

На правах рукописи

Тюменцев Илья Александрович

ВИЦИНАЛЬНО ЗАМЕЩЁННЫЕ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫЕ  
АЛКЕНЫ В АЗА-РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Иркутск – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении науки  
Федеральном исследовательском центре  
«Иркутском институте химии имени А. Е. Фаворского  
Сибирского отделения Российской академии наук» (ИрИХ СО РАН)

Научный руководитель

**Рулёв Александр Юрьевич,**  
доктор химических наук,  
ИрИХ СО РАН

Официальные оппоненты

**Васильев Александр Викторович,**  
доктор химических наук, профессор  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский  
государственный лесотехнический  
университет имени С. М. Кирова»,  
директор института химической  
переработки биомассы дерева  
и техносферной безопасности

**Руссавская Наталья Владимировна,**  
доктор химических наук, доцент  
ФГБОУ ВО «Иркутский  
государственный университет путей  
сообщения», профессор кафедры  
техносферной безопасности

Ведущая организация

ФГБУН Институт органической  
химии им. Н. Д. Зелинского РАН

Защита состоится 26 ноября 2024 года в 9 часов на заседании диссертационного совета 24.1.165.01 на базе ФИЦ «Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН» по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН и на сайте <http://www.irkinstchem.ru>.

Отзывы об автореферате в двух экземплярах просим направлять по адресу:  
664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1, учёному секретарю диссертационного совета;  
e-mail: [dissovet@irioch.irk.ru](mailto:dissovet@irioch.irk.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» октября 2024 года

Учёный секретарь  
диссертационного совета  
к.х.н.

Арбузова Светлана Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Сопряжённое нуклеофильное присоединение аминов к электронодефицитным алкенам (аза-реакция Михаэля) остаётся одной из наиболее узнаваемых и важных реакций в органической химии, по праву считаясь наиболее популярным и фундаментальным методом создания связи углерод – азот. Она является кратчайшим путём к  $\beta$ -аминокарбонильным соединениям ( $\beta$ -аминокетонам природным и синтетическим  $\beta$ -аминокислотам и их производным), которые, как известно, используются в качестве ценных субстратов для синтеза разнообразных азотсодержащих биоактивных веществ, а также лекарственных препаратов, материалов с практически полезными свойствами. Наконец, аза-реакция Михаэля нередко инициирует каскадные превращения, завершающиеся образованием полифункциональных циклических и ациклических производных, в том числе гетероциклов и аналогов природных соединений.

Развитие современной синтетической химии включает два вида исследований: во-первых, изучение фундаментальных проблем общей органической химии и, во-вторых, разработку удобных методов получения целевых соединений. Особенность сопряжённого нуклеофильного присоединения аминов к электронодефицитным алкенам в том, что это превращение даёт прекрасную возможность теоретикам изучать влияние стереоэлектронного строения реагентов на их реакционную способность, а синтетикам целенаправленно использовать их для сборки сложных молекул.

В настоящее время всё более привлекательными акцепторами Михаэля становятся сопряжённые галогененоаты. Благодаря полифункциональности (двойная связь, атом галогена, алкоксикарбонильная группа), эти соединения уже давно и по праву являются ценными строительными блоками в органическом синтезе. Химия пул-пульных галогенакрилатов, имеющих только один акцепторный заместитель, хорошо изучена. Напротив, пул-пульные  $\alpha$ - или  $\beta$ -галогененоаты, содержащие две вицинальные акцепторные группы, несмотря на их высокий синтетический потенциал, ранее практически не изучались. До сих пор остаются нерешёнными вопросы хемо- и региоселективности нуклеофильного присоединения к таким системам. Поэтому при планировании синтеза, включающего в качестве ключевого этапа аза-реакцию Михаэля с участием этих исходных, химикам-синтетикам приходится опираться на интуицию. На современном этапе развития органической химии возникает необходимость накопления фактического материала в этой области и его обобщения с целью понимания причин селективного присоединения N-центрированных нуклеофилов к пул-пульным электронодефицитным алкенам. Всё это и определило цель и задачи работы.

Исследования проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН («Разработка методологии и фундаментальных основ синтеза потенциально востребованных органических соединений на базе новых реакций с использованием галогенсодержащих реагентов» №122041100013-1). Работа частично выполнялась при финансовой поддержке РФФИ (грант 19-03-00206 «Создание оригинальных экологически безопасных методов селективной сборки фторированных карбо- и гетероциклов»).

**Степень разработанности темы.** К настоящему времени химия пул-пульных галогененоатов изучена только на примере  $\beta$ -галоген- $\beta$ -нитроалкенов. Аза-реакция Михаэля с участием галогенсодержащих трифторметил-, формил-, ацил- и цианоакрилатов до сих пор не исследовалась.

**Цель и задачи работы.** Поставленная перед диссертантом цель предусматривала исследование региоселективности присоединения N-центрированных нуклеофилов (первичных и вторичных аминов,  $N,N$ -  $N,O$ - и  $N,S$ -бинуклеофилов) к вицинально замещённым электронодефицитным галогененоатам, изучение связи между строением акцептора Михаэля и направлением нуклеофильной атаки.

Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие задачи:

1. разработать методику селективного синтеза пул-пульных еноатов, содержащих атом галогена в  $\alpha$ - либо в  $\beta$ -положении к алкоксикарбонильной группе;
2. изучить взаимодействие полученных бром- или хлорсодержащих акцепторов Михаэля с различными моно- и бинуклеофилами, определить влияние акцепторной способности заместителей ( $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{C(O)Me}$ ,  $\text{C(O)Ph}$ ,  $\text{CN}$ ), положения атома галогена, а также условий реакции на региоселективность присоединения;
3. показать синтетические возможности пул-пульных галогененоатов на примере сборки различных азотсодержащих гетероциклических соединений;
4. на основе экспериментальных и теоретических данных объяснить селективность сопряжённого нуклеофильного присоединения аминов к пул-пульным галогененоатам.

#### **Научная новизна и практическая значимость.**

Разработан оригинальный метод селективного синтеза моногалогененоатов, содержащих вицинальную ацильную или цианогруппу.

Впервые проведены исследования реакции сопряжённого нуклеофильного присоединения первичных и вторичных аминов к моногалогензамещённым еноатам, содержащим в вициальном положении трифторметильную, формильную, ацетильную, бензоильную или цианогруппу, и определены основные факторы, определяющие региоселективность присоединения.

Продемонстрирован синтетический потенциал изучаемых галогененоатов в реакциях с бинуклеофилами (диаминами, аминспиртами, аминотиолами). Показано, что эта реакция может быть успешно использована для синтеза разнообразных аза-гетероциклов, в том числе и фармакофорных.

Основным итогом проведённых исследований является обобщение результатов изучения аза-реакции Михаэля с участием пул-пульных галогененоатов, выявление факторов, влияющих на направление нуклеофильного присоединения аминов.

Практическая ценность работы заключается в разработке методов синтеза соединений разных классов – производных дегидроаминокислот, гетероциклов (азиридинов, пиразолов, морфолинов, фуранонов), обладающих потенциальной биологической активностью.

**Автор защищает** достоверность полученных результатов, правильность их интерпретации, а также сделанные на этой основе выводы и обобщения.

**Достоверность полученных результатов** обеспечена использованием современных методов органического синтеза и анализа полученных соединений: спектроскопии ЯМР [ $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ], в том числе двумерными гомо- и гетероядерными спектрами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC)], данными ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, в том числе масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), и элементного анализа.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы были представлены на научных форумах разного уровня: Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней - 2023», Международной конференции по химии «Байкальские чтения - 2023».

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано четыре статьи в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus), тезисы двух докладов.

**Личный вклад автора работы** заключается в проведении или активном участии в проведении экспериментов. Кроме того, совместно с руководителем автор планировал работу, интерпретировал и представлял результаты исследования на конференциях. Опубликованные статьи были подготовлены при непосредственном участии автора.

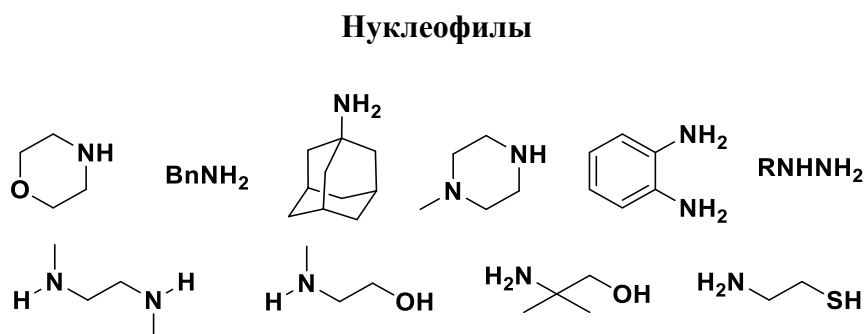
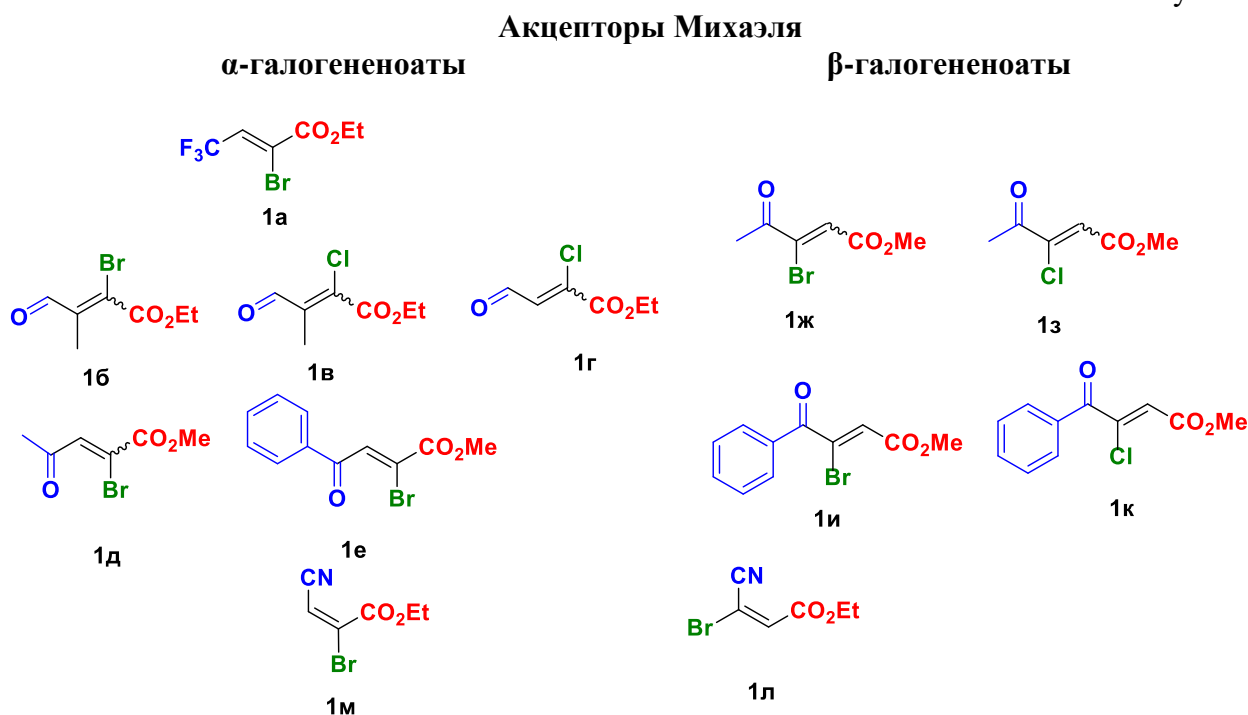
**Объём и структура работы.** Диссертация изложена на 146 страницах, состоит из введения, трёх глав (обзора литературы, посвящённого проблеме региоселективности присоединения *N*-нуклеофилов к вициально замещённым электронодефицитным алкенам), обсуждения результатов, экспериментальной части, а также выводов и списка литературы,

включающего 90 источников. В Приложении приводятся спектры ЯМР некоторых синтезированных веществ, относящихся к разным классам органических соединений.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В рамках диссертационной работы было изучено влияние стереоэлектронного строения еноатов, содержащих вицинальную акцепторную группу ( $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{Ac}$ ,  $\text{Bz}$ ,  $\text{CN}$ ) и вицинальный или геминальный атом галогена ( $\text{Cl}$  или  $\text{Br}$ ), на хемо- и региоселективность сопряжённого присоединения азот-центрированных нуклеофилов. Для этого был синтезирован ряд пул-пульных алкил- $\alpha$ - или  $\beta$ -моногогалогеноатов. В качестве модельных нуклеофилов были избраны вторичный (морфолин) и первичный (бензиламин) амины, характеризующиеся умеренными основными и нуклеофильными свойствами. Другие первичные и вторичные амины, а также 1,2- и 1,4-бинуклеофилы (гидразины, диамины и аминокислоты) были использованы в изученных реакциях, в том числе для создания различных гетероциклических систем (Рисунок 1).

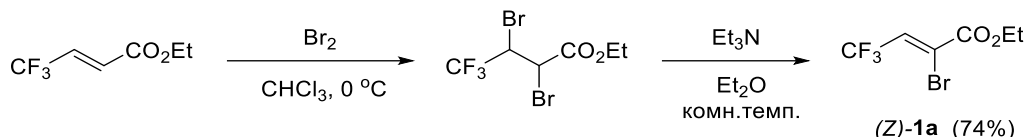
Рисунок 1



## 1. Реакции этил- $\alpha$ -бром- $\beta$ -трифторметилакрилата с *N*-нуклеофилами

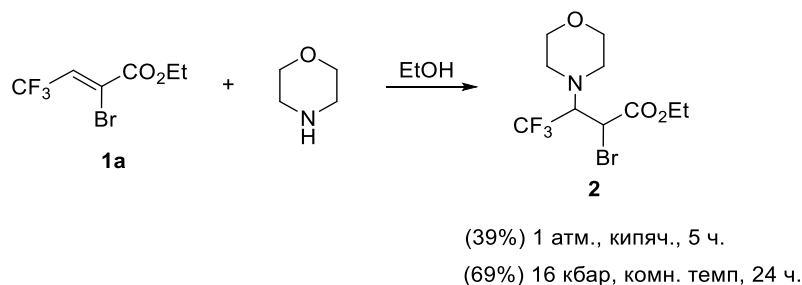
Исходный броменоат **1a** синтезирован по классической методике, включающей бромирование ( $\text{Br}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) и дегидробромирование ( $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ) этил-4,4,4-трифторкротона (Схема 1).

Схема 1



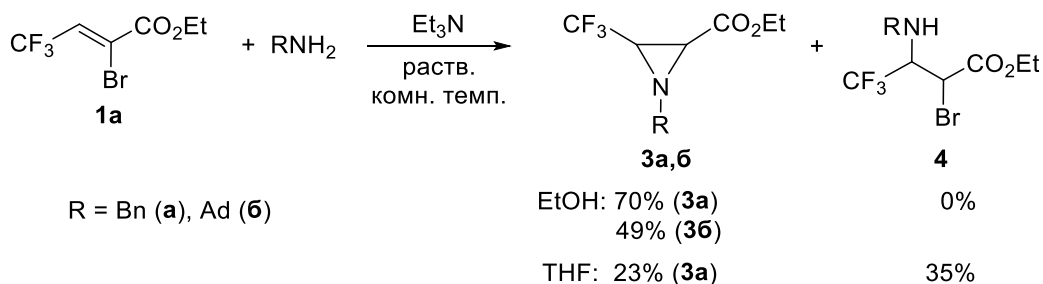
Полученный броменоат **1a** был вовлечён в реакции с моно- и бинуклеофилами. Например, его взаимодействие с морфолином как при обычном давлении, так и в гипербарических условиях протекает региоселективно: нуклеофильная атака направлена исключительно на  $\beta$ -олефиновый атом углерода, что приводит к образованию аддукта Михаэля **2**.

Схема 2

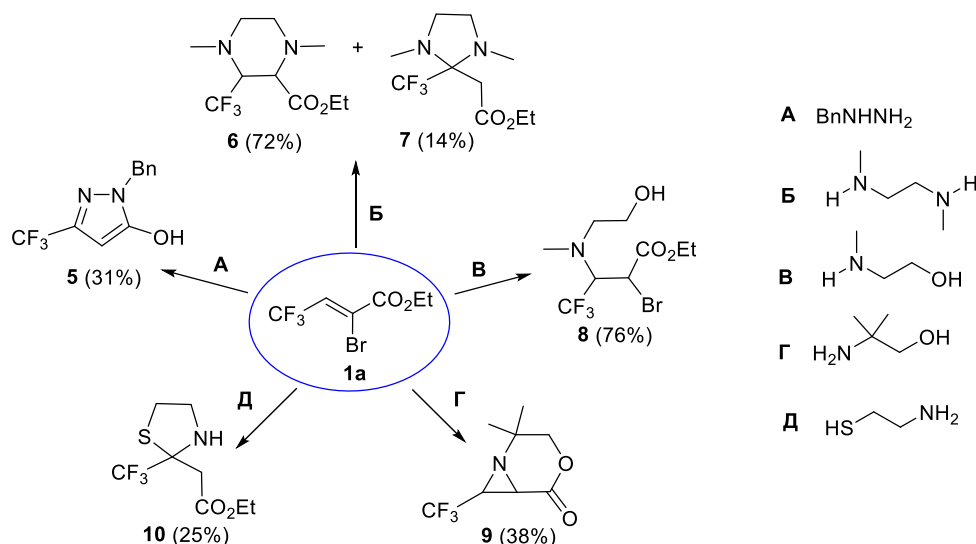


При взаимодействии броменоата **1a** с первичными аминами в ТГФ образовывалась смесь, состоящая из азиридина **3** и аддукта Михаэля **4**. Интересно, что использование протондонорного растворителя (этанола) благоприятствует сборке трёхчленного цикла, что, вероятно, связано с хорошей сольватацией в спирте уходящего бромид-аниона.

Схема 3



Реакция того же броменоата **1a** с **A** (бензилгидразином) и **Б-Д** 1,4-бинуклеофилами (диаминами, аминспиртами и аминотиолом) завершается, как правило, образованием азотсодержащих гетероциклов. Во всех случаях сборка гетероциклического ядра инициируется аза-реакцией Михаэля. Ключевыми стадиями образования пиперазина **6** являются сопряжённое присоединение амина и последующее нуклеофильное замещение у  $sp^3$  атома углерода (Ad -  $\text{S}_\text{N}$ ). Сборка пятичленных гетероциклов – имидазолидина **7** и тиазолидина **10** – включает элиминирование  $\text{HBr}$  от аддукта Михаэля и внутримолекулярную циклизацию за счёт второго нуклеофильного центра. Иногда промежуточно образующийся аддукт Михаэля удаётся выделить с высоким выходом (Схема 4).



Результат реакции еноата **1a** с аминспиртами существенно зависит от строения нуклеофила. Было установлено, что при действии N-метиламиноэтанола **В** на эфир **1a** единственным продуктом реакции оказался аддукт Михаэля **8**, выделенный с высоким выходом в виде (1:1.5) смеси диастереомеров. Напротив, в реакции с 2-метил-2-аминопропанолом **Г**, содержащим первичную аминогруппу при третичном атоме углерода, ожидаемо сначала образуется азиридиновый цикл, а последующая внутримолекулярная атака гидроксильной группы на карбонильную группу приводила к сборке бицикла **9** с умеренным выходом. Полученный результат может быть легко объяснен *гем*-диметильным эффектом (эффект Торпа-Ингольда).

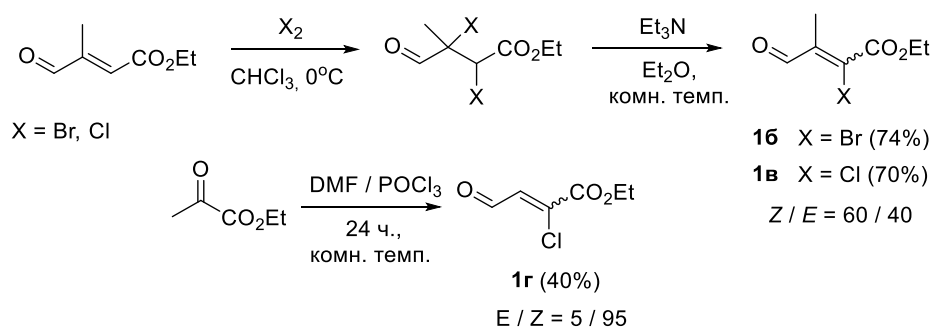
Высокая электрофильность  $\beta$ -олефинового углерода в молекуле исходного еноата **1a**, отсутствие стерических затруднений у этого электрофильного центра, стабилизация цвиттер-иона, возникающего в результате присоединения нуклеофила, в совокупности определяют безальтернативное направление нуклеофильной атаки.

## 2. Реакции $\alpha$ -галоген- $\beta$ -формилакрилатов с N-нуклеофилами

Замена трифторметильной группы на формильную привела к принципиальным изменениям в стереоэлектронном строении исходных еноатов. Хорошо известно, что енали нередко реагируют с нуклеофилами исключительно по типу 1,2-присоединения.

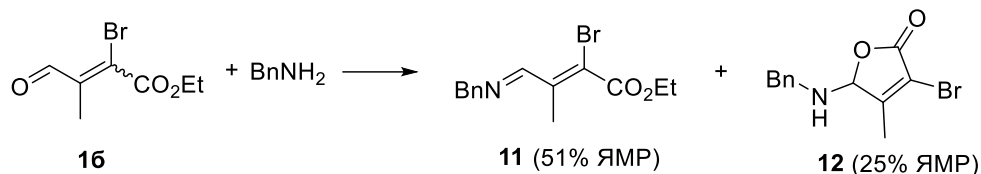
Исходные галогененоаты **1б,в** были получены последовательным галогенированием – дегидрогалогенированием этил-(*E*)-3-метил-4-оксобутен-2-оата, как правило, в виде смеси геометрических изомеров в соотношении *Z/E* 60/40. Хлоракрилат **1г** был синтезирован по реакции Вильсмайра-Хаака, описанной в литературе (Схема 5).

Схема 5



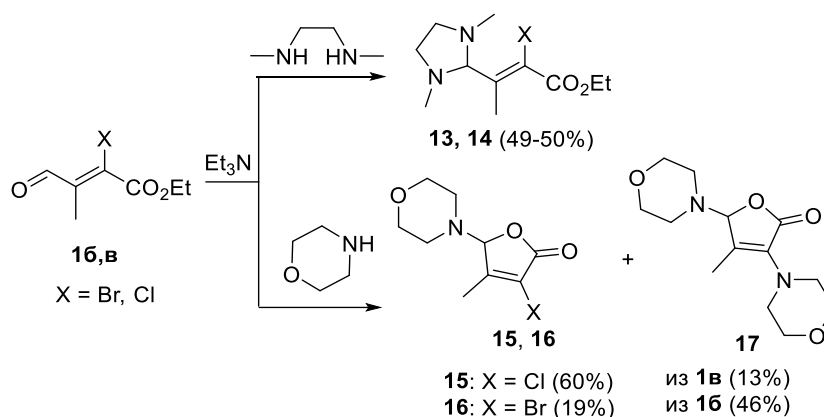
Оказалось, что результат реакции  $\alpha$ -галоген- $\beta$ -формилакрилатов с аминами существенно зависит от строения акцептора Михаэля. Так, еноат **16**, взятый в виде смеси *Z/E*-изомеров 60/40, реагировал с бензиламином по типу 1,2-присоединения, приводя к смеси (60/40) ожидаемого азометина **11** и непредсказуемого *a priori* фуранона **12** в качестве основных продуктов реакции (Схема 6).

Схема 6



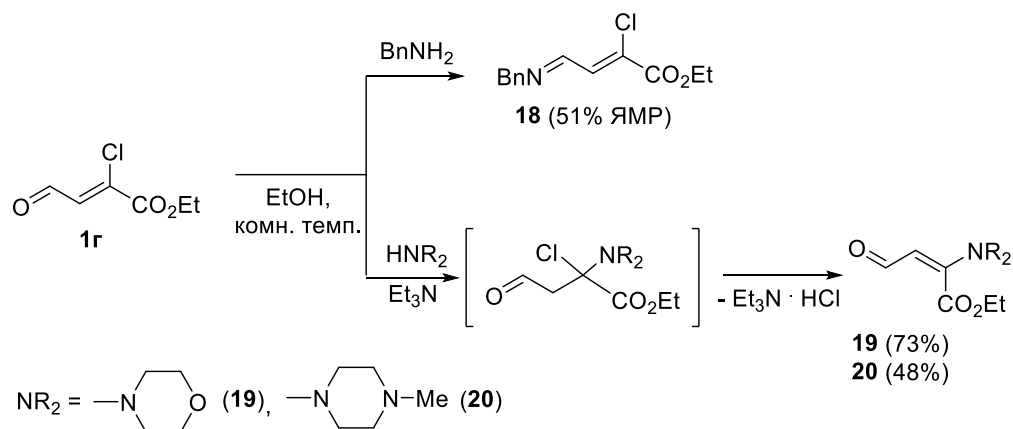
Обработка галогененоатов **16,в** *N,N'*-диметилэтилендиамином даёт циклические аминали **13** и **14** (Схема 7). Наконец, при взаимодействии морфолина с еноатами **16,в** образуется смесь фуранонов **15, 16** и **17**.

Схема 7



Подобно галогененоатам **16,в**, реакция  $\beta$ -формил- $\alpha$ -хлоракрилата **1г** с бензиламином завершается образованием соответствующего азометина **18**. Однако, взаимодействие эфира **1г** со вторичными аминами (морфолином или *N*-метилпиперазином) протекает иначе: вместо ожидаемых по аналогии с еноатами **16,в** фуранонов были выделены эфиры дегидроаминокислот **19** и **20**. Ключевые стадии этой каскадной реакции – сопряжённое нуклеофильное присоединение и последующее дегидрохлорирование аддукта Михаэля (Схема 8).

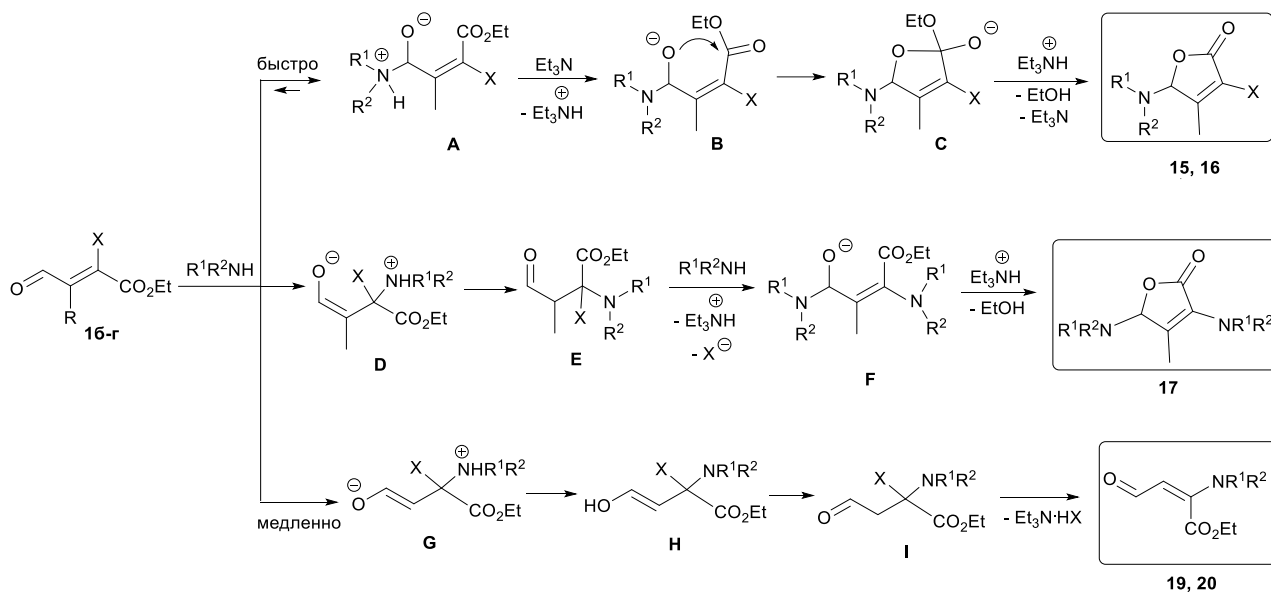
Схема 8





Сборка 5-аминофуран-2(5*H*)-онов **15** и **16** и 3,5-диаминофуран-2(5*H*)-она **17** включает ряд последовательных превращений (Схема 9). Ключевой этап – 1,2-присоединение амина, приводящее к полуаминалю **A**. Последующая внутримолекулярная атака кислород-центрированным нуклеофильным центром на сложноэфирную группу завершает образование пятичленных фуранонов **15**, **16**. Сборка фуранона **17** инициируется реакцией сопряжённого нуклеофильного присоединения.

Схема 9

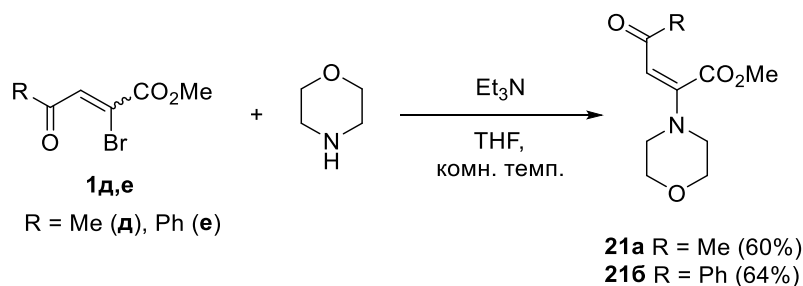


Таким образом, формильный атом углерода в молекулах  $\alpha$ -галоген- $\beta$ -формиленоатов является наиболее электрофильным центром. Поэтому в большинстве случаев реакция идёт по типу 1,2-присоединения. Однако окончательные выводы о пути реакции можно сделать, принимая во внимание термодинамические параметры интермедиатов и конечных продуктов реакции.

### 3. Реакции $\alpha$ -бром- $\beta$ -оксоеноатов с N-нуклеофилами

Региоселективность сопряжённого нуклеофильного присоединения к  $\alpha$ -галоген- $\beta$ -оксоеноатам была изучена на примере взаимодействия бромзамещённых ацетил- и бензоилакрилатов с вторичными и первичными аминами. Так, эфиры **1д,е** реагировали с морфолином, давая исключительно эфиры дегидроаминокислот **21а** и **21б** (Схема 10). Реакция протекает стереоселективно: в обоих случаях аминокислоты **21а,б** выделены в виде *E*-изомеров.

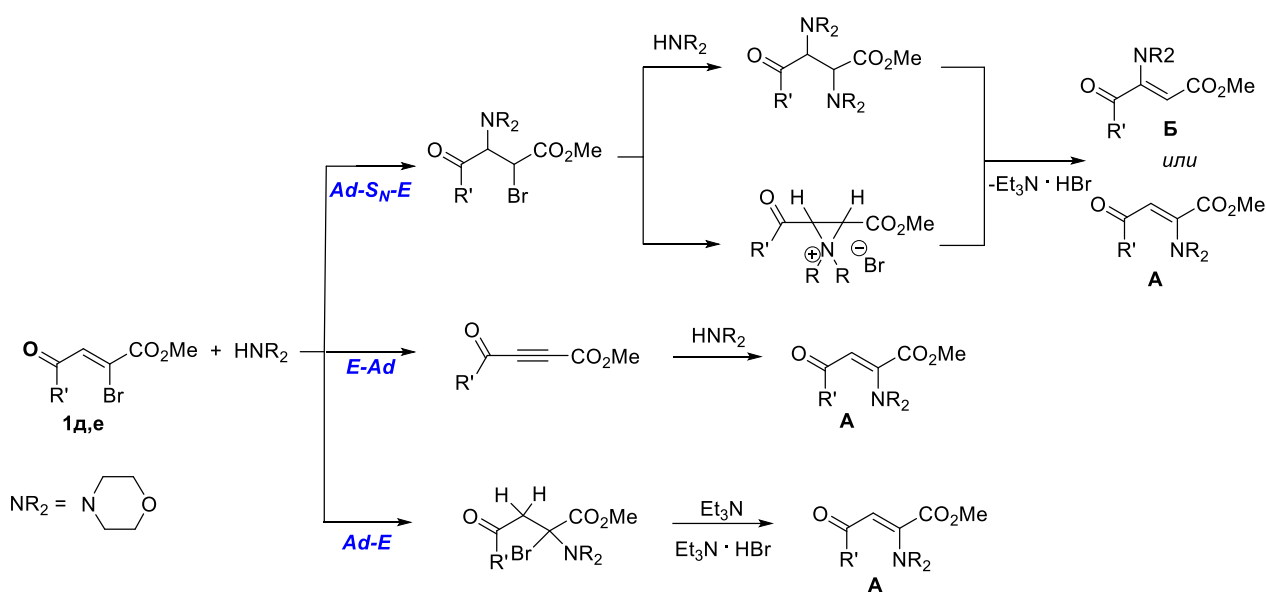
Схема 10



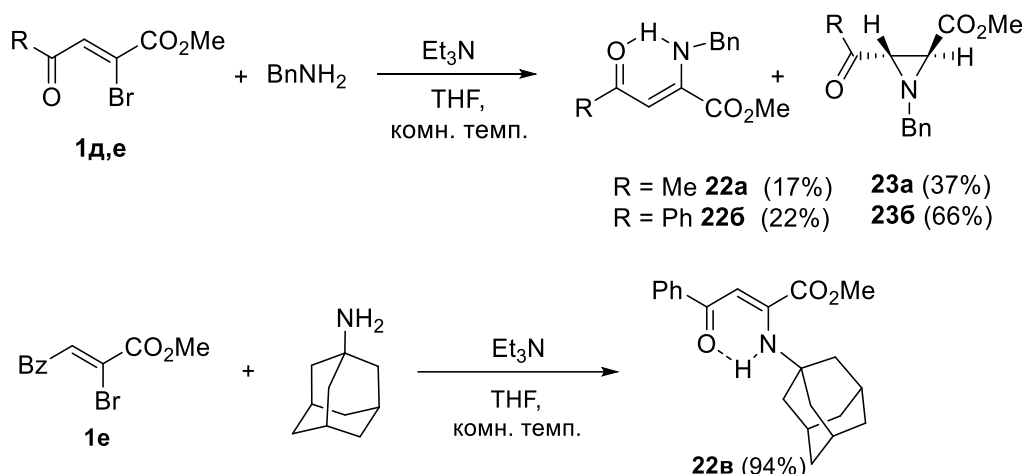
Можно предложить несколько механизмов, объясняющих генезис полученных соединений (Схема 11). Ключевыми стадиями первого являются сопряжённое

нуклеофильное присоединение, замещение галогена у насыщенного атома углерода и элиминирование амина (*Ad-S<sub>N</sub>-E* механизм). Второй путь предусматривает в начале дегидробромирование исходного субстрата и последующее присоединение амина (*E-Ad* механизм). Напротив, третий вариант предполагает первоначальное присоединение амина, а дегидробромирование завершает всю цепочку превращений (*Ad-E* механизм). И хотя при мониторинге реакции еноата **1д** с морфолином надёжно зарегистрировать образование интермедиата не удалось, наиболее вероятным, на наш взгляд, является *Ad-E* механизм. Этот вывод подтверждается несколькими фактами. Во-первых, являясь винилогами ацилбромидов, броменоаты **1д,е** должны быть очень реакционноспособными электрофилами. Действительно, при <sup>1</sup>H ЯМР мониторинге реакции еноата **1д** с морфолином или пиперидином сигналы геометрических изомеров исходного эфира исчезают быстро (причём изомер *E-1д* реагирует энергичнее). Во-вторых, аналогичные результаты были получены в ряду формилзамещённых хлоракрилата **1г** (см. раздел 2). Наконец, строение гетероциклов, полученных из еноата **1д**, также предполагает, что начальным этапом их сборки является присоединение нуклеофила в α-положение к алкоксикарбонильной группе (см Схему 13). Однако нельзя полностью исключать и многостадийный механизм замещения (*Ad-S<sub>N</sub>-E*), характерный для пуш-пульных α-галогененонов и еноатов. А потому автор предпочитает оставаться на вероятностных позициях, говоря о механизме присоединения и влиянии стерических и электронных факторов на направление первичной нуклеофильной атаки.

Схема 11

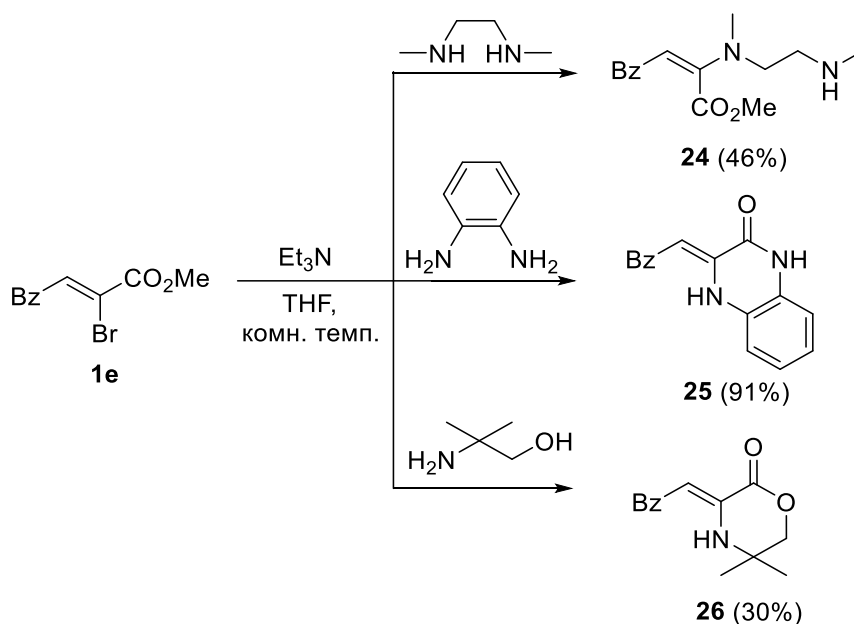


Введение первичных аминов в реакции с еноатами **1д,е** представляло особый интерес. Действительно, если первичные амины реагируют с α-галогененоатами подобно вторичным, следовало ожидать образования продуктов присоединения – элиминирования (енаминов **22а,б**). Если же реакция начинается с нуклеофильного присоединения в β-положение к метоксикарбонильной группе, то последующее классическое внутримолекулярное нуклеофильное замещение брома и замыкание трёхчленного цикла должно приводить к азиридинам **23а,б**. К нашему удивлению, итогом реакции стало образование смеси обоих возможных продуктов реакции в соотношении 1:2 (Схема 12). В отличие от бензиламина, адамантиламин реагирует с бензоилбромакрилатом **1е**, давая только енамин **22в** с выходом, близким к количественному. Полученные результаты позволяют осторожно заключить, что иногда нуклеофильная атака может быть направлена на оба электрофильных центра, давая на первой стадии смесь региоизомерных аддуктов.



Сделанные выводы получили подтверждение при изучении реакций бензоилбромакрилата **1e** с 1,4-бинуклеофилами. Так, взаимодействие бромноата **1e** с симметричным диметилэтилендиамином (DMEDA) завершается образованием енамина **24**, который является продуктом реакции присоединения – отщепления (Схема 13).

Схема 13



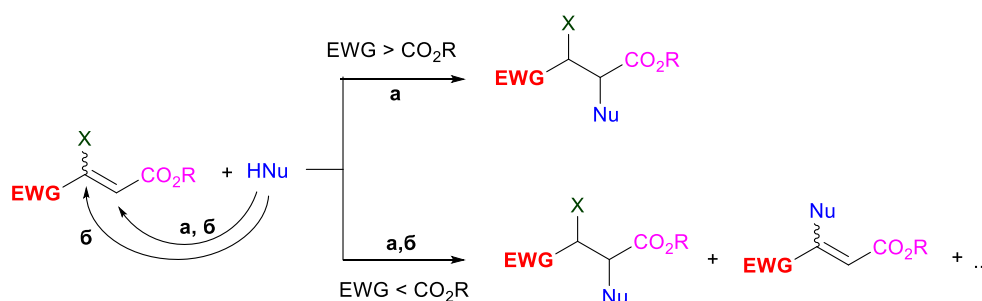
В отличие от диметилэтилендиамина, 1,2-диаминобензол (*орто*-фенилендиамин) или 2-амино-2-метилпропанол реагируют с тем же бромакрилатом **1e**, давая гетероциклические производные: в первом случае – пиперазинон **25** с выходом, близким к количественному, а во втором морфолинон **26** с умеренным выходом. Их образование легко представить как результат каскадной сборки гетероциклического ядра, включающей первоначальное образование соответствующего енаминового производного, а затем его конденсацию по метоксикарбонильной группе, приводящую к конечному лактаму **25** (в случае диамина) или лактону **26** (в случае аминспирта).

Таким образом, мы показали, что наличие стерического затруднения (присутствие атома галогена в  $\alpha$ -положении еноата) в большинстве случаев, по-видимому, не приводит к изменению направления нуклеофильной атаки.

#### 4. Реакции $\beta$ -галоген- $\beta$ -оксоеноатов с N-нуклеофилами

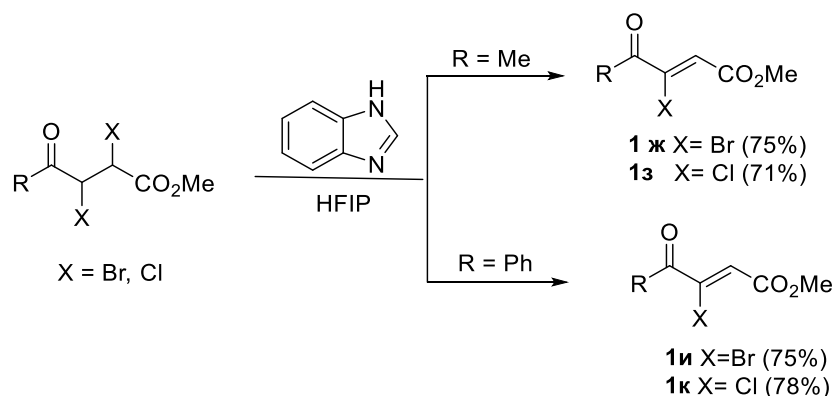
Переход от пул-пульных  $\alpha$ -галогененоатов к их изомерам, содержащим атом галогена в  $\beta$ -положении, привёл к образованию системы, реакционная способность которой также определяется прежде всего соотношением акцепторных свойств вицинальных заместителей. Если акцепторная способность функциональной группы выше, чем алкоксикарбонильной группы, следует ожидать смещения электронной плотности двойной связи с возникновением сильного электрофильного центра на  $\alpha$ -олефиновом углероде, и как следствие, очень лёгкого сопряжённого нуклеофильного присоединения к стерически доступному центру (Схема 14, путь **а**). Если же акцепторная способность вицинальной группы ниже, химия таких систем значительно усложняется, поскольку число возможных направлений реакции увеличивается (Схема 14, путь **б**). В этом случае стерический фактор может играть важную роль в определении региоселективности нуклеофильной атаки. Поскольку акцепторная способность ацетильной группы выше, чем метоксикарбонильной, можно достаточно уверенно предположить, что путь **а** – наиболее вероятное направление реакции.

Схема 14



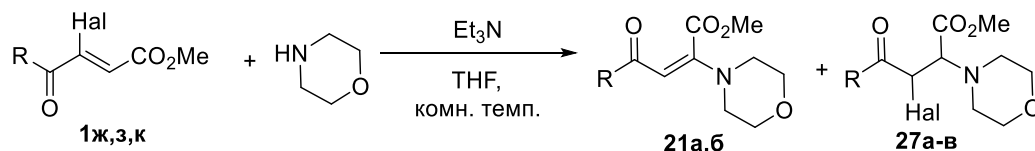
Синтез исходных  $\beta$ -галоген- $\beta$ -оксоеноатов был осуществлён по стандартной методике галогенирования – дегидрогалогенирования. Однако селективно получать целевые исходные  $\beta$ -галогензамещённые оксопентеноаты **1ж-к** с высокими выходами мы смогли, разработав методику, предусматривающую использование бензимидазола как дегидрогалогенирующего реагента в гексафторизопропанол (HFIP) (Схема 15).

Схема 15



Как и ожидалось, в реакциях еноатов **1ж,з,к** с морфолином нуклеофильная атака направлена исключительно на олефиновый углерод, связанный с метоксикарбонильной группой. В результате реакции были получены енамины **21** и аддукт Михаэля **27** в виде смеси диастереомеров. В случае бромоената **1ж** выход енамина **21а** был выше, поскольку бромид-анион является лучшим нуклеофугом по сравнению с хлоридом. Реакция хлоракрилата **1к** с морфолином завершилась образованием аддукта Михаэля **27в** (Таблица 1).

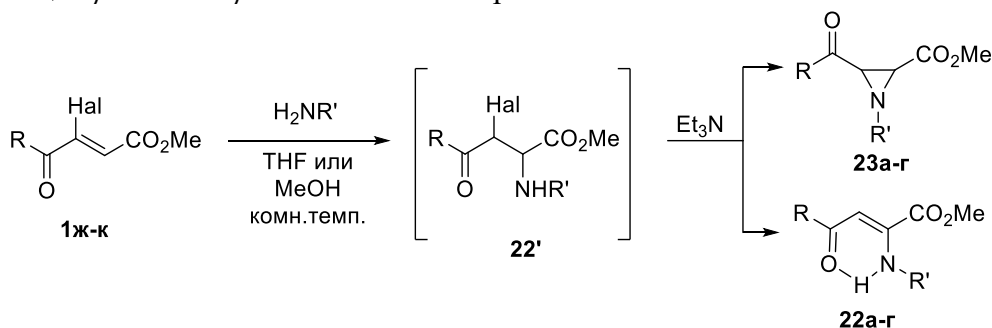
**Таблица 1.** Реакции  $\beta$ -галоген- $\beta$ -оксоеноатов с морфолином



	Еноат <b>1</b>		Выход, %	
	<b>R</b>	<b>X</b>	<b>21</b>	<b>27</b>
<b>1ж</b>	Me	Br	<b>21a</b> (57)	<b>27a</b> (12)
<b>1з</b>	Me	Cl	<b>21a</b> (6)	<b>27б</b> (24)
<b>1к</b>	Ph	Cl	<b>21б</b> (0)	<b>27в</b> (61)

Первичные амины ( $BnNH_2$  и  $AdNH_2$ ) реагируют с  $\beta$ -галогененоатами, образуя, как правило, соответствующие азиридины **23а-г** (Таблица 2).

**Таблица 2.** Реакции  $\beta$ -галоген- $\beta$ -оксоеноатов с первичными аминами

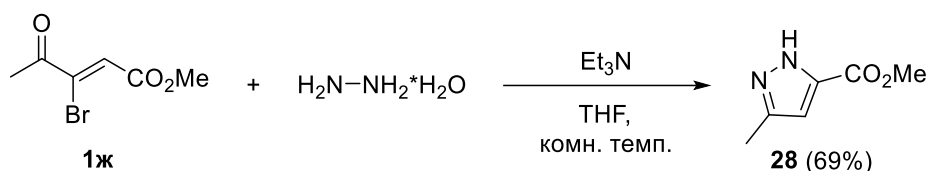


	Еноат <b>1</b>		Амин <b>R'</b>	Растворитель	Выход, %	
	<b>R</b>	<b>X</b>			<b>22</b>	<b>23</b>
<b>1ж</b>	Me	Br	Bn	THF	<b>22a</b> (13)	<b>23a</b> (45)
<b>1ж</b>	Me	Br	Bn	MeOH	<b>22a</b> (0)	<b>23a</b> (52)
<b>1к</b>	Ph	Cl	Bn	THF	<b>22б</b> (62)	<b>23б</b> (24)
<b>1з</b>	Me	Cl	Ad	THF	<b>22в</b> (0) <sup>a</sup>	<b>23в</b> (3)
<b>1з</b>	Me	Cl	Ad	MeOH	<b>22в</b> (0)	<b>23в</b> (30)
<b>1ж</b>	Me	Br	Ad	THF	<b>22в</b> (0)	<b>23в</b> (59)
<b>1к</b>	Ph	Cl	Ad	MeOH	<b>22г</b> (0)	<b>23г</b> (60)
<b>1и</b>	Ph	Br	Ad	MeOH	<b>22г</b> (42)	<b>23г</b> (40)

<sup>a</sup> Вместо целевого енамина **22в** был выделен аддукт Михаэля **22'** с выходом 62%.

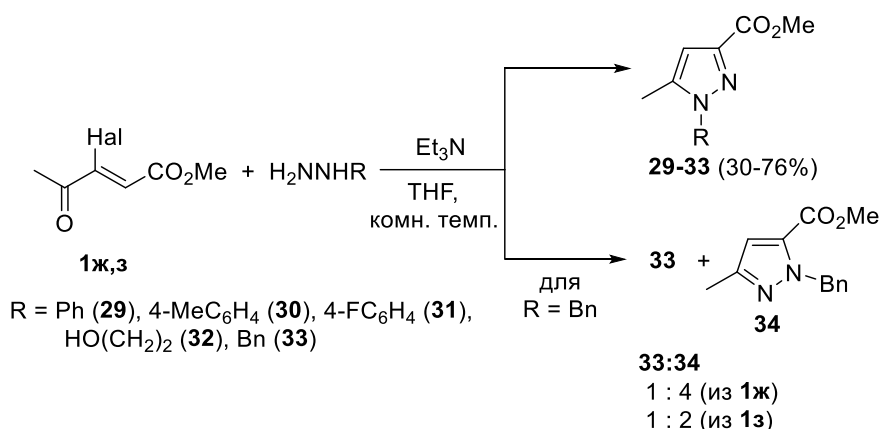
Интересно, что при взаимодействии еноатов **1ж-к** с бензиламином образуются *транс*-азиридины **23а,б** в качестве основного изомера, в то время как с адамантиламином получались преимущественно или исключительно *цис*-азиридины **23в,г**. Помимо азиридинов были получены енамины **22а,б,г**, иногда с хорошими выходами (Таблица 2).

Для демонстрации синтетического потенциала изучаемого хемотипа акцепторов Михаэля  $\beta$ -галоген- $\beta$ -оксоеноаты были введены в реакцию с гидразингидратом и монозамещёнными гидразинами (Схема 16, Таблица 3).



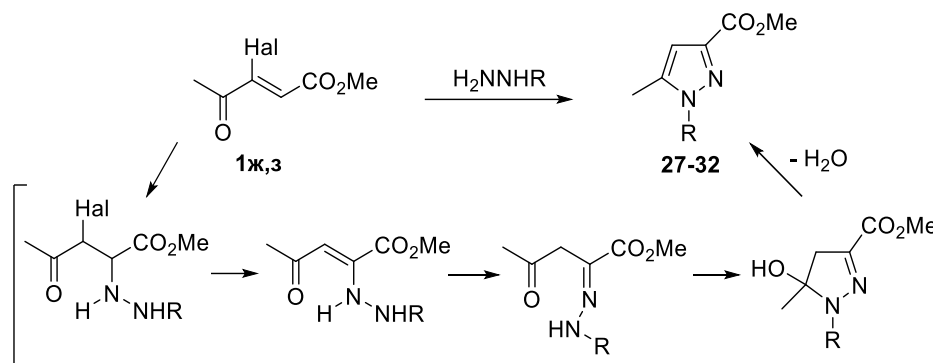
Так, метил-3-бром-4-оксопентеноат **1ж** легко реагировал с незамещённым гидразином, давая пиразол **28** с высоким выходом. При взаимодействии монозамещённых гидразинов с бром- или хлорсодержащими еноатами **1ж,з** почти во всех случаях были селективно получены 5-метилпиразолкарбоксилаты **29-33** с хорошими или высокими выходами (Таблица 3). Исключение составила лишь реакция с бензилгидразином. В этом случае смесь изомерных пиразолов **33** и **34** (1:2.5) образовывалась как из бром-, так и из хлорсодержащих оксоеноатов **1ж,з**. Одна из гипотез, объясняющих специфическое поведение бензилгидразина, предполагает нуклеофильную атаку концевым азотом гидразина не только олефинового углерода С2, но и карбонильной группы.

**Таблица 3.** Реакции  $\beta$ -галоген- $\beta$ -оксоеноатов с гидразинами



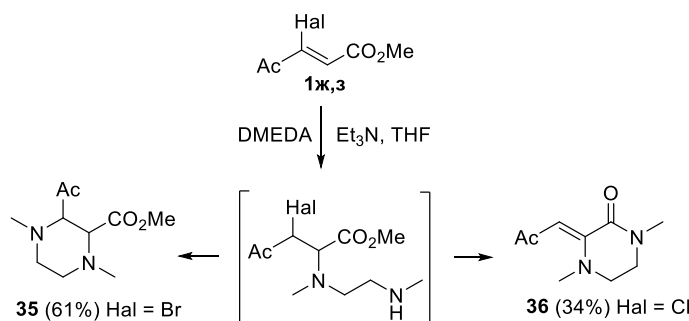
Еноат	Галоген	Гидразин	Пиразол	Выход
	X	R		%
<b>1ж</b>	Br	Ph	<b>29</b>	76
<b>1з</b>	Cl	Ph	<b>29</b>	73
<b>1ж</b>	Br	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>30</b>	30
<b>1ж</b>	Br	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>31</b>	57
<b>1ж</b>	Br	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>32</b>	76
<b>1з</b>	Cl	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>32</b>	72
<b>1ж</b>	Br	Bn	<b>33</b>	12
<b>1ж</b>	Br	Bn	<b>34</b>	50
<b>1з</b>	Cl	Bn	<b>33</b>	19
<b>1з</b>	Cl	Bn	<b>34</b>	33

Вероятный механизм образования замещённых пиразолов приведён на схеме 17.



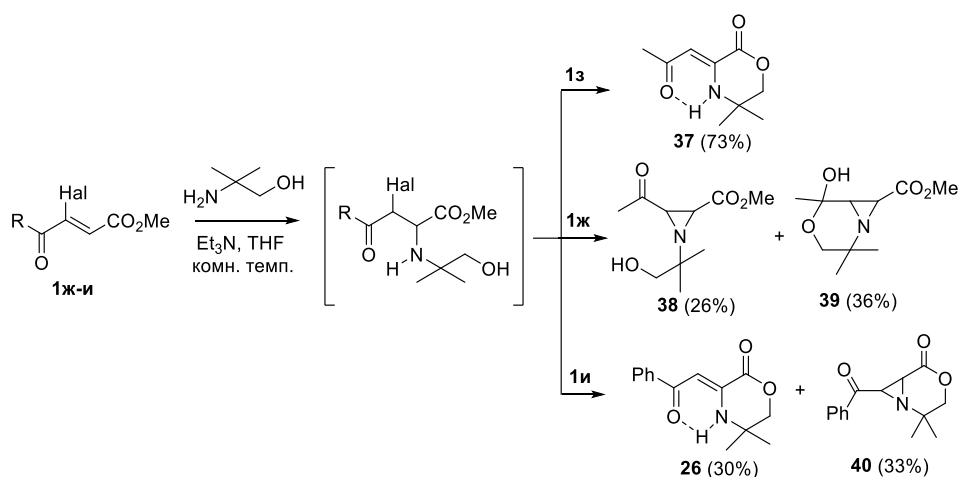
На примере реакций галогененоатов **1ж,з** с 1,4-бинуклеофилами показана возможность сборки различных аза-гетероциклов. Так, в реакции броменоата **1ж** с эквимолярным количеством симметричного N,N'-диметилэтилендиамина (DMEDA) в оптимизированных условиях выделен пиперазин **35** с выходом 61% (Схема 18). Очевидно, что ключевой стадией этого процесса является присоединение бинуклеофила к электрофильному центру С2 еноата **1ж**. Образовавшийся аддукт вступает либо в реакцию внутримолекулярного нуклеофильного замещения брома у насыщенного атома углерода, давая аза-гетероцикл **35** (в случае броменоата **1ж**), либо (в случае хлорсодержащего аналога **1з**) в реакцию дегидрохлорирования и внутримолекулярной конденсации, завершающейся образованием пиперазинона **36**.

Схема 18



На ход реакции  $\beta$ -галогененоатов с бинуклеофилами влияли не только свойства атома галогена, но и акцепторная способность заместителя. Так, в результате взаимодействия ацетилбромакрилата **1ж** с 2-метил-2-аминопропанолом была получена смесь азиридина **38** и морфолинола **39**. Реакция его хлорсодержащего аналога с тем же аминоспиртом приводила к образованию морфолинона **37** с хорошим выходом (Схема 19).

Схема 19



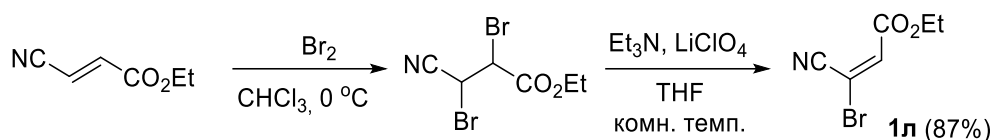
В случае бензоильного производного сборка морфолинона **40** протекала через стадию образования азиридинового цикла, геометрия которого, ввиду эффекта Торпа-Ингольда, способствовала последующему замыканию шестичленного гетероцикла.

Таким образом, реакции  $\beta$ -галоген- $\beta$ -оксопентеноатов с моно- и бинуклеофилами протекают региоселективно, при этом первичная нуклеофильная атака направлена исключительно в  $\beta$ -положение к наиболее акцепторной ацильной группе, а направление последующего замыкания цикла в реакциях с бинуклеофилами зависит от природы галогена.

## 5. Реакции этил- $\alpha$ -бром- и $\beta$ -бромцианоакрилатов с N-нуклеофилами

Среди изучаемых пул-пульных акцепторов Михаэля наиболее интересными субстратами являются галогенсодержащие цианоакрилаты, имеющие два близких по акцепторной способности заместителя. Исходный этил-(*E*)-3-бромцианопропеноат **1л** был получен bromированием (бром, хлороформ) этил- $\beta$ -цианоакрилата с последующим дегидробромированием дибромпроизводного (триэтиламин, ТГФ, перхлорат лития) с выходом 87% (Схема 20).

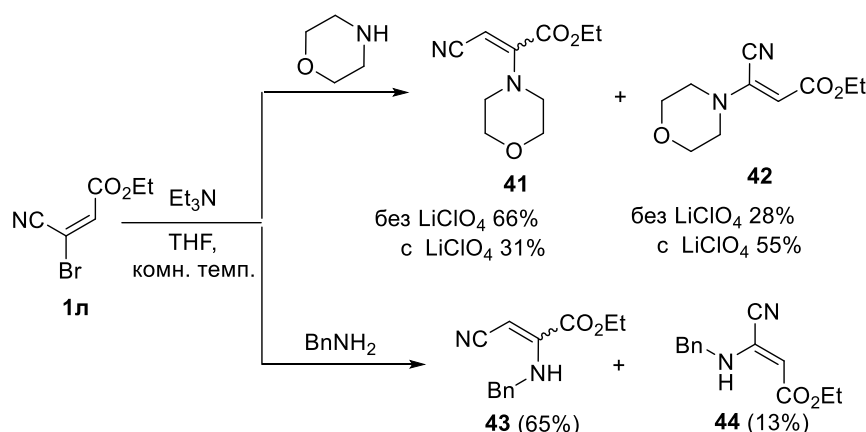
Схема 20



Полученный бромцианоакрилат **1л** был введён в реакцию с первичным (бензиламин) и вторичным (морфолин) аминами, а также *N,N*- и *N,O*-бинуклеофилами.

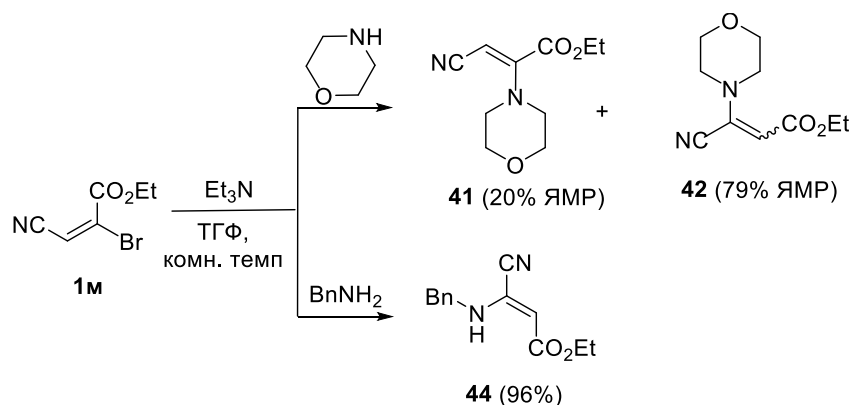
Оказалось, что еноат **1л** легко реагирует с морфолином, давая смесь изомерных енаминов. Добавка кислоты Льюиса  $\text{LiClO}_4$  (100 мол %) привела к изменению доминантного направления нуклеофильного присоединения. Аналогичная реакционная способность наблюдалась и в реакции с бензиламином: нуклеофильная атака, главным образом, была направлена в  $\alpha$ -положение к сложноэфирной группе (Схема 21).

Схема 21



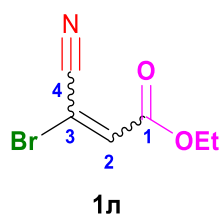
Интересно, что согласованное влияние стерического и электронного факторов в молекуле  $\alpha$ -бромоеноата **1л** привело к изменению направления нуклеофильного присоединения. Так, при взаимодействии этил-(*E*)-2-бром-3-цианопропеноата **1л** с аминами нуклеофильная атака направлена, главным образом, в  $\beta$ -положение к сложноэфирной группе (Схема 22).





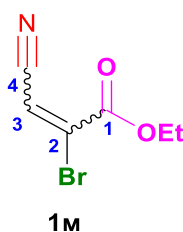
Полученные экспериментальные данные в полной мере согласуются с рассчитанными параметрами электрофильности (Таблицы 4 и 5).

**Таблица 4.** Индексы электрофильности Фукуи в молекулах  $\beta$ -бром- $\beta$ -цианоеноатов



Еноат	$f^+$			
	C1	C2	C3	C4
( <i>E</i> )-1л	0.0720	<b>0.1288</b>	0.1077	0.0631
( <i>Z</i> )-1л	0.0769	<b>0.1223</b>	0.1056	0.0688

**Таблица 5.** Индексы электрофильности Фукуи в молекулах  $\alpha$ -бром- $\beta$ -цианоеноатов



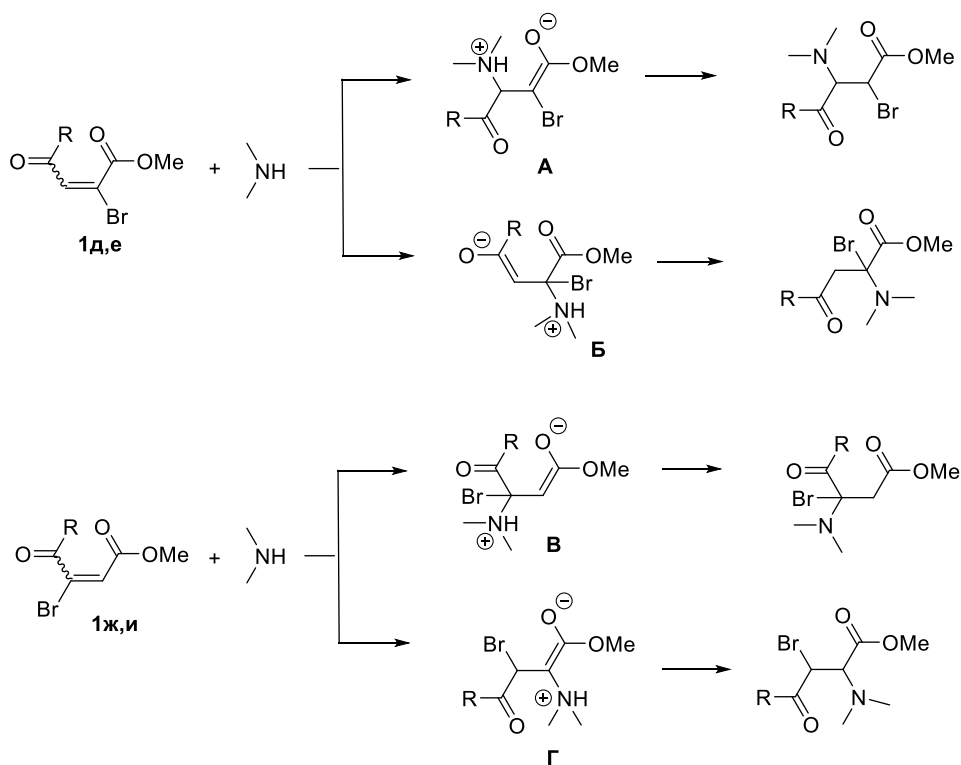
Еноат	$f^+$			
	C1	C2	C3	C4
( <i>E</i> )-1м	0.0732	0.1052	<b>0.1324</b>	0.0658
( <i>Z</i> )-1м	0.0761	0.1023	<b>0.1262</b>	0.0765

Таким образом, мы показали, что в случае пул-пульных галогеноеноатов, содержащих заместители с близкими значениями акцепторной способности, можно управлять региоселективностью нуклеофильного присоединения, либо создавая стерические затруднения у электрофильного центра, либо вводя добавки, способные координироваться с одной из акцепторных функциональных групп.

## 6. Теоретическое обсуждение

Классический механизм аза-реакции Михаэля включает две стадии: образование C-N связи и перенос протона. Первая стадия сопряжённого нуклеофильного присоединения амина к акцептору Михаэля **1д,е** или **1ж,и** завершается образованием интермедиатов **А-Г**. Затем происходит перенос протона от атома азота на атом кислорода (напрямую или с помощью сопряженной кислоты или/и растворителя), что приводит к образованию енола, который далее претерпевает таутомеризацию в конечный аддукт. Его структура зависит от региоселективности нуклеофильной атаки (Схема 23).

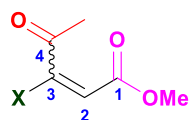
Схема 23



Для объяснения наблюдаемой региоселективности присоединения нуклеофилов к ацетилакрилатам были проведены расчёты индексов Фукуи<sup>1</sup>, которые показали, что олефиновый атом углерода C2 в молекулах  $\beta$ -ацетил- $\beta$ -галогененоатов является наиболее электрофильным центром (Таблица 6). Природа атома галогена, а также стереохимия еноатов не оказывают существенного влияния на эти параметры.

<sup>1</sup> Квантово-химические расчёты выполнены совместно с к.х.н. А. В. Кузьминым методом B3LYP-D3/Def2-TZVP

**Таблица 6.** Индексы электрофильности Фукуи в молекулах  $\beta$ -ацетил- $\beta$ -галогененоатов

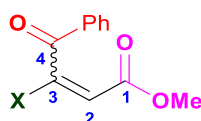


**X = Br (1ж), Cl (1з)**

Еноат	$f^+$			
	C1	C2	C3	C4
<i>E</i> -1ж	0.1036	<b>0.1358</b>	0.1185	0.0332
<i>Z</i> -1ж	0.0742	<b>0.1347</b>	0.0930	0.1038
<i>E</i> -1з	0.1061	<b>0.1414</b>	0.1328	0.0304
<i>Z</i> -1з	0.0743	<b>0.1354</b>	0.1038	0.1076

Замена ацетильной группы на бензоильную вызывает значительные изменения параметров электрофильности: согласно расчётам, в случае еноатов **1и,к** карбонильный атом углерода бензоильного фрагмента является более электрофильным центром, нежели олефиновые атомы углерода (Таблица 7). Однако, учитывая тот факт, что образование полуаминалей – обратимая реакция, можно ожидать протекания термодинамически контролируемого нуклеофильного присоединения к электрофильному атому углерода (C2).

**Таблица 7.** Индексы электрофильности Фукуи в молекулах  $\beta$ -бензоил- $\beta$ -галогененоатов

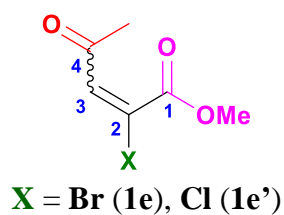


**X = Br (1и), Cl (1к)**

Еноат	$f^+$			
	C1	C2	C3	C4
( <i>E</i> )-1и	0.0136	0.0396	0.0080	<b>0.1168</b>
( <i>Z</i> )-1и	0.0153	0.0378	0.0053	<b>0.1297</b>
( <i>E</i> )-1к	0.0121	0.0369	0.0087	<b>0.1239</b>
( <i>Z</i> )-1к	0.0447	0.0768	0.0447	<b>0.1147</b>

Электронные свойства субстрата существенно изменяются, когда атом галогена находится в  $\alpha$ -положении к метоксикарбонильной группе. В этом случае оба олефиновых атома углерода могут быть практически с одинаковой вероятностью подвержены нуклеофильной атаке. Это предположение полностью подтверждено экспериментом (см. раздел 3). Важно отметить, что  $\beta$ -углерод двойной связи лишь немного более электрофилен, чем соседний атом (Таблица 8).

Таблица 8. Индексы электрофильности Фукуи в молекулах  $\beta$ -оксо- $\alpha$ -галогененоатов.

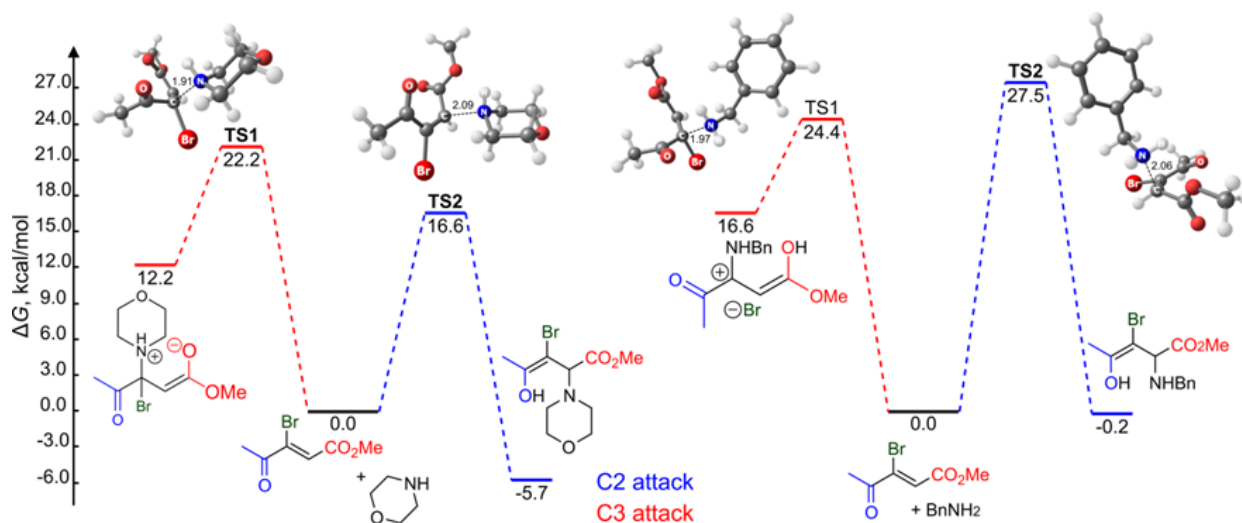


Еноат	$f^+$			
	C1	C2	C3	C4
(E)-1e	0.1046	<b>0.0992</b>	<b>0.1649</b>	0.0365
(Z)-1e	0.0700	<b>0.1031</b>	<b>0.1269</b>	0.1055
(E)-1e'	0.0153	<b>0.1283</b>	<b>0.1282</b>	0.1371
(Z)-1e'	0.0736	<b>0.1128</b>	<b>0.1278</b>	0.1048

Поскольку индексы электрофильности не в полной мере объясняют предпочтительное направление нуклеофильного присоединения к пул-пульным еноатам (а именно, к  $\alpha$ -галоген- $\beta$ -оксоеноатам), было проведено детальное изучение кинетических и термодинамических данных методом DFT, которое позволило объяснить наблюдаемую региоселективность присоединения.

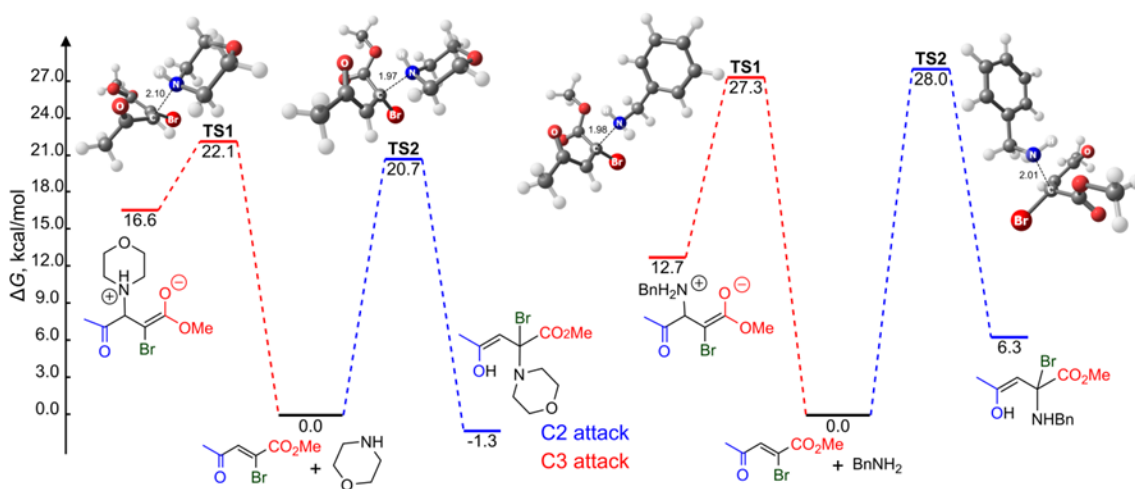
Согласно расчётам, присоединение морфолина к атому C2 имеет гораздо более низкий активационный барьер (на 5,6 ккал/моль), чем присоединение к атому C3. Высокая стабильность аддукта приводит к образованию  $\alpha$ -аминоэфира. Однако присоединение бензиламина к  $\beta$ -броменоату **1ж** имеет несколько более высокий барьер (на 3 ккал/моль), чем для образования  $\beta$ -аминоэфира (Рисунок 2). В то же время последние производные гораздо менее стабильны, чем изомерные  $\alpha$ -аминоэфиры. Принимая во внимание обратимость образования связи C-N, мы полагаем, что реакция протекает по термодинамически контролируемому пути, ведущему к образованию устойчивого аддукта Михаэля. Этот теоретический вывод полностью согласуется с результатами экспериментов.

Рисунок 2



Аналогичная закономерность наблюдается и для  $\alpha$ -галогененоата **1e**. Особенностью этой реакции является то, что барьеры активации для C2- и C3-атаки очень близки (0,7 – 1,4 ккал/моль) (Рисунок 3). В результате сопряжённое нуклеофильное присоединение происходит примерно с одинаковой скоростью к каждому электрофильному центру. Термодинамический фактор, по-видимому, играет решающую роль в определении предпочтительной структуры аза-аддукта Михаэля. Реакция броменоата **1e** с морфолином приводит к образованию гораздо более стабильного (на 17,9 ккал/моль) продукта присоединения к атому C2, который, в результате элиминирования HBr, может быть преобразован в енамин. Напротив, меньшая разница в стабильности аддуктов, содержащих бензиламин (6,4 ккал/моль), приводит к образованию  $\alpha$ - и  $\beta$ -аминоэфиров, которые в дальнейшем превращаются в енамин и азиридин соответственно. Роль стерического фактора в этом случае оказывается незначительной.

Рисунок 3



Квантово-химические расчёты выполнены совместно с к.х.н. А. В. Кузьминым

## ВЫВОДЫ

1. Разработан метод селективного синтеза пул-пульных  $\beta$ -оксо- и  $\beta$ -циано- $\beta$ -галогененоатов на основе реакций галогенирования и дегидрогалогенирования оксо- или цианоакрилатов. Он предусматривает использование на второй стадии либо мягкого основания (бензимидазола в гексафторизопропанол), либо кислоты Льюиса (перхлората лития).
2. Изучена селективность сопряжённого нуклеофильного присоединения первичных и вторичных аминов к  $\alpha$ - и  $\beta$ -галогененоатам, содержащим вицинальную акцепторную группу ( $\text{CF}_3$ ,  $\text{MeC(O)}$ ,  $\text{PhC(O)}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CN}$ ). Установлена зависимость региоселективности присоединения аминов от природы акцепторного заместителя в  $\beta$ -положении галогененоата, атома галогена и условий реакции. Обнаружено, что кислота Льюиса (перхлорат лития) определяет селективность аза-реакции Михаэля  $\beta$ -бромцианоакрилатов с морфолином, изменяя соотношение образующихся изомерных  $\alpha$ - и  $\beta$ -аминоакрилатов.
3. Осуществлён однореакторный синтез трёх-, пяти- и шестичленных аза-гетероциклов (азиридинов, пиразолов, морфолинов, пиперазинов) на основе пул-пульных галогененоатов и  $N,N$ -,  $N,O$ - и  $N,S$ -бинуклеофилов. Во всех случаях формирование гетероциклического ядра инициируется аза-реакцией Михаэля.

4. Дано теоретическое объяснение наблюдаемой селективности присоединения азот-центрированных нуклеофилов к рассмотренным пул-пульным акцепторам Михаэля. Показано, что направление наиболее вероятной нуклеофильной атаки хорошо коррелирует с локальными индексами Фукуи, отражающими электроноакцепторную способность заместителей. Установлено, что при выборе центра преимущественного присоединения нуклеофила к пул-пульным галогеноатам, молекула которых содержит близкие по акцепторной способности группы, ключевую роль играет термодинамическая стабильность образующихся аддуктов. Влияние стерического фактора незначительно.

### Основные результаты диссертационной работы

изложены в следующих публикациях:

1. Tyumentsev, I. A. Nucleophilic reactions of ethyl (Z)-2-bromo-4,4,4-trifluorobut-2-enoate: One molecule – various heterocycles / I. A. Tyumentsev, V. A. Kobelevskaya, I. A. Ushakov, A. Yu. Rulev // *J. Fluorine Chem.* – **2022.** – V. 234. – 109946.
2. Rulev, A. Yu. Pull-pull alkenes in the aza-Michael reaction / A. Yu. Rulev, I. A. Tyumentsev // *Adv. Synth. Catal.* – **2022.** – V. 364. – 1622–1642.
3. Tyumentsev, I. A. Understanding selectivity of nucleophilic addition to  $\beta$ -formyl- $\alpha$ -haloenoates: A synthetic and theoretical investigation / I. A. Tyumentsev, I. A. Ushakov, A. V. Kuzmin, A. Yu Rulev // *Tetrahedron.* – **2024.** – V. 155. – 133892.
4. Tyumentsev, I. A. Pull-pull  $\beta$ -oxo- $\alpha$ - or  $\beta$ -halo enoates: A toy for synthetic and theoretical studies/ I. A. Tyumentsev, I. A. Ushakov, A. V. Kuzmin, A. Yu Rulev // *Tetrahedron.* – **2024.** V. 164. – 134177.
5. Региоселективность присоединения N-нуклеофилов к галогензамещённым 4-оксоеноатам / И. А. Тюменцев, А. Ю. Рулёв // сборник тезисов Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней - 2023».
6.  $\alpha$ -Галоген- $\beta$ -формиленоаты: реакции с нуклеофилами / И. А. Тюменцев, А. Ю. Рулёв, И. А. Ушаков // сборник тезисов Международной конференция по химии «Байкальские чтения - 2023».

Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН