

Реакции СН-кислот и 1,3-диполей в присутствии ионных жидкостей[†]

С.Г.Злотин, Н.Н.Махова

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук
119991 Москва, Ленинский просп., 47, факс (499) 135–5328

Обзор посвящен использованию ионных жидкостей в качестве растворителей, иммобилизованных органокализаторов, а также реагентов в реакциях с участием СН-кислот и 1,3-диполей, которые широко применяются для получения практически важных органических соединений различных классов. Рассмотрены особенности протекания процессов в присутствии ионных жидкостей, влияние структуры катионов и анионов на регио-, стерео- и энантиоселективность реакций, способы регенерации ионных жидкостей.

Библиография — 333 ссылки.

Оглавление

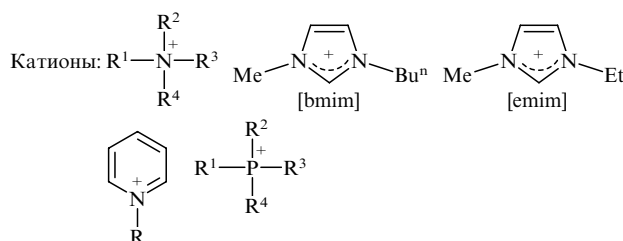
I. Введение	603
II. Реакции СН-кислот в среде ионных жидкостей	604
III. Генерирование и превращения 1,3-диполей в среде ионных жидкостей	616
IV. Ионные жидкости и их конгенеры — органокализаторы реакций с участием СН-кислот и 1,3-диполей	621
V. Ионные жидкости — реагенты в реакциях с участием СН-кислот и 1,3-диполей	638
VI. Заключение	640

I. Введение

Важность проблемы повышения эффективности химических процессов обусловлена причинами экономического и экологического характера, в том числе сокращением запасов и, следовательно, повышением стоимости невозобновляемых природных ресурсов (нефти и газа) и загрязнением окружающей среды отходами производства и жизнедеятельности.¹ К числу наиболее ресурсозатратных относятся, в частности, многостадийные процессы малотоннажной химии, используемые для получения сложных полифункциональных органических соединений (лекарственных препаратов, химических средств защиты растений и др.), количество отходов в которых достигает десятков и даже сотен тонн на каждую тонну продукта.^{2,3} Необходимо создание принципиально новых способов проведения химических реакций, включаю-

щих максимально полное преобразование исходных соединений в конечные продукты и применение адаптированных к конкретной реакции (субстрат-специфичных) растворителей и катализаторов, которые можно использовать многократно.^{4,5}

Перспективным подходом к решению этих задач является применение в химии и химической технологии ионных жидкостей (ИЖ, IL); к ним относят соли органических оснований с органическими или неорганическими, часто фторсодержащими, кислотами, температуры плавления которых не превышают 100–150°C.^{6–9} Ниже приведены катионы и анионы некоторых коммерчески доступных ИЖ.



Анионы: BF_4^- , PF_6^- , $CF_3CO_2^-$ (TFA), $CF_3SO_3^-$ (OTf), $(CF_3SO_2)_2N^-$ (NTf₂), HSO_4^- .

С.Г.Злотин. Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией тонкого органического синтеза ИОХ РАН.

Телефон: (499)135–6345, e-mail: zlotin@ioc.ac.ru

Область научных интересов: «зеленая» химия, ионные жидкости, органокализ, органический синтез.

Н.Н.Махова. Доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией азотсодержащих соединений ИОХ РАН.

Телефон: (499)135–5326, e-mail: mnp@ioc.ac.ru

Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, стереохимия, ионные жидкости, биологически активные соединения.

Дата поступления 21 апреля 2010 г.

[†] Данная статья завершает серию публикаций обзорных работ, отражающих основные направления научных исследований в области «зеленой» химии (см. *Успехи химии*, 79 (6) (2010)).

Данные соединения прочно вошли в арсенал средств современной «зеленой» химии благодаря полезным физико-химическим свойствам (негорючести, низкому давлению паров, возможности регенерации и др.) и связанной с этим способностью улучшать экологические характеристики процессов.^{10–14} Внедрение в химические процессы ИЖ может привести к результатам фундаментального характера, поскольку уникальное ионное окружение реагирующих молекул изменяет их реакционную способность и селективность протекающих реакций.^{15–18} Некоторые химические реакции (особенно гетеролитические) протекают в среде ИЖ с большей скоростью, чем в других растворителях, при этом благодаря ионной структуре ИЖ влияют на их регионаправленность.^{19,20} Ионные жидкости являются прекрасной средой для проведения различных каталитических превращений.^{21–23} Значителен потенциал ИЖ как катализаторов химических реакций.²⁴ Они близки по структуре к межфазным катализаторам, обеспечившим в свое время «прорыв» в методологии и технологии органического синтеза.^{25,26} Кроме того, присутствие в ИЖ каталитически активных групп придает им свойства кислотно-основных катализаторов или катализаторов, использующих другие механизмы активации реагентов.^{27–30} Имобилизация реагентов путем введения в их состав ионных групп позволяет быстро синтезировать библиотеки органических соединений различных типов, при этом, в отличие от твердофазного синтеза, можно контролировать строение и чистоту полупродуктов спектральными методами.^{31,32}

О постоянно возрастающем интересе исследователей к ИЖ свидетельствует значительный рост числа публикаций и патентов (с 250 в 2001 г. до 3800 в 2009 г.), в которых описаны синтез и свойства ИЖ, а также их применение в химии и химической технологии (рис. 1). Различные аспекты применения ИЖ в органическом синтезе рассмотрены в ряде тематических обзоров^{21,33–36} и опубликованном в 2008 г. втором расширенном издании сборника статей под редакцией Вассершайда и Велтона «Ионные жидкости в синтезе».^{19,20} Однако, как это ни странно, до настоящего времени не обобщались данные об особенностях протекания некоторых важных типов органических реакций, в том числе классических реакций с участием метиленактивных соединений (альдольной реакции, реакций алкилирования, Михаэля, Кнёвенагеля, Хорнера–Эммонса и др.) и 1,3-диполей ([3+2]-диполярное циклоприсоединение), в присутствии ИЖ.

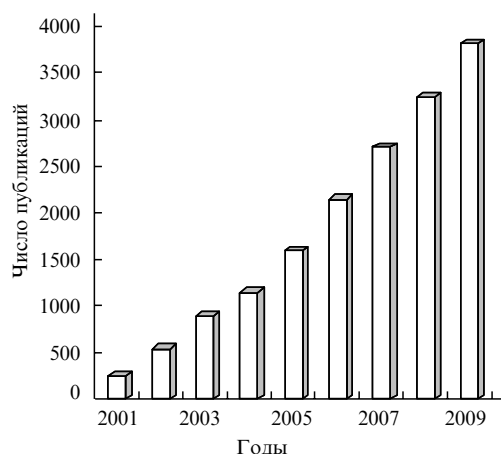
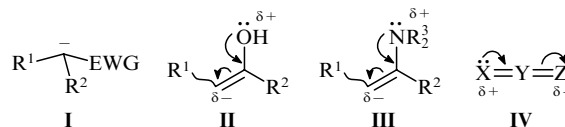


Рис. 1. Число опубликованных в 2001–2009 гг. статей и патентов, содержащих ключевое слово «ионные жидкости».

Эти реакции протекают через стадию образования сильнополяризованных (карбанионов (I), енолов (II), енаминов (III) и др.) или цвиттер-ионных (IV) интермедиатов, на устойчивость и химическое поведение которых значительное влияние оказывают ионы ИЖ.



EWG — электроакцепторная группа.

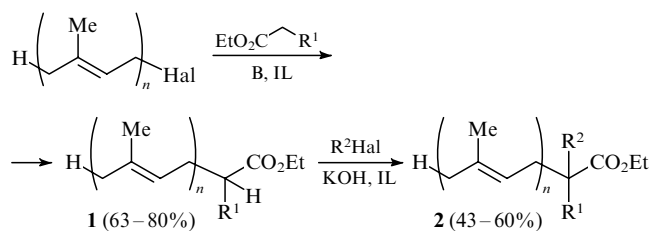
В настоящем обзоре систематизированы результаты изучения указанных реакций в присутствии ИЖ, используемых в качестве растворителей, катализаторов или реагентов. В таких системах реакции СН-кислот и 1,3-диполей часто протекают более селективно и с большими выходами продуктов, чем в классических условиях, благодаря особенностям сольватации и стабилизации полярных частиц в ионной среде. Более того, некоторые гетеролитические реакции, которые не идут в обычных условиях, удается провести в присутствии ИЖ.³⁷

II. Реакции СН-кислот в среде ионных жидкостей

Многие реакции метиленактивных соединений протекают под действием оснований. Эти реакции в среде ИЖ имеют свои особенности. С одной стороны, основание ускоряет депротонирование СН-кислоты, результатом чего может быть увеличение скорости и, в некоторых случаях, селективности процесса. С другой — сильные основания могут вступать в нежелательные побочные реакции с участием катионов и анионов ИЖ.³⁸

1. Реакции алкилирования

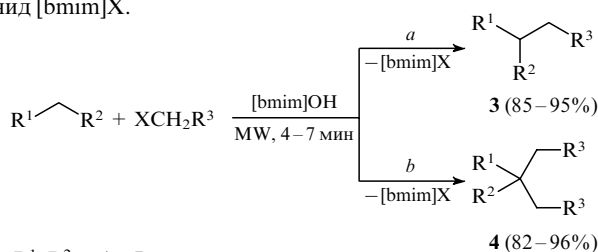
Производные малоновой, ацетоуксусной и циануксусной кислот взаимодействуют с алкилгалогенидами, в том числе изопреноидного строения, в растворах солей 1,3-диалкил-имидазолия в присутствии твердых оснований, давая соответствующие продукты С-алкилирования **1**.^{39,40} При этом не нужно использовать щелочные металлы и безводные растворители, однако осуществить исчерпывающее алкилирование соединений **1** в среде ИЖ удастся лишь в присутствии такого сильного основания, как КОН. Несмотря на достаточно жесткие условия (100°C), в среде ИЖ удалось синтезировать практически важные соединения **2**, используемые для получения ранозаживляющих препаратов изопреноидного ряда,^{41–43} с выходами, на 10–20% превышающими приведенные в литературе. При этом ИЖ можно регенерировать и



Hal = Cl, Br; $n = 1, 2$; $R^1 = \text{CO}_2\text{Et}, \text{Ac}, \text{CN}$;
 $R^2 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}, (\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$; B = $\text{K}_2\text{CO}_3, \text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$;
 IL = [bmim][BF₄], [bmim][PF₆].

использовать не менее 4 раз, хотя в последних двух циклах наблюдались признаки ее разложения под действием основания.

Обладающие основными свойствами ИЖ сами могут играть роль депротонирующих агентов в реакциях алкилирования СН-кислот. Так, 1,3-дикарбонильные соединения и малонитрил гладко взаимодействуют с алкил-, аллил-, пропаргил- и бензилгалогенидами в среде гидроксида 1-бутил-3-метилимидазолия ([bmim]OH).⁴⁴ Реакции удобно проводить под действием весьма эффективного в ионной среде микроволнового излучения (MW), при этом для их завершения требуется всего 4–7 мин. Глубина протекания реакции зависит от строения СН-кислоты: ациклические 1,3-дикетоны образуют в изученных условиях продукты моноалкилирования **3**, а циклические кетоны и производные малонитрила — продукты диалкилирования **4** с высокими выходами. Реакции не требуют органического растворителя (за исключением стадии выделения продуктов), а регенерированную ИЖ можно использовать пятикратно. Недостатком метода является значительный расход ИЖ, превращающийся в ходе реакции в соответствующий галогенид [bmim]X.



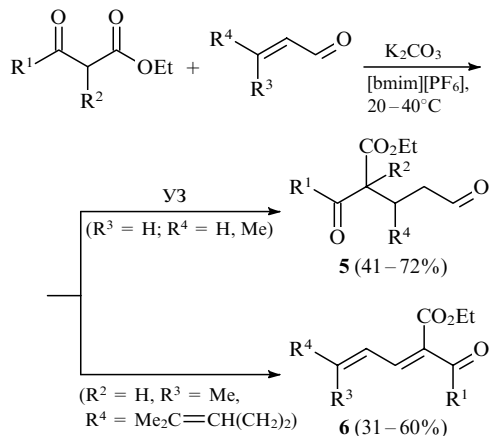
a — $R^1, R^2 = \text{Ac, Bz}$;

b — $R^1-R^2 = \text{C(O)(CH}_2)_3\text{C(O), C(O)CH}_2\text{CMe}_2\text{CH}_2\text{C(O)}$,

$R^1, R^2 = \text{CN, CO}_2\text{Et}$; $R^3 = \text{H, Pr}^n, \text{CH}=\text{CH}_2, \text{C}\equiv\text{CH, Ph}$; $X = \text{Br, I}$.

2. Реакция Михаэля

В присутствии карбонатов металлов α,β -енали, содержащие не более одного заместителя у β -углеродного атома активированной кратной связи, присоединяют СН-кислоты в среде [bmim][PF₆], давая аддукты Михаэля **5**.^{45,46} Однако при вовлечении в реакцию 3,7-диметилнокта-2,6-диенала (цитрала), β -углеродный атом которого связан с двумя алкильными заместителями, независимо от природы СН-кислоты образуются продукты 1,2-присоединения **6**. Благоприятное влияние на выходы продуктов Михаэля **5** оказывает проведение реакций под действием ультразвука (УЗ).

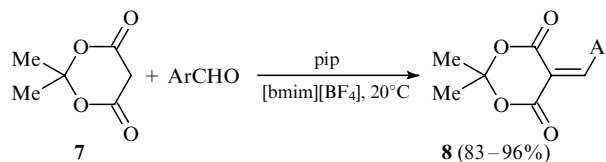


$R^1 = \text{Me, OEt}$; $R^2 = \text{H, Me}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})=\text{CHCH}_2$;
 $R^3 = \text{H, Me}$; $R^4 = \text{H, Me, Me}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2$.

В некоторых случаях реакции Михаэля с участием СН-кислот идут в ИЖ, содержащих катионы 1,3-диалкилимидазолия, без добавления основного катализатора.⁴⁷ Возможным объяснением этого является присутствие в составе ИЖ примеси трудноотделимого *N*-метилимидазола — основания, используемого для их получения. При этом, по данным кинетических исследований, основность *N*-метилимидазола и пиперидина в ИЖ выше, чем в обычных органических растворителях, что, естественно, влияет на проводимые в такой среде реакции.

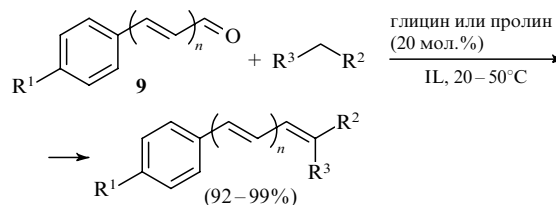
3. Конденсация Кнёвенагеля

Одной из наиболее известных и широко применяемых в органическом синтезе реакций СН-кислот является их конденсация с альдегидами (конденсация Кнёвенагеля). Обычно эту реакцию в органических растворителях ведут в присутствии основных катализаторов. Однако при проведении этой реакции в [bmim][PF₆] под действием сильного основания КОН значительная часть последнего (до 80%) расходовалась на депротонирование катиона 1,3-диалкилимидазолия (по положению С-2), что требовало введения в реакцию значительно избытка щелочи и делало процесс некаталитическим.⁴⁸ Оказалось, что в полярных ИЖ реакции Кнёвенагеля идут в более мягких условиях, чем в органических растворителях, в присутствии относительно слабых депротонирующих агентов или вообще без катализатора. Так, кислота Мельдрума (**7**) взаимодействует с ароматическими альдегидами в [bmim][BF₄] при комнатной температуре в присутствии каталитического количества пиперидина (pip), давая соответствующие арилиденные производные **8** с высокими выходами, причем ИЖ после выделения продуктов можно использовать повторно.⁴⁹



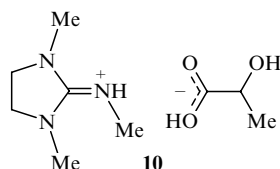
$\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{X}$ ($X = 2\text{-Cl, 4-Cl, 2-NO}_2, 2\text{-OMe, 4-OMe, 4-OH}$),
 $\text{PhCH}=\text{CH, 2-фурил}$.

Конденсация производных бензальдегида⁵⁰ и их винилогов⁵¹ **9** с эфирами малоновой и циануксусной кислот селективно протекает в присутствии глицина с образованием соответствующих алкенов или диенов. Ионными жидкостями могут служить метилсульфат 1,3-диметилимидазолия ([mmim][MeSO₄]) и гексафторофосфат 1-гексил-3-метилимидазолия ([hmim][PF₆]). Система глицин – ИЖ легко отделяется от продуктов и может вводиться в реакцию не менее 15 раз без уменьшения скорости и эффективности процесса. Реакция в ИЖ [bmim][BF₄] эффективно катализируется и другой аминокислотой — пролином.⁵²

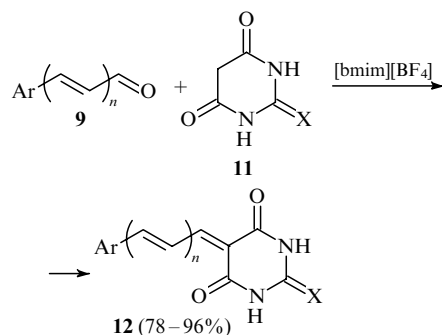


$R^1 = \text{H, Cl, Me, OMe, NMe}_2$; $R^2, R^3 = \text{CN, CO}_2\text{Me}$; $n = 0, 1$;
 $IL = [hmim][PF_6], [mmim][MeSO_4]$.

В ряде случаев конденсация Кнёвенагеля протекает в ИЖ без добавления катализатора, что, возможно, объясняется увеличением константы диссоциации СН-кислоты в среде ИЖ по сравнению с обычными органическими растворителями.⁵³ Кроме того, ИЖ могут обладать каталитическими свойствами, обусловленными содержащимися в них структурными фрагментами. Так, ароматические альдегиды взаимодействуют в среде нитрата этиламмония с кислотой Мельдрума (7) (см.⁵⁴) и с ациклическими метиленактивными соединениями⁵⁵ при комнатной температуре в отсутствие основания, давая соответствующие продукты конденсации с почти количественными выходами. Реакция Кнёвенагеля между ароматическими альдегидами **9** ($n = 0$) и производными (эфирами и нитрилами) малоновой и ацетоуксусной кислот эффективно протекает в среде соли циклического производного гуанидиния **10**.⁵⁶ Процедура выделения продуктов, образующихся селективно и, как правило, не требующих дополнительной очистки, чрезвычайно проста, а ИЖ после удаления из нее воды (высушиванием в вакууме) можно использовать повторно без уменьшения скорости реакции и выхода продуктов.



В условиях механической или микроволновой активации барбитуровая и тиобарбитуровая кислоты (**11**) конденсируются с альдегидами **9** в среде [bmim][BF₄] без добавления катализатора с образованием соединений **12**. При этом для уменьшения вязкости системы и эффективного распространения в ней электромагнитного излучения достаточно добавить к реагентам не более 1 экв. ИЖ.⁵⁷



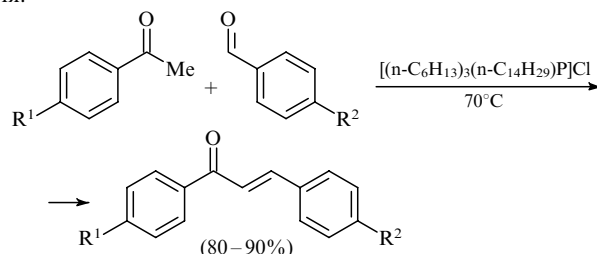
X = O, S; $n = 0, 1$.

Конденсация ароматических альдегидов **9** ($n = 0$) с кислотой Мельдрума идет без дополнительного катализатора и в среде трифторацетата 1-метилимидазолия ([Hmim][TFA]), обладающего кислотными свойствами.⁵⁸ В данном случае движущей силой реакции, по-видимому, является протонирование альдегида катионом ИЖ, приводящее к повышению его электрофильности.

4. Альдольно-кетоновая конденсация

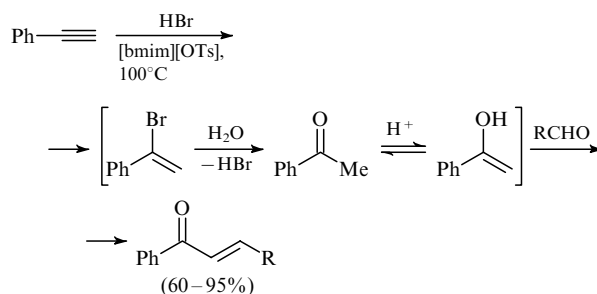
Чрезвычайно важные реакции конденсации карбонильных соединений (альдольные реакции) протекают в мягких условиях в среде ИЖ. Так, ацетофенон и его производные взаи-

модействуют с ароматическими альдегидами в растворе в хлориде тетраалкилфосфония при 70°C, образуя соответствующие халконы с высокими выходами.⁵⁹ При этом не требуется добавлять в систему основной катализатор, поскольку сама ИЖ проявляет свойства основания. Достоинствами метода являются достаточно мягкие условия проведения реакций, простота выделения продуктов и возможность многократного использования ионного растворителя.



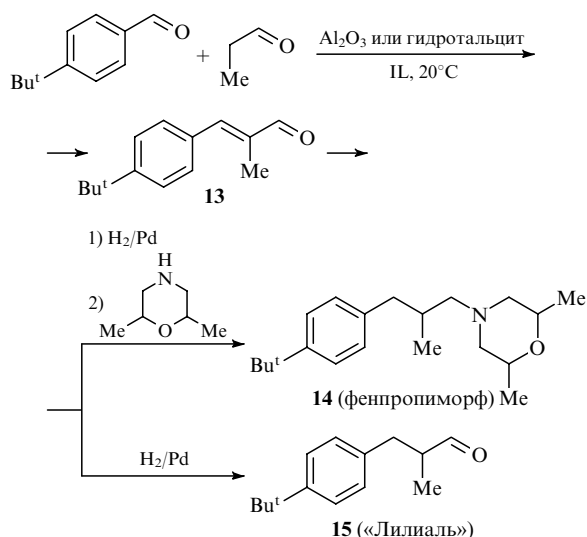
R¹ = H, Cl, NO₂, OH, OMe; R² = H, Cl, OH, OMe.

Через стадию альдольной конденсации протекает катализируемая НВг реакция сочетания фенилацетилена с альдегидами в среде [bmim][OTs]. Реакция, вероятно, включает промотируемое ИЖ гидробромирование алкина, гидролиз образующегося бромалкена в ацетофенон, реагирующий далее с альдегидом с образованием соответствующего халкона.⁶⁰ Этот механизм подтвержден масс-спектрометрической идентификацией в реакционной массе α-бромстирола и ацетофенона. Применение ИЖ позволяет провести данную реакцию без использования гидролитически неустойчивых и содержащих металлы кислот Льюиса.

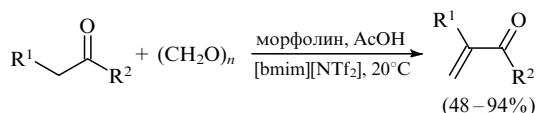


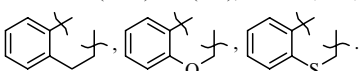
R = C₆H₄X (X = H, 2-Cl, 2-OMe, 3-OMe, 4-Me, 4-Cl, 4-Br, 4-NO₂), PhCH₂CH₂.

Нуклеофилами в альдольных реакциях в среде ИЖ могут быть и алифатические альдегиды. Так, с помощью катализируемой Al₂O₃ (см.⁶¹) или гидротальцитами⁶² конденсации 4-*mpem*-бутилбензальдегида с пропаналем в расплаве соли [bmim][NTf₂] или [bmpyr][NTf₂] (bmpyr — *N*-бутил-*N*-метилпирролидиний) был синтезирован 3-(4-*mpem*-бутилфенил)-2-метилпропеналь (**13**) — полупродукт для получения соединений **14** и **15**, которые являются активными компонентами фунгицида фенпропиморф и парфюмерной композиции «Лилиаль» соответственно. При этом значения конверсии и селективности были выше, чем в промышленном процессе получения соединения **13** в органическом растворителе. Важно, что синтез полупродукта **13** и его восстановительное аминирование можно провести в одном реакторе. Система ИЖ–катализатор отделялась от амина **14** декантацией и вновь вводилась в реакцию, что сделало процесс значительно более рентабельным.⁶¹

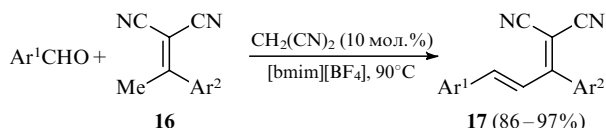


Недавно была продемонстрирована возможность использования ИЖ, содержащих катионы 1-бутил-3-метилимидазолия, в качестве растворителей в реакции α -метилирования карбонильных соединений.⁶³ Наилучшие результаты получены в среде [bmim][NTf₂], при этом ИЖ можно было использовать в реакции не менее 7 раз без уменьшения выхода продуктов. Предложенный метод позволил значительно повысить скорость и селективность реакции по сравнению с известным методом метилирования карбонильных соединений в уксусной кислоте (в отсутствие ИЖ выходы 20–60%). На его основе удалось синтезировать широкий круг α -замещенных производных акролеина и винилкетоны различного строения, в том числе с изопреноидными группами в молекуле.



R¹ = Ph, Bz, Bn, n-C₅H₁₁, Me₂C=CH(CH₂)₂CH(Me); R² = H, Me, Et, OEt; R¹–R² = (CH₂)₄, .

Кроновая конденсация идет в среде ИЖ не только в присутствии кислот или оснований, но и под действием катализаторов других типов. Так, взаимодействие ароматических альдегидов с 2-(1-арилэтилиден)малонитрилами **16** в среде [bmim][BF₄] в присутствии малонитрила (10 мол.%) привело к образованию производных 2-((E)-1,3-диарилаллилиден)малонитрила **17**.⁶⁴

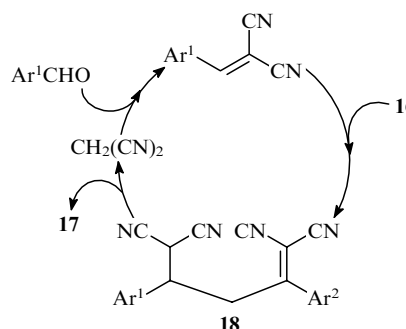


Ar¹ = C₆H₄X (X = 2-Cl, 2-NO₂, 2-OMe, 3-NO₂), C₆H₃Y₂ (Y₂ = 2,4-Cl₂, 3,4-Cl₂, 3,4-Me₂, 3,4-(OMe)₂, 2-NO₂-4-Cl); Ar² = C₆H₄X (X = H, 3-Cl, 4-Cl, 4-Br, 4-F, 4-Me, 4-OMe), 2,4-Me₂C₆H₃.

Хотя установление детального механизма реакции требует дополнительных исследований, авторы предложили вероят-

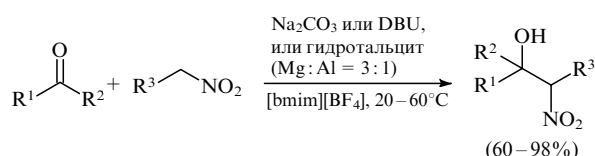
ную схему каталитического цикла, включающую последовательность реакций Кнёвенагеля и Михаэля с последующим элиминированием малонитрила из интермедиата **18** и образованием продукта **17** (схема 1).

Схема 1



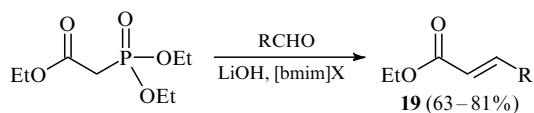
5. Реакции с участием СН-кислот, содержащих гетероатомный заместитель у активного атома углерода

Ионные жидкости оказались перспективными растворителями для проведения нитроальдольных реакций между нитроалканами и карбонильными соединениями (реакции Анри). В среде [bmim][BF₄] эти реакции протекают под действием мягких оснований, таких как Na₂CO₃,⁶⁵ DBU (1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен) (см.⁶⁶) или основные гидротальциты,⁶⁷ давая соответствующие β -нитроспирты с высокими выходами. В реакцию вступают различные альдегиды и кетоны, при этом ИЖ можно легко отделить от продуктов и использовать вновь (до 4 циклов). К сожалению, нитроальдольная реакция в среде ИЖ не диастереоселективна: в процессах с участием нитроэтана образуется практически эквимолярная смесь диастереомерных продуктов (соотношение *син*:*анти* = 44:56).⁶⁵ В расплаве лактата 1,1,3,3-тетраметилгуанидиния⁶⁸ и в ИЖ с хлоралюминатными анионами⁶⁹ нитроальдольная реакция идет без добавления катализатора.

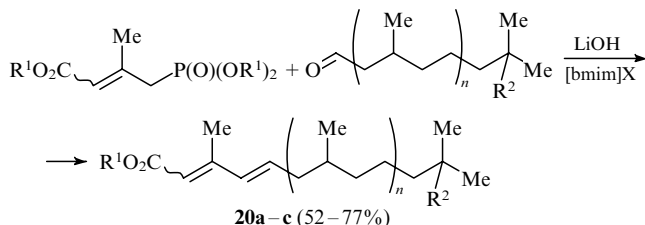


R¹ = H, Me; R² = Ph, 4-NO₂C₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, Et, Buⁿ; R¹–R² = (CH₂)₃, (CH₂)₄; R³ = H, Me.

Другим удобным методом формирования связей углерод–углерод является реакция Хорнера–Эммонса с участием фосфорилированных СН-кислот. Оказалось, что активированные фосфонаты и аллилфосфонаты взаимодействуют с альдегидами в присутствии LiOH в растворах в солях 1-бутил-3-метилимидазолия с фторсодержащими анионами, давая соответствующие акрилаты **19** и диеновые эфиры **20**.^{70, 71} Метод пригоден для получения соединений с практически полезными свойствами. Таким путем были синтезированы, в частности, хемотростерилант паутинного клеща фасоли (**20a**) и аналоги ювенильных гормонов насекомых гидропрен (**20b**) и метопрен (**20c**).^{72, 73} Следует отметить, что двойная связь в продуктах **19** и **20** образуется в *транс*-конфигурации, при этом селективность реакции и выходы продуктов не уменьшаются при пятикратном использовании ИЖ.



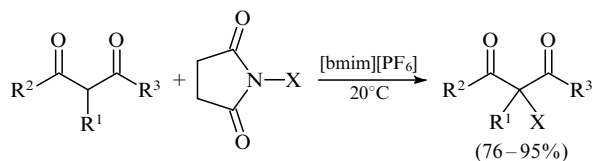
R = Me₂CH(CH₂)₂, Ph, PhCH=CH, cyclo-C₃H₅, 2-пиридил, Me₂C=CH(CH₂)₂CH(Me)CH₂.



X = BF₄, PF₆; R¹ = Et, R² = H: n = 0 (a), 1 (b); R¹ = Prⁱ, R² = OMe, n = 1 (c).

6. Реакции галогенирования

В ИЖ можно проводить реакции α-галогенирования карбонильных соединений. Так, взаимодействием 1,3-дикетонных или β-кетозэфиров с N-галогенсукцинимидом в [bmim][PF₆] получены соответствующие продукты хлорирования, бромирования или иодирования с хорошими выходами.⁷⁴

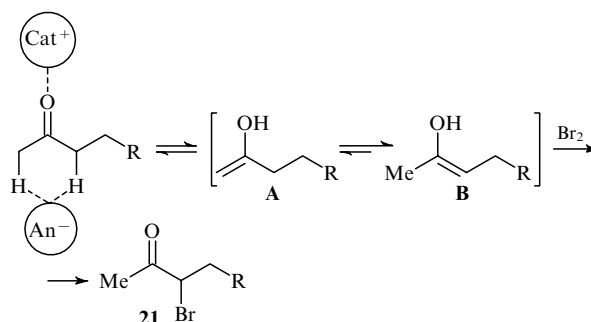


R¹ = H: R² = Me, Prⁱ, Bu^t, Ph, 2-фурил, 2-пиридил; R³ = OMe, OEt, OBn, Ph; R³ = OEt: R¹–R² = (CH₂)₄, ; X = Cl, Br, I.

Реакции протекают при комнатной температуре без добавления катализатора. Плохо растворимые в гидрофобной ИЖ α-галогенкетоны экстрагировали диэтиловым эфиром, оставшуюся ИЖ отмывали от побочного продукта (сукцинимид) водой и использовали в реакции не менее 4 раз без заметного уменьшения выхода продуктов. Аналогичная реакция успешно осуществлена и для циклоалканонных.⁷⁴

α-Хлорирование и α-бромирование алкиларилкетонных в среде [bmim][BF₄] эффективно идет под действием системы N-галогенсукцинимид–мочевина–пероксид водорода. Истинными галогенирующими агентами в данном случае, по-видимому, являются гипохлоритная и гипобромитная кислоты, образующиеся *in situ*.⁷⁵

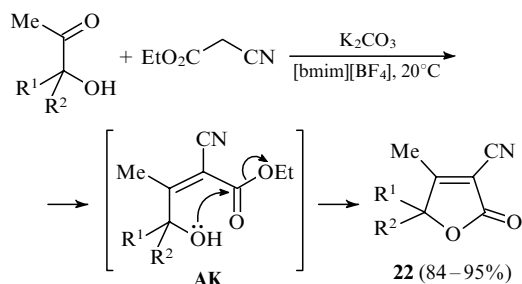
Одно из объяснений наблюдаемого влияния высокополярных ИЖ на реакции карбонильных соединений состоит в том, что они ускоряют их енолизацию и меняют соотношение в реакционной смеси изомерных енолов А и В. Практическим результатом этого является возможность повысить региоселективность, а в ряде случаев изменить направленность бромирования несимметричных метилкетонных, в том числе производных леволиновой кислоты, молекулярным бромом, направив процесс в сторону образования интернальных α-бромкетонных **21**.⁷⁶



R = Prⁿ, CO₂H, CO₂Me, CO₂Buⁿ; IL = [Cat⁺][An[−]].

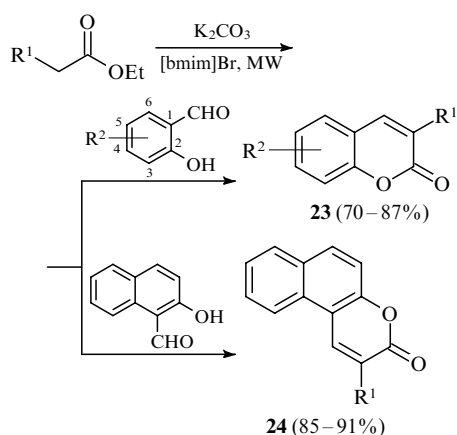
7. Domino-реакции

При наличии в молекулах взаимодействующих соединений подходящим образом расположенных функциональных, в частности гидроксильных, групп в среде ИЖ могут протекать инициированные стартовой реакцией (обычно конденсацией Кнёвенагеля) последовательности превращений (домино-реакции), приводящие к ценным циклическим и полициклическим соединениям. Так, описан одностадийный синтез 5,5-диалкил-4-метил-2-оксо-2,5-дигидрофуран-3-карбонитрилов (бутенолидов) **22** катализируемой K₂CO₃ реакцией α-гидроксикетонных с этиловым эфиром циануксусной кислоты в среде [bmim][BF₄].⁷⁷ Реакция, очевидно, протекает через стадию образования аддуктов Кнёвенагеля (АК), циклизующихся в целевые гетероциклы **22** в этих условиях. Применение в качестве растворителя ИЖ позволило повысить выход продуктов и упростить обработку реакционной массы. При этом систему ИЖ–K₂CO₃ можно легко регенерировать и вводить в реакцию не менее 4 раз. Эта реакция имеет большое значение, так как бутенолидный фрагмент входит в состав многих биологически активных веществ, в том числе витамина С, ацетогенинов и родственных карденолидов.^{78–80}



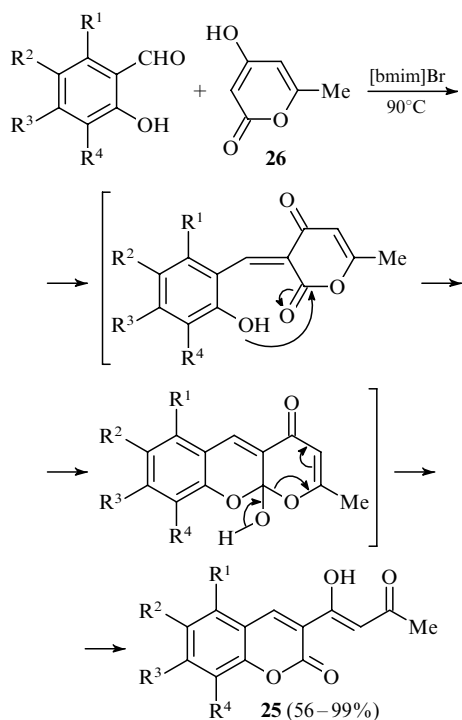
R¹ = Me, cyclo-C₆H₁₁; R² = Me, Et, All, Bn.

Аналогичным образом протекает катализируемая поташом конденсация метиленактивных соединений (β-диэфиров, β-кетозэфиров и др.) с производными салицилового альдегида в среде [bmim]Br. Эта реакция идет в мягких условиях и позволяет селективно синтезировать замещенные кумарины **23** и **24** с высокими выходами.⁸¹ В условиях микроволнового облучения реакционной массы время реакции сокращается до 1–2 мин.



$R^1 = CN, Ac, CO_2Et$; $R^2 = H, 5-OH, 5-NEt_2, 4-OMe$ (нумерация дана для исходного альдегида).

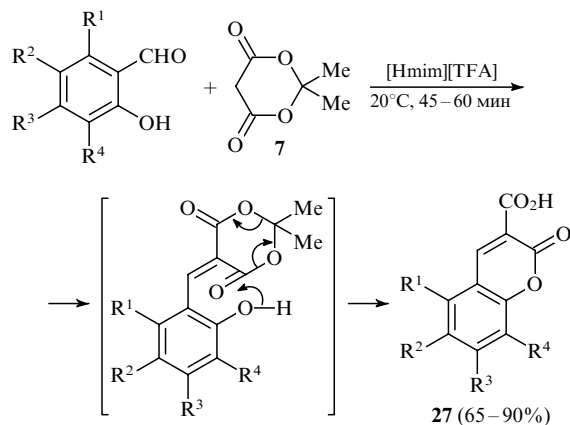
Ионная жидкость $[bmim]Br$ была с успехом применена в синтезах производных 3-ацетоацетилкумарина **25** на основе домино-реакции замещенных 2-гидроксibenзальдегидов с 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-оном (**26**). Эта реакция протекает в отсутствие основного катализатора, что, вероятно, обусловлено высокой константой диссоциации СН-кислоты **26** в ионной среде.⁸² К сожалению, предлагаемая авторами методика не предусматривает регенерации и повторного использования ИЖ.



$R^1, R^2, R^3, R^4 = H, Cl, Br, OMe, Me, Bu^t$.

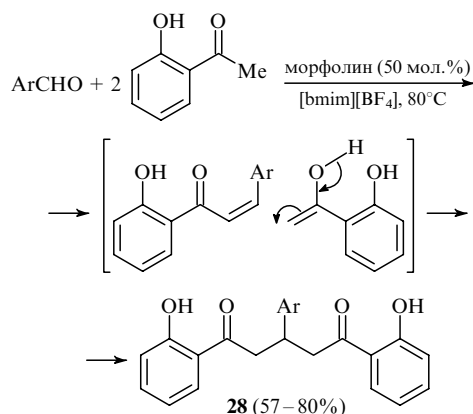
Еще одним примером применения ИЖ в домино-реакциях, включающих стадии конденсации, циклизации и рециклизации, является синтез производных 3-карбоксикумарина **27** из 2-гидроксibenзальдегидов и кислоты Мельдрума (**7**).⁸³ В данном случае скорость реакции и выходы продуктов максимальны при использовании в качестве ИЖ проявляю-

щей кислотные свойства соли 1-метилимидазола с трифторуксусной кислотой. Оставшийся после отделения выпавших в осадок продуктов водный раствор ИЖ сушили в вакууме и регенерированную таким образом ИЖ вводили в реакцию вновь, причем четырехкратное повторение указанной процедуры не приводило к уменьшению активности ИЖ.



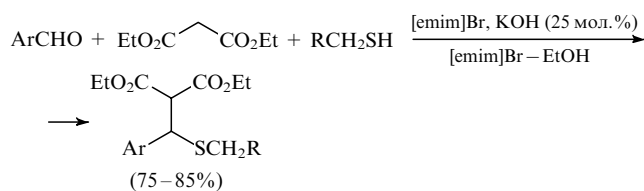
$R^1, R^2, R^3, R^4 = H, OH, Cl$.

В среде ИЖ эффективно протекают не только двухкомпонентные, но и многокомпонентные домино-реакции СН-кислот, позволяющие синтезировать в одном реакционном сосуде сложные полифункциональные, в том числе циклические и гетероциклические, соединения. Так, китайские исследователи разработали удобный метод синтеза производных 1,3,5-триарилпентан-1,5-диона **28**, содержащих гидроксигруппы в *орто*-положениях двух из трех ароматических ядер, с помощью катализируемой морфолином домино-реакции ароматических альдегидов с двумя молекулами 2-гидроксиацетофенона в среде $[bmim][BF_4]$.⁸⁴ Процесс включает последовательно протекающие альдольную конденсацию и реакцию Михаэля. Продукты **28** являются ценными исходными соединениями для получения практически важных 2,4,6-триарилпиридинов.



$Ar = C_6H_4X$ ($X = 2-Cl, 2-Br, 2-OMe, 3-NO_2, 4-Cl, 4-Br, 4-Me, 4-OMe, 4-CN, 4-NO_2$).

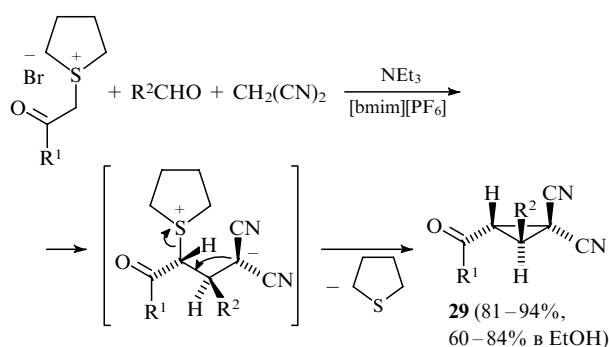
Бромид 1-этил-3-метилимидазолия оказался прекрасным растворителем в трехкомпонентном синтезе серосодержащих производных малоновой кислоты из альдегидов, диэтилмалоната и алкантиолов в присутствии KOH.⁸⁵



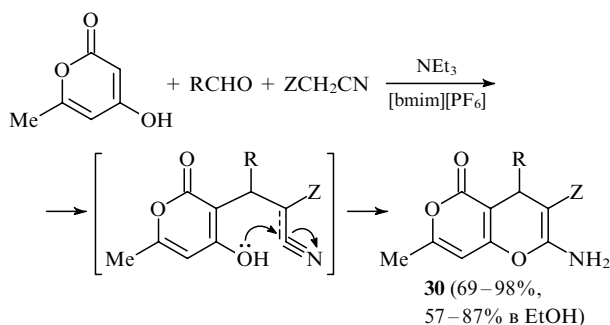
Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2-фурил; R = CH₂CO₂Me, 2-фурил.

Предполагается, что реакция начинается с образования из диэтилмалоната и альдегида аддукта Кнёвенагеля, который присоединяет по Михаэлю присутствующий в системе тиол. По мнению авторов, истинным катализатором в данном случае является гидроксид 1-этил-3-метилимидазолия ([emim]OH), генерируемый *in situ* из соответствующего бромида и КОН. Следует отметить, что вводимую в реакцию ИЖ разбавляют этанолом (2:1 по объему), по-видимому, для уменьшения вязкости реакционной массы.

Ионные жидкости ряда имидазолия с успехом применены нами в трехкомпонентных стереоселективных синтезах производных 1,1-дицианоциклопропана **29** (см.⁸⁶) и для получения функционально замещенных 4,5-дигидропирано[4,3-*b*]пиранов **30**.⁸⁷ Выходы соединений **29** и **30** были заметно выше в [bmim][PF₆], чем в EtOH, при этом ИЖ после регенерации становилась эффективнее, по-видимому, из-за накопления в ней продукта. В некоторых случаях реакции шли без добавления основания, роль катализатора играла сама ИЖ.⁸⁷



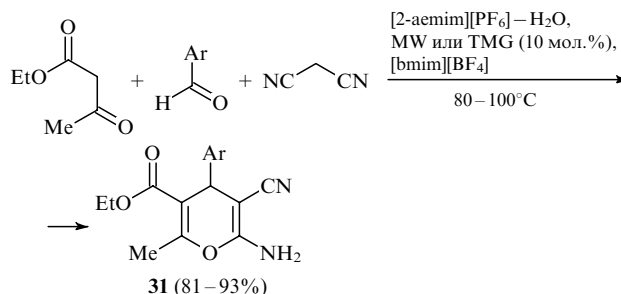
R¹ = Ph, 1-адамантил; R² = 4-MeOC₆H₄, 2-FC₆H₄, 3,4-F₂C₆H₃, 2,3,4-(MeO)₃C₆H₂, Pr¹.



R = 4-MeO₂CC₆H₄, 2-FC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 2,4-F₂C₆H₃, 3,4-F₂C₆H₃, 4-CF₃SC₆H₄; Z = CN, CO₂Et.

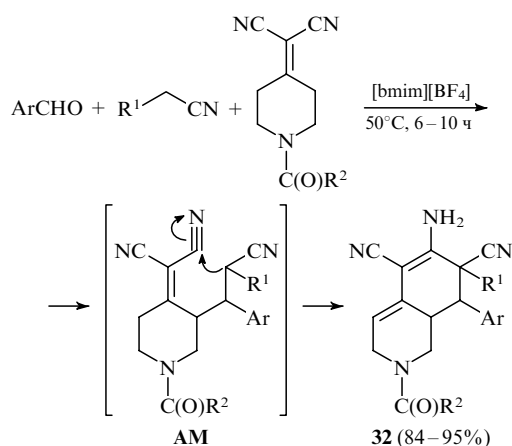
Каталитические свойства ИЖ в многокомпонентных реакциях СН-кислот были наглядно продемонстрированы и в ряде последующих публикаций. Так, китайские исследователи разработали эффективный экологически чистый метод синтеза производных 4*H*-пирана **31** трехкомпонентной конденсацией ацетоуксусного эфира, малонитрила и аро-

матических альдегидов в водном растворе гексафторофосфата 1-(2-аминоэтил)-3-метилимидазолия ([2-aemim][PF₆]) (40 об. % H₂O) в условиях микроволнового облучения.⁸⁸ Эта реакция идет и в среде коммерчески доступной ИЖ [bmim][BF₄], однако в этом случае требуется добавлять в систему катализатор — 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (TMG).⁸⁹



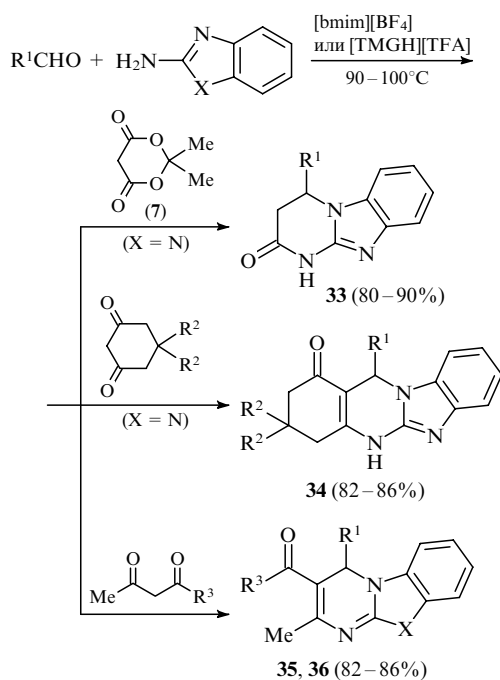
Ar = C₆H₄X (X = H, 3-NO₂, 4-CN, 4-Cl, 4-OH, 4-OMe), 2,4-Cl₂C₆H₂.

Взаимодействием производных 2-(пиперидин-4-илиден)-малонитрила с ароматическими альдегидами и малонитрилом или метилцианоацетатом в среде [bmim][BF₄] получен ряд новых полифункциональных производных изохинолина **32**.⁹⁰ Предложенный метод отличается от известных как использованием в качестве растворителя и одновременно промотора ИЖ, так и тем, что в ходе реакции формируется не пиридиновый, а карбоциклический фрагмент изохинолина. Как и в синтезах соединений **29–31**, реакция идет без добавления основного катализатора, функции которого выполняет ИЖ. На основании полученных экспериментальных данных предлагается возможный механизм реакции, включающий образование аддукта Михаэля (AM) и его циклизацию в производное изохинолина **32**.



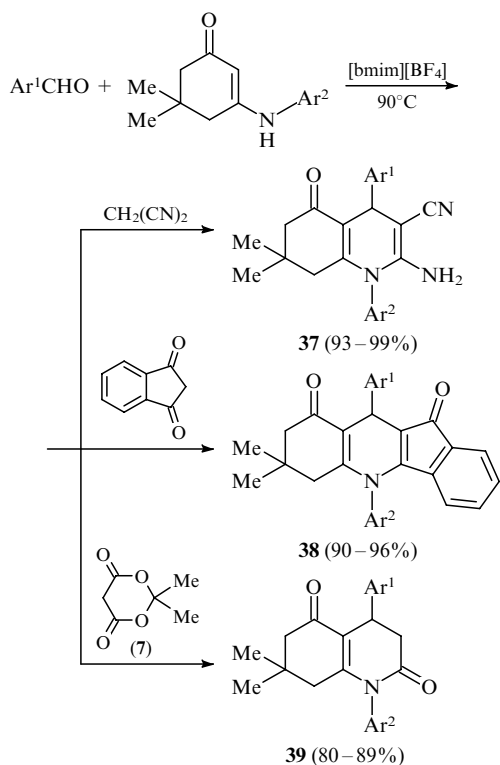
Ar = C₆H₄X (X = H, 2-F, 2-Cl, 2-Br, 2-CN, 3-Cl, 3-Br, 4-Cl, 4-Br, 4-F, 4-NO₂); C₆H₃Y₂ (Y₂ = 2,4-Cl₂, 2,3-Cl₂, 3,4-Cl₂, 2,3-(OMe)₂); R¹ = CN, CO₂Me; R² = OEt, 3-ClC₆H₄.

Ионные жидкости [bmim][BF₄] (см.⁹¹) и [TMGH][TFA] (TMGH — 1,1,3,3-тетраметилгуанидин⁹²) применены в качестве реакционных сред в простых и эффективных синтезах производных бензимидазола **33–35** (см.⁹¹) и бензотиазола **36** (см.⁹²) трехкомпонентной конденсацией ароматических альдегидов, 1,3-дикарбонильных соединений и 2-аминобензимидазола (-тиазола). Выпадающие в осадок продукты легко отфильтровываются от ИЖ, которые после высушивания в вакууме могут быть введены в реакции вновь.



$R^1 = C_6H_4Y$ ($Y = H, 2-F, 3-Br, 3-NO_2, 4-NO_2, 4-Me, 4-OMe, 4-F, 4-Br$),
 $3,4-(OCH_2O)C_6H_3$, $3,4,5-(OMe)_3C_6H_2$, 2-фурил; $R^2 = H, Me$;
 $R^3 = Me, OEt$; $X = NH$ (**35**), S (**36**).

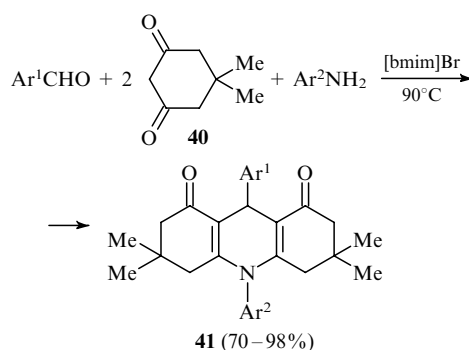
Трехкомпонентной конденсацией ароматических альдегидов, 3-ариламино-5,5-диметилциклогекс-2-енона и метиленактивных соединений (малононитрила или 1,3-дикарбонильных соединений) в среде $[bmim][BF_4]$ при $90^\circ C$ получены производные *N*-арилхинолина **37–39** — представители



$Ar^1 = C_6H_4X$ ($X = H, 2-Cl, 3-Cl, 3-NO_2, 4-Cl, 4-Br, 4-F, 4-Me, 4-OH, 4-NO_2$); $C_6H_3Y_2$ ($Y_2 = 2,4-Cl_2, 3,4-Cl_2, 3,4-(OMe)_2, 2-NO_2-4-Cl$);
 $Ar^2 = C_6H_4X-4$ ($X = H, Br, Me$).

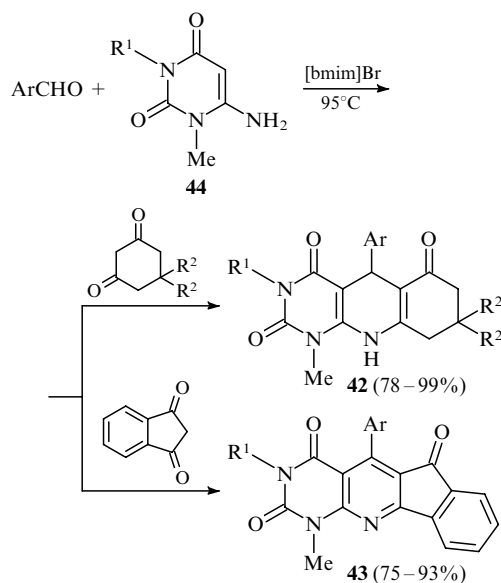
класса гетероциклов, обладающих различной биологической активностью.^{93,94} Проведение указанных реакций в среде ИЖ дало возможность реализовать их как одноконтурные процессы и синтезировать целевые продукты с высокими выходами. Во всех случаях реакции идут без добавления основания.

В некоторых случаях в качестве растворителей в многокомпонентных реакциях СН-кислот использовали ИЖ с галогенид-анионами. Например, четырехкомпонентной реакцией альдегидов с производными анилина и двумя молекулами димедона (**40**) в расплаве $[bmim]Br$ в одну экспериментальную стадию получены производные 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-декагидроакридин-1,8-диона **41**, которые подобно соединениям **37–39** представляют интерес как биологически активные вещества.⁹⁵ Продукты **41** отфильтровывались, а ИЖ освобождалась от промывных вод нагреванием в вакууме и использовалась вновь.



$Ar^1 = C_6H_4X-4$ ($X = Br, Cl, Me, OMe, NMe_2$),
 $C_6H_3Y_2$ ($Y_2 = 3,4-Cl_2, 3,4-(OMe)_2, 3,4-OCH_2O$), 2-тиенил,
 3-пиридил; $Ar^2 = C_6H_4X$ ($X = 2-Me, 4-Cl, 4-F, 4-OMe$).

Бромид 1-бутил-3-метилимидазолия оказался эффективной средой для синтеза производных пиримидо[4,5-*b*]хинолина **42** и индено[2',1':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидина **43** с помощью трехкомпонентной конденсации ароматических альдегидов, 6-аминопиримидин-2,4-дионов **44** и циклических 1,3-дикетонов.⁹⁶ В предложенных условиях в одном реакторе реализуется каскад превращений, приводящий с общим выходом 99% к целевым гетероциклам **42** или **43**, которые

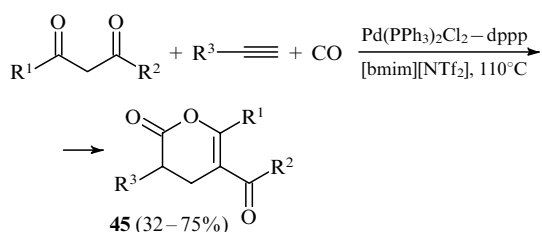


$R^1, R^2 = H, Me$.

можно рассматривать как производные урацила — одного из важнейших компонентов рибонуклеиновых кислот.

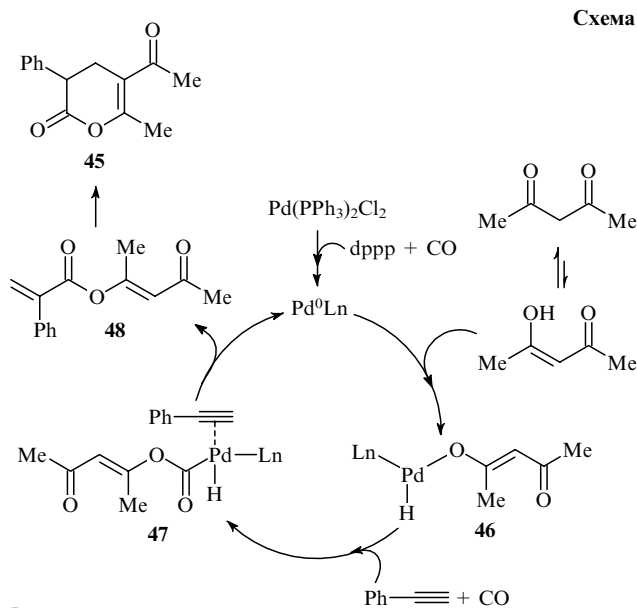
8. Реакции, катализируемые комплексами металлов

Имеется лишь несколько примеров применения металлокомплексного катализа в реакциях 1,3-дикарбонильных соединений в среде ИЖ. Одним из них является катализируемый фосфиновым комплексом Pd трехкомпонентный синтез замещенных лактонов **45** из β-дикарбонильных соединений, алкинов и оксида углерода.⁹⁷ Оказалось, что в среде [bmim][NTf₂] эта реакция идет с высокой региоселективностью, давая с неплохими выходами продукты **45**, которые являются ценными интермедиатами в органическом синтезе и источниками важных структурных фрагментов природных соединений. В органических растворителях, в том числе в дихлорэтано, ДМФА и MeCN, выходы лактонов **45** были значительно ниже (< 26%). При этом, в отличие от указанных растворителей, систему катализатор–ИЖ удалось рециклизовать 5 раз без уменьшения выхода продуктов, хотя в опытах с рециклизованным катализатором для достижения такого же результата требовалась большая продолжительность реакции, т.е. активность катализатора постепенно уменьшалась.



R¹, R² = Me, Ph; R³ = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-CF₃C₆H₄, Bn, AcO(CH₂)₄, NC(CH₂)₃; dppp — дифенилфосфинопропан.

Предполагается, что каталитический цикл реакции включает восстановление Pd(PPh₃)₂Cl₂ до Pd⁰, окислительное присоединение енольной формы 1,3-дикетона к комплексу Pd⁰ с образованием интермедиата **46**, который в результате координации с тройной связью алкина и внедрения CO

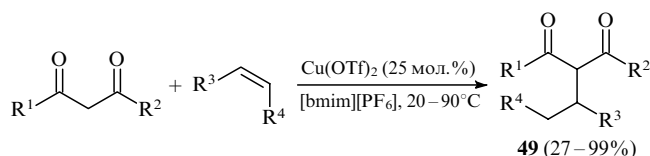


Ln — совокупность лигандов.

Схема 2

превращается в комплекс **47**. Региоселективное внутримолекулярное ацилпалладирование последнего и восстановительное элиминирование дают линейный интермедиат **48** с регенерацией активной формы катализатора. Внутримолекулярная циклизация винилацетата **48** с участием активированной двойной связи приводит к шестичленному лактону **45** (схема 2).

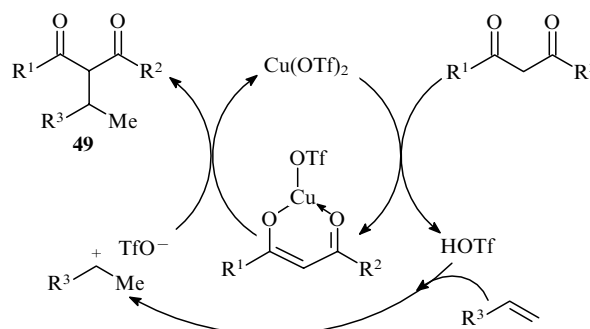
Под действием системы Cu(OTf)₂–[bmim][PF₆] удалось осуществить региоселективное присоединение β-дикетон к алкенам, в том числе к стиролу, норборнену, циклическому енолу и диену, с образованием аддуктов **49** с выходами от умеренных до высоких.⁹⁸



R¹, R² = Me, Ph, OMe; R³ = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄; R⁴ = H; R³–R⁴ = O(CH₂)₃, CH=CHCH₂, пентан-1,3-диол.

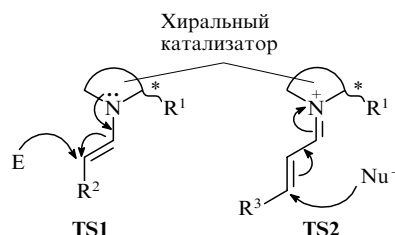
Из органических растворителей удовлетворительной альтернативой ИЖ в этой реакции является лишь диоксан. Предполагается, что Cu(OTf)₂ активирует енольную форму β-дикетона и является источником HOTf, необходимой для протонирования алкена. Предлагаемый механизм показан на схеме 3 для случая R⁴ = H.

Схема 3



9. Энантиоселективные реакции

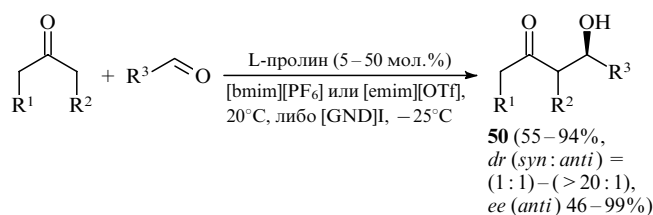
Весьма широкое распространение в последние годы получило применение ИЖ в качестве растворителей в энантиоселективных реакциях метиленактивных, прежде всего карбонильных, соединений, проводимых в присутствии хиральных органокализаторов.^{22, 99, 100} Эти реакции обычно протекают через переходные состояния **TS1** или **TS2**, которые включают асимметрические енаминные или имининовые интермедиаты, образующиеся из карбонильного соединения и хирального катализатора (аминокислоты, аминокислоты, амина и др.), и присутствующие в системе электро-



фил или нуклеофил соответственно.^{101–107} В среде ИЖ, которые специфично сольватируют полярные ассоциаты **TS1** и **TS2**, как правило, увеличивается скорость реакций при сохранении или незначительном уменьшении их энантиоселективности.¹⁰⁸ Кроме того, многие органокатализаторы хорошо растворимы в ИЖ и не «вымываются» в органическую фазу при выделении продуктов, что позволяет регенерировать систему катализатор – ИЖ.^{33, 109}

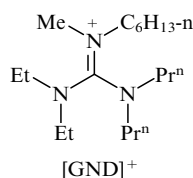
а. Энантиоселективные альдольные реакции

Наиболее изучены асимметрические альдольные реакции в среде ИЖ, протекающие через переходное состояние **TS1**, в котором роль электрофила играет одно из двух вводимых в реакцию карбонильных соединений. В 2002 г. словацкие¹¹⁰ и китайские исследователи¹¹¹ независимо установили, что ацетон и циклоалканоны взаимодействуют с ароматическими альдегидами в присутствии L-пролина в расплавах солей 1,3-диалкилимидазолия, содержащих анионы BF_4^- и PF_6^- , давая альдоли **50** с выходами 55–94% и энантиомерным избытком (*ee*) до 93%, что сопоставимо с показателями соответствующих реакций в ДМСО. В случае циклоалканонов реакция имеет высокую *анти*-диастереоселективность: соотношение *анти* : *син*-диастереомеров в альдолях **50** в некоторых случаях превышает 20 : 1.



$\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{OH}, \text{OMe}, \text{Cl}, \text{F}$; $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$;
 $\text{R}^1 - \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_n$, ($n = 1 - 3$); $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_4\text{X}$ ($\text{X} = \text{H}, 3\text{-NO}_2,$
 4- NO_2 , 4-F, 4-CN, 4- CF_3 , 4-OMe), 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил,
 Pr^i , Bu^t .

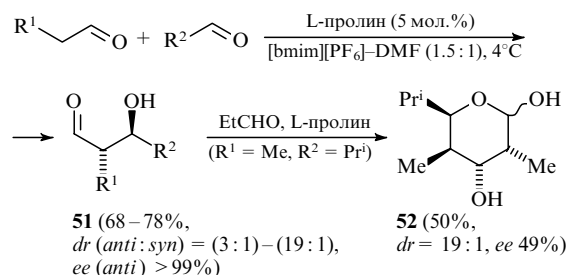
В реакцию удалось вовлечь альдегиды гетероароматического ряда.¹¹² Важную роль играет природа ИЖ: повысить выход и энантиомерный избыток (до 99%) альдолей **50** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$) в катализируемых пролином реакциях ацетона с различными альдегидами удалось путем их проведения в среде солей гекса- и пентаалкилгуанидиния, например соли $[\text{GND}]\text{I}$.¹¹³



Благоприятное влияние на диастереоселективность реакций могут оказывать небольшие добавки в систему солей трифторуксусной кислоты и(или) воды (до 10 экв.).¹¹⁴

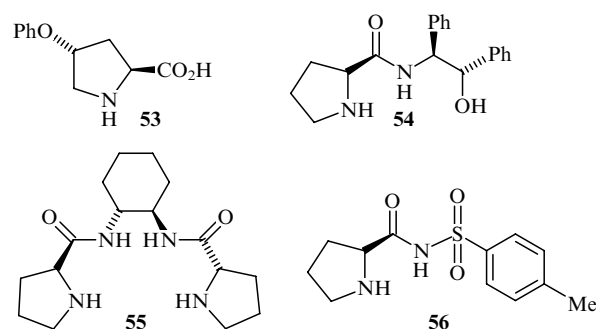
Регионаправленность катализируемых пролином альдольных реакций с участием несимметричных кетонов в ИЖ зависит от их строения: бутан-2-он реагирует по метильной группе,¹¹⁰ а кетоны, содержащие гетероатом в α -положении к карбонильной группе, — по связанной с ним метиленовой группе.¹¹⁵ В последнем случае наилучшие результаты получены в среде $[\text{emim}][\text{OTf}]$.

В присутствии ИЖ заметно ускоряются и протекают с исключительно высокой энантиоселективностью (*ee* до 99%) катализируемые пролином кросс-альдольные реакции между различными алифатическими альдегидами.¹¹⁶ Так, выходы альдолей **51** в системе $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$ –ДМФА (1.5 : 1 по объему) на 10–20% выше, чем при проведении реакций в отсутствие ИЖ. В найденных условиях альдоли могут взаимодействовать с третьей молекулой альдегида, давая, например, гидроксипроизводное пирана **52**. Система пролин – $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$ –ДМФА была применена пятикратно без снижения выхода и селективности реакций.

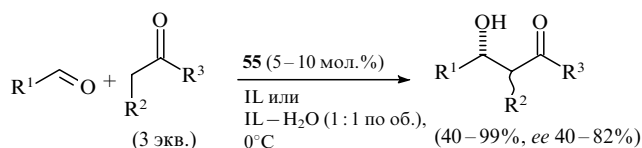


$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Bu}^n$; $\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}^i, \text{Bu}^t, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$.

Катализаторами проводимых в $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ или $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$ альдольных реакций могут служить производные пролина, в том числе *транс*-4-фенокси-L-пролин (**53**),¹¹⁷ а также амид **54**,¹¹⁸ бисамид **55** (см.¹¹⁹) и сульфонилованный амид пролина **56**.¹²⁰ Применение высокоэффективных амидных катализаторов **54** и **55** позволило увеличить скорость и расширить область применения реакции.

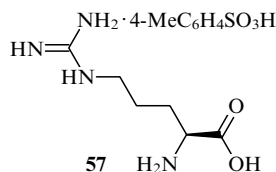


Так, катализируемые бисамидом **55** альдольные реакции между альдегидами и кетонами в $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ требуют значительно меньшего избытка кетона-донора (3 экв. вместо 30 экв. в катализируемых пролином реакциях) и позволяют синтезировать труднодоступные хиральные производные гетероциклов, изопреноидов и металлоценов.¹¹⁹ Интересно, что разбавление ИЖ водой (1 : 1 по объему) увеличивает скорость реакций и выходы продуктов при сохранении и даже некотором увеличении энантиоселективности (*ee* до 82%).¹²¹

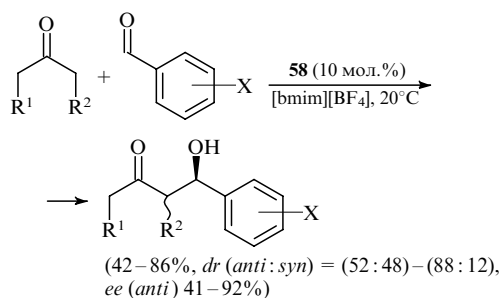


$\text{IL} = [\text{bmim}][\text{BF}_4]$; $\text{R}^1 = \text{Ar}, \text{Het}, \text{цимантренил}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{OH}$;
 $\text{R}^3 = \text{Me}, \text{Et}, \text{cyclo-C}_3\text{H}_5, (\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CMe}_2$;
 $\text{R}^2 - \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_n$ ($n = 3, 4$).

Альдольные реакции в среде ИЖ можно проводить и под действием производных α -аминокислот, отличных от пролина, например аргинина. Среди изученных катализаторов этого типа — соль аргинина с *n*-толуолсульфокислотой (PTSA) **57**. В присутствии водного раствора катализатора **57** (10 мол.%) альдольные реакции ароматических альдегидов с циклическими кетонами протекают в среде [bmprg][OTf] энантиоселективно и с более высокими выходами, чем в ДМСО.¹²² Каталитическую систему соль **57**–[bmprg][OTf] удалось регенерировать дважды с уменьшением выхода альдоля на 10% в каждом последующем цикле, однако после третьей регенерации конверсия уменьшилась вдвое, а энантиоселективность — на 20%.

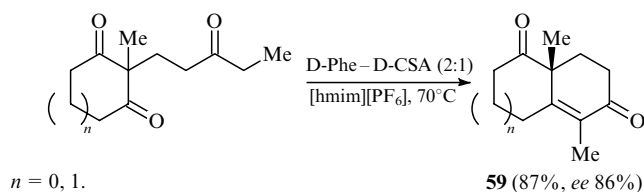


Недавно исследователи из Сингапура¹²³ обнаружили, что силиловый эфир L-серина (L-Bu^tPh₂SiOCH₂CH(NH₂)CO₂H, **58**) катализирует асимметрическую альдольную реакцию между кетонами и ароматическими альдегидами в среде [bmim][BF₄]. Система эфир **58**–[bmim][BF₄] выдержала 4 цикла регенерации лишь с небольшим уменьшением энантиоселективности и выхода продуктов.



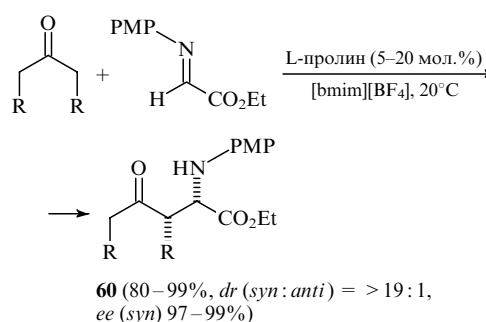
R¹ = R² = H; R¹–R² = (CH₂)₂, (CH₂)₃; X = H, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-Cl, 4-CN, 4-OMe, 3,4-бензо.

В среде ИЖ можно проводить и внутримолекулярные альдольные реакции. Примером таких превращений является синтез аналогов кетона Виланда–Мишера **59** из трикетонов под действием каталитической системы D-фенилаланин (D-Phe)–D-камфорсульфокислота (D-CSA) (в молярном соотношении 2:1). Продукт **59** получен в растворе в [hmim][PF₆] с высоким выходом (87%) и неплохой энантиоселективностью (*ee* 86%).¹²⁴ И в этом случае систему D-Phe–ИЖ можно использовать не менее 5 раз с сохранением ее активности и энантиоселективности реакции.



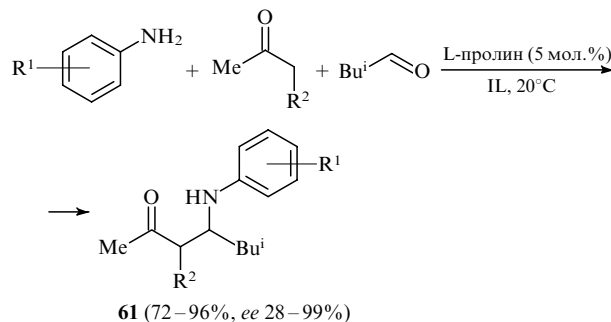
6. Энантиоселективные реакции Манниха

В среде ИЖ эффективно протекают катализируемые пролином асимметрические реакции кетонов с альдимидами и трехкомпонентные конденсации с участием кетона, альдегида и производного анилина (реакции Манниха). Так, в присутствии пролина (5 мол.%) *N*-PMP-защищенный этил- α -иминоацетат взаимодействует с ацетоном или циклогексаноном в [bmim][BF₄] при комнатной температуре, давая хиральные аддукты **60** с высокими выходами и энантиоселективностью.¹²⁵ В отличие от продуктов альдольных реакций, аддукты **60** имеют преимущественно *син*-конфигурацию.¹²⁶ Применение ИЖ позволило повысить в 4–50 раз скорость процессов по сравнению с соответствующими реакциями в органических растворителях и многократно (4 раза) использовать систему пролин–ИЖ без уменьшения значений *ee* продуктов **60**.



R = H, R–R = (CH₂)₃; PMP = 4-MeOC₆H₄.

Альдиминный компонент реакции Манниха можно генерировать непосредственно в среде ИЖ из альдегидов и аминосоединений. В данном случае хорошие результаты были получены при использовании содержащей амидные группы ИЖ, которая принадлежит к классу функционализированных ИЖ (task-specific ionic liquids).^{32, 127} В этих условиях катализируемая пролином (5 мол.%) трехкомпонентная реакция производных анилина с метилкетонами и изовалериановым альдегидом привела к образованию в одну экспериментальную стадию аддуктов Манниха **61** с высоким выходом и неплохой энантиоселективностью (*ee* 78–99%).¹²⁸ Исключением являются реакции с участием *орто*-замещенных ариламинов, энантиоселективность которых заметно ниже (*ee* 28–33%). Бутан-2-он реагирует в предложенных условиях не диастереоселективно. Продемонстрирована возможность рециклизации данной каталитической системы.

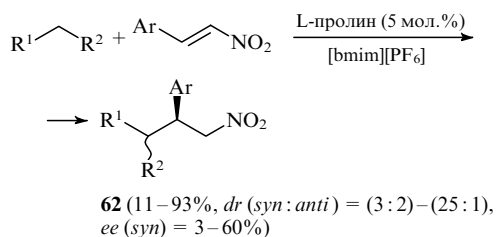


R¹ = H, 2-Cl, 2-Me, 3-Cl, 3-CF₃, 4-Cl, 4-F, 4-Me; R² = H, Me;



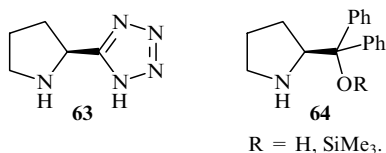
в. Энантиоселективные реакции Михаэля

Асимметрическую реакцию Михаэля в среде ИЖ впервые провел Тома с соавт.,¹²⁹ который присоединил карбонильные и 1,3-дикарбонильные соединения к β -нитростиролу и β -(нитровинил)тиофену в [bmim][PF₆] в присутствии пролина (5 мол.%), получив соответствующие аддукты Михаэля **62** с выходами от умеренных до высоких и в ряде случаев с неплохой *син*-диастереоселективностью. Энантиоселективность реакций, однако, невысокая: энантиомерный избыток продуктов не превышал 60%. Реакционная способность СН-кислот в изученных реакциях уменьшалась в ряду альдегиды > кетоны > 1,3-дикетоны.

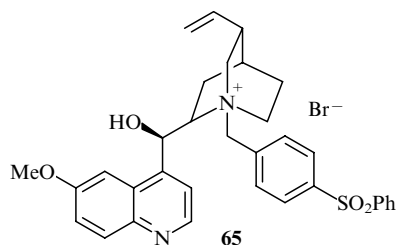


$R^1 = \text{CHO}$; $R^2 = \text{Me, Et, Pr}^i, \text{Bn}$; $R^1 = \text{H, Me}$; $R^2 = \text{Ac, C(O)Bu}^t$, C(O)Bu^t ; $R^1 = \text{CO}_2\text{R}$, $R^2 = \text{CN}$; $R^1 = \text{R}^2 = \text{Ac, Bz, CN}$; $R^1-R^2 = \text{C(O)(CH}_2)_n$ ($n = 3-5$); $\text{Ar} = \text{Ph, 2-тиенил}$.

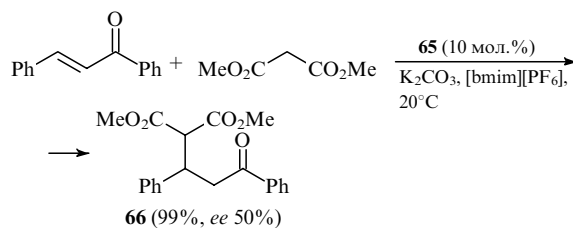
В дальнейшем эту реакцию изучали в присутствии различных органокализаторов и ИЖ. Наряду с пролином¹³⁰ катализаторами служили сульфонилованный амид пролина **56** (см.¹³¹) и производные пирролидина **63** и **64**.¹³² Значения *ee* продуктов были, за редкими исключениями, невысокими. О влиянии ИЖ на переходное состояние реакции свидетельствует тот факт, что в некоторых случаях, изменяя анион ИЖ, можно изменять знак оптического вращения продукта.¹³²



Опубликован по крайней мере один пример асимметрического присоединения СН-кислот к α,β -непредельным кетонам в среде ИЖ. Диметилмалонат взаимодействует с халконом (бензилиденацетофеноном) под действием поташа в среде [bmim][PF₆] в присутствии соли хинина **65**

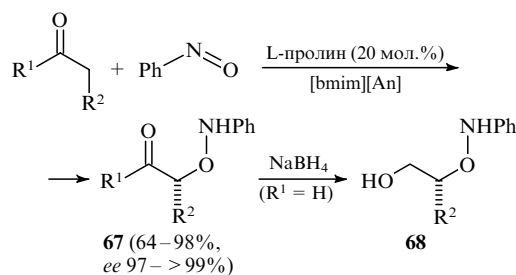


в качестве хирального межфазного катализатора, давая аддукт **66** с высоким выходом;¹³³ ИЖ можно регенерировать и вводить в реакцию трижды.



г. Прочие энантиоселективные реакции

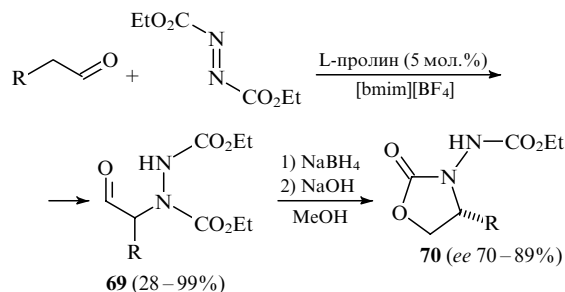
Альдегиды и кетоны вступают в катализируемую L-пролином реакцию прямого асимметрического α -аминоокисления под действием нитрозобензола в среде ИЖ, давая соответствующие (2*R*)-2-аминооксиальдегиды или -кетоны **67** с исключительно высокой энантиоселективностью (*ee* 95–99%) и выходами, значительно превышающими выходы в обычных органических растворителях.^{134,135} Кроме того, ИЖ существенно ускоряет процесс и позволяет использовать катализатор. Восстановлением α -аминооксиальдегидов **67** ($R^1 = \text{H}$) под действием NaBH₄ синтезированы производные хиральных 1,2-диолей **68** — ценные полупродукты для асимметрического синтеза.



$R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{Me, Et, Pr}^i, \text{Bu}^n, \text{Bn}$; $R^1 = R^2 = \text{Me}$;

$R^1-R^2 = (\text{CH}_2)_4$, ; An = BF₄, PF₆.

Альдегиды реагируют с диэтилазодикарбоксилатом в присутствии L-пролина или L-тиазолин-2-карбоновой кислоты (5 мол.%) в [bmim][BF₄] быстрее, чем в органических растворителях, давая продукты присоединения **69** с выходами от умеренных до высоких.¹³⁶ Соединения **69** превращены в конфигурационно устойчивые гетероциклы **70**, значения *ee* которых составили 70–89%. Авторы не сообщают о регенерации вводимой в реакцию ИЖ.



R = Me, Et, Prⁱ, Bu^t, Bn.

III. Генерирование и превращения 1,3-диполей в среде ионных жидкостей

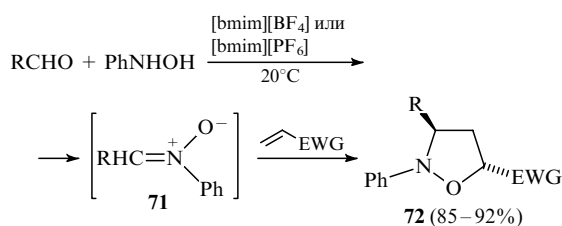
Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения (1,3-ДЦП) 1,3-диполей к дипольрофилам является одним из наиболее удобных и общих методов синтеза гетероциклических соединений различных классов, в том числе производных 1,2,3-триазола, тетразола, имидазола, пиррола, изоксазолина, изоксазолидина, имидазолина, пиразолидина.^{137–141} Многие из полученных соединений применяются как лекарственные препараты и средства защиты растений.^{142, 143} Очевидно, что разработка эффективных, простых и экологически привлекательных методов их синтеза с использованием альтернативных типов растворителей и катализаторов, в том числе на основе ИЖ,^{21, 33–37} и ресурсосберегающих способов активации реагентов, например микроволнового облучения,^{144–146} является актуальной задачей. При этом ИЖ, которые состоят из некоординированных ионов, создают идеальное ионное окружение образующихся в реакциях 1,3-диполярных интермедиатов, что может привести к беспрецедентному увеличению скорости и селективности таких процессов. В этом разделе обзора обобщены данные о реакциях 1,3-ДЦП в среде ИЖ. В соответствии с общепринятой терминологией,^{139, 147} материал разделен на подразделы, включающие реакции с участием диполей аллильного, пропаргил-алленильного и мезоионного типов.

1. Реакции 1,3-диполей аллильного типа

Из диполей этого типа в реакциях 1,3-ДЦП с различными непредельными соединениями в среде ИЖ изучены нитроны, нитрилиды, азометинилиды и карбонилиды.

а. Реакции нитронов с алкенами

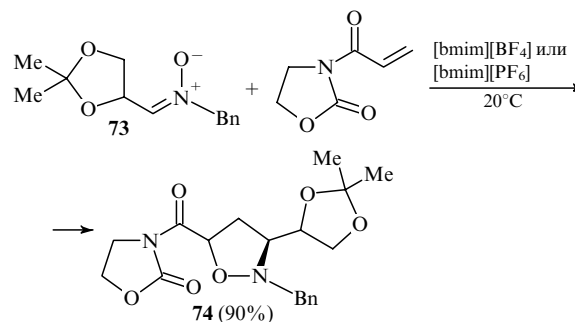
Хотя нитроны, являющиеся одними из наиболее активных 1,3-диполей, обычно легко вступают в реакции 1,3-ДЦП с электронодефицитными алкенами, приводящие к производным изоксазолидина,^{148, 149} селективность этих реакций и выходы продуктов в обычных органических растворителях не всегда высоки.¹⁵⁰ В ряде случаев ИЖ оказались более подходящей средой для осуществления этих процессов. Так, реакции *C,N*-диарилнитронов **71**, генерированных *in situ* из ароматических альдегидов и *N*-фенилгидроксиламина, с акрилонитрилом, метилакрилатом и метилметакрилатом идут в [bmim][BF₄] и [bmim][PF₆] при 20°C регио- и стереоселективно, давая изоксазолидины **72** с высокими выходами, в то время как в бензоле они требуют нагревания (80°C) и приводят к смеси диастереомеров (2:1). При этом ИЖ можно регенерировать и использовать в реакции не менее 4 раз.¹⁵¹



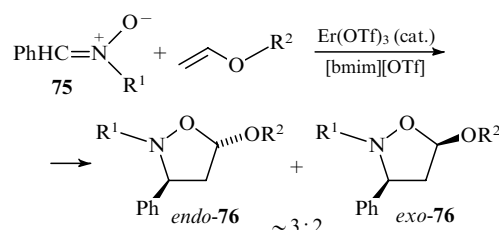
R = Ph, PhCH=CH, 2-фурил, 3(4)-ClC₆H₄, 3,4-Cl₂C₆H₃, 3-NO₂C₆H₄, 4-MeOC₆H₄; EWG = CN, CO₂Me, Ac.

В указанных ИЖ циклоконденсация *N*-бензилнитрона **73** с 3-акрилоил-1,3-оксазолидин-2-оном также протекала

регио- и стереоселективно с образованием гетероциклического соединения **74** с высоким выходом.¹⁵²

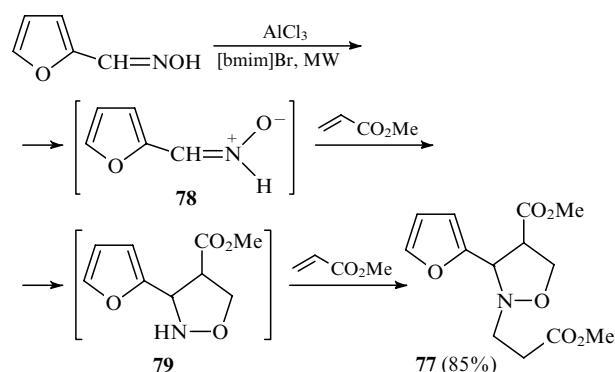


Циклоприсоединение *N*-бензил- и *N*-метил-*C*-фенилнитронов **75** к виниловым эфирам существенно облегчалось в среде [bmim][OTf], однако в данном случае, как и в органическом растворителе, требовалось добавлять в систему катализатор Er(OTf)₃. В результате образовывалась смесь *эндо*- и *экзо*-изомеров изоксазолидинов **76**, соотношение которых мало зависело от условий проведения реакции.¹⁵³



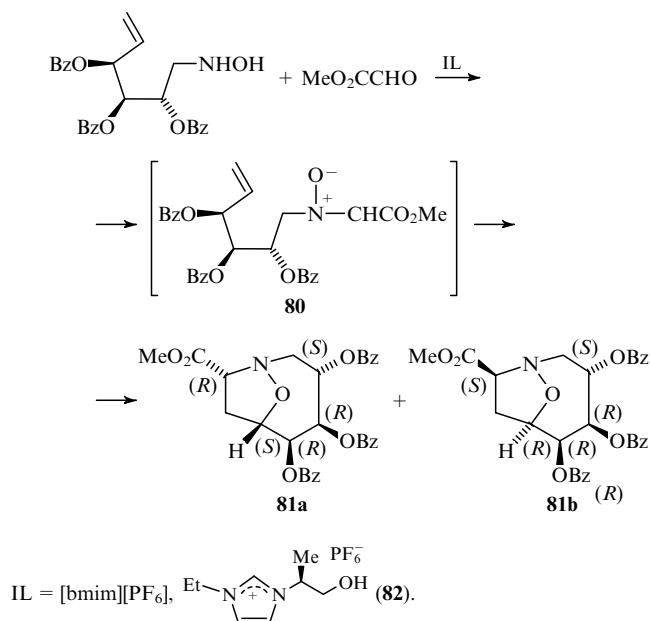
R¹ = Me, Bn; R² = Et, Buⁿ, Buⁱ, Bu^t.

В среде [bmim]Br осуществлен необычный синтез 3-фурилизоксазолидина **77** из оксима фурфуrolа и метилакрилата в присутствии AlCl₃ в условиях микроволнового облучения. Процесс, вероятно, включает катализируемую AlCl₃ изомеризацию исходного оксима в нитрон **78**, взаимодействие последнего с метилакрилатом и превращение образующегося циклоаддукта **79** в 3-фурилизоксазолидин **77** по реакции Михаэля со второй молекулой метилакрилата.¹⁵⁴



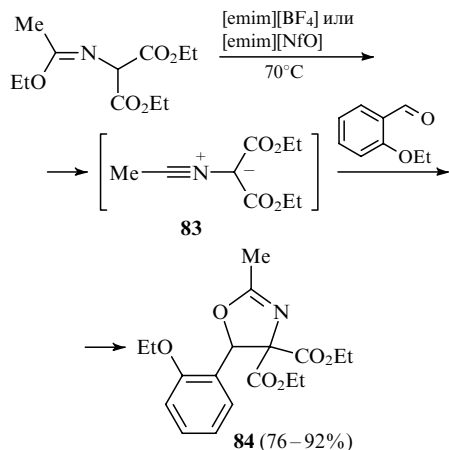
В среде ИЖ хорошо протекают и реакции внутримолекулярного 1,3-ДЦП. Так, в [bmim][PF₆] ω-ненасыщенный хиральный нитрон **80**, генерированный *in situ* из соответствующего производного гидроксиламина и метилглиоксала, был превращен с суммарным выходом 72% в изомерные 9-окса-1-азабицикло[4.2.1]нонаны **81a,b**, содержащие 5 асимметрических атомов углерода.^{155, 156} Реакция стереоселективна: соотношение диастереомеров **81a:81b**

составляет 8 : 1 (в MeOH 3 : 1). При использовании в качестве растворителя хиральной ИЖ **82** в результате асимметрической индукции образовывалось только соединение **81a** с выходом 79%.



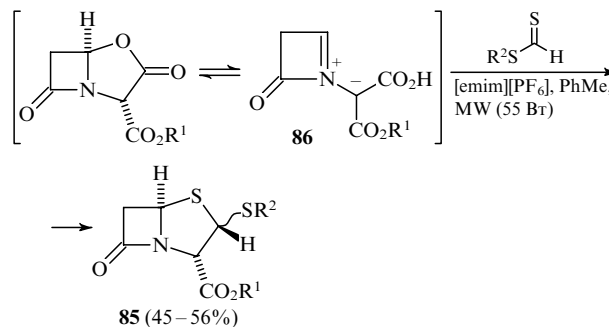
б. Реакции нитрилидов и азометинилидов с диполярофилами

Одним из первых примеров 1,3-ДЦП в ИЖ была реакция нитрилида **83**, генерированного *in situ* из соответствующего имидата, с *o*-этоксibenзальдегидом, в результате которой был получен оксазолин **84**.¹⁵⁷ Проведение этой реакции в ИЖ приводило к значительному увеличению ее скорости и выхода продукта **84** по сравнению с реакцией в среде обычных органических растворителей.^{158–160} Наиболее эффективными ИЖ оказались [emim][BF₄] и [emim][NfO] (NfO = *n*-C₄F₉SO₃). В условиях микроволнового облучения реакции шли быстрее, но выход циклоаддукта **84** снижался.



Соединения **85**, являющиеся предшественниками пенимов (антибактериальных агентов), были получены в виде смеси *экзо*- и *эндо*-изомеров с выходами 46–56% циклоконденсацией азометинилидов **86**, приготовленных из соответствующих β-лактамов, с дитиоформатом в толуоле в присутствии 10 мол. % [emim][PF₆] в качестве добавки при одновременном микроволновом облучении.¹⁶¹ В изученных условиях добавление ИЖ не привело к увеличению выхода

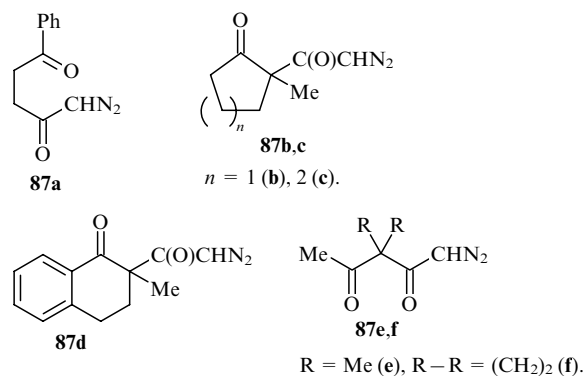
продукта — аналогичный результат был получен и в отсутствие ИЖ.



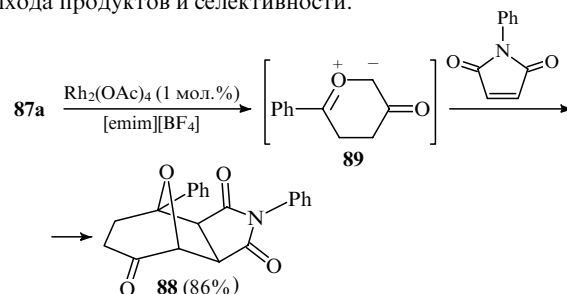
R¹ = 4-NO₂C₆H₄CH₂; R² = 4-BrC₆H₄CH₂, 2-нафтилметил.

в. Реакции карбонилилидов с алкенами

Тандемные последовательности реакций внутримолекулярной циклизации и 1,3-ДЦП с участием α-дiazodikетонов **87a–f** и диполярофилов (*N*-арилmaleинимида, диметил-ацетилендикарбоксилата, пропаргилбромид, ароматических и гетероароматических альдегидов и др.) в среде ИЖ в присутствии солей Rh или ацетилацетоната меди привели к мостиковым полициклическим системам типа **88**.



Реакции включают образование циклических карбонилилидов (например, **89**) и их взаимодействие с диполярофилами. Выходы и стереоселективность реакций в ИЖ выше, чем в органических растворителях.¹⁶² Наиболее эффективную систему [bmim][BF₄]–Rh₂(OAc)₄ (1 мол. %) можно регенерировать и вводить в реакцию не менее 5 раз без снижения выхода продуктов и селективности.

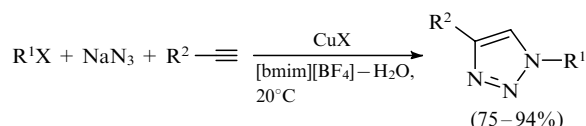


2. Реакции 1,3-диполей пропаргил-алленильного типа

Реакции 1,3-ДЦП этого типа в среде ИЖ описаны для азидов и нитрилоксидов с алкенами, алкинами и нитрилами.

а. Реакции азидов с алкинами и нитрилами

Циклоприсоединение азидов к алкинам (реакция Хьюзена) в обычных органических растворителях приводит к смеси 1,4- и 1,5-дизамещенных 1,2,3-триазолов,¹⁴¹ по-видимому, из-за близости энергий активации этих процессов.^{163, 164} Однако в присутствии солей Cu^I в системе ИЖ–вода 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазолы — представители важного в практическом отношении класса соединений¹⁶⁵ — образуются из арил-, бензил- или винилгалогенидов, азиды натрия и терминальных алкинов селективно и с хорошими выходами.¹⁶⁶

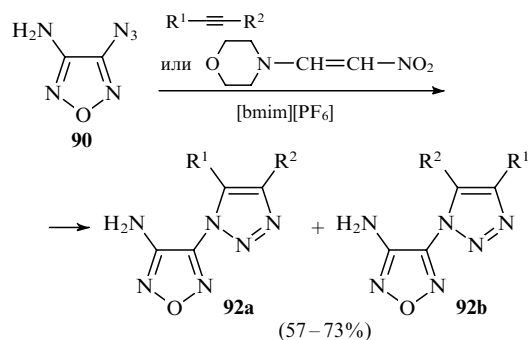


$\text{R}^1 = \text{Bu}^n, \text{All}, \text{Bn}, \text{Ph}$; $\text{R}^2 = \text{Ph}, \text{Fc}$, циклогексен-1-ил; $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$.

Вероятно, на регионаправленность процесса влияет образование координационных связей между анионом ИЖ и катионом Cu^+ . Важная роль процессов координации катализатора согласуется с данными работ^{167, 168}, авторы которых установили, что в водных растворах солей меди реакция 1,3-ДЦП приводит к 1,4-дизамещенным 1,2,3-триазолам, а при катализе комплексом рутения ($\text{cyclo-C}_5\text{Me}_5$) $\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ — к их 1,5-дизамещенным изомерам.¹⁶⁹

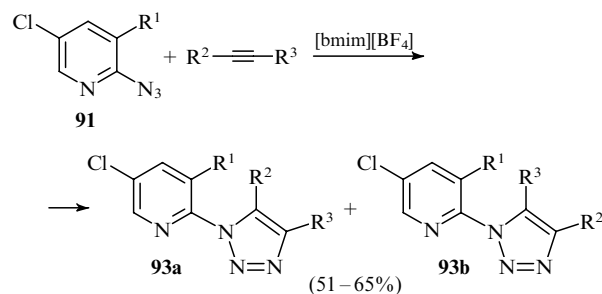
С помощью катализируемых солями Cu^I реакций 1,3-ДЦП в среде ИЖ были региоселективно синтезированы 4-замещенные и 1,4-дизамещенные производные 1,2,3-триазола, содержащие углеводные¹⁷⁰ и фосфонатные¹⁷¹ группы. В последнем случае исходные азидоалкилфосфонаты генерировали *in situ* из бромалкилфосфонатов и азиды натрия в среде ИЖ. Реакции органических азидов с терминальными алкинами могут протекать и в присутствии наночастиц Cu^0 , полученных восстановлением ацетата меди гидразингидратом непосредственно в ИЖ ([bmim][BF₄] или [bmim][PF₆]).¹⁷²

В некоторых случаях реакции 1,3-ДЦП между азидами и диполярофилами в растворах в ИЖ идут в отсутствие катализатора. Так, в [bmim][PF₆] или [bmim][BF₄] возрастают скорость и региоселективность реакций циклоприсоединения фуразанилазидов **90** (см.¹⁷³) и азидопиридинов **91** (см.¹⁷⁴) к алкинам, приводящих к соответствующим продуктам циклоприсоединения **92** и **93** с неплохими выходами. Диполярофилом в реакции с азидом **90** в ИЖ может служить и 1-морфолино-2-нитроэтилен, в этом случае первоначально образуются производные триазолина, превращающиеся в конечные продукты реакции в результате отщепления морфолина.¹⁷³



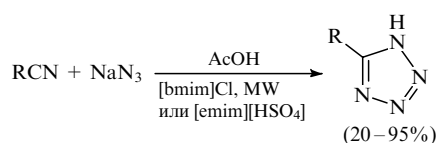
92a : **92b** = 4.5 : 1 (в органическом растворителе 2.5 : 1)

$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_2\text{OH}$; $\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{OH}, \text{NO}_2$.

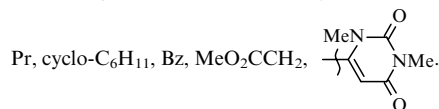


$\text{R}^1 = \text{Cl}, \text{F}$; $\text{R}^2 = \text{Bu}^n, \text{Ph}$; $\text{R}^3 = \text{H}, \text{I}$.

В среде ИЖ эффективно идут реакции 1,3-ДЦП между азидом и нитрилами, приводящие к производным тетразола.¹⁷⁵ Так, взаимодействием арил-, гетарил- или арилалкилцианидов с азидом натрия в расплавах солей 1,3-диалкилимидазолия синтезированы 5-R-тетразолы.



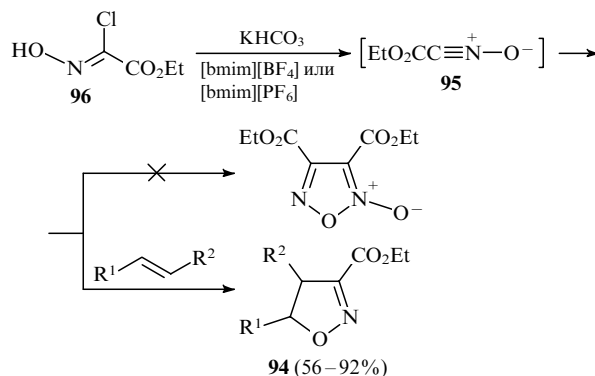
$\text{R} = 4\text{-XC}_6\text{H}_4$ ($\text{X} = \text{OMe}, \text{Br}, \text{NO}_2, \text{Me}$), $\text{MeCH}=\text{CH}$, $\text{PhCH}=\text{CH}$,



Наибольшие выходы продуктов достигнуты в системе NaN_3 –[bmim]Cl–AcOH в условиях микроволнового облучения. Недавно было установлено, что при использовании ИЖ с гидросульфатным анионом ([emim][HSO₄]) соответствующие тетразолы образуются и без микроволнового облучения.¹⁷⁶

б. Реакции нитрилоксидов с алкенами

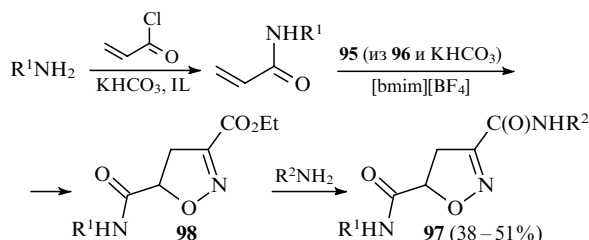
Возможность ускорения реакций циклоприсоединения нитрилоксидов к алкенам в ИЖ ([bmim][BF₄] или [bmim][PF₆]) впервые была продемонстрирована на примере получения 3-этоксикарбонилизоксазолинов **94** из этоксикарбонилформонитрилоксида (**95**), генерируемого *in situ* из хлорангидрида **96** и KHCO_3 , и алкенов.¹⁷⁷ В этих условиях не наблюдалась димеризация нитрилоксида **95** в фуроксан, протекающая в органических растворителях.



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}$; $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{CN}, \text{SiMe}_3, \text{CH}_2\text{Cl}$;

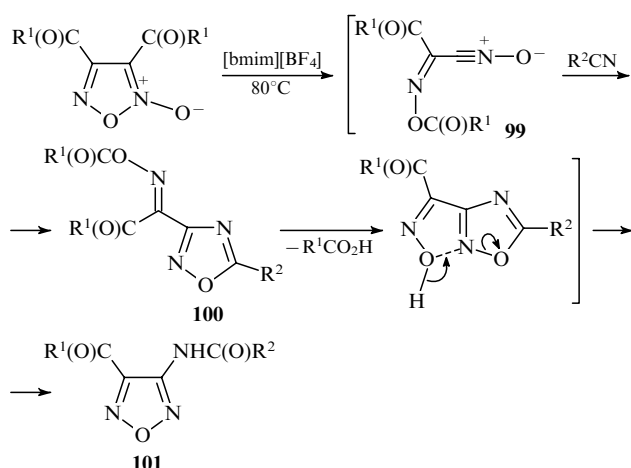
$\text{R}^1-\text{R}^2 = \text{O}(\text{CH}_2)_2, (\text{CH}_2)_4$.

Позже те же авторы осуществили одnoreакторный синтез диамидов изоксазолиндикарбоновой кислоты **97** в среде ИЖ, включающий ацилирование аминов хлорангидридом акриловой кислоты, циклоприсоединение образующихся акриламидов к нитрилоксиду **95** (генерируемому из хлорангидрида **96** и KHCO_3) и введение второй амидной группы в изоксазолин **98**.¹⁷⁸ При этом ИЖ, возвращаемую из многостадийного процесса, можно было использовать многократно.



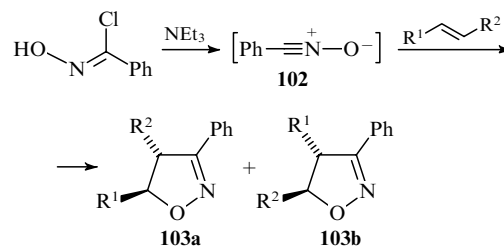
$R^1, R^2 = \text{Pr}^i, \text{Bn}, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}, \text{Ph}$.

Нитрилоксиды **99**, генерированные *in situ* в $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ термоллизом диацетил- и дициклопропилкарбонилфуроксанов, легко вступали в этих условиях в реакцию 1,3-ДЦП с активированными нитрилами, давая циклоаддукты **100**, которые в результате азол-азольной перегруппировки превращались в труднодоступные 3-ацетил(циклопропилкарбонил)-4-ацетиламинофуразаны **101** с выходами 34–40%.¹⁷⁹



$R^1 = \text{Me}, \text{cyclo-C}_3\text{H}_5; R^2 = \text{CCl}_3, \text{CO}_2\text{Et}$.

В работе¹⁸⁰ описаны результаты сравнения скорости и региоселективности реакций 1,3-ДЦП генерируемого *in situ* бензонитрилоксида **102** с алкенами, приводящих к циклоаддуктам **103**, в ИЖ и в обычных органических растворителях. Найдено, что в ИЖ возрастают скорости как циклоприсоединения, так и циклодимеризации нитрилоксида **102** в дифенилфуроксан, при этом в случае стерически затрудненных циклоалкенов **103** ($R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{CO}_2\text{Et}$) региоселективность 1,3-ДЦП заметно возрастает в ИЖ $[\text{bmim}]\text{X}$ ($\text{X} = \text{PF}_6, \text{NTf}_2, \text{N}(\text{CN})_2$) (или их расплавах) по сравнению с реакциями в органических растворителях (MeCN, этилацетате, ТГФ). Соотношение **103a**:**103b** в ИЖ составляет 1:(10–15), а в органических растворителях — 1:(4–6).

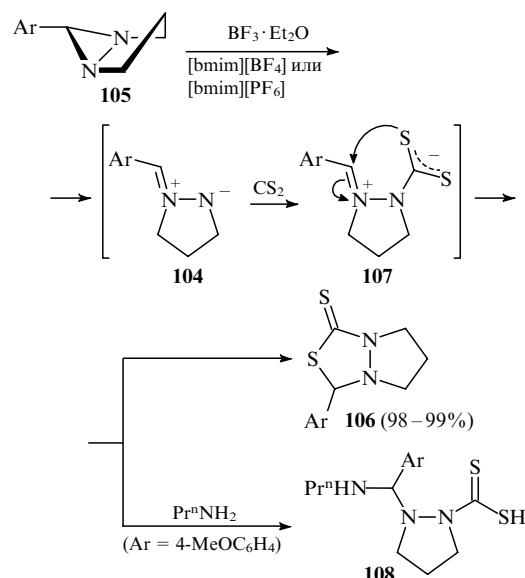


$R^1 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}; R^2 = \text{CO}_2\text{Et}, \text{CH}_2\text{OH}$.

3. 1,3-Диполи мезоионного типа: реакции азометиниминов с диполярфилами

Реакциям этого типа в среде ИЖ посвящены работы^{181–185}. Азометинимины **104** генерировали *in situ* гетеролизом связи $\text{C}-\text{N}$ в 6-арил-1,5-дизабицикло[3.1.0]гексанах **105** под действием $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в ИЖ. Диазиридиновый цикл в соединениях **105** раскрывается и в органических растворителях (в ксилоле при 130–140°C или в MeCN при 20°C в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$),^{186–190} однако в реакцию 1,3-ДЦП с образующимися азометинимином **104** в этом случае вступают только активированные алкены или алкины. Применение ИЖ позволило существенно расширить синтетический потенциал диполей **104**, введя их в реакции с CS_2 , активированными нитрилами и некоторыми алкенами, которые не реагируют с ними в органических растворителях.

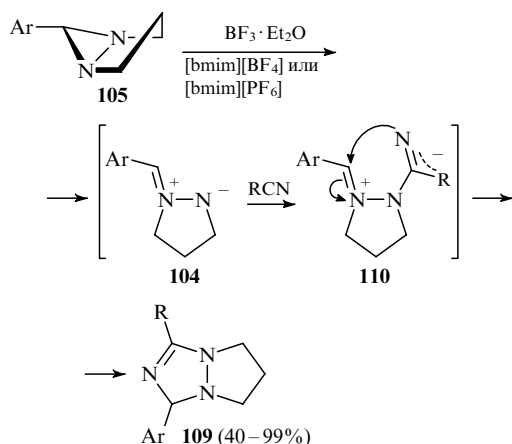
Присоединение CS_2 к азометиниминам **104** привело к 3-арилдигидро-5H-пиразолол[1,2-c][1,3,4]тиадиазол-1-тионам **106**.^{181, 182} Эти реакции протекают через образование достаточно стабильных 2-(арилиден)пиразолидин-2-ий-1-карбодитиоатов **107**, имеющих цвиттер-ионное строение. Соединение **107** ($\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$) было выделено, охарактеризовано спектрами ЯМР и микроэлементным анализом и превращено в аддукт **108** взаимодействием с пропиламином в среде ИЖ.



$\text{Ar} = 4\text{-XC}_6\text{H}_4$ ($\text{X} = \text{OMe}, \text{OEt}, \text{OPr}^i, \text{Me}, \text{Cl}$).

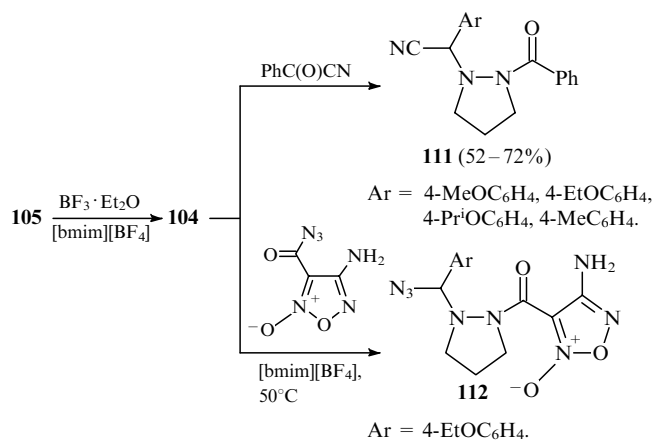
Реакциями азометиниминов **104** с активированными нитрилами в среде $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ или $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$ получены бициклические соединения **109**.^{182, 183} В данном случае также наблюдалось образование цвиттер-ионов **110**, подобных со-

единениям **107**, однако из-за меньшей устойчивости их удалось зафиксировать только спектроскопически, в растворе они быстро и количественно превращались в продукты **109**.



Ar = 4-XC₆H₄ (X = Me, OMe, OEt, OPrⁱ); R = CCl₃, CO₂Et.

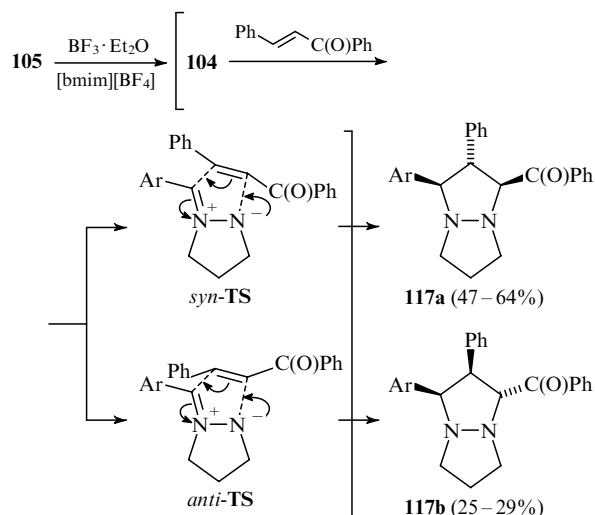
Взаимодействие азометиниминов **104** с бензоилцианидом в ИЖ не приводило к бициклическим соединениям. Вместо этого происходило сопряженное присоединение бензоильной и цианогрупп к противоположным концам диполя с образованием (2-бензоилпиразолидин-1-ил)(арил)ацетонитрилов **111**. Аналогично, реакцией диполя **104** с азидом 4-амино-3-фуросанкарбоновой кислоты получено соединение **112**. Синтез аддуктов **111** и **112** явился дополнительным химическим



подтверждением образования цвиттер-ионов **104** в ИЖ.¹⁸² Следует отметить, что в ацетонитриле, в отличие от ИЖ, указанные реакции не протекают.

Азометинимины **104** присоединяют β-нитростиролы **113a–c** в ИЖ [bmim][BF₄] или [bmim][PF₆], давая 1,3-диарил-2-нитротетрагидро-1*H*,5*H*-пиразоло[1,2-*a*]пиразолы **114**.¹⁸⁴ В реакциях с участием соединения **113b** наряду с пиразолами **114** неожиданно были выделены соли **115**, содержащие анион ИЖ (BF₄[−] или PF₆[−]). Их образование, по-видимому, происходит через переходное состояние TS' (изомерное переходному состоянию михаэлевского типа TS_M), которое превращается в промежуточное соединение **116**, элиминирующее HNO₂ и гидрид-ион (схема 4).

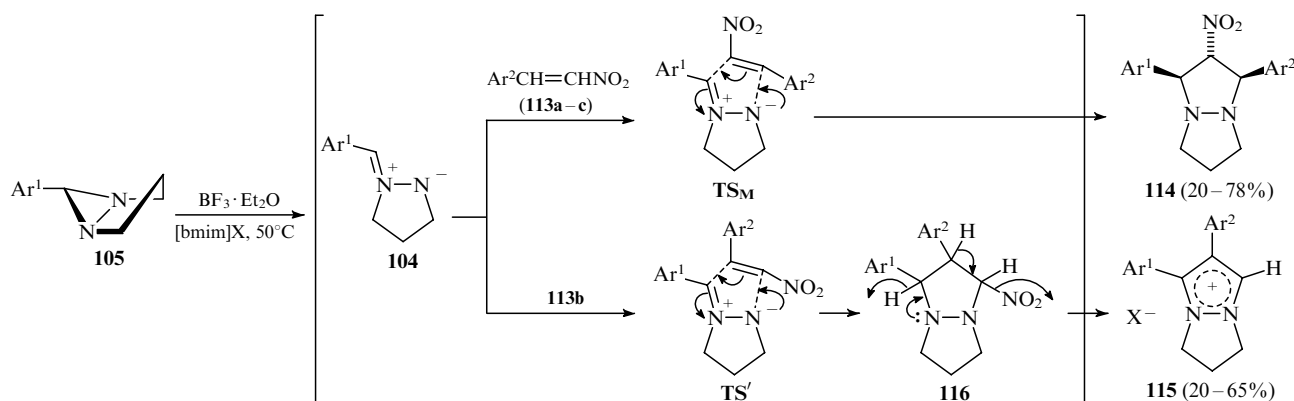
В среде ИЖ удалось осуществить реакцию [3 + 2]-циклоприсоединения к азометиниминам **104** халкона, которая не идет в органических растворителях. В результате были получены диастереомерные продукты **117a** и **117b** с *транс–транс*- и *цис–транс*-расположением заместителей, образование которых протекает, по мнению авторов, через переходные состояния *syn-TS* и *anti-TS* с *син*- и *анти*-расположением групп C(O)Ph и (CH₂)₃ соответственно.¹⁸⁵



Ar = 4-XC₆H₄ (X = OMe, OEt, OPrⁱ).

Бициклические соединения, полученные в реакциях [3 + 2]-циклоприсоединения азометиниминов **104** к диполярофилам, относятся к практически важным классам, представители которых запатентованы для использования в

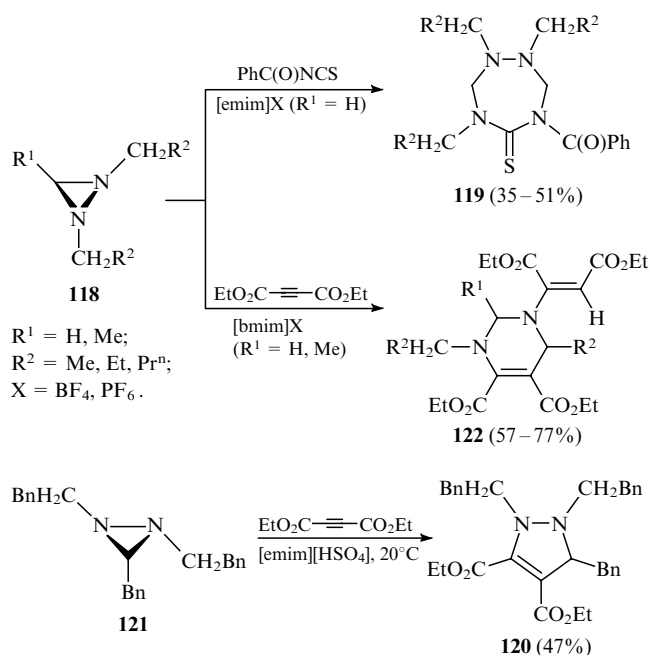
Схема 4



Ar¹ = 4-YC₆H₄ (Y = Me, OMe, OEt, OPrⁱ); Ar² = Ph (**a**), 3-NO₂C₆H₄ (**b**), 4-MeOC₆H₄ (**c**); X = BF₄, PF₆.

медицине (анти-ВИЧ-агенты,^{191,192} ингибиторы NO-синтазы,¹⁹³ антидиабетические средства¹⁹⁴), в сельском хозяйстве (гербициды, фунгициды^{195,196}) и иных областях (присадки к смазочным материалам,¹⁹⁷ полупроводники, сорбенты¹⁹⁸ и т.д.). Во всех случаях ИЖ регенерировались и многократно использовались (не менее трех раз) в реакциях с прежней эффективностью. Следует отметить, что ранее известные методы синтеза указанных гетероциклов^{199–201} многостадийны, и поэтому новые способы получения их в ИЖ представляют интерес как основа для разработки эффективных ресурсосберегающих химических процессов.

Недавно обнаружены неожиданные реакции моноциклических диазиридинов с диполярофилами в ИЖ. Так, 1,2-диалкилдиазиридины **118** образуют с бензоилизотиоцианатом в [emim][BF₄] или [emim][PF₆] тетраэпантены **119**.²⁰² Механизм этой реакции пока не ясен, однако в молекулу конечных продуктов входит фрагмент C—N—N, который теоретически мог образоваться в результате раскрытия диазиридинового цикла по связи C—N с образованием интермедиатов — аналогов азометининов **104**. Продукт формального [3 + 2]-циклоприсоединения **120** получен при взаимодействии 1,2-дифенетил-3-бензидиазиридина **121** с диэтилацетилендикарбоксилатом в ИЖ. Однако диазиридины **118** с менее объемными заместителями дают с этим соединением производные тетрагидропиримидина **122** в результате раскрытия диазиридинового цикла по связи N—N.²⁰³ Эта реакция, механизм которой пока не установлен, также протекает только в ИЖ и не идет в обычных органических растворителях.



IV. Ионные жидкости и их конгенеры — органокатализаторы реакций с участием СН-кислот и 1,3-диполей

Как было показано в разделах II и III, некоторые химические реакции идут в среде ИЖ без добавления катализаторов, функции которых берут на себя ИЖ. При этом во многих случаях выраженный каталитический эффект может быть достигнут в присутствии небольшого количества ИЖ (1–50 мол. %), что, с учетом возможности регенерации катализатора, значительно повышает эффективность использо-

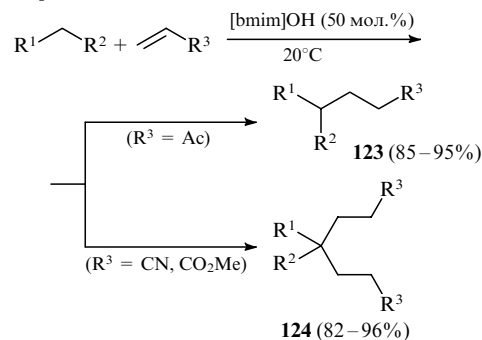
вания этих пока еще относительно дорогостоящих соединений. Обычно ИЖ играют роль основных, кислотных или межфазных катализаторов (МФК), однако при наличии соответствующих структурных фрагментов они проявляют и другие виды каталитической активности.³¹

1. Катализ реакций СН-кислот под действием ионных жидкостей

В настоящем разделе обзора рассмотрены реакции метиленактивных соединений в присутствии ИЖ, содержащих в своем составе льюисовские или брэнстедовские основные или кислотные центры, реакции в присутствии межфазных катализаторов на основе ИЖ и энантиоселективные реакции, катализируемые хиральными ИЖ.

а. Основной катализ реакций СН-кислот

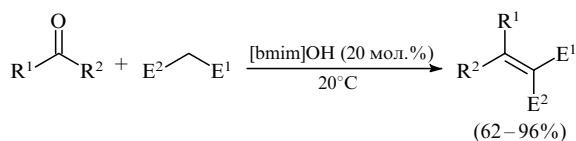
Реакция Михаэля. Доступная и недорогая ИЖ [bmim]ОН оказалась эффективным катализатором реакций Михаэля между активными метиленовыми соединениями и электронодефицитными алкенами. В ее присутствии (50 мол. %) реакции идут непосредственно в среде реагентов без добавления других катализаторов и растворителей, давая аддукты Михаэля **123** или **124** с высокими выходами.^{44,204} Реакции субстрат-специфичны: эфиры малоновой и ацетоуксусной кислот, а также циклоалканы образуют с винилкетонами продукты моноприсоединения **123**, в то время как линейные 1,3-дикарбонильные соединения и метилакрилат или акрилонитрил в предложенных условиях дают исключительно бисаддукты **124**, которые трудно получить в одну стадию другими методами. Наблюдаемый каталитический эффект согласуется с данными квантово-химических расчетов (методом DFT) энергетического профиля реакции ацетилацетона с винилметилкетонами без катализатора и в присутствии [bmim]ОН.²⁰⁵



R¹, R² = Me, Ac, Bz, CO₂Me, CO₂Et, NO₂ и др.;
R³ = Ac, CO₂Me, CN.

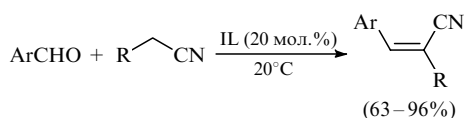
Конденсация Кнёвенагеля. Основная ИЖ [bmim]ОН эффективно катализирует реакции конденсации карбонильных соединений с СН-кислотами, приводящие к функционально замещенным алкенам. Эти реакции, как правило, проводят в среде реагентов при комнатной температуре. В предложенных условиях в них вступают алифатические и ароматические альдегиды и кетоны. Метиленактивным компонентом служат этиловые эфиры малоновой, ацетоуксусной и циануксусной кислот, малононитрил.²⁰⁶ В отличие от традиционных экспериментальных методик, с помощью катализируемых [bmim]ОН реакций удастся получать с высокими воспроизводимыми выходами продукты конденсации алифатических альдегидов с диэтилмалонатом. Производные

салицилового альдегида циклизируются в этих условиях в соответствующие производные кумарина.



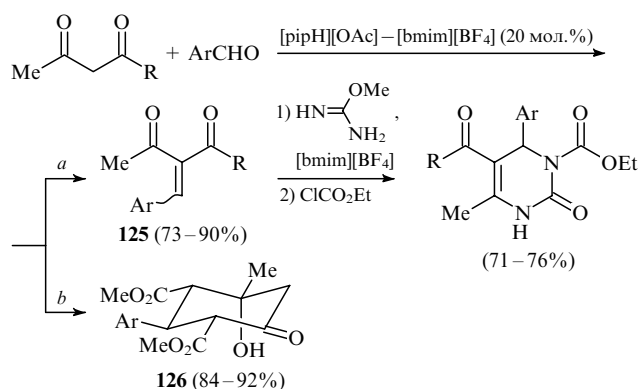
$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}$; $\text{R}^1 - \text{R}^2 = \text{cyclo-Alk}$; $\text{E}^1, \text{E}^2 = \text{CN}, \text{Ac}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{CO}_2\text{H}$.

Конденсации Кнёвенагеля можно проводить и под действием менее основных ИЖ. Так, реакции альдегидов с малонитрилом или этилцианоацетатом в смеси реагентов значительно ускоряются в присутствии лактата 1,1,3,3-тетрамилгуанидиния ([TMGH][Lac]) (см.²⁰⁷) или ацетата 2-гидроксиэтиламмония.^{208, 209} Требуемое количество ИЖ не превышает 20 мол.%. Благодаря плохой растворимости в органических растворителях катализаторы легко отделяются от продуктов и могут вводиться в реакции многократно.



$\text{Ar} = \text{Ph}, \text{C}_6\text{H}_4\text{X}$ ($\text{X} = 3\text{-NO}_2, 4\text{-NO}_2, 4\text{-Cl}, 4\text{-OMe}, 4\text{-OH}$), 2-фурил и др.; $\text{R} = \text{CN}, \text{CO}_2\text{Et}$; $\text{IL} = [\text{TMGH}][\text{Lac}]$ или $[\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_3][\text{OAc}]$.

Система [bmim][BF₄]–ацетат пиперидиния ([pipH][OAc]) (1:1) эффективно катализирует конденсацию ароматических альдегидов с β-дикетонами или β-кетоксидами в среде реагентов. В зависимости от строения альдегида продуктами реакции являются еноны **125** или производные циклогексанона **126**.²¹⁰ Компоненты каталитической системы взаимно дополняют друг друга: [pipH][OAc] служит мягким основанием, а [bmim][BF₄] стабилизирует анион СН-кислоты, например, путем образования водородной связи с подвижным атомом водорода в положении 2 катиона имидазолия. Соединения **125** превращали далее в производные дигидропиримидина действием *O*-метилизоомочевины в ИЖ.

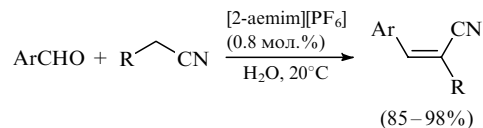


a — $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{X}$ ($\text{X} = \text{H}, 2\text{-Cl}$); $\text{R} = \text{Me}, \text{OMe}$;

b — $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{X}$ ($\text{X} = 4\text{-Cl}, 4\text{-F}, 4\text{-CO}_2\text{Me}, 4\text{-NO}_2, 3\text{-NO}_2$), 2-тиенил; $\text{R} = \text{OMe}$.

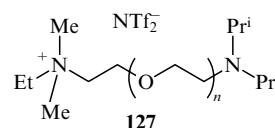
Модифицированный аминогруппой гексафторофосфат 1-(2-аминоэтил)-3-метилимидазолия ([2-aemim][PF₆]) оказался активным органокатализатором конденсации Кнёве-

нагеля в водной среде.²¹¹ В присутствии 0.8 мол.% этого катализатора был получен широкий круг аддуктов с высокими выходами. Водный раствор катализатора, остающийся после отделения нерастворимых в воде продуктов, сохранял каталитические свойства в 6 последующих реакционных циклах.



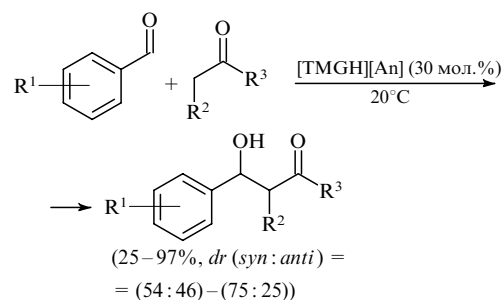
$\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{X}$ ($\text{X} = \text{H}, 3\text{-NO}_2, 4\text{-Cl}, 4\text{-CN}, 4\text{-OH}, 4\text{-OMe}, 4\text{-NMe}_2$), 3,4-(OCH₂O)C₆H₃, 2-фурил; $\text{R} = \text{CN}, \text{CO}_2\text{Et}$.

Конденсация карбонильных соединений с малонитрилом или этиловым эфиром циануксусной кислоты эффективно протекает в присутствии солей тетраалкиламмония **127**, содержащих в катионном фрагменте пространственно затрудненные аминогруппы (основания Хьюнига).²¹² Реакции можно проводить в среде реагентов в гомогенных условиях либо под действием «гетерогенизированных» ИЖ, нанесенных на силикагель. Активность катализаторов **127** возрастает с увеличением длины цепи между атомами азота. Гомогенные катализаторы более активны, однако иммобилизация на SiO₂ облегчает их регенерацию.



$n = 0-2$.

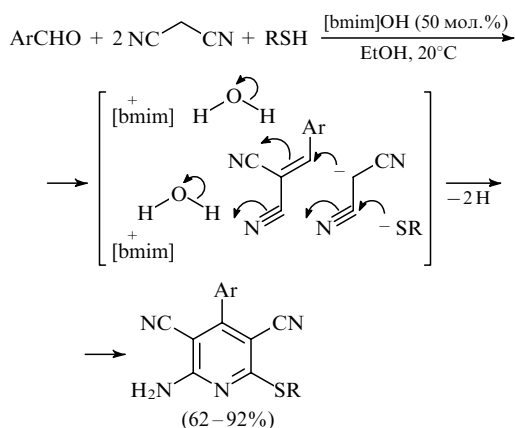
Альдольная реакция. Обладающие основными свойствами лактат²¹³ и ацетат²¹⁴ TMGH применены в качестве регенируемых катализаторов альдольных реакций между альдегидами и кетонами, приводящих к β-гидроксикетонам. Реакции в среде реагентов шли с высокой хемо- и региоселективностью, однако их диастереоселективность обычно была невысока. Как и в рассмотренных выше процессах, ИЖ вводили в реакцию несколько раз без существенного уменьшения их каталитической активности.



$\text{R}^1 = 2\text{-NO}_2, 3\text{-NO}_2, 4\text{-NO}_2, 4\text{-CHO}$; $\text{R}^2 = \text{Me}$; $\text{R}^3 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}$; $\text{R}^2-\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_3, (\text{CH}_2)_4$; An — лактат или ОАс.

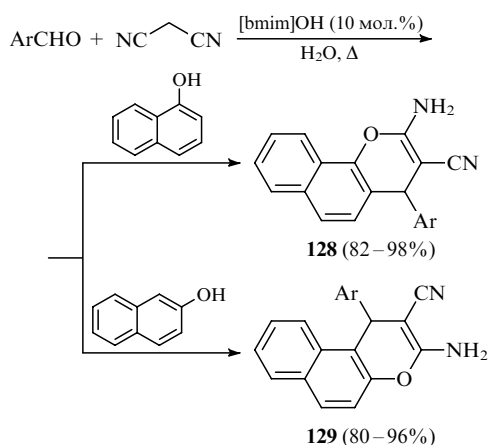
Альдольная реакция между альдегидами и кетонами под действием более сильного основания (гидроксида холина) сопровождалась дегидратацией образующихся альделей и приводила к соответствующим продуктам кротонизации.²¹⁵ Кротоновая конденсация протекала и при катализе этой реакции холином, иммобилизованным на MgO.

Домино-реакции. Основные ИЖ эффективно катализируют некоторые многокомпонентные реакции СН-кислот. Наиболее изученным катализатором является [bmim]OH. Так, в его присутствии (50 мол.%) селективно протекает трехкомпонентная конденсация альдегидов с малононитрилом и тиофенолами, приводящая в одну экспериментальную стадию к высокозамещенным пиридинам с высокими выходами.²¹⁶ В реакцию вступают ароматические альдегиды с донорными или акцепторными заместителями в ароматическом ядре и тиофен-2-карбальдегид. Эта домино-реакция, очевидно, включает конденсацию альдегида с малононитрилом, последовательное присоединение к образующемуся аддукту второй молекулы малононитрила и тиолат-аниона, гетероциклизацию и окисление (под действием O₂). Ионная жидкость играет в этом процессе роль мягкого основания, обеспечивающего депротонирование СН-кислоты и тиола, но не вызывающего, в отличие от более сильных оснований (DABCO (1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан) или NEt₃), побочных реакций, в частности образования енаминонитрила. При замене основной ИЖ [bmim]OH на нейтральную ИЖ ([bmim]Br или ([bmim][BF₄]) реакция останавливается на стадии образования аддукта Кнёвенагеля.



Ar = Ar или 2-тиенил; R = Ar или Bn.

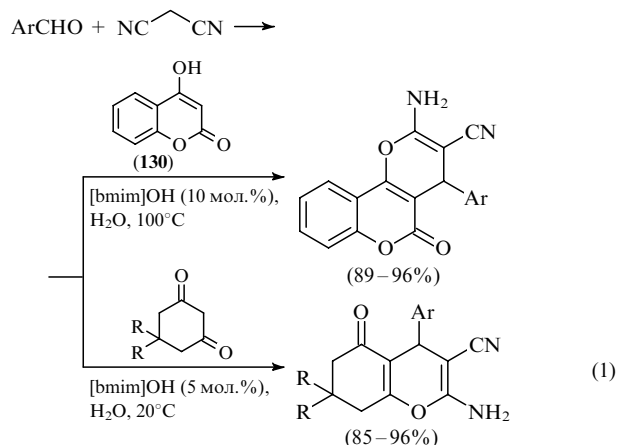
В присутствии [bmim]OH селективно протекают трехкомпонентные конденсации ароматических альдегидов с малонитрилом и α- или β-нафтолами в воде, приводящие к соответствующим 2-амино-4*H*-хроменам **128** и **129** с высокими выходами.²¹⁷ Достоинствами предложенного метода



Ar = Ph, C₆H₄X (X = 2-Cl, 4-Cl, 4-F, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-OH, 4-OMe, 4-Me), 2-фурил.

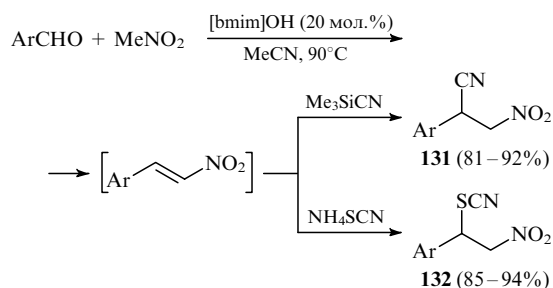
являются простота эксперимента и возможность синтеза продуктов, содержащих различные заместители в гетероциклическом ядре.

Замена нафтола в рассмотренной выше реакции на 4-гидроксикумарин (**130**) или производные 1,3-циклогександиона позволила синтезировать в одну стадию из простых и доступных предшественников соответствующие полиядерные гетероциклы.²¹⁸ При этом 1,3-дикетоны реагировали при значительно более низкой температуре, чем 4-гидроксикумарин.

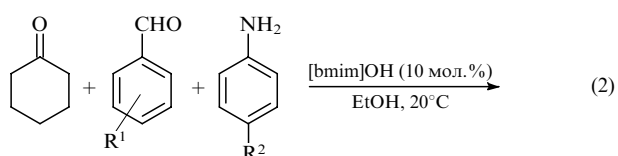


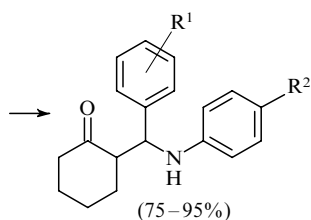
Ar = C₆H₄X (X = H, 2-Cl, 4-Cl, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-F, 4-Me, 4-OH, 4-OMe, 4-NMe₂), 2,4-Cl₂C₆H₃, 2-фурил; R = H, Me.

Индийские химики разработали удобный метод синтеза β-нитрокарбонитрилов **131** и β-нитротииоцианатов **132** с помощью катализируемой [bmim]OH трехкомпонентной конденсации ароматических альдегидов, нитрометана и триметилсилилцианида или тиоцианата аммония в ацетонитриле.²¹⁹ Реакция, очевидно, включает образование производных β-нитростирола из альдегида и нитрометана и присоединение к ним соответствующего С- или S-нуклеофила, обе стадии ускоряются в присутствии ИЖ.



Трехкомпонентной конденсацией Манниха циклогексанона с ароматическими альдегидами и производными анилина в присутствии [bmim]OH получены разнообразные β-аминокетоны с высокими выходами.²²⁰ Катализатор легко регенерируется и остается активным по меньшей мере в 5 последующих превращениях.

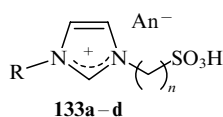




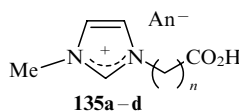
$R^1 = \text{H}, 4\text{-Cl}, 4\text{-OMe}, 3\text{-NO}_2, 4\text{-NO}_2$; $R^2 = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{Me}$.

6. Кислотный катализ реакций СН-кислот

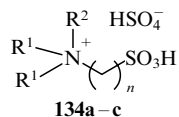
Многие реакции СН-кислот протекают в присутствии ИЖ, содержащих брэнстедовские или льюисовские кислотные центры. В отличие от катализаторов, обладающих основными свойствами, функция кислотных катализаторов состоит не в депротонировании СН-кислоты, а в активации электрофильного компонента реакции, например гидроксильного или карбонильного соединения. Эти реакции часто проводят в среде реагентов, однако известны примеры реакций СН-кислот в водных растворах или в среде нейтральных ИЖ. Ниже приведены некоторые ИЖ — кислотные катализаторы брэнстедовского типа (соединения **133**–**136**). К таким катализаторам относится также [Hmim][TFA].



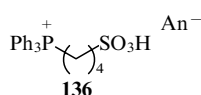
133	R	n	An
a	Bu ⁿ	3	OTf
b	Bu ⁿ	4	HSO ₄
c	Me	4	HSO ₄
d	Me	4	OTs



132	n	An
a	1	HSO ₄
b	1	H ₂ PO ₄
c	2	HSO ₄
d	2	H ₂ PO ₄

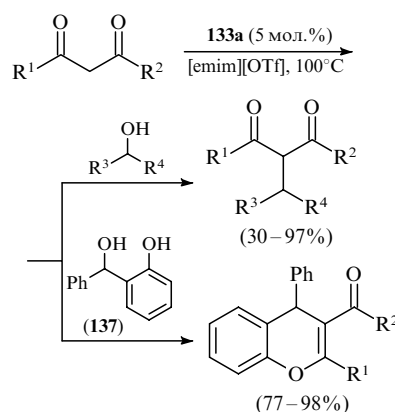


134	R ¹	R ²	n
a	Me	Me	3
b	Et	Et	4
c	Me	n-C ₁₂ H ₂₅	4



An = PTSA, TFA.

Реакция алкилирования. Японские химики обнаружили, что кислота Брэнстеда **133a** катализирует реакции прямого бензилирования, аллилирования и пропаргилирования 1,3-дикарбонильных соединений соответствующими спиртами в среде [emim][OTf].²²¹ Продукты алкилирования образуются с выходами от умеренных до высоких. Реакции не требуют органических растворителей, кроме того, в них не образуются характерные для реакций алкилирования побочные продукты, например неорганические соли. Алкилирование β-дикетон диолом **137** приводило к функционализированым 4H-хроменам в результате однократного процесса, включающего реакции бензилирования, циклизации и дегидратации. Система кислотный ионный катализатор–ИЖ легко регенерируется благодаря плохой растворимости в органических растворителях, используемых для выделения продуктов, и остается активной по крайней мере в трех реакционных циклах.

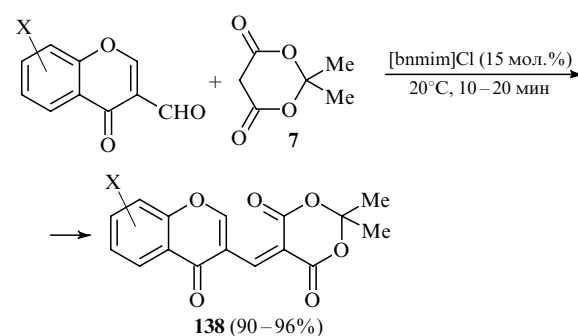


$R^1 = R^2 = \text{Me}, \text{Ph}$; $R^2 = \text{OEt}$; $R^1 = \text{Me}, \text{Et}$;

$R^4 = \text{Me}$; $R^3 = \text{Ph}, \text{MeCH}=\text{CH}$;

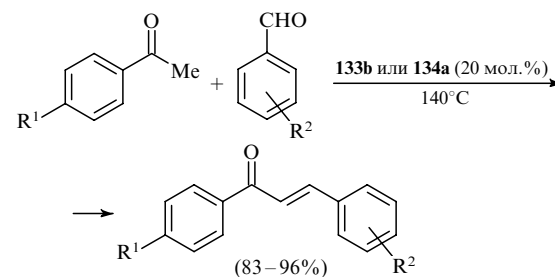
$R^4 = \text{Ph}$; $R^3 = \text{Ph}, \text{PhCH}=\text{CH}, \text{PhC}\equiv\text{C}$.

Конденсация Кнэвенагеля. Хлорид 1-бензил-3-метил-имидазолия ([bnmim]Cl), проявляющий свойства слабой кислоты, оказался эффективным катализатором реакции Кнэвенагеля между производными 4-оксо-4H-бензопиран-3-карбальдегида и кислотой Мельдрума (**7**), приводящей к продуктам **138**.²²² Достоинствами метода являются простота эксперимента, мягкие условия и высокие выходы продуктов. Кроме того, ИЖ не переходит в органическую фазу при экстракции продуктов, и ее можно вводить в реакцию вновь, хотя для этого требуется упаривать содержащие катализатор промывные воды.



X = 6-Me, 7-Cl, 7-Br, 7-F, 5,7-Cl₂, 6,7-Cl₂.

Альдольно-кетоновая конденсация. Конденсация Кляйзена–Шмидта производных ацетофенона с ароматическими альдегидами эффективно протекает в среде реагентов в присутствии гидросульфатов **133b** и **134a**, катионы которых модифицированы группами SO₃H; при этом образуются соответствующие халконы.^{223, 224} Продукты отделяют от катализаторов декантацией. После удаления из маточника



$R^1 = \text{H}, \text{OMe}, \text{NO}_2$; $R^2 = \text{H}, 2\text{-Cl}, 2\text{-OMe}, 3\text{-Cl}, 3\text{-OMe}, 4\text{-Cl}, 4\text{-OMe}$.

выделившейся в результате конденсации воды соли **133b** или **134a** можно вводить в реакцию вновь (не менее 6 раз), при этом выходы продуктов остаются высокими.

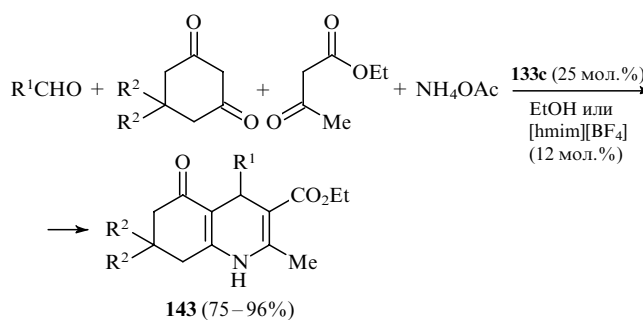
Многокомпонентные реакции. Соли алкиламинов и алкил-имидазолов, содержащие анионы BF_4^- , PF_6^- , AlCl_4^- и Al_2Cl_7^- , служат мягкими кислотными катализаторами трехкомпонентной реакции β -дикарбонильных соединений, в том числе фторсодержащих, с альдегидами и мочевиной (тиомочевинной) (реакция Биджинелли). В данном случае активной формой катализаторов, по-видимому, являются соответствующие галогеноводородные кислоты (HF или HCl), выделяющиеся из анионов ИЖ под действием следов влаги в условиях реакции. Применение этих ИЖ (0.5 мол.%) позволило получить (в зависимости от природы дикарбонильного соединения и катализатора) различные производные тетра- (см.²²⁵) и гексагидропиримидина²²⁶ (**139** и **140** соответственно) — классов гетероциклов, в которых обнаружены противоопухолевые агенты^{227, 228} и селективные антагонисты α_{1a} -адренорецепторов.²²⁹ Выходы продуктов **139** и особенно **140** значительно превышают достигнутые ранее. Регенерация катализаторов облегчается при проведении реакции под действием «гетерогенизированных» ИЖ, нанесенных на полимер.²³⁰ При использовании в качестве катализатора сахарината 1-бутил-3-метилимидазолия (**141**) (0.5 мол.%) наряду с 3,4-тетрагидропиримидинонами **139** были выделены производные 1,4-дигидропиримидина **142** (продукты Ганча).²³¹ Более активными катализаторами реакции Биджинелли являются соли имидазолия **135a–d**, содержащие брэнстедовские кислотные группы в катионе и анионе ИЖ; в присутствии этих солей температуру процесса удается понизить со 100–120 до 70°C (схема 5).²⁸

Разработанные каталитические методы позволяют проводить реакции Биджинелли столь же эффективно, как и в среде ИЖ,^{232–234} однако они требуют значительно меньшего расхода ионного катализатора и потому предпочтительны.

Трехкомпонентная конденсация ароматических альдегидов с малононитрилом и димедоном (или циклогексан-1,3-дионом) (реакция (1)) эффективно протекает в водной среде

под действием соли **134b** (10 мол.%).²³⁵ Нерастворимые в воде продукты (5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-бензо[b]пираны) легко отделяются от реакционной массы, а их выход (86–94%) не уменьшается даже после 10-кратной регенерации катализатора.

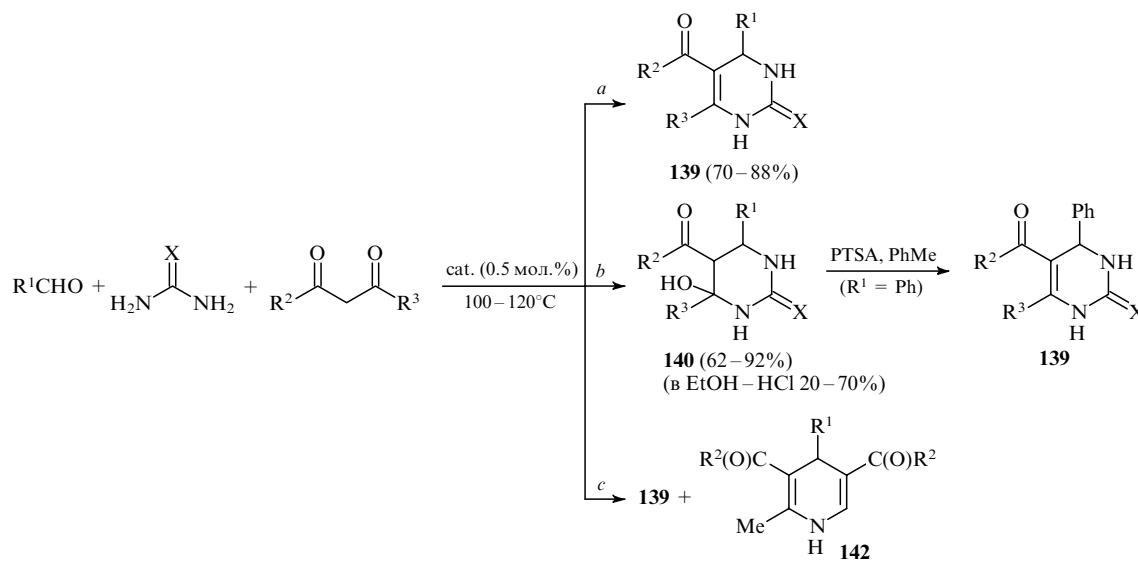
Кислотная ИЖ **133c** оказалась активным катализатором четырехкомпонентной реакции Ганча между альдегидами, этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты, циклическим 1,3-дикетоном и ацетатом аммония в спиртовой среде, приводящей к производным гексагидрохинолина **143**.²³⁶ После завершения реакции катализатор отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром, сушили в вакууме и вводили в реакцию вновь. Реакцию можно проводить и в среде реагентов при катализе коммерчески доступной ИЖ $[\text{hmim}][\text{BF}_4]$ (12 мол.%).²³⁷ Длительность реакции в предложенных условиях составляет в зависимости от строения альдегида 5–25 мин, а выходы продуктов превышают показатели, достигнутые при ее проведении в классических условиях.



$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{X}$ ($\text{X} = \text{H}, 2\text{-Cl}, 3\text{-NO}_2, 4\text{-NO}_2, 4\text{-Cl}, 4\text{-Me}, 4\text{-OMe}$), 2-фурил, 3-тиенил, Et, Pr^n ; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}$.

Трехкомпонентная реакция Манниха между ароматическими альдегидами, аминами и кетонами (реакция (2)) хорошо идет в присутствии соли **134c** (10 мол.%). Эту реакцию проводят в полярных растворителях, в том числе в EtOH (см.²⁹) или воде.^{238, 239} Оставшийся после отделения

Схема 5



a — катализаторы $[\text{bmim}]\text{An}$ ($\text{An} = \text{BF}_4, \text{PF}_6, \text{AlCl}_4, \text{Al}_2\text{Cl}_7$), $[\text{Me}_3\text{NH}]\text{An}$ ($\text{An} = \text{BF}_4, \text{PF}_6$), $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{PF}_6]$, $[\text{BnMe}_3\text{N}]\text{An}$ ($\text{An} = \text{AlCl}_4, \text{Al}_2\text{Cl}_7$);

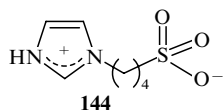
$\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{YC}_6\text{H}_4$ ($\text{Y} = 3\text{-NO}_2, 4\text{-Cl}, 4\text{-F}$), 2-тиенил; $\text{R}^2 = \text{Me}$: $\text{R}^3 = \text{Me}, \text{OMe}$; $\text{R}^2\text{—R}^3 = \text{CH}_2\text{CMe}_2\text{CH}_2$; $\text{X} = \text{O}, \text{S}$;

b — катализатор $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$; $\text{R}^1 = \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, 3-тиенил; $\text{R}^2 = \text{OEt}$, $\text{R}^3 = \text{CF}_3$; $\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{CF}_2\text{CHF}_2$; $\text{X} = \text{O}, \text{S}$;

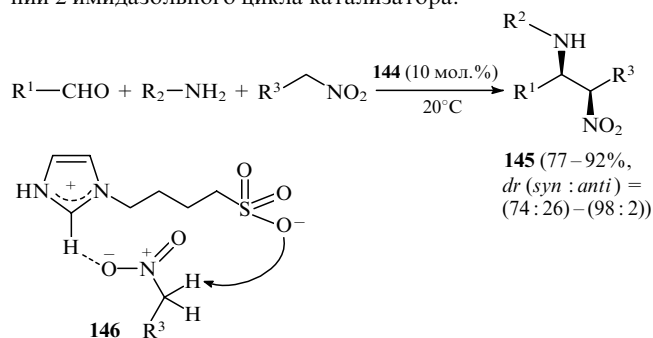
c — катализатор **141**; $\text{R}^1 = \text{Ph}, 4\text{-YC}_6\text{H}_4$ ($\text{Y} = \text{F}, \text{Cl}, \text{MeO}, \text{NO}_2, \text{OH}, \text{NMe}_2$), 2- YC_6H_4 ($\text{Y} = \text{F}, \text{Cl}, \text{MeO}$), 2-фурил; $\text{R}^2 = \text{OEt}, \text{Me}$; $\text{R}^3 = \text{Me}$; $\text{X} = \text{O}$.

продуктов фильтрованием раствор катализатора **134c** в соответствующем растворителе можно вводить в реакцию вновь 6 раз без уменьшения его активности. Реакция Манниха идет и в расплавах некоторых кислотных ИЖ, например [Hmim][TFA] (см.²⁴⁰) или солей **133d** и **136**, содержащих в катионе группу SO₃H,²⁴¹ однако в этих случаях расход ИЖ значительно выше, чем в тех реакциях, где она используется как катализатор.

Цвиттер-ионный сульфат имидазолия **144**



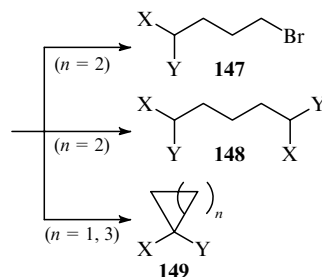
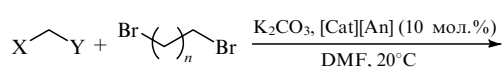
катализирует трехкомпонентные реакции Манниха с участием нитроалканов.²⁴² В его присутствии (10 мол.%) эти реакции идут без растворителя, давая преимущественно *син*-диастереомеры β-нитроаминов **145** с высокими выходами. Высокую *син*-диастереоселективность реакции авторы объясняют образованием ассоциата (**146**) СН-кислоты с катализатором за счет водородной связи между атомом кислорода нитрогруппы и подвижным протоном в положении 2 имидазольного цикла катализатора.



R¹ = 4-XC₆H₄ (X = H, Me, OMe, F, Br, NO₂), 3,4-(OCH₂O)C₆H₃;
R² = C₆H₄X (X = H, 3-Cl, 4-Me, 4-OMe, 4-F, 4-Cl, 4-NO₂, 4-CO₂Et);
R³ = Me, Et.

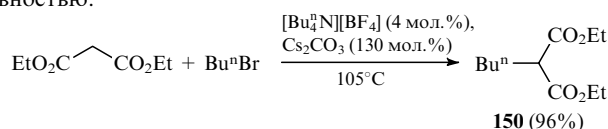
в. Межфазный катализ реакций СН-кислот

В ряду солей 1,3-диалкилимидазолия и тетраалкиламмония с тетрафторборатным и гексафторфосфатным анионами обнаружены эффективные межфазные катализаторы реакций, протекающих через стадию образования анионов СН-кислот. В их присутствии (10 мол.%) промотируемые твердыми основаниями реакции алкилирования 1,3-дикарбонильных соединений и эфиров циануксусной кислоты дибромалканами в зависимости от длины алкильной цепи дибромалкана и соотношения компонентов приводят к продуктам моноалкилирования **147** либо к линейным или циклическим продуктам диалкилирования (**148** и **149** соответственно) с хорошим выходом (56–96%).²⁴³ К сожалению, использование в качестве растворителя ДМФА не позволяет регенерировать МФК.

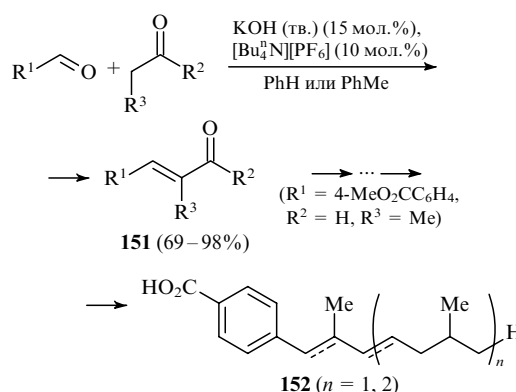


X, Y = Ac, CO₂Me, CO₂Et, CN; Cat = bmim, bbim (bbim — 1,3-дибутилимидазолий), Bu₄N; An = BF₄⁻, PF₆⁻, Br, I.

Проблему регенерации удалось решить путем применения более гидрофобных МФК и проведения реакций в среде реагентов или в неполярных растворителях. Так, ионные жидкости, содержащие катионы 1,3-диалкилимидазолия или тетраалкиламмония и анионы BF₄⁻ или PF₆⁻, проявили свойства эффективных МФК в промотируемой твердыми основаниями реакции алкилирования диэтилмалоната *n*-бутилбромидом в среде реагентов.²⁴⁴ Наибольший выход продукта **150** достигнут в присутствии каталитической системы [Bu₄N][BF₄]-Cs₂CO₃ (в молярном соотношении 4:130). Плохо растворимый в органической фазе МФК удалось регенерировать и использовать 4 раза с той же эффективностью.



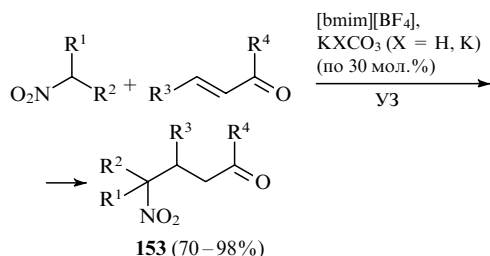
Альдольные реакции между ароматическими (гетероароматическими) альдегидами и различными карбонильными соединениями протекают с участием каталитической системы [Bu₄N][PF₆]-KOH (тв.)-PhH (PhMe) исключительно селективно, давая продукты конденсации **151** с высокими выходами.²⁴⁵ Таким путем, в частности, было получено с выходом 98% соединение **151** (R¹ = 4-MeO₂CC₆H₄, R² = H, R³ = Me) — ключевой полупродукт для синтеза *para*-препарных производных бензойной кислоты **152**, обладающих противоопухолевой, гиполипидемической и антикоагулянтной активностью.^{246, 247}



R¹ = Ph, C₆H₄X (X = 4-CO₂Me, 2-Cl, 4-Cl, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-OMe), 2-пиридил, 2-тиенил, 2-фурил; R² = H, Ph, cyclo-C₃H₅;
R³ = H, Me, Prⁿ, Prⁱ.

Ионная жидкость [bmim][BF₄] значительно ускоряет реакции присоединения нитроалканов и α-нитроэфиров к электронодефицитным алкенам в среде реагентов под действием

твердого основания.²⁴⁸ Для увеличения поверхности твердого основания (диспергирования) и интенсификации массопереноса процесс лучше проводить в условиях ультразвуковой активации. Метод успешно применен для синтеза α -нитропроизводных δ -оксокарбоновой и глутаровой кислот **153**, содержащих изопреноидные группы и являющихся полупродуктами для получения аминокислот изопреноидного ряда, в том числе аналогов известных ранозаживляющих препаратов.²⁴⁹


$$\begin{aligned} R^2 &= \text{Me}; R^1 = \text{H, Me}; R^2 = \text{CO}_2\text{Me}; R^1 = \text{H}, \\ &\text{H}[\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})=\text{CHCH}_2]_n (n = 1, 2), \text{CO}_2\text{Me}; R^1-R^2 = (\text{CH}_2)_4; \\ R^3 &= \text{H, Me, Ph, Me}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2; \\ R^4 &= \text{H, Me, Ph, cyclo-C}_3\text{H}_5, \text{OMe}. \end{aligned}$$

Применение в качестве МФК (1 мол. %) соли $[\text{Bu}_4\text{N}^+][\text{PF}_6^-]$ позволило существенно повысить селективность и выходы продуктов гетерогенных реакций, включающих стадии генерирования аниона $-\text{CCl}_3$ или дихлоркарбена ($:\text{CCl}_2$) из CHCl_3 под действием твердого основания. Направление реакции зависит от структуры реагентов (схема 6). Электронодефицитные алкены и альдегиды взаимодействуют в этих условиях с анионом $-\text{CCl}_3$, давая соответствующие трихлорметильные производные **154** и **155**. В отсутствие электрофила дихлоркарбен реагирует с алкенами с образованием производных 1,1-дихлорциклопропана **156–158**.²⁵⁰ Этим методом синтезирован ряд ранее неизвестных или труднодоступных производных изопреноидов и терпенов.

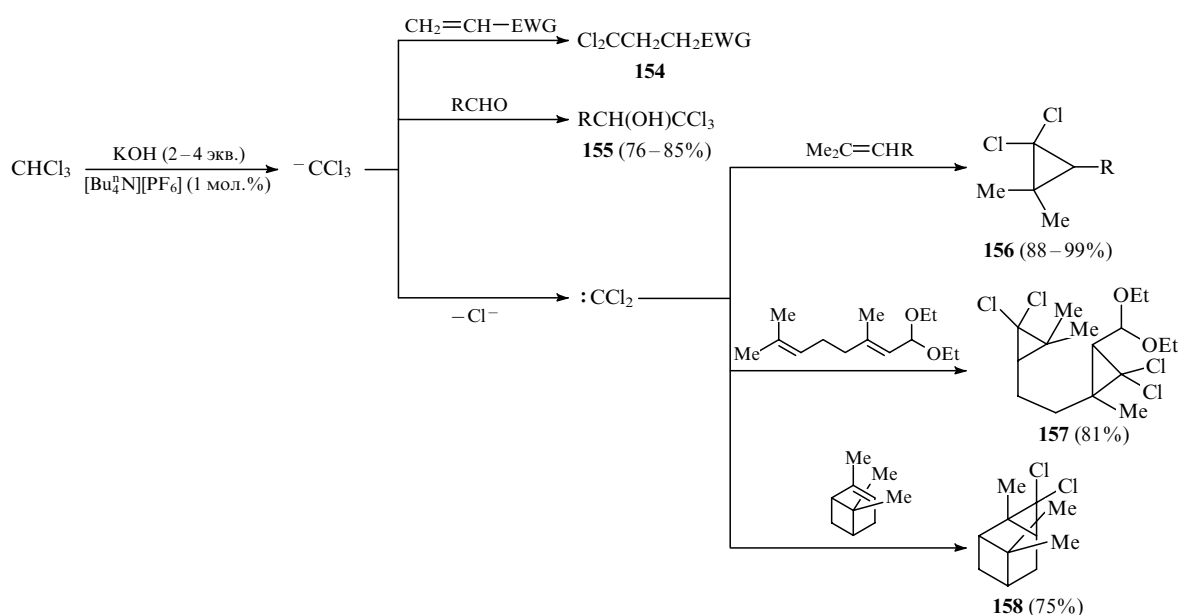
Особенностью разработанных каталитических систем, отличающей их от традиционных МФК на основе солей

галогеноводородных кислот, является протекание в них реакции метатезиса аниона, регенерирующей плохо растворимые в органической фазе и воде соли с фторсодержащими анионами.^{250, 251} Методика регенерации каталитической системы чрезвычайно проста. После удаления органической фазы (декантацией) к оставшейся смеси твердого основания и МФК добавляют новые порции реагентов и проводят реакции вновь (до 10 раз) с той же скоростью и селективностью. Разработанные катализаторы просты, удобны в обращении и, по-видимому, могут найти применение в процессах малотоннажной химии.

г. Органокатализ асимметрических реакций СН-кислот

Принципиальные результаты дало применение хиральных ИЖ в качестве органокатализаторов в одном из наиболее динамично развивающихся направлений современной органической химии — асимметрическом органическом катализе.^{101–107} Катализаторы на основе ИЖ содержат в своем составе наряду с хиральными фрагментами ионные группы, которые уменьшают их растворимость в реакционной среде и значительно облегчают регенерацию.^{252–254} Кроме того, варьируя структуру катиона и аниона ИЖ, можно регулировать в широких пределах электронное и пространственное строение, соотношение гидрофильных и липофильных свойств катализатора, добиваясь его максимальной эффективности в конкретной реакции^{255–258} (как уже отмечалось, в англоязычной литературе ИЖ, содержащие специфические структурные фрагменты, необходимые для решения конкретных задач, получили название *task-specific ionic liquids*³¹).

В последнее время предложены оригинальные подходы к получению таких катализаторов, включающие объединение хирального индуктора, например природной α -аминокислоты, с ионным фрагментом посредством электростатического взаимодействия (**A**)^{259–262} или включение его в состав катиона либо аниона ИЖ с помощью ковалентных связей (**B**, **C**) (двусторонними стрелками обозначены электростатические взаимодействия).²⁵³



154: EWG = CN, CO₂Et; **155:** R = Ar, ArCH=CH, Me₂C=CH(CH₂)₂C(Me)=CH; **156:** R = (EtO)₂CHCH₂CH(Me)(CH₂)₂, CH₂=CHC(Me)(OH)(CH₂)₂, AcOCH₂CH=C(Me)(CH₂)₂.

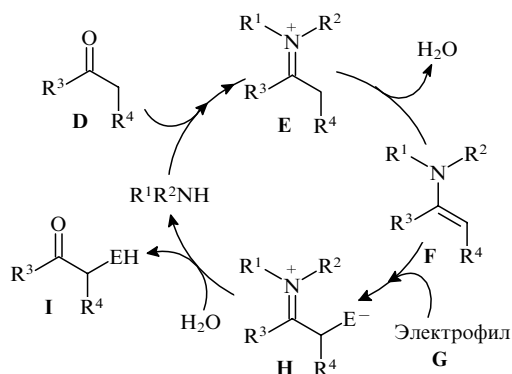
Схема 6



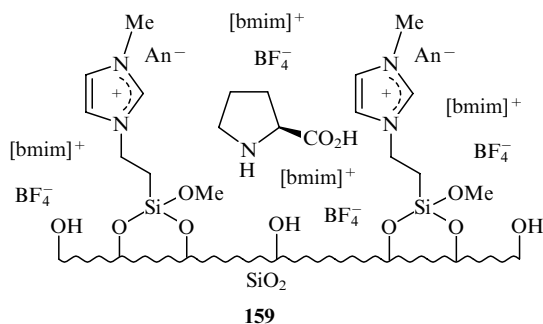
Регенерируемые органокализаторы типов **A** и особенно **B** и **C** нашли в последние годы широкое применение в ряде асимметрических реакций, в том числе альдольных реакциях, реакциях Михаэля, Манниха, алкилирования и некоторых других.

Асимметрические альдольные реакции. Каталитический цикл асимметрической альдольной реакции в присутствии хиральных аминов включает взаимодействие катализатора R^1R^2NH с кетоном-донором **D** с образованием иминиевого интермедиата **E**, превращающегося далее в енамин **F**. Присоединение к последнему электрофила (карбонильного соединения-акцептора) **G** и гидролитическое расщепление аддукта **H** приводят к альдолу **I** и регенерации катализатора (схема 7).^{263, 264} Ключевым интермедиатом в процессе является енамин **F**, поэтому рассмотренный тип катализа получил название енаминного катализа.¹⁰¹ Очевидно, что присутствие в составе катализаторов **A–C** ионных групп должно влиять на устойчивость и реакционную способность поляризованных енаминных интермедиатов и тем самым на скорость и селективность асимметрических реакций. Источниками хиральности в иммобилизованных катализаторах обычно служат производные α-аминокислот или хиральных аминов.

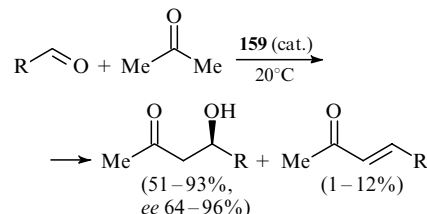
Схема 7



Первым гетерогенным катализатором типа **A**, по-видимому, является полученная итальянскими исследователями система **159**, включающая совместно нанесенные на модифицированную ионными группами поверхность силикагеля L-пролин (30 мол. %) и ИЖ, например [bmim][BF₄].

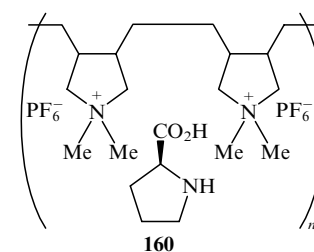


В присутствии этого катализатора альдегиды образуют с ацетоном альдоли с неплохими выходами и удовлетворительными значениями *ee*. Катализатор можно регенерировать, однако после третьей регенерации энантиоселективность реакции, как правило, уменьшается.^{260, 261} Кроме того, реакция осложняется образованием побочных продуктов — енонов.

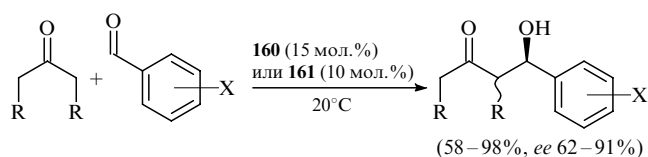


$R = Pr^i, Ph, 4-O_2NC_6H_4, 4-BrC_6H_4$.

Простым и эффективным катализатором оказалась система L-пролин–органический катионный полимер гексафторофосфат поли(диаллилдиалкиламмония) (**160**).²⁵⁹

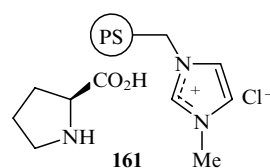


В присутствии катализатора **160** (15 мол. %) альдольные реакции между альдегидами и кетонами протекали с хорошим выходом и умеренной энантиоселективностью (*ee* 62–91%). При этом пролин не смывался с поверхности ионного носителя в органическую фазу, что позволило использовать катализатор 6 раз без уменьшения выходов и *ee* продуктов.



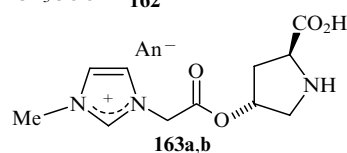
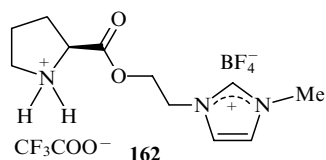
$R = H; R-R = (CH_2)_2, (CH_2)_3;$
 $X = 2-Cl, 3-NO_2, 4-NO_2, 4-Cl, 4-CO_2Me, 4-CHO$.

Интересно, что стереонаправленность реакций, катализируемых гетерогенной системой **160**, отличалась от результата, полученного в условиях катализа пролином: в первом случае в продукте ($R-R = (CH_2)_2, X = 4-NO_2$) преобладал *син*-диастереомер, во втором — *анти*-диастереомер.²⁶⁵ Близкие результаты получены при катализе системой **161**, содержащей L-пролин и модифицированный полистирол (PS).²⁶⁶

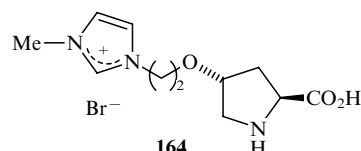


однако катализатор **160** предпочтительнее, так как электролит значительно дешевле модифицированного полистирола и содержит больше ионных групп на единицу массы полимера.

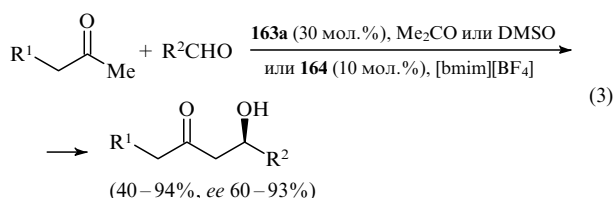
Иммобилизованные органокализаторы типов **B** и **C** обычно более устойчивы, чем катализаторы типа **A** из-за высокой энергии ковалентных связей. В 2006 г. предложены²⁶⁷ способы получения пролинсодержащих хиральных ИЖ с использованием эфирного спейсера, присоединенного к карбоксигруппе пролина или к гидроксигруппе 4-гидроксипролина. Синтезированные таким образом соединения **162–164** проявили различные каталитические свойства в альдольной реакции.



An = BF₄ (**a**), NTf₂ (**b**).



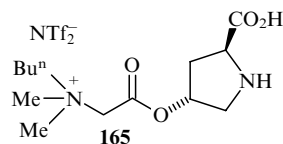
Так, если в присутствии эфира пролина **162** выход альдольного продукта реакции (3) (R¹ = H, R² = 4-NCC₆H₄) не превышал 10% при *ee* 11%, то при участии производного 4-гидроксипролина **163** выход составил 59%, а *ee* 72%.²⁶⁷ Важная роль протона карбоксильной группы в асимметрическом катализе учитывалась далее при определении стратегии синтеза иммобилизованных катализаторов в ряду производных α-аминокислот.



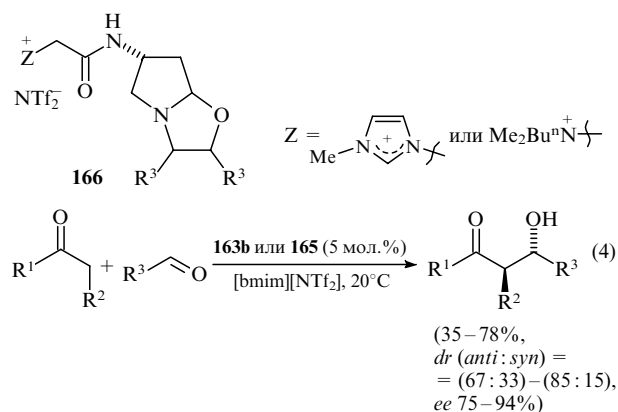
R¹ = H, Me; R² = Ph, C₆H₄X (X = 2-Cl, 2-Br, 2-NO₂, 4-Me, 4-CN, 4-Br, 4-NO₂, 4-AcNH, 4-CF₃), 2-нафтил, cyclo-C₆H₁₁.

Для облегчения регенерации ионных катализаторов в качестве реакционных сред были применены коммерчески доступные ИЖ (подобное растворяется в подобном). В системе соединение **164**–[bmim][BF₄] альдольные реакции между ацетоном и ароматическими альдегидами давали альдоли (R¹ = H) с выходами и значениями *ee*, которые были сопоставимы с полученными ранее в органических растворителях. При этом систему из двух ИЖ удалось регенерировать 6 раз, сохранив энантиоселективность реакции с ее участием.²⁶⁸

Авторы работы²⁶⁹ синтезировали модифицированные ионными группами производные 4-гидроксипролина **163b** и **165** и применили их в альдольной реакции между альдегидами и кетонами в среде [bmim][NTf₂].²⁶⁹

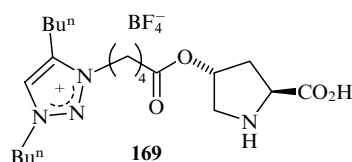
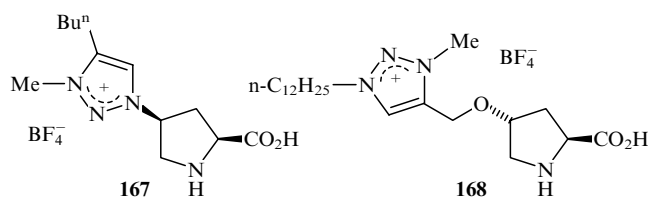


Использование этих ионных катализаторов в сочетании с ИЖ позволило уменьшить загрузку катализаторов до 5 мол.% и увеличить скорость и селективность реакций (4) по сравнению с соответствующими реакциями в органических растворителях. Однако система соединения **165**–bmim[NTf₂] теряла активность после регенерации из-за частичного «вымывания» катализатора в органическую фазу при экстракции альдольного продукта и(или) превращения катализатора в оксазолидин **166** в результате реакции с альдегидом.



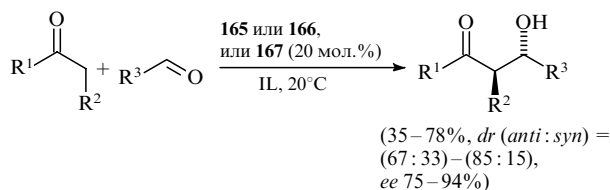
R¹ = H; R² = H, OH; R¹–R² = (CH₂)₃, ОСMe₂O;
R³ = 4-XC₆H₄ (X = H, NO₂, Cl), 2-нафтил.

Были предприняты попытки повысить эффективность и срок службы пролинсодержащих катализаторов путем изменения их электронного и пространственного строения и использования альтернативных реакционных сред. Так, синтезированы хиральные ИЖ **167–169**, содержащие катионы 1,2,3-триазолия, соединенные с фрагментом пролина непосредственно или с помощью эфирного спейсера.²⁷⁰



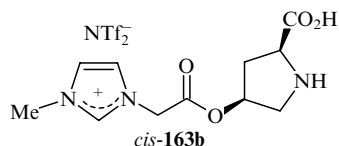
В присутствии этих соединений асимметрические альдольные реакции ацетона или циклоалканонов с ароматическими альдегидами в смеси реагентов или в среде ИЖ давали альдоли с более высокой *анти*-диастерео- и энантиоселективностью, чем под действием неиммобилизованного пролина, т.е. наблюдался синергический эффект ионной и пролиновой групп. Расположение заместителя в положении 4 пирролидинового цикла (*cis* в соединении **167** и *trans* в **168**,

169) мало влияло на стереохимический результат реакций, однако катализатор **167** был более устойчив при регенерации, сохраняя активность на протяжении 5 циклов (энантиоселективность при этом уменьшалась).



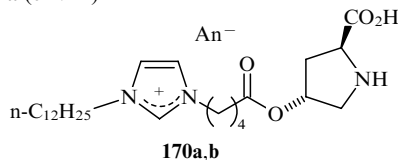
$R^1 = R^2 = H$; $R^1 - R^2 = (CH_2)_2, (CH_2)_3$;
 $R^3 = 4-XC_6H_4$ ($X = H, NO_2, Cl, Br, F, OMe$);
 $IL = [bmim][BF_4], [GND]I$.

Повысить каталитическую активность пролинсодержащих хиральных ИЖ позволило проведение альдольных реакций в присутствии воды, которая, являясь доступным и экологически безвредным растворителем, находит все более широкое применение в органическом синтезе.^{271, 272} Так, показатель удельной каталитической активности (TON) катализаторов **163b** (см.²⁷³) и *cis*-**163b** (см.²⁷⁴)

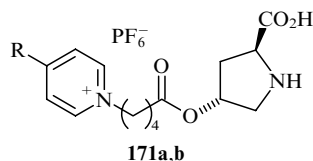


в реакции между циклогексаноном и 4-нитробензальдегидом возрастает с 17 до 930 при добавлении в реакционную массу (в избытке кетона) небольшого (1–2 экв.) количества воды, которая, по-видимому, подавляет побочный процесс образования оксазолидина **166**.²⁷⁵ В этих условиях катализатор *cis*-**163b** с *цис*-расположением ионной и карбоксильной групп в пирролидиновом цикле был более активен, чем соответствующий *транс*-изомер **163b**: для однократного протекания реакции было достаточно 0.1 мол.% катализатора. Соль *cis*-**163b** можно было регенерировать и использовать 4 раза без снижения выхода и *ee* альдольных продуктов, однако исходная загрузка катализатора в этом случае составляла 2 мол.% и, вероятно, его количество уменьшалось в каждом последующем цикле из-за «вымывания».

Нами предложен эффективный способ адаптации аминокислотных хиральных ИЖ к водной среде путем введения в их состав длинноцепных алкильных групп и проведения реакций в гетерофазных системах реагенты – вода. Так, пролинсодержащие соли имидазолия **170a** (см.²⁷⁶) и пиридиния **171a** (см.²⁷⁷)

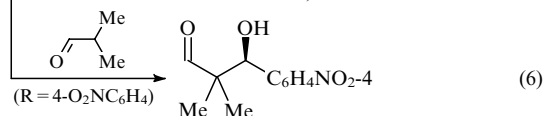
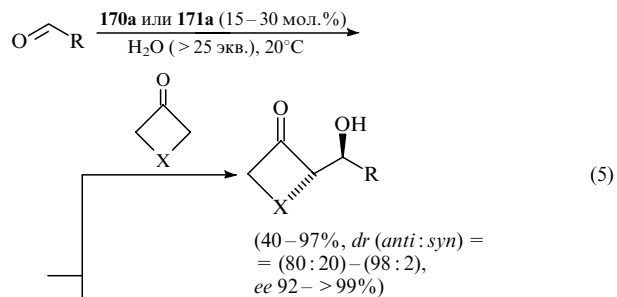


$An = PF_6$ (a), BF_4 (b).

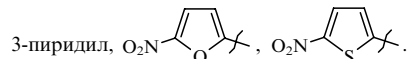


$R = CHBu_2^0$ (a), H (b).

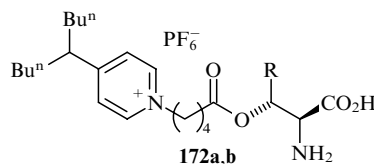
оказались стабильными и селективными катализаторами альдольных реакций (5), (6) в присутствии большого избытка воды (≥ 25 экв.).



$X = (CH_2)_3, (CH_2)_2, CH_2OCH_2, CH_2SCH_2, CH_2N(Cbz)CH_2$;
 $R = Ph, 4-O_2NC_6H_4, 4-NCC_6H_4, 4-MeO_2CC_6H_4, 4-MeOC_6H_4$,



Под действием этих катализаторов (15–30 мол.%) альдольные продукты образовывались в простых экспериментальных условиях с высокими выходами и исключительно высокой *анти*-диастерео- (*dr* до 98:2) и энантиоселективностью (*ee* до 99%). Нуклеофилами в катализируемых соединениях **170a** и **171a** реакциях могут служить циклические кетоны и разветвленные алифатические альдегиды, электрофилами — альдегиды ароматического и гетероароматического рядов.²⁷⁸ Реакции протекали и в присутствии липофильных хиральных ИЖ **172a,b**,

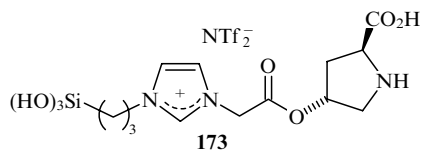


$R = H$ (a), Me (b).

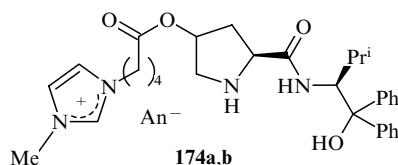
содержащих фрагменты серина и треонина, однако конверсия (84–89%), диастерео- (*анти*:*син* = (87:13)–(90:10)) и энантиоселективность (*ee* 91–97%) в этом случае были несколько ниже.²⁷⁷ Катализаторы легко регенерировались и сохраняли каталитические свойства в 5–8 реакционных циклах.

Интересно отметить, что аналогично построенные ИЖ **170b** и **171b**, в которых нет длинноцепных алкильных групп или гидрофобного аниона, не катализируют альдольную реакцию в присутствии воды. По-видимому, «амфифобные» ИЖ **170a**, **171a**, **172a,b**, плохо растворимые как в водной, так и в органической фазе (фазе реагентов), располагаются в условиях реакции на границе раздела фаз, где и происходит каталитическое превращение. Гидрофильные ИЖ **170b** и **171b** переходят в этих условиях в водный раствор, в котором аминокислотный фрагмент существует в цвиттер-ионной форме и не способен образовывать с карбонильными соединениями енамины, необходимые для запуска каталитического цикла (см. схему 7). Промежуточное положение занимает, по-видимому, амфифильное соединение **173**, которое распределяется между органической и водной фазами и, с одной стороны, катализирует альдольную реакцию между циклоалканонами и альдегидами в двухфазной системе

реагенты — вода, находясь в органическом слое, а с другой — переходит при экстракции продуктов в воду и может быть регенерировано.²⁷⁹

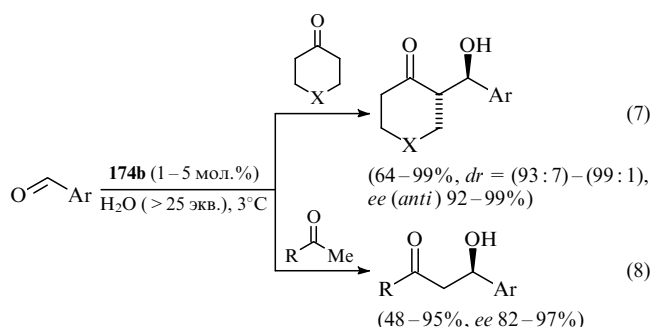


Как отмечалось в разделе II, большей каталитической активностью в асимметрической альдольной реакции по сравнению с аминокислотами обладают их амиды. Мы синтезировали и исследовали в альдольных реакциях хиральные амиды **174a,b**, содержащие фрагменты пролина и α,α -дифенил-(*S*)-валинола,²⁸⁰ полагая, что такие катализаторы, детерминирующие геометрию переходного состояния путем образования нескольких водородных связей, могут сочетать высокую энантиоселективность со способностью к регенерации.



An = Br (a), PF₆ (b).

В данном случае оба соединения эффективно катализировали реакции в присутствии воды, по-видимому, из-за того, что амидная группа не диссоциирует на ионы в водной среде. Тем не менее практически нерастворимый в воде гексафторофосфат **174b** был активнее, чем гидрофильный бромид **174a**: в ряде случаев его требуемая загрузка составляла 1 мол.% (для **174a** не менее 5 мол.%). В присутствии соли **174b** в гетерофазных условиях в реакцию вступали циклические и линейные кетоны и различные альдегиды, образуя альдоли с высокой регио- (реакция (8)), *анти*-диастерео- (реакция (7)) и энантиоселективностью. Реакции легко масштабировались, а гексафторофосфат **174b** сохранял активность и селективность в 4 реакционных циклах.

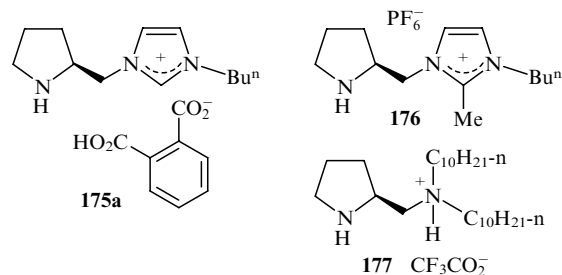


X = CH₂, O, S; R = Prⁿ, n-C₆H₁₃, cyclo-C₃H₅, Bn;
Ar = C₆H₄X (X = 2-NO₂, 3-OPh, 4-NO₂, 4-CN, 4-CO₂Me, 4-F),
C₆F₅, 2-нафтил.

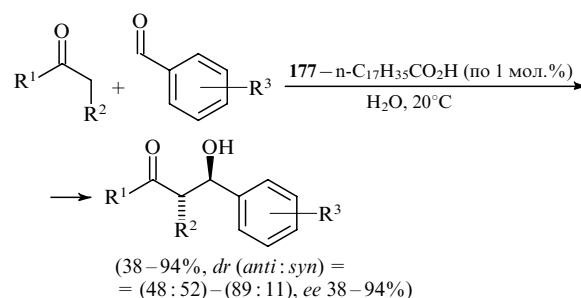
Следует отметить, что соединения **170a**, **171a** и **174b** по селективности приближаются к альдолазам, катализирующим биосинтез углеводов в живых системах в гетерогенных условиях в водной среде.^{281–283} По сути предложенный подход открывает путь к созданию в ряду ИЖ чрезвычайно эффективных и субстрат-специфичных искусственных анало-

гов природных ферментов, которые могут найти применение в асимметрическом синтезе и биокатализе.

Наряду с производными пролина и его амидами были синтезированы и изучены в асимметрических альдольных реакциях хиральные ИЖ **175a**, **176** и **177**, содержащие фрагмент пирролидина. Оказалось, что в присутствии соединений **175a** (см.²⁸⁴) и **176** (см.²⁸⁵) эти реакции в изученных условиях (в среде реагентов²⁸⁴ или в воде²⁸⁵) характеризуются посредственной диастерео- ($dr \leq 3:1$) и энантиоселективностью ($ee < 65\%$).



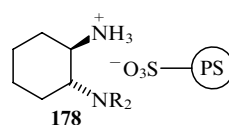
Как и в случае аминокислотных катализаторов, повысить активность и селективность хиральных ИЖ на основе пирролидина позволило введение в их состав длинноцепных алкильных групп и проведение реакций в присутствии воды. Так, под действием трифторацетата **177** ацетон и циклоалканоны взаимодействовали с ароматическими альдегидами в водной среде, давая альдоли, диастереомерная и энантиомерная чистота которых лишь немного уступала значениям, достигнутым под действием эффективных пролинсодержащих катализаторов.²⁸⁶



R¹ = Me, R² = H; R¹–R² = (CH₂)₃, (CH₂)₄, (CH₂)₅;
R³ = H, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-CN, 4-Br, 4-CO₂Me, 4-Cl.

Ключевую роль играла дисперсность водной эмульсии. Для образования частиц требуемого размера (< 1 мкм) в систему добавляли эмульгатор — стеариновую кислоту. Достоинством метода является низкая загрузка катализатора (1 мол.%), однако авторы не сообщают о его регенерации.

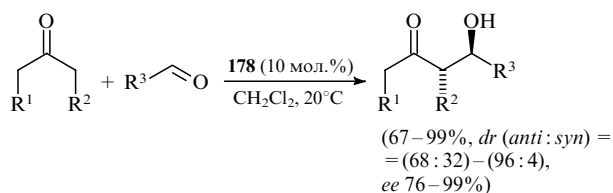
Асимметрические альдольные реакции достаточно эффективно протекают в присутствии солей хиральных диаминов **178**, анионом в которых является сульфатированный полистирол.



R = Me, Prⁿ.

Гетерогенные катализаторы **178** легко регенерировать (фильтрованием) и можно вводить в реакцию не менее 6 раз

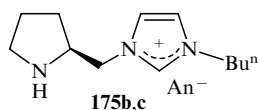
с той же энантиоселективностью и лишь незначительным уменьшением выхода альдольных продуктов.²⁶²



$R^1 = H$; $R^2 = H, Pr^i$; $R^1 - R^2 = (CH_2)_2, (CH_2)_3$;
 $R^3 = C_6H_4X$ ($X = H, 2-NO_2, 3-NO_2, 4-NO_2, 2-Cl, 4-Cl, 4-CN, 3-Br, 4-CF_3$), 1-нафтил.

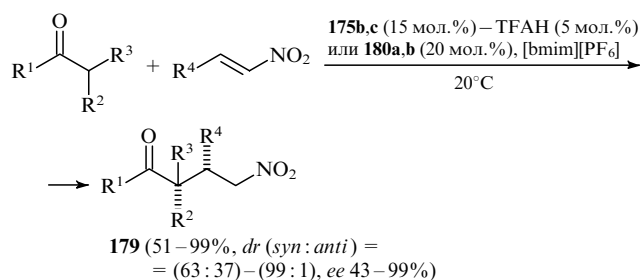
Асимметрические реакции Михаэля. Большинство примеров асимметрических реакций Михаэля в присутствии хиральных ИЖ относятся к реакциям присоединения карбонильных соединений к α -нитроалкенам. Каталитический цикл этих реакций включает енаминную активацию карбонильного компонента и подобен циклу альдольной реакции, приведенному на схеме 7, с той лишь разницей, что роль электрофила **G** вместо альдегида-акцептора играет нитроалкен. Результатом этого казалось бы незначительного различия является то, что аминокислотные катализаторы альдольных реакций обычно неактивны в реакциях Михаэля, в то время как катализаторы пирролидинового типа, проявляющие низкую селективность в альдольных реакциях, чрезвычайно эффективны в реакциях нуклеофильного присоединения к α -нитроалкенам.

Пионерами в области применения хиральных ИЖ в качестве органокатализаторов асимметрических реакций Михаэля были китайские химики. В 2006 г. они синтезировали ИЖ **175b,c**, содержащие хиральный фрагмент пирролидина в α -положении к катиону алкилимидазолия,



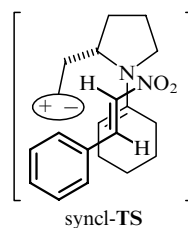
$An = Br$ (**b**), BF_4 (**c**).

и обнаружили, что эти соединения (15 мол.%) в сочетании с трифторуксусной кислотой (ТФАН) (5 мол.%) чрезвычайно эффективно катализируют реакции Михаэля с участием широкого круга доноров (кетонов и альдегидов) и акцепторов (α -нитроолефинов), давая аддукты Михаэля **179** с высокими выходами (до 99%), энантио- (*ee* до 99%) и *син*-диастереоселективностью (*син*:*анти* до 99:1).²⁸⁷

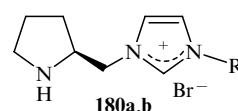


$R^3 = H$; $R^1 - R^2 = (CH_2)_3, (CH_2)_4$; $R^1 = Me, R^2 = R^3 = H$;
 $R^1 = R^3 = H, R^2 = Pr^i$; $R^1 = H, R^2 = R^3 = Me$;
 $R^4 = C_6H_4X$ ($X = H, 2-Cl, 3-NO_2, 4-Cl, 4-Me, 4-OMe, 4-CF_3$),
 2-нафтил, 2-фурил.

Полученные результаты авторы объяснили образованием ациклического синклиального переходного состояния *syncl-TS* (показано для циклогексанона), в котором ионная группа селективно экранирует *Si*-сторону двойной связи енамина, определяя *Re-Re*-направление атаки нитроалкена.



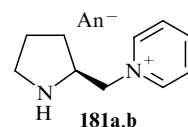
Реакция идет практически так же эффективно и в среде $[bmim][PF_6]$ (в данном случае катализаторами были соединения **180a,b**), при этом не требовалось добавлять в систему кислотный сокатализатор (ТФАН), роль которого, очевидно, играла ИЖ.²⁸⁸



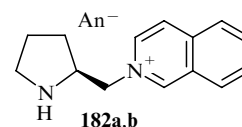
$R = Me$ (**a**), Et (**b**).

В обоих случаях катализаторы удавалось регенерировать: из среды реагентов их возвращали, высаживая эфиром, а систему соединение **180** – ИЖ после экстракции продуктов вводили в реакцию вновь без дополнительной очистки. Четырехкратное применение катализаторов **175b,c** (или **180a,b**) не снижало диастereo- и энантиоселективности реакций, однако продолжительность процессов увеличивалась из-за постепенной дезактивации катализаторов.

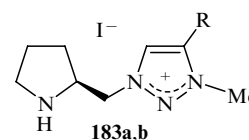
Изменение природы катионного фрагмента может влиять на селективность реакций с участием конкретных субстратов, однако в целом стереохимические результаты реакций остаются высокими. Так, эффективными катализаторами асимметрических реакций шестичленных циклических кетонов с α -нитроалкенами оказались производные пирролидина, содержащие катионы пиридиния **181a,b** (см.²⁸⁹), изохинолиния **182a,b** (см.²⁹⁰) или 1,2,3-триазолия **183a,b**.²⁹¹ И в этих случаях реакции можно проводить как в среде реагентов в присутствии ТФАН (катализаторы **181, 183**), так и в среде ИЖ (катализаторы **182**).



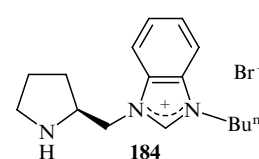
$An = Cl$ (**a**), BF_4 (**b**).



$An = Br$ (**a**), PF_6 (**b**).

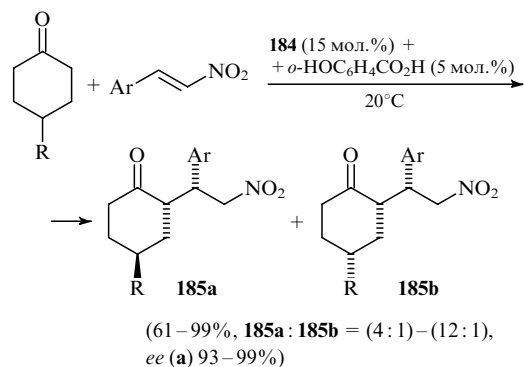


$R = Ph$ (**a**), Bu^n (**b**).



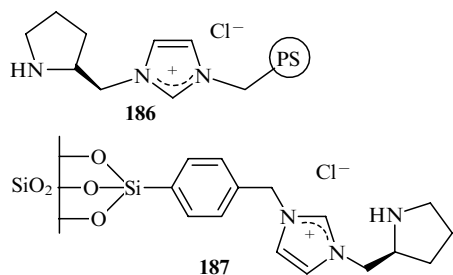
Применение пирролидинсодержащих ИЖ позволило впервые осуществить десимметризацию прохиральных кетонов с помощью асимметрической реакции Михаэля. Опти-

мальной оказалась ИЖ **184**, содержащая катионы бензимидазолия. В присутствии системы **184**–салициловая кислота 4-замещенные циклогексаноны присоединялись к нитроалкенам, давая смеси продуктов **185a** и **185b**, содержащих три асимметрических атома углерода, со значительным преобладанием изомера **185a**.²⁹² Исключительно высокий энантиомерный избыток аддуктов **185a** (*ee* 93–99%) сохранялся при использовании регенерированного катализатора, однако его активность при этом уменьшалась.

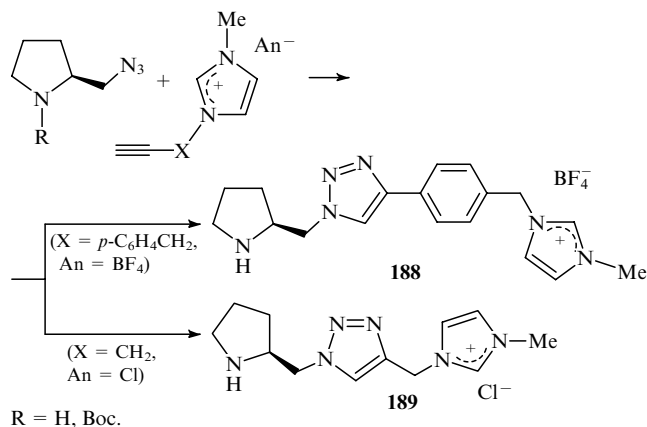


R = Me, Et, Bu^t, Ph, N₃, SAc; Ar = C₆H₄X (X = H, 2-Cl, 4-Cl, 4-Me, 4-Ph, 4-OMe, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂), 1-нафтил и др.

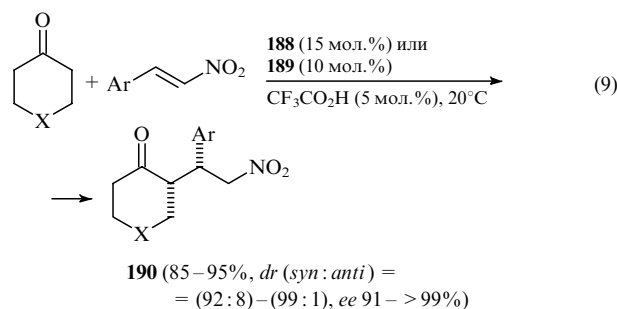
Для облегчения регенерации катализаторов содержащих в них катионные группы (катионы имидазолия) прикрепляли к полимерной матрице, например к полистиролу или силикагелю. Под действием полученных таким образом иммобилизованных катализаторов **186** (см. ²⁹³) и **187** (см. ²⁹⁴) асимметрические реакции производных β-нитростирола с различными карбонильными соединениями протекали чрезвычайно эффективно в отсутствие растворителя, давая аддукты Михаэля **179**, диастереомерный избыток и энантиомерная чистота которых не уступали значениям, достигнутому под действием катализаторов **175b,c** и **180a,b**. При этом гетерогенные катализаторы **186** и **187** легко отделялись от продуктов (фильтрованием), и их можно было вводить в реакции Михаэля не менее 6 (в случае системы **187**) или 8 раз (в случае **186**) без уменьшения диастерео- и энантиоселективности.



С целью повышения эффективности и способности к рециклизации пирролидинсодержащих ИЖ структуру катализаторов модифицировали, вводя между пирролидиновым и катионным фрагментами различные спейсерные группы. Доступным спейсером явился фрагмент 1,2,3-триазола, формируемый реакциями 1,3-ДЦП между (S)-2-азидометилпирролидином и алкинами, модифицированными катионом имидазолия. Этот процесс можно рассматривать как пример реакций 1,3-ДЦП с участием ИЖ в качестве реагента (см. раздел V настоящего обзора).

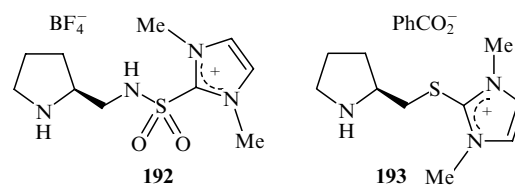
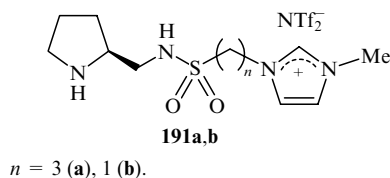


Синтезированные таким образом соединения **188** (см. ²⁹⁵) и особенно **189** (см. ²⁹⁶) в сочетании с ТФАН оказались эффективными катализаторами реакций циклических кетонов с производными β-нитростирола в среде реагентов (реакция (9)). В присутствии разработанных каталитических систем γ-нитрокетоны **190** образовывались с исключительно высокой *син*-диастерео- и энантиоселективностью, а катализатор **189** сохранял каталитические свойства в 8 реакционных циклах.

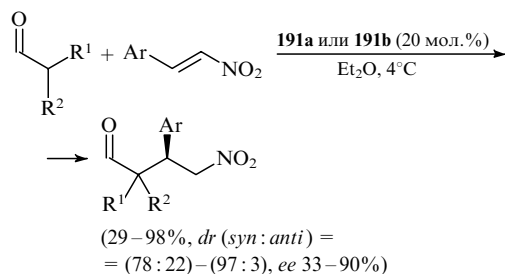


X = CH₂, O, S; Ar = C₆H₄Y (Y = H, 2-Cl, 2-Br, 3-NO₂, 4-Me, 4-OMe, 4-CF₃, 4-Cl, 4-F), 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 3,4-(OCH₂O)C₆H₃, 2,4-Cl₂C₆H₃, 2-фурил, 1-нафтил, 2-нафтил.

Перспективным классом органокатализаторов асимметрических реакций Михаэля с участием α-нитроалкенов оказались разработанные Хедли с соавт. сульфамиды **191a**,²⁹⁷ **191b** (см. ²⁹⁸) и **192**,²⁹⁹ содержащие фрагмент (S)-пирролидина и катион 1,3-диалкилимидазолия.



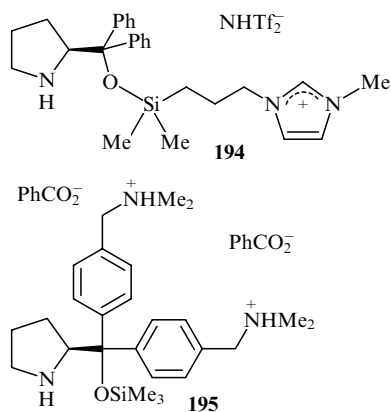
В присутствии катализаторов **191a,b** производные нитростирола присоединяют не только кетоны, но и α -замещенные алифатические альдегиды, давая хиральные аддукты с неплохой диастерео- и энантиоселективностью. Катализатор **191b** более активен: в его присутствии в реакцию вступают стерически затрудненные α,α -дизамещенные альдегиды, хотя энантиомерный избыток продуктов не всегда высокий.



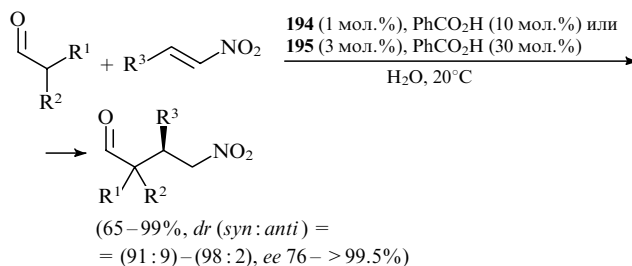
$R^1-R^2 = (CH_2)_4$; $R^1 = H, Me$; $R^2 = Me, Et, Pr^n, Pr^i, Bu^n$;
 $Ar = C_6H_4X$ ($X = 4-Me, 4-MeO, 4-Br, 2-CF_3$).

Сульфамид **192** (см.²⁹⁹) и синтезированная китайскими химиками³⁰⁰ ИЖ **193**, в которой пирролидиновый и 1,3-диалкилимидазолиевый фрагменты разделены группой CH_2S , с успехом использованы в качестве катализаторов реакций Михаэля с участием циклических кетонов (реакция (9)). Реакции проводили в органических растворителях, в том числе в Et_2O (катализатор **191a**), $MeOH$ (**191b**), Pr^iOH (**192**) или полиэтиленгликоле PEG-800 (**193**). При этом методом масс-спектрометрии (с ионизацией электрораспылением) было зафиксировано образование комплексов типа «гость–хозяин» между PEG-800 и органокализатором **193**.³⁰⁰ Соединения **191–193** легко отделялись от продуктов и сохраняли энантиоселективность в 3–7 циклах.

Хорошие результаты дало применение в качестве органокализаторов асимметрических реакций Михаэля хиральных ИЖ **194** (см.³⁰¹) и **195**,³⁰² содержащих фрагменты силиловых эфиров α,α -диарилпропинола.



В отличие от рассмотренных выше катализаторов эти соединения эффективно катализировали реакции алифатических альдегидов с нитроалкенами в водной среде, при этом высокие выходы и стереохимическая чистота продуктов достигались при малых загрузках катализаторов (1–3 мол.%) и небольшом избытке альдегида-донора (<2 экв. по отношению к нитроалкену).

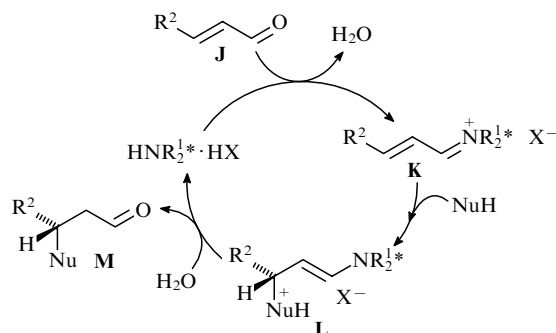


$R^1 = H, Me$; $R^2 = Me, Et, Pr^n, Pr^i, Bu^n, n-C_3H_7, n-C_7H_{15}, Bn$;
 $R^3 = C_6H_4X$ ($X = H, 2-Cl, 2-Br, 2-CF_3, 4-Br, 4-OMe$),
2-фурил, Bu^n , cyclo- C_6H_{11} .

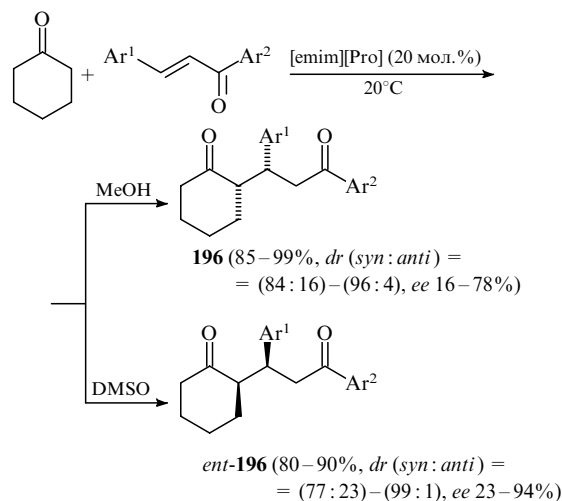
Каталитическую систему ИЖ **195** – вода можно вводить в реакции до 8 раз без уменьшения диастерео- и энантиоселективности процесса, хотя после четвертого цикла наблюдается постепенная дезактивация катализатора (увеличение продолжительности реакции). Простота методики и возможность масштабирования могут, по мнению авторов, сделать этот метод полезным не только в лаборатории, но и в промышленности.

Другим гораздо менее изученным типом асимметрических реакций Михаэля являются реакции СН-кислот с α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями, в которых катализатор активирует акцепторный компонент путем образования с ним иминиевого катиона. Каталитический цикл этих реакций инициируется 1,2-присоединением хирального аминоксоединения к карбонильной группе акцептора **J**, которое приводит к иминиевому катиону **K**. Последний взаимодействует с нуклеофилом, давая через промежуточное соединение **L** продукт **M** и возвращая катализатор в цикл (схема 8, звездочка указывает на хиральный катализатор).^{303, 304} Сложность создания регенерируемых катализаторов таких процессов связана с высокой реакционной способностью иминиевых катионов **K**, которые могут вступать в условиях реакции в побочные превращения, дезактивирующие катализатор.

Схема 8

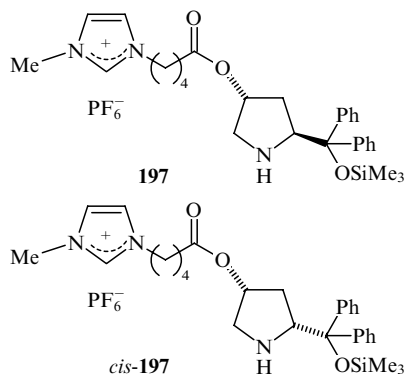


Иминиевый тип катализа, по-видимому, реализуется (возможно, наряду с енаминной активацией кетона-донора) в реакциях циклогексанона с халконами в присутствии пролина (Pro) 1-этил-3-метилимидазолия, которые приводят к аддуктам Михаэля **196** с высокими выходами и в ряде случаев неплохой диастерео- и энантиоселективностью.³⁰⁵ Следует отметить, что энантиомерное строение аддуктов **196** зависит от используемого растворителя: в метаноле образуются аддукты **196**, в ДМСО — *ent*-**196**. Возможность регенерации катализатора в работе не обсуждается.

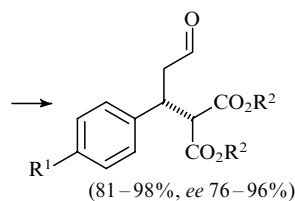
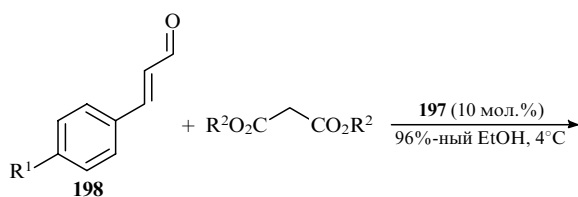


$\text{Ar}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{X}$ (X = H, 2-Cl, 4-Me, 4-Cl, 4-Br);
 $\text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Y-4}$ (Y = H, Me, Cl, OMe, NH_2).

Недавно нами синтезирована хиральная ИЖ **197**,³⁰⁶ содержащая фрагмент α,α -дифенил-(*S*)-пролинола, — первый представитель регенерируемых органокализаторов асимметрических реакций Михаэля иминиевого типа (см. схему 8).

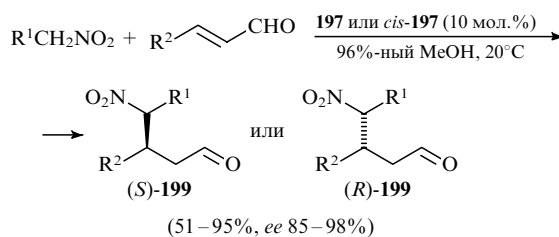


В присутствии соединения **197** реакции диалкилмалонатов с производными коричного альдегида **198** протекали в мягких условиях, давая соответствующие аддукты с высокими выходами (до 98%) и энантиоселективностью (ee до 98%). В частности, используя соединение **197**, удалось значительно повысить (по сравнению с известным методом) выход и значение ee аддукта с $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$ — ключевого полупродукта для получения перспективного антидепрессанта (–)-пароксетина.³⁰⁷ При этом, в отличие от известных катализаторов пролинольного типа,^{308–310} катализатор **197** можно использовать 4 раза без уменьшения его активности и энантиоселективности процесса.



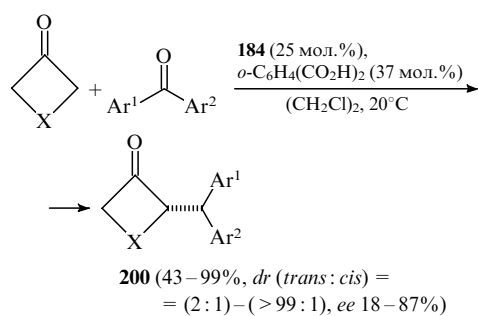
$\text{R}^1 = \text{H, Cl, F, NO}_2, \text{OMe}; \text{R}^2 = \text{Me, Et, Bn.}$

Хиральные ИЖ **197** и *cis*-**197** оказались эффективными катализаторами реакций асимметрического присоединения нитроалканов к α,β -енальмам.³¹¹ В их присутствии были синтезированы с высокими выходом и энантиомерной чистотой (*S*)- и (*R*)-энантиомеры γ -нитроальдегидов **199**, в том числе ключевые интермедиаты для получения наиболее активных (*R*)-энантиомеров лекарственных препаратов фенибут, баклофен и ролипрам, которые применяются для лечения расстройств центральной нервной системы. Интересно, что хотя соединения **197** и *cis*-**197** не являются оптическими антиподами, энантиомеры (*S*)-**199** и (*R*)-**199** характеризуются практически одинаковыми по абсолютной величине значениями ee , по-видимому, из-за преобладающего влияния на стереохимию процесса имеющих энантиомерные конфигурации атомов C-5 пирролидинового цикла катализаторов. Катализаторы можно вводить в реакцию до 5 раз без уменьшения выходов и ee продуктов, хотя каталитическая активность уменьшалась после третьей регенерации.



$\text{R}^1 = \text{H, Me}; \text{R}^2 = 4\text{-XC}_6\text{H}_4$ (X = H, Cl, Br, NO_2 , OMe, F),
 3-cyclo-C₅H₉-4-MeOC₆H₃, Fc, Me.

Другие асимметрические реакции. Наряду с альдольными реакциями и реакциями Михаэля хиральные ИЖ способны катализировать и некоторые другие асимметрические реакции CН-кислот. Так, китайские исследователи обнаружили, что в присутствии ИЖ **184**, содержащей хиральный пирролидиновый фрагмент, циклические кетоны взаимодействуют с производными диарилгидроксиметана, давая продукты α -алкилирования **200**.³¹² По мнению авторов, реакция протекает по енаминному механизму (см. схему 7), в котором электрофилом **G** служит стабилизированный ароматическими заместителями катион диарилметана. Предложенный подход оказался весьма эффективным способом десимметризации 4-замещенных циклогексанонов: соответствующие продукты алкилирования **200** (X = $\text{CH}_2\text{CH(R)CH}_2$) были получены с выходами, близкими к количественным (до 99%), и очень высокими для реакций алкилирования значениями dr (*транс*:*цис* > 99:1) и ee (до 87%). Катализатор **184** после реакции высаживали диэтиловым эфиром и вводили в следующий цикл, который протекал с той же диастерео- и энантиоселективностью, что и предыдущий. Некоторое уменьшение выхода и значений ee продуктов **200** наблюдалось лишь в четвертом цикле, однако диастереоселективность оставалась высокой.

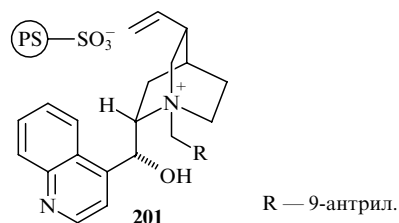


X = (CH₂)_n (n = 1, 3), CH₂YCH₂ (Y = O, S, NMe, , CH₂CH(R)CH₂ (R = Me, Et, Bu^t, *tert*-C₅H₁₁, Ph, 4-BrC₆H₄, N₃, OH, OAc, 4-BrC₆H₄CO₂).

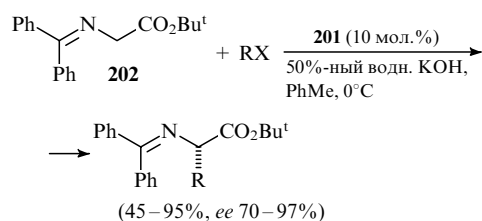
Ar¹–Ar² = ; Ar¹ = Fc, Ar² = Ph;

Ar¹ = Ar² = C₆H₄NR²–4 (R = Me, Et; R–R = (CH₂)₂O(CH₂)₂).

Японские химики синтезировали соль хининия **201**, анионами в которой были SO₃[–]-группы сульфированного полистирола

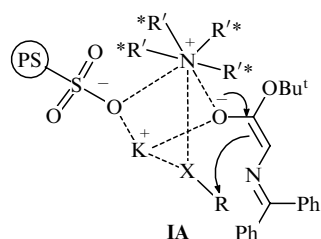


(практически одновременно этот подход был использован²⁶² для получения катализатора **178**) и обнаружили, что в присутствии этого катализатора реакции эфира *N*-(дифенилметилиден)глицина **202** с алкил-, аллил- или бензилгалогенидами дают соответствующие продукты алкилирования с хорошими выходами (до 95%) и высокой энантиоселективностью (*ee* до 97%).³¹³



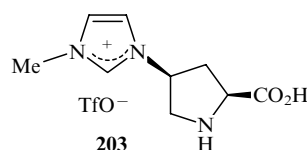
R = Bn, 4-MeC₆H₄CH₂, 4-BrC₆H₄CH₂, CH₂=CHCH₂, Me;
X = Br, I.

Высокий уровень стереоконтроля авторы объясняют образованием ионных агрегатов (**IA**) с участием енольной формы эфира глицина **202**.

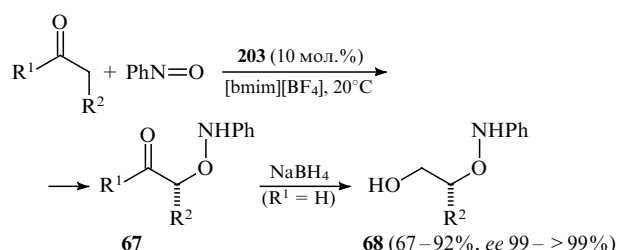


Отфильтрованный гетерогенный катализатор **201** сохранял активность и селективность в последующих двух реакционных циклах.

Обнаружено,³¹⁴ что ИЖ **203**, содержащая непосредственно связанные пролиновый и имидазолиевый фрагменты,

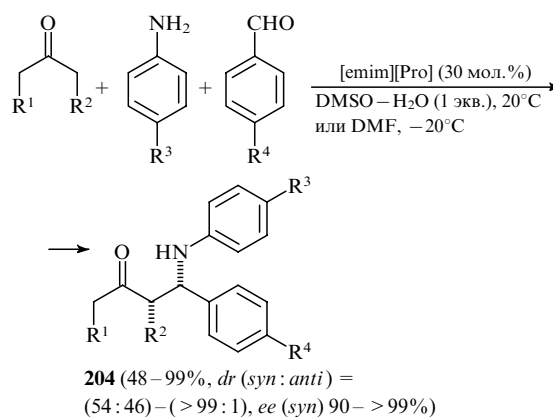


катализирует реакции асимметрического аминooksилирования альдегидов и кетонов нитрозобензолом в среде коммерчески доступной ИЖ [bmim][BF₄]. Продукты **67** были выделены в виде соответствующих гидроксипроизводных **68** с высоким выходом и практически 100%-ной энантиомерной чистотой. Система ИЖ **203**–[bmim][BF₄] после экстракции продуктов столь же эффективно катализировала реакции с участием новых порций реагентов, допуская не менее 7 циклов реакция–регенерация. Следует отметить, однако, что проведение этой реакции в системе L-пролин–[bmim][BF₄] позволяет достичь практически тех же показателей селективности и рециклируемости, не прибегая к синтезу катализатора **203** (см. раздел II).^{134, 135}



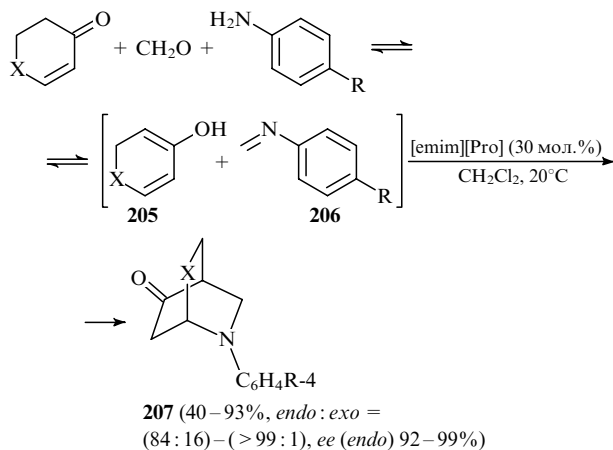
R¹ = H; R² = Me, Et, Prⁿ, Prⁱ, Buⁿ, Bn;
R¹–R² = (CH₂)₄, CH₂CH₂OCH₂.

Некоторые трехкомпонентные асимметрические реакции СН-кислот протекают в присутствии солей пролина, в которых аминокислота играет роль аниона или катиона. Первый вариант реализован в катализируемой пролином 1-этил-3-метилимидазолия (30 мол.%) реакции Манниха карбонильных соединений с производными анилина и ароматическими альдегидами. Во влажном ДМСО или ДМФА эта реакция идет с высокой регио-, стерео- и энантиоселективностью, давая продукты конденсации **204**.³¹⁵ Предложенные условия, включающие использование диполярных апротонных растворителей, не позволяют, однако, регенерировать ИЖ после реакции.



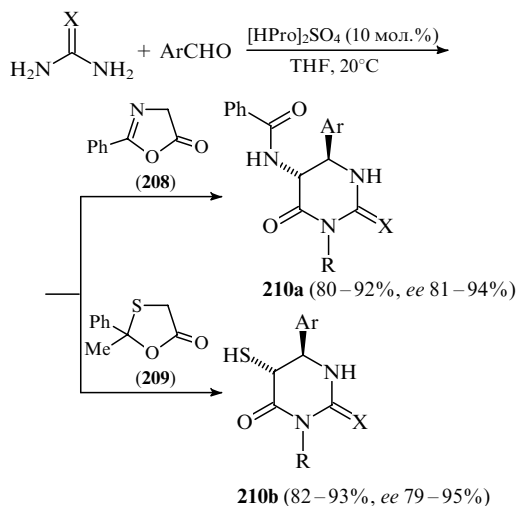
R¹ = H, Me; R² = H, Me, OH; R³ = H, OMe;
R⁴ = H, NO₂, CN, Cl, F, Br, Me.

Ионная жидкость [emim][Pro] оказалась эффективным катализатором однократной аза-реакции Дильса–Альдера между циклическими винилкетонами, формальдегидом и производными анилина.³¹⁶ Эта реакция включает взаимодействие генерируемых *in situ* диенолов **205** и метилениминов **206** и приводит к бициклическим кетонам **207**, имеющим высокую диастереомерную и энантиомерную чистоту. Катализатор можно вводить в реакцию 6 раз, хотя и с небольшим уменьшением энантиоселективности процесса.



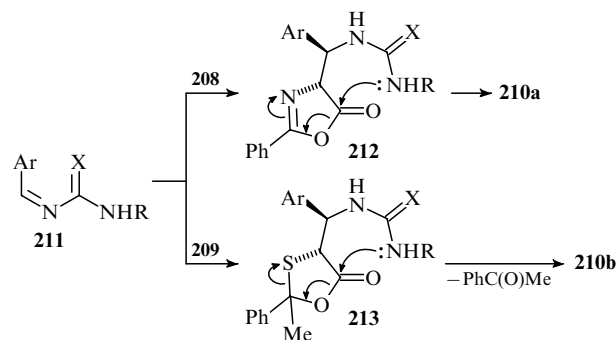
X = CH₂, (CH₂)₂, CMe₂; R = H, Cl, Br, F, OMe.

Кислотная ИЖ сульфат пролина ([HPro]₂SO₄) оказалась прекрасным катализатором асимметричного варианта трехкомпонентной реакции Биджинелли, в котором роль активного метиленового компонента играют 2-фенил-1,3-оксазол-5-он (**208**) или 2-метил-2-фенил-1,3-оксатиолан-5-он (**209**). В результате реакции были получены единственные диастереомеры соответствующих производных гексагидропиримидина **210** с высокими выходами и значениями *ee*.³¹⁷



X = O, S; R = H, Et, Ph, 2-MeC₆H₄; Ar = Ph, 4-ClC₆H₄.

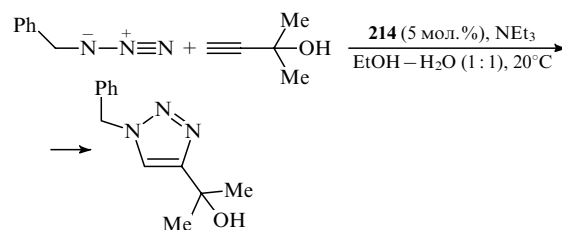
Предлагается механизм реакции, включающий образование из альдегидов и производных мочевины (или тиомочевины) продуктов конденсации **211** и их взаимодействие с СН-кислотой **208** или **209**, при этом авторам удалось выделить интермедиаты **212** и **213**.



2. Катализ реакций 1,3-диполей под действием ионных жидкостей

Ионные жидкости способны оказывать выраженное каталитическое влияние на некоторые типы реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения. При этом, как и в случае реакций СН-кислот, ИЖ могут сами катализировать эти процессы, либо их используют в сочетании с другими катализаторами для повышения активности и облегчения регенерации последних.

Так, гетерогенный катализатор **214** реакций 1,3-ДЦП органических азидов к терминальным ацетиленам был приготовлен путем иммобилизации CuBr на аморфный меркаптопропилсиликагель, содержащий адсорбированную ИЖ [bmim][PF₆].³¹⁸ В присутствии этого катализатора (5 мол.%) реакции протекали региоселективно в водном этаноле при 20°C, приводя к соответствующим 1,2,3-триазиолам с выходами 73–100%. Катализатор был регенерирован и использован в реакции 6 раз.



Ионные жидкости широко используются в реакциях 1,3-ДЦП, проводимых в условиях микроволнового облучения.^{21, 146, 319} Так, взаимодействием 1-метилфалазинилидов **215**, генерируемых из соответствующих бромидов, с этилпропиолатом в присутствии гетерогенной каталитической системы KF–(n-C₈H₁₇)₃MeN⁺Cl[–] (Aliquat 336) при микроволновом облучении (50 Вт) были получены циклоаддукты **216** с выходами 63–74%.³²⁰ В предложенной системе хлорид тетраалкиламмония, по-видимому, одновременно

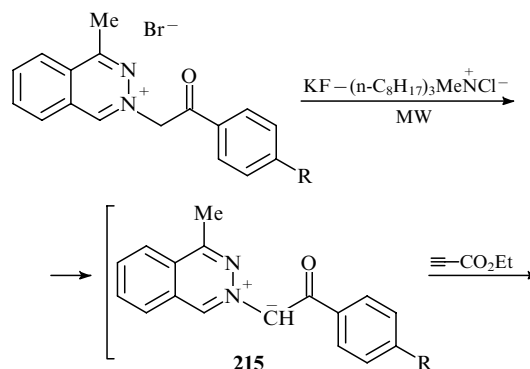
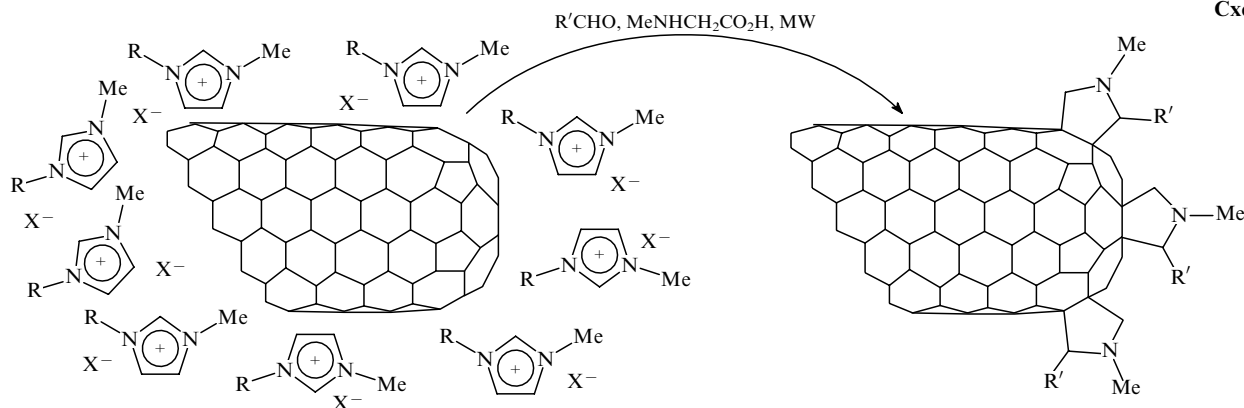
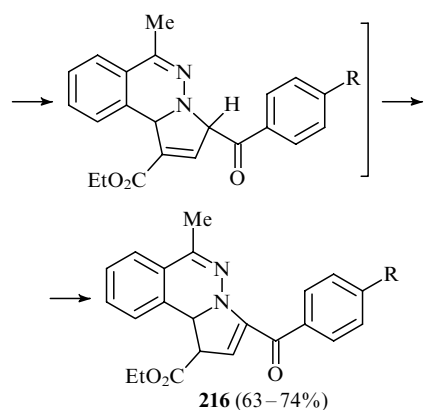


Схема 9



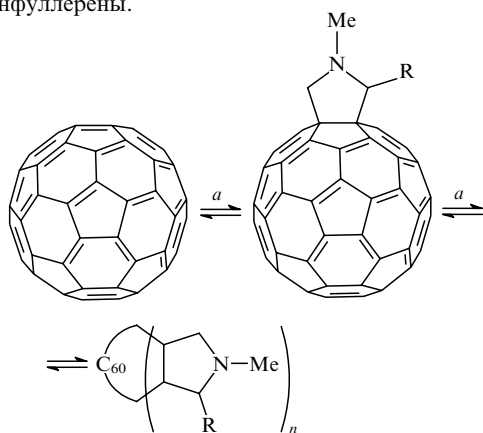
R = Buⁿ, n-C₈H₁₇; R' = n-C₆H₁₃, CF₃(CF₂)₇CH₂CH₂.



R = H, NO₂, Br, OMe.

играл роль МФК и проводника микроволн. При обычном нагревании эта реакция не идет.

Сочетание ИЖ и микроволнового облучения катализирует функционализацию углеродных наноструктур — фуллеренов C₆₀ и нанотрубок. В частности, фуллерены удалось ввести в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с азометинилидом, генерированным из альдегидов и саркозина, в смеси ИЖ – *o*-дихлорбензол (1 : 3) при микроволновом облучении. При этом получались как моно-, так и полипирролидинфуллерены.

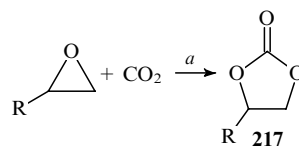


a — RCHO, MeNHCH₂CO₂H, IL — 1,2-Cl₂C₆H₄ (1 : 3);
IL = [bmim][BF₄], [bmim][PF₆], [omim][BF₄], [omim][OTf]
(omim — 1-октил-3-метилимидазолий);

R = n-C₆H₁₃, 4-MeOC₆H₄, CF₃(CF₂)₇CH₂CH₂,

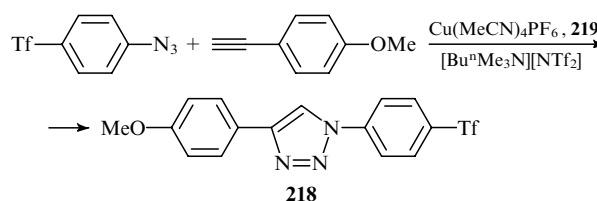
Нанотрубки были функционализированы при микроволновом облучении геля, полученного путем нанесения пленки ИЖ на нанотрубки (IL-containing bucky gels) (схема 9).³²¹

Циклоприсоединение CO₂ к пропиленоксиду, приводящее к циклическому карбонату **217**, в присутствии ИЖ достаточно широко исследовано.^{322–325} Чаще всего для этих целей используют 1,3-диалкилимидазолиевые и *N*-алкилпиридиновые ИЖ с анионами [BF₄][–] и [PF₆][–]; в частности, высокую каталитическую активность в этой реакции проявили диалкилимидазолиевые ИЖ, нанесенные на силикагель.³²⁵ В ряде случаев для ускорения процесса в состав катализатора вводят кислоты Льюиса. Например, успешный синтез циклических карбонатов **217** из эпоксидов и CO₂ был осуществлен без растворителя в присутствии смеси [Bu₄ⁿN]Br и октагидрата бензолсульфоната цинка при микроволновом облучении.³²⁶



a — cat. = Bu₄ⁿNBr + (PhSO₃)₂Zn · 8 H₂O, MW; R = H, Buⁿ, Cl, Ph.

1,2,3-Триазол **218** был получен в микрореакторе путем 1,3-ДПЦ 1-*N*₃-4-CF₃SO₂C₆H₄ к 4-метоксифенилацетилену в ИЖ [BuⁿMe₃N][NTf₂] в присутствии Cu(MeCN)₄PF₆ (1 мол.%) и ИЖ **219**, используемой в качестве основания.³²⁷

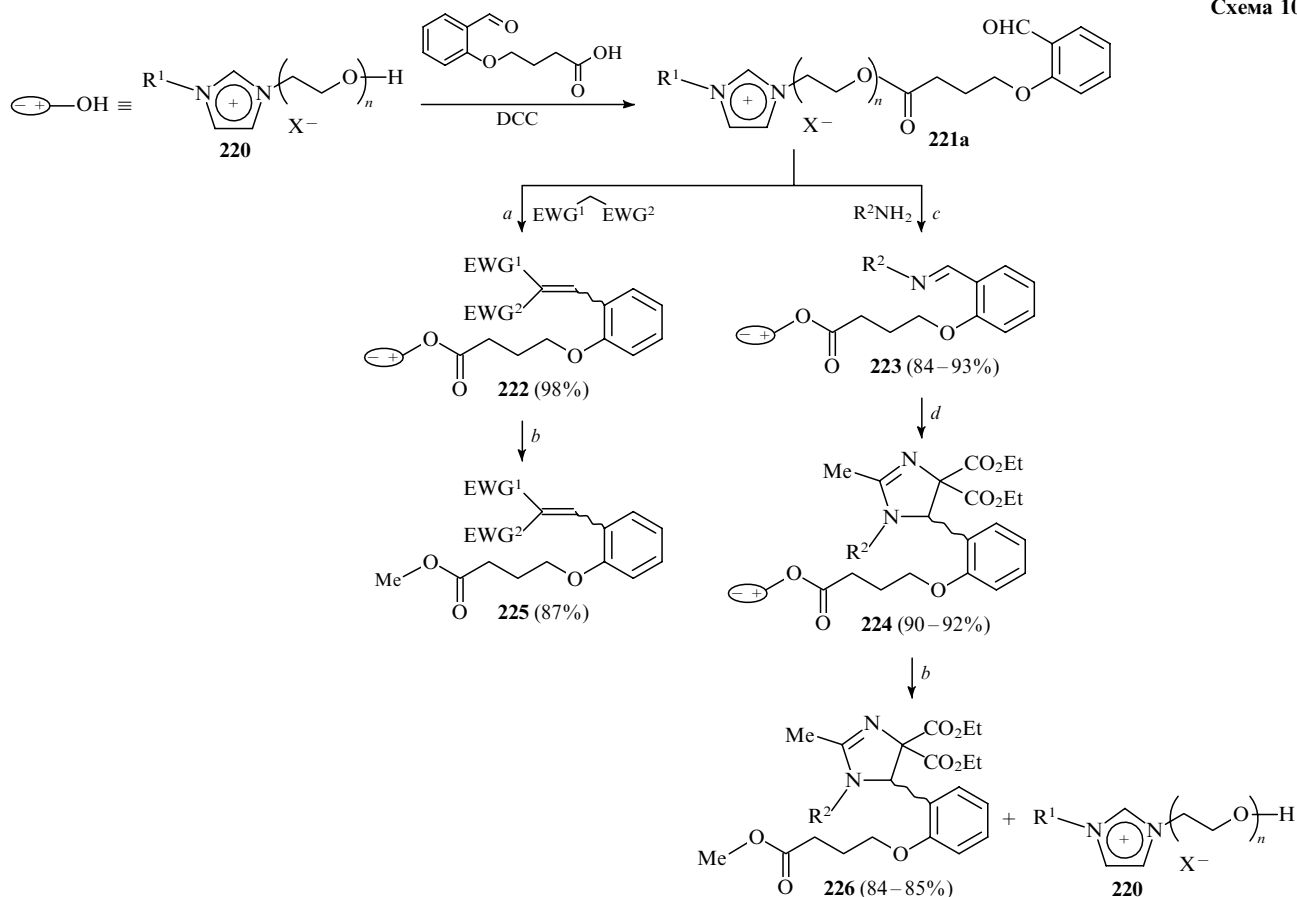


219 = Me₃N⁺CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NEt₂⁺ NTf₂[–].

V. Ионные жидкости — реагенты в реакциях с участием СН-кислот и 1,3-диполей

Ионные жидкости могут использоваться не только в качестве реакционных сред и катализаторов, но и как реагенты.^{31, 32} Возможность применения таких специально синтезированных (task-specific, tailor-made) ИЖ, в которых один из реагентов «привит» к ИЖ, была широко исследована в работах французских авторов.^{157, 328–331} В частности, ими были осу-

Схема 10



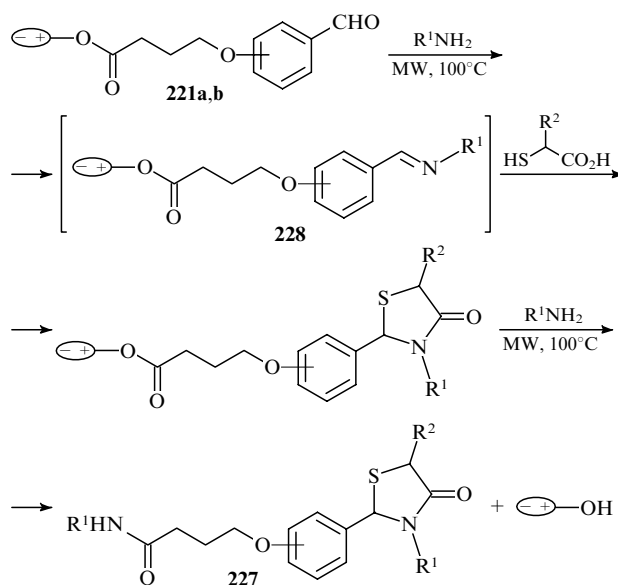
$n = 1-3$; a — пиперидин (2%), MW, 80°C; b — MeONa (10%) — MeOH, 20°C, 18 ч; c — MW, 80°C, 20 мин;

d — (Me)(EtO)C=NCH(CO₂Et)₂, 70°C, 15 ч; $R^1 = \text{Me, Et, Bu}^n$; $R^2 = \text{Pr}^n, \text{Pr}^i, \text{Bu}^i$; EWG¹, EWG² = CO₂Me, CO₂Et, CN.

существлены реакции Кнёвенагеля и 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием ИЖ, содержащих «привитые» фрагменты альдегида и имида соответственно (схема 10). В обоих случаях исходные ИЖ **220** содержали 2-гидроксиэтильный ([hydremim]X) или полиэтиленгликольный ([PEGmim]X) фрагменты с концевой OH-группой. Эти ИЖ вводились в реакцию этерификации с (4-формилфенокси)-масляной кислотой в присутствии 1,3-дициклогексилкарбодиимида (DCC), в результате получались новые ИЖ **221a**. Последние использовались в реакции Кнёвенагеля с СН-кислотами и приводили к аддуктам **222** или после взаимодействия с первичными аминами превращались в другие ИЖ с C=N-фрагментом **223**, из которых получали производные изоксазолина **224**. После реакций исходные ИЖ **220** регенерировались с помощью переэтерификации (обработка MeONa в MeOH) и использовались повторно, а конечные продукты **225** и **226** содержали CO₂Me-группу.³²⁸ Такой подход имеет преимущество перед синтетами в органических растворителях или в среде ИЖ, особенно в случае комбинаторного синтеза, поскольку побочные продукты и непрореагировавшие исходные соединения можно отделить простым промыванием аддуктов **222** и **224** и получить конечные соединения высокой чистоты без применения хроматографии. Кроме того, в отличие от твердофазного синтеза ионные интермедиаты можно анализировать методом ЯМР, что позволяет контролировать весь процесс в целом.

С помощью этой методологии был осуществлен одно-реакторный трехкомпонентный синтез библиотеки 4-тиазолидинонов **227**. Исходными соединениями послужили ИЖ **221a,b**, а также [PEGmim]X (**220**), причем имины **228** вводили

в конденсацию с меркаптокислотами без выделения в условиях микроволнового облучения. Ионные жидкости **221** регенерировали обработкой ионных продуктов алифатическими аминами, получая амиды **227**.³²⁹



$R^1 = \text{Pr}^n, \text{Pr}^i, \text{Bu}^n, \text{Bu}^i, \text{Bn, All, CH}_2\text{CH(OMe)}_2$;

$R^2 = \text{H, Me, CH}_2\text{CO}_2\text{H}$; изомеры: *опто* (a), *нара* (b).

Методология, основанная на использовании ИЖ в качестве реагентов, получила название ионно-жидкофазный органический синтез (ionic liquid-phase organic synthesis). Она была применена для синтеза 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов,³³⁰ 2-тиоксотетрагидропиримидин-4(1H)-онов,³³¹ для проведения реакций Дильса–Альдера, Хека, Шеттера^{31,32} и, безусловно, имеет перспективу дальнейшего развития.

VI. Заключение

Приведенный в настоящем обзоре материал свидетельствует о широких возможностях, открываемых применением ионных жидкостей и их конгенеров в качестве растворителей, катализаторов и реагентов в процессах тонкого органического синтеза. В присутствии ИЖ многие практически важные реакции с участием метиленактивных соединений (СН-кислот) и 1,3-диполей идут с большей скоростью и селективностью, чем в обычных условиях. При этом, варьируя строение катионов и анионов, число возможных сочетаний которых достигает нескольких миллионов, можно обеспечить максимальную эффективность реакций. В среде ИЖ удается реализовать гетеролитические превращения с участием полярных и цвиттер-ионных интермедиатов, которые не идут в традиционных органических растворителях. Значителен и далеко не реализован потенциал ИЖ как органокатализаторов регио-, стерео- и энантиоселективных реакций органических соединений, играющих важнейшую роль в медицинской химии и химии материалов. Некоторые катализируемые ИЖ реакции по эффективности и энантиоселективности сопоставимы с ферментативными реакциями, являющимися источниками живой материи в природе. Чрезвычайно важен экологический аспект применения ИЖ, которые дают возможность исключить из химических процессов токсичные и пожароопасные органические растворители, получаемые из невозобновляемого природного сырья (нефти и газа), и катализаторы, содержащие тяжелые металлы, попадание которых в продукты в ряде случаев недопустимо.

Работы, направленные на применение ИЖ в химии и химической технологии, интенсивно ведутся в различных странах (США, Великобритании, Франции, Италии, Японии, Канаде, Китае, Южной Корее и др.), в том числе в лабораториях крупнейших химических компаний (Merck KGaA, BASF, DuPont, ExxonMobil, Cytec, Degussa и др.).⁷ Очевидно, что внедрение ИЖ в действующие химические производства, хотя и обещает значительный эффект, требует крупных инвестиций и детальной оценки отдаленных эко-токсикологических рисков.¹⁴ Однако уже реализован ряд инновационных технологических процессов с использованием ИЖ, например так называемый BASIL-процесс (Biphasic Acid Scavenging utilizing Ionic Liquids) (BASF),³³² процесс алкилирования изобутена (PetroChina)³³³ и некоторые другие.⁷ Не вызывает сомнений, что в ближайшем будущем можно ожидать разработки принципиально новых, безопасных с точки зрения воздействия на окружающую среду химических технологий получения следующих поколений лекарственных препаратов, химических средств защиты растений, соединений с другими практически полезными свойствами, включающих применение ионных жидкостей.

Обзор подготовлен при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты №№ 09-03-00384-а, 09-03-01091-а, 09-03-12164-офи-м, 09-03-12230-офи-м).

Литература

1. В.Д.Походенко, В.В.Павлишук. *Теорет. эксперим. химия*, **38**, 67 (2002)
2. R.A.Sheldon. *Chem. Ind.*, 903 (1992)
3. R.A.Sheldon. *Pure Appl. Chem.*, **72**, 1233 (2000)
4. Л.М.Кустов, И.П.Белецкая. *Рос. хим. журн.*, **48** (6), 3 (2004)
5. R.A.Sheldon. *Chem. Commun.*, 3352 (2008)
6. T.Welton. *Chem. Rev.*, **99**, 2071 (1999)
7. N.V.Plechikova, K.R.Seddon. *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 123 (2008)
8. H.L.Ngo, K.LeCompte, L.Hargens, A.B.McEwen. *Thermochim. Acta*, **357–358**, 97 (2000)
9. J.S.Wilkes. *Green Chem.*, **4**, 73 (2002)
10. M.Freemantle. *Chem. Eng. News*, **78** (20), 37 (2000)
11. M.J.Earle, K.R.Seddon. *Pure Appl. Chem.*, **72**, 1391 (2000)
12. N.V.Plechikova, K.R.Seddon. In *Methods and Reagents for Green Chemistry*. (Eds P.Tundo, A.Perosa, F.Zecchini). Wiley, New York, 2007. P. 105
13. A.Stark, K.R.Seddon. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. Vol. 26. (5th Ed.). (Ed. A.Seidel). Wiley, New York, 2007. P. 836
14. J.Ranke, S.Stolte, R.Störmann, J.Arning, B.Jastorff. *Chem. Rev.*, **107**, 2183 (2007)
15. C.Chiappe, D.Pieraccini. *J. Phys. Chem. A*, **110**, 4937 (2006)
16. A.A.Aerov, A.R.Khokhlov, I.I.Potemkin. *J. Phys. Chem. B*, **110**, 16205 (2006)
17. L.Crowhurst, R.Falcone, N.L.Lancaster, V.Llopis-Mestre, T.Welton. *J. Org. Chem.*, **71**, 8847 (2006)
18. K.E.Johnson, R.M.Pagni, J.Bartmess. *Monatsh. Chem.*, **138**, 1077 (2007)
19. *Ionic Liquids in Synthesis*. Vol. 1. (Eds P.Wasserscheid, T.Welton). Wiley-VCH, Weinheim, 2008
20. *Ionic Liquids in Synthesis*. Vol. 2. (Eds P.Wasserscheid, T.Welton). Wiley-VCH, Weinheim, 2008
21. V.I.Parvulescu, C.Hardacre. *Chem. Rev.*, **107**, 2615 (2007)
22. J.Durand, E.Teuma, M.Gómez. *C. R. Chimie*, **10**, 152 (2007)
23. F.Rantwijk, R.A.Sheldon. *Chem. Rev.*, **107**, 2757 (2007)
24. R.Šebesta, I.Kmentová, S.Toma. *Green Chem.*, **10**, 484 (2008)
25. E.V.Dehmlöv, S.S.Dehmlöv. *Phase Transfer Catalysis*. (3rd Ed.). VCH, Weinheim, 1993
26. Y.Sasson, G.Rothenberg. In *Handbook of Green Chemistry and Technology*. (Eds J.Clark, D.Macquarrie). Blackwell, Oxford, 2002. P. 206
27. D.R.MacFarlane, J.M.Pringle, K.M.Johansson, S.A.Forsyth, M.Forsyth. *Chem. Commun.*, 1905 (2006)
28. J.Gui, D.Liu, C.Wang, F.Lu, J.Lian, H.Jiang, Z.Sun. *Synth. Commun.*, **39**, 3436 (2009)
29. D.Fang, K.Gong, D.-Z.Zhang, Z.-L.Liu. *Monatsh. Chem.*, **140**, 1325 (2009)
30. P.D.de María. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 6960 (2008)
31. S.Lee. *Chem. Commun.*, 1049 (2006)
32. W.Miao, T.H.Chan. *Acc. Chem. Res.*, **39**, 897 (2006)
33. H.Olivier-Boirbigou, L.Magna. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **182–183**, 419 (2002)
34. A.Zare, A.Hasaninejad, A.Khalafi-Nezhad, A.R.M.Zare, A.Parhami. *ARKIVOC*, (xiii), 105 (2007)
35. A.R.Hajipour, F.Rafiee. *J. Iran. Chem. Soc.*, **6**, 647 (2009)
36. C.Baudequin, D.Bregeon, J.Levillain, F.Guillen, J.-C.Plaquevent, A.-C.Gaumont. *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 3921 (2005)
37. S.G.Zlotin, N.N.Makhova. *Mendeleev Commun.*, **20**, 63 (2010)
38. S.Chowdhury, R.S.Mohanb, J.L.Scott. *Tetrahedron*, **63**, 2363 (2007)
39. G.V.Kryshnal, G.M.Zhdankina, S.G.Zlotin. *Mendeleev Commun.*, 57 (2002)
40. Г.В.Крышталь, Г.М.Жданкина, С.Г.Злотин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 622 (2004)
41. Пат. 1173419 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **72**, 54770f (1970)
42. Пат. 1801868 Германия; *Chem. Abstr.*, **73**, 34814r (1970)
43. Пат. 4495201 США; *Chem. Abstr.*, **102**, 172652e (1985)
44. B.C.Ranu, S.Banerjee, R.Jana. *Tetrahedron*, **63**, 776 (2007)

45. G.V.Krishtal, G.M.Zhdankina, A.A.Shestopalov, I.V.Astakhova, G.V.Evdokimova, N.A.Shinkova, S.S.Yufit, S.G.Zlotin. In *Green Chemistry in Russia*. (Eds V.Lunin, P.Tundo, E.Lokteva). INCA; IUPAC; INTAS, Venezia, 2005. P. 29
46. Г.В.Крышталь, Г.М.Жданкина, И.В.Астахова, С.Г.Злотин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 618 (2004)
47. M.Mečiarová, M.Cigá, S.Toma, A.Gáplóvský. *Eur. J. Org. Chem.*, 4408 (2008)
48. P.Formentin, H.García, A.Leyva. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **214**, 137 (2004)
49. D.Tahmassebi, L.J.A.Wilson, J.M.Kieser. *Synth. Commun.*, **39**, 2605 (2009)
50. F.Santamarta, P.Verdiá, E.Tojo. *Catal. Commun.*, **9**, 1779 (2008)
51. D.C.Forbes, A.M.Law, D.W.Morrison. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 1699 (2006)
52. Y.Wang, Z.-C.Shang, T.-X.Wu, J.-C.Fan, X.Chen. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **253**, 212 (2006)
53. M.Mečiarová, S.Toma. *Chem. – Eur. J.*, **13**, 1268 (2007)
54. Y.Hu, P.Wei, H.Huang, Z.-G.Le, Z.-C.Chen. *Synth. Commun.*, **35**, 2955 (2005)
55. Y.Hu, J.Chen, Z.-G.Le, Q.-G.Zheng. *Synth. Commun.*, **35**, 739 (2005)
56. X.Xin, X.Guo, H.Duan, Y.Lin, H.Sun. *Catal. Commun.*, **8**, 115 (2007)
57. C.Wang, J.-J.Ma, X.Zhou, X.-H.Zang, Z.Wang, Y.-J.Gao, P.-L.Cui. *Synth. Commun.*, **35**, 2759 (2005)
58. N.B.Darvatkar, A.R.Deorukhkar, S.V.Bhilaré, M.M.Salunkhe. *Synth. Commun.*, **36**, 3043 (2006)
59. S.R.Sardaa, W.N.Jadhav, S.U.Tekaleb, G.V.Jadhav, B.R.Patil, G.S.Suryawanshi, R.P.Pawar. *Lett. Org. Chem.*, **6**, 481 (2009)
60. L.-W.Xu, L.Li, C.-G.Xia, P.-Q.Zhao. *Helv. Chim. Acta.*, **87**, 3080 (2004)
61. S.A.Forsyth, H.Q.N.Gunaratne, C.Hardacre, A.McKeown, D.W.Rooney. *Org. Process Res. Dev.*, **10**, 94 (2006)
62. P.N.Davey, S.A.Forsyth, H.Q.N.Gunaratne, C.Hardacre, A.McKeown, S.E.J.McMath, D.W.Rooney, K.R.Seddon. *Green Chem.*, **7**, 224 (2005)
63. J.A.Vale, D.F.Zanchetta, P.J.S.Moran, J.A.R.Rodrigues. *Synlett*, 75 (2009)
64. X.-S.Wang, M.-M.Zhang, Q.Li, Ch.-S.Yao. *Synth. Commun.*, **39**, 3045 (2009)
65. F.A.Khan, Ch.Sudheer, N.Sahu. *Synth. Commun.*, **35**, 201 (2005)
66. W.Qian, F.Ju, W.Bao, Y.Zhang. *J. Chem. Res.*, 154 (2004)
67. F.A.Khan, J.Dash, R.Satapathy, S.K.Upadhyay. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 3055 (2004)
68. T.Jiang, H.Gao, B.Han, G.Zhao, Y.Chang, W.Wu, L.Gao, G.Yang. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 2699 (2004)
69. A.Kumar, S.S.Pawar. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **235**, 244 (2005)
70. G.V.Krishtal, G.M.Zhdankina, S.G.Zlotin. *Mendeleev Commun.*, 176 (2002)
71. С.Г.Злотин, Г.В.Крышталь, П.А.Беляков, Э.П.Серебряков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 629 (2004)
72. C.A.Henrick, G.B.Stall, J.B.Siddall. *J. Agric. Food Chem.*, **21**, 354 (1973)
73. Э.П.Серебряков, В.К.Промоненков. В кн. *Органическая химия. Т. 9. (Итоги науки и техники)*. Изд-во ВИНТИ, Москва, 1989. С. 156
74. H.M.Meshram, P.N.Reddy, P.Vishnu, K.Sadashiv, J.S.Yadav. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 991 (2006)
75. J.C.Lee, H.J.Park. *Synth. Commun.*, **37**, 87 (2007)
76. A.G.Zavozin, N.E.Kravchenko, N.V.Ignat'ev, S.G.Zlotin. *Tetrahedron Lett.*, **51**, 545 (2010)
77. D.Villemin, B.Mostefa-Kara, N.Bar, N.Choukchou-Braham, N.Cheikh, A.Benmeddah, H.Hazimeh, C.Ziani-Cherif. *Lett. Org. Chem.*, **3**, 558 (2006)
78. D.K.Knight. *Contemp. Org. Synth.*, **1**, 287 (1994)
79. T.Laduwahtetty. *Contemp. Org. Synth.*, **2**, 133 (1995)
80. L.Collis. *Contemp. Org. Synth.*, **3**, 295 (1996)
81. H.Valizadeh, A.Shockravi, H.Gholipur. *J. Heterocycl. Chem.*, **44**, 867 (2007)
82. D.-Q.Shi, Y.Zhou, S.-F.Rong. *Synth. Commun.*, **39**, 3500 (2009)
83. N.B.Darvatkar, A.R.Deorukhkar, S.V.Bhilaré, D.G.Raut, M.M.Salunkhe. *Synth. Commun.*, **38**, 3508 (2008)
84. H.Wu, L.Lu, Y.Shen, Y.Wan, K.Yu. *Synth. Commun.*, **36**, 1193 (2006)
85. I.Yavari, R.Hajinasiri, S.Z.Sayyed-Alangi. *Monatsh. Chem.*, **140**, 205 (2009)
86. A.Shestopalov, L.Rodinovskaya, A.Shestopalov, S.Zlotin, V.Nesterov. *Synlett*, 2309 (2003)
87. А.М.Шестопалов, С.Г.Злотин, А.А.Шестопалов, В.Ю.Мортиков, Л.А.Родиновская. *Изв. АН. Сер. хим.*, 546 (2004)
88. Y.Peng, G.Song. *Catal. Commun.*, **8**, 111 (2007)
89. Y.Peng, G.Song, F.Huang. *Monatsh. Chem.*, **136**, 727 (2005)
90. X.-S.Wang, J.-R.Wu, Q.Li, M.-M.Zhang. *J. Heterocycl. Chem.*, **46**, 1355 (2009)
91. C.Yao, S.Lei, C.Wang, T.Li, C.Yu, X.Wang, S.Tu. *J. Heterocycl. Chem.*, **47**, 26 (2010)
92. A.Shaabani, A.Rahmati, S.Naderi. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 5553 (2005)
93. X.-S.Wang, M.-M.Zhang, H.Jiang, D.-Q.Shi, S.-J.Tu, X.-Y.Wei, Z.-M.Zong. *Synthesis*, 4187 (2006)
94. X.-S.Wang, M.-M.Zhang, H.Jiang, C.-S.Yao, S.-J.Tu. *Tetrahedron*, **63**, 4439 (2007)
95. D.-Q.Shi, S.-N.Ni, F.Yang, J.-W.Shi, G.-L.Dou, X.-Y.Li, X.-S.Wang. *J. Heterocycl. Chem.*, **45**, 653 (2008)
96. D.-Q.Shi, S.-N.Ni, F.Yang, J.-W.Shi, G.-L.Dou, X.-Y.Li, X.-S.Wang, S.-J.Ji. *J. Heterocycl. Chem.*, **45**, 963 (2008)
97. Y.Li, Z.Yu, H.Alper. *Org. Lett.*, **9**, 1647 (2007)
98. Y.Li, Z.Yu, S.Wu. *J. Org. Chem.*, **73**, 5647 (2008)
99. J.-C.Plaquevent, J.Levillain, F.Guillen, C.Malhiac, A.-C.Gaumont. *Chem. Rev.*, **108**, 5035 (2008)
100. A.Paczal, A.Kotschy. *Monatsh. Chem.*, **138**, 1115 (2007)
101. In *Enantioselective Organocatalysis*. (Ed. P.I.Dalko). Wiley-VCH, Weinheim, 2007. P. 536
102. A.Dondoni, A.Massi. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 4638 (2008)
103. С.Г.Злотин, А.С.Кучеренко, И.П.Белецкая. *Успехи химии*, **78**, 796 (2009) [*Russ. Chem. Rev.*, **78**, 737 (2009)]
104. S.Bertelsen, K.A.Jørgensen. *Chem. Soc. Rev.*, **38**, 2178 (2009)
105. S.Mukherjee, J.W.Yang, S.Hoffmann, B.List. *Chem. Rev.*, **107**, 5471 (2007)
106. H.Pellissier. *Tetrahedron*, **63**, 9267 (2007)
107. M.J.Gaunt, C.C.C.Johansson, A.McNally, N.T.Vo. *Drug Discov. Today*, **12**, 8 (2007)
108. S.V.Malhotra, V.Kumara, V.S.Parmar. *Curr. Org. Synth.*, **4**, 370 (2007)
109. D.Zhao, M.Wu, Y.Kou, E.Min. *Catal. Today*, **74**, 157 (2002)
110. P.Kotrusz, I.Kmentova, B.Gotov, S.Toma, E.Solcaniova. *Chem. Commun.*, 2510 (2002)
111. T.P.Loh, L.C.Feng, H.Y.Yang, J.Y.Yang. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 8741 (2002)
112. C.V.Rajasekhar. *Synth. Commun.*, **37**, 4301 (2007)
113. J.Shah, H.Blumenthal, Z.Yacob, J.Liebscher. *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 1267 (2008)
114. Y.Qian, X.Zheng, X.Wang, S.Xiao, Y.Wang. *Chem. Lett.*, **38**, 576 (2009)
115. T.Kitazume, Z.Jiang, K.Kasai, Y.Mihara, M.Suzuki. *J. Fluorine Chem.*, **121**, 205 (2003)
116. A.Córdova. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 3949 (2004)
117. Y.H.Liu, Y.W.Zhang, Y.P.Ding, Z.X.Shen, X.Q.Luo. *Chin. J. Chem.*, **23**, 634 (2005)
118. H.M.Guo, L.F.Cun, L.Z.Gong, A.Q.Mi, Y.Z.Jiang. *Chem. Commun.*, 1450 (2005)
119. A.S.Kucherenko, D.E.Siyutkin, V.O.Muraviev, M.I.Struchkova, S.G.Zlotin. *Mendeleev Commun.*, **17**, 277 (2007)
120. M.Meciarova, S.Toma, A.Berkessel, B.Koch. *Lett. Org. Chem.*, **3**, 437 (2006)

121. А.С.Кучеренко, Д.Е.Снюткин, С.Г.Злотин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 578 (2008)
122. M.Lombardo, S.Easwar, F.Pasi, C.Trombini, D.D.Dhavale. *Tetrahedron*, **64**, 9203 (2008)
123. Y.C.Teo, G.L.Chua. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4235 (2008)
124. M.Nozaawa, T.Akita, T.Hoshi, T.Suzuki, H.Hagiwara. *Synlett*, 661 (2007)
125. W.Notz, S.-I.Watanabe, N.S.Chowdari, G.Zhong, J.M.Betancort, F.Tanaka, C.F.Barbas. *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 1131 (2004)
126. N.S.Chowdari, D.B.Ramachary, C.F.Barbas III. *Synlett*, 1906 (2003)
127. J.H.Davis. *Chem. Lett.*, **33**, 1072 (2004)
128. B.Liu, D.Xu, J.Dong, H.Yang, D.Zhao, S.Luo, Z.Xu. *Synth. Commun.*, **37**, 3003 (2007)
129. P.Kotrusz, S.Toma, H.-G.Schmalz, A.Adler. *Eur. J. Org. Chem.*, 1577 (2004)
130. M.S.Rasalkar, M.K.Potdar, S.S.Mohile, M.M.Salunkhe. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **235**, 267 (2005)
131. M.Mečiarová, K.Hubinská, S.Toma, B.Koch, A.Berkessel. *Monatsh. Chem.*, **138**, 1181 (2007)
132. M.Mečiarová, Š.Toma, R.Šebesta. *Tetrahedron: Asymmetry*, **20**, 2403 (2009)
133. R.T.Dere, R.R.Pal, P.S.Patil, M.M.Salunkhe. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 5351 (2003)
134. K.Huang, Z.-Z.Huang, X.-L.Li. *J. Org. Chem.*, **71**, 8320 (2006)
135. H.-M.Guo, H.-Y.Niu, M.-X.Xue, Q.-X.Guo, L.-F.Cun, A.-Q.Mi, Y.-Z.Jiang, J.-J.Wang. *Green Chem.*, **8**, 682 (2006)
136. P.Kotrusz, S.Alemayehu, S.Toma, H.-G.Schmalz, A.Adler. *Eur. J. Org. Chem.*, 4904 (2005)
137. R.Huisgen, R.Knorr, L.Mobins, G.Szeimies. *Chem. Ber.*, **98**, 4014 (1965)
138. R.Huisgen. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2**, 565 (1963)
139. H.Pellissier. *Tetrahedron*, **63**, 3235 (2007)
140. *Synthetic Application of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*. (Eds A.Padwa, W.H.Pearson). Wiley, New York, 2002
141. R.Huisgen. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*. (Ed. A.Padwa). Wiley, New York, 1984. P. 1
142. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. Vol. 4*. (Eds A.R.Katritzky, C.W.Rees, E.F.V.Scriven). Pergamon Press, Oxford; New York; Tokio, 1996
143. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. Vols 5, 6*. (Eds A.R.Katritzky, C.A.Ramsden, E.F.V.Scriven, R.J.K.Taylor). Elsevier, Oxford, 2008
144. H.Hoffman, M.Nuchter, B.Ondruschka, P.Wasserscheid. *Green Chem.*, **5**, 296 (2003)
145. V.Polshettiwar, R.S.Varma. *Acc. Chem. Res.*, **41**, 629 (2008)
146. R.Martinez-Palou. *Mol. Div.*, **14**, 3 (2010)
147. K.V.Gothelf. In *Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis*. (Eds S.Kobayashi, K.A.Jørgensen). Wiley-VCH, Weinheim, 2002. P. 211
148. P.Pádár, M.Hornýák, P.Forbo, Z.Kele, G.Paragi, N.M.Howarth, L.Kovács. *Tetrahedron*, **61**, 6816 (2005)
149. H.M.I.Osborn, N.Gemmell, L.Harwood. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2419 (2002)
150. P.N.Confalone, E.M.Huie. *Org. React.*, **36**, 1 (1988)
151. J.S.Yadav, B.V.S.Reddy, P.Sreedhar, C.V.S.R.Murthy, G.Mahesh, G.Kondaji, K.Nagaiah. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **270**, 160 (2007)
152. A.Kolarović, L.Fišera, Š.Toma, N.Prónayová, M.Koóš. *Pol. J. Chem.*, **81**, 1963 (2007)
153. O.Bortolini, A.De Nino, L.Maiuolo, B.Russo, G.Sindona, A.Tocci. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 7125 (2007)
154. R.S.Kusurkar, N.H.Naik, P.N.Naik. *Synth. Commun.*, **38**, 1952 (2008)
155. P.Padar, A.Borkos, G.Padagi, P.Forbo, Z.Kele, N.M.Howarth, L.Kovacs. *J. Org. Chem.*, **71**, 8669 (2006)
156. M.Hornýák, Z.Kele, L.Kovacs, F.Forgo, N.M.Howarth. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, **25**, 867 (2006)
157. J.Fraga-Dubreuil, J.P.Bazureau. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7351 (2000)
158. R.S.Varma. *Green Chem.*, **1**, 43 (1999)
159. A.Loupy, A.Petit, J.Hamelin, M.F.Texier-Boulett, P.Jacquault, D.Mathe. *Synthesis*, 1213 (1998)
160. F.Dumitrascu, M.R.Caira, C.Draghici, M.T.Caprio, A.Badoiu. *Molecules*, **10**, 321 (2005)
161. S.Sanchez, J.H.Bateson, P.J.O'Hanlon, T.Gallagher. *Org. Lett.*, **6**, 2781 (2004)
162. S.Muthusamy, B.Gnanaprakasam. *Tetrahedron*, **61**, 1309 (2005)
163. Q.Wang, S.Chittaboina, H.N.Barnhill. *Lett. Org. Chem.*, **2**, 293 (2005)
164. M.V.Gil, M.J.Arevalo, O.Lopez. *Synthesis*, 1589 (2007)
165. H.Wamhoff. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Vol. 5*. (Eds A.R.Katritzky, C.W.Rees, E.F.V.Scriven). Pergamon Press, Oxford, 1984. P. 669
166. Y.-B.Zhao, Z.-Y.Yan, Y.-M.Liang. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 1545 (2006)
167. V.V.Rostovtsev, L.G.Green, V.V.Fokin, K.V.Sharpless. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 2596 (2002)
168. C.W.Tornoc, C.Christensen, M.J.Meldal. *J. Org. Chem.*, **67**, 3057 (2002)
169. L.Zhang, X.Chen, H.H.Y.Sun, I.D.Williams, K.B.Sharpless, V.V.Fokin, G.J.Jia. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 15998 (2005)
170. A.Marra, A.Vecchi, C.Chiappe, B.Melai, A.Dondoni. *J. Org. Chem.*, **73**, 2458 (2008)
171. O.A.Artyushin, D.V.Vorob'eva, T.P.Vasil'eva, S.N.Osipov, G.-V.Roschenthaler, I.L.Odinets. *Heteroat. Chem.*, **19**, 293 (2008)
172. D.Raut, K.Wankhede, V.Vaidya, S.Bhilare, N.Darwarkar, A.Deorukhkar, G.Trivedi, M.Salunkhe. *Catal. Commun.*, **10**, 1240 (2009)
173. I.V.Seregin, L.V.Batog, N.N.Makhova. *Mendeleev Commun.*, 83 (2002)
174. P.Zhong, S.-R.Guo. *Chin. J. Chem.*, **22**, 1183 (2004)
175. B.Schmidt, D.Meid, D.Kieser. *Tetrahedron*, **63**, 492 (2007)
176. N.N.Makhova, Yu.S.Syroeshkina, V.V.Kuznetsov, V.Yu.Petukhova. In *Book of Abstracts of International Conference «New Directions in the Chemistry of Heterocyclic Compounds»*. Kislovodsk, Russia, 2009. P. 79
177. D.Conti, M.Rodriguez, A.Sega, M.Taddei. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 5327 (2003)
178. M.Rodriguez, A.Sega, M.Taddei. *Org. Lett.*, **5**, 4029 (2003)
179. I.V.Seregin, I.V.Ovchinnikov, N.N.Makhova, D.V.Lyubetsky, K.A.Lyssenko. *Mendeleev Commun.*, 230 (2003)
180. C.E.Rosella, J.B.Harper. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 992 (2009)
181. Yu.S.Syroeshkina, V.V.Kuznetsov, K.A.Lyssenko, N.N.Makhova. *Mendeleev Commun.*, **18**, 42 (2008)
182. Ю.С.Сыроешкина, В.В.Кузнецов, К.А.Лысенко, Н.Н.Махова. *Изв. АН. Сер. хим.*, 362 (2009)
183. Yu.S.Syroeshkina, V.V.Kuznetsov, M.I.Struchkova, M.A.Epishina, N.N.Makhova. *Mendeleev Commun.*, **18**, 207 (2008)
184. Yu.S.Syroeshkina, I.V.Ovchinnikov, V.V.Kuznetsov, V.V.Kachala, Yu.V.Nelyubina, K.A.Lyssenko, N.N.Makhova. *Mendeleev Commun.*, **19**, 276 (2009)
185. Ю.С.Сыроешкина, Л.Л.Ферштат, В.В.Качала, В.В.Кузнецов, Н.Н.Махова. *Изв. АН. Сер. хим.*, (2010) (в печати)
186. Ю.Б.Коптелов, М.Х.Ким, А.П.Молчанов, Р.Р.Костиков. *Журн. орг. химии*, **35**, 116 (1999)
187. А.П.Молчанов, Д.И.Сипкин, Ю.Б.Коптелов, Р.Р.Костиков. *Synlett*, 1779 (2000)
188. А.П.Молчанов, Д.И.Сипкин, Ю.Б.Коптелов, Р.Р.Костиков. *Журн. орг. химии*, **37**, 888 (2001)
189. А.П.Молчанов, Д.И.Сипкин, Ю.Б.Коптелов, Р.Р.Костиков. *Eur. J. Org. Chem.*, 453 (2002)
190. Ю.Б.Коптелов. *Журн. орг. химии*, **42**, 1524 (2006)
191. WO 02/099018; *Chem. Abstr.*, **138**, 2661 (2003)
192. J.P.Snyder, M.Heyman, M.Gundestrup. *J. Org. Chem.*, **43**, 2224 (1978)

193. J.Svetlik, L.Sallai. *J. Heterocycl. Chem.*, **39**, 363 (2002)
194. R.Bucala, A.Cerami, H.Vlassara. *Diabetes Rev.*, **3**, 258 (1995)
195. Пат. 51133265 (А) Япония; *Chem. Abstr.*, **85**, 63065 (1977)
196. Пат. 4091106 (А) США; *Chem. Abstr.*, **86**, 16667j (1978)
197. Пат. 2291149 С1 Россия; *Chem. Abstr.*, **146**, 142693 (2007)
198. P.-J.Alarco, Ya.Abu-Lebdeh, M.Armand. *Solid State Ionics*, **175**, 717 (2004)
199. K.Burger, H.Schickander, M.Pinzel. *Liebigs Ann. Chem.*, (1), 30 (1976)
200. K.Burger, W.Thenn, R.Rauh, H.Schickander, A.Gieren. *Chem. Ber.*, **108**, 1460 (1975)
201. J.Svetlik, T.Liptaj. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1260 (2002)
202. A.V.Shevstov, V.V.Kuznetsov, A.A.Kislukhin, V.Yu.Petukhova, Yu.A.Strelenko, N.N.Makhova. *Mendeleev Commun.*, 218 (2006)
203. Yu.S.Syroeshkina, V.V.Kuznetsov, V.V.Kachala, N.N.Makhova. *J. Heterocycl. Chem.*, **47**, 1195 (2009)
204. B.C.Ranu, S.Banerjee. *Org. Lett.*, **7**, 3049 (2005)
205. X.Wei, D.Zhang, C.Zhang, C.Liu. *Int. J. Quant. Chem.*, **110**, 1056 (2010)
206. B.C.Ranu, R.Jana. *Eur. J. Org. Chem.*, 3767 (2006)
207. J.Zhang, T.Jiang, B.Han, A.Zhu, X.Ma. *Synth. Commun.*, **36**, 3305 (2006)
208. Z.Zhou, J.Yuan, R.Yang. *Synth. Commun.*, **39**, 2001 (2009)
209. C.Yue, A.Mao, Y.Wei, M.Lü. *Catal. Commun.*, **9**, 1571 (2008)
210. Е.С.Путилова, Н.А.Троицкий, С.Г.Злотин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1199 (2005)
211. Y.Cai, Y.Peng, G.Song. *Catal. Lett.*, **109**, 61 (2006)
212. C.Paun, J.Barklie, P.Goodrich, H.Q.N.Gunaratne, A.McKeown, V.I.Parvulescu, C.Hardacre. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **269**, 64 (2007)
213. A.Zhu, T.Jiang, D.Wang, B.Han, L.Liu, J.Huang, J.Zhang, D.Sun. *Green Chem.*, **7**, 514 (2005)
214. A.Zhu, T.Jiang, B.Han, J.Huang, J.Zhang, X.Ma. *New J. Chem.*, **30**, 736 (2006)
215. S.Abelly, F.Medina, X.Rodriguez, Y.Cesteros, P.Salagre, J.E.Sueiras, D.Tichit, B.Coq. *Chem. Commun.*, 1096 (2004)
216. B.C.Ranu, R.Jana, S.Sowmiah. *J. Org. Chem.*, **72**, 3152 (2007)
217. K.Gong, H.-L.Wang, D.Fang, Z.-L.Liu. *Catal. Commun.*, **9**, 650 (2008)
218. K.Gong, H.-L.Wang, J.Luo, Z.-L.Liu. *J. Heterocycl. Chem.*, **46**, 1145 (2009)
219. L.D.S.Yadav, A.Rai. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 640 (2009)
220. K.Gong, D.Fang, H.-L.Wang, Z.-L.Liu. *Monatsh. Chem.*, **138**, 1195 (2007)
221. K.Funabiki, T.Komeda, Y.Kubota, M.Matsui. *Tetrahedron*, **65**, 7457 (2009)
222. K.F.Shelke, B.R.Madje, S.B.Sapkal, B.B.Shingate, M.S.Shingare. *Green Chem. Lett. Rev.*, **2**, 3 (2009)
223. F.Dong, C.Jian, F.Zhenghao, G.Kai, L.Zuliang. *Catal. Commun.*, **9**, 1924 (2008)
224. J.Shen, H.Wang, H.Liu, Y.Sun, Z.Liu. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **280**, 24 (2008)
225. Е.С.Путилова, Г.В.Крышталь, Г.М.Жданкина, Н.А.Троицкий, С.Г.Злотин. *Журн. орг. химии*, **41**, 524 (2005)
226. Е.С.Путилова, Н.А.Троицкий, С.Г.Злотин, О.Г.Худина, Я.В.Бургарт, В.И.Салоутин, О.Н.Чупахин. *Журн. орг. химии*, **42**, 1407 (2006)
227. T.U.Mayer, T.M.Kapoor, S.J.Haggarty, R.W.King, S.L.Schreiber, T.J.Mitchison. *Science*, **286**, 971 (1999)
228. S.J.Haggarty, T.U.Mayer, D.T.Miyamoto, R.Fathi, R.W.King, T.J.Mitchison, S.L.Schreiber. *Chem. Biol.*, **7**, 275 (2000)
229. J.C.Barrow, P.G.Nantermet, H.G.Selnick, K.L.Glass, K.E.Rittle, K.F.Gilbert, T.G.Steele, C.F.Homnick, R.M.Freidinger, R.W.Ransom, P.Kling, D.Reiss, T.P.Broten, T.W.Schorn, R.S.Chang, S.S.O'Malley, T.V.Olah, J.D.Ellis, A.Barrish, K.Kassahun, P.Leppert, D.Nagarathnam, C.Forray. *J. Med. Chem.*, **43**, 2703 (2000)
230. Z.-T.Wang, S.-C.Wang, L.-W.Xu. *Helv. Chim. Acta*, **88**, 986 (2005)
231. M.Li, W.-S.Guo, L.-R.Wen, Y.-F.Li, H.-Z.Yang. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **258**, 133 (2006)
232. A.R.Gholap, K.Venkatesan, T.Daniel, R.J.Lahoti, K.V.Srinivasan. *Green Chem.*, **6**, 147 (2004)
233. A.Shaabani, A.Rahmati. *Catal. Lett.*, **100**, 177 (2005)
234. S.L.Jain, J.K.Joseph, B.Sain. *Catal. Lett.*, **115**, 52 (2007)
235. D.Fang, H.-B.Zhang, Z.-L.Liu. *J. Heterocycl. Chem.*, **47**, 63 (2010)
236. M.M.Heravi, M.Saeedi, N.Karimi, M.Zakeri, Y.S.Beheshtiha, A.Davoodnia. *Synth. Commun.*, **40**, 523 (2010)
237. S.-J.Ji, Z.-Q.Jiang, J.Lu, T.-P.Loh. *Synlett*, 831 (2004)
238. F.Dong, F.Zhenghao, L.Zu-Liang. *Catal. Commun.*, **10**, 1267 (2009)
239. F.Dong, L.Jun, Z.Xin-Li, L.Zu-Liang. *Catal. Lett.*, **116**, 76 (2007)
240. G.Zhao, T.Jiang, H.Gao, B.Han, J.Huang, D.Sun. *Green Chem.*, **6**, 75 (2004)
241. S.Sahoo, T.Joseph, S.B.Halligudi. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **244**, 179 (2006)
242. D.Kundu, R.K.Debnath, A.Majee, A.Hajra. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 6998 (2009)
243. S.Muthusamy, B.Gnanaprakasam. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 635 (2005)
244. H.Sun, J.Li, X.C.Cai, D.Jiang, L.Y.Dai. *Chin. Chem. Lett.*, **18**, 279 (2007)
245. G.V.Kryshtal, G.M.Zhdankina, S.G.Zlotin. *Eur. J. Org. Chem.*, 2822 (2005)
246. Пат. 0194693 Европа; *Chem. Abstr.*, **111**, 57300 (1989)
247. Пат. 110397 Европа; *Chem. Abstr.*, **102**, 6874 (1985)
248. S.G.Zlotin, A.V.Bogolyubov, G.V.Kryshtal, G.M.Zhdankina, M.I.Struchkova, V.A.Tartakovsky. *Synthesis*, 3849 (2006)
249. С.Г.Злотин, Г.В.Крышталь, Г.В.Крышталь, А.В.Боголюбов, С.Г.Постикова, В.А.Тартаковский. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1431 (2007)
250. G.V.Kryshtal, G.M.Zhdankina, S.G.Zlotin. *Eur. J. Org. Chem.*, 1777 (2008)
251. S.G.Zlotin, G.V.Kryshtal, G.M.Zhdankina, A.S.Kucherenko, A.V.Bogolyubov, D.E.Siyutkin. *Pure Appl. Chem.*, **81**, 2059 (2009)
252. S.Luo, L.Zhang, J.-P.Cheng. *Chem. Asian J.*, **4**, 1184 (2009)
253. A.F.Trindade, P.M.P.Gois, C.A.M.Afonso. *Chem. Rev.*, **109**, 418 (2009)
254. A.Winkel, P.V.G.Reddy, R.Wilhelm. *Synthesis*, 999 (2008)
255. M.Gruttadauria, F.Giacalone, R.Noto. *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 1666 (2008)
256. K.Bica, P.Gaertner. *Eur. J. Org. Chem.*, 3235 (2008)
257. M.H.G.Prechtl, J.D.Scholtens, B.A.D.Netob, J.Dupont. *Curr. Org. Chem.*, **13**, 1259 (2009)
258. B.Ni, A.D.Headley. *Chem. – Eur. J.*, **16**, 4426 (2010)
259. A.S.Kucherenko, M.I.Struchkova, S.G.Zlotin. *Eur. J. Org. Chem.*, 2000 (2006)
260. M.Gruttadauria, S.Riela, P.L.Meo, F.D'Anna, R.Noto. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6113 (2004)
261. M.Gruttadauria, S.Riela, C.Aprile, P.L.Meo, F.D'Anna, R.Noto. *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 82 (2006)
262. S.Luo, J.Li, L.Zhang, H.Xu, J.-P.Cheng. *Chem. – Eur. J.*, **14**, 1273 (2008)
263. B.List, R.A.Lerner, C.F.Barbas III. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395 (2000)
264. C.Marquez, J.O.Metzger. *Chem. Commun.*, 1539 (2006)
265. K.Sakthivel, W.Notz, T.Bui, C.F.Barbas III. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5260, (2001)
266. Z.Wang, J.Yan, X.Zhang, L.Wang. *Synthesis*, 3744 (2009)
267. W.Miao, T.H.Chan. *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 1711 (2006)
268. L.Zhou, L.Wang. *Chem. Lett.*, **36**, 628 (2007)
269. M.Lombardo, F.Pasi, S.Easwar, C.Trombini. *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 2061 (2007)
270. J.Shah, S.S.Khan, H.Blumenthal, J.Liebscher. *Synthesis*, 3975 (2009)
271. C.-J.Li. *Chem. Rev.*, **105**, 3095 (2005)

272. M.Gruttadauria, F.Giacalone, R.Noto. *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 33 (2009)
273. M.Lombardo, F.Pasi, S.Easwar, C.Trombini. *Synlett*, 2471 (2008)
274. M.Lombardo, S.Easwar, F.Pasi, C.Trombini. *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 276 (2009)
275. N.Zotova, A.Franzke, A.Armstrong, D.G.Blackmond. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 15100 (2007)
276. D.E.Siyutkin, A.S.Kucherenko, M.I.Struchkova, S.G.Zlotin. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 1212 (2008)
277. D.E.Siyutkin, A.S.Kucherenko, S.G.Zlotin. *Tetrahedron*, **65**, 1366 (2009)
278. Д.Е.Сиюткин, А.С.Кучеренко, С.Г.Злотин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1839 (2009)
279. M.Lombardo, S.Easwar, A.De Marco, F.Pasi, C.Trombini. *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 4224 (2008)
280. D.E.Siyutkin, A.S.Kucherenko, S.G.Zlotin. *Tetrahedron*, **66**, 513 (2010)
281. C.F.Barbas III. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 42 (2008)
282. T.D.Machajewski, C.-H.Wong. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 1352 (2000)
283. L.J.Whalen, C.-H.Wong. *Aldrich. Acta*, **39**, 63 (2006)
284. L.Zhang, S.Luo, X.Mi, S.Liu, Y.Qiao, H.Xu, J.-P.Cheng. *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 567 (2008)
285. S.Luo, X.Mi, L.Zhang, S.Liu, H.Xua, J.-P.Cheng. *Tetrahedron*, **63**, 1923 (2007)
286. N.Mase, N.Noshiro, A.Mokuya, K.Takabe. *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 2791 (2009)
287. S.Luo, X.Mi, L.Zhang, S.Liu, J.-P.Cheng. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 3093 (2006)
288. D.Hu, S.Luo, H.Yue, L.Wang, Y.Liu, Z.Xu. *Synlett*, 2569 (2006)
289. B.Ni, Q.Zhang, A.D.Headley. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 1249 (2008)
290. D.-Q.Xu, B.-T.Wang, S.-P.Luo, H.-D.Yue, L.-P.Wang, Z.-Y.Xu. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 1788 (2007)
291. Z.Yakob, J.Shah, J.Leistner, J.Liebscher. *Synlett*, 2342 (2008)
292. S.Luo, L.Zhang, X.Mi, Y.Qiao, J.-P.Cheng. *J. Org. Chem.*, **72**, 9350 (2007)
293. P.Li, L.Wang, M.Wang, Y.Zhang. *Eur. J. Org. Chem.*, 1157 (2008)
294. P.Li, L.Wang, Y.Zhang, G.Wang. *Tetrahedron*, **64**, 7633 (2008)
295. L.-Y.Wu, Z.-Y.Yan, Y.-X.Xie, Y.-N.Niua, Y.-M.Liang. *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 2086 (2007)
296. T.Miao, L.Wang, P.Li, J.Yan. *Synthesis*, 3828 (2008)
297. B.Ni, Q.Zhang, A.D.Headley. *Green Chem.*, **9**, 737 (2007)
298. Q.Zhang, B.Ni, A.D.Headley. *Tetrahedron*, **64**, 5091 (2008)
299. B.Ni, Q.Zhang, K.Dhungana, A.D.Headley. *Org. Lett.*, **11**, 1037 (2009)
300. D.Q.Xu, S.P.Luo, Y.F.Wang, A.B.Xia, H.D.Yue, L.P.Wang, Z.Y.Xu. *Chem. Commun.*, 4393 (2007)
301. M.Lombardo, M.Chiarucci, A.Quintavalla, C.Trombini. *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 2801 (2009)
302. Z.Zheng, B.L.Perkins, B.Ni. *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 50 (2010)
303. S.Lakhdar, T.Tokuyasu, H.Mayr. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 8723 (2008)
304. A.Erkkilä, I.Majander, P.M.Pihko. *Chem. Rev.*, **107**, 5416 (2007)
305. Y.Qian, S.Xiao, L.Liu, Y.Wang. *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 1515 (2008)
306. O.V.Maltsev, A.S.Kucherenko, S.G.Zlotin. *Eur. J. Org. Chem.*, 5134 (2009)
307. S.Brandau, A.Landa, J.Franzen, M.Marigo, K.A.Jørgensen. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 4305 (2006)
308. L.-W.Xu, L.Li, Z.-H.Shi. *Adv. Synth. Catal.*, **352**, 243 (2010)
309. A.Mielgo, C.Palomo. *Chem. Asian J.*, **3**, 922 (2008)
310. A.Lattanzi. *Chem. Commun.*, 1452 (2009)
311. O.V.Maltsev, A.S.Kucherenko, I.P.Beletskaya, V.A.Tartakovsky, S.G.Zlotin. *Eur. J. Org. Chem.*, 2927 (2010)
312. L.Zhang, L.Cui, X.Li, J.Li, S.Luo, J.-P.Cheng. *Chem. – Eur. J.*, **16**, 2045 (2010)
313. Y.Arakawa, N.Haraguchi, S.Itsuno. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 8232 (2008)
314. X.Ding, W.Tang, C.Zhu, Y.Cheng. *Adv. Synth. Catal.*, **352**, 108 (2010)
315. X.Zheng, Y.-B.Qian, Y.Wang. *Eur. J. Org. Chem.*, 515 (2010)
316. X.Zheng, Y.Qian, Y.Wang. *Catal. Commun.*, **11**, 567 (2010)
317. L.D.S.Yadav, A.Rai, V.K.Rai, C.Awasthi. *Tetrahedron*, **64**, 1420 (2008)
318. H.Hagivara, H.Sasaki, T.Hoshi, T.Suzuki. *Synlett*, 643 (2009)
319. R.Martinez-Palou. *J. Mex. Chem. Soc.*, **51**, 252 (2007)
320. S.Dima, G.Zbangioc, I.Mangalagiu. *J. Serb. Chem. Soc.*, **71**, 103 (2006)
321. I.Guryanov, F.M.Toma, A.M.López, M.Carraro, T.Da Ros, G.Angelini, E.D'Aurizio, A.Fontana, M.Maggini, M.Prato, M.Bonchio. *Chem. – Eur. J.*, **15**, 12837 (2009)
322. J.J.Peng, Y.Q.Deng. *New J. Chem.*, **25**, 639 (2001)
323. J.Sun, S.Fujita, M.Arai. *J. Organomet. Chem.*, **690**, 3490 (2005)
324. F.Li, C.Xia, L.Xu, W.Sun, G.Chen. *Chem. Commun.*, 2042 (2003)
325. G.Lai, J.Peng, J.Li, H.Qiu, J.Jiang, K.Jiang, Y.Shen. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 6951 (2006)
326. F.Ono, K.Oiao, D.Tomida, C.Yokoyama. *J. Mol. Catal. A; Chem.*, **263**, 223 (2007)
327. G.Marchand, P.Dubois, C.Delattre, F.Vinet, M.Blanchard-Desce, M.Vaultier. *Anal. Chem.*, **80**, 6051 (2008)
328. J.Fraga-Dubreuil, J.P.Bazureau. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 6097 (2001)
329. J.Fraga-Dubreuil, J.P.Bazureau. *Tetrahedron*, **59**, 6121 (2003)
330. L.Duchet, J.C.Legeau, D.Carrie, L.Paquin, J.J.Van den Eynde, J.P.Bazureau. *Tetrahedron*, **66**, 986 (2010)
331. H.Hakkou, J.J.Van den Eynde, J.Hamelin, J.P.Bazureau. *Tetrahedron*, **60**, 3745 (2004)
332. M.Freemantle. *Chem. Eng. News*, **81** (13), 9 (2003)
333. S.K.Ritter. *Chem. Eng. News*, **86** (39), 36 (2008)

REACTIONS OF CH ACIDS AND 1,3-DIPOLES IN THE PRESENCE OF IONIC LIQUIDS

S.G.Zlotin, N.N.Makhova

N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences

47, Leninsky prosp., 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(499)135–5328

The review is devoted to the use of ionic liquids as solvents, immobilized organocatalysts, and reagents in reactions involving CH acids and 1,3-dipoles, which are widely used to prepare practically valuable organic compounds of various classes. The characteristic features of processes in the presence of ionic liquids, the effects of the structure of cations and anions on the regio-, stereo- and enantioselectivities of reactions and ways of regeneration of ionic liquids were considered.

Bibliography — 333 references.

Received 21st April 2010