

На правах рукописи

ФЕДОТОВА Алёна Игоревна

**АРОМАТИЧЕСКИЕ И СТЕРИЧЕСКИ ЗАТРУДНЁННЫЕ АМИНЫ
В АЗА-РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ:
ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ И ВЫСОКОГО ДАВЛЕНИЯ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Иркутск – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского Сибирского отделения РАН
и в Руанском университете Нормандии

Научные руководители доктор химических наук
Рулёв Александр Юрьевич (Иркутск, Россия)

Доктор наук
Легро Жюльен (Руан, Франция)

Официальные оппоненты **Третьяков Евгений Викторович**

доктор химических наук,
ФГБУН Новосибирский институт органической
химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, заместитель
директора по науке; лаборатория изучения
нуклеофильных и ион-радикальных реакций,
заведующий

Кижняев Валерий Николаевич

доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
университет», кафедра теоретической и прикладной
органической химии и полимеризационных
процессов, профессор

Ведущая организация ФГБУН Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, г. Москва

Защита состоится 22 мая 2018 года в 9 часов на заседании диссертационного
совета Д 003.052.01 на базе 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 (ИрИХ СО РАН) и
на сайте <http://www.irkinstchem.ru>. Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах
просим направлять по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1, учёному
секретарю диссертационного совета; e-mail: dissovet@irioch.irk.ru.

Автореферат разослан « » апреля 2018 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета, к. х. н.

Арбузова Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Фундаментальная проблема современного органического синтеза – разработка методов, позволяющих быстро и с высокой селективностью получать сложные целевые молекулы. Среди наиболее часто используемых методов создания новой связи углерод-углерод и углерод-гетероатом особое место занимает сопряжённое нуклеофильное присоединение к электронодефицитным алкенам и алкинам, причём наибольший интерес вызывают реакции с участием N-нуклеофилов (аза-реакция Михаэля). Несмотря на то, что аза-реакция Михаэля известна уже более века и достаточно хорошо изучена, ежегодно появляются десятки новых публикаций, 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 неуклонно растущий 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. Её отличительной особенностью является использование легкодоступных и недорогих исходных реагентов. Кроме того, 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 об успешном сопряжённом нуклеофильном присоединении ариламинов к активным акцепторам Михаэля немногочисленны. Более того, нередко предлагаемые методы предусматривают использование жёстких экспериментальных условий, дорогостоящих или токсичных катализаторов. К тому же круг акцепторов Михаэля, вовлекаемых в реакцию с ариламинами, как правило, ограничивается лишь алкенами, содержащими

терминальную двойную связь. Таким образом, разработка оригинальных методов проведения сопряжённого нуклеофильного присоединения ароматических или стерически затруднённых аминов остаётся фундаментальной задачей современного органического синтеза.

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). Работа была поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований (№ 14-03-91051).

Цель работы – разработать эффективные методы нуклеофильного присоединения первичных и вторичных анилинов, а также стерически затруднённых аминов (на примере адамантиламина) к акцепторам Михаэля, содержащим терминальную или интернальную двойную связь. Достижение этой цели предусматривало решение следующих задач:

- разработка общей методологии двойной физико-химической активации аза-реакции Михаэля с участием слабых ароматических или стерически затруднённых алифатических аминов;

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

Научная новизна и практическая значимость работы. Детально изучены общие закономерности реакций первичных и вторичных анилинов с различными акцепторами Михаэля (эферы 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 с участием ароматических аминов. Изучена хемоселективность сопряжённого нуклеофильного присоединения функционально замещённых (гидрокси-, amino- и тиопроизводных) анилинов. На основе 2-галогенбутенона, производных α -галогенакриловой кислоты (эфиров, нитрилов и сульфонов) и 1-аминоадамантина осуществлён синтез функционализированных азиридинов, содержащих фармакофорный адамантановый фрагмент.

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.

Личный вклад автора состоит в проведении экспериментов в классических условиях и при высоком давлении, интерпретации и обобщении результатов, планировании исследований. Выводы работы основаны на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии.

Апробация работы и публикации. Результаты диссертационного исследования опубликованы в двух статьях в международных журналах и тезисах трёх докладов. Основные результаты работы 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 первой премией на конкурсе проектов молодых учёных ИрИХ СО РАН в рамках Чтений памяти академика А. Е. Фаворского (Иркутск, 2016) и дипломом второй степени на Байкальской школе-конференции химиков (Иркутск, 2017).

Объём и структура работы. Диссертация построена традиционно и состоит из введения, анализа опубликованных к настоящему времени данных об участии слабых азот-центрированных нуклеофилов в аза-реакции Михаэля, обсуждения результатов собственного исследования, экспериментальной части и списка литературы (108 наименований). Материал диссертации изложен на 115 страницах и включает 68 схем, 14 таблиц и 3 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

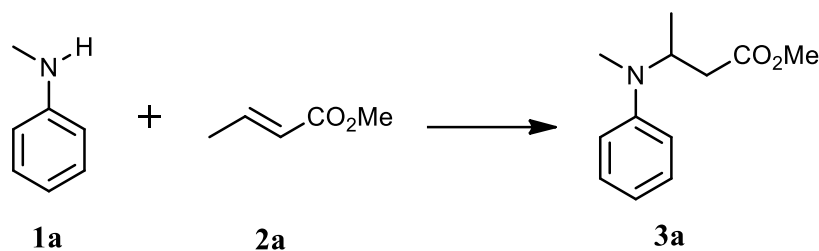
1. Присоединение ариламинов к производным акриловой кислоты.

Хорошо известно, что нуклеофильность ароматических аминов сильно зависит от природы растворителя, существенно возрастая в воде. Известно также, что протонные растворители благоприятствуют аза-реакции Михаэля. По шкале полярности растворителей, предложенной Райхардтом, верхние строчки как раз и занимают полярные протонные растворители – вода и фторсодержащие спирты (1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол (HFIP) и 2,2,2-трифторэтанол (TFE)). Несмотря на то, что по полярности $E_T(30)$ эти растворители близки, существуют значительные различия в их протонодонорной и протоноакцепторной способности, то есть в склонности к образованию водородной связи (см. значения α_1 и β_1 в Таблице 1, строки 3-5). Следовательно, использование фторированных спиртов или воды в качестве растворителя должно *a priori* благоприятствовать аза-реакции Михаэля с участием слабых нуклеофилов.

Необходимость проведения реакций при высоком давлении вызвана стремлением преодолеть стерические препятствия, создаваемые одним из реагентов. Такой подход особенно эффективен тогда, когда в реакцию вводятся пространственно затрудненные и/или термически неустойчивые реагенты.

В качестве модельной реакции с участием слабого нуклеофила и электронодефицитного алкена, имеющего стерически затруднённый электрофильный центр, было выбрано взаимодействие *N*-метиланилина **1a** с метилкротонатом **2a**. Прежде всего, было изучено влияние растворителя на степень протекания реакции, которую определяли по конверсии исходного амина (Таблица 1).

Таблица 1



№	Растворитель	$E_T(30)$	pK_a^a	α	β	Давление, (кбар)	Время, (ч)	Конверсия, (%) ^d
1	THF	37.4		0.00	0.58	10	24	0
2	MeOH	55.4	15.5	1.00	0.54	10	24	12
3	TFE	59.8	12.5	1.36	0.23	10	24	55
4	H ₂ O	63.1	15.7	1.54	0.37	5	24	0
5 ^b	HFIP	65.3	9.3	1.86	0.16	14	17	100
6 ^c	HFIP/CH ₂ Cl ₂					10	24	20
7 ^d	HFIP					1·10 ⁻³	17	18

Условия реакции: **1a** (1 ммоль), **2a** (2 ммоль) в растворителе (0.5-1.5 мл) при 25°C. ^a Значения в H₂O. ^b Выход продукта 81%. ^c HFIP/CH₂Cl₂ = 1 : 1 (V/V). ^d Реакция проводилась при температуре 58°C.

Как и следовало ожидать, в апротонном растворителе (THF) реакция не идёт (Таблица 1, строка 1). При использовании метанола конверсия не превышает 12% (Таблица 5, строка 2). Проведение реакции в более кислом трифторэтанол (TFE) позволило достичь конверсию 55% (Таблица 1, строка 3).

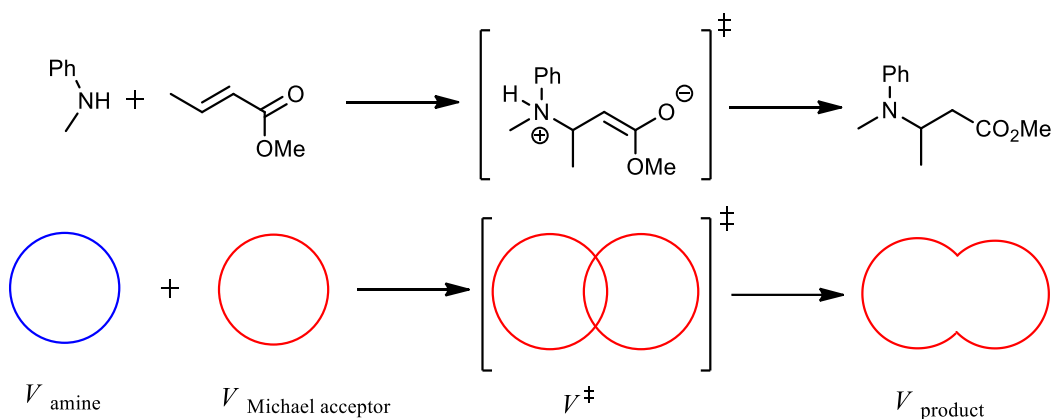
Наилучшие результаты были получены в HFIP при 14 кбар за 17 часов; в этом случае целевой аддукт **3a** был выделен с выходом 81% (Таблица 1 строка 5). Стоит также заметить, что при попытке использовать HFIP как со-растворитель конверсия исходных реагентов составила лишь 20% (Таблица 1, строка 6). Очень важно, что в отличие от других спиртов (этанол, изопропанол, трифторэтанол) в случае с HFIP не наблюдается переэтерификации еноата или аминоэфира.

Наконец, вода тоже была протестирована в качестве растворителя. Однако из-за низкой растворимости реагентов и невозможности использовать давление выше 5 кбар (из-за замерзания воды) эти попытки оказались безуспешными (Таблица 1, строка 4).

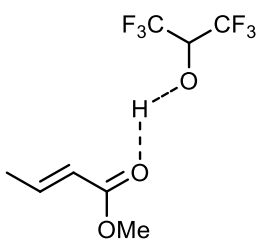
Чтобы подчеркнуть важную роль одновременного использования HFIP и высокого давления, было решено провести реакцию при атмосферном давлении. Однако даже после длительного кипячения конверсия исходного амина не превысила 18% (Таблица 1, строка 7).

Как известно, HFIP является не только хорошим протонодонором, но и прекрасным протоноакцептором. Эффект растворителя основан на активации акцептора Михаэля за счет образования водородной связи между кислородом карбонильной группы и гидроксильным протоном спирта, а также между кислородом группы OH и протоном аминогруппы. Тем самым увеличивается электрофильный характер β -углеродного атома и облегчается нуклеофильная атака амином. Высокополярные растворители, как известно, способствуют стабилизации цвиттер-ионного переходного состояния. (Схема 1)

Схема 1

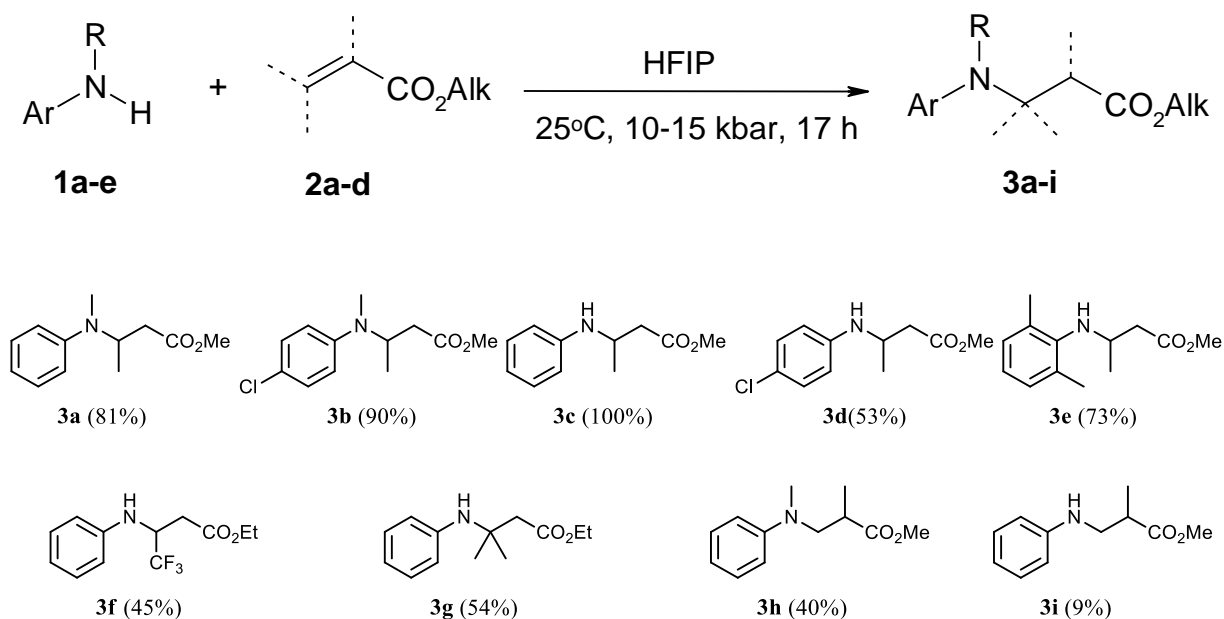


Влияние высокого давления



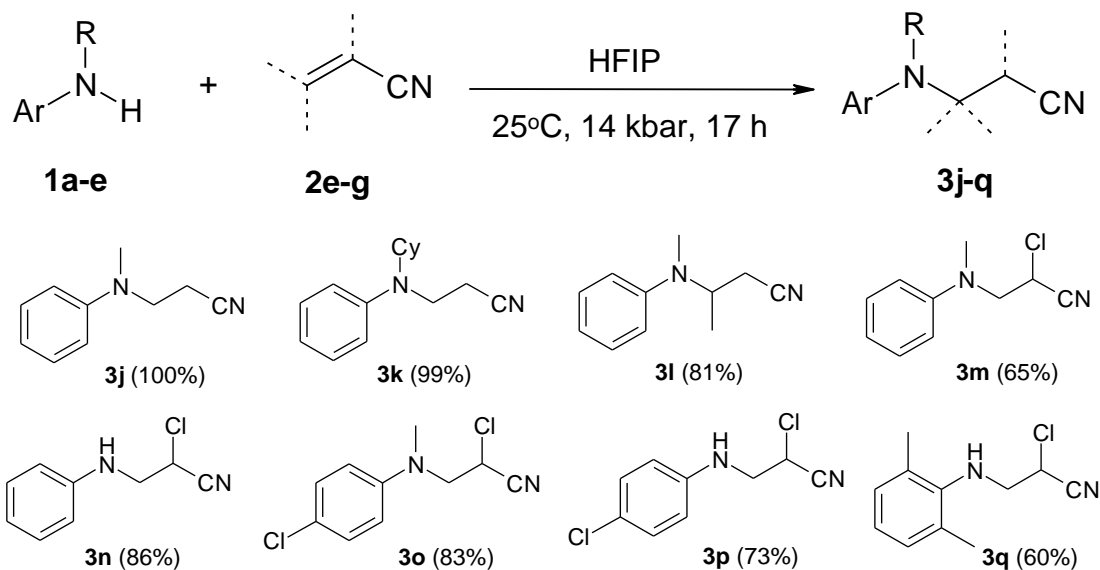
Влияние растворителя

Определив оптимальные условия реакции (HFIP, $P \geq 10$ кбар, 25°C , 17ч), мы попытались оценить универсальность разработанного метода. С этой целью в реакцию с анилинами были введены акцепторы Михаэля (эфиры и нитрилы), имеющие заместители в α - или β -положениях.



Если незамещенный анилин присоединяется к метилкротонату **2a**, количественно образуя эфир **3c**, то его 4-хлорзамещенный аналог вступает в реакцию менее охотно, давая аддукт **3d** с выходом лишь 53%. 2,6-Диметиланилин легко реагирует с метилкротонатом; выход аддукта **3e** в этом случае достигает 73%. Реакция 4,4,4-трифторкротоната с анилином протекает достаточно гладко, приводя к аддукту **3f** (выход 45%). Нуклеофильное сопряженное присоединение к β,β -дизамещённым акцепторам Михаэля долгое время оставалось одной из острых проблем органического синтеза, хотя попытки найти способы получения β -аминокарбонильных соединений, имеющих четвертичный азауглеродный центр, предпринимались неоднократно. В подобранных оптимальных условиях нам удалось вовлечь в реакцию β,β -диметилакрилат, который достаточно активно присоединяет анилин, давая аддукт **3g**, содержащий четвертичный азауглеродный центр. Наконец, α -метилакрилат как слабый акцептор Михаэля, с трудом реагирует с анилином и *N*-метиланилином, давая β -аминоэфиры с невысокими выходами (соединения **3h**, **3i**).

Подобно эфирам, нитрилы α,β -ненасыщенных кислот, как правило, легко реагируют с *N*-метил- и *N*-циклогексиланилином, давая аддукты Михаэля **3j-l** (выход 81-100%). Наконец, α -хлоракрилонитрил селективно реагирует с первичными и вторичными анилинами, давая исключительно моно-аддукты **3m-q** с хорошим выходом (Схема 3).



Одним из преимуществ предложенной нами методики является лёгкость выделения целевого продукта реакции: при количественной конверсии достаточно отогнать в вакууме легкокипящий растворитель и избыток еноата или акрилонитрила, и целевой аддукт выделяется в индивидуальном состоянии и часто не нуждается в дальнейшей очистке. В то же время, большинство известных методик получения эфиров или нитрилов β -аминокислот предусматривают стадию гидролиза и многократную экстракцию, даже если реакция проводилась без растворителя.

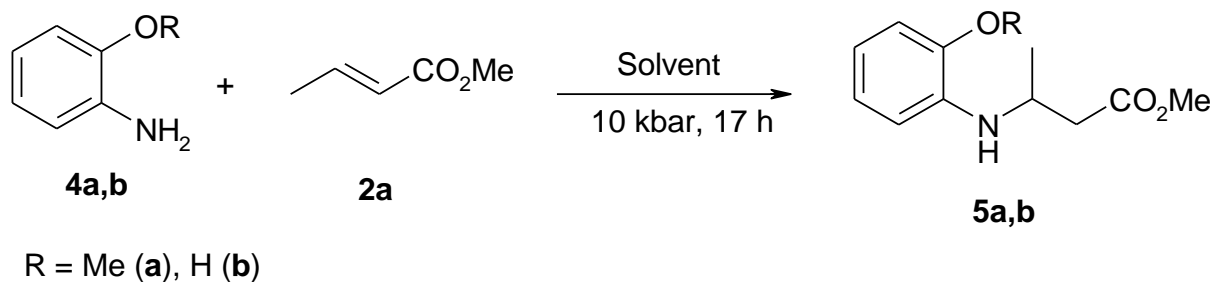
Таким образом, показано, что сопряженное присоединение первичных и вторичных анилинов к акцепторам Михаэля, где один или оба реагента содержат стерически затруднённый реакционный центр, легко протекает при одновременном использовании HFIP и высокого давления. Это позволяет вовлекать в реакцию стерически затруднённые электрофилы (например, β,β -диметилакрилаты).

2. Функционально замещённые анилины в аза-реакции Михаэля.

Использование фторированных спиртов в качестве растворителя сегодня стало популярным трендом. Есть ли им альтернатива? Может ли соединение, имеющее близкие значения pK_a и протондонорной активности, столь же успешно промотировать присоединение слабых нуклеофилов к электронодефицитным алкенам?

Для понимания роли растворителя в аза-реакции Михаэля с участием слабых нуклеофилов была изучена возможность использования иных протонных растворителей и добавок в реакции сопряженного присоединения анилинов. Так как фенол и HFIP имеют близкие значения рКа (10.0 для PhOH vs 9.3 для HFIP), можно предположить, что оба растворителя будут иметь похожее влияние на протекание процесса. Для проверки этого предположения, было изучено взаимодействие метилкротоната **2a** с 2-анизидином **4a** в различных условиях. Реакция была проведена в протонных растворителях (MeOH, HFIP) при комнатной температуре в гипербарических условиях (10 кбар) с добавлением фенола и без него. Как и ожидалось, более кислый фторированный спирт благоприятствует сопряженному присоединению анизидина (45%), в то время, как в метаноле реакция не идет совсем (Таблица 2, строки 1-2). Использование даже одного эквивалента фенола в метаноле уже увеличивает конверсию эфира до 19% (Таблица 2, строка 3). При трёхкратном избытке фенола степень конверсии достигает 84% (Таблица 2, строка 4).

Таблица 2.



№	Анилин	Растворитель	Добавка	Конверсия, % ^a
1	4a	HFIP	-	45
2	4a	MeOH	-	0
3	4a	MeOH	PhOH (1 экв)	19
4	4a	MeOH	PhOH (3 экв)	84
5	4b	HFIP	-	10
6	4b	MeOH	-	25

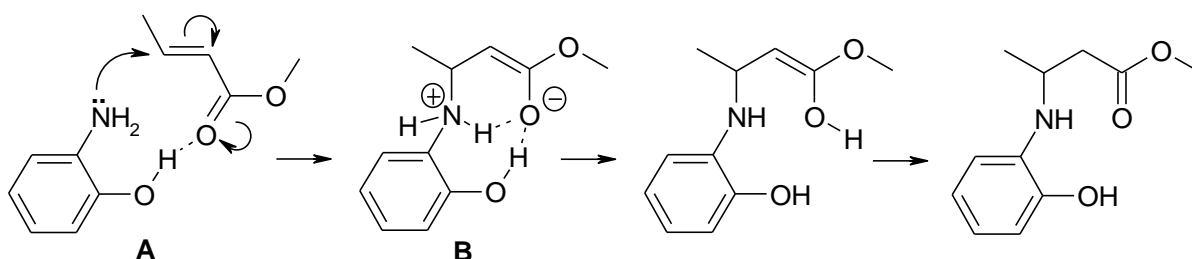
^a Конверсия эфира **2a** была рассчитана на основе спектра ¹H ЯМР реакционной смеси с использованием толуола как внутреннего стандарта.

Интересно было проверить, потребуется ли HFIP как растворитель в реакции сопряженного нуклеофильного присоединения анилинов, содержащих дополнительную функциональную группу (например, OH или NH₂). Для ответа на этот вопрос была изучена реакция метилкротоната **2a** с анилинами, содержащими амино-, гидроксигидрильную группы.

Оказалось, что в отличие от незамещенного анилина, присоединяющегося к метилкротонату почти количественно в HFIP, его 2-гидроксизамещенный аналог **4b** (в 10 раз менее кислый, чем HFIP) легче присоединяется, если использовать метанол в качестве растворителя: конверсия метилкротоната **2a** в этом случае составила 25%, тогда как в HFIP она не превысила и 10%.

Квантово-химические расчеты показали, что 2-гидроксианилин **4b** играет роль промотора и слабого нуклеофила (Схема 3).

Схема 3.

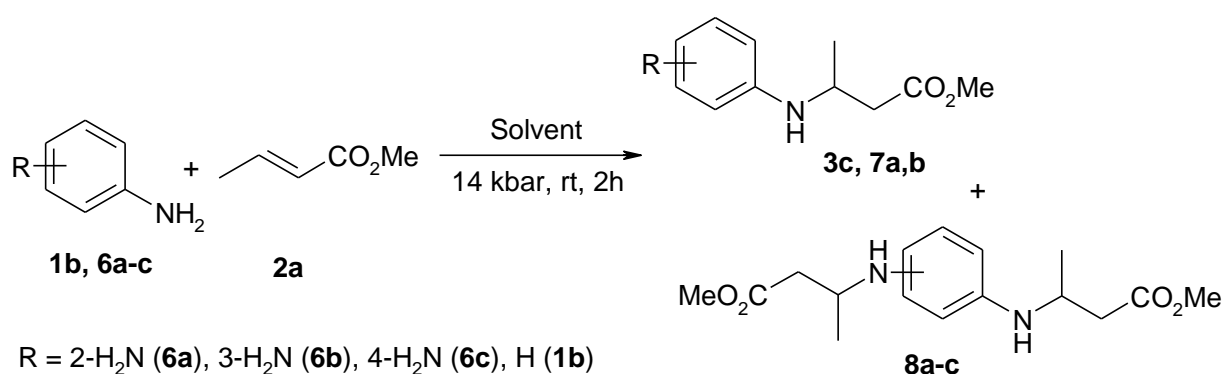


Так, в соответствии с DFT расчетами в газовой фазе (B3LYP/6-311+G**), комплекс **A** содержит сильную межмолекулярную водородную связь между гидроксильным протоном аминофенола и карбонильным атомом кислорода (расстояние OH...O=C составляет 1.823Å, E_{обр.} = 7.2 ккал/моль). Из чего можно сделать вывод, что протон гидроксильной группы аминофенола участвует в активации карбонильной группы, благоприятствуя дальнейшей нуклеофильной атаке на двойную связь. Цвиттер-ионное переходное состояние **B**, как результат нуклеофильной атаки аминогруппы на β-углеродный атом кратной связи, содержит довольно сильную внутримолекулярную водородную связь ArOH...O=C (d_{H...O} = 1.67Å). Энергия активации стадии присоединения амина к двойной связи составляет 29.7 ккал/моль для 2-гидроксианилина **4b**, в то время как для 2-анилидина **4a** это значение выше – 32.1 ккал/моль из-за отсутствия

гидроксильной группы, способной активировать карбонильную функцию акцептора Михаэля.*

К нашему удивлению, введение в молекулу анилина второй аминогруппы принципиально изменяет зависимость результата реакции от природы растворителя. В отличие от незамещённых анилинов, наилучшие результаты были получены при проведении реакции в метаноле, тогда как в HFIP конверсия не превышала 10% (Таблица 3).

Таблица 3.



№	Анилин	Растворитель	Конверсия, % ^a	Продукт 7 (выход %)	Продукт 8 (выход %)
1	6a	MeOH	90	7a (65)	8a (10)
2	6a	HFIP	20		
3	6b	MeOH	60	7b (10)	8b (25)
4	6b	HFIP	25		
5	6c	MeOH	95	-	8c (72)
6	6c	HFIP	10		
7	1b	MeOH	12 ^b	3c	
8	1b	HFIP	100		

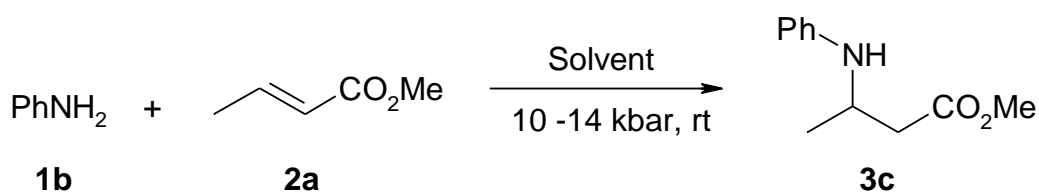
^a Конверсия эфира рассчитана на основе спектра ¹H ЯМР реакционной смеси с использованием толуола как внутреннего стандарта. ^b После 24 ч.

Полученные результаты свидетельствуют, что кислотности аминогруппы диаминобензола достаточно для активации акцептора Михаэля. Однако, следует

* Работа выполнена совместно с к.х.н. Е. В. Кондрашовым.

отметить, что введение заместителя, обладающего положительным мезомерным эффектом, повышает нуклеофильность ариламина. Будучи более реакционно-способными, они не требуют дополнительной активации субстрата, а высокополярные протонные растворители оказывают на них дезактивирующее влияние. Этот вывод получил подтверждение при проведении эксперимента с избытком анилина **1b** (Таблица 4). Действительно, при взаимодействии метилкротоната **2a** с четырёхкратным избытком анилина **1b** в метаноле достигается высокая конверсия исходных реагентов (Таблица 4, строка 7).

Таблица 4.



№	Растворитель	Анилин (экв.)	Условия	Конверсия, % ^a
1	HFIP	0.5	14 кбар, 17 ч	100
2	HFIP	0.5	10 кбар, 24 ч	90
3	MeOH	0.5	10 кбар, 24 ч	12
4	THF	5.0	10 кбар, 17 ч	0
5	HFIP	5.0	10 кбар, 17 ч	20
6	MeOH	5.0	10 кбар, 17 ч	30
7	MeOH	4.0	14 кбар, 17 ч	84

^a Конверсия эфира рассчитана на основе спектра ¹H ЯМР реакционной смеси с использованием толуола как внутреннего стандарта.

Таким образом, впервые показано, что сопряжённое нуклеофильное присоединение ароматических аминов следует рассматривать как процесс автопротомирования, в котором функциональнозамещённые анилины выступают одновременно в роли нуклеофила и катализатора (промоутера). В отличие от незамещённых анилинов, ариламины, содержащие группы OH или H₂N, являются хорошими донорами водородной связи и не требуют использования фторированных спиртов как растворителей.

3. Синтез адамантилазиридинов, инициируемый аза-реакцией Михаэля.

В предыдущих главах были рассмотрены результаты поиска нового эффективного метода синтеза производных β -аминокислот, содержащих ариламиновый фрагмент, основанного на реакции сопряжённого нуклеофильного присоединения ароматических аминов к еноатам. Другой не менее сложной проблемой является поиск условий вовлечения в аза-реакцию Михаэля не только слабых нуклеофилов, но и аминов, имеющих стерически затруднённый атом азота. В качестве примера такого амина был выбран адамантиламин. Адамантановый фрагмент является известным фармакофором: биологическая активность адамантановых производных обусловлена присутствием в молекуле именно этого трициклического каркаса.

3.1. Присоединение адамантиламина к электронодефицитным алкенам.

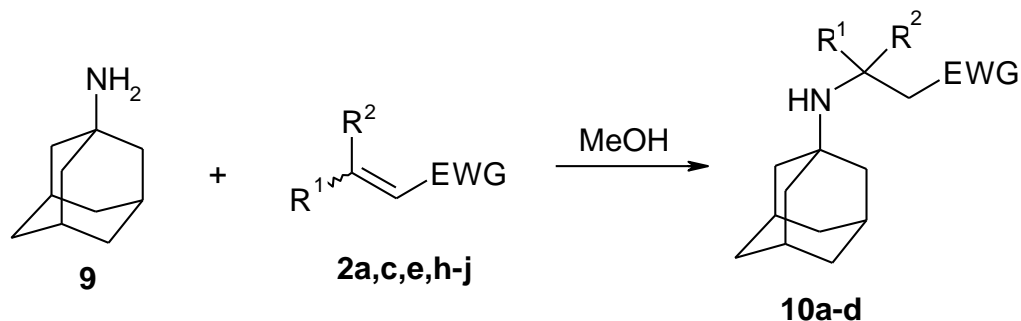
Исследования были начаты с реакции присоединения адамантиламина **9** к терминальным электронодефицитным алкенам. Как высокоосновный амин ($pK_a = 10.5$ в воде), адамантиламин **9** присоединяется к метилакрилату **2h**, давая аза-аддукт Михаэля **10a** с хорошим выходом (Таблица 5). Реакция протекает при атмосферном давлении при кипячении в течение 12 часов в метаноле. Использование фторированных спиртов для активации исходного субстрата не требуется. Более того, в HFIP аза-реакция Михаэля не идёт совсем вследствие полной дезактивации нуклеофила растворителем.

Аналогичные результаты были получены и с другими акцепторами Михаэля **2**. Природа активирующей группы акцептора не оказывает существенного влияния на эффективность присоединения: во всех случаях реакция протекает легко при комнатной температуре, а аза-аддукты были выделены с высокими выходами (Таблица 5).

В отличие от метилакрилата **2h**, его гомолог **2a** не вступает в реакцию при атмосферном давлении. В этом случае гипербарические условия позволили получить продукт присоединения адамантиламина с выходом 28%. К сожалению, присутствие второй метильной группы (метилкротонат **2c**) или

фенильного заместителя (4-фенилбутен-3-он-2 **2j**) при электрофильном атоме углерода существенно осложняют нуклеофильную атаку столь громоздким амином. (Таблица 5, строки 6,7).

Таблица 5.



№	Акцептор Михаэля			Условия реакции	Продукт, (выход, %)	
	R ¹	R ²	EWG			
1	2h	H	H	CO ₂ Me	25°C, 17 ч	10a (79)
2	2e	H	H	CN	25°C, 17 ч	10b (82)
3	2i	H	H	SO ₂ Ph	25°C, 17 ч	10c (92)
4	2a	Me	H	CO ₂ Me	кипячение, 17 ч	0
5	2a	Me	H	CO ₂ Me	25°C, 10 кбар, 17 ч	10d (28)
6	2c	Me	Me	CO ₂ Me	25°C, 10 кбар, 24 ч	следы ^a
7	2j	Ph	H	C(O)Me	25°C, 10 кбар, 24 ч	0

^a Был выделен исходный эфир **2c**.

Таким образом, показано, что адамантиламин легко присоединяется к терминальным акцепторам Михаэля, тогда как их аналоги, имеющие интернальную двойную связь, реагируют с ним только в неклассических условиях (при высоком давлении). Полученные результаты открывают перспективы успешной сборки трёхчленных аза-гетероциклов (азиридинов) при введении адамантиламина в реакцию с галогензамещёнными непредельными карбонильными соединениями.

3.2. Реакция адамантиламина с α -галогензамещёнными акцепторами Михаэля.

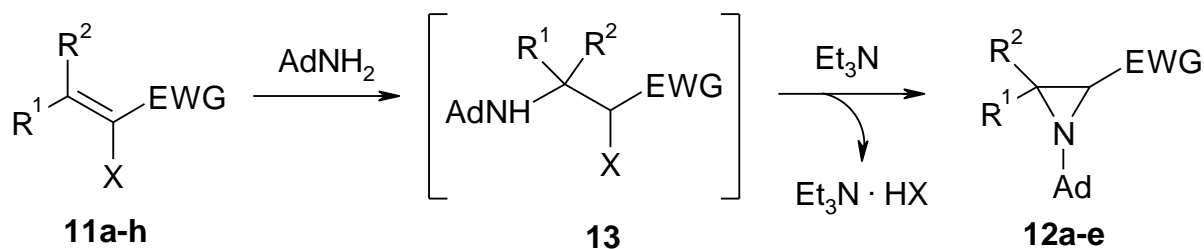
Нередко аза-реакция Михаэля инициирует каскад превращений, завершающийся образованием сложных молекулярных структур, в том числе гетероциклических. Для обозначения трансформаций такого типа используется акроним аза-MIRC (aza-Michael Initiated Ring Closure). Именно такой подход был использован нами для синтеза функционально замещённых азиридинов (прежде всего, карбоксилатов). С этой целью было изучено взаимодействие адамантиламина с терминальными α -галогензамещёнными α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями. Присутствие брома или хлора у sp^2 атома углерода значительно повышает электрофильность кратной связи, облегчая тем самым нуклеофильную атаку. К тому же, галогенид-ион является хорошей уходящей группой, что благоприятствует дальнейшему нуклеофильному замещению и замыканию азиридинового цикла.

Эксперименты с терминальными акцепторами Михаэля проводились при атмосферном давлении. Установлено, что адамантиламин **9** легко (при комнатной температуре) присоединяется к α -галогензамещённым производным **11**. Последующее внутримолекулярное замещение галогена (в присутствии дополнительного основания (Et_3N), используемого для связывания галогеноводорода) позволило получить азиридины с высокими выходами.

В отличие от негалогенированных субстратов **2**, результат взаимодействия их галогенпроизводных **11** с адамантиламином **9** зависит от природы активирующей группы. Так, если реакция метилвинилкетона **11c** и производных акриловой кислоты (эфира **11a** и нитрила **11b**) завершается образованием целевых азиридинов **12** с хорошим выходом, то взаимодействие α -бромсульфона **11d** с тем же амином **9** останавливается на стадии образования аза-аддукта **13** (Таблица 6, строка 4). Попытки осуществить последующее замещение брома, используя другие основания (DBU, DABCO), не увенчались успехом.

Реакция адамантиламина **9** с α -хлоркротонатом **11e** (при атмосферном давлении) приводит к целевому азиридину **12d** с хорошим выходом (Таблица 6, строка 5). Использование же α -бромзамещённого **11f** как субстрата в тех же условиях (MeOH, 25°C, 17ч) оказалось безуспешным (Таблица 6, строка 7).

Таблица 6.



№	Акцептор Михаэля	R ¹	R ²	X	EWG	Условия реакции ^a	Продукт (выход, %) ^b
1	11a	H	H	Cl	CO ₂ Me	MeOH, Et ₃ N, 25°C	12a (67)
2	11b	H	H	Cl	CN	EtOH, Et ₃ N, 25°C	12b (58)
3	11c	H	H	Br	C(O)Me	MeOH, Et ₃ N, 25°C	12c (82)
4	11d	H	H	Br	SO ₂ Ph	EtOH, Et ₃ N, 25°C	13 (81)
5	11e	Me	H	Cl	CO ₂ Me	MeOH, Et ₃ N, 25°C	12d (67)
6	11f	Me	H	Br	CO ₂ Me	MeOH, Et ₃ N, 25°C, 6 кбар	12d (44) + 14a (32)
7	11f	Me	H	Br	CO ₂ Me	EtOH, Et ₃ N, 25°C	-
8	11g	Ph	H	Br	C(O)Me	MeOH, 25°C, 10 кбар	12e (39) + 14b (12)
9	11g	Ph	H	Br	C(O)Me	MeOH, Et ₃ N, кипячение	-
10	11h	Me	Me	Br	CO ₂ Et	EtOH, 25°C, 10 кбар ^c	15 (38)

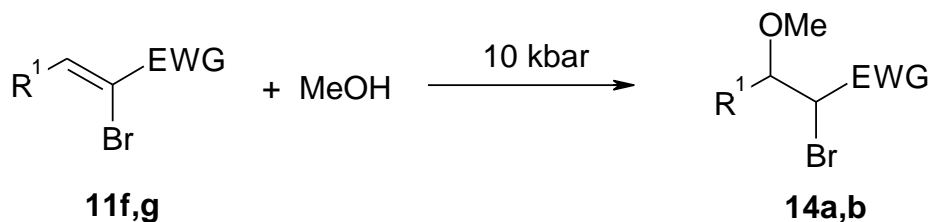
^a Время реакции 17 ч; ^b Препаративный выход; ^c Время реакции 24 ч.

Синтез азиридина **12d** из бромкротоната **11f** оказался возможным только в гипербарических условиях (Таблица 6, строка 6). Умеренный выход азиридина **12d** (44%) обусловлен конкурирующей реакцией присоединения метанола (используемого как растворитель) к субстрату, что привело к окса-аддукту с выходом 32% (Схема 4). Для предотвращения побочной реакции метанол был заменён другим растворителем (изопропанолом, *трет*-бутанолом). Однако из-за низкой растворимости исходного амина в этих растворителях все наши попытки оказались безуспешными.

Интересно, что 3-бром-4-фенилбут-3-ен-2-он **11g** не реагирует с адамантиламином в классических условиях, но вступает с ним в реакцию при

высоком давлении. Целевой азиридин **12e** был получен с выходом 39% наряду с окса-аддуктом **14b** (12%) (Схема 3, Таблица 6, строки 8,9).

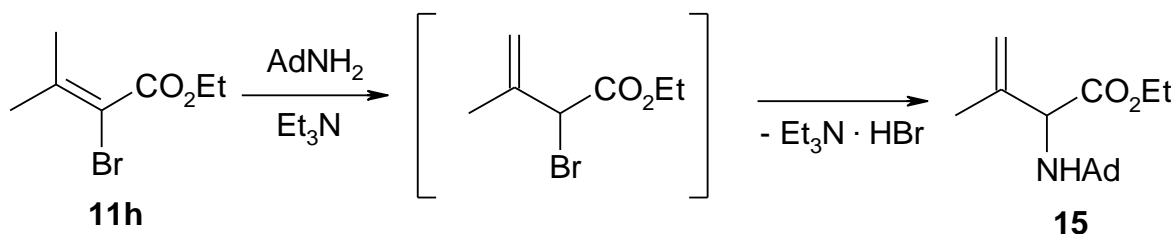
Схема 4.



14: R¹ = Me, EWG = CO₂Me (**a**); R¹ = Ph, EWG = C(O)Me (**b**)

Наконец, было изучено взаимодействие этил-β,β-диметилакрилата **11h** с аминоадамантаном **9** (во избежание переэтерификации в качестве растворителя использовался этанол). К нашему удивлению, единственным выделенным продуктом реакции оказался эфир α-амино-β,γ-ненасыщенной кислоты **15** (Таблица 6, строка 10). Его образование можно объяснить первоначальной миграцией двойной связи под действием основания с последующим замещением галогена амином (Схема 5).

Схема 5.



В спектрах ¹H ЯМР азиридинов **12** наблюдаются узкие хорошо разрешённые сигналы трёхчленного кольца. Тщательный анализ спектров 1D и 2D ЯМР позволил уверенно описать стереохимию полученных гетероциклов: протоны азиридинового кольца в гетероциклах **12d,e** находятся в *цис*-положении.

Таким образом, использование высокого давления позволяет вовлекать в реакцию сопряжённого нуклеофильного присоединения реагенты, имеющие стерически затруднённый реакционный центр. Эта методология позволила осуществить селективный одnoreакторный синтез адамантилазиридинов. Сочетание двух важных фармакофорных фрагментов делает эти соединения привлекательными для медицинской химии.

ВЫВОДЫ

1. Изучено сопряжённое нуклеофильное присоединение первичных и вторичных ариламинов к производным акриловой и кротоновой кислот в классических и гипербарических условиях. 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.
2. Разработан эффективный метод синтеза производных β -аминокислот, содержащих ариламинный фрагмент, получение которых в классических условиях затруднительно или невозможно. Общность метода показана на широком ряду акцепторов Михаэля, в том числе содержащих слабо поляризованную двойную связь.
3. Показана возможность применения фенола в качестве протонодонора. Установлено, что добавление от одного до трёх эквивалентов фенола позволяет осуществлять присоединение анилина к интернальным еноатам без использования фторированных спиртов.
4. Найдено, что в отличие от незамещённого анилина его аналоги, содержащие гидроксид- или аминогруппу, являются хорошими донорами водородной связи. Их взаимодействие с еноатами протекает в мягких условиях в обычных протонных растворителях и не требует использования фторированных спиртов.
5. Предложен метод стереоселективного синтеза функционально замещённых азиридинов, содержащих фармакофорный адамантановый фрагмент. Каскад превращений инициируется аза-реакцией Михаэля (aza-MIRC методология) адамантиламина с α -галогензамещёнными акцепторами Михаэля.

Основные результаты диссертационной работы

изложены в следующих публикациях:

1. Fedotova A. Benefits of a dual chemical and physical activation: direct aza-Michael addition of anilines promoted by solvent effect under high pressure / A. Fedotova, B. Crousse, I. Chataigner, J. Maddaluno, A. Yu. Rulev, J. Legros // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80, № 20. – P. 10375–10379.
2. Fedotova A. I. Adamantyl aziridines via aza-Michael initiated ring closure (aza-MIRC) reaction / A. I. Fedotova, T. A. Komarova, A. R. Romanov, I. A. Ushakov, J. Legros, J. Maddaluno, A. Yu. Rulev // *Tetrahedron.* – 2017. - V. 73, № 8. – P. 1120-1126.
3. Fedotova A. Aza-Michael reaction promoted by dual physical and chemical activation: pressure and solvent / A. Fedotova, B. Crousse, J. Maddaluno, A. Rulev, J. Legros. // *ICHAC-XI, International Conference on Heteroatom Chemistry.* - Caen (France). - 14-19 June 2015. – P. 123.
4. Федотова А.И. Ароматические амины в аза-реакции Михаэля / А.И. Федотова, А.Ю. Рулёв // *Международный юбилейный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский—2017»*. Тез. докл. – Иркутск. – 2017. – P. 147.
5. Федотова А.И. Ароматические амины в аза-реакции Михаэля / А.И. Федотова // *Байкальская школа-конференция по химии - 2017*. Тез. докл. – Иркутск. – 2017. – P. 130-131.

Часть результатов работы получена с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.