой «АРОМАТИЧЕСКИЕ И СТЕРИЧЕСКИ ЗАТРУДНЕННЫЕ АМИНЫ В АЗА-РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ: ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ И ВЫСОКОГО ДАВЛЕНИЯ» полностью соответствует современным требованиям ВАК России; она содержит обоснованную актуальность, научную и практическую значимость, обладает новизной, а полученные результаты вносят вклад в развитие синтетической органической химии. Поэтому считаю, что диссертационная работа А. И. Федотовой соответствует критериям раздела II "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., и ее автор заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Заместитель директора по науке,
заведующий Лабораторией изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций
Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук

д.х.н.

Е. В. Третьяков

Контактные данные:

Третьяков Евгений Викторович

ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

Российская Федерация. 630090. г. Новосибирск, проспект Ак. Лаврентьева, д.9

Тел.: +7-383-330-91-71

e-mail: tretyakov@nioch.nsc.ru

24 апреля 2018 г.

*подпись д.х.н. Е.В.Третьякова
заверяю
ученой секретарь*



Бредихин / Р.А.Бредихин