

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИРКУТСКИЙ ИНСТИТУТ ХИМИИ ИМ. А. Е. ФАВОРСКОГО
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РАН

На правах рукописи

Федотова
Алена Игоревна

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

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научные руководители:
д.х.н. Александр Юрьевич Рулев
Доктор наук Жюльен Легро

Иркутск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. СЛАБЫЕ НУКЛЕОФИЛЫ В АЗА-РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ (<i>обзор литературы</i>)	9
1.1. Ароматические амины и гетероароматические амины	11
1.1.1. Некаталитический метод аза-реакции Михаэля с участием (гет)ариламинов	11
1.1.2. Кисотно-основный катализ аза-реакции Михаэля	16
1.1.3. Катализ соединениями переходных металлов	23
1.1.4. Органокаталитический вариант аза-реакции Михаэля	27
1.1.5. Другие методы вовлечения (гет)ариламинов в аза-реакцию Михаэля	35
1.2. Ароматические азагетероциклические соединения	41
1.2.1. Некаталитический вариант сопряженного присоединения по Михаэлю	41
1.2.2. Кисотно-основный катализ	43
1.2.3. Нуклеофильное присоединение азолов к электронодефицитным олефинам, катализируемое солями переходных металлов	48
1.3. Другие слабые нуклеофилы	50
1.4. Заключение	52
Глава 2. АРОМАТИЧЕСКИЕ АМИНЫ В АЗА-РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ (<i>обсуждение результатов</i>)	53
2.1. Двойная физико-химическая активация аза-реакции Михаэля	53
2.1.1. Присоединение первичных и вторичных анилинов к производным акриловой кислоты	56
2.2. Сопряженное присоединение функционально замещенных анилинов к активированным алкенам. Эффект растворителя	63
2.2.1. Сопряженное присоединение к терминальным алкенам	64

2.2.2. Нуклеофильное присоединение к метилкротонату	65
2.2.3. Сопряженное присоединение N-метиламиноанилина к метилкротонату	71
2.2.4. Сопряженное присоединение аминотиофенола к метилкротонату	73
2.3. Получение адамантилазиридинов, инициируемое аза-реакцией Михаэля	74
2.3.1. Сопряженное присоединение адамантиламина к активированным алкенам	75
2.3.2. Нуклеофильное присоединение аминоадамантана к α -галогензамещенным акцепторам Михаэля	77
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	82
3.1. Физические методы	82
3.2. Исходные реагенты	82
3.3. Общая методика получения аза-аддуктов на основе реакции анилинов и акцепторов Михаэля	83
3.4. Общая методика синтеза аза-аддуктов на основе реакции метилкротоната с замещенными анилинами	88
3.5. Общая методика проведения реакции адамантиламина с акцепторами Михаэля	94
3.6. Общая методика синтеза азиридинов	96
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Ac – ацетил;

AcOH – уксусная кислота;

Ad – адамантил;

Bn – бензил;

Boc – *трет*-бутоксикарбонил;

Cat – катализатор;

Cy – циклогексил;

DBU – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен;

DMF – *N,N*-диметилформамид;

DCM – дихлорметан;

DMSO – диметилсульфоксид;

DMAP – 4-диметиламинопиридин;

DABCO – 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан;

1,2-DCE – 1,2-дихлорэтан;

EWG – электроноакцепторная группа;

ee – энантиомерный избыток;

$E_T(30)$ – параметр полярности растворителя (параметр Димрота – Райхардта);

HFIP – 1,1,1,3,3,3– гексафторизопропанол;

Hal – галоген;

MW – микроволное облучение;

TFA – трифторуксусная кислота;

THF – тетрагидрофуран;

Ts – тозил;

TBS – трет-бутилдиметилсилил;

TMG –тетраметилгуанидин;

TfOH – трифторметансульфоновая кислота.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Фундаментальная проблема современного органического синтеза – разработка методов, позволяющих быстро и с высокой селективностью получать сложные целевые молекулы. Одной из классических стратегий создания новой связи углерод-углерод или углерод-гетероатом основана на реакциях сопряжённого нуклеофильного присоединения к электронодефицитным алкенам и алкинам, среди которых 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 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. Её отличительной особенностью является использование легко доступных 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 о сопряжённом нуклеофильном присоединении ариламинов к высокоактивным 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 осуществления сопряжённого нуклеофильного присоединения малореакционноспособных ароматических или стерически затруднённых аминов остаётся фундаментальной задачей современного органического синтеза. Актуальность исследования обусловлена и перспективностью использования этой методологии для синтеза ценных β -аминокарбонильных соединений и производных β -аминокислот, получение которых иными способами затруднено.

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 азареакции Михаэля с участием слабых ароматических или стерически затруднённых алифатических аминов;

- изучение 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 реакции первичных и вторичных анилинов с различными акцепторами Михаэля (эфиры кротоновой, β,β -диметилакриловой, метакриловой и коричной кислот, акрилонитрил), определения зависимости 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. Предложена схема двойной физико-химической активации аза-реакции Михаэля с участием малореакционноспособных ароматических аминов. Изучена хемоселективность сопряжённого нуклеофильного присоединения функционально замещённых (гидрокси-, тио- и амино) анилинов. На основе 2-галогенбутенона, производных α -галогенакриловой кислоты (эфиров, нитрилов и сульфонов) и 1-аминоадамантана 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).

Структура и объём работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного анализу опубликованных к настоящему времени данных об участии слабых азот-центрированных нуклеофилов в аза-

реакции Михаэля, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов и списка литературы (108 наименований). Материал диссертации изложен на 115 страницах и включает 68 схем, 14 таблиц и 3 рисунка.

ГЛАВА 1. СЛАБЫЕ НУКЛЕОФИЛЫ В АЗА-РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ

(Обзор литературы)

Одной из фундаментальных проблем современного органического синтеза является 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. Эта реакция известна уже более ста лет. В середине 80-х годов 19 века американский химик Артур Михаэль сообщил об успешном присоединении эфиров малоновой и ацетоуксусной кислот к алкеноатам. Несмотря на то, что сообщения о подобных превращениях встречались в литературе и до появления этой публикации Михаэля, рассматриваемый тип реакций сегодня заслуженно носит его имя. Именно Михаэль подробно изучил взаимодействие нуклеофилов с непредельными карбонильными соединениями, определил направление нуклеофильной атаки и предложил возможный механизм всего каскада превращений. Среди процессов сопряжённого нуклеофильного присоединения наибольший интерес вызывает взаимодействие активированных алкенов с *N*-нуклеофилами (аза-реакция Михаэля). В настоящее время это наиболее популярный и эффективный метод создания связи C-N. Роль реакции в синтезе биоактивных производных трудно переоценить; не случайно ей посвящено несколько фундаментальных обзоров [1-3]. Казалось бы, аза-реакция Михаэля хорошо изучена, а потому дальнейшие исследования в этой области не представляют серьёзного научного интереса. Однако согласно поисковой системе SciFinder, ежегодно появляется несколько десятков оригинальных статей, посвящённых усовершенствованию уже известных и разработке новых, отвечающих требованиям зелёной химии, методов осуществления сопряжённого нуклеофильного присоединения. 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. 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 и 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. Известно лишь несколько сообщений о некаталитическом сопряжённом нуклеофильном присоединении ариламинов; значительно чаще в литературе встречаются примеры использования кислот Льюиса или Бренстеда, а также солей переходных металлов как катализаторов сопряжённого присоединения низконуклеофильных аминов к высокоактивным акцепторам Михаэля (см. обзор [1]). К сожалению, нередко для предложенных методов характерны низкие выходы целевых аддуктов, жёсткие экспериментальные условия, необходимость использования дорогостоящих или токсичных катализаторов. К тому же, круг вовлекаемых в реакцию акцепторов Михаэля, как правило, ограничивается лишь терминальными алкенами.

За последние несколько лет огромный прогресс был достигнут благодаря использованию новых типов доноров и акцепторов Михаэля, а также разработке новых методов осуществления реакций. В обзоре будут рассмотрены последние достижения в изучении аза-реакции Михаэля с участием слабых *N*-нуклеофилов (ароматических и гетероароматических аминов, амидов, карбаматов, сульфонамидов и т.д.) и акцепторов Михаэля, содержащих как терминальную, так и интернальную двойную связь. Цель обзора - систематизировать и критически проанализировать материал, опубликованный за последние 6 лет (с 2011 до середины 2017 года).

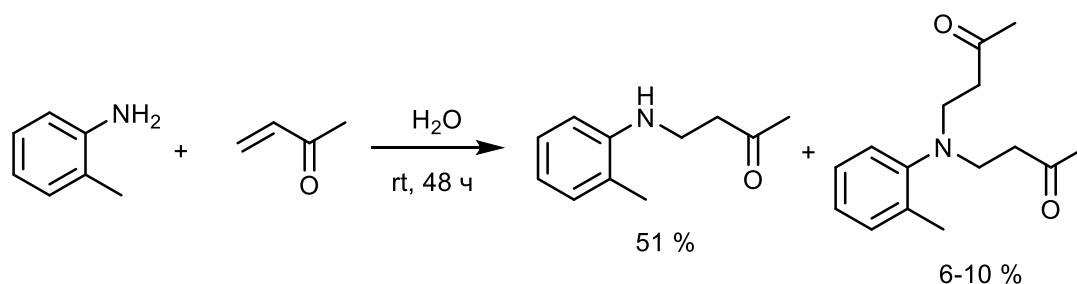
1.1. Ароматические и гетероароматические амины

1.1.1. Некаталитический метод аза-реакции Михаэля с участием (гет)ариламинов

Если алифатические амины как хорошие нуклеофилы легко взаимодействуют с активированными алкенами без использования катализатора, реакции менее реакционноспособных арил- или гетариламинов, как следовало ожидать, потребуют дополнительной активации. Действительно, примеры некаталитического сопряжённого присоединения ароматических аминов к акцепторам Михаэля редки, а двойная связь последнего должна быть достаточно сильно активирована электроноакцепторной группой (NO_2 , $\text{C}(\text{O})\text{R}$, SO_2R).

Например, *o*-толуидин легко присоединяется к метилвинилкетону в воде уже при комнатной температуре [4] (схема 1.1).

Схема 1.1.



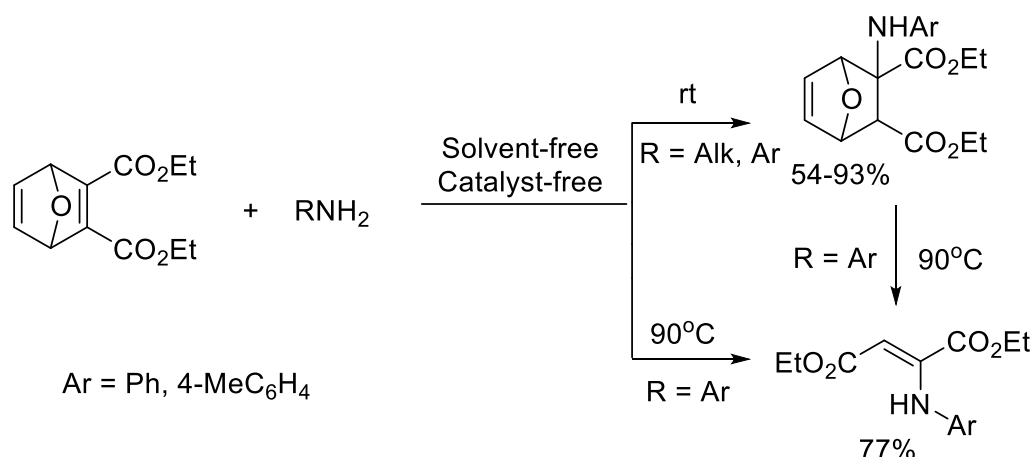
Стоит заметить, что при использовании двойного избытка кетона наблюдалось образование бис-аддукта (6-10%). При эквимольном соотношении реагентов выход моноаддукта немного меньше, но и образование нежелательного бис-аддукта практически сведено к нулю.

Некаталитический, «зеленый» метод синтеза β -аминокарбонильных соединений на основе оксонорборнена и ариламинов предлагает группа ученых из Китая [5] (Схема 1.2).

Авторы указывают на зависимость структуры продукта реакции от экспериментальных условий. При комнатной температуре как алкил-, так и ариламины, образуют аддукты Михаэля. При нагревании продукт присоединения

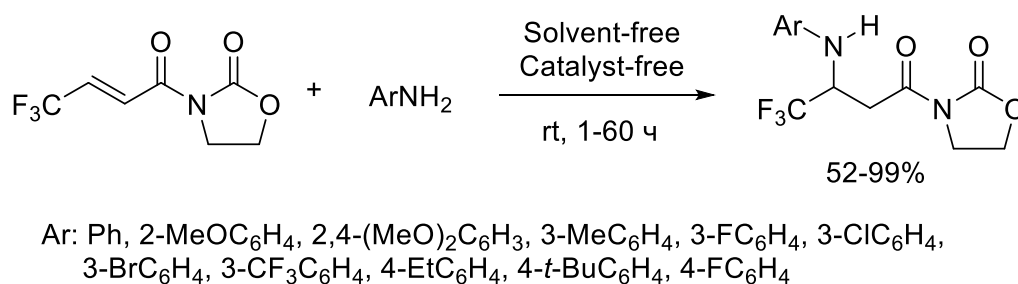
ароматического амина подвергается ретро-реакции Дильса-Альдера с образованием термодинамически более стабильного аминифумарата.

Схема 1.2.



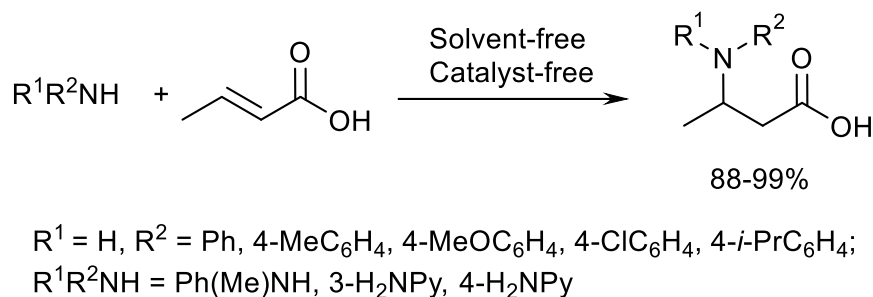
Нуклеофильное присоединение ариламинов к производным β -трифторметилакриламида реализуется при комнатной температуре без растворителя и катализаторов. Это и неудивительно, поскольку введение CF₃-группы в вицинальное положение к EWG существенно повышает электрофильный характер двойной связи, тем самым облегчая нуклеофильную атаку даже низкоосновными аминами [6] (Схема 1.3).

Схема 1.3.



Простой и высокоэффективный метод синтеза *N*-замещенных производных β -аланина предлагают авторы из Индии [7]. Коллеги успешно присоединяют не только ароматические амины, но и гетероароматические, получая аддукты с количественными выходами (Схема 1.4).

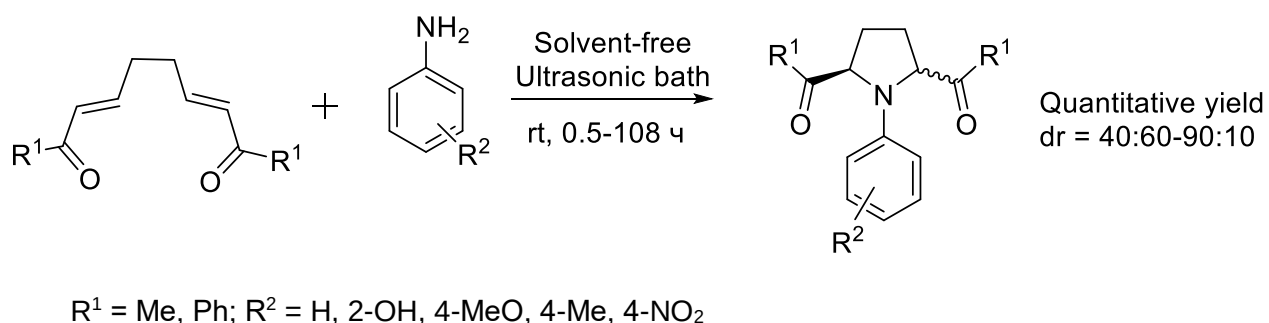
Схема 1.4.



Авторы отмечают, что природа заместителя в ароматическом кольце существенно влияет на протекание реакции сопряженного присоединения. Как и ожидалось, электрононасыщенные анилины (анизидин, толуидин) реагируют быстро, давая аза-аддукты Михаэля с количественным выходом. Наличие же электроноакцепторного заместителя в бензольном кольце ариламинов (-Cl) не только замедляет реакцию, но и снижает выход аддукта (88%). В работе описана реакция нуклеофильного присоединения и *N*-метиланилина, сопряженное присоединение которого протекает не так легко, как анилина, ввиду стерического фактора (метильная группа). Предложенная авторами методика позволяет легко присоединить вторичный ариламин к кротоновой кислоте, давая целевой аддукт с высоким выходом (88%).

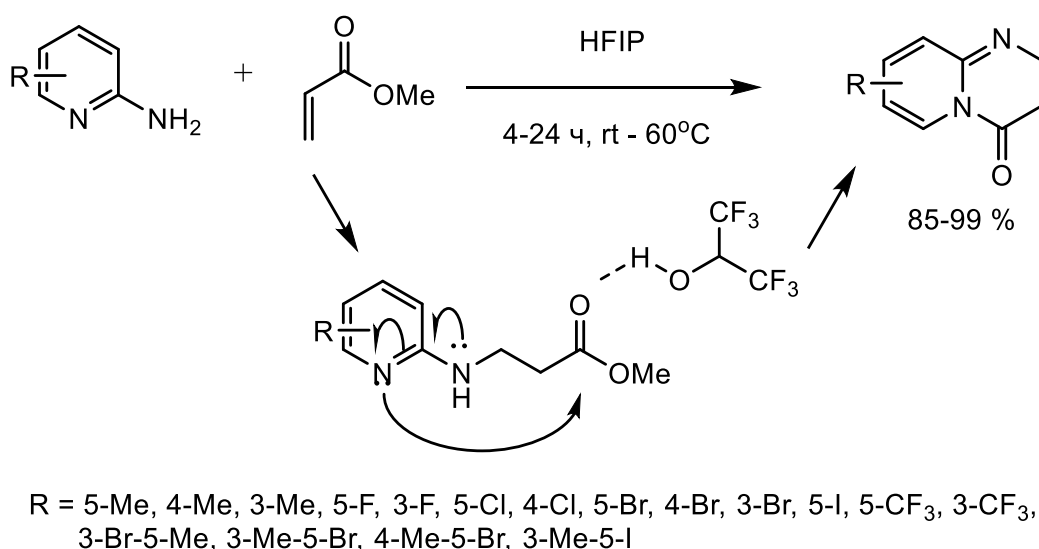
Нуклеофильное присоединение ариламинов, проводимое без растворителя и при ультразвуковом воздействии, предлагают в работе [8]. Авторы успешно присоединяют к диендионам как электрононасыщенные (толуидин, анизидин, гидроксианилин), так и низкоосновные (*para*-нитроанилин) амины, получая производные пирролидинов с количественными выходами (Схема 1.5).

Схема 1.5.



Однореакторный синтез азотсодержащих бициклических соединений предложен в работе [9]. Некаталитический синтез дигидропиримидинонов основан на реакции замещенных 2-аминопиридинов с метилакрилатом. Использование сильного протонодонорного растворителя 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанола (HFIP) эффективно катализирует присоединение по Михаэлю за счет вовлечения в реакцию первичной аминогруппы на первой стадии и дальнейшую внутримолекулярную циклизацию с участием эндоциклического атома азота на втором этапе с образованием гетероциклического продукта (Схема 1.6).

Схема 1.6.

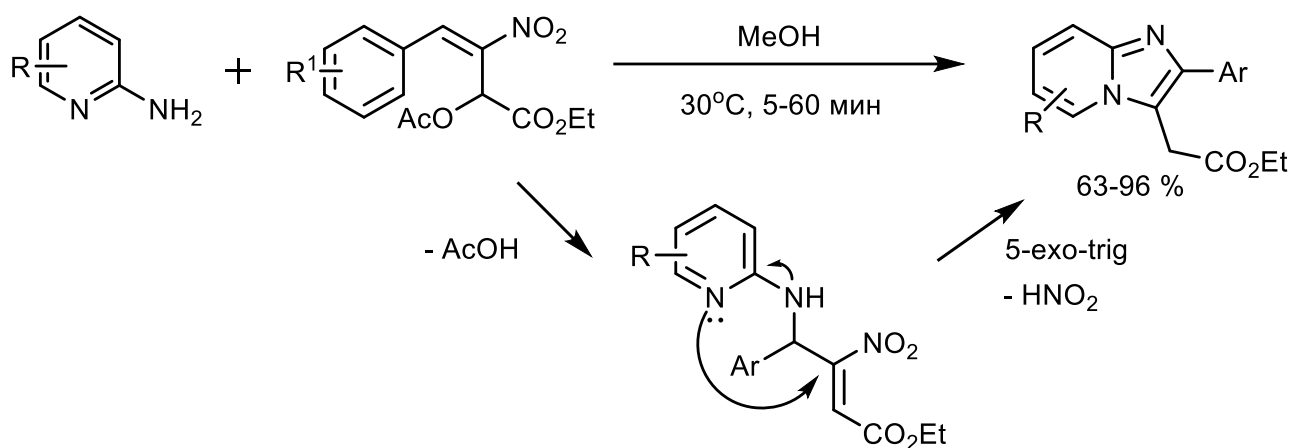


Авторы уточняют, что именно применение фторсодержащего спирта позволяет легко получить целевые бициклические соединения с высоким выходом. Скрининг таких протонодонорных растворителей как метанол, этанол, пропанол, уксусная кислота показал их неэффективность в реакции присоединения аминопиридинов к метилакрилату. Во всех перечисленных растворителях конверсия исходных реагентов была нулевая. Каталитическое действие фторированного спирта основано на образовании межмолекулярной водородной связи с карбонильным атомом кислорода, что активирует двойную связь электрофила и облегчая нуклеофильное присоединения гетариламина к акцептору. На второй стадии HFIP активирует алкоксикарбонильную группу, катализируя внутримолекулярную циклизацию за счёт нуклеофильной атаки

более основным пиридиновым атомом азота на углерод алкоксикарбонильной группы.

Еще один метод синтеза бициклических аза-гетероциклов основан на реакции 2-аминопиридинов с нитроалкенами (ацетатами Морита-Бейлиса-Хиллмана) [10] (Схема 1.7).

Схема 1.7.



R = 3-Me, 4-Me, 5-Cl, 5-Br;

R¹ = 3,4-(OMe)₂, 3,4,5-(OMe)₃, 4-Me, 4-Cl, 3-Br, 2-NO₂, 2-furyl, 2-thienyl

One-pot синтез имидазопиридинов на первой стадии включает сопряженное присоединение аминопиридина к нитроолефину первичной аминогруппой с последующим элиминированием ацетат-аниона (механизм S_N2'), на второй стадии – региоселективное внутримолекулярное 1,4-присоединение эндоциклического атома азота к β-углероду при этоксикарбонильной группе. Почему нуклеофильная атака в данном случае направлена на α-углерод при нитрогруппе? Казалось бы, акцепторная способность нитрогруппы намного выше, чем алкоксикарбонильной. Возможно, образующийся гетероцикл является термодинамическим продуктом реакции, представляющим собой ароматическую аннелированную структуру. При нуклеофильной атаке на β-углерод по отношению к нитрогруппе мы не получим ароматической структуры, а потому это направление является менее предпочтительным.

Таким образом, (гет)ариламины присоединяются к акцепторам Михаэля даже в отсутствие катализатора, но при использовании дополнительной

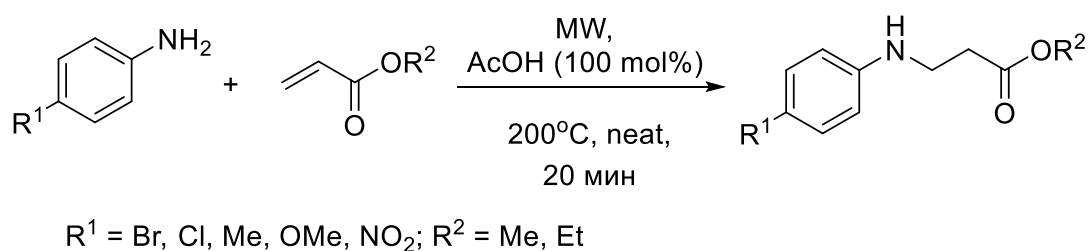
активации (например, механохимической, а также ультразвука или нагревания) или при условии, что двойная связь носит сильно выраженный электрофильный характер. Это легко достигнуть, используя в качестве электрофилов терминальные алкены с мощной акцепторной группой, либо вводя дополнительную активирующую группу в геминальное или в вицинальное положения по отношению к первой EWG.

1.1.2. Кислотно-основный катализ в аза-реакции Михаэля

Кислоты Бренстеда и Льюиса широко используются в качестве катализаторов реакции сопряженного нуклеофильного присоединения аминов к активированным алкенам. Но одним из существенных недостатков этого метода катализа является наличие побочных реакций, которых и стараются избежать химики, совершенствуя этот вид катализа.

Простой и экологичный метод синтеза производных β -аминоэфиров предложен в работе [11]. Авторы успешно присоединяют замещенные анилины к α,β -ненасыщенным эфирам при нагревании до 200°C в присутствии эквимолярного количества уксусной кислоты и при микроволновом облучении (Схема 1.8).

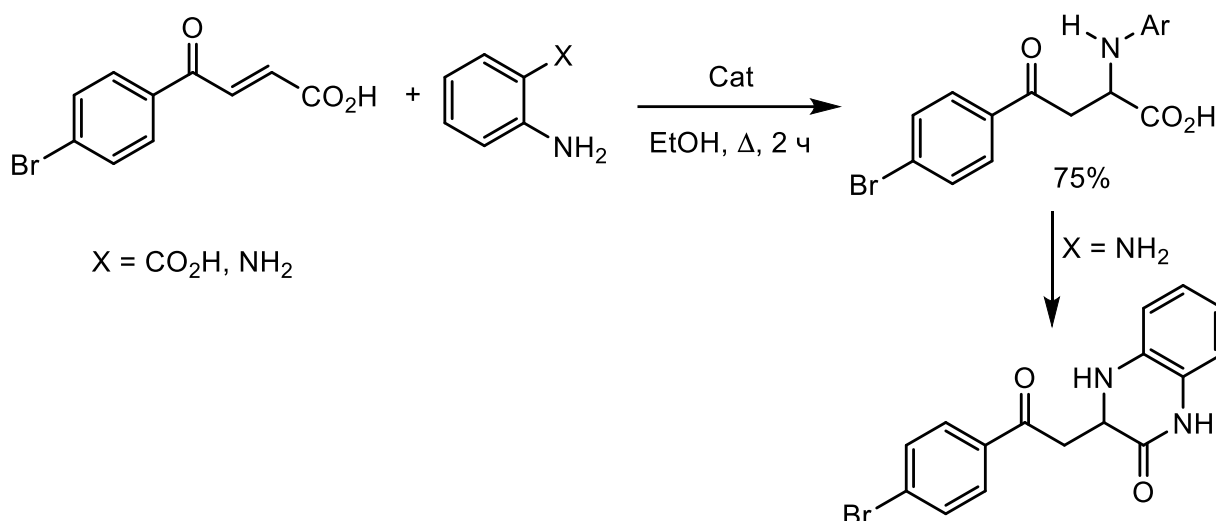
Схема 1.8.



Стоит отметить, что авторам удалось вовлечь в реакцию даже такой слабый нуклеофил, как *пара*-нитроанилин, что, безусловно, является одним из достоинств этой методики.

Региоселективное присоединение антраниловой кислоты и *o*-фенилендиамина к β -ароилакриловой кислоте протекает эффективно в кипящем этаноле в присутствии каталитического количества уксусной кислоты [12] (Схема 1.9).

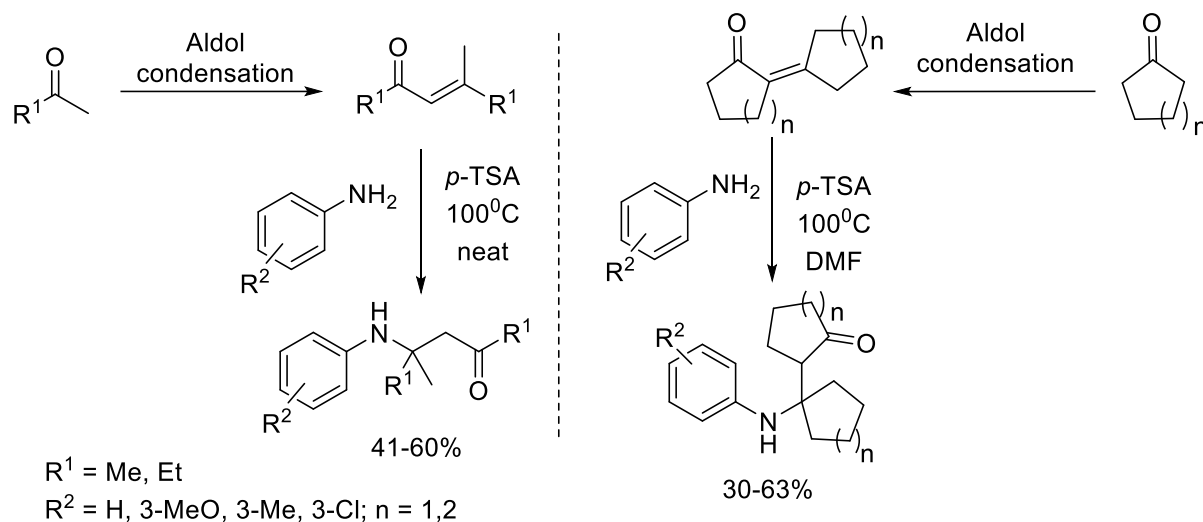
Схема 1.9.



Нуклеофильная атака всегда направлена на α -атом углерода при карбоксильной группе. При наличии дополнительного нуклеофильного центра в молекуле ароматического амина (*o*-PDA) авторы предполагали образование как шести-, так и семичленных гетероциклических структур. Но в результате реакции присоединения-дегидратации был выделен лишь один продукт – производное дигидрохиноксалина.

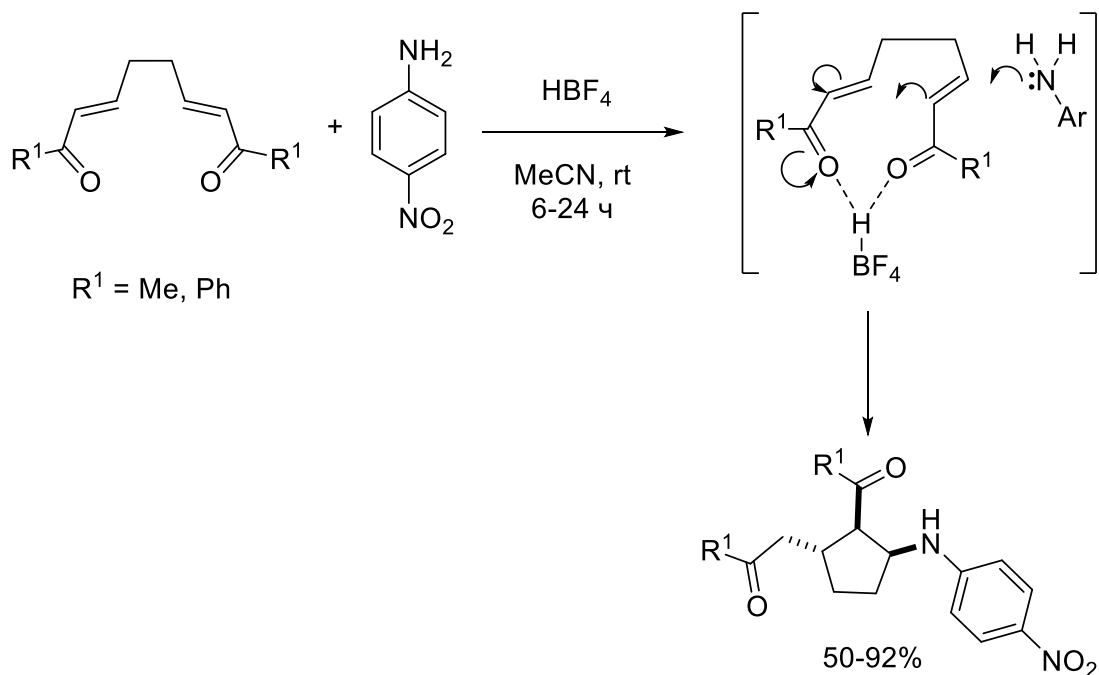
Использование *para*-толуолсульфокислоты как эффективного катализатора в реакции нуклеофильного присоединения замещенных анилинов к циклическим и ациклическим кетонам было предложено в работе [13]. Авторам удалось успешно синтезировать новые производные β -аминокетонов, содержащие четвертичный азауглеродный центр (Схема 1.10).

Схема 1.10.



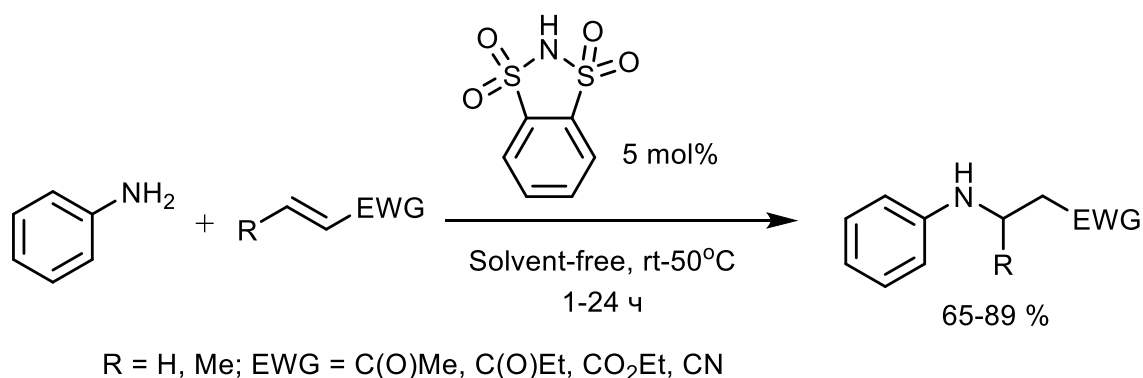
Ранее в разделе 1.1.1 говорилось об успешном присоединении *para*-нитроанилина к ациклическим дикетонам без использования катализатора, но при ультразвуковом воздействии [8]. Авторы наблюдали двойное присоединение по Михаэлю (нуклеофильную атаку первичной аминогруппой, затем — внутримолекулярное присоединение образовавшейся вторичной аминогруппы ко второй двойной связи) с образованием пирролидина. Для этого требовалось до 108 часов ультразвукового облучения. Авторы решили упростить процедуру путем использования сильной кислоты HBF_4 . При кислотном катализе HBF_4 аза-реакция Михаэля имеет место лишь на первом этапе присоединения к кратной связи, далее уступая роль конкурентному присоединению по классическому варианту реакции Михаэля. Из-за низкой основности атома азота нитроанилина протонируется атом кислорода карбонильной группы. Образующийся енол претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием ариламиноперициклопентана (Схема 1.11).

Схема 1.11.



Итальянские химики предлагают использовать органические соединения, имеющие NH-кислотный центр, в качестве эффективного регенерируемого катализатора реакции сопряженного присоединения анилина к ненасыщенным кетонам, эфирам и нитрилам [14] (Схема 1.12).

Схема 1.12.

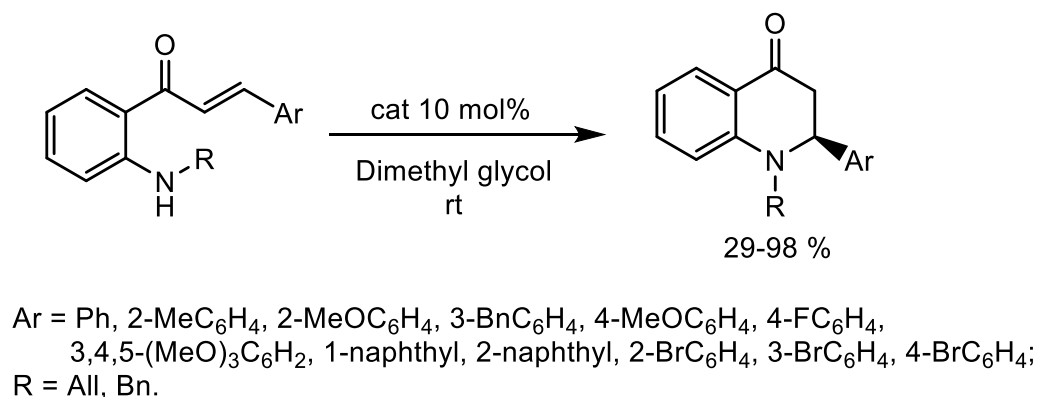


Авторы предположили, что на первом этапе происходит протонирование амина NH-кислотой Бренстеда с образованием четвертичной аммониевой соли, которая, в свою очередь, и является протонирующим реагентом в активации карбонильной, алкоксикарбонильной или цианогруппы. Чтобы подтвердить или опровергнуть эту гипотезу, коллеги получили отдельно аммониевую соль и использовали ее как катализатор реакции присоединения амина к еноату.

Скорость реакции и выход продукта оказались сопоставимы с результатами, полученными ранее, что подтвердило гипотезу авторов, хотя они и не исключали возможности прямого протонирования дисульфониимидом карбонильной группы акцептора в присутствии амина.

Асимметрический синтез 2-арилдигидрохинолинонов на основе внутримолекулярной аза-реакции Михаэля предложен в работе [15] (Схема 1.13).

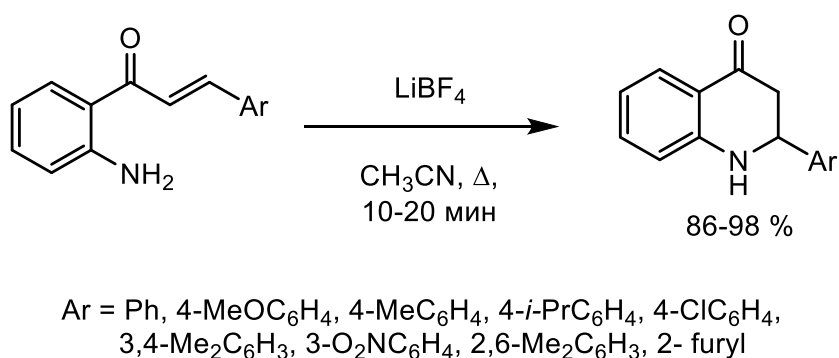
Схема 1.13.



Использование хиральной кислоты Бренстеда позволяет получить гетероциклические производные дигидрохинолинов с высокой энантиоселективностью (*ee* 74-81 %).

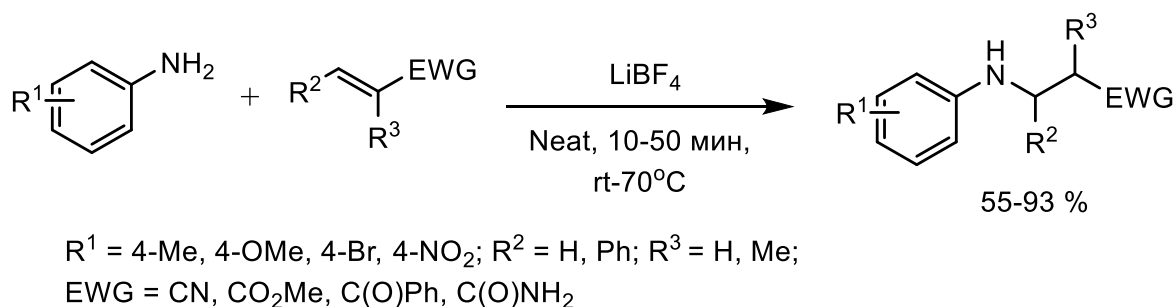
Внутримолекулярное сопряженное присоединение эффективно протекает и при катализе кислотами Льюиса [16] (Схема 1.14).

Схема 1.14.



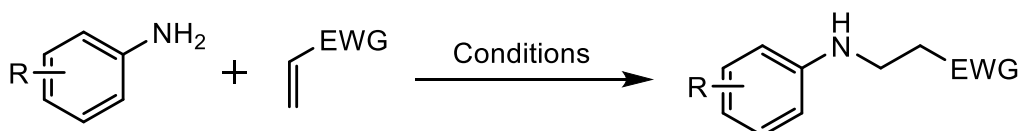
Авторы впервые показали, что использование LiBF_4 позволяет успешно провести как внутри-, так и межмолекулярное 1,4-присоединение N-центрированных нуклеофилов к широкому ряду акцепторов Михаэля (Схема 1.15).

Схема 1.15.



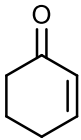
Недорогой и эффективный метод синтеза производных β -аминокарбонильных соединений и β -аминитрилов описан в работах [17, 18]. Авторы предлагают использовать в качестве гетерогенного катализатора кислоты Льюиса (FeCl_3 , SbCl_2), нанесенные на твердый носитель (наноглина (минерал монтмориллонит), диоксид титана). Реакция протекает гладко без растворителя и завершается через 1-7 часов (Схема 1.16).

Схема 1.16.



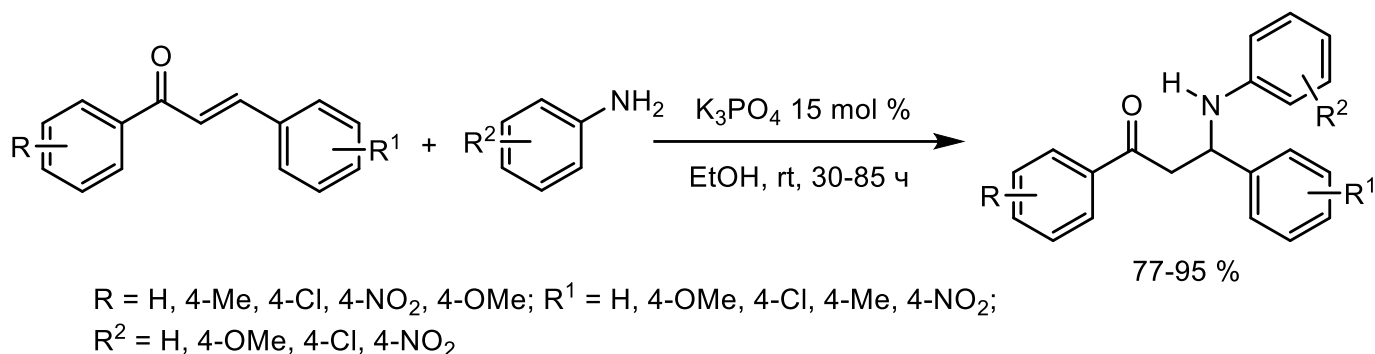
Условия: $\text{FeCl}_3\text{-MontK10 10 mol\%, 60}^\circ\text{C, 1-7 ч, 65-94\%}$ [17];

$\text{TiO}_2\text{-SO}_3\text{-SbCl}_2 \text{ 2 mol\%, 60}^\circ\text{C, 1-3.5 ч, 85-95\%}$ [18];

$\text{R} = 4\text{-OMe, 4-F, 4-Cl, 4-Br, 4-Me}$; $\text{EWG} = \text{CN, CO}_2\text{Me}$,  (акцептор Михаэля)

Другой подход к получению β -аминокарбонильных соединений основан на использовании оснований Бренстеда или Льюиса. Одностадийный синтез β -аминокетонов на основе реакции сопряженного присоединения ариламинов к производным халконов, катализируемый фосфатом калия, описан в работе [19] (Схема 1.17).

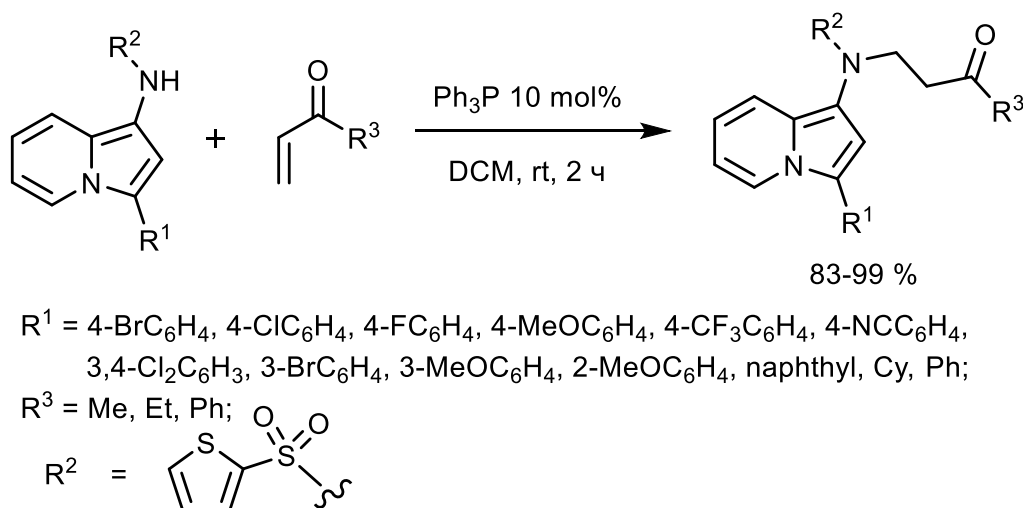
Схема 1.17.



Нужно подчеркнуть, что авторам удалось успешно ввести в реакцию с халконом очень слабый нуклеофил (нитроанилин), получив целевой аддукт с достаточно высоким выходом (81%). Авторы полагают, что действие фосфата калия основано на активации ионом калия карбонильной группы енона, что увеличивает электрофильность β -углеродного атома. В свою очередь фосфат-ион, являясь сильным основанием, депротонирует аминогруппу, увеличивая нуклеофильность амина.

Успешное использование трифенилфосфина в качестве катализатора сопряженного присоединения аминоиндолизинов к активированным кетонам описано в работе [20] (Схема 1.18).

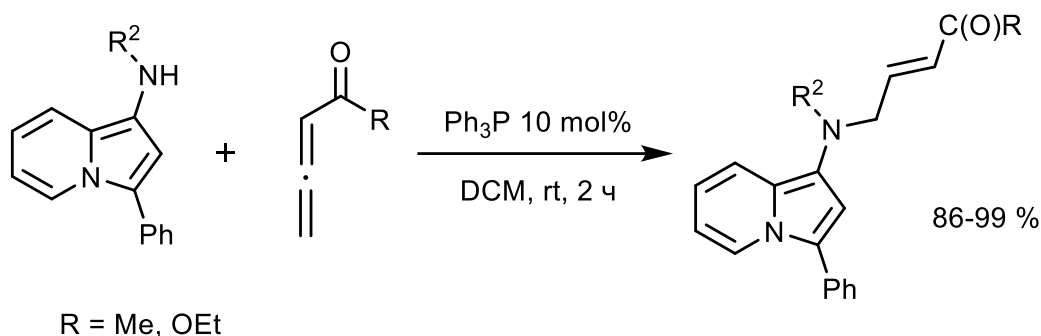
Схема 1.18.



Природа заместителя в ароматическом кольце нуклеофила не оказывает существенного влияния на выход образующихся продуктов. Как

электрононасыщенные, так и электронодефицитные арильные заместители приводили к аза-аддуктам Михаэля с высокими выходами (Схема 1.19).

Схема 1.19.



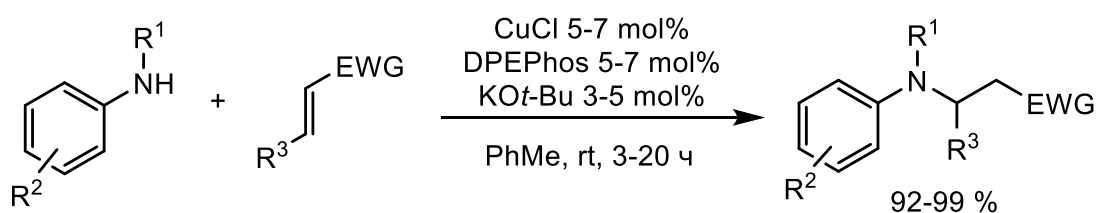
Стремясь расширить ряд акцепторов Михаэля, авторы ввели акролеин и метилакрилат в реакцию с теми же нуклеофилами. Однако все эти попытки оказались, к сожалению, безуспешными. Напротив, использование активированных алленов в качестве электрофилов позволило легко получить аза-аддукты с высокими выходами.

1.1.3. Катализ соединениями переходных металлов

Соли переходных металлов активно используются в синтезе различных β -аминокарбонильных соединений, катализируя сопряженное присоединение в том числе и слабых нуклеофилов к различным акцепторам Михаэля.

Хлорид меди (I) зарекомендовал себя в качестве эффективного катализатора реакции присоединения ариламинов к α,β -ненасыщенным сульфонам [21], кетонам, эфирам, нитрилам [22]. Реакции протекают при комнатной температуре в толуоле (Схема 1.20).

Схема 1.20.

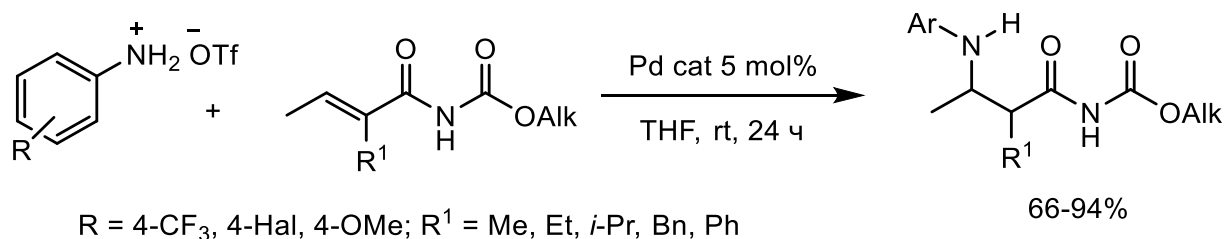


R¹ = H, Me, Ph; R² = 2-Me, 2-OMe, 4-Hal, 4-OMe, 4-Me, 4,5-(OMe)₂, 4-F, 4-Br, 6-Cl;
R³ = H, Ph; EWG = SO₂Ph, CN, COEt, CO₂Me.

В литературе известны несколько примеров использования солей палладия в качестве катализатора реакции сопряженного присоединения низкоосновных аминов к α,β -ненасыщенным активированным алкенам.

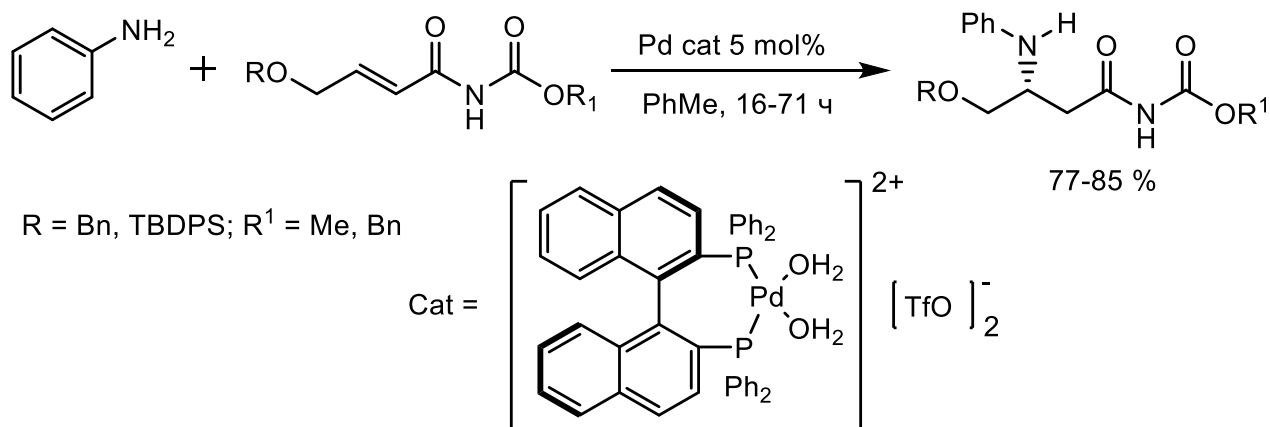
Так, в работах [23,24] авторы предлагают на первой стадии получать четвертичную трифлатную соль анилина и только затем добавлять субстрат и соль палладия для получения палладиевого катализатора. Авторы предполагают, что добавление палладиевой соли непосредственно к амину может дезактивировать катализатор (катион металла выступит в роли кислоты, амин – в роли основания Льюиса). В работе показано эффективное присоединение ариламинов к ненасыщенным карбаматам [25] (Схема 1.21).

Схема 1.21.



Энантиоселективный вариант аза-реакции Михаэля, катализируемый комплексными солями палладия, описан в работе [26] (Схема 1.22). Полученные аминокарбаматы успешно используются в синтезе аналогов природных соединений.

Схема 1.22.

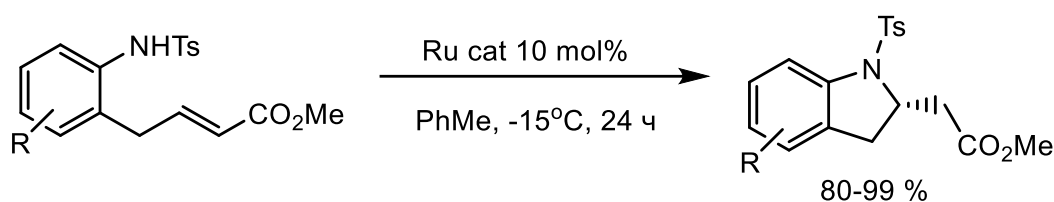


Аза-реакцию Михаэля с участием ариламинов успешно катализируют соли индия [27], циркония [28], никеля [29], рутения [30]. Использование

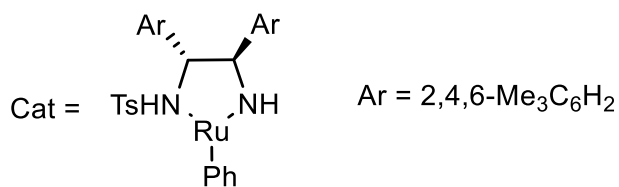
металлокомплексного катализа позволяет синтезировать новые производные β -аланина с высокой энантиоселективностью, за короткое время, в реакцию могут вступать даже такие малореакционноспособные реагенты как нитроанилины и β -замещенные акцепторы Михаэля (Таблица 1).

В литературе также приведен пример энантиоселективного синтеза индолинов, инициируемый внутримолекулярной аза-реакцией Михаэля. Процесс протекает при катализе амидными комплексами рутения [30]. (Схема 1.23)

Схема 1.23.



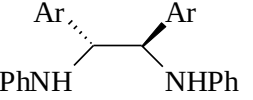
R = 4-Me, 4-OMe, 4-F, 4-*t*-Bu, 3,5-Me₂, 5-Me, 5-Et, 5-*t*-Bu, 5-*n*-Pr



Таким образом, катализ переходными металлами активно используется как для меж-, так и для внутримолекулярного присоединения низконуклеофильных аминов к сопряженным алкенам.

Таблица 1.

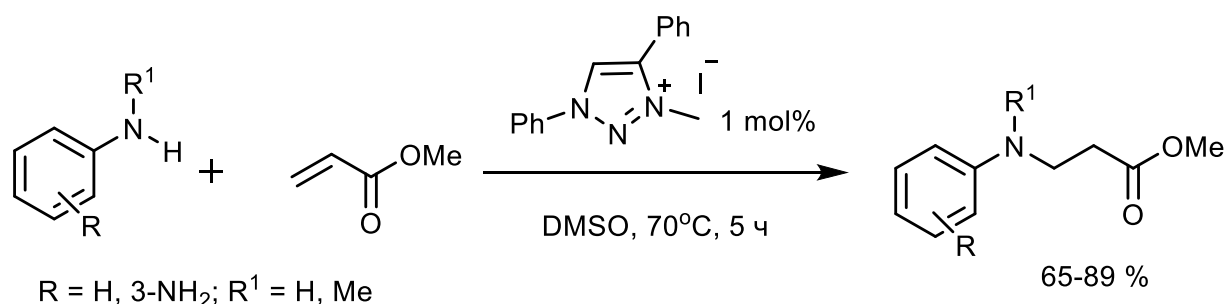


Акцептор Михаэля		Донор Михаэля	Условия реакции				Выход, %	Ссылка
R	EWG		Катализатор	Растворитель	Темп., °C	Время, ч		
4-ClC ₆ H ₄ ; 4-O ₂ NC ₆ H ₄ ; 4-MeC ₆ H ₄ ; 4-MeOC ₆ H ₄	C(O)Ar	 Ar = 4-ClC ₆ H ₄ , 4-O ₂ NC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄	InCl ₃ /Zn 10 mol%	H ₂ O	60	80-105	72-80	27
H	CN, CO ₂ Me	PhNH ₂ , 4-MeOC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄	Zr(OTf) ₂ 5 mol%	C ₆ D ₆	25-60	0.1-1	12-75	28
H, Me	CN	PhNH ₂ , 4-FC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-BrC ₆ H ₄ , 2,5-Me ₂ C ₆ H ₄	Ni(II) 1 mol%, Et ₃ N	ТГФ	50	2	-	29
H	CN	PhNH ₂ , 4-MeC ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₄ , 2,5-Me ₂ C ₆ H ₄	Ni(II) 1 mol%	толуол	50	3	-	29

1.1.4. Органокаталитический вариант аза-реакции Михаэля

Известно, что присоединение ариламинов к акцепторам Михаэля легко протекает в ионных жидкостях, в том числе имидазолиевых [31, 32]. Авторы работы [33] предлагают использовать соль имидазолия в катализе 1,4-присоединения ариламинов к метилакрилату, полученную *in situ* на основе «клик»-реакции фенилацетилена и фенилазида в присутствии медного катализатора (Схема 1.24).

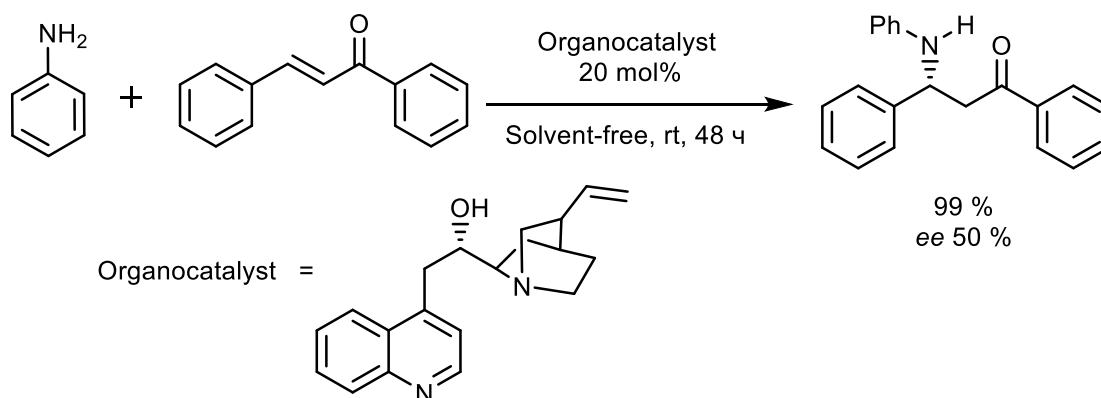
Схема 1.24.



Следует подчеркнуть, что сам триазол плохо катализирует реакцию (выход аддукта лишь 20% после 5 часов при 70°C). Использование же соли (по сути, ионной жидкости), полученной при N-алкилировании триазола метилиодидом, в тех же условиях позволяет заметно увеличить выход целевого продукта (до 89%).

Энантиселективное нуклеофильное присоединение к халкону протекает легко при двукратном избытке анилина без растворителя и при катализе производным хинина [34] (Схема 1.25).

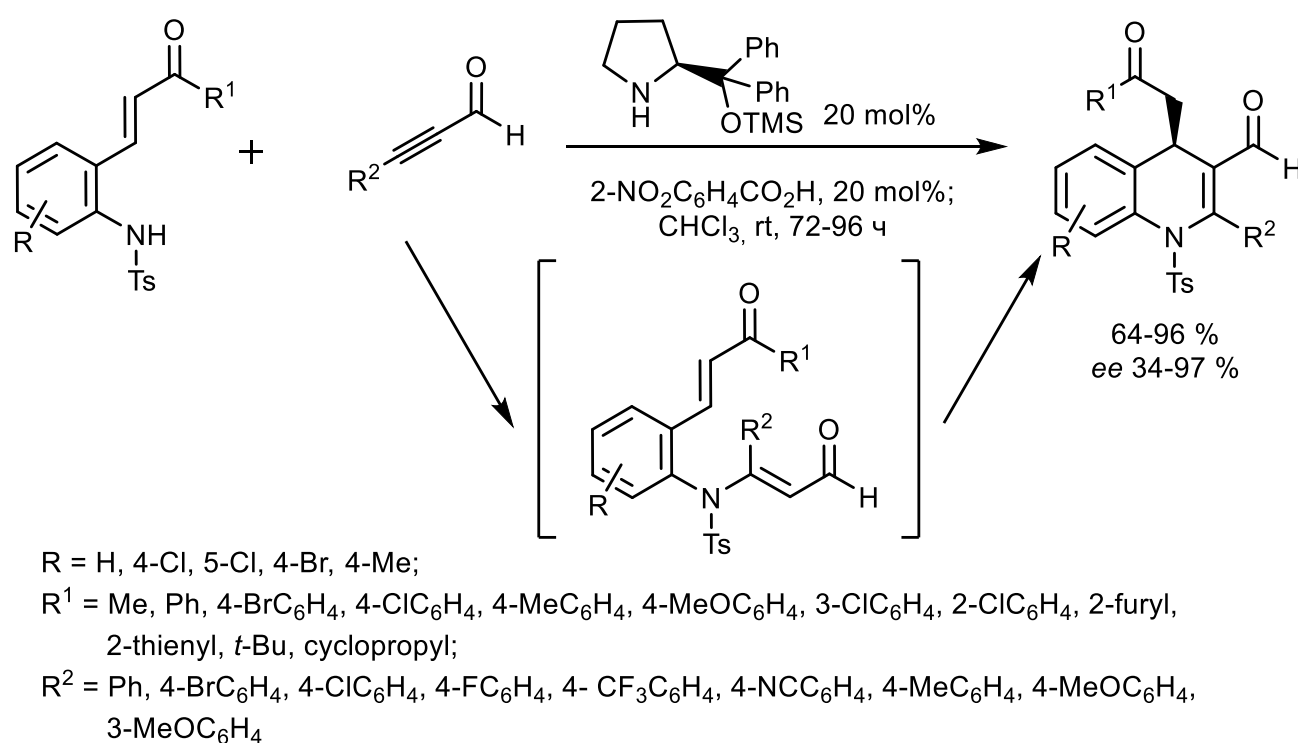
Схема 1.25.



Каталитическое действие хинина основано на активации нуклеофила путем депротонирования первичной аминогруппы более основным третичным атомом азота бициклического фрагмента катализатора и увеличением электрофильности кратной связи вследствие образования водородной связи гидроксильного протона с атомом кислорода карбонильной группы.

Асимметрическую сборку 1,4-дигидрохинолинового ядра, инициируемую аза-реакцией Михаэля, предлагают в работе [35]. Силиловый эфир дифенилпролина выступает в роли катализатора, активируя субстрат как на стадии сопряженного присоединения анилина к алкиналю через образование иммониевого интермедиата, так и на стадии внутримолекулярной реакции Михаэля с образованием гетероцикла (Схема 1.26).

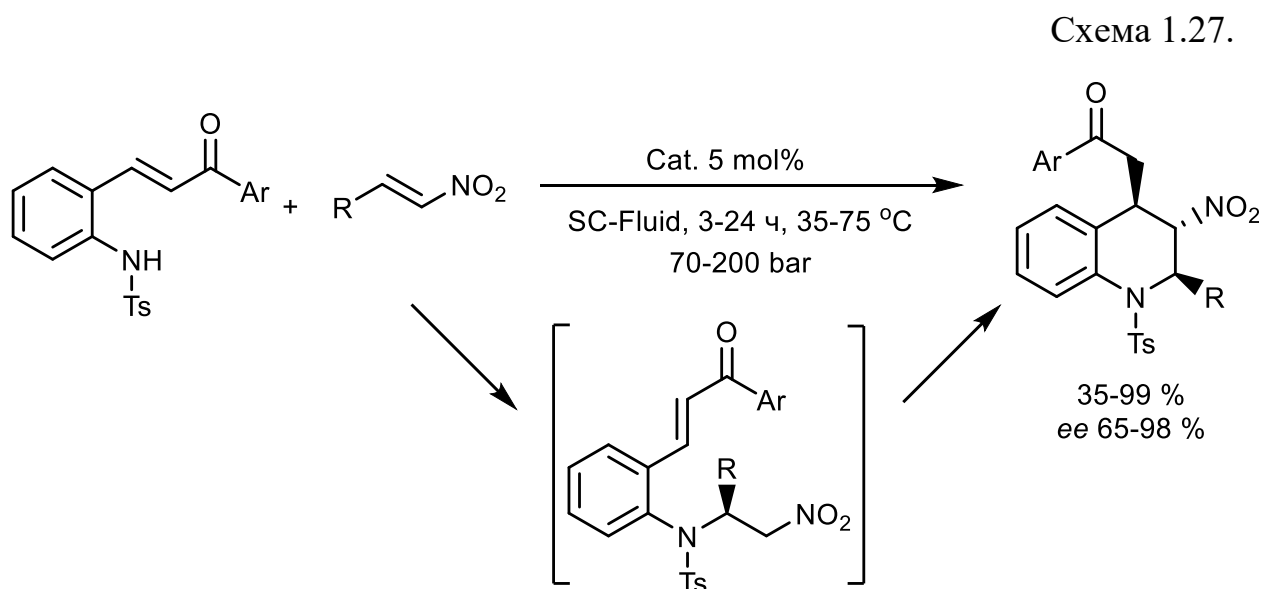
Схема 1.26.



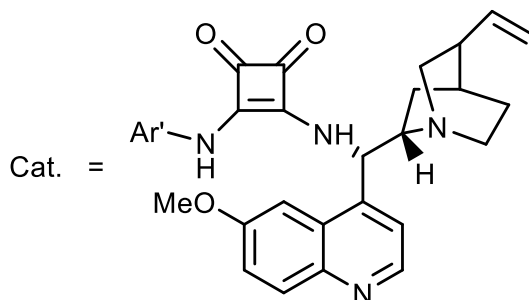
Авторы нашли, что природа заместителя в ароматическом кольце амина или при электрофильном атоме углероде субстрата не оказывает существенного влияния на скорость реакции и выход продукта.

Первый случай использования бифункционального хинина в сверхкритической жидкости в качестве эффективного катализатора асимметрического синтеза функционализированных тетрагидрохинолинов

предложен в работе [36]. Сопряженное присоединение ариламина к нитроалкену инициирует домино-превращение с последующей внутримолекулярной циклизацией. Методика, предложенная авторами, позволяет получить ценные тетрагидрохинолиновые структуры с высокими диастерео- и энантиоселективностью (Схема 1.27).

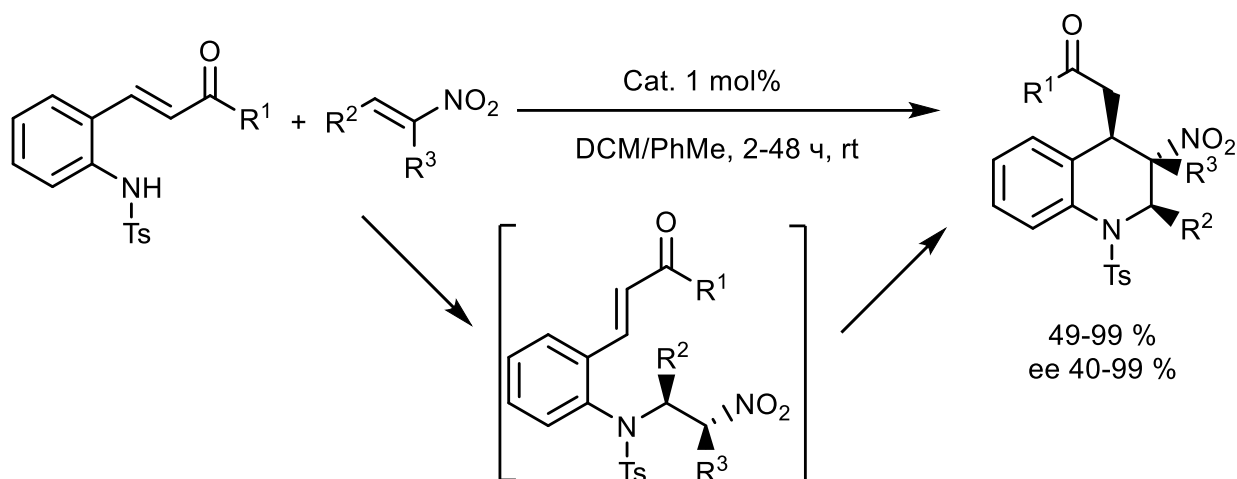


SC-Fluid (сверхкритическая жидкость) = CHF_3 , CO_2 ; $\text{Ar}' = 3\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$;
 $\text{R} = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $2\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $3\text{-MeOC}_6\text{H}_4$,
 $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $3\text{-BuOC}_6\text{H}_4$, $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, $4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, 2-thienyl ;
 $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $2\text{-ClC}_6\text{H}_4$



Тот же самый катализатор отлично подходит и для β -нитростирола [37]. Авторы предлагают энантиоселективный синтез тетрагидрохинолинов, инициируемый присоединением производных *N*-тозиланилина к нитростиролам (Схема 1.28).

Схема 1.28.



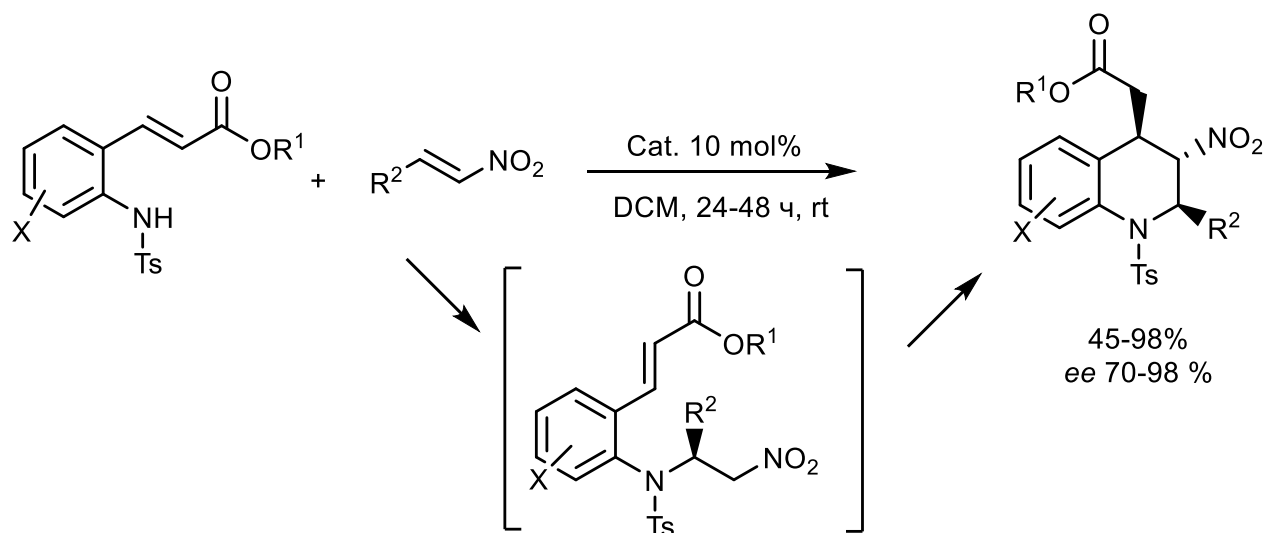
R¹ = Me, OEt, *t*-Bu, 2-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄; R³ = H, Me, Et;
 R² = Ph, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2-MeOC₆H₄,
 furyl, *i*-Pr

Авторы указывают, что наличие алкильного заместителя (R³) в нитростироле не оказывает существенного влияния на выход целевого гетероцикла. Присутствие же электронодонорных (Me-, MeO-) или акцепторных (Cl-, Br-, F-) заместителей в ароматическом кольце стирила дают несущественную разницу в выходах продуктов реакции. Во всех случаях производные тетрагидрохинолинов получены с высокими выходами и стереоселективностью.

Изучение органокалитического присоединения *N*-тозиланилинов к нитроолефинам авторы продолжили в работе [38]. Бифункциональный катализатор на основе хинина, содержащий фрагмент тиомочевины, отлично способствует протеканию домино-реакции аза-Михаэля/Михаэля, давая производные тетрагидрохинолина. Варьируя защиту аминогруппы, авторы нашли, что производные, содержащие этокси-, *трет*-бутоксид- или бензилоксикарбонильную группы, совершенно не реагировали с β -нитростиролом. Напротив, при использовании тозильной защитной группы каскад реакций протекал гладко, завершаясь образованием целевых тетрагидрохинолинов с высоким выходом и стереоселективностью. Причём высокая диастереоселективность достигалась благодаря присутствию именно

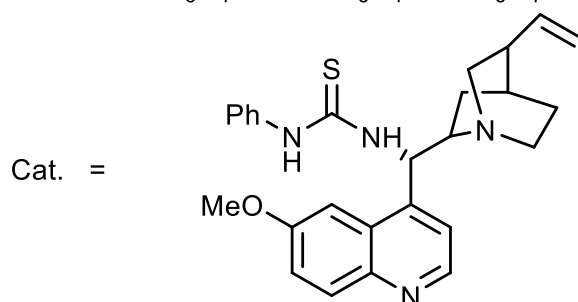
тозильной группы. Природа растворителя существенно влияет на протекание процесса: в протонодонорных растворителях (MeOH) реакция практически не идет, в то время как в толуоле или дихлорметане наблюдался высокий выход аддуктов. Возможно, что при использовании метанола в качестве растворителя происходит дезактивация катализатора путем Н-связывания наиболее основного атома азота. Таким образом, производное хинина не может катализировать сопряженное присоединение ариламина. Допускаю, что протон аминогруппы анилина более кислый, чем метанола, но последний берется в значительном избытке по сравнению с нуклеофилом (Схема 1.29).

Схема 1.29.



X = H, 4-Me, 6-Me, 4-Cl, 5-Cl, 4-Br; R¹ = Me, Et, *t*-Bu, Bn;

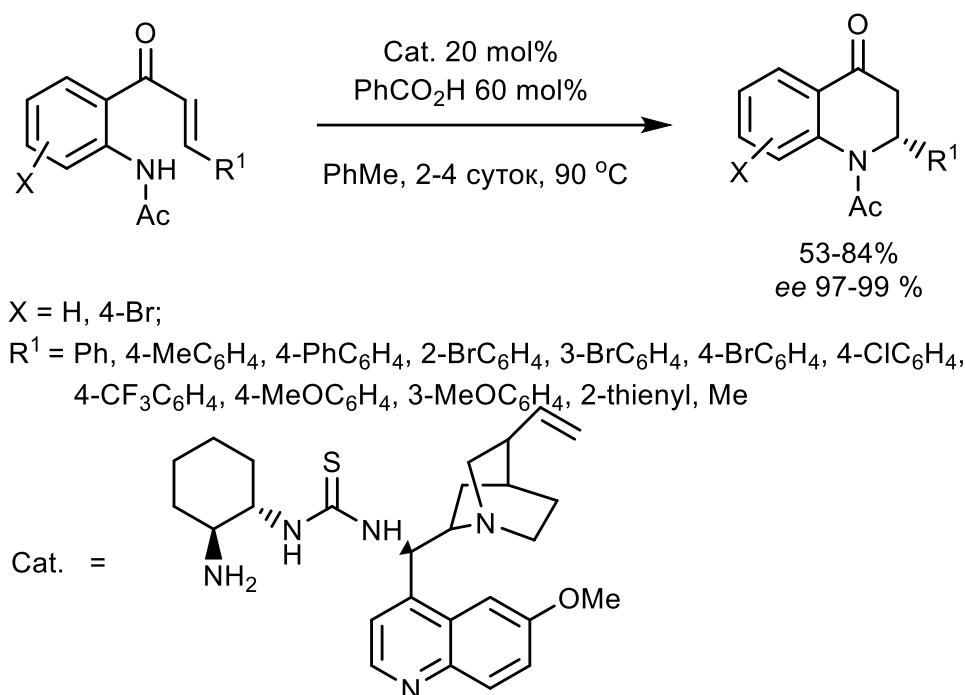
R² = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃,
3-MeOC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 2-thienyl, *i*-Pr



Энантиоселективный синтез азафлавононов или дигидрохинолинонов, ценных биологически активных соединений, предложен на основе внутримолекулярной аза-реакции Михаэля [39]. Катализатор на основе хинина несет уже две дополнительные функции: фрагмент тиомочевины и первичную

аминогруппу. Механизм, предложенный авторами, включает образование иммониевой соли в результате нуклеофильной атаки первичной аминогруппы катализатора на кетогруппу, активация амина протекает за счет образования водородной связи между протоном анилина и третичным атомом азота бициклического фрагмента хинина (Схема 1.30).

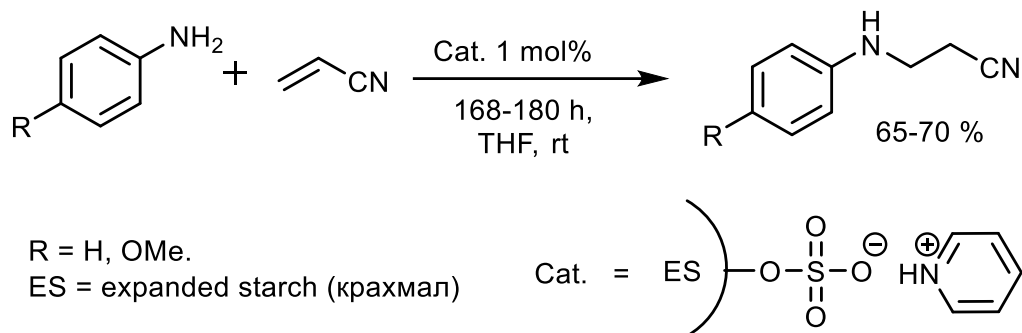
Схема 1.30.



Недавно в качестве экологически безопасного, легкодоступного и эффективного катализатора сопряженного присоединения алкил- и ариламинов к активированным олефинам был предложен модифицированный набухший кукурузный крахмал. Среди его безусловных достоинств – биоразлагаемость, возможность повторного использования и высокая каталитическая активность. К сожалению, реакция протекает легко лишь с алифатическими аминами; анилин и *пара*-анизидин реагируют намного медленнее, а выходы аддуктов Михаэля ниже (65-70%) [40] (Схема 1.31).

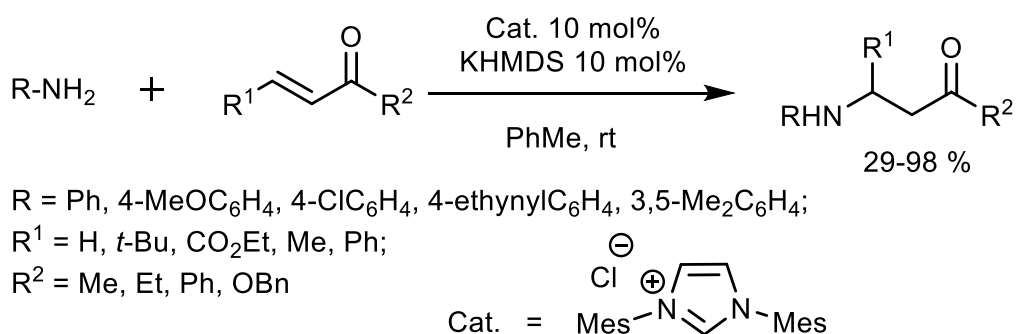
Авторы предполагают, что катализатор обладает двойной активирующей способностью: кислый протон активирует электроно-акцепторную группу, в то время как сульфонатная группа повышает нуклеофильность аминогруппы.

Схема 1.31.



Интересный метод синтеза β -аминокетонов, основанный на сопряженном присоединении ариламинов к β -замещенным ненасыщенным кетонам, предложен в работе [41]. *N*-гетероциклический карбен, генерируемый *in situ* из соли имидазолия сильным основанием (KHMDS), катализирует присоединение анилинов к енонам. Проверая необходимость использования столь сильного основания, авторы провели реакцию в присутствии одной лишь соли имидазолия, но получили лишь продукт олиго- и полимеризации кетона (Схема 1.32).

Схема 1.32.

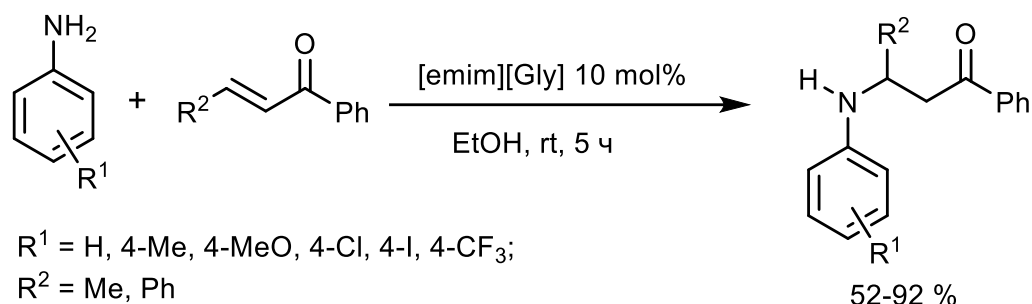


Авторы успешно вовлекли в реакцию β -замещенные кетоны, но, к сожалению, этот метод оказался непригодным для реакций с участием β,β -дизамещенных енонов. Также удивительным остается факт, что терминальные ненасыщенные альдегиды также неохотно вступали в реакцию с ариламинами, возможно, ввиду олиго- и полимеризации.

Имидазолиевую соль глицина как катализатор нуклеофильного присоединения ариламинов к халконам предлагают использовать в работе [42]. Авторы нашли, что присутствие электроноакцепторных заместителей в бензольном кольце амина существенно снижает скорость реакции, даже

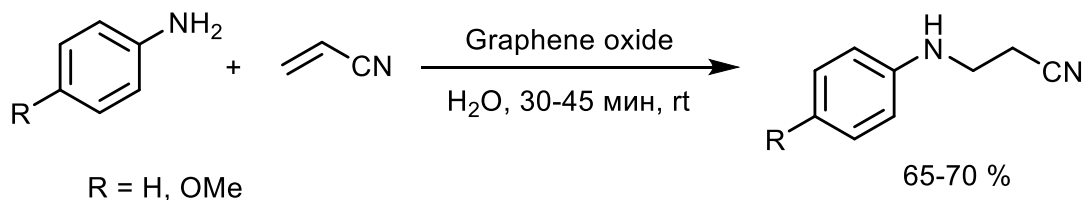
увеличение её продолжительности не позволяет повысить выход аддукта (Схема 1.33).

Схема 1.33.



Использование оксида графена в синтезе β -аминокарбонильных соединений впервые описано в работе [43]. Предложенная авторами методика отлично показала себя в случае с алкиламинами: реакции проводились в водной среде, при комнатной температуре за сравнительно короткое время (5-10 мин). При переходе к более слабым ариламинам скорость реакции значительно падает, и выход продукта реакции после продолжительного времени остается довольно умеренным (Схема 1.34).

Схема 1.34.

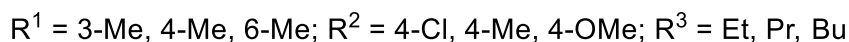
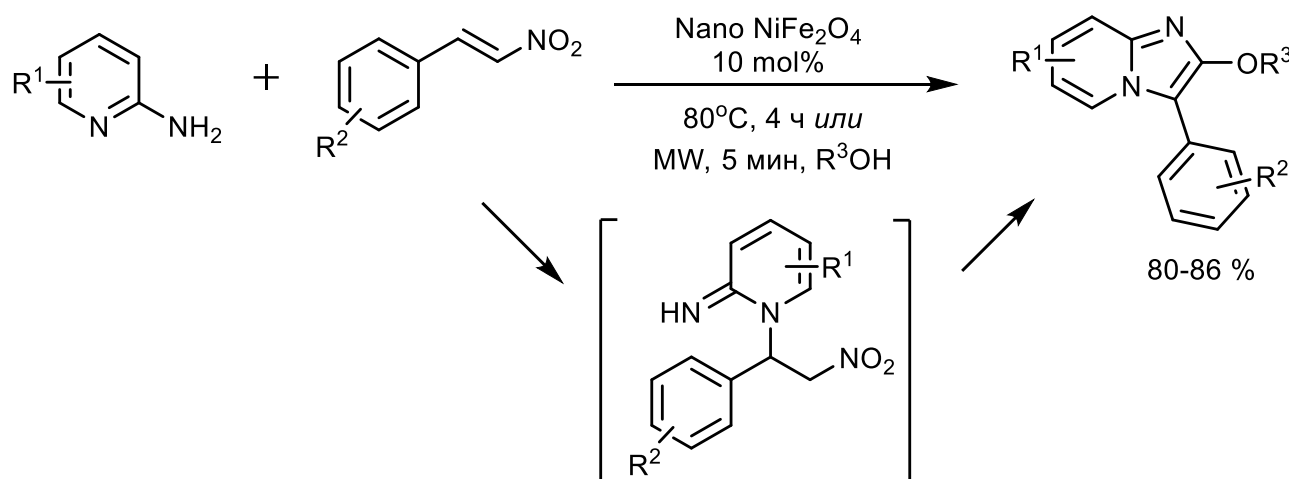


Авторам до сих пор не ясна картина каталитического действия оксида графена. Они предполагают, что карбоксильные и гидроксильные группы, находящиеся на поверхности катализатора, могут являться источником кислого протона, способного активировать карбонильную функцию акцептора Михаэля, тем самым способствуя быстрому протеканию процесса.

1.1.5. Другие методы вовлечения (гет)ариламинов в аза-реакцию Михаэля

В работе [44] было показано успешное применение наночастиц треворита (NiFe_2O_4) в качестве катализатора в реакциях сопряженного присоединения 2-аминопиридинов к нитростиролам. Авторы предполагают, что присоединение по Михаэлю ускоряется за счёт основных Ni центров катализатора (Схема 1.35).

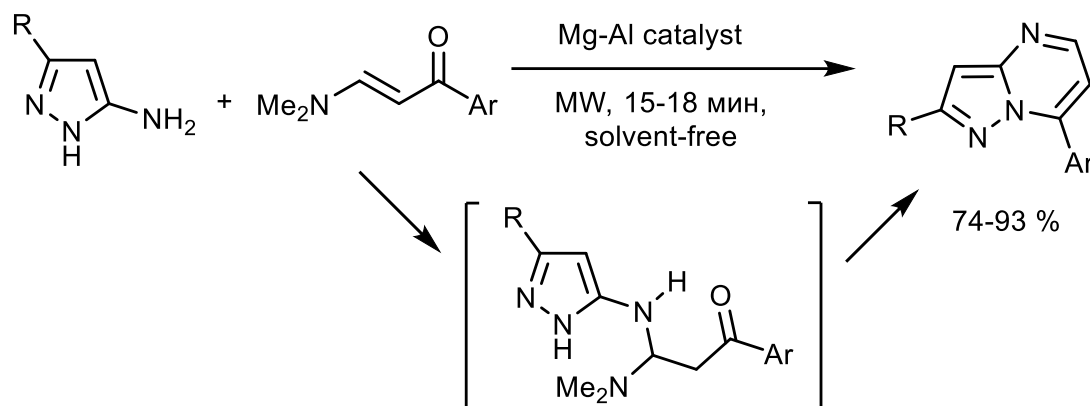
Схема 1.35.



Интересно заметить, что нуклеофильная атака на двойную связь осуществляется эндоциклическим атомом азота, продуктов присоединения за счет первичной аминогруппы авторы не наблюдали.

Относительно недавно появились сообщения о гидроталцитах – смешанных гидроксидах и карбонатах магния и алюминия общей формулы $\text{Mg}_6\text{Al}_2\text{CO}_3(\text{OH})_{16} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ – как о новых гетерогенных катализаторах реакций сопряженного нуклеофильного присоединения, в том числе, аза-реакции Михаэля [45]. По мнению авторов, этот дешёвый пористый материал является самым эффективным среди всех описанных до сих пор гетерогенных систем, катализирующих присоединение гетероароматических аминов к электронодефицитным алкенам. Его высокая активность объясняется совместной активацией субстрата и нуклеофила кислотными и основными центрами катализатора. Применение гидроталцитов позволяет получать целевые аддукты с высокими выходами (до 93%) за короткое время (15-18 минут) (Схема 1.36).

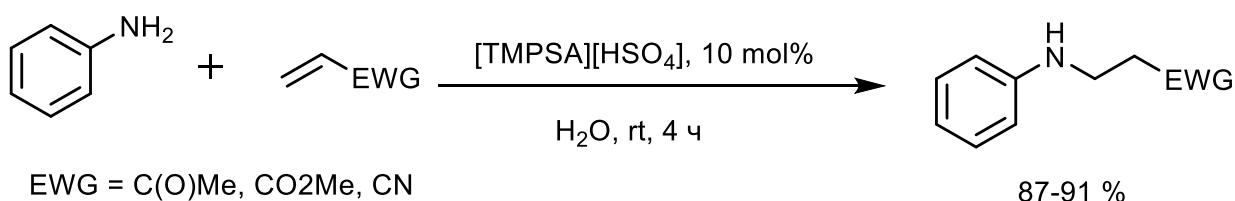
Схема 1.36.



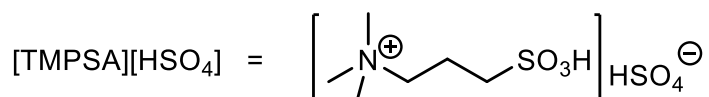
R = Me, Ph, 4-MeOC₆H₄; Ar = Ph, 4-FC₆H₄

Авторы работы [46] предлагают использовать ионную жидкость на основе аммониевой соли в реакции 1,4-присоединения первичного ариламина к терминальным акцепторам Михаэля. К сожалению, ряд ароматических аминов представлен лишь анилином (Схема 1.37).

Схема 1.37.



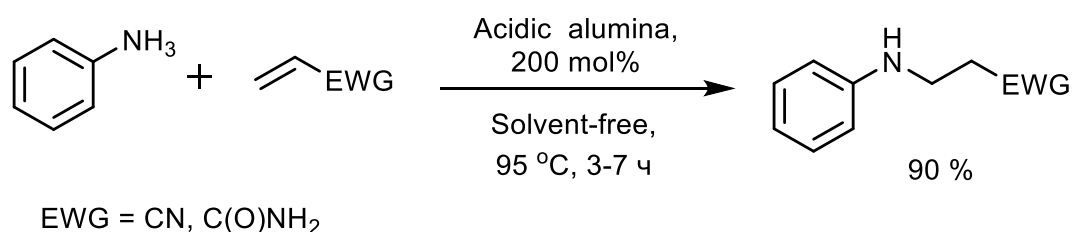
EWG = C(O)Me, CO₂Me, CN



Использовать кислый оксид алюминия в гетерогенном катализе присоединения анилина к ненасыщенным эфирам, нитрилам и амидам предлагают в работе [47]. С ариламинами авторам удалось селективно получить моноаддукты, в то время как с алифатическими аминами реакция осложнялась образованием бис-аддуктов, что, скорее всего, объясняется более высокой нуклеофильностью алкиламинов. Ряд акцепторов Михаэля для ариламинов ограничен лишь терминальными олефинами. Умеренные выходы продуктов реакции с участием α - или β -замещенных активированных алкенов (метилкротоната, метилметакрилата, эфира коричной кислоты) даже при

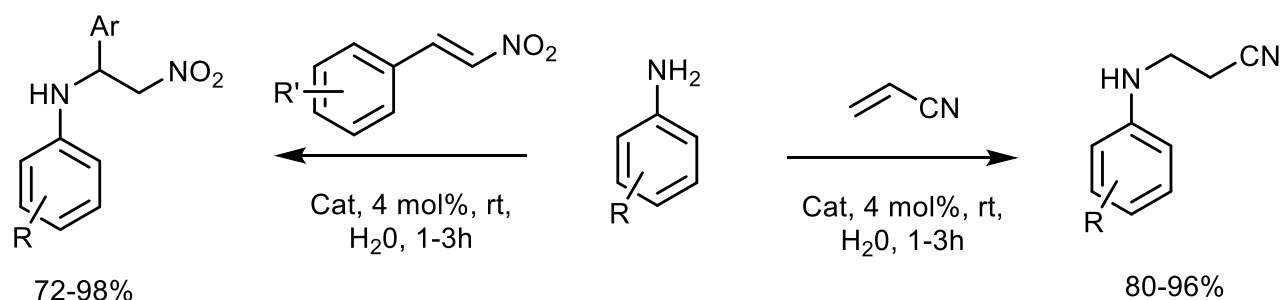
длительном нагревании объясняются уменьшением доступности электрофильного углеродного центра (Схема 1.38).

Схема 1.38.



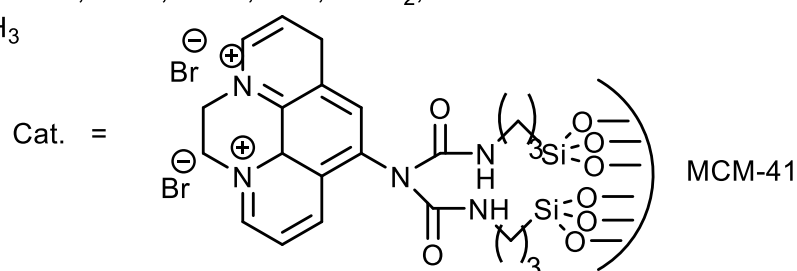
Гетерогенный катализ для 1,4-присоединения производных анилина к α,β -ненасыщенным нитрилам и нитроалкенам предложен в работе [48]. Авторы статьи используют дибромид фенантролиния, нанесенный на мезопористый силикагель. Реакция протекает в воде при комнатной температуре. Это, безусловно, является преимуществом этой методики, поскольку одним из главных ограничений использования воды как растворителя является достижение гомогенности реакционной среды. Авторы попытались провести реакцию без использования мезопористого носителя, но в результате гомогенного катализа возникли проблемы с выделением катализатора, хотя выходы продукта реакции были сопоставимы со случаем гетерогенного катализа (Схема 1.39).

Схема 1.39.



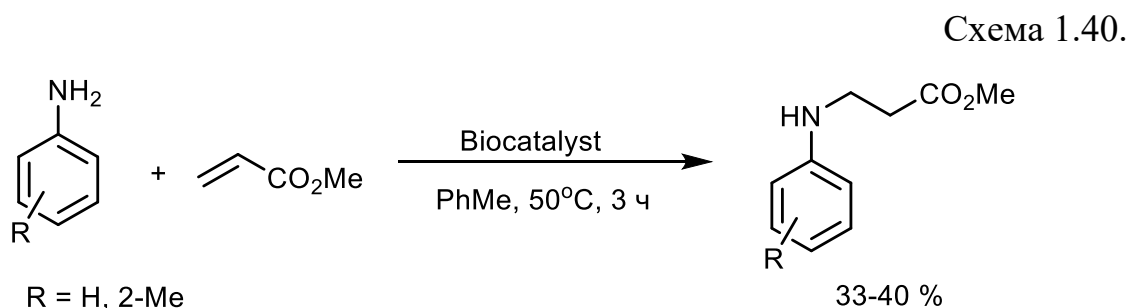
R = H, 2-OMe, 2-NH₂, 3-OMe, 4-OMe, 4-Me, 4-OH, 4-Cl, 4-NO₂;

R' = H, 4-Br, 4-NO₂, 4-CN, 4-CH₃



При расширении ряда нуклеофилов авторы нашли, что существенное влияние оказывает природа заместителя в ароматическом кольце аминов. Как и следовало ожидать, алкильные и алкоксильные заместители увеличивают скорость образования продукта, в то время как электроноакцепторные заместители понижают нуклеофильность аминогруппы и, следовательно, скорость реакции.

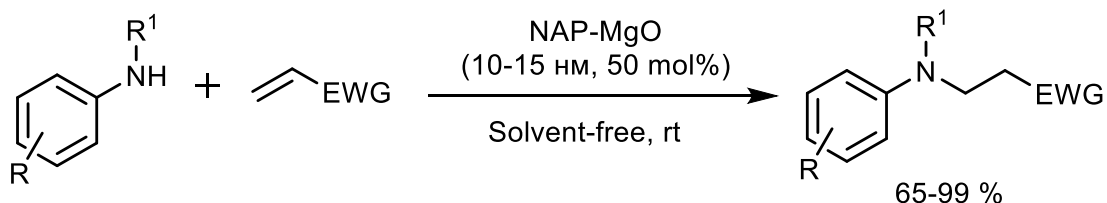
Использовать биокаталитический метод синтеза β -аминокарбонильных соединений предложено в статье [49]. Авторы описывают использование в качестве катализаторов ферментов, нанесенных на твердый носитель (Схема 1.40).



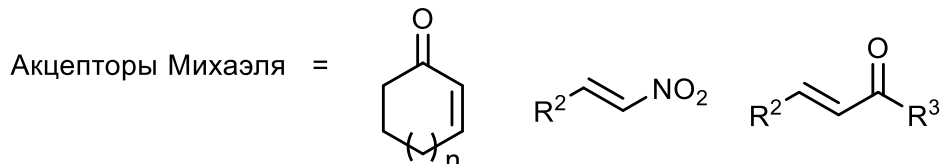
Действие катализатора основано на одновременной активации как донора, так и акцептора Михаэля за счет наличия основных и кислотных центров в структуре фермента. Ряд нуклеофилов представлен лишь двумя примерами первичных ариламинов (анилин и *o*-толуидин). Реакция протекает хемоселективно с образованием моно-аддукта. Эффективность использования липазы, нанесенной на модифицированную целлюлозу, была доказана проведением реакции без катализатора. Выход продуктов реакции в этом случае был ниже более чем в три раза (10-13%).

Использование наночастиц оксида магния как катализатора позволяет вовлечь широкий ряд первичных и вторичных ариламинов в реакцию с различными акцепторами Михаэля [50] (Схема 1.41).

Схема 1.41.



R = H, 4-MeO, 4-Me, 4-Cl; R¹ = H, Me;



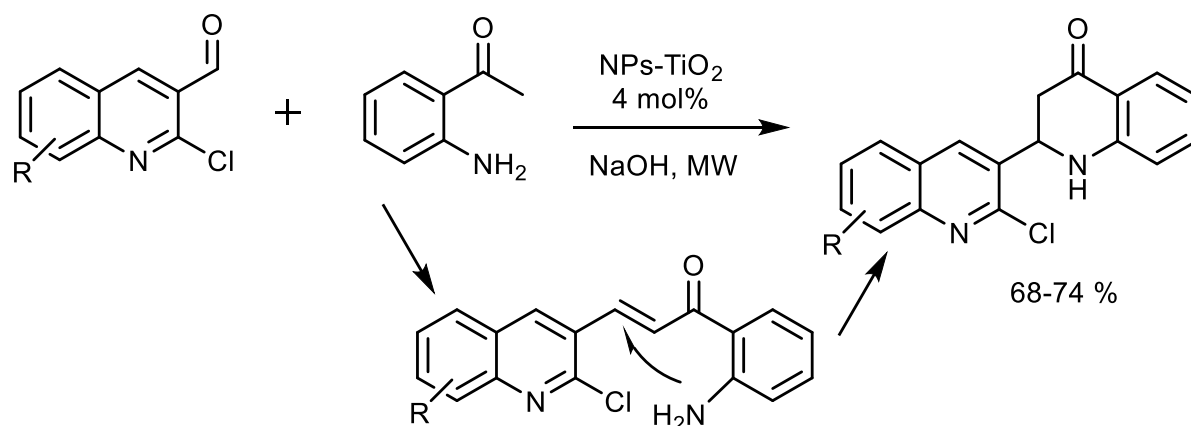
n = 0, 1; R³ = Me, Ph;

R² = Ph, Me, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Авторы использовали циклические и ациклические еноны, а также β-замещенные нитроолефины в качестве активированных алкенов. Действие катализатора основано на увеличении электрофильности двойной связи енона за счет образования координационной связи иона магния с атомом кислорода карбонильной группы, и, вследствие этого, облегчения нуклеофильной атаки даже такими слабыми аминами, как анилины. Доступность, стабильность, нетоксичность и низкая стоимость катализатора наряду с возможностью повторного его использования – наиболее важные преимущества предложенного метода. Среди протестированных оксидов различных металлов – титана, железа, цинка, алюминия и ниобия – именно оксид магния проявлял наиболее высокую активность в реакции анилина с халконом. Причём, наноразмерный характер катализатора тоже имеет значение: каталитическая активность коммерчески доступного оксида магния в два раза ниже.

Продолжая использовать катализ наночастицами оксидов металлов, авторы работы [51] предложили однореакторный синтез производных дигидрохинолинонов, катализируемый оксидом титана. Процесс включает внутримолекулярный вариант аза-реакции Михаэля, где оксид титана активирует карбонильную функцию, облегчая атаку аминогруппы на β-углеродный атом (Схема 1.42).

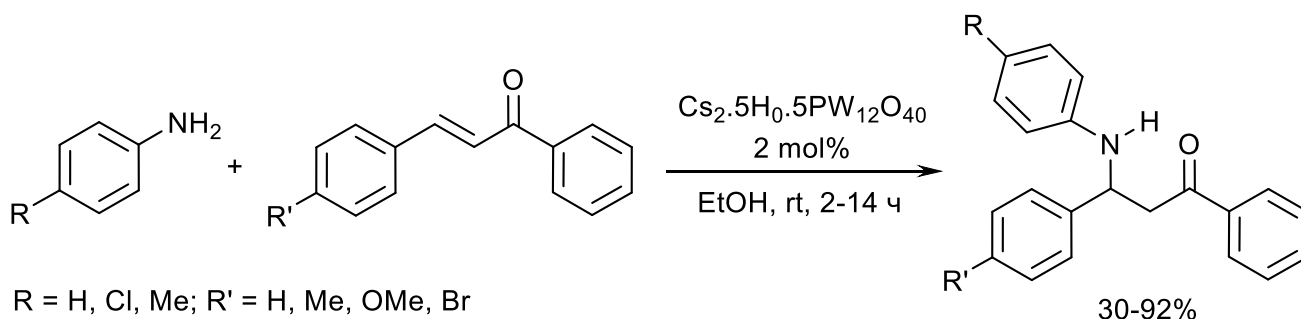
Схема 1.42.



R = H, 7,8-Me₂, 7-Me, 6-Me, 5,7-Me₂, 6,8-Me₂

Синтез β -аминокетонов на основе *para*-замещенных анилинов и халконов, катализируемый наночастицами, предложен в работе [52]. Катализатор на основе соли цезия и фосфовольфрамовой кислоты содержит в своей структуре одновременно кислотные центры Бренстеда и Льюиса, что позволяет эффективно активировать карбонильную группу кетона, делая β -атом углерода более чувствительным для нуклеофильной атаки (Схема 1.43).

Схема 1.43.



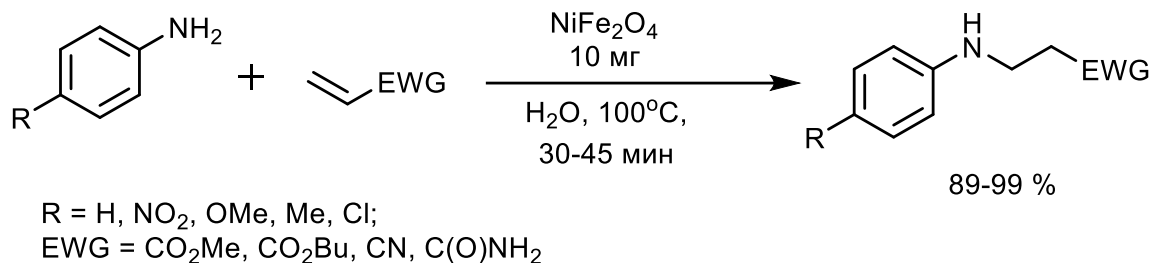
R = H, Cl, Me; R' = H, Me, OMe, Br

Авторы также сравнили действие катализатора, не содержащего наночастицы, и нанокатализатора и нашли, что при использовании последнего скорость реакции намного выше, чем в первом случае. Более того, применение предлагаемого катализатора в подобранных условиях позволяет избежать побочных процессов – полимеризации, образования продукта 1,2-присоединения или бис-аддукта.

Интересное использование магнитных наночастиц как катализаторов нуклеофильного присоединения замещенных анилинов к активированным

алкенам предлагают в работе [53]. Авторам удалось вовлечь *para*-нитроанилин в реакцию с ненасыщенным эфиром и амидом и получить целевые аддукты с высокими выходами (89%) (Схема 1.44).

Схема 1.44.



Дополнительным преимуществом предложенного катализатора является легкость его удаления из реакционной среды: достаточно лишь применить магнит, и наночастицы катализатора можно вовлекать в реакцию вновь. Стоит отметить высокую хемоселективность реакции: ни продуктов бис-присоединения, ни продуктов переамидирования авторы не наблюдали.

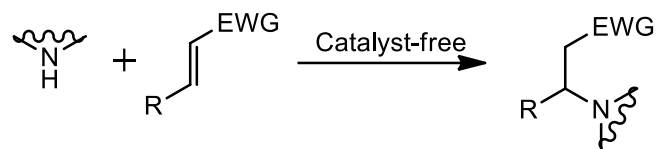
1.2. Ароматические азагетероциклические соединения

1.2.1. Некаталитический вариант сопряженного присоединения по Михаэлю

Как и в случае с (гет)ароматическими аминами, ароматические азагетероциклические соединения являются весьма слабыми *N*-нуклеофилами из-за вовлечения НЭП атома азота в сопряжение с ароматическим циклом. Однако, в некоторых случаях они всё же способны реагировать с акцепторами Михаэля (α,β -ненасыщенными альдегидами, кетонами, карбоновыми кислотами, сложными эфирами, нитрилами и т.п.) без дополнительной химической активации.

В ряде работ описано некаталитическое присоединение замещенных NH-азолов к α,β -ненасыщенным кетонам [54], альдегидам [55, 56], моно- [57] и дикарбоновым кислотам [58], сложным эфирам [57, 59] (Таблица 2).

Таблица 2.



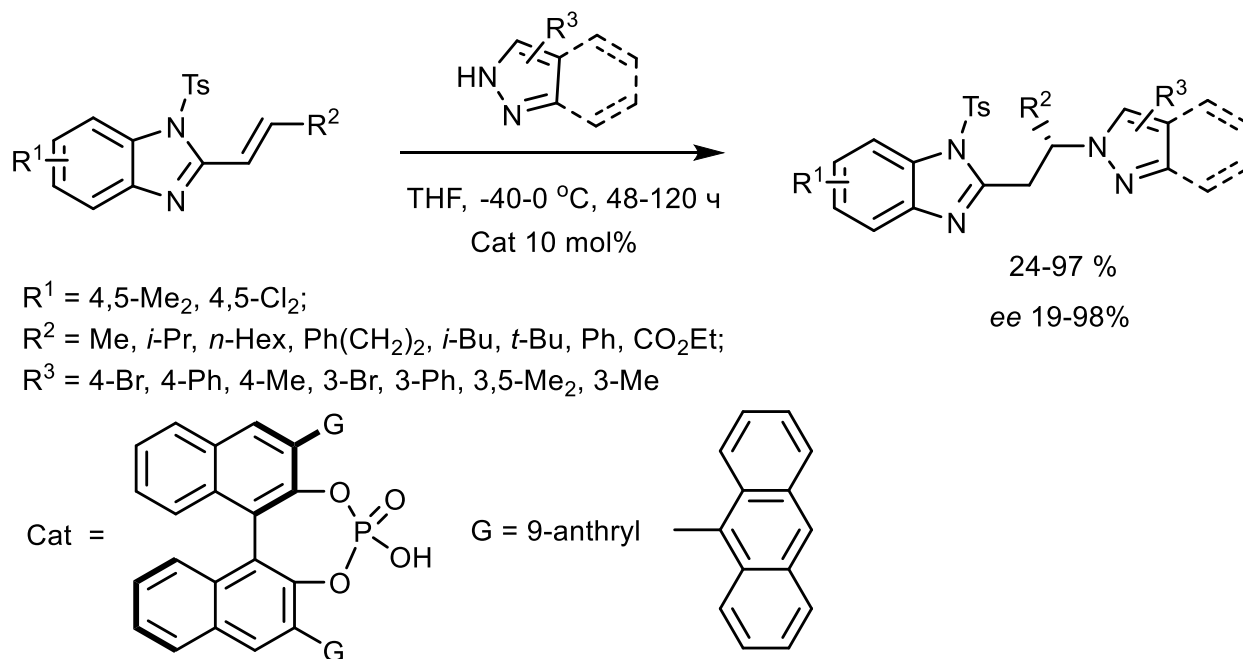
Акцептор Михаэля		Донор Михаэля	Условия реакции			Выход, %	Ссылка
R	EWG		Растворитель	T, °C	t, ч		
H	C(O)Me	Пиразол, 3-метилпиразол, 3,5-диметилпиразол, имидазол, 1,2,4-триазол, 2H-тетразол	-	110	0.5-3	83-97	54
Me	C(O)H	3-Метилпиразол, 5-метилпиразол, 3,5-диметилпиразол	-	85-95	8-16	86-91	55
H	C(O)H	3,5-Диметилпиразол	диоксан	40	24	76	56
Me	CO ₂ H	3-Метилпиразол, 5-метилпиразол, 3,5-диметилпиразол	-	85-90	3	73-77	57
Me	CO ₂ Et					11	
CO ₂ H	CO ₂ H	3-Метилпиразол, 5-метилпиразол, 3,5-диметилпиразол	-	110	2.5	65-96	58

Авторы статьи [55] нашли, что реакция нуклеофильного присоединения пиразола и его производных к бутеналу протекает медленнее, чем к акролеину. Возможно, ввиду менее выраженного электрофильного характера двойной связи из-за донорного эффекта метильной группы и дополнительного стерического затруднения при β -углеродном атоме. В работе [57] отмечено, что в случае с кротоновой кислотой имеет место автокаталитическая реакция. Авторы статьи, решив проверить гипотезу, добавили 5 мольных % аддукта к исходным реагентам в начале реакции и наблюдали увеличение скорости реакции в несколько раз по сравнению со скоростью некаталитического процесса. При использовании этилового эфира кротоновой кислоты присоединение пиразолов протекает уже не так гладко, выход целевого аддукта едва достиг 11%.

1.2.2. Кислотно-основный катализ

Энантиоселективное сопряженное присоединение пиразолов и индазолов к алкенилбензимидазолам легко протекает в присутствии 10 мольных % хиральной фосфорной кислоты [60] (Схема 1.45).

Схема 1.45.



Авторы предполагают, что действие фосфорной кислоты заключается в одновременной активации как электрофильного центра (за счет формирования

водородной связи с иминиевым атомом азота), так и нуклеофильного центра вследствие акцептирования пиразольного протона атомом кислорода фосфатной группы (Рис.1).

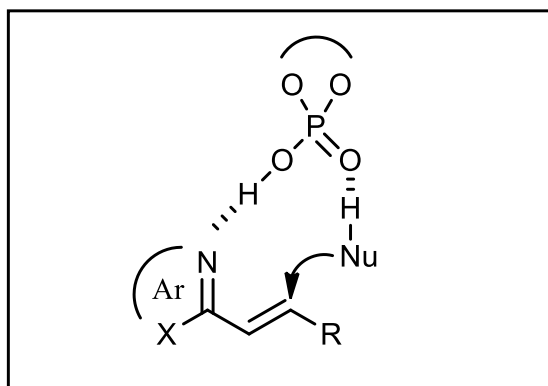
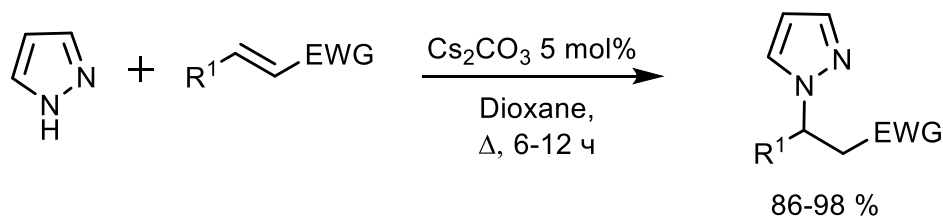


Рис. 1. Активация донора и акцептора Михаэля фосфорной кислотой.

Карбонат цезия отлично зарекомендовал себя в качестве катализатора нуклеофильного присоединения пиразола к халконам, метилакрилату и нитростиролу [61] (Схема 1.46).

Схема 1.46.



R1 = H, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄,
4-O₂NC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄;

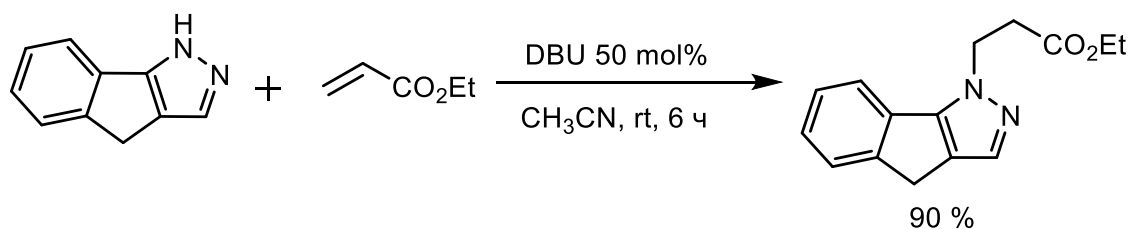
EWG = C(O)Ar, CO₂Me, NO₂;

Ar = H, 4-MeOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄

Основание Бренстеда позволяет получить аза-аддукты Михаэля с высокими выходами. В отсутствие катализатора были замечены лишь следы целевого аддукта.

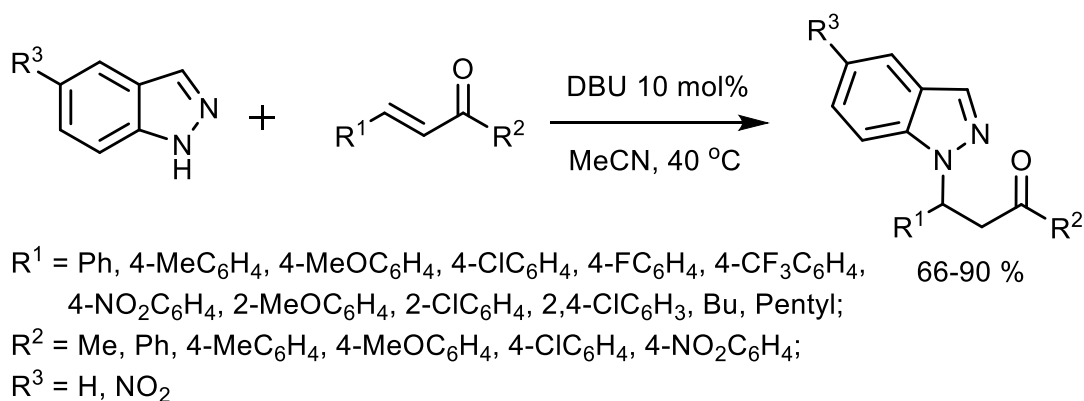
Использовать DBU (1,8-диазацикло[5,4,0]-ундец-7-ен) для катализа реакции нуклеофильного присоединения полициклических пиразолов к этилакрилату предлагают в работе [62] (Схема 1.47).

Схема 1.47.



Эффективное присоединение индазолов к β -замещенным енонам также может легко протекать в присутствии каталитических количеств DBU, давая аза-аддукты с высокими выходами [63] (Схема 1.48).

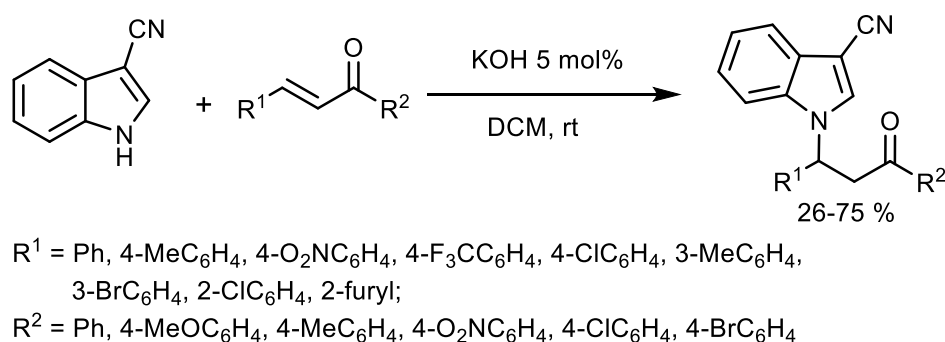
Схема 1.48.



При подборе оптимальных условий реакции авторы использовали карбонаты щелочных металлов, однако в этом случае были замечены только следы аза-аддуктов. К высокому выходу продукта реакции привело лишь использование карбоната цезия. При переходе к органическим основаниям авторами было найдено, что 10 мольных % DBU достаточно для региоселективного присоединения индазолов к енонам. Неудивительно, что авторы отдали предпочтение органическому основанию, таким образом разработав региоселективный способ присоединения индазолов к широкому ряду ненасыщенных кетонов. Авторам также удалось вовлечь в реакцию такой электронодефицитный гетероцикл, как 5-нитроиндазол и получить целевой аддукт с высоким выходом (87%).

Эта же группа авторов, решив расширить ряд нуклеофилов, попыталась вовлечь в реакцию индол, используя те же условия. Но попытка не увенчалась успехом. Возможно, причиной является более низкая N-H кислотность индола ($pK_a = 16.97$) по сравнению с индазолом ($pK_a = 13.86$), что делает первый менее нуклеофильным в выбранных основных условиях. Чтобы повысить NH-кислотность индола, авторы ввели в С3 положение электроноакцепторную группу. Наличие цианогруппы существенно повысило кислотность индола. В результате скрининга органических (DMAP, TMG, DBU) и неорганических (карбонаты натрия, калия, цезия, гидроксиды лития, натрия) оснований были подобраны оптимальные условия реакции: 5 мольных % KOH в дихлорметане при комнатной температуре [64] (Схема 1.49).

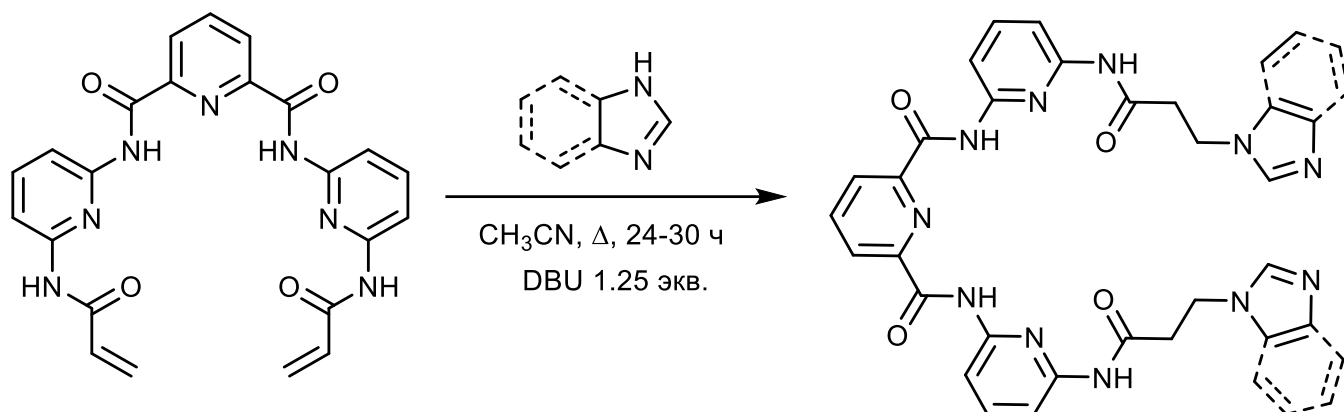
Схема 1.49.



Авторам удалось вовлечь в реакцию широкий ряд халконов, получив β -аминокетоны с умеренными выходами.

Использование органического основания как катализатора сопряженного присоединения позволяет вовлекать в реакцию имидазолы. Имидазол способен вступать в реакцию 1,4-присоединения в присутствии DBU [65]. Авторы используют замещенный акриламид в качестве акцептора Михаэля, получая новые аминокарбонильные производные имидазола (бензимидазола) с неплохими выходами (Схема 1.50).

Схема 1.50.

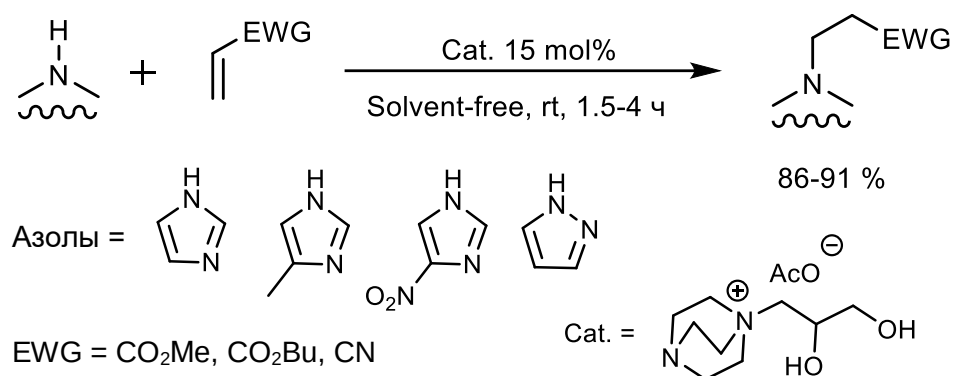


азол = имидазол, бензимидазол

48, 83 %

Ионные жидкости на основе DABCO (1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан) нашли применение в катализе реакции сопряженного присоединения азолов и их производных к активированным алкенам [66] (Схема 1.51).

Схема 1.51.

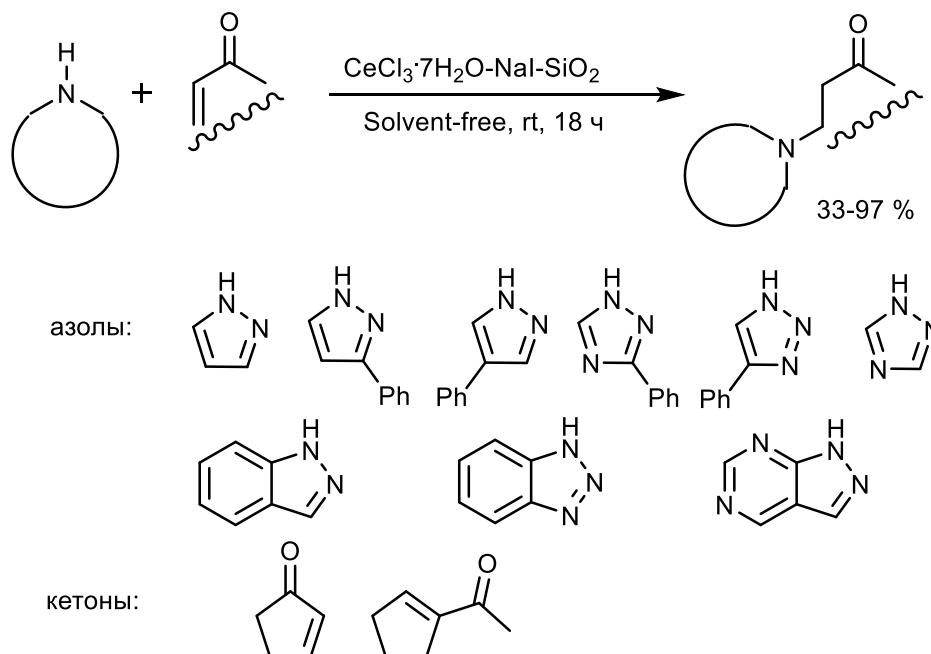


Предложенный авторами механизм двойной активации основан на повышении электрофильности двойной связи за счет активирования карбонильной группы гидроксильными протонами катализатора и увеличении нуклеофильности вторичной аминогруппы за счет акцептирования протона более основным третичным атомом азота. Преимуществами данного катализатора являются его устойчивость, возможность регенерации и повторного использования.

1.2.3. Нуклеофильное присоединение азолов к электронодефицитным олефинам, катализируемое солями переходных металлов

Нуклеофильное присоединение пятичленных ароматических азатетероциклов к ненасыщенным кетонам легко осуществимо в присутствии катализатора на основе хлорида церия [67] (Схема 1.52).

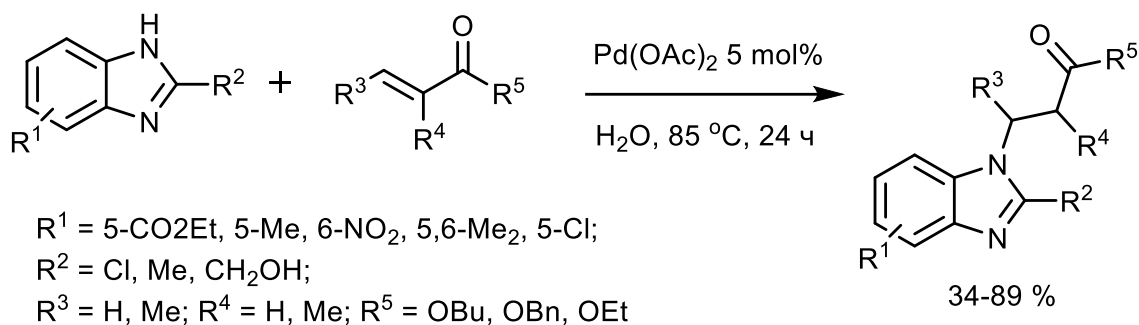
Схема 1.52.



Каталитическим действием обладает вся система, а именно смесь солей, нанесенных на силикагель. Авторы отмечают, что реакция идет региоселективно, продуктов атаки углеродным нуклеофильным центром отмечено не было. Реакция протекает без растворителя и при температуре окружающей среды, приводя к целевым аддуктам с выходами от умеренных до очень высоких.

Экологичный метод синтеза производных бензимидазола предлагают в работе [68]. Впервые было показано, что ацетат палладия эффективно катализирует присоединение производных бензимидазола к непредельным эфирам в водной среде при комнатной температуре (Схема 1.53).

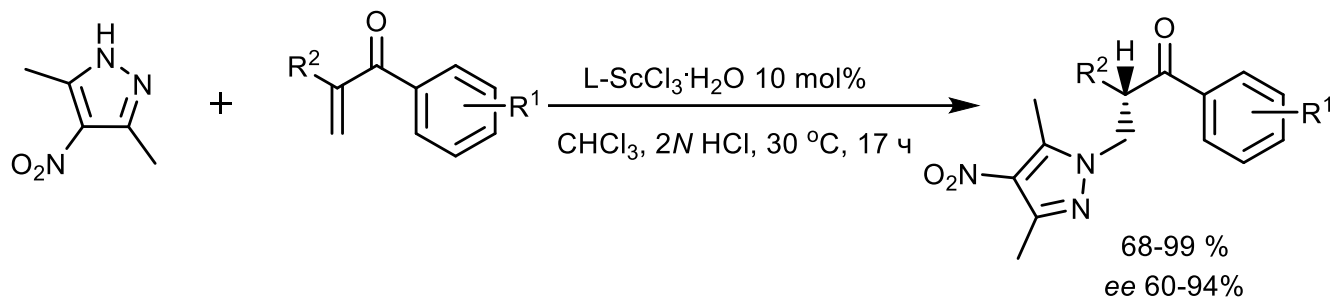
Схема 1.53.



Интересным является факт того, что нуклеофильное присоединение бензимидазола и его производных к акрилатам протекает эффективно и без катализатора, за счет растворителя. Авторы предполагают, что в этом случае вода катализирует реакцию, активируя карбонильную группу путем образования водородной связи. Ионы палладия, выступая в роли кислоты Льюиса, активируют двойную связь электрофила, облегчая нуклеофильную атаку на β -углеродный атом. Но все же авторы столкнулись и с трудностями. При введении метильного заместителя в α - или β -положение при карбонильной группе выход продукта либо существенно снижается, либо реакция не идет совсем. Авторы нашли, что наличие акцепторных заместителей в структуре бензимидазола (нитро-, этоксикарбонильная группа) снижают нуклеофильность донора Михаэля, вследствие чего падает и выход продуктов. Введение же фенильного, хлорметильного или тиольного заместителя в положение C2 пятичленного цикла не приводит к целевым аддуктам совсем.

А вот авторов из Китая уже не смущает наличие заместителя, да еще такого громоздкого как фенильный или нафтильный при α -атоме углерода. Возможно, из-за того, что в качестве акцепторов Михаэля используют более активные (в сравнении с α,β -ненасыщенными эфирами) кетоны, а может из-за более эффективного катализатора на основе солей скандия. Тем не менее, в работе [69] предложен энантиоселективный метод синтеза производных нитропиразола на основе реакции 4-нитропиразолов и α -замещенных винилкетон (Схема 1.54).

Схема 1.54.



$R^1 = \text{H}, 4\text{-F}, 4\text{-Cl}, 4\text{-Br}, 4\text{-Me}, 4\text{-OMe};$

$R^2 = \text{Ph}, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-PhC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-naphthyl}, 3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{Me}$

1.3. Другие слабые нуклеофилы

В этой главе будут приведены примеры вовлечения в аза-реакцию Михаэля таких слабых нуклеофилов, как ациклические и циклические амиды (лактамы), имидазы, гидразиды, пуриновые основания.

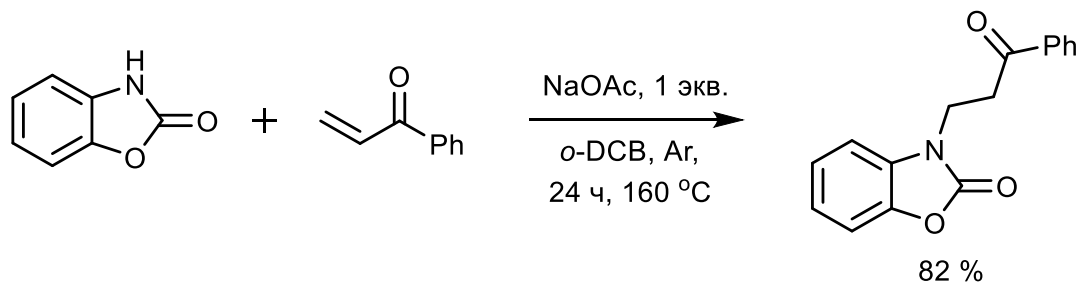
Некаталитический вариант присоединения (дигидро)имидазолтионов к метилакрилату описан в работе [70]. Реакция протекает при кипячении в ДМФА, в котором нуклеофил находится преимущественно в форме тиона, приводя к целевым аддуктам с умеренными выходами. Использование избытка (6 или 11 мольных экв.) метилакрилата не приводит к сколько-нибудь заметному увеличению выхода продукта реакции (Схема 1.55).

Схема 1.55.



Синтез β -аминокетонов, содержащих оксазолидиноновый фрагмент, описан в работе [71] (Схема 1.56).

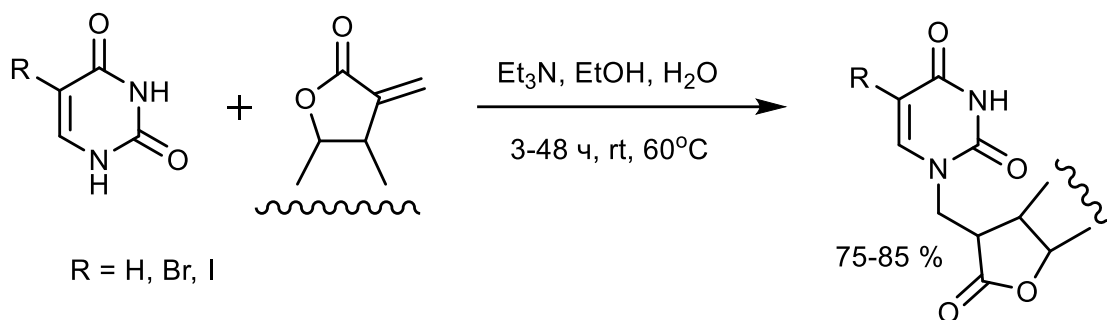
Схема 1.56.



Авторы используют эквимольное количество ацетата натрия как основания Бренстеда для активации нуклеофила.

Присоединение урацила и его производных к изоалантолактону протекает легко в водном этаноле в присутствии триэтиламина [72] (Схема 1.57).

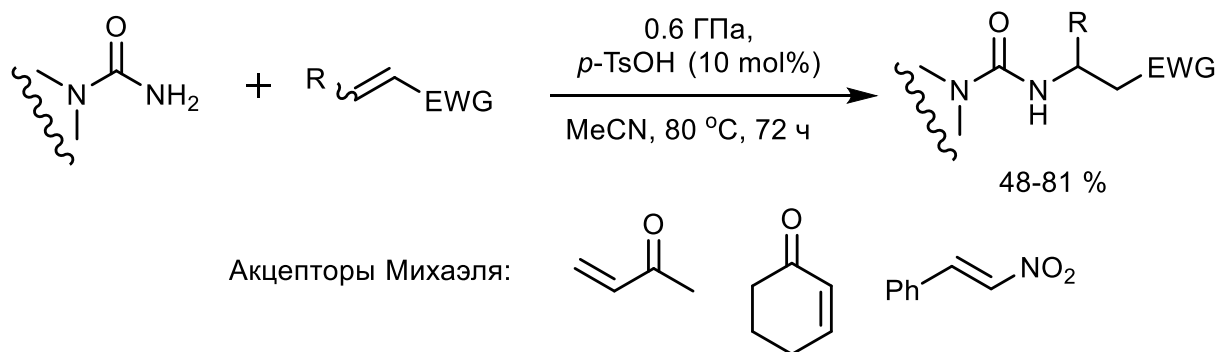
Схема 1.57.



Авторы отмечают, что реакция протекает хемоселективно, образования других продуктов реакции даже в следовых количествах не наблюдалось.

Применение высокого давления в сочетании с кислотой Бренстеда (*n*-толуолсульфокислота) для реакции присоединения *N*-карбамоилцитизина (природный алкалоид) к акцепторам Михаэля (циклические/ациклические кетоны, нитrostирол) предлагают авторы работы [73] (Схема 1.58).

Схема 1.58.



Авторы отмечают, что это первый случай проведения реакции присоединения с участием карбамоилцитизина в гипербарических условиях.

1.4. Заключение

Анализ литературных данных показал, что в настоящее время разработка методов синтеза производных β -аминокарбоновых кислот, содержащих аза-ароматический фрагмент, находится в центре внимания химиков-органиков. В литературе приведены примеры некаталитического взаимодействия ариламинов с акцепторами Михаэля, но в этом случае последний должен содержать достаточно мощную акцепторную группу. При этом примеры ограничены лишь терминальными электронодефицитными алкенами. Если же в качестве электрофилов используются олефины с интернальной двойной связью, то процессы требуют дополнительной активации (катализ переходными металлами, кислотами или основаниями Льюиса/Бренстеда, органокатализ, жесткие условия: ультразвук, микроволновое облучение, высокие температуры). Присутствие в молекулах донора или акцептора Михаэля стерически затруднённого реакционного центра существенно ограничивает использование многих вышеописанных каталитических систем. Таким образом, разработка новых методов синтеза β -аминокарбонильных соединений на основе реакции сопряженного присоединения малореакционноспособных аминов к интернальным акцепторам Михаэля, представляет собой актуальную задачу.

ГЛАВА 2. АРОМАТИЧЕСКИЕ АМИНЫ В АЗА-РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ (обсуждение результатов)

2.1. Двойная физико-химическая активация аза-реакции Михаэля

Анализ литературы показал, что ароматические амины как слабые нуклеофилы являются достаточно инертными по отношению к акцепторам Михаэля (особенно с интернальной связью $C=C$). Очевидно, что для успешного вовлечения ароматических аминов в реакцию сопряжённого нуклеофильного присоединения должно быть выполнено одно из двух условий. Первое связано с присутствием в молекуле исходного субстрата активного электрофильного центра, что достигается введением к двойной связи сильной электроноакцепторной группы. Второе основано на использовании мощных промоторов (или катализаторов), обеспечивающих дополнительную химическую или физическую активацию реакционных центров реагентов. Действительно, в литературе редко встречаются примеры некаталитического варианта аза-реакции Михаэля с участием ариламинов. Если эта реакция и происходит, то, как правило, лишь с акцепторами Михаэля, содержащими терминальную двойную связь. Присоединение ароматических аминов к α,β - или тем более к β,β -дизамещённым электронодефицитным алкенам протекает медленно и исключительно в каталитических условиях [8, 15,16].

Низкая реакционная способность донора или акцептора Михаэля может быть вызвана либо слабой нуклеофильностью амина, либо стерической затруднённостью электрофильного центра субстрата или нуклеофильного центра амина. В диссертационной работе мы попытались найти решение обеих проблем. Первая часть работы посвящена разработке эффективного метода вовлечения в аза-реакцию Михаэля первичных и вторичных ароматических аминов. Причём в качестве субстратов были использованы как терминальные, так и β -моно- и α,β - или β,β -дизамещённые производные акриловой кислоты. Во второй части диссертации обсуждаются результаты введения в реакцию сопряжённого

нуклеофильного присоединения 1-аминоадамантана – нуклеофила, имеющего стерически затруднённый нуклеофильный центр.

Хорошо известно, что нуклеофильность ароматических аминов сильно зависит от природы растворителя, существенно возрастая в воде. Так, по данным [74], реакционная способность анилина в воде в два раза выше, чем в ацетонитриле, и становится сравнимой с нуклеофильностью бензиламина.

Известно также, что сопряженное присоединение аминов к электронодефицитным алкенам предпочтительно протекает в протонных растворителях. По шкале полярности растворителей, предложенной Райхардтом, верхние строчки как раз и занимают такие сильнополярные растворители, как вода и фторсодержащие спирты – 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол (HFIP) и 2,2,2-трифторэтанол (TFE) (см. $E_T(30)$ Таблица 3, строки 8,10) [75]. Эмпирические параметры полярности этих растворителей довольно близки: $E_T(30)$ HFIP в 1.09 раза больше аналогичного параметра для TFE. Однако существуют значительные различия в их протонодонорной и протоноакцепторной способности, то есть в склонности к образованию водородной связи: α и β для HFIP больше аналогичных параметров для TFE в 1.3 и 1.4 раза, соответственно (Таблица 3, строки 8-10). Кроме того, высокополярные протонные растворители оказывают положительное влияние на нуклеофильность ароматических аминов, представляющих собой более слабые нуклеофилы, чем алифатические, для которых протонные растворители являются достаточно кислыми и протонируют алифатический атом азота [74, 76-78].

Так, авторы работы [76] успешно осуществили присоединение ароматических аминов к еноатам, используя HFIP, TFE или воду в качестве растворителя. Никакие дополнительные промоторы или катализаторы при этом не требовались. Следует, правда, заметить, что ряд акцепторов Михаэля был ограничен высокореакционноспособными электронодефицитными алкенами, содержащими терминальную двойную связь.

Таким образом, проблема вовлечения в аза-реакцию Михаэля слабых нуклеофилов (ароматических аминов) *a priori* могла быть решена путём использования фторированных спиртов в качестве растворителей.

Вторую проблему – преодоление стерических факторов, затрудняющих протекание реакции, эффективно решает применение высокого давления [79-81]. Еще в 1986 году научный тандем Д'Анджело и Маддалуно предложил использовать гипербарические условия для проведения сопряженного присоединения первичных алифатических аминов к кротоатам [82].

Проведение реакций при высоком давлении особенно эффективно тогда, когда используются пространственно затрудненные и/или термически неустойчивые реагенты. В большинстве случаев этот подход действительно позволил решить проблемы, связанные, прежде всего, с пространственными особенностями строения реагентов.

Использование высокого давления основано на теории активированного комплекса: в этом случае во внимание принимается так называемый объём активации $\Delta V^\ddagger$. В первом приближении эту величину можно рассматривать как разность объёмов исходного и переходного состояний:

$$\Delta V^\ddagger = V^\ddagger - V_0$$

Математическим выражением, связывающим скорость реакции и примененное к системе давление, служит уравнение Эванса-Поляни.

$$\left(\frac{d \ln k}{d P} \right)_T = - \frac{\Delta V^\ddagger}{RT}$$

Это уравнение показывает, что константа скорости реакции зависит от функции $\Delta V^\ddagger$ и прямо пропорциональна отрицательной разности объёма активации. Иными словами, чем выше $\Delta V^\ddagger$ (по абсолютной величине), тем предпочтительнее протекание реакции в гипербарических условиях.

$$\ln k = - \frac{\Delta V^\ddagger}{RT} \cdot P$$

Следовательно, применение высокого давления целесообразно только в том случае, если реакция характеризуется отрицательными значениями $\Delta V^\ddagger$. Именно к таким процессам и относятся реакции сопряжённого нуклеофильного присоединения.

В литературе известны случаи использования высокого давления как промотора реакции сопряженного присоединения, позволяющего вовлечь в эту реакцию такие нуклеофилы, как алифатические амины, имидазол, карбаматы, азиды [83, 84]. Известные примеры использования ариламинов и акцепторов Михаэля, содержащих алкильные или арильные заместители при β -углеродном атоме, предусматривают непременно использование катализатора.

2.1.1. Присоединение первичных и вторичных ариламинов к производным акриловой кислоты

В качестве модельной реакции с участием как слабого нуклеофила, так и электронодефицитного алкена, имеющего стерически затруднённый электрофильный центр, была выбрана реакция *N*-метиланилина с метилкротонатом. Прежде всего, мы изучили влияние растворителя на степень протекания реакции, которую определяли по конверсии исходного амина (Таблица 3). Реакцию проводили с 1 ммоль амина и 2 ммоль еноата в соответствующем растворителе (0.5 – 1.5 мл) при комнатной температуре.

Как и следовало ожидать, в апротонных растворителях (DCM, THF, MeCN) реакция не идет, были выделены исходные реагенты (Таблица 3, строки 1-3). Попытки использовать изопропиловый спирт, метанол и этанол также оказались безуспешными (Таблица 3, строки 4-6). Хотя, конечно, уже отсюда видна зависимость конверсии амина от pK_a и протонодонорной способности растворителя α (увеличение в ряду *i*-PrOH – EtOH – MeOH способствует увеличению конверсии в том же ряду от 0 до 12%), хотя сама степень конверсии и невысока. Это побудило нас использовать более кислые и более полярные растворители. При проведении реакции в трихлорэтаноле (TCE) или

трифторэтаноле (TFE) конверсия исходного эфира составила 40% и 55%, соответственно (Таблица 3, строки 7-8).

Таблица 3.

CN(C)c1ccccc1 (1a) + CC=CC(=O)OC (2a) → CC(C)CC(=O)OCN(C)c1ccccc1 (3a)

№	Растворитель	$E_T(30)^a$	pK_a^b	α^a	β^a	Р (кбар)	Время (ч)	Конверсия (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	40.7		0.10	0.00	10	24	0
2	THF	37.4		0.00	0.58	10	24	0
3	MeCN	45.6		0.23	0.37	10	24	0
4	<i>i</i> -PrOH	48.4	16.5	0.53	0.68	10	24	0
5 ^d	EtOH	51.8	15.9	0.75	0.62	10	24	9
6	MeOH	55.4	15.5	1.00	0.54	10	24	12
7	TCE	54.1	12.2	0.92	0.20	10	24	40
8	TFE	59.8	12.5	1.36	0.23	10	24	55
9	H ₂ O	63.1	15.7	1.54	0.37	5	24	0
10	HFIP	65.3	9.3	1.86	0.16	5	24	73
11	HFIP					10	24	90
12 ^e	HFIP					14	17	100
13 ^f	HFIP/DCM					10	24	20
14	HFIP					0.5	24	8
15 ^g	HFIP					1·10 ⁻³	17	18

^a Физико-химические значения (при атмосферном давлении) приведены из работ [85-87]. ^b Значения в H₂O. ^c Конверсия рассчитана на основе спектра ¹H ЯМР; только аза-аддукт был получен. ^d Реакция проведена с этил кротонатом. ^e Выход продукта 81%. ^f HFIP/DCM = 1 : 1 (V/V). ^g Реакция проводилась при температуре 58°C.

Как и следовало ожидать, в апротонных растворителях (DCM, THF, MeCN) реакция не идет, были выделены исходные реагенты (Таблица 3, строки 1-3). Попытки использовать изопропиловый спирт, метанол и этанол также оказались безуспешными (Таблица 3, строки 4-6). Хотя, конечно, уже отсюда видна зависимость конверсии амина от pK_a и протонодонорной способности растворителя α (увеличение в ряду $i\text{-PrOH} - \text{EtOH} - \text{MeOH}$ способствует увеличению конверсии в том же ряду от 0 до 12%), хотя сама степень конверсии и невысока. Это побудило нас использовать более кислые и более полярные растворители. При проведении реакции в трихлорэтаноле (TCE) или трифторэтаноле (TFE) конверсия исходного эфира составила 40% и 55%, соответственно (Таблица 3, строки 7-8).

К сожалению, использование воды в качестве растворителя ограничивалось низкой растворимостью в ней исходных реагентов. Стоит сделать уточнение, что при увеличении давления температура замерзания растворителя увеличивается. В случае с водой известно, что при комнатной температуре вода замерзает уже при 5-6 кбар, поэтому более высокое давление мы не могли использовать. Одним из ограничений использования высокого давления является отсутствие возможности перемешивания реакционной массы, что, учитывая низкую растворимость реагентов в воде, безусловно, повлияло на результат эксперимента (Таблица 3, строка 9).

Наилучшие результаты конверсии исходного амина были достигнуты в HFIP при высоком давлении: 73% при 5 кбар и 90% при 10 кбар (Таблица 3, строки 10-11). Также стоит заметить, что нами была предпринята попытка использовать HFIP и как со-растворитель, но в этом случае конверсия составила лишь 20%. (Таблица 3, строка 13) Полная конверсия была достигнута при 14 кбар за 17 часов, и целевой аддукт был препаративно выделен с выходом 81%. (Таблица 3, строка 12).

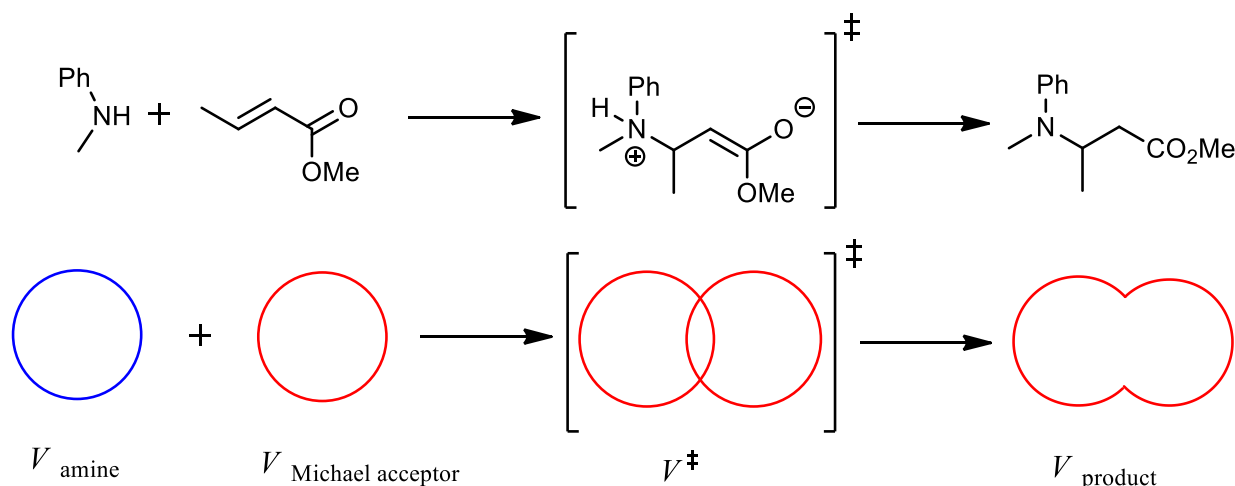
При поиске оптимальных условий реакции мы также варьировали соотношение амин: акцептор Михаэля. И нашли, что за оптимальное время (~17 часов) полная конверсия амина достигается при двукратном избытке эфира.

Это позволяло получать смеси, содержащие наряду с аддуктом только непрореагировавший еноат и растворитель. В этом случае из-за отсутствия дополнительного промоутера или катализатора чистый продукт реакции мог быть выделен простой отгонкой летучих реагентов ($T_{\text{кип}}$ метилкротоната 120°C) и растворителя ($T_{\text{кип}}$ HFIP = 58°C), которые к тому же могли быть повторно использованы.

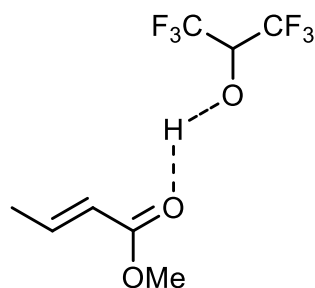
Чтобы подчеркнуть важную роль одновременного использования HFIP и высокого давления, мы решили провести два эксперимента: первый при 0.5 кбар и при комнатной температуре; второй – при кипячении при атмосферном давлении. Было найдено, что конверсии в обоих случаях оказались достаточно низкими: 8% при повышенном давлении и 18 % при длительном кипячении (Таблица 3, строки 14-15). Эти эксперименты подчеркнули ключевую роль именно комбинации HFIP и высокого давления. Очень важно, что в отличие от других спиртов (этанол, изопропанол, трифторэтанол) в случае с HFIP не наблюдается переэтерификации еноата или аминоэфира.

Эффект растворителя основан на активации акцептора Михаэля за счет образования водородной связи между атомом кислорода карбонильной группы и гидроксильным протоном спирта. Тем самым увеличивается электрофильный характер β -углеродного атома и облегчается нуклеофильная атака амином. Высокополярные растворители, как известно, способствуют стабилизации цвиттер-ионного переходного состояния (Схема 2.1).

Далее мы решили применить найденные оптимальные условия (HFIP, $P \geq 10$ кбар, комнатная температура, 17ч) к ряду анилинов и акцепторов Михаэля (эфиры и нитрилы), имеющих заместители в α - или β -положениях.



Влияние высокого давления

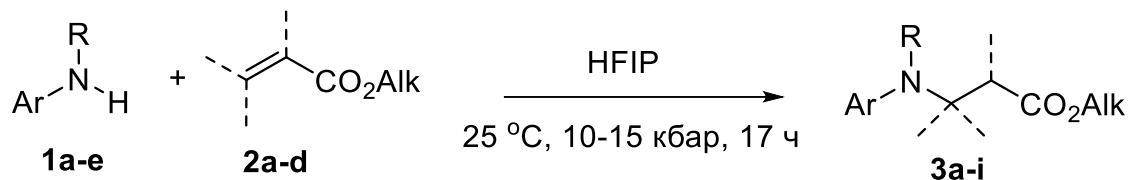


Влияние растворителя

Если незамещенный анилин **1c** присоединяется к кротолату **2a** (Таблица 4, строка 3) количественно, то его 4-хлорзамещенный аналог **1d**, являясь менее нуклеофильным, вступает в реакцию менее охотно, давая аддукт **3d** лишь с выходом 53% (Таблица 4, строка 4). Такой разветвленный амин, как 2,6-ксилидин (2,6-диметиланилин), реагирует легко с метилкротонатом – выход аддукта в этом случае достигает 73% (Таблица 4, строка 5). Реакция этил 4,4,4-трифторкротоната **2b** с анилином протекает достаточно гладко, приводя к аддукту **3f** с выходом 45% (Таблица 4, строка 6). Как уже отмечалось в обзоре литературы, 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 **2с**, который достаточно активно присоединяет анилин, давая аддукт, содержащий четвертичный азауглеродный центр (Таблица 4, строка 7).

Таблица 4.



№	Давление, кбар	Продукт реакции	Выход, % ^a
1	14		3a 81
2	14		3b 90
3	10		3c 100
4	14		3d 53
5	10		3e 73
6 ^b	15		3f 45
7	10		3g 54
8	14		3h 40
9 ^c	15		3i 9

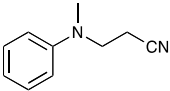
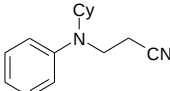
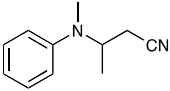
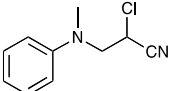
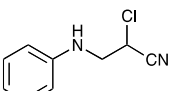
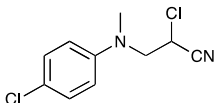
Условия реакции: **1** (1 ммоль), **2** (2 ммоль) в HFIP (0.5-1.5 мл) при 25°C под давлением.

^a Выход продукта реакции. ^b Время реакции 24ч. ^c Конверсия эфира согласно спектру ¹H ЯМР составила 20%.

Известно, что α -алкилзамещенные акрилаты являются малореакционноспособными электрофилами в реакции Михаэля. Это явление можно объяснить положительным индуктивным эффектом алкильной группы и явлением гиперконъюгации метильного заместителя (если именно метильная группа находится в альфа-положении), что дополнительно снижает электрофильный характер β -углеродного атома [88, 89]. И, действительно, в реакцию с анилином и *N*-метиланилином α -метилакрилат **2d** вступает весьма неохотно, давая β -аминоэфиры с невысокими выходами: 40% и 9%, соответственно (Таблица 4, строки 8-9).

Далее мы переключили наше внимание на α,β -ненасыщенные нитрилы. (Таблица 5, строки 1-6).

Таблица 5.

$ \begin{array}{ccc} \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{Ar}-\text{N}-\text{H} \\ \mathbf{1a,b,f} \end{array} & + & \begin{array}{c} \text{---} \\ \\ \text{---}=\text{C}-\text{CN} \\ \\ \text{---} \\ \mathbf{2e-g} \end{array} \\ & & \xrightarrow[25^\circ\text{C, 14 кбар, 17 ч}]{\text{HFIP}} \\ & & \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{Ar}-\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{CN} \\ \quad \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \mathbf{3j-o} \end{array} \end{array} $			
№	Продукт реакции		Выход, %
1		3j	100
2		3k	99
3		3l	81
4		3m	65
5		3n	86
6		3o	83

Реакция *N*-метиланилина **1a** и *N*-циклогексиланилина **1f** с незамещенным акрилонитрилом **2e** протекает легко, давая аддукты Михаэля с количественным выходом (Таблица 5, строки 1-2). Кротонитрил **2f** также показал себя отличным акцептором Михаэля в реакции с *N*-метиланилином, приведя к целевому продукту **3l** с высоким выходом (81%) (Таблица 5, строка 3). Наконец, α -хлоракрилонитрил **2g** селективно реагирует с первичными и вторичными анилинами, давая исключительно моно-аддукты **3m-o** с хорошим выходом (Таблица 5, строки 4-6).

Одним из преимуществ предложенной нами методики является лёгкость выделения целевого продукта реакции: в случае, когда конверсия достигала значений, близких к количественным, целевой аддукт выделялся в чистом виде после отгонки легкокипящего растворителя и избытка еноата или акрилонитрила в вакууме и часто не нуждался в дальнейшей очистке. В то же время, большинство известных методик получения β -аминоеноатов и β -аминитрилов предусматривают стадию гидролиза или экстракцию органическими растворителями, что приводит к снижению выхода и увеличению отходов [90].

Таким образом, мы показали, что сопряженное присоединение первичных и вторичных анилинов к акцепторам Михаэля, где один или оба реагента содержат стерически затрудненный реакционный центр, легко протекает при использовании комбинации HFIP и высокого давления. Это позволяет вовлечь в реакцию даже стерически затруднённые электрофилы, например, β,β -диметилакрилаты.

2.2. Сопряженное присоединение функционально замещенных анилинов к активированным алкенам. Эффект растворителя

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

2.2.1. Сопряженное присоединение к терминальным алкенам

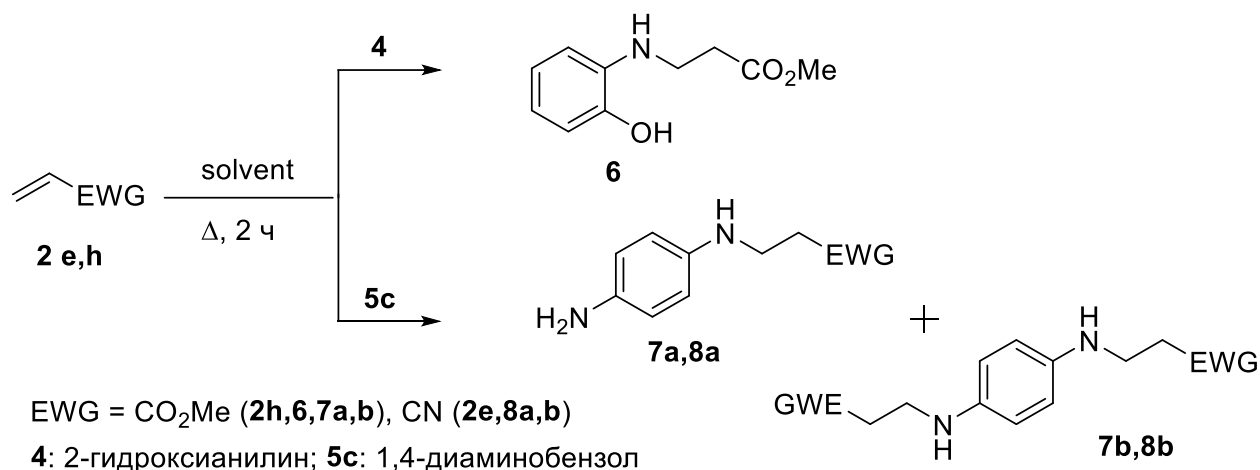
Пытаясь ответить на эти вопросы, мы изучили реакции 2-гидроксианилина и 1,4-диаминобензола с терминальными электронодефицитными алкенами (метилакрилат **2h** и акрилонитрил **2e**) как во фторированных, так и в нефторсодержащих растворителях при атмосферном давлении. Обнаружено, что метилакрилат **2h** вступает в реакцию с 2-гидроксианилином **4** достаточно медленно, конверсия составила 20-40% (Таблица 6, строки 1-4). При этом увеличение полярности растворителя благоприятствовало увеличению конверсии исходного эфира.

Реакции с участием 1,4-диаминобензола **5c** протекают значительно быстрее: в случае эфиров конверсия близка к количественной и слабо зависит от используемого растворителя. Следует отметить, что в реакции с 1,4-диаминобензолом были получены как моно- так и бис-аддукты в различных соотношениях (Таблица 6, строки 5-8).

В отличие от эфира акриловой кислоты, природа растворителя оказывает существенное влияние на присоединение *пара*-фенилендиамин к акрилонитрилу. Лучшие результаты были получены в метаноле, в то время как в гексафторизопропанолe конверсия едва достигала 17%.

Сложное влияние природы растворителя на эффективность присоединения замещенных анилинов к производным акриловой кислоты можно объяснить высокой электрофильностью олефинового углерода акрилата или акрилонитрила по сравнению с его β -метилзамещенным аналогом.

Таблица 6.



№	Акцептор	Амин	Продукты	Растворитель (Конверсия, %) ^a
1	2h	4	6	MeOH (20)
2				TFE (30)
3				HFIP (40)
4				THF (0)
5	2h	5c	7a + 7b	MeOH (70)
6				TFE (90)
7				HFIP (95)
8				THF (0)
9	2e	5c	8a + 8b	MeOH (70)
10				TFE (40)
11				HFIP (17)
12				THF (0)

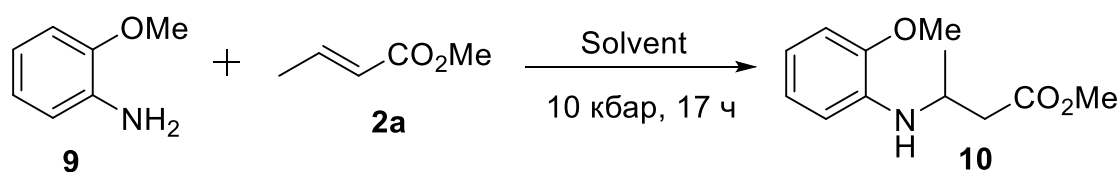
^a Конверсия акцептора рассчитана на основе спектра ¹H ЯМР с использованием толуола как внутреннего стандарта.

2.2.2. Нуклеофильное присоединение к метилкротонату

Пытаясь понять роль природы растворителя в аза-реакции Михаэля с участием слабых нуклеофилов, мы изучили возможность использования иных протонных растворителей и добавок в реакции сопряженного присоединения анилинов. Так как фенол и HFIP имеют близкие значения pK_a (10.0 для PhOH vs 9.3 для HFIP), можно предположить, что оба растворителя будут иметь похожее

влияние на протекание процесса. Чтобы проверить это предположение, мы исследовали реакцию метилкротоната **2a** с 2-анизидином **9** 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. Стоит отметить, что при проведении реакции метилкротоната с ариламинами использование высокого давления является необходимым условием, иначе реакция не идет, либо конверсия не превышает 20%. Как и ожидалось, более кислый фторированный спирт благоприятствует сопряженному присоединению анизидина (45%), в то время как в метаноле реакция не идет совсем (Таблица 7, строки 1-2). Интересно, что использование даже одного эквивалента фенола в метаноле сдвигает процесс с мертвой точки, и конверсия эфира достигает уже 19% (Таблица 7, строка 3).

Таблица 7.



№	Растворитель	Добавка	Конверсия, % ^a
1	HFIP	-	45
2	MeOH	-	0
3	MeOH	PhOH (1 экв.)	19
4	MeOH	PhOH (3 экв.)	84

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

Таким образом, использование другого источника кислого протона (фенол) вместо HFIP повышает эффективность реакции в аналогичных условиях (84% vs 45%) (Таблица 7, строка 4). Для подтверждения способности фенола активировать акцептор Михаэля, мы записали ИК спектр эфира **2a** в присутствии HFIP и PhOH. Снижение частоты валентных колебаний карбонильной группы ν (C=O) на 15 см⁻¹ в обоих случаях свидетельствует об образовании водородной связи между

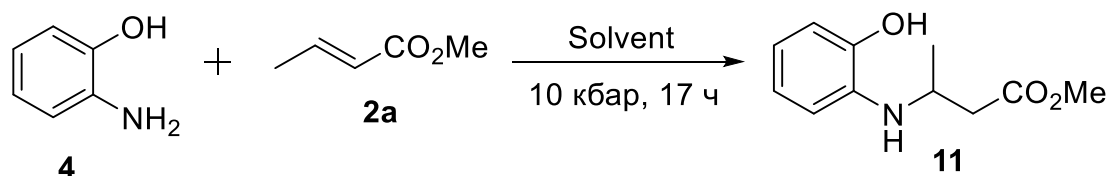
карбонильным атомом кислорода и гидроксильным протоном HFIP или PhOH (работа выполнена совместно с к.ф.-м.н. Н. Н. Чипаниной).

Интересно было посмотреть, как поведут себя в реакциях с акцепторами Михаэля анилина, содержащие дополнительную протонодонорную группу (-NH₂, -OH)? Необходимо ли в этом случае использовать фенол (или иной хороший протонодонор) в качестве со-растворителя? Иными словами, если в молекуле анилина уже присутствует дополнительная функциональная группа, например, та же гидроксигруппа, потребуется ли в этом случае использовать HFIP как растворитель для сопряженного нуклеофильного присоединения? Чтобы ответить на этот вопрос, мы решили изучить реакции метилкротоната **2a** с анилинами, содержащими amino-, гидрокси- и сульфгидильную группы.

Сначала мы изучили взаимодействие 2-гидроксианилина **4** с метилкротонатом **2a** в оптимальных условиях (комнатная температура, давление 10 кбар) (Таблица 8).

В отличие от незамещенного анилина, присоединяющегося к метилкротонату почти количественно в HFIP, для 2-гидроксианилина **4** (в 10 раз менее кислого, чем HFIP), лучшим растворителем оказался метанол: конверсия метилкротоната в этом случае составила 25%, тогда как в HFIP она не превысила и 10%.

Таблица 8.

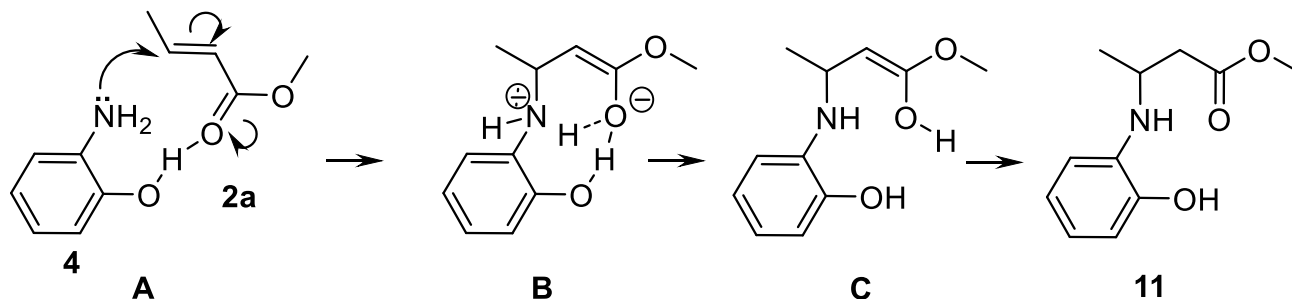


№	Растворитель	Конверсия, % ^a
1	HFIP	10
2	MeOH	25

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

Квантово-химические расчеты показали, что 2-гидроксианилин **4** играет роль промотора и слабого нуклеофила (работа выполнена совместно с к.х.н. Е. В. Кондрашовым) (Схема 2.2).

Схема 2.2.



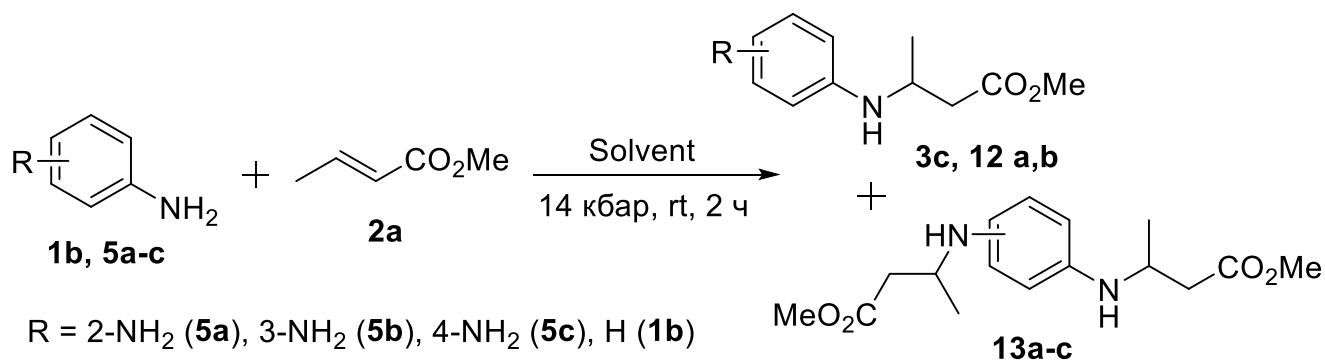
Так, в соответствии с DFT расчетами в газовой фазе (B3LYP/6-311+G**), комплекс **A** содержит сильную межмолекулярную водородную связь между гидроксильным протоном аминофенола и карбонильным атомом кислорода (расстояние $\text{OH} \cdots \text{O}=\text{C}$ составляет $1.823 \text{ \AA}$, $E_{\text{обр.}} = 7.2$ 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 $\text{ArOH} \cdots \text{O}=\text{C}$ ($d_{\text{H} \cdots \text{O}} = 1.667 \text{ \AA}$). Энергия активации стадии присоединения амина к двойной связи составляет 29.7 ккал/моль для 2-гидроксианилина **4**, в то время как для 2-анилидина **9** это значение выше – 32.1 ккал/моль из-за отсутствия гидроксильной группы, способной активировать карбонильную функцию акцептора Михаэля.

Принимая во внимание полученные результаты, мы решили изучить реакцию метилкротоната **2a** с анилинами **5a-c**, содержащими вторую аминогруппу. Реакции проводились как во фторированном спирте гексафторизопропанол, так и в метаноле, при комнатной температуре в гипербарических условиях. Стоит отметить, что, опираясь на результаты, рассмотренные в главе 2.1, высокое давление является необходимым условием для проведения реакции. Так, после кипячения смеси метилкротоната **2a** и

1,2-диаминобензола **5a** в метаноле в течение 17 часов при атмосферном давлении, были выделены только исходные реагенты.

К нашему удивлению, введение в *орто*-положение второй аминогруппы принципиально изменяет зависимость результата реакции от природы растворителя. Как и в ряду монозамещённых анилинов, взаимодействию исходных реагентов благоприятствуют протонные растворители: в THF реакция не протекает совсем. Однако, в отличие от монозамещённых анилинов, наилучшие результаты были получены при проведении реакции в метаноле, тогда как в HFIP конверсия не превышала 10%. Аналогичные закономерности наблюдались и в ряду *пара*- и *мета*-замещённых диаминобензолов (Таблица 9, строки 1-8).

Таблица 9.



№	Анилин	Растворитель	Конверсия, % ^a	Продукт 12 (выход %)	Продукт 13 (выход %)
1	5a	MeOH	90	12a (65)	13a (10)
2	5a	HFIP	20		
4	5b	MeOH	60	12b (25)	13b (25)
6	5b	HFIP	25		
7	5c	MeOH	95	—	13c (72)
8	5c	HFIP	10		
9	1b	MeOH	12		
10	1b	HFIP	100	3c	—

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

Полученные результаты привели нас к выводу, что кислотности аминогруппы диаминобензола достаточно для активации акцептора Михаэля. Но стоит также добавить, что мы вводим заместитель с положительным мезомерным эффектом, что, в свою очередь, повышает нуклеофильность ариламина. Становясь более основными, они не требуют дополнительной активации субстрата, а высокополярные протонные растворители оказывают на них дезактивирующее влияние. Для подтверждения нашего заключения, мы провели эксперимент с избытком анилина **1b** (Таблица 10).

Действительно, при взаимодействии метилкротоната **2a** с 4-х кратным избытком анилина **1b** (вместо 0.5 эквивалента, используемого ранее – см. главу 2.1.1) в метаноле (вместо HFIP) наблюдалась высокая конверсия эфира (Таблица 10, строка 7).

Таблица 10.

PhNH_2 (**1b**) + $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (**2a**) $\xrightarrow[\text{hp, rt}]{\text{Solvent}}$ $\text{PhNHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (**3c**)

№	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

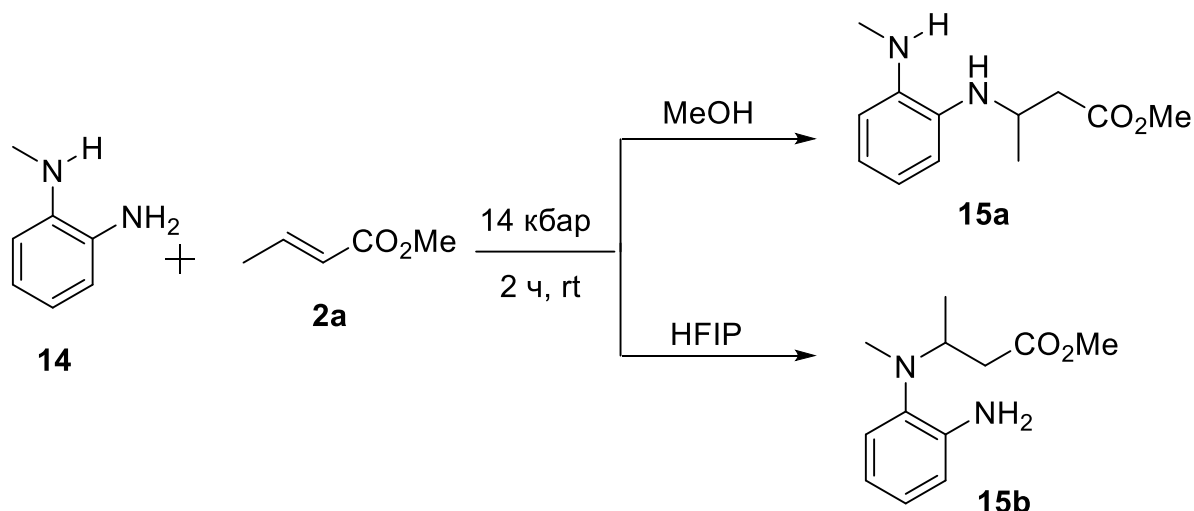
^a Конверсия эфира рассчитана на основе спектра ¹H ЯМР реакционной смеси с использованием толуола как внутреннего стандарта.

Таким образом, впервые показано, что сопряжённое нуклеофильное присоединение ароматических аминов следует рассматривать как процесс автопрототирования, в котором функциональнозамещённые анилины выступают одновременно в роли нуклеофила и катализатора (прототора). Показали, что в отличие от незамещённых анилинов, ариламины, содержащие OH или NH₂ группы, являются хорошими донорами водородной связи и не требуют использования дорогостоящих фторированных спиртов как растворителей, и реакции превосходно протекают в метаноле.

2.2.3. Сопряжённое присоединение N-метиламиноанилина к метилкротонату

Далее мы попытались изучить влияние природы растворителя на селективность реакции сопряжённого присоединения анилина, содержащего вторичную аминогруппу, к эфиру **2a**. Неожиданно было найдено, что хемоселективность реакции зависит от природы растворителя: в метаноле присоединение протекает за счёт первичной аминогруппы, в то время как в HFIP более активной является вторичная (Таблица 11).

Таблица 11



№	Растворитель	Конверсия, % ^a	Продукт (Выход, %)
1	MeOH	52	15a (45)
2	HFIP	68	15b (59)

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

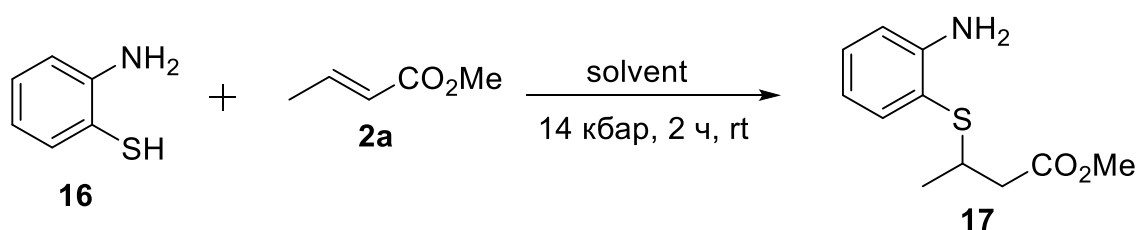
Как можно объяснить полученные результаты? *A priori* вторичная аминогруппа более основная, чем первичная (pKa в воде для анилина 4.6 vs 4.8 для *N*-метиланилина). Следовательно, в HFIP нуклеофильная атака должна осуществляться аминогруппой NH₂, поскольку аминогруппа NHMe, как более основная, будет сольватирована молекулами спирта. Напротив, при проведении реакции в менее кислом метаноле нуклеофильная атака должна осуществляться вторичной аминогруппой, как более реакционноспособной. В поисках ответа на этот вопрос мы провели ИК-исследования взаимодействия исходного диамина с различными протонодонорами (HFIP, TFE и PhOH). Так, ИК спектр исходного диамина, записанный в растворе CCl₄, содержит три полосы поглощения: первичной аминогруппы $\nu^{as}(\text{NH}_2)$ 3430 см⁻¹, $\nu^s(\text{NH}_2)$ 3342 см⁻¹ и вторичной аминогруппы 3375 см⁻¹. Добавление эквимольного количества HFIP не влияет на смещение полос. При добавлении избытка спирта мы наблюдали смещение полосы поглощения первичной аминогруппы в низкочастотную область на 40-45 см⁻¹ (3302 и 3383 см⁻¹), в то время как положение полосы вторичной аминогруппы не изменилось. Та же тенденция наблюдалась и в случае с фенолом и TFE. Таким образом, предварительные результаты подтверждают, что более кислые растворители благоприятствуют атаке вторичной аминогруппой вследствие сольватации группы NH₂.

2.2.4. Сопряженное присоединение аминотиофенола к метилкротонату

Замена гидрокси- или аминогруппы в гидрокси- или аминанилине на более «кислую» сульфгидрильную, казалось бы, должна была ещё в большей степени благоприятствовать сопряжённому нуклеофильному присоединению. Действительно, мы показали, что 2-аминотиофенол **16** легко реагирует с метилкротонатом **2a** в оптимальных условиях. Однако, при этом меняется хемоселективность присоединения. Нуклеофильность сульфгидрильной группы намного выше, чем аминогруппы. Поэтому вполне ожидаемо, что кротонат реагирует с 2-аминотиофенолом, давая только тиа-аддукт **17**. Полученный эфир является единственным продуктом реакции и его образование не зависит от природы растворителя (Таблица 12).

Исходный тиол является прекрасным нуклеофилом, и тиа-реакция Михаэля оказывается совершенно нечувствительной к изменению природы растворителя. Она протекает одинаково легко как в протонных, так и в апротонных растворителях. Более того, тиолы значительно менее основны, чем амины, поэтому тиа-аддукт селективно образуется как во фторированных, так и в обычных спиртах.

Таблица 12.



№	Растворитель	Конверсия, % ^a
1	HFIP	90
2	MeOH	90 (85) ^b
3	THF	90

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

2.3. Получение адамантилазиридинов, инициируемое аза-реакцией Михаэля

В предыдущих разделах (2.1 и 2.2) было рассмотрены результаты поиска нового эффективного метода синтеза производных β -аминокислот, содержащих ариламинный 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 стерически затруднённого амина мы выбрали адамантиламин. Адамантановый фрагмент является известным фармакофором. Причём считается, что биологическая активность адамантановых производных обусловлена присутствием в молекуле именно этого трициклического каркаса. Например, мемантин и тромантадин (Рис. 2) обладают противовирусной и противодиабетической активностью, а также успешно используется в лечении болезней Паркинсона и Альцгеймера [91-93].

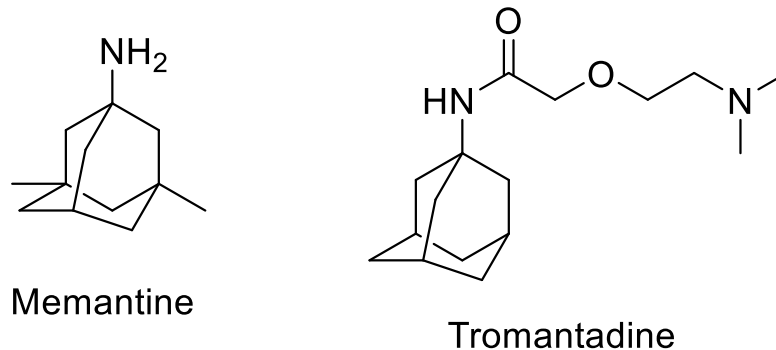
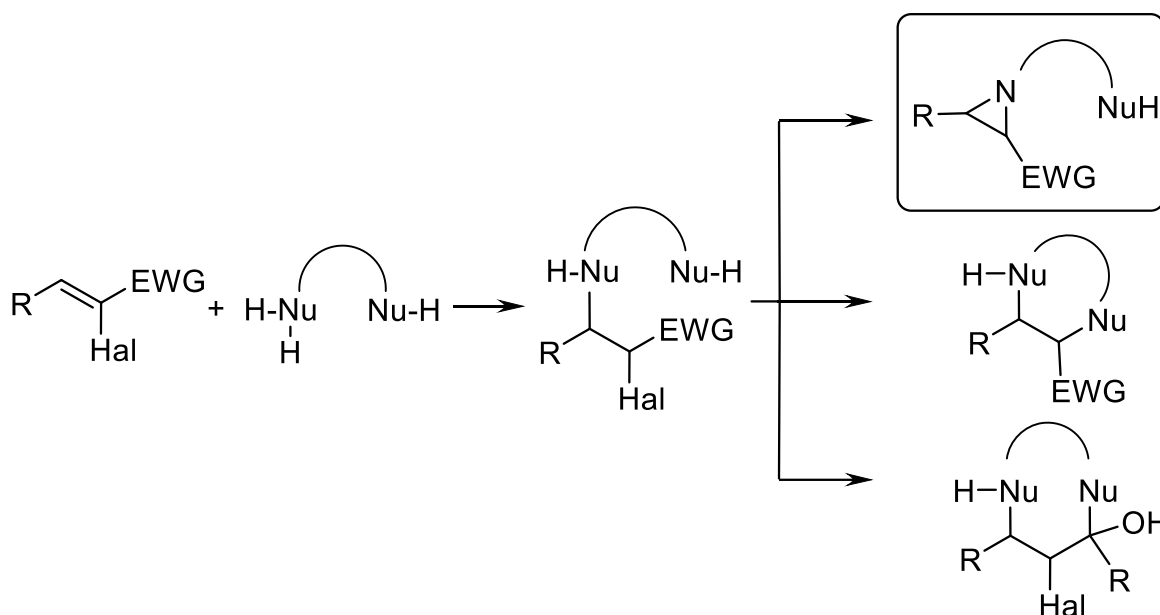


Рис. 2. Производные аминадамантана, обладающие биологической активностью

Как уже отмечалось в главе 1, нередко аза-реакция Михаэля инициирует каскад превращений, завершающийся образованием различных сложных молекул, в том числе гетероциклических. Для обозначения трансформаций такого типа используется акроним aza-MIRC (aza-Michael Initiated Ring Closure) (Схема 2.3).

Схема 2.3.



Именно такой подход мы решили использовать для синтеза функционально замещённых азиридинов (прежде всего, азиридин-карбоксилатов). Очевидно, что для успешного синтеза целевых азиридинов прежде всего было необходимо найти оптимальные условия присоединения адамантиламина к акцепторам Михаэля, содержащим либо терминальную, либо интернальную двойную связь.

2.3.1. Сопряженное присоединение адамантиламина к активированным алкенам

Исследования были начаты с реакции присоединения адамантиламина к терминальным электронодефицитным алкенам. Как высокоосновный амин ($pK_a = 10.5$ в воде), адамантиламин **18** присоединяется к метилакрилату **2h**, давая аза-аддукт Михаэля **19a** с хорошим выходом (Таблица 13, строка 1). 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.

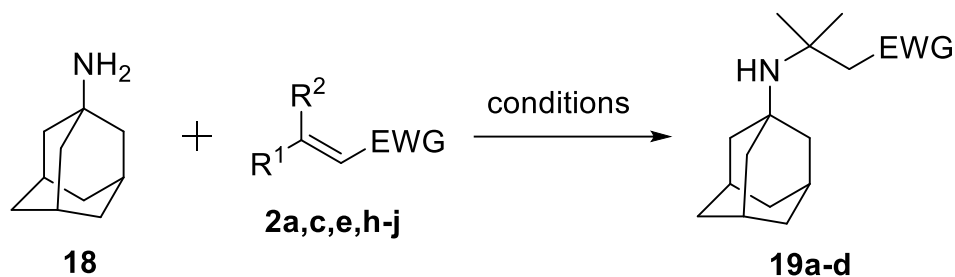
Аналогичные результаты были получены и с другими акцепторами Михаэля

2. Природа активирующей группы акцептора не оказывает существенного

влияния на эффективность присоединения: во всех случаях реакция протекает легко при комнатной температуре, а аза-аддукты **19b,c** были выделены с высокими выходами (Таблица 13, строки 2,3).

В отличие от метилакрилата, его гомолог метилкротонат **2a** не вступает в реакцию при атмосферном давлении. В этом случае гипербарические условия позволили получить продукт присоединения адамантиламина **19d** с выходом 28%. К сожалению, присутствие второй метильной группы (диметилкротонат **2c**) или фенильного заместителя (4-фенилбутен-3-он-2 **2j**) при электрофильном атоме углерода существенно осложняют нуклеофильную атаку столь громоздким амином (Таблица 13, строки 6,7).

Таблица 13.



№		Акцептор Михаэля			Условия реакции	Продукт, (Выход, %)
		R ¹	R ²	EWG		
1	2h	H	H	CO ₂ Me	rt, 17 ч	19a (79)
2	2e	H	H	CN	rt, 17 ч	19b (82)
3	2i	H	H	SO ₂ Ph	rt, 17 ч	19c (92)
4	2a	Me	H	CO ₂ Me	rfx, 17 ч	0
5	2a	Me	H	CO ₂ Me	25°C, 10 кбар, 17 ч	19d (28)
6	2c	Me	Me	CO ₂ Et	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, мы показали, что адамантиламин легко присоединяется к терминальным акцепторам Михаэля, тогда как их β -замещённые 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 неопределёнными карбонильными соединениями.

2.3.2. Взаимодействие адамантиламина с α -галогензамещёнными акцепторами Михаэля

Определив оптимальные условия осуществления аза-реакции Михаэля с участием 1-адамантиламина, мы изучили его взаимодействие с α -галогензамещёнными терминальными алкенами. Присутствие атома 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.

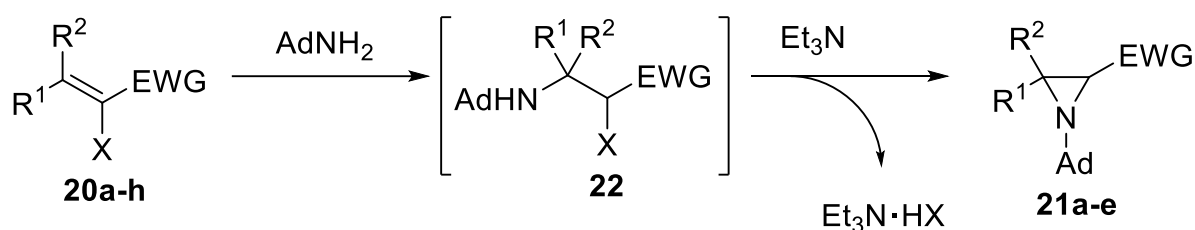
Эксперименты с терминальными акцепторами Михаэля проводились при атмосферном давлении. Мы установили, что адамантиламин легко присоединяется к α -галогензамещённым терминальным алкенам. Последующее внутримолекулярное замещение галогена (в присутствии дополнительного сильного основания – триэтиламина – для связывания галогеноводорода) позволило получить азиридины с высокими выходами. Реакции протекают при комнатной температуре в протонных растворителях.

В отличие от негалогенированных субстратов **2**, результат взаимодействия их галогенпроизводных **20** с адамантиламином зависит от природы активирующей группы. Так, если реакция метилвинилкетона **20c** и производных акриловой кислоты (эфира **20a** и нитрила **20b**) завершается образованием целевых азиридинов **21** с хорошим выходом, то взаимодействие α -бромсульфона **20d** с

адамантиламином останавливается на стадии образования аза-аддукта **22**. Попытки осуществить последующее замещение брома, используя другие основания (DBU, DABCO), не увенчались успехом.

Реакция адамантиламина с α -хлоркротонатом **20e** (при атмосферном давлении) приводит к целевому азиридину **21d** с хорошим выходом (Таблица 14, строка 5). Использование же α -бромзамещенного кротоната **20f** как субстрата в тех же условиях (MeOH, 25°C, 17 ч) оказалось безуспешным, возможно, из-за более слабого индуктивного эффекта атома брома ($-I < +M$) и его большего размера (Таблица 14, строка 7). Применив высокое давление, мы смогли получить азиридин в виде единственного изомера.

Таблица 14.

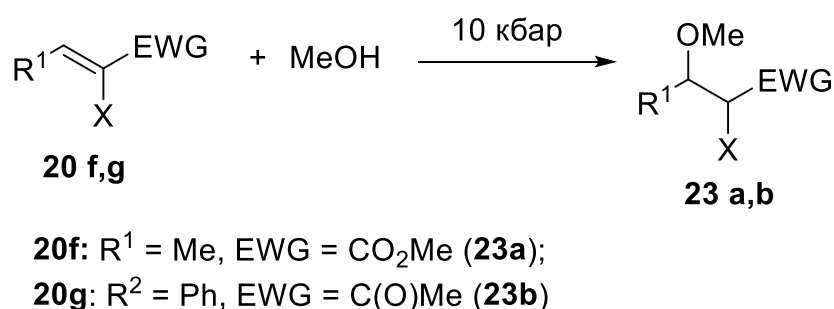


№	Акцептор Михаэля	R ¹	R ²	X	EWG	Условия реакции ^a	Продукт (выход, %) ^b
1	20a	H	H	Cl	CO ₂ Me	MeOH, Et ₃ N, 25°C	21a (67)
2	20b	H	H	Cl	CN	EtOH, Et ₃ N, 25°C	21b (58)
3	20c	H	H	Br	C(O)Me	MeOH, Et ₃ N, 25°C	21c (82)
4	20d	H	H	Br	SO ₂ Ph	EtOH, Et ₃ N, 25°C	22 (81)
5	20e	Me	H	Cl	CO ₂ Me	MeOH, Et ₃ N, 25°C	21d (67)
6	20f	Me	H	Br	CO ₂ Me	MeOH, Et ₃ N, 25°C, 6 кбар	21d (44) + 23a (32)
7	20f	Me	H	Br	CO ₂ Me	EtOH, Et ₃ N, 25°C	-
8	20g	Ph	H	Br	C(O)Me	MeOH, 25°C, 10 кбар	21e (39) + 23b (12)
9	20g	Ph	H	Br	C(O)Me	MeOH, Et ₃ N, Δ	-
10	20h	Me	Me	Br	CO ₂ Et	EtOH, 25°C, 10 кбар ^c	24 (38)

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

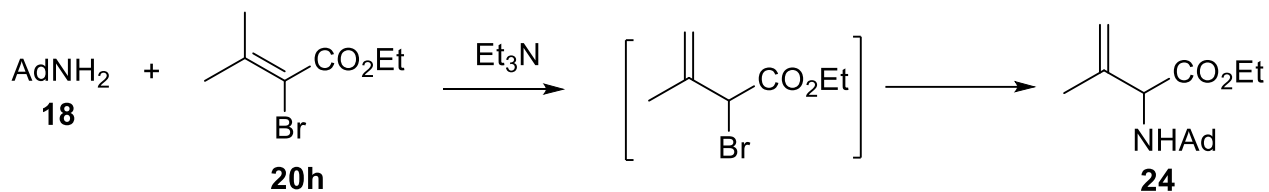
Умеренный выход азиридина **21d** (44%) обусловлен конкурирующей реакцией присоединения метанола (используемого в качестве растворителя) к субстрату, что привело к окса-аддукту Михаэля **23a** с выходом 33% (Схема 2.4). Пытаясь избежать протекания побочной реакции, мы решили заменить метанол другим растворителем (изопропанол, *трет*-бутанол). Но из-за низкой растворимости исходного амина в этих растворителях попытки оказались безуспешными.

Схема 2.4.



Интересно, что 3-бром-4-фенилбут-3-ен-2-он **20g** не реагирует с адамантиламином в классических условиях, но вступает с ним в реакцию при высоком давлении, давая целевой азиридин **21e** с выходом 39% (Таблица 14, строки 8,9). Однако в этом случае мы также наблюдали образование окса-аддукта **23b** (Схема 2.4).

Наконец, мы провели реакцию этил α -бром- β,β -диметилакрилата **20h** с аминоадамантаном в этаноле во избежание переэтерификации. К нашему удивлению, был выделен только продукт **24** с выходом 38% (Схема 2.5). Образование соединения **24** можно объяснить первоначальной миграцией двойной связи под действием основания с последующим замещением атома галогена амином. Похожий процесс, протекающий в присутствии сильного основания, описан в работе [94].



Как известно, азиридины отличаются относительно высоким барьером пирамидальной инверсии атома азота. Поэтому было вполне ожидаемо получить целевые азиридины в виде смеси инвертомеров. Но, благодаря столь объемному заместителю как адамантический, выступающему в роли конформационного якоря, инверсия становится практически невозможной, и мы имеем в итоге только один изомер.

В спектрах ^1H ЯМР полученных азиридинов **21** присутствуют чёткие, хорошо разрешённые сигналы азиридинового цикла. Это позволило определить относительную конфигурацию протонов H^2 и H^3 кольца. Известно, что значения константы спин-спинового взаимодействия 3J для *цис*-протонов азиридинового кольца лежат в диапазоне 6,2 – 6,6 Гц, в то время как та же константа для *транс*-протонов составляет 2,6 – 2,8 Гц [95, 96]. На основе значений измеренных констант 3J и дополнительных экспериментов ЯМР (NOESY) была определена геометрия полученных азиридинов (Рис. 3).

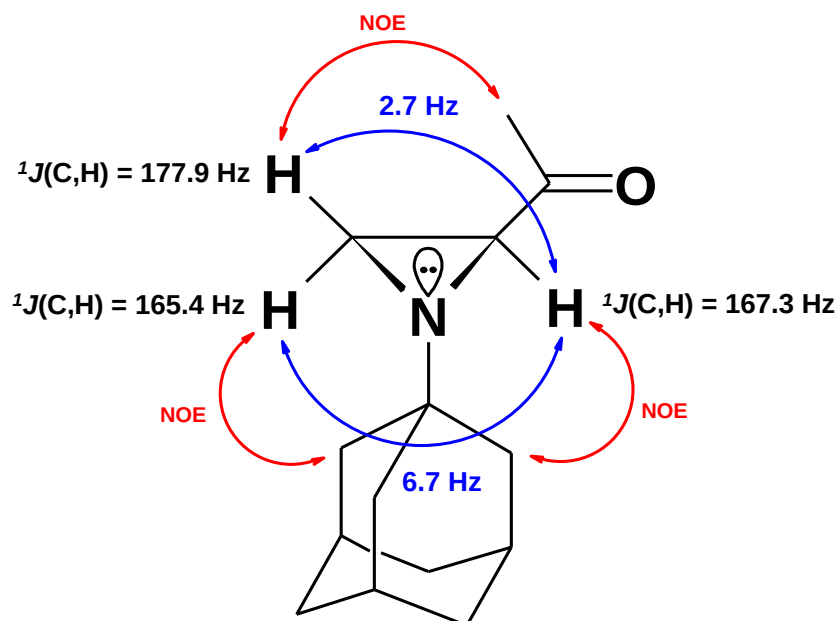
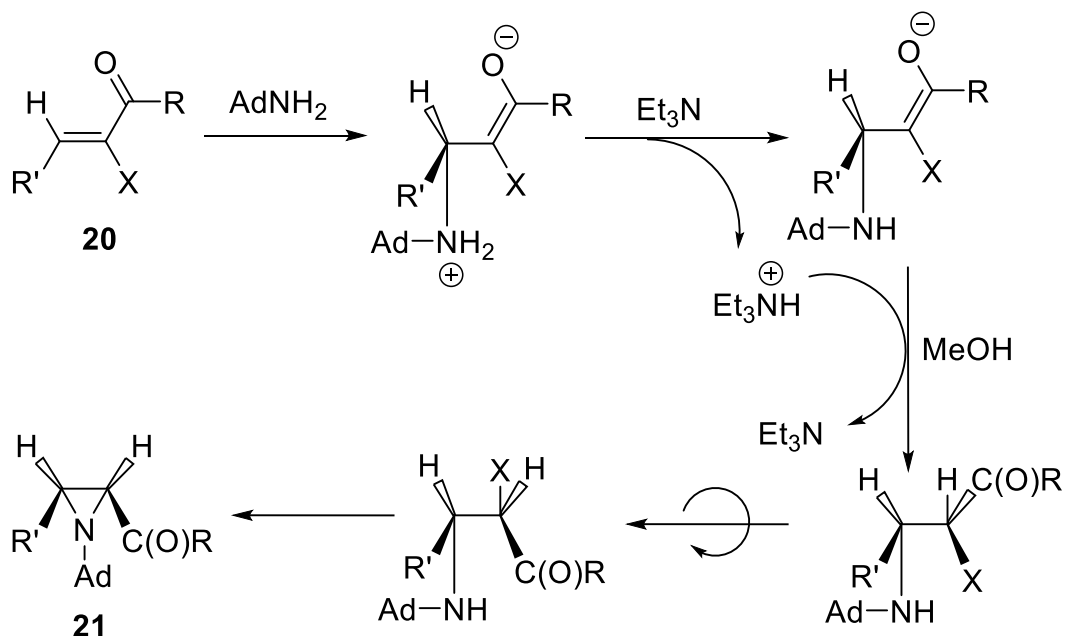


Рис. 3. Основные корреляции NOESY для азиридина **21c**

Стереоселективное образование азиридинов **21** предполагает, что протонирование промежуточного енолята, возникающего на первой стадии реакции, происходит межмолекулярно с участием молекул протонного растворителя (метанола) или аммониевой соли (Схема 2.6).

Схема 2.6.



Таким образом, нам удалось вовлечь в реакцию нуклеофильного сопряженного присоединения первичный амин (адамантиламин), содержащий достаточно объемный заместитель. Использование галогенпроизводных **20** в реакции с тем же нуклеофилом позволило осуществить селективный одnoreакторный синтез адамантилазиридинов. Сочетание в их молекулах двух важных фармакофорных фрагментов делает эти соединения привлекательными для медицинской химии, а предложенный нами метод простым и эффективным. При введении в реакцию стерически затрудненных β -замещенных акцепторов Михаэля гипербарические условия помогают осуществить реакцию эффективно.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Физические методы

Гипербарические синтезы проводились в аппаратах типа «поршень-цилиндр» марок U101 и U22 (Unipress, Варшава, Польша), позволяющих достигать давления до 12 кбар и 15 кбар, соответственно. Машина высокого давления типа «поршень-цилиндр» (Ollivaud/Lebac, France) была использована для достижения давления в 14 кбар. ^1H , ^{19}F и ^{13}C ЯМР спектры были записаны на приборах Bruker AVANCE 400 MHz (400, 376 и 100 МГц, соответственно) и Bruker AVANCE 300 MHz (300, 282 и 75 МГц, соответственно). Химические сдвиги (δ) приведены в м. д. с использованием остаточных сигналов растворителя CDCl_3 (7.26 м. д. для ^1H ЯМР и 77.16 м. д. для ^{13}C ЯМР). Отнесение сигналов сделано на основании данных 2D экспериментов COSY, NOESY, HSQC и HMBC. Константы спин-спинового взаимодействия (KCCB, J) приведены в герцах (Гц). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Micromass Q-TOF; анализы GC/MS выполнены на спектрометре Shimadzu GCMS-QP5050A instrument (EI, 70 eV); масс-спектры прямого ввода получены на приборе Thermo LCQ Advantage Max. ИК-спектры получены на приборах Perkin-Elmer 16 PC FT-IR, Bruker Vertex 70 FT-IR и portable Varian 3100 diamond ATR/FT-IR. Конверсия исходных реагентов была рассчитана с использованием толуола как внутреннего стандарта.

3.2. Исходные реагенты

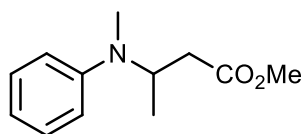
Использованные в работе амины, α,β -ненасыщенные эфиры, нитрилы и сульфоны **2** и **20a,b**, а также некоторые растворители (THF, TFE, HFIP) – коммерческие продукты различных химических компаний (Sigma Aldrich, Alfa Aesar, Реакор).

Растворители (THF, диэтиловый эфир, циклогексан, дихлорметан, метанол, этанол и др.) были высушены по стандартным методикам и/или перегнаны перед использованием. В качестве носителя для колоночной хроматографии

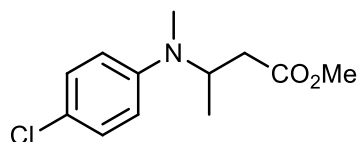
использовался силикагель (коммерческий продукт Merck, Alfa Aesar и Sigma Aldrich, размер частиц – 230-400 меш). 3-Бромбут-3-ен-2-он **20c** и бромвинилфенилсульфон **20d** синтезированы по известным методикам [97, 98].

3.3. Общая методика получения аза-аддуктов на основе реакции анилинов и акцепторов Михаэля (соединения **3a-q**)

Смесь амина (1 ммоль) и акцептора Михаэля (2 ммоль) в HFIP (0.5-1.5 мл) помещали в реактор и оставляли при давлении 0.5-15 кбар на 17 ч. После декомпрессирования реакцию смесь концентрировали в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией [силикагель, элюент циклогексан : этилацетат в различных объёмных соотношениях (от 9:1 до 6:4)]. Спектральные данные соединений **3c,d,f,i,j,l,n,p** совпадают с опубликованными в литературе [99-105].

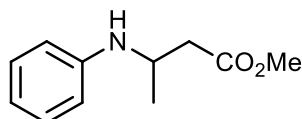


3-(Метил(фенил)амино)бутаноат 3a. Выход 230 мг (81%), коричневое масло; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1.22 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 2.46 (дд, $J = 14.4, 7.2$ Гц, 1H), 2.66 (дд, $J = 14.4, 7.2$ Гц, 1H), 2.75 (с, 3H), 3.63 (с, 3H), 4.48 (м, 1H), 6.73-6.93 (м, 3H), 7.21-7.30 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 17.2, 30.2, 39.0, 51.6, 51.9, 114.2, 117.5, 129.1, 150.0, 172.2; ИК (пленка, cm^{-1}): 1730 (C=O). HRMS (ESI+) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 208.1338; найдено 208.1332.

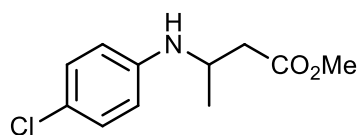


Метил 3-((4-хлорфенил)(метил)амино)бутаноат 3b. Выход 217 мг (90%), коричневое масло; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1.18 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H), 2.43 (дд, $J = 14.7, 6.9$ Гц, 1H), 2.62 (дд, $J = 14.7, 7.8$ Гц, 1H), 2.69 (с, 3H), 3.61 (с, 3H), 4.39

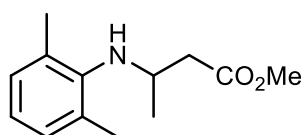
(м, 1H), 6.77 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.16 (д, $J = 9.3$ Гц, 2H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 17.2, 30.4, 39.0, 51.8, 52.2, 115.3, 122.2, 128.9, 148.7, 172.2; ИК (пленка, cm^{-1}): 810 (C-Cl), 1732 (C=O); (ES+) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ вычислено $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2$ 242.0949; найдено 242.0948.



Метил 3-(фениламино)бутаноат 3с [99]. Количественный выход 192 мг, коричневое масло; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1.29 (д, $J = 9.6$ Гц, 3H), 2.44 (дд, $J = 22.5$, 10.5 Гц, 1H), 2.68 (дд, $J = 22.5$, 7.8 Гц, 1H), 3.70 (с, 3H, CH_3), 3.89-4.07 (м, 1H), 6.60-6.80 (м, 3H), 7.15-7.27 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 20.7, 40.8, 46.0, 51.6, 113.6, 117.7, 129.4, 146.8, 172.3; ИК (пленка, cm^{-1}): 1726 (C=O), 3387 (NH).

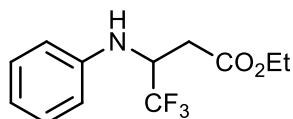


Метил 3-((4-хлорфенил)амино)бутаноат 3d [100]. Выход 121 мг (53%), коричневое масло; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1.25 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, CH_3), 2.43 (дд, $J = 15.0$, 6.6 Гц, 1H), 2.60 (дд, $J = 15.0$, 5.1 Гц, 1H), 3.67 (с, 3H), 3.50-3.75 (уш.с, 1H), 3.88 (м, 1H), 6.53 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.10 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 20.5, 40.6, 46.2, 51.7, 114.7, 122.2, 129.2, 145.5, 172.2; ИК (пленка, cm^{-1}): 815 (C-Cl), 1725 (C=O), 3390 (NH).

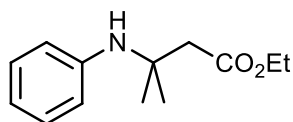


Метил 3-((2,6-диметилфенил)амино)бутаноат 3е. Выход 161 мг (73%), коричневое масло; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1.18 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CHCH_3), 2.27 (с, 6H), 2.44 (дд, $J = 15.0$, 6.6 Гц, 1H), 2.51 (дд, $J = 15.0$, 6.0 Гц, 1H), 3.22 (уш.с, 1H), 3.65 (с, 3H), 4.48 (м, 1H), 6.75-6.84 (м, 1H), 6.95-7.00 (м, 2H); ^{13}C ЯМР

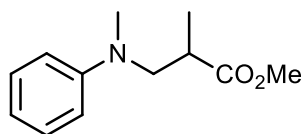
(CDCl₃, 75 МГц): δ 19.0, 21.2, 42.1, 49.8, 51.7, 121.9, 129.1, 129.7, 144.3, 172.6; ИК (пленка, см⁻¹): 1731 (C=O), 3378 (NH); HRMS (ES+) m/z [M + H]⁺ вычислено C₁₃H₂₀NO₂ 222.1494; найдено 222.1489.



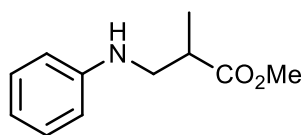
Этил 4,4,4-трифтор-3-(фениламино)бутаноат 3f [101]. Выход 118 мг (45%), коричневое масло; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 1.20 (т, J = 7.2 Гц, 3H, CH₃), 2.62 (дд, J = 15.6, 8.7 Гц, 1H), 2.84 (дд, J = 15.6, 4.5 Гц, 1H), 3.90 (уш.с, 1H), 4.14 (к, J = 7.2 Гц, 2H), 4.40-4.60 (м, 1H), 6.70-6.85 (м, 3H), 7.17-7.25 (м, 2H); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ 14.1, 35.2, 53.5 (к, ² J_{CF} = 30.2 Гц), 61.5, 125.7 (к, J = 282 Гц), 114.1, 119.6, 129.5, 145.9, 169.6; ¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): -76.10 (д, J = 7.2 Гц); ИК (пленка, см⁻¹): 1117 (CF), 1728 (C=O), 3391 (NH).



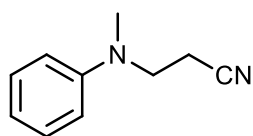
Этил 3-метил-3-(фениламино)бутаноат 3g. Выход 119 мг (54%), коричневое масло; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 1.24 (м, 1H, NH), 1.40 (с, 6H), 2.56 (с, 2H), 4.13 (к, J = 7.2 Гц, 2H), 6.80-6.85 (м, 3H), 7.10-7.25 (м, 2H); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ 14.4, 28.7, 45.4, 53.5, 60.5, 119.6, 119.9, 129.0, 146.3, 171.9; ИК (пленка, см⁻¹): 1722 (C=O), 3395 (NH); HRMS (ES+) m/z [M + H]⁺ вычислено C₁₃H₂₀NO₂ 222.1494; найдено 222.1492.



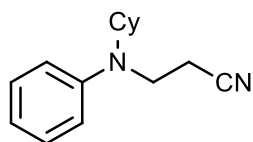
Метил 2-метил-3-(метил(фенил)амино)пропаноат 3h. Выход 83 мг (40%), коричневое масло; ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 1.21 (д, J = 6.0 Гц, 3H), 2.89-3.01 (м, 4H, CH, CH₃), 3.35 (дд, J = 14.7, 6.6 Гц, 1H), 3.72 (дд, J = 14.7, 7.8 Гц, 1H), 3.66 (с, 3H), 6.70-6.77 (м, 3H), 7.23-7.30 (м, 2H); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ 15.2, 38.4, 39.2, 51.8, 56.4, 112.3, 116.6, 129.3, 149.0, 172.1; ИК (пленка, см⁻¹): 1732 (C=O); HRMS (ES+) m/z [M + H]⁺ вычислено C₁₂H₁₈NO₂ 208.1338; найдено 208.1341.



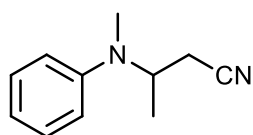
Метил 2-метил-3-(фениламино)пропаноат 3i [102]. Выход 17 мг (9%), коричневое масло; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1.24 (д, $J = 6.0$ Гц, 3H), 2.74-2.85 (м, 1H), 3.23 (дд, $J = 13.2, 5.7$ Гц, 1H), 3.42 (дд, $J = 13.2, 8.1$ Гц, 1H), 3.70 (с, 3H), 3.98 (уш.с, 1H), 6.60-6.75 (м, 3H), 7.14-7.21 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 15.2, 39.3, 47.0, 52.0, 113.0, 117.7, 129.4, 147.9, 176.0; ИК (пленка, cm^{-1}): 1724 (C=O), 3408 (NH).



3-(Метил(фенил)амино)пропаннитрил 3j [103]. Количественный выход 160 мг, коричневое масло; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 2.57 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.03 (с, 3H), 3.72 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.70-6.85 (м, 3H), 7.25-7.33 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 15.3, 38.7, 49.0, 112.7, 117.8, 118.6, 129.6, 147.7; ИК (пленка, cm^{-1}): 2247 ($\text{C}\equiv\text{N}$).

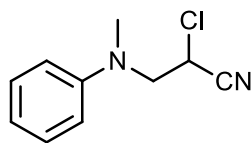


3-(Циклогексил(фенил)амино)пропаннитрил 3k. Выход 225 мг (99%), коричневое масло; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1.10-2.00 (м, 10H), 2.54 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.48-3.68 (м, 3H), 6.75-6.85 (м, 3H), 7.23-7.33 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 17.6, 25.8, 26.1, 31.0, 58.8, 41.1, 114.7, 118.4, 118.5, 129.5, 147.3; ИК (пленка, cm^{-1}): 2247 ($\text{C}\equiv\text{N}$); HRMS (ES+) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2$ 229.1705; найдено 229.1709.

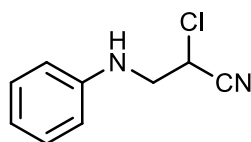


3-(Метил(фенил)амино)бутаннитрил 3l [104]. Выход 141 мг (81%), коричневое масло; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1.40 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 2.49 (дд, $J = 16.8, 7.2$ Гц, 1H), 2.57 (дд, $J = 16.8, 6.0$ Гц, 1H), 2.80 (с, 3H), 4.30 (м, 1H), 6.75-6.87 (м, 3H),

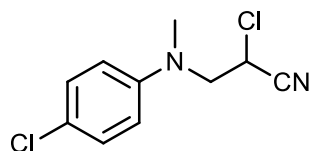
7.25-7.35 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 17.3, 21.9, 30.5, 51.7, 114.4, 118.3, 118.5, 129.4, 149.3; ИК (пленка, cm^{-1}): 2248 ($\text{C}\equiv\text{N}$).



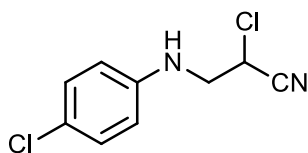
2-Хлор-3-(метил(фенил)амино)пропаннитрил 3m. Выход 126 мг (65%), коричневое масло; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 3.18 (с, 3H), 3.92-4.00 (м, 2H), 4.62 (т, $J = 6.9$ Гц, 1H), 6.70-6.95 (м, 3H), 7.30-7.40 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 39.2, 39.8, 57.8, 112.2, 116.8, 118.3, 129.7, 147.0; ИК (пленка, cm^{-1}): 2247 ($\text{C}\equiv\text{N}$); HRMS (EI+) m/z $[\text{M}]^+$ вычислено $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$ 194.06108; найдено 194.05992.



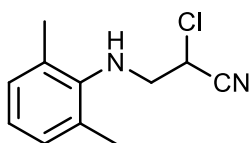
2-Хлор-3-(фениламино)пропаннитрил 3n [105]. Выход 155 мг (86%), коричневое масло; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 3.64-3.86 (м, 2H), 4.30 (уш.с, 1H), 4.57 (т, $J = 6.6$ Гц, 1H), 6.60-6.90 (м, 3H), 7.21-7.30 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 41.1, 48.6, 113.3, 116.4, 119.4, 129.7, 145.2; ИК (пленка, cm^{-1}): 2249 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3407 (NH).



2-Хлор-3-((4-хлорфенил)(метил)амино)пропаннитрил 3o. Выход 190 мг (83%), коричневое масло; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 3.11 (с, 3H), 3.85-3.95 (м, 2H), 4.57 (дд, $J = 7.5, 6.9$ Гц, 1H), 6.64 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.22 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 39.1, 39.9, 57.9, 113.5, 116.6, 123.4, 129.5, 145.8; ИК (пленка, cm^{-1}): 809 (C-Cl), 2247 ($\text{C}\equiv\text{N}$); HRMS (EI+) m/z $[\text{M}]^+$ вычислено $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2$ 228.02210; найдено 228.02156.



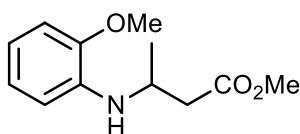
2-Хлор-3-((4-хлорфенил)амино)пропаннитрил 3p [105]. Выход 157 мг (73%), коричневое масло; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 3.60-3.83 (м, 2H), 4.33 (уш.с, 1H), 4.55 (дд, $J = 6.9, 6.6$ Гц, 1H), 6.58 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.17 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 41.1, 48.5, 114.4, 116.3, 123.9, 129.5, 143.9; ИК (пленка, cm^{-1}): 802 (C-Cl), 2247 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3424 (NH).



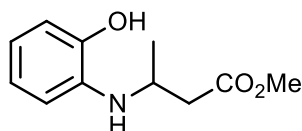
2-Хлор-3-((2,6-диметилфенил)амино)пропаннитрил 3q. Выход 125 мг (60%), коричневое масло; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 2.36 (с, 6H), 3.46-3.72 (м, 3H), 4.44 (дд, $J = 6.0, 5.7$ Гц, 1H), 6.90-7.10 (м, 3H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 18.6, 42.5, 52.2, 116.4, 123.4, 129.3, 130.1, 142.5; ИК (пленка, cm^{-1}): 2254 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3402 (NH); HRMS (EI $^+$) m/z $[\text{M}]^+$ вычислено $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ 208.07673; найдено 208.07716.

3.4. Общая методика синтеза аза-аддуктов на основе реакции метилкротоната с замещенными анилинами

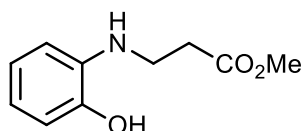
Смесь анилина (1 ммоль) и метилкротоната **2a** (2 ммоль) растворили в соответствующем растворителе (0.5-1.5 мл) и поместили в тефлоновый реактор. Реакционную смесь выдерживали в гипербарических условиях (10-14 кбар) в течение 2-17 часов. После декомпрессирования из реакционной смеси отгоняли растворитель. Аза-аддукт был выделен колоночной хроматографией (силикагель, элюент пентан : диэтиловый эфир в различных объёмных соотношениях от 9:1 до 1:1). Спектральные данные соединений **10**, **17** совпадают с опубликованными в литературе [106, 107].



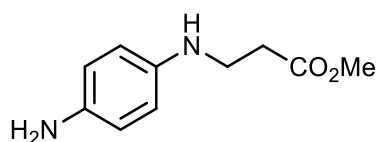
Метил 3-(2-метоксифенил)аминобутаноат 10 [106]. Выход 66 мг (30%), масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1.31 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 2.40 (дд, $J = 14.9, 7.6$ Гц, 1H, CH_2), 2.73 (дд, $J = 14.8, 5.0$ Гц, 1H, CH_2), 3.69 (с, 3H, OMe), 3.84 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})$), 3.91-4.02 (м, 1H, CH), 4.29 (уш.с, 1H, NH), 6.64-6.71 (м, 2H, Ar), 6.75-6.81 (м, 1H, Ar), 6.85-6.92 (м, 1H, Ar); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 20.9 (CH_3C), 41.2 (CH_2), 45.7 (CH), 51.7 (CH_3O), 55.5 (CH_3O), 109.8, 110.6, 116.8, 121.4, 136.7, 147.1 (Ar), 172.4 ($\text{C}=\text{O}$).



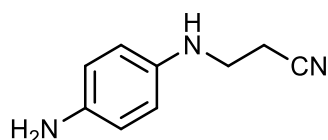
Метил 3-((2-гидроксифенил)амино)бутаноат 11. Выход 146 мг (70%), масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1.16 (д, $J = 6.0$ Гц, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 2.37 (дд, $J = 15.0, 6.0$ Гц, 1H, CH_2), 2.55 (дд, $J = 15.0, 6.0$ Гц, 1H, CH_2), 3.61 (с, 3H, CH_3O), 3.68-3.80 (м, 1H, CH), 4.50 (уш.с, 1H, OH), 6.53-6.78 (м, 4H, Ar); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 20.7 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 41.2 (CH_2), 47.3 (CH), 52.0 (CH_3O), 115.0, 116.1, 119.9, 121.0, 134.9, 146.1 (Ar), 173.3 ($\text{C}=\text{O}$). ИК (пленка, cm^{-1}): 1711 ($\text{C}=\text{O}$), 3385 (NH). HRMS (ESI, m/z) вычислено $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 209.1052; найдено 209.1045.



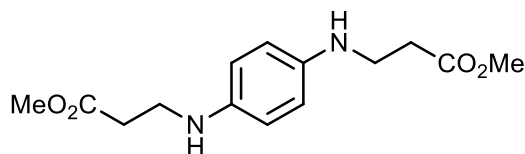
Метил 3-((2-гидроксифенил)амино)пропаноат 6. Выход 58 мг (30%), масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 2.65 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{C}(\text{O})}$), 3.44 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, CH_2N), 3.71 (с, 3H, CH_3), 5.10 (уш.с, 1H, OH), 6.64-6.86 (м, 4H, Ar); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100.6 МГц): δ 34.1 ($\underline{\text{CH}_2\text{C}(\text{O})}$), 40.4 (CH_2N), 52.0 (CH_3), 113.5, 114.8, 118.9, 121.4, 136.3, 144.9 (Ar), 173.4 ($\text{C}=\text{O}$); ИК (пленка, cm^{-1}): 1732 ($\text{C}=\text{O}$), 3401 (OH); Вычислено $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C 61.53; H 6.71; N 7.17. Найдено: C 61.38; H 6.84; N 7.07. MS (EI) m/z (relative intensity): m/z (%): 195 (22, M^+), 122 (100), 120 (24), 109 (15), 95 (21).



Метил 3-((4-аминофенил)амино)пропаноат 7a. Выход 53 мг (30%), масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 2.58 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 3.32-3.55 (м, 4H, CH_2N , NH_2), 3.68 (с, 3H, CH_3), 6.50-6.61 (м, 4H, Ar); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100.6 МГц): δ 33.9 ($\underline{\text{CH}_2\text{C}(\text{O})}$), 40.8 (CH_2N), 51.7 (CH_3), 115.1, 116.9, 138.3, 140.6 (Ar), 173.0 ($\text{C}=\text{O}$); ИК (пленка, cm^{-1}): 1732 ($\text{C}=\text{O}$), 3230, 3352, 3403 (NH); Вычислено $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C 61.84; H 7.27; N 14.42. Найдено: C 62.02; H 7.27; N 14.30. MS (EI) m/z (relative intensity): m/z (%): 194 (49, M^+), 122 (13), 121 (100), 119 (17), 93 (21).

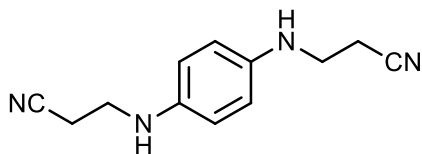


3-((4-Аминофенил)амино)пропаннитрил 8a. Выход 86 мг (40%), масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 2.52 (т, $J = 6.1$ Гц, 2H, CH_2CN), 3.30-3.60 (м, 2H, CH_2N), 6.40-6.50 (м, 2H, Ar), 6.55-6.65 (м, 2H, Ar); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100.6 МГц): δ 18.1 ($\underline{\text{CH}_2\text{CN}}$), 41.1 (CH_2N), 115.3, 116.8, 138.9, 139.0 (C_{Ar}), 118.6 (CN); ИК (пленка, cm^{-1}): 2246 (CN), 3349 (NH); Вычислено $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3$: C 67.06; H 6.88; N 26.07. Найдено: C 67.08; H 6.86; N 26.08. MS (EI) m/z (relative intensity): m/z (%): 161 (33, M^+), 121 (100), 94 (15), 93 (21), 60 (19).

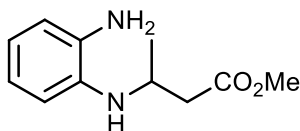


Диметил 3,3'-((1,4-фениленбис(азандиил))дипропаноат 7b. Выход 168 мг (60%), масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 2.59 (т, $J = 6.4$ Гц, 4H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 3.38 (т, $J = 6.4$ Гц, 4H, CH_2N), 3.60-3.75 (м, 8H, CH_3 , NH), 6.56 (с, 4H, Ar); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100.6 МГц): δ 33.9 ($\underline{\text{CH}_2\text{C}(\text{O})}$), 40.9 (CH_2N), 51.8 (CH_3), 115.4, 140.3 (Ar), 173.2 ($\text{C}=\text{O}$); ИК (пленка, cm^{-1}): 1721 ($\text{C}=\text{O}$), 3385 (NH); Вычислено $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$:

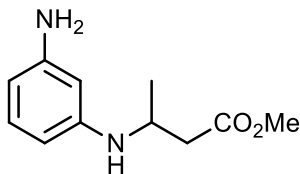
C 59.99; H 7.19; N 9.99. Найдено: C 60.31; H 7.14; N 10.08. MS (EI) m/z (relative intensity): m/z (%): 280 (33, M^+), 207 (100), 133 (46), 119 (23), 66 (28).



3,3'-((1,4-Фениленбис(азандиил))дипропаннитрил 8b. Выход 86 мг (40%), масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 2.59 (т, $J = 6.3$ Гц, 4H, CH_2CN), 3.44 (т, $J = 6.3$ Гц, 4H, CH_2N), 3.60 (уш.с., 2H, NH), 6.56 (с, 4H, Ar); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100.6 МГц): δ 18.4 (CH_2CN), 41.2 (CH_2N), 115.6, 139.4 (Ar), 118.5 (CN); ИК (пленка, cm^{-1}): 2254 (CN), 3355 (NH); Вычислено $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4$: C 67.27; H 6.59; N 26.15. Найдено: C 67.11; H 6.60; N 26.26.

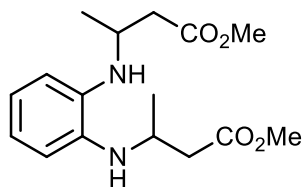


Метил 3-((2-аминофенил)амино)бутаноат 12a. Выход 135 мг (65%), масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1.28 (д, $J = 6.0$ Гц, 3H, CH_3CH), 2.46 (дд, $J = 15.0$, 6.0 Гц, 1H, CH_2), 2.66 (дд, $J = 15.0$, 6.0 Гц, 1H, CH_2), 3.39 (уш. с, 3H, NH, NH_2), 3.70 (с, 3H, CH_3O), 3.85-3.96 (м, 1H, CH), 6.68-6.78 (м, 2H, Ar), 7.21-7.30 (м, 2H, Ar); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 20.8 (CH_3CH), 41.1 (CH_2), 46.2 (CH), 51.7 (CH_3O), 114.5, 116.9, 119.7, 120.4, 135.6, 135.7 (Ar), 172.6 ($\text{C}=\text{O}$). ИК (пленка, cm^{-1}): 1723 ($\text{C}=\text{O}$), 3339 (NH). HRMS (ESI, m/z) вычислено $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ 208.1212; найдено 208.1222.

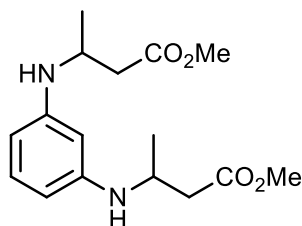


Метил 3-((3-аминофенил)амино)бутаноат 12b. Выход 52 мг (25%), масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1.26 (д, $J = 6.0$ Гц, 3H, CH_3CH), 2.41 (дд, $J = 15.0$, 6.0 Гц, 1H, CH_2), 2.66 (дд, $J = 15.0$, 6.0 Гц, 1H, CH_2), 3.30 (уш. с, 3H, NH, NH_2), 3.68 (с, 3H, CH_3O), 3.83-3.96 (м, 1H, CH), 5.95-6.15 (м, 3H, Ar), 6.90-7.00 (м, 1H, Ar); ^{13}C ЯМР

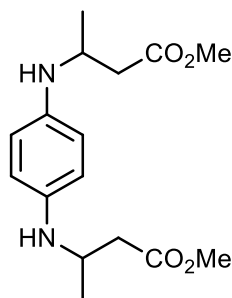
(CDCl₃, 75 МГц): δ 20.8 (CH₃CH), 40.9 (CH₂), 46.1 (CH), 51.8 (CH₃O), 100.4, 104.9, 105.4, 130.4, 147.7, 148.0 (Ar), 172.5 (C=O). ИК (пленка, см⁻¹): 1721 (C=O), 3359 (NH). HRMS (ESI, m/z) вычислено C₁₁H₁₆N₂O₂ 208.1212; найдено 208.1221.



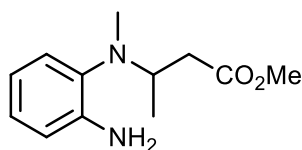
Диметил 3,3'-((1,2-фениленбис(азандиил))дибутаноат 13a. Выход 31 мг (10%), масло. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 1.24-1.30 (м, 7H, 2CH₃CH, NH), 2.38-2.50 (м, 2H, CH₂), 2.58-2.71 (м, 2H, CH₂), 3.60-3.90 (м, 9H, 2CH₃O, 2CH, NH), 6.65-6.75 (м, 4H, Ar); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ 20.9 (CH₃CH), 41.3 (CH₂), 46.6 (CH), 51.7 (CH₃O), 115.5, 120.1, 136.6 (Ar), 172.7 (C=O). ИК (пленка, см⁻¹): 1727 (C=O), 3325 (NH). HRMS (ESI, m/z) вычислено C₁₆H₂₄N₂O₄ 308.1736; найдено 308.1741.



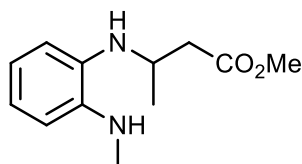
Диметил 3,3'-((1,3-фениленбис(азандиил))дибутаноат 13b. Выход 77 мг (25%), масло. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 1.26 (д, J = 6.0 Гц, 6H, CH₃CH), 1.55 (с, 1H, NH), 2.41 (дд, J = 15.0, 6.0 Гц, 2H, CH₂), 2.66 (дд, J = 15.0, 6.0 Гц, 2H, CH₂), 3.65 (с, 1H, NH), 3.68 (с, 6H, CH₃O), 3.84-3.96 (м, 2H, CH), 5.80-5.9- (м, 1H, Ar), 5.95-6.05 (м, 2H, Ar), 6.90-7.05 (м, 1H, Ar); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ 20.9 (CH₃CH), 41.0 (CH₂), 46.1 (CH), 51.8 (CH₃O), 98.9, 103.9, 130.4, 148.1 (Ar), 172.2 (C=O). ИК (пленка, см⁻¹): 1724 (C=O), 3386 (NH). HRMS (ESI, m/z) вычислено C₁₆H₂₄N₂O₄ 308.1736; найдено 308.1726.



Диметил 3,3'-((1,4-фениленбис(азандиил))дибутианоат 13с. Выход 221 мг (72%) масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1.23 (д, $J = 6.0$ Гц, 6H, CH_3CH), 2.38 (дд, $J = 15.0, 6.0$ Гц, 2H, CH_2), 2.61 (дд, $J = 15.0, 6.0$ Гц, 2H, CH_2), 3.30 (уш.с, 2H, NH), 3.66 (с, 6H, CH_3O), 3.70-3.80 (м, 2H, CH), 6.56 (с, 4H, Ar); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 20.9 (CH_3C), 40.9 (CH_2), 47.6 (CH), 51.7 (CH_3O), 116.3, 139.5 (Ar), 172.6 (C=O). ИК (пленка, cm^{-1}): 1714 (C=O), 3361 (NH). HRMS (ESI, m/z) вычислено $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ 308.1736; найдено 308.1727.

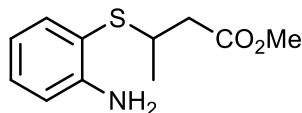


Метил 3-((2-аминофенил)метил)амино)бутаноат 15а. Выход 130 мг (59%) темно-коричневое масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1.10 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CH_3CH), 2.38 (дд, $J = 6.8, 15.0$ Гц, 1H, CH_2), 2.62 (с, 3H, NCH_3), 2.66 (дд, $J = 6.8, 14.9$ Гц, 1H, CH_2), 3.66 (с, 3H, CH_3O), 4.06 (уш.с, 2H, NH_2), 3.67-3.75 (м, 1H, CH), 6.65-6.75 (м, 2H, Ar), 6.88-7.00 (м, 2H, Ar); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 15.4, 33.7, 39.1, 51.7, 52.5, 115.4, 117.9, 122.9, 124.7, 138.0, 142.6, 173.1. ИК (пленка, cm^{-1}): 1733 (C=O), 3353, 3449 (NH_2).



Метил 3-((2-(метиламино)фенил)амино)бутаноат 15b. Выход 100 мг (45%) темно-коричневое масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1.27 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H, CH_3CH), 2.46 (дд, $J = 6.3, 15.2$ Гц, 1H, CH_2), 2.65 (дд, $J = 6.3, 15.2$ Гц, 1H, CH_2),

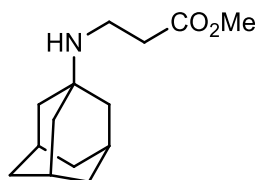
2.86 (с, 3H, NCH₃), 3.50 (уш.с, 2H, 2NH), 3.70 (с, 3H, CH₃O), 3.81-3.95 (м, 1H, CH), 6.65-6.95 (м, 4H, Ar); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ 20.8, 31.0, 41.2, 46.2, 51.7, 110.9, 114.8, 118.3, 120.6, 134.7, 140.1, 172.6. ИК (пленка, см⁻¹): 1732 (C=O), 3340 (NH).



Метил 3-((2-аминофенил)тио)бутаноат 17 [107]. Выход 202 мг (90%) масло. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 1.29 (д, *J* = 9.0 Гц, 3H, CH₃CH), 2.46 (дд, *J* = 15.0, 6.0 Гц, 1H, CH₂), 2.60 (дд, *J* = 15.0, 6.0 Гц, 1H, CH₂), 3.38-3.57 (м, 1H, CH), 3.65 (с, 3H, CH₃O), 4.48 (уш.с, 2H, NH₂), 6.60-6.67 (м, 2H, Ar), 7.10-7.23 (м, 1H, Ar), 7.30-7.45 (м, 1H, Ar); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ 21.1 (CH₃CH), 39.1 (CH₂), 41.5 (CH), 51.7 (CH₃O), 114.9, 115.4, 118.1, 130.5, 137.7, 149.4 (Ar), 172.0 (C=O). ИК (пленка, см⁻¹): 1728 (C=O), 3361, 3462 (NH). HRMS (ESI, *m/z*) вычислено C₁₁H₁₅NO₂S 225.0824; найдено 225.0820.

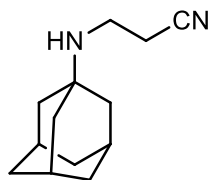
3.5. Общая методика проведения реакции адамантиламина с акцепторами Михаэля

Смесь 1-аминоадамантана **18** (151 мг, 1 ммоль) и акцептора Михаэля (**2a,c,e,h-j**) (2 ммоль) растворяли в соответствующем растворителе (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17ч. Полученный аза-аддукт выделяли колоночной хроматографией [силикагель, элюент хлороформ : метанол = 9:1 (для соединений **19a,b**) и 95:5 (для аддукта **19c**)].

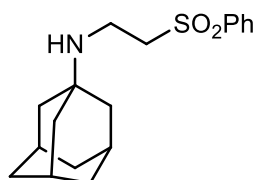


Метил 3-(адамантан-1-иламино)пропионат 19a. Выход 187 мг (79%) желтое масло. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 1.25 (уш.с, 1H, NH), 1.48-1.60 (м, 12H, Ad), 1.98-2.05 (м, 3H, Ad), 2.42 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H, CH₂CO), 2.80 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H,

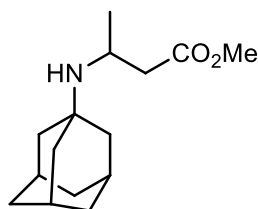
CH₂N), 3.61 (с, 3H, CH₃); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ 29.6, 36.8, 42.7, 50.4 (Ad), 35.7 (CH₂CO), 36.0 (CH₂N), 51.5 (CH₃), 173.4 (C=O). ИК (пленка, см⁻¹): 1738 (C=O), 3317 (NH). HRMS (ESI, m/z) вычислено C₁₄H₂₃NO₂ 237.1729; найдено 237.1728.



3-(Адамантан-1-иламино)пропионитрил 19b. Выход 168 мг (82%) белый порошок. Т.пл. = 48 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 1.00 (уш.с, 1H, NH), 1.50-1.70 (м, 12H, Ad), 2.01 (уш.с, 3H, Ad), 2.40 (т, J = 6.8 Гц, 2H, CH₂CN), 2.83 (т, J = 6.8 Гц, 2H, CH₂N); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): δ 20.3 (CH₂CN), 29.5, 36.6, 42.8, 50.7 (Ad), 36.8 (CH₂N), 119.0 (CN). ИК (пленка, см⁻¹): 2247 (CN), 3310 (NH). MS (EI) m/z (relative intensity): 204 (17, M⁺), 164 (50), 147 (69), 135 (62), 106 (100), 79 (21). Вычислено C₁₃H₂₀N₂: C 76.42; H 9.87; N 13.71; найдено: C 76.46; H 9.87; N 13.81.



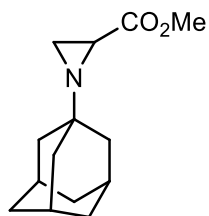
Адамантан-1-ил-(2-бензолсульфонилэтил)амин 19с. Выход 294 мг (92%) бесцветное масло. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 1.36 (уш.с, 1H, NH), 1.50-1.68 (м, 12H, Ad), 1.98-2.05 (м, 3H, Ad), 2.87-3.00 (м, 2H, CH₂N), 3.12-3.37 (м, 2H, CH₂SO₂), 7.42-7.50 (м, 2H, Ph), 7.60-7.68 (м, 1H, Ph), 7.85-7.95 (м, 2H, Ph); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): δ 29.6, 36.7, 42.6, 50.8 (Ad), 34.6 (CH₂N), 57.6 (CH₂CO₂), 128.1, 129.4, 133.8, 139.6 (Ph). ИК (пленка, см⁻¹): 1143, 1307 (SO₂), 3317 (NH). MS (EI) m/z (relative intensity): 319 (6, M⁺), 263 (24), 262 (100), 177 (67), 135 (57), 120 (82), 93 (46), 77 (74). Вычислено C₁₈H₂₅NO₂S: C 67.68; H 7.89; N 4.38; S 10.04; найдено: C 67.44; H 7.90; N 4.31, S 9.78.



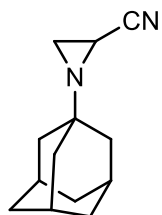
Метил 3-(адамантан-1-иламино)бутаноат 19d: Смесь аминадамантана **18** (151 мг, 1 ммоль) и метилкротоната **2a** (200 мг, 2 ммоль) в метаноле (1.0 мл) была помещена в тефлоновый реактор при 10кбар в течение 17ч. После декомпрессирования растворитель отгоняли в вакууме. Аддукт **19d** был выделен колоночной хроматографией (силикагель, элюент диэтиловый эфир). Выход 70 мг (28%), бесцветное масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 0.97 (уш.с, 1H, NH), 1.08 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H, CH_3CH), 1.50-1.63 (м, 12H, Ad), 1.98-2.03 (м, 3H, Ad), 2.26 (дд, $J = 15.1, 6.1$ Гц, 1H, C(O)CH_2), 2.36 (дд, $J = 15.1, 6.4$ Гц, 1H, C(O)CH_2), 3.24-3.35 (м, 1H, CHCH_3), 3.63 (с, 3H, OCH_3); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 25.0 (CHCH_3), 29.8, 36.8, 43.2, 51.2 (Ad), 43.2 ($\text{CH}_2\text{C(O)}$), 45.3 (CHCH_3), 51.5 (CH_3O), 173.0 (C=O). ИК (пленка, cm^{-1}): 1732 (C=O), 3319 (NH). HRMS (ESI, m/z) вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ 252.1964; найдено 252.1962.

3.6. Общая методика синтеза азиридинов (21a-d)

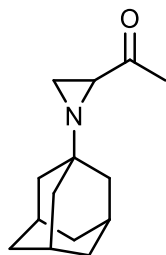
Классические условия. Смесь 1-аминоадамантана **18** (151 мг, 1 ммоль), акцептора Михаэля (**20a-e**) (2 ммоль) и триэтиламина (111 мг, 1.1 ммоль) в соответствующем растворителе (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Растворитель отгоняли в вакууме. Продукт выделяли колоночной хроматографией [силикагель, элюент хлороформ : метанол 98:2 (для соединения **22**), 9:1 (для **21a**), 95:5 (для **21c**); диэтиловый эфир (для **21d**); или Al_2O_3 , элюент хлороформ (для **21b**)]. Нижеперечисленные соединения синтезированы в соответствии с этой методикой. Спектральные данные соединений **21c** совпадают с опубликованными в литературе [108].



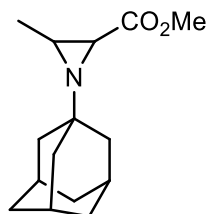
Метил (1-адамантан-1-ил)азиридин-2-карбоксилат 21a. Выход 158 мг (67%), светло-желтое масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 1.40-1.60 (м, 12H, Ad), 1.86 (дд, $J = 2.8, 1.3$ Гц, 1H, CH_2), 1.92 (дд, $J = 6.3, 1.3$ Гц, 1H, CH_2), 1.97-2.05 (м, 3H, Ad), 2.39 (дд, $J = 6.3, 2.8$ Гц, 1H, CH), 3.65 (с, 3H, CH_3); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): δ 26.2 (CH_2), 28.9 (CH), 29.4, 36.6, 40.0, 53.5 (Ad), 52.2 (CH_3), 172.5 ($\text{C}=\text{O}$); ^{15}N ЯМР (CDCl_3 , 40 МГц): δ -332.4. ИК (пленка, cm^{-1}): 1732 ($\text{C}=\text{O}$). MS (EI) m/z (relative intensity): 235 (7, M^+), 136 (12), 135 (100), 107 (15), 93 (23), 79 (28), 41 (21). Вычислено: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: C 71.46; H 8.99; N 5.95; найдено: C 71.49; H 8.94; N 5.97.



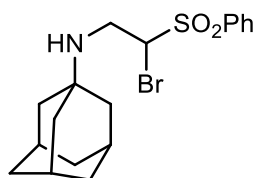
(1-Адамантан-1-ил)-азиридин-2-карбонитрил 21b. Выход 119 мг (58%), белый порошок. Т.пл. = 48-49 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 1.40-1.69 (м, 12H, Ad), 1.95-2.05 (м, 2H, CH_2), 2.02-2.10 (м, 3H, Ad), 2.24-2.29 (м, 1H, CH); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): δ 15.5 (CH_2), 26.4 (CH), 29.4, 36.5, 39.8, 53.8 (Ad), 119.9 (CN). ИК (пленка, cm^{-1}): 2245 (CN). MS (EI) m/z (relative intensity): 319 (6, M^+), 263 (24), 262 (100), 177 (67), 135 (57), 120 (82), 93 (46), 77 (74). Вычислено: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$: C 77.18; H 8.97; N 13.85; найдено: C 76.86; H 8.95; N 13.83.



1-(1-Адамантан-1-ил)азиридин-2-ил)этанон 21с [108]. Выход 180 мг (82%), белый порошок. Т.пл. = 48-49 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 1.45-1.56 (м, 9H, Ad), 1.57-1.67 (м, 3H, Ad), 1.81 (дд, $J = 2.7, 1.3$ Гц, 1H, CH_2), 1.96-2.00 (м, 1H, CH_2), 1.99 (с, 3H, CH_3), 2.00-2.07 (м, 3H, Ad), 2.41 (дд, $J = 6.7, 2.7$ Гц, 1H, CH); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): δ 24.8 (CH_3), 26.9 (CH_2), 29.5, 36.8, 40.3, 53.4 (Ad), 36.7 (CH), 209.4 ($\text{C}=\text{O}$); ^{15}N ЯМР (CDCl_3 , 40 МГц): δ -320.2. ИК (пленка, cm^{-1}): 1700 ($\text{C}=\text{O}$). MS (EI) m/z (relative intensity): 219 (4, M^+), 178 (16), 135 (100), 93 (10), 79 (31), 67 (14), 41 (22). Вычислено: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$: C 76.67; H 9.65; N 6.39. Найдено: C 76.31; H 9.56; N 6.24.



Метил (1-адамантан-1-ил)-3-метилазиридин-2-карбоксилат 21d. Выход 167 мг (67%), бесцветное масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 1.18 (д, $J = 5.5$ Гц, 3H, CH_3CH), 1.37-1.70 (м, 12H, Ad), 1.97-2.10 (м, 3H, Ad), 2.18-2.26 (м, 1H, CHCH_3), 2.47 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, $\text{CHC}=\text{O}$), 3.68 (с, 3H, CH_3O); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ 14.5 (CH_3C), 29.4, 38.8, 40.1, 53.5 (Ad), 32.7 (CHCH_3), 34.3 ($\text{CHC}=\text{O}$), 52.0 (CH_3O) 171.5 ($\text{C}=\text{O}$). ИК (пленка, cm^{-1}): 1748 ($\text{C}=\text{O}$). HRMS (ESI, m/z) вычислено: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ 250.1807; Найдено 250.1806.

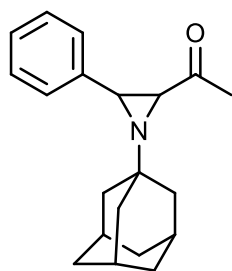


Адамантан-1-ил-(2-бензолсульфонил-2-бромэтил)амин 22: Выход 324 мг (81%), желтое масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 1.30 (уш. с, 1H, NH); 1.50-1.69 (м, 12H, Ad); 2.03 (уш.с, 3H, Ad); 3.10 (дд, $J = 13.3, 8.4$ Гц, 1H, CH_2); 3.50 (дд, $J = 13.3, 4.4$ Гц, 1H, CH_2); 4.80 (дд, $J = 8.4, 4.4$ Гц, 1H, CH); 7.54-7.58 (м, 2H, Ph); 7.65-7.70 (м, 1H, Ph); 7.92-7.95 (м, 2H, Ph); ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц): δ 29.5, 36.5,

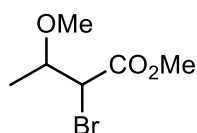
42.8, 50.9 (Ad); 42.4 (CH₂N); 66.7 (CHBr); 129.1, 129.9, 134.6, 135.9 (Ph). ИК (пленка, см⁻¹): 1150, 1310 (SO₂); 3325 (N-H). MS, (EI) *m/z* (relative intensity): 399 (1, M⁺+1); 397(1, M⁺-1); 342 (18); 340 (18); 164 (100); 135 (95). Вычислено C₁₈H₂₄BrNO₂S:

C 54.27; H 6.07; N 3.52; S 8.05; найдено: C 54.44; H 6.21; N 3.55; S 7.94.

Гипербарические условия. Смесь 1-аминоадамантана **18** (151 мг, 1 ммоль), акцептора Михаэля (**20e-h**) (2 ммоль) и триэтиламина (111 мг, 1.1 ммоль) растворили в соответствующем растворителе (2 мл) и поместили в тефлоновый реактор при 10 кбар. После декомпрессирования растворитель отгоняли в вакууме. Продукт выделяли колоночной хроматографией [силикагель, элюент пентан : диэтиловый эфир 9:1 (для **23a**, **24**), 7:3 (для **21e**, **23b**)].

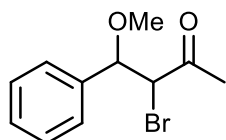


1-(1-Адамантан-1-ил)-3-фенилазиридин-2-ил)этанон 21e: Выход 115 мг (39%), бесцветное масло. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 1.50-1.70 (м, 12H, Ad), 1.56 (с, 3H, CH₃), 2.00-2.15 (м, 3H, Ad), 2.79 (д, *J* = 6.4 Гц, 1H, CHC(O)), 3.38 (д, *J* = 6.4 Гц, 1H, CHPh), 7.15-7.27 (м, 3H, Ph), 7.34-7.38 (м, 2H, Ph); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ 28.3 (CH₃), 29.5, 36.8, 40.4, 53.4 (Ad), 40.6 (CHPh), 44.6 (CHC(O)), 127.4, 128.2, 128.3, 136.9 (Ph), 208.6 (C=O). ИК (пленка, см⁻¹): 1699 (C=O). HRMS (ESI, *m/z*) вычислено C₂₀H₂₆NO 296.2014; найдено 296.2010.

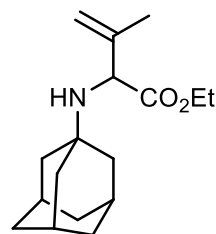


Метил 2-бром-3-метоксибутаноат 23a: Выход 68 мг (32%), темно-коричневое масло. Смесь двух диастереомеров (53:47). *Мажорный изомер:* ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 1.26 (д, *J* = 6.2 Гц, 3H, CH₃), 3.34 (с, 3H, CH₃O), 3.60-3.75 (м, 1H, CHBr), 3.77 (с, 3H, CH₃OC(O)), 4.32 (д, *J* = 6.5 Гц, 1H, CH); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75

МГц): δ 16.4 (CH₃), 48.2 (CHBr), 53.0 (CH₃O), 57.4 (CH₃OC(O)), 77.3 (CHO), 168.8 (C=O). *Минорный изомер*: ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 1.33 (д, J = 6.2 Гц, 3H, CH₃), 3.10 (с, 3H, CH₃O), 3.60-3.75 (м, 1H, CHBr), 3.77 (с, 3H, CH₃OC(O)), 4.18 (д, J = 8.3 Гц, 1H, CH); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ 16.7 (CH₃), 49.9 (CHBr), 53.1 (CH₃O), 57.5 (CH₃OC(O)), 77.5 (CHO), 169.5 (C=O). ИК (пленка, см⁻¹): 1743 (C=O). HRMS (ESI, m/z) вычислено C₆H₁₁BrO₃ 211.9892; найдено 211.9898.



3-Бром-4-метокси-4-фенилбутан-2-он 23b: Выход 31 мг (12%), светло-желтое масло. Смесь двух диастереомеров (51:49). *Мажорный изомер*: ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 2.37 (с, 3H, CH₃C(O)), 3.18 (с, 3H, CH₃O), 4.43 (д, J = 7.6 Гц, 1H, CH), 4.55 (д, J = 7.6 Гц, 1H, CHBr), 7.25-7.40 (м, 5H, Ph); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ 28.6 (CH₃C(O)), 57.3 (CH₃O), 57.7 (CHBr), 84.1 (CHO), 128.1, 128.9, 129.1, 137.3 (Ph), 201.1 (C=O). *Минорный изомер*: ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 2.15 (с, 3H, CH₃C(O)), 3.26 (с, 3H, CH₃O), 4.23 (д, J = 9.5 Гц, 1H, CH), 4.52 (д, J = 9.5 Гц, 1H, CHBr), 7.25-7.40 (м, 5H, Ph); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ 26.8 (CH₃C(O)), 54.4 (CH₃O), 57.6 (CHBr), 82.7 (CHO), 127.9, 128.7, 129.1, 137.2 (Ph), 201.0 (C=O). ИК (пленка, см⁻¹): 1720 (C=O). HRMS (ESI, m/z) вычислено C₁₁H₁₄BrO₂ 258.0106; найдено 258.0106.



Этил (1-адамантан-1-иламино)-3-метилбут-3-еноат 24: Выход 105 мг (38%), бесцветное масло. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 1.26 (т, J = 7.2 Гц, 3H, CH₃CH₂), 1.47-1.70 (м, 12H, Ad), 1.77 (с, 3H, CH₃), 1.81 (с, 1H, NH), 2.00-2.05 (м, 3H, Ad), 3.90 (с, 1H, CH), 4.17 (к, J = 7.2 Гц, 2H, CH₂CH₃), 4.84-4.87 (м, 1H, CH₂=), 4.93-4.96

(м, 1H, CH₂=); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ 14.3 (CH₃CH₂), 20.0 (CH₃C), 29.8, 36.7, 43.1, 51.2 (Ad), 59.3 (CH), 61.1 (CH₂), 112.9 (CH₂=), 144.7 (=C), 175.2 (C=O). ИК (пленка, см⁻¹): 1736 (C=O), 3327 (NH). HRMS (ESI, m/z) вычислено C₁₇H₂₇NO₂ 278.2120; найдено 278.2114.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И 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 гидрокси- 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рулев А. Ю. Аза-реакция Михаэля: достижения и перспективы / А. Ю. Рулев // Успехи химии. – 2011. – Т. 80, № 3. – С. 211-232.
2. Sanchez-Rosello M. A general overview of the organocatalytic intramolecular aza-Michael reaction / M. Sanchez-Rosello, J. L. Acena, A. Simon-Fuentes, C. del Pozo // Chem. Soc. Rev. – 2014. – V. 43, № 21 – P. 7430-7453.
3. Gmach J. Aza-Michael Addition of Imidazole Analogues / J. Gmach, Ł. Joachimiak, K. M. Błażewska // Synthesis. – 2016. – V. 48, № 17. – P. 2681-2704.
4. Chisholm D. R. Practical synthetic strategies towards lipophilic 6-iodotetrahydroquinolines and –dihydroquinolines / D. R. Chisholm, G-L. Zhou, E. Pohl, R. Valentine, A. Whiting // Beilstein J. Org. Chem. – 2016. – V. 12. – P. 1851-1862.
5. Huang C. A facile synthesis of β -amino carbonyl compounds through an aza-Michael addition reaction under solvent-free conditions / C. Huang, Y. Yin, J. Guo, J. Wang, B. Fana, L. Yang // RSC Adv. – 2014. – V. 4, № 20. – P. 10188-10195.
6. Yang X. An aza-Michael addition protocol to fluoroalkylated β -amino acid derivatives and enantiopure trifluoromethylated N-heterocycles / X. Yang, Z. Chen, Y. Cai, Y.-Y. Huang, N. Shibata // Green Chem. – 2014. – V. 16, № 10. – P. 4530-4534.
7. Bhat S. I. Fast and efficient synthesis of N-substituted β -aminobutyric acids by grinding at room temperature / S. I. Bhat, D. R. Trivedi // Environ. Chem. Lett. – 2013. – V. 11. – P. 91-97.
8. Amara Z. Switchable stereocontrolled divergent synthesis induced by aza-Michael addition of deactivated primary amines under acid catalysis / Z. Amara, E. Drege, C. Troufflard, P. Retailleau, M.-E. T. Huu-Dau, D. Joseph // Chem. Eur. J. – 2014. – V. 20, № 48. – P. 15840-15848.
9. Alam M. A. Hexafluoroisopropyl alcohol mediated synthesis of 2,3-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ones / M. A. Alam, Z. Alsharif, H. Alkhattabi, D. Jones, E. Delancey, A. Gottsponer, T. Yang // Sci. Rep. – 2016. – V. 6. – P. 36316-36324.

10. Nair D. K. Synthesis of imidazopyridines from the Morita-Baylis-Hillman acetates of nitroalkenes and convenient access to Alpidem and Zolpidem / D. K. Nair, S. M. Mobin, I. N. N. Namboothiri // Org. Lett. – 2012. – V. 14, № 17. – P. 4581-4583.
11. Gupta A. Rapid and convenient microwave-assisted synthesis of aza-Michael type addition of substituted aniline to α,β – unsaturated ester / A. Gupta, O. S. Yadav, R. Kumar, G. Singh // Heterocycl. Lett. – 2015. – V. 5, № 2. – P. 169-172.
12. El-Hashash M. A. Synthesis of novel heterocyclic compounds with expected antibacterial activities from 4-(4-Bromophenyl)-4-oxobut-2-enoic acid / M. A. El-Hashash, A. Y. Soliman, H. M. Bakeer, F. K. Mohammed, H. Hassanc // J. Heterocyc. Chem. – 2015. – V. 52, № 3. – P. 732-743.
13. Hajare A. K. The *p*-toluenesulfonic acid catalyzed single pot synthesis of tetracyclic 1,2-dihydroquinolines: a metal free approach / A. K. Hajare, A. R. Jagdale, G. G. Shenoyb, N. Sinha // New J. Chem. – 2016. – V. 40, № 6. – P. 4888-4890.
14. Barbero M. *o*-Benzenedisulfonimide as a reusable Brønsted acid catalyst for hetero-Michael reactions / M. Barbero, S. Cadamuro, S. Dughera // Synthetic Communications. – 2013. – V. 43, № 5. – P. 758-767.
15. Rueping M. Asymmetric Brønsted acid-catalyzed intramolecular aza-Michael reaction – enantioselective synthesis of dihydroquinolinones / M. Rueping, S. A. Moreth, M. Bolte // Z. Naturforsch., B: Chem. Sci. – 2012. – V.67, № 10. – P. 1021-1029.
16. Lad U. P. Lithium tetrafluoroborate catalyzed highly efficient inter and intramolecular aza-Michael addition with aromatic amines / U. P. Lad, M. A. Kulkarn, U. V. Desai, P. P. Wadgaonkar // C. R. Chimie – 2011. – V. 14, № 12. – P. 1059-1064.
17. Choudhary V. R. FeCl₃/Montmorillonite K10 as an efficient catalyst for solvent-free aza-Michael reaction between amine and α,β -unsaturated compounds / V. R. Choudhary, D. K. Dumbre, S. K. Patil // RSC Adv. – 2012. – V. 2, № 18. – P. 7061-7065.

18. Kour M. A green and convenient approach for the one-pot solvent-free synthesis of coumarins and β -amino carbonyl compounds using Lewis acid grafted sulfonated carbon@titania composite / M. Kour, S. Paul // *Monatsh. Chem.* – 2017. – V. 148, № 2. – P. 327-337.
19. Movassagh B. K_3PO_4 -catalyzed one-pot synthesis of β -amino ketones / B. Movassagh, S. Khosousi // *Monatsh. Chem.* – 2012. – V. 143, № 11. – P. 1503-1506.
20. Wang D. Synthesis of highly functionalized aminoindolizines by Titanium(IV) chloride mediated cycloisomerization and phosphine-catalyzed aza-Michael addition reactions / D. Wang, Y. Wei, M. Shi // *Asian J. Org. Chem.* – 2013. – V. 2, № 6. – P. 480-485.
21. Kang S. One-pot synthesis of highly functionalizable 3-(Phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-4(1H)-quinolinones via a Cu-catalyzed aza-Michael addition/cyclization reaction / S. Kang, H. Yoon, Y. Lee // *Chem. Lett.* – 2016. – V. 45, № 12. – P. 1356-1358.
22. Kim S. Copper-catalyzed aza-Michael addition of aromatic amines or aromatic aza-heterocycles to α,β -unsaturated olefins / S. Kim, S. Kang, G. Kim, Y. Lee // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81, № 10. – P. 4048–4057.
23. Hamashima Y. Scope and mechanism of tandem aza-Michael reaction/enantioselective protonation using a Pd- μ -hydroxo complex under mild conditions buffered with amine salts / Y. Hamashima, S. Suzuki, T. Tamura, H. Somei, M. Sodeoka // *Chem. Asian J.* – 2011. – V. 6, № 2. – P. 658-668.
24. Sheshenev A. E. Preparation of dicationic palladium catalysts for asymmetric catalytic reactions / A. E. Sheshenev, A. M. R. Smith, K. K. (Mimi) Hii // *Nat. protoc.* – 2012. – V. 7, № 10. – 1765-1773.
25. Byrd K. M. Diastereoselective and enantioselective conjugate addition reactions utilizing α,β -unsaturated amides and lactams / K. M. Byrd // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2015. – V. 11. – P. 530-562.

26. Taylor L. L. Asymmetric synthesis of 2-alkyl-substituted tetrahydroquinolines by an enantioselective aza-Michael reaction / L. L. Taylor, F. W. Goldberg, K. K. (Mimi) Hii // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10, № 22. – P. 4424-4432.
27. Siddiqui I. R. Tandem imino-pinacol coupling-aza-Michael reaction promoted by Zn/InCl₃: a novel multicomponent strategy for diastereoselective synthesis of monocyclic 1,4-diazepine in water / I. R. Siddiqui, S. Shamim, D. Kumar, S. Waseem, M. A. Waseem // *New J. Chem.* – 2012. – V. 36, № 11. – P. 2209-2214.
28. El-Zoghbi I. Selective and nonselective aza-Michael additions catalyzed by a chiral Zirconium bis-diketimate complex / I. El-Zoghbi, M. Kebdani, T. J. J. Whitehorne, F. Schaper // *Organometallics*. – 2013. – V. 32, № 23. – P. 6986-6995.
29. Lapointe S. On the mechanism of Ni(II)-promoted Michael-type hydroamination of acrylonitrile and its substituted derivatives / S. Lapointe, D. Zargarian // *Dalton Trans.* – 2016. – V. 45, № 40. – P. 15800-15810.
30. Muniz K. Metal–ligand bifunctional activation and transfer of N–H bonds / K. Muniz, A. Lishchynskiy, J. Streuff, M. Nieger, E. C. Escudero-Adarna, M. M. Belmonte // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47, № 17. – P. 4911-4913.
31. Yang L. Highly efficient aza-Michael reactions of aromatic amines and N-heterocycles catalyzed by a basic ionic liquid under solvent-free conditions / L. Yang, L.-W. Xu, W. Zhou, L. Li, C.-G. Xia // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47, № 44. – P. 7723-7726.
32. Ying A.-G. Green and efficient aza-Michael additions of aromatic amines to α,β -unsaturated ketones catalyzed by DBU based task-specific ionic liquids without solvent / A.-G. Ying, L.-M. Wang, H.-X. Deng, J.-H. Chen, X.-Z. Chen, W.-D. Ye // *ARKIVOC*. – 2009. – V. xi. – P. 288-298.
33. Sau S. C. One-pot consecutive catalysis by integrating organometallic catalysis with organocatalysis / S. C. Sau, S. R. Roy, S. K. Mandal // *Chem. Asian J.* – 2014. – V. 9, № 10. – P. 2806-2813.
34. Cai Y.-F. Organocatalytic aza-Michael/retro-aza-Michael reaction: pronounced chirality amplification in aza-Michael reaction and racemization *via* retro-aza-

- Michael reaction / Y.-F. Cai, L. Li, M.-X. Luo, K.-F. Yang, G.-Q. Lai, J.-X. Jiang, L.-W. Xu // *Chirality*. – 2011. – V. 23, № 5. – P. 397-403.
35. Lee Y. Asymmetric one-pot synthesis of 1,4-dihydroquinolines *via* an organocatalytic aza-Michael/Michael cascade strategy / Y. Lee, S. Heo, S.-G. Kim // *Adv. Synth. Catal.* – 2015. – V. 357, №7. – P. 1545-1550.
 36. Filatova E. V. Asymmetric catalytic synthesis of functionalized tetrahydroquinolines in supercritical fluids / E. V. Filatova, O. V. Turova, I. V. Kuchurova, A. A. Kostenko, A. G. Nigmatov, S. G. Zlotin // *J. Supercritical Fluids*. – 2016. – V. 109. – P. 35-42.
 37. Yang W. Organocatalytic enantioselective cascade aza-Michael/Michael addition for the synthesis of highly functionalized tetrahydroquinolines and tetrahydrochromanoquinolines / W. Yang, H.-X. He, Y. Gao, D.-M. Du // *Adv. Synth. Catal.* – 2013. – V. 355, № 18. – P. 3670-3678.
 38. Kang K.-T. One-pot catalytic enantioselective synthesis of functionalized tetrahydroquinolines by aza-Michael/Michael cascade reactions of N-protected 2-aminophenyl α,β -unsaturated esters with nitroolefins / K.-T. Kang, S.-G. Kim // *Synthesis*. – 2014. – V. 46, № 24. – P. 3365-3373.
 39. Cheng S. Enantioselective synthesis of azaflavanones using organocatalytic 6-endo aza-Michael addition / S. Cheng, L. Zhao, S. Yu // *Adv. Synth. Catal.* – 2014. – V. 356, №5. – P. 982-986.
 40. Verma S. An efficient biomaterial supported bifunctional organocatalyst (ES-SO₃⁻ C₅H₅NH⁺) for the synthesis of β -amino carbonyls / S. Verma, S. L. Jain, B. Sain // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9, №7. – P. 2314-2318.
 41. Kang Q. N-Heterocyclic carbene-catalyzed aza-Michael addition / Q. Kang, Y. Zhang // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9, № 19. – P. 6715-6720.
 42. Morimoto N. Ionic amino acids: application as organocatalysts in the aza-Michael reaction / N. Morimoto, Y. Takeuchi, Y. Nishina // *J. Mol. Cat. A: Chem.* – 2013. – V. 368-369. – P. 31-37.
 43. Verma S. Graphene oxide: an efficient and reusable carbocatalyst for aza-Michael addition of amines to activated alkenes / S. Verma, H. P. Mungse, N. Kumar, S.

- Choudhary, S. L. Jain, B. Sain, O. P. Khatri // Chem. Commun. – 2011. – V. 47, №47. – P. 12673-12675.
44. Payra S. Nano-NiFe₂O₄ catalyzed microwave assisted one-pot regioselective synthesis of novel 2-alkoxyimidazo[1,2-a]pyridines under aerobic conditions / S. Payra, A. Saha, S. Banerjee // RSC Adv. – 2016. – V. 6, № 15. – P. 12402-12407.
45. Mokhtar M. Mg–Al hydrotalcites as efficient catalysts for aza-Michael addition reaction: a green protocol / M. Mokhtar, T. S. Saleh, S. N. Basahel // J. Mol. Cat. A: Chem. – 2012. – V. 353-354. – P. 122-131.
46. Liu X. Aza-Michael reactions in water using functionalized ionic liquids as the recyclable catalysts / X. Liu, M. Lu, G. Gu, T. Lu // J. Iran. Chem. Soc. – 2011. – V. 8, № 3. – P. 775-781.
47. Bosica G. Aza-Michael mono-addition using acidic alumina under solventless conditions / G. Bosica, R. Abdilla // Molecules. – 2016. – V. 21, № 6. – P. 815-826.
48. Hosseinzadeh R. Synthesis, characterization and catalytic application of MCM 41 supported phenanthroline dibromide catalyst for aza-Michael addition reaction in aqueous medium / R. Hosseinzadeh, N. Aghili, M. Tajbakhsh // Catal. Lett. – 2016. – V. 146, № 7. – P.1194-1203.
49. Badgujar K. C. Lipase immobilization on hydroxypropyl methyl cellulose support and its applications for chemo-selective synthesis of β -amino ester compounds / K. C. Badgujar, B. M. Bhanage // Process Biochem. – 2016. – V.51, №10. – P. 1420-1433.
50. Tajbakhsh M. MgO nanoparticles as an efficient and reusable catalyst for aza-Michael reaction / M. Tajbakhsh, M. Farhang, A. A. Hosseini // J. Iran. Chem. Soc. – 2014. – V. 11, № 3. – P. 665-672.
51. Kumar Y. S. TiO₂ nanoparticles catalyzed chemoselective synthesis of 2-chloroquinolinyl-4-quinolinones and their intramolecular cyclization through palladium catalyzed Sonogashira coupling reaction / Y. S. Kumar, F. N. Khan // Catal. Lett. – 2017. – V. 147, № 4. – P. 919-925.
52. Shobeiri Z. Ultrasound assisted synthesis of Cs_{2.5}H_{0.5}PW₁₂O₄₀: an efficient nano-catalyst for preparation of β -amino ketones *via* aza-Michael addition reactions / Z.

- Shobeiri, M. Pourayoubi, A. Heydar, T. M. Percino, M. A. L. Ramirez // *C. R. Chimie* – 2011. – V. 14, № 6. – P. 597-603.
53. Payra S. On-water magnetic NiFe_2O_4 nanoparticle-catalyzed Michael additions of active methylene compounds, aromatic/aliphatic amines, alcohols and thiols to conjugated alkenes / S. Payra, A. Saha, S. Banerjee // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6, № 98. – P. 95951-95956.
54. Айоцян С. С. Присоединение азолов к метилвинилкетону по аза-реакции Михаэля / С. С. Айоцян, А. Н. Хачатрян, А. О. Байталаян, Х. С. Аттарян, Г. В. Асратян // *ЖОХ.* – 2015. – Т. 85, № 4. – С. 692-694.
55. Айоцян С. С. Термическое присоединение пиразолов к бут-2-еналю / С. С. Айоцян, А. Н. Хачатрян, Х. С. Аттарян, Г. В. Асратян // *ЖОХ.* – 2016. – Т. 86, № 2. – С. 335-336.
56. Guerrero M. Zn(II) Complexes based on hybrid N-pyrazole, N'-imine ligands: synthesis, X-ray crystal structure, NMR characterisation, and 3D supramolecular properties / M. Guerrero, L. Rivas, T. Calvet, M. Font-Bardia, J. Pons // *Aust. J. Chem.* – 2015. – V. 68, № 5. – P. 749-757.
57. Хачатрян А. Н. Присоединение пиразолов к кротоновой кислоте по аза-реакции Михаэля / А. Н. Хачатрян // *ЖОХ.* – 2017. – Т. 87, № 3. – С. 516-518.
58. Хачатрян А. Н. Присоединение пиразолов к малеиновой кислоте по аза-реакции Михаэля / А. Н. Хачатрян, С. С. Айоцян, К. С. Бадалян, Х. С. Аттарян, Г. В. Асратян // *ЖОХ.* – 2015. – Т. 85, № 8. – С. 1395-1396.
59. Meskini I. Synthesis, characterization and coordination chemistry of substituted β -amino dicarbonyls / I. Meskini, M. Daoud, A. Kerba, B. Bennani, J. Sheikh, A. Parvez, L. Toupet, T. B. Hadda // *J. Saudi Chem. Soc.* – 2012. – V. 16, № 2. – P. 161-173.
60. Wang Y.-Y. Enantioselective aza Michael-type addition to alkenyl benzimidazoles catalyzed by a chiral phosphoric acid / Y.-Y. Wang, K. Kanomata, T. Korenaga, M. Terada // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – V. 55, № 3. – P. 927-931.

61. Jingya Y. Cesium carbonate catalyzed aza-Michael addition of pyrazole to α,β -unsaturated ketones / Y. Jingya, M. Ben, Z. Hongyan, Z. Baohua, L. Zheng // Chin. J. Org. Chem. – 2015. – V. 35, № 1. – P. 121-128.
62. Zheng Y. 1,3-Dipolar cycloaddition of alkyne-tethered N-tosylhydrazones: synthesis of fused polycyclic pyrazoles / Y. Zheng, X. Zhang, R. Yao, Y. C. Wen, J. Huang, X. Xu // J. Org. Chem. – 2016. – V. 81, № 22. – P. 11072–11080.
63. Yang J. Highly efficient synthesis of *N*¹-substituted 1*H*-indazoles by DBU catalyzed aza-Michael reaction of indazole with enones / J. Yang, Y. Bao, H. Zhou, T. Li, N. Li, Z. Li // Synthesis. – 2016. – V. 48, № 8. – P. 1139-1146.
64. Yang J. Potassium hydroxide catalysed intermolecular aza-Michael addition of 3-cyanoindole to aromatic enones / J. Yang, T. Li, H. Zhou, N. Li, D. Xie, Z. Li // Synlett. – 2017. – V. 28, № 10. – P. 1227-1231.
65. Meyer K. Selective palladation of a large (32 ring atom) macrocyclic ligand at a bis(N-heterocyclic carbene) coordination pocket through transmetallation of the corresponding mercury(II) derivative / K. Meyer, A. F. Dalebrook, L. J. Wright // Dalton Trans. – 2012. – V. 41, № 46. – P. 14059-14067.
66. Hou H.-L. DABCO-based ionic liquids: green and efficient catalysts with a dual catalytic role for aza-Michael addition / H.-L. Hou, F.-L. Qiu, A.-G. Ying, S.-L. Xu // Chin. Chem. Lett. – 2015. – V. 26, № 3. – P. 377-381.
67. Lee I. Y. C. CeCl₃·7H₂O-NaI-SiO₂ Catalyzed aza-Michael addition of N-heterocycles to enones under solvent free conditions / I. Y. C. Lee, K. C. Lee, H. W. Lee // Bull. Korean Chem. Soc. – 2012. – V. 33, № 11. – P. 3535-3536.
68. Wen J. A green and convenient approach toward benzimidazole derivatives and their antimicrobial activity / J. Wen, Y.-L. Luo, H.-Z. Zhang, H.-H. Zhao, C.-H. Zhou, G.-X. Cai // Chin. Chem. Lett. – 2016. – V. 27, № 3. – P. 391-394.
69. Zhang J. Enantioselective protonation by aza-Michael reaction between pyrazoles and α -substituted vinyl ketones / J. Zhang, Y. Zhang, X. Liu, J. Guo, W. Cao, L. Lin, X. Feng // Adv. Synth. Catal. – 2014. – V. 356, № 17. – P. 3545-3550.

70. Anastassova N. O. Hepatotoxicity and antioxidant activity of some new N,N'-disubstituted benzimidazole-2-thiones, radical scavenging mechanism and structure-activity relationship / N. O. Anastassova, A. Ts. Mavrova, D. Y. Yancheva, M. S. Kondeva-Burdina, V. I. Tzankova, S. S. Stoyanov, B. L. Shivachev, R. P. Nikolova // Arab. J. Chem. – 2018. – V. 11, № 3. – P. 353-369.
71. Qian P. Metal-free nitroxyl radical-mediated β -C(sp³)-H amination of saturated ketones with heteroaryl halides: multiple roles of TEMPO / P. Qian, Y. Deng, H. Mei, J. Han, Y. Pan // Chem. Commun. – 2017. – V. 53, № 20. – P. 2958-2961.
72. Патрушев С. С. Синтетические трансформации сесквитерпеновых лактонов. 8. Синтез 13-(2-оксофуро[2,3-d]пиримидин-3(2H)-ил)эвдесманолидов / С. С. Патрушев, М. М. Шакиров, Т. В. Рыбалова, Э. Э. Шульц // ХГС. – 2014. – Т. 50, № 8. – 1155-1173.
73. Tsypysheva I. P. Aza-Michael reaction of 12-N-carboxamide of (–)-cytisine under high pressure conditions / I. P. Tsypysheva, A. N. Lobova, A. V. Kovalskaya, P. R. Petrova, S. P. Ivanov, S. A. Rameev, S. S. Borisevich, R. L. Safiullin, M. S. Yunusov // Nat. Prod. Res. – 2015. – V. 29, № 2. – P. 141-148.
74. Brotzel F. Nucleophilicities of Primary and Secondary Amines in Water / F. Brotzel, Y. C. Chu, H. Mayr // J. Org. Chem. – 2007. – V. 72, № 10. – P. 3679-3688.
75. Reichardt C. Solvatochromic dyes as solvent polarity indicators / C. Reichardt // Chem. Rev. – 1994. – V. 94, № 8. – P. 2319-2358.
76. De K. Solvent-promoted and - controlled aza-Michael reaction with aromatic amines / K. De, J. Legros, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon // J. Org. Chem. – 2009. – V. 74, № 16. – P. 6260-6265.
77. Wang Z. Hot water-promoted ring-opening of epoxides and aziridines by water and other nucleophiles / Z. Wang, Y.-T. Cui, Z.-B. Xu, J. Qu // J. Org. Chem. – 2008. – V. 73, № 6. – P. 2270-2274.
78. Crousse B. Synthesis of 2-CF₃-tetrahydroquinoline and quinoline derivatives from CF₃-N-aryl-alimine / B. Crousse, J.-P. Begue, D. Bonnet-Delpon // J. Org. Chem. – 2000. – V. 65, № 16. – P. 5009-5013.

79. Matsumoto K. Organic synthesis under high pressure; I / K. Matsumoto, A. Sera, T. Uchida // *Synthesis*. – 1985. – № 1. – P. 1-27.
80. Matsumoto K. Organic synthesis under high pressure; II / K. Matsumoto, A. Sera // *Synthesis*. – 1985. – № 11. – P. 999-1027.
81. Jenner G. The pressure effect on strained transition states / G. Jenner // *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* – 1985. – V. 1, № 81. – P. 2437-2460.
82. d'Angelo J. Enantioselective synthesis of β -amino esters through High-pressure-induced addition of amines to α,β -ethylenic esters / J. d'Angelo, J. Maddaluno // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – V. 108, № 8. – P. 8112-8114.
83. Uddin M. I. A Novel method for the high-pressure-promoted, uncatalyzed aza-Michael reaction of nitrogen heterocycles with enones in water / M. I. Uddin, K. Nakano, Y. Ichikawa, H. Kotsuki // *Synlett*. – 2008. – № 9. – P. 1402-1406.
84. Rulev A. Yu. Tandem aza-Michael additions under high pressure: a shortcut to the azanorbornyl skeleton / A. Yu. Rulev, N. Yenil, A. Pesquet, H. Oulyadi, J. Maddaluno // *Tetrahedron*. – 2006. – V. 62, № 23. – P. 5411-5416.
85. Vuluga D. Influence of the structure of polyfluorinated alcohols on Brønsted acidity/hydrogen-bond donor ability and consequences on the promoter effect / D. Vuluga, J. Legros, B. Crousse, A. M. Z. Slawin, C. Laurence, P. Nicolet, D. Bonnet-Delpon // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76, № 4. – P. 1126-1133.
86. Laurence C. A database of dispersion-induction DI, electrostatic ES, and hydrogen bonding α_1 and β_1 solvent parameters and some Applications to the multiparameter correlation analysis of solvent effects / C. Laurence, J. Legros, A. Chantzis, A. Planchat, D. Jacquemin // *J. Phys. Chem. B*. – 2015. – V. 119, № 7. – P. 3174-3184.
87. Laurence C. Solvatomagnetic comparison method: a proper quantification of solvent hydrogen-bond basicity / C. Laurence, J. Legros, P. Nicolet, D. Vuluga, A. Chantzis, D. Jacquemin // *J. Phys. Chem. B*. – 2014. – V. 118, № 27. – P. 7594-7608.

88. Jenner G. Synthesis of hindered functionalized ethers *via* high-pressure addition of alcohols to acrylic compounds / G. Jenner // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42, № 29. – P. 4807-4810.
89. Yao Q. $\text{Ti}(\text{O-isoPr})_4$ Catalyzed hydrophosphonylation of activated alkenes by diphenyl H-phosphonate / Q. Yao // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48, № 15. – P. 2749-2759.
90. Azizi N. Silicon tetrachloride catalyzed aza-Michael addition of amines to conjugated alkenes under solvent-free conditions / N. Azizi, R. Baghi, H. Ghafari, M. Bolourtchian, M. Hashemi // *Synlett.* – 2010. – № 3. – P. 379-382.
91. Климочкин Ю. Н. Синтез и противовирусная активность азотсодержащих производных ряда адамантана / Ю. Н. Климочкин, И. К. Моисеев, Е. И. Бореко, Г. В. Владыко, Л. В. Коробченко // *Хим. фарм. журнал.* – 1989. – Т. 23, № 4. – С. 418-421.
92. Thomas T. L. The synthesis and activity of some 3-substituted 1.2.3.4-pseudooxatriazol-5-ones and their precursors and related compounds / T. L. Thomas, M. Fedorchuk, B. V. Shetty, F. E. Anderson // *J. Med. Chem.* – 1970. – V. 13, № 2. – P. 196-203.
93. Kelly J. M. In vitro and in vivo activities of aminoadamantane and aminoalkylcyclohexane derivatives against *Trypanosoma brucei* / J. M. Kelly, G. Quack, M. M. Miles // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 2001. – V. 45, № 5. – P. 1360-1366.
94. Expert J. Synthèse d'analogues azotés d'esters chrysanthémiques et pyréthriques / J. Expert, Y. Gelas-Mialhe, R. Vessière // *J. Heterocyclic Chem.* – 1985. – V. 22, № 5. – P. 1285-1289.
95. De Kimpe N. Stereospecific synthesis of N-substituted *cis*-2-aryl-3-alkylaziridines / N. De Kimpe, R. Verhe, L. De Buyck, N. Schamp // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45, № 26. – P. 5319-5325.
96. Van T. N. Synthesis of chiral *cis*-1,2,3-trisubstituted aziridines / T. N. Van, N. De Kimpe // *Tetrahedron.* – 2000. – V. 56, № 37. – P. 7299-7304.

97. Андреева И. В. Получение галогенпроизводных на основе акролеина / И. В. Андреева, М. М. Котон, А. Н. Акопова, Н. В. Кукаркина // ЖОрХ. – 1975. – Т. 11, № 5. – С. 954-955.
98. Clive D. L. J. Construction of five-membered rings by Michael addition-radical cyclization / D. L. J. Clive, T. L. B. Boivin, A. G. Angoh // J. Org. Chem. – 1987. – V. 52, № 22. – P. 4943-4953.
99. Hebbache H. Hydrogenation of β -N-substituted and β -N,N-disubstituted enamino esters in the presence of Iridium(I) catalyst / H. Hebbache, Z. Hank, C. Bruneau, J.-L. Renaud // Synthesis. – 2009. – № 15. – P. 2627-2633.
100. Resnick, L. European patent EP1461332 A4, October 21, 2009.
101. Krebs F. C. Fluorinated molecules relevant to conducting polymer research / F. C. Krebs, T. Jensen // J. Fluorine Chem. – 2003. – V. 120, № 1. – P.77-84.
102. Moussaoui Y. Catalyse par transfert de phase solide/liquide en l'absence de solvent / Y. Moussaoui, R. B. Salem // C. R. Chimie. – 2007. – V. 10, № 7. – P. 630-636.
103. Dai L. Chemo/regioselective Aza-Michael additions of amines to conjugate alkenes catalyzed by polystyrene-supported AlCl_3 / L. Dai, Y. Zhang, Q. Dou, X. Wang, Y. Chen // Tetrahedron. – 2013. – V. 69, № 6. – P. 1712-1716.
104. Fusco R. Rearrangement of arylhydrazones of α,β -unsaturated carbonyl compounds in polyphosphoric acid / R. Fusco, F. Sannicolo // J. Org. Chem. – 1984. – V. 49, № 23. – P. 4374-4378.
105. Rao S. A. Reaction of aromatic amines with α -chloroacrylonitrile: a convenient, two-step synthesis of N-aryl-2-cyanoaziridines using a phase-transfer catalyst / S. A. Rao, A. Kumar, H. Ila, H. Junjappa // Synthesis. – 1981. – № 8. – P. 623-625.
106. Zheng H.-J. Highly enantioselective synthesis of β -amino acid derivatives by the Lewis base catalyzed hydrosilylation of β -enamino esters / H.-J. Zheng, W.-B. Chen, Z.-J. Wu, J.-G. Deng, W.-Q. Lin, W.-C. Yuan, X.-M. Zhang // Chem. Eur. J. – 2008. – V. 14, № 32. – P. 9864-9867.

107. Puzicha G. Oxazepines and thiazepines. XIX Synthesis of optically active 2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5*H*)-ones / G. Puzicha, A. Lévai, L. Szilágyi // Monatsh. Chem. – 1988. – V. 119, № 8-9. – P. 933-944.
108. Mahoney J. M. Brønsted acid-promoted olefin aziridination and formal *anti*-aminohydroxylation / J. M. Mahoney, C. R. Smith, J. N. Johnston // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – V. 127, № 5. – P. 1354-1355.