

«УТВЕРЖДАЮ»



Директор ИОХ РАН  
Академик М.П. Егоров

\_\_\_\_\_  
апреля 2018 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Федотовой Алёны Игоревны

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

Реакция сопряженного нуклеофильного присоединения представляет собой одну из наиболее значимых реакций, которые используются для образования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом. Использование азот-центрированных нуклеофилов в сочетании с акцепторами Михаэля является очень простым и удобным способом получения полифункциональных молекул из двух простых и легкодоступных предшественников. Этот процесс позволяет просто синтезировать производные  $\beta$ -аминокислот, используя акрилаты в качестве электрофильной компоненты. Поэтому диссертационная работа Федотовой А.И., посвященная изучению нуклеофильного присоединения аминов по электронодефицитной двойной связи, является *актуальной*.

В самом деле, несмотря на кажущуюся простоту, осуществление реакций присоединения некоторых типов аминов все еще остается проблемой. Из-за пониженной реакционной способности ароматических аминов, обусловленной сопряжением неподеленной пары атома азота с бензольным кольцом, и стерически-затрудненных алифатических аминов классические методы проведения реакции аза-Михаэля оказываются неприменимыми.

Диссертационная работа изложена на 115 стр. машинописного текста и включает в себя литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, а также выводы и список цитируемой литературы, включающий 108 ссылок.

В литературном обзоре приведен обстоятельный анализ данных по процессам, проводимым с участием слабых азот-центрированных нуклеофилов в реакции Михаэля. В обзоре рассмотрены как некаталитические, так и каталитические (в том числе и органокаталитические) реакции. Анализ литературных данных позволил диссертанту сделать справедливый вывод о том, что ароматические амины как слабые нуклеофилы являются достаточно инертными по отношению к акцепторам Михаэля, и особенно проблемными субстратами являются алкены с интернальной двойной углеродной-углеродной связью. Очевидно, что для успешного сочетания двух малоактивных компонентов необходимо дополнительное воздействие на систему для преодоления требуемой энергии активации.

Научная новизна работы заключается в изучении закономерностей и создании методик для проведения реакций первичных и вторичных анилинов с широким кругом акцепторов Михаэля. В работе впервые показано, что сочетание физической и химической активации компонентов в реакциях сопряжённого нуклеофильного присоединения позволяет получать производные  $\beta$ -аминокислот, синтез которых в обычных условиях крайне затруднён. Изучена хемоселективность аза-реакции Михаэля функционально замещённых анилинов.

Ключевым моментом данной диссертационной работы является использование высокого давления – 10000 атмосфер и более! Повышенное давление способствует прохождению реакций, в переходном состоянии которых происходит сокращение объема активации по сравнению с объемом исходных реагентов. Следует отметить, что во многих случаях без давления реакции просто не проходили.



Еще одной находкой данной работы является использование гексафторизопропанола в качестве растворителя. Действительно, фторированные спирты известны тем, что проявляют свойства сильных доноров водородной связи, посредством которой может происходить активация различных электрофильных субстратов по отношению к нуклеофильной атаке. Эта концепция может работать, если донор водородной связи не блокирует нуклеофильные свойства аминного компонента.

Очень интересным представляется изменение хемоселективности в реакции *N*-метил-*орто*-фенилендиамина с метилкротонатом. Автор показал, что при использовании метанола в качестве растворителя реагирует свободная амино-группа, в то время как при использовании гексафторизопропанола реакция происходит по *N*-метиламино-группе.

Автору удалось найти условия для присоединения анилинов к  $\beta,\beta$ -дизамещённым акцепторам Михаэля. В самом деле, осуществление такого процесса долгое время оставалось проблемой, хотя попытки найти способы получения  $\beta$ -аминокарбонильных соединений, имеющих четвертичный азауглеродный центр, предпринимались неоднократно.

При использовании адамантиламина применение гексафторизопропанола оказалось неэффективным, поскольку происходила деактивация нуклеофильных свойств амина. В случае адамантиламина эффективными электрофильными компонентами оказались только терминальные ацепторы Михаэля.

Гидрокси- и амино-замещённые анилины оказались хорошими донорами водородной связи. Поэтому их реакции с электронодефицитными алкенами протекали в мягких условиях в обычных протонных растворителях без использования фторированных спиртов. Авторы предположили, что *орто*-гидрокси-группа способна промотировать реакцию присоединения за счет активации карбонильной группы за счет образования водородной связи.

В работе предложен метод получения функционально замещённых азиридинов, содержащих фармакофорный адамантановый фрагмент. В этом

процессе в качестве акцепторов Михаэля использовались  $\alpha$ -галогенированные субстраты. Введение атома галогена приводило к повышению реакционной способности акцептора Михаэля, однако в качестве побочной реакции начинает реализовываться присоединение спирта по двойной связи. Важно, что в реакции с адамантиламином происходит образование исключительно одного стереоизомера, в котором адамантический фрагмент находится в *транс*-ориентации по отношению к электроноакцепторной группе. Очевидно, что высокая стереоселективность обусловлена стерическим эффектом адамантической группы.

Следует особо отметить, что по результатам работы автором опубликовано две статьи в престижных международных журналах (*J. Org. Chem.* и *Tetrahedron*), рекомендованных ВАК, и несколько тезисов докладов.

Рукопись и автореферат диссертации оформлены в соответствии с требованием ВАК. Материал изложен аккуратно, ясным языком и легко читается. Приведённый иллюстративный материал должным образом отображает описанные синтетические превращения.

Результаты, полученные в работе Федотовой А.И., могут быть рекомендованы для использования в ИОХ РАН (Москва), ИНЭОС РАН (Москва), ИриХ СО РАН (Иркутск), ИОХ УНЦ РАН (Уфа), МГУ (Москва), СПбГУ (Санкт-Петербург).

По работе имеются вопросы и замечания:

1. На основании каких данных были отнесены структуры **15a** и **15b**?  
Можно полагать, что у них очень похожие спектры ЯМР.
2. Соединения **13a-c** должны образовываться в виде смесей двух диастереомеров. Можно ли установить соотношение изомеров методом ЯМР или все сигналы совпадают в спектрах как  $^1\text{H}$ , так и  $^{13}\text{C}$ ?
3. В случае медленной реакции сопряженного присоединения с участием  $\beta,\beta$ -диметилакрилата можно предположить нуклеофильную атаку анилина по сложноэфирной группе с отщеплением метанола и



образованием амида. Не наблюдаются ли такие амидные продукты для неактивных акцепторов Михаэля?

4. Данные квантовохимических расчетов поверхности потенциальной энергии для реакции *орто*-гидроксианилина к метилкротонату можно было бы изложить более подробно. Например, стоило бы указать о какой энергии активации идет речь – полная энергия ( $E_a$ ) или свободная энергия Гиббса ( $G$ ) – последняя величина включает энтропийную составляющую, и точнее отражает реальные скорости реакции.

Вышеприведенные замечания носят рекомендательный характер и не ставят под сомнение экспериментальные результаты и сделанные на их основе выводы.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании коллоквиума лаборатории функциональных органических соединений № 8 ИОХ РАН (протокол № 82 от 20 апреля 2018 г.).

Отзыв подготовлен заведующим лабораторией функциональных органических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН) профессором РАН, доктором химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия» Дильманом Александром Давидовичем (адрес: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47, E-mail: [dilman@ioc.ac.ru](mailto:dilman@ioc.ac.ru), тел: +7-910-405-69-88).

Зав. лабораторией функциональных  
органических соединений ИОХ РАН

 А.Д. Дильман