

АННОТАЦИЯ

квалификационной работы Алёны Игоревны Федотовой

«Физико-химическая активация аза-реакции Михаэля:

растворитель и высокое давление»

Актуальность работы. Фундаментальная проблема современного органического синтеза – разработка методов, позволяющих быстро и с высокой селективностью получать сложные целевые молекулы. Чаще всего используемые методы создания новой связи углерод-углерод или углерод-гетероатом основаны на реакциях сопряжённого нуклеофильного присоединения к электронодефицитным алкенам и алкинам, среди которых наибольший интерес вызывает взаимодействие с N-нуклеофилами (аза-реакция Михаэля). Несмотря на то, что аза-реакция Михаэля известна уже более века и достаточно хорошо изучена, ежегодно появляется несколько десятков новых оригинальных статей, посвященных усовершенствованию уже известных и разработке новых методов её осуществления. Принимая во внимание, что сегодня каждая седьмая реакция в фармацевтической промышленности связана с образованием связи углерод-азот, становится понятным неумещающийся интерес к исследованиям в этой области. Действительно, аза-реакция Михаэля – кратчайший путь к β -аминокарбонильным соединениям, включая производные β -аминокислот, которые являются ценными промежуточными продуктами для синтеза азотсодержащих биологически активных веществ и лекарств. Эта реакция часто инициирует домино-превращения, приводящие к сложным полифункциональным карбо- и гетероциклам, а также аналогам природных соединений.

Хорошо известно, что высоконуклеофильные амины легко присоединяются к электронодефицитным алкенам: реакции протекают в мягких условиях и часто не требуют присутствия какого-либо катализатора. Однако большинство методов, разработанных для алифатических аминов, не применимо для ароматических аминов. Сообщения о сопряжённом нуклеофильном присоединении ариламинов к высокоактивным акцепторам Михаэля очень редки. Более того, нередко предложенные методы предполагают использование жёстких экспериментальных условий, дорогостоящих или токсичных катализаторов. К тому же круг акцепторов Михаэля, вовлекаемых в реакцию с ариламинами, как правило, ограничивается лишь терминальными алкенами. Таким образом, разработка оригинальных методов осуществления сопряжённого нуклеофильного присоединения малореакционноспособных ароматических или

стерически затруднённых аминов остаётся актуальной задачей современного органического синтеза.

Цель работы – разработать эффективные методы нуклеофильного присоединения первичных и вторичных анилинов и стерически затруднённых аминов (на примере адамантиламина) к акцепторам Михаэля, содержащим терминальную или интернальную двойную связь.

Научная новизна и практическая значимость работы. Изучены общие закономерности реакции первичных и вторичных анилинов с различными акцепторами Михаэля (эфиры кротоновой, β,β -диметилакриловой, метакриловой и коричной кислот, акрилонитрил), определена зависимость эффективности присоединения от природы заместителя в бензольном кольце анилина и стерической доступности электрофильного углерода субстрата. Впервые показано, что сочетание физической и химической активации доноров и акцепторов Михаэля в реакциях сопряжённого нуклеофильного присоединения позволяет получать производные β -аминокислот, синтез которых в классических условиях затруднён или даже невозможен. Предложен механизм двойной физико-химической активации аза-реакции Михаэля. Изучена хемоселективность реакции с участием функционально замещённых (гидрокси- и аминопроизводных) анилинов. На основе аза-реакции Михаэля с участием производных α -галогенакриловой кислоты (эфиров, нитрилов и сульфонов) и 1-аминоадамантана осуществлён синтез функционализированных адамантилазиридинов.

Достоверность и надёжность результатов основана на использовании современных методов синтеза и анализа органических соединений – 1D и 2D спектроскопии ЯМР, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Апробация работы и публикации. Основные результаты исследований обсуждались на следующих научных форумах: XI Международная конференция по химии гетероатомных соединений (Саен, Франция, 2015), конференция «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодёжи» (Иркутск, 2016), **Всероссийская Байкальская школа-конференция по химии** (Иркутск, 2017). Отдельные разделы работы были отмечены премией за первое место на конкурсе проектов молодых учёных ИрИХ СО РАН в рамках Чтений памяти академика А. Е. Фаворского (Иркутск, 2016) и дипломом второй степени (БШКХ-2017). Результаты диссертации опубликованы в двух статьях и тезисах 3 докладов.