

Аза-реакция Михаэля: достижения и перспективы

А.Ю.Рулёв

Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук
664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1, факс (3952)39–6046

Систематизирован материал по использованию аза-реакции Михаэля в органическом синтезе, опубликованный за последние 10 лет. Особое внимание уделено экологически безопасным процессам, удовлетворяющим принципам «зеленой» химии, и способам получения труднодоступных соединений.
Библиография — 269 ссылок.

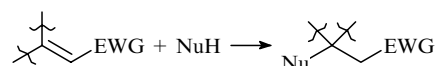
Оглавление

I. Введение	211
II. Различные нуклеофилы в аза-реакции Михаэля	212
III. Проблема создания четвертичного азауглеродного центра	224
IV. Региоселективность аза-реакции Михаэля	225
V. Домино-превращения, включающие аза-реакцию Михаэля	226
VI. Заключение	229

I. Введение

Несмотря на впечатляющие успехи современной химии и пользу, которую она приносит человечеству, в мире процветает хемофобия. Среди пугающих факторов чаще всего называют загрязнение окружающей среды отходами химической и фармацевтической промышленности, объем которых нередко в десятки раз превышает количество произведенного полезного продукта.¹ Поэтому на первый план выходит вопрос не столько о том, что именно производить, сколько о способе осуществления задуманного. Очевидно, что решающий прогресс в органическом синтезе может быть достигнут путем разработки надежных изящных стратегий, отвечающих принципам «зеленой» химии. Таковыми, несомненно, являются реакции присоединения карбанионов (реакция Михаэля) и неуглеродцентрированных нуклеофилов (гетеро-реакция Михаэля) к алкенам, активированным сильной электроноакцепторной группой. Эти процессы характеризуются атомной эффективностью 100%, в них используются недорогие и легкодоступные исходные реагенты, поэтому они по праву считаются наиболее популярными и фундаментальными методами создания связей углерод–углерод и углерод–гетероатом. В первом десятилетии XXI в. значительные усилия химического сообщества

были сосредоточены на поиске высокоэффективных катализаторов, позволяющих осуществлять сопряженное нуклеофильное присоединение хемо- и стереоселективно. Основные успехи нашли отражение в обзорах, посвященных реакции Михаэля и гетеро-реакции Михаэля,² в том числе с участием кислород-,³ серо-,^{4,5} селено-⁵ и фосфорцентрированных нуклеофилов.^{6,7}



EWG = CO₂R, C(O)NR₂, C(O)R, CN, SO₂R, P(O)R₂;
Nu = NHR, NR₂, PR₂, OR, SR, SeR (R = Alk, Ar).

Среди процессов нуклеофильного присоединения к электронодефицитным алкенам особо выделяется аза-модификация реакции Михаэля.[†] И это не удивительно. Достаточно упомянуть, что часто именно она является кратчайшим путем к β-аминокислотам и их производным, а также к β-аминокетонам, которые, как известно, служат ценными исходными соединениями для синтеза разнообразных азотсодержащих биологически активных веществ, антибиотиков и других лекарственных препаратов. Универсальность этой реакции в том, что в нее могут вступать разнообразные N-нуклеофилы (алифатические и ароматические амины,

А.Ю.Рулёв. Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ИРХ СО РАН. Телефон: (3952)51–1429,
e-mail: rulev@irioch.irk.ru
Область научных интересов: химия пуш-пульных и капто-дативных амино- и галогеналкенов, аза-реакция Михаэля.

Дата поступления 7 июня 2010 г.

[†] В англоязычной литературе сопряженное присоединение N-нуклеофилов к активированным алкенам получило название аza-Michael reaction, в отечественных публикациях встречаются выражения «реакция аза-Михаэля» и «аза-реакция Михаэля». Учитывая общие правила организации атрибутивного словосочетания, автор обзора использует последний термин, понимая, что оба варианта далеки от идеала.

амиды, карбаматы, азиды) и акцепторы Михаэля (еноны, акрилаты, ненасыщенные нитрилы, амиды, сульфоны, фосфонаты, а также трифторметил- и нитроалкены). Более того, аза-реакция Михаэля нередко инициирует домино-превращения, завершающиеся образованием полифункциональных производных, в том числе гетероциклов и аналогов природных соединений.

Первое сообщение об успешном проведении реакции N-нуклеофилов с сопряженными акцепторными системами датировано 1874 г., когда два российских химика — академик Н.Н.Соколов и его ученик П.А.Лачинов — осуществили присоединение аммиака к мезитилоксиду.⁸ Кстати сказать, Артур Михаэль открыл реакцию, носящую ныне его имя, почти полтора десятилетия спустя.⁹ Несмотря на почтенный возраст, аза-реакция Михаэля продолжает привлекать химиков-синтетиков, побуждая их искать новые удобные и экологичные способы ее осуществления. Достигнутые успехи были кратко рассмотрены относительно недавно.^{10,11} Цель настоящего обзора — подвести итоги десятилетнего изучения сопряженного присоединения азотсодержащих нуклеофилов к электронодефицитным алкенам. Основное внимание будет уделено синтетическому аспекту аза-реакции Михаэля, поскольку ее асимметрический вариант уже стал предметом нескольких обзорных публикаций.^{12–16}

II. Различные нуклеофилы в аза-реакции Михаэля

1. Алифатические амины

Гидроаминирование алкенов, частным случаем которого является аза-реакция Михаэля, характеризуется высоким барьером активации.¹⁷ Введение электроноакцепторного заместителя в молекулу алкена облегчает нуклеофильную атаку на β-углеродный атом двойной связи. Как правило, сопряженное присоединение успешно протекает в присутствии либо основных, либо кислотных катализаторов. Первые используются для активации донора, вторые — акцептора Михаэля. Выбор катализатора определяется химической активностью каждого компонента реакции.

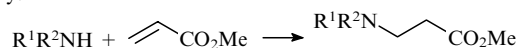
Иногда высоконуклеофильные алифатические амины присоединяются к сопряженной системе в отсутствие катализатора. Естественно, реакция протекает тем легче, чем выше нуклеофильность донора Михаэля и чем более электрофильным и стерически доступным является β-углеродный атом исходного алкена.

Данные о присоединении вторичных и первичных алифатических аминов к различным сопряженным системам, содержащим терминальную двойную связь, приведены в табл. 1–3. Несмотря на незначительные расхождения, полученные результаты позволяют достаточно ясно представить общую картину. Циклические вторичные амины (пиперидин, морфолин, монозамещенный пиперазин) легко присоединяются к алкилакрилатам, акрилонитрилу и метилвинилкетону, образуя аддукты Михаэля с высоким выходом. Их ациклические аналоги менее активны, и для успешного синтеза требуются более жесткие условия и(или) более продолжительный период времени. В обоих случаях реакция протекает настолько гладко и селективно, что получаемые соединения часто не нуждаются в дополнительной очистке. Амины, содержащие длинноцепочечные (диоктиламин) (см. табл. 3) или разветвленные заместители (диизопропил-амин) (см. табл. 1), в этих условиях оказались абсолютно нереакционноспособными.

Реакции с первичными аминами протекают сложнее. Например, взаимодействие *трет*-бутиламина с диэтилвинилфосфонатом при комнатной температуре лишь через 70 ч привело к целевому аминфосфонату с выходом 68% (см. табл. 3). Реакция более нуклеофильного бензиламина с тем же субстратом завершается через сутки, тогда как в кипящей воде аддукт Михаэля количественно образуется менее чем за 1 ч (см. табл. 3). Кроме того, в реакциях с первичными аминами следует учесть возможность образования бис-аддуктов (см. табл. 1–3).

В большинстве случаев некаталитический вариант аза-реакции Михаэля ограничивается алкенами, содержащими терминальную двойную связь. Нуклеофильное присоединение к β-замещенным акцепторам Михаэля, естественно, более проблематично. Так, если диэтиламин удивительно легко реагирует с метилакрилатом (см. табл. 1), то выход продукта реакции того же амина с этилкротонатом составил лишь 27% даже после взаимодействия в течение 20 ч при комнатной температуре.²³ Бензиламин дает аддукт с метилакрилатом (см. табл. 1), но не реагирует с его ближайшим гомологом: эфир кротоновой кислоты был полностью возвращен из реакционной смеси после перемешивания его с амином в CH₂Cl₂ при комнатной температуре в течение 12 ч.⁴¹

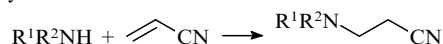
Таблица 1. Присоединение алифатических аминов к метилакрилату.



Амин	Условия реакции			Выход, %	Ссылки
	растворитель	температура, °C	время, ч		
Пиперидин	—	20	1	23	18
	—	20	3	60 ^a	19
	—	30–32	0.75	90	20
	MeCN	20	7	50	21
	H ₂ O	20	12	15 ^a	22
	H ₂ O	20	14	85 ^a	23
Морфолин	H ₂ O	20	0.5	92	24
	—	20	2	90 ^b	19
	—	20	6	90.7	25
	Cl(CH ₂) ₂ Cl	83	3	38	26
	MeCN	20	20	50	27
	—	20	3	50 ^b	19
Et ₂ NH	—	20	3	95.5	25
	H ₂ O	20	0.5	86	24
Bu ₂ NH	MeOH	20	6	38	28
Pr ₂ NH	—	20	24	0	25
	Cl(CH ₂) ₂ Cl	83	6	15	26
	MeCN	50	24	0	29
	MeCN	50	24	13 ^c	29
	H ₂ O	20	0.6	85	24
	MeCN	20	6	3.8	30
Bn ₂ NH	—	20	18	90 ^d	25
BnNH ₂	MeCN	20	48	70	27
	H ₂ O	20	6	20 ^e	31
	H ₂ O	20	15	23 ^a	32

^a В качестве акцептора Михаэля использовался этилакрилат;

^b приведена конверсия; ^c реакцию проводили при давлении 0.3 ГПа; ^d смесь (~3:1) моно- и бис-аддуктов; ^e смесь (35:65) моно- и бис-аддуктов.

Таблица 2. Присоединение алифатических аминов к акрилонитрилу.

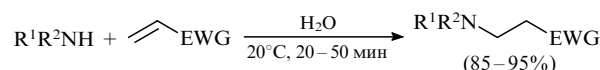
Амин	Условия реакции			Выход, %	Ссылки
	растворитель	температура, °C	время, ч		
Пиперидин	—	20	3	52 ^a	19
	H ₂ O	20	0.4	90	24
Морфолин	—	30–32	2	91	20
	MeCN	20	20	45	27
N-Фенилпиперазин	H ₂ O	20	0.5	90	24
	ТГФ	20	48	19	33
Et ₂ NH	ПЭГ-400	20	0.6	99	34
	—	20	3	90.6	25
Pr ₂ NH	—	30–32	3	75	20
	PhMe	30	2	83 ^b	35
	H ₂ O	20	0.5	88	24
	—	20	16	62	31
BnNH ₂	—	50	16	69	31
	PhMe	30	3	74 ^b	35
	—	20	18	93 ^c	25
	PhMe	30	2	92 ^b	35
	H ₂ O	20	0.5	85	24

Примечание. ПЭГ — полиэтиленгликоль. ^a Приведена конверсия; ^b по данным ГЖХ; ^c смесь (99:1) моно- и бис-аддуктов.

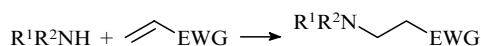
Таким образом, уже на примере наиболее активных алифатических аминов понятно, почему поиск эффективных

катализаторов аза-реакции Михаэля остается актуальным. При этом усилия химиков направлены на то, чтобы создать методологию, максимально отвечающую принципам «зеленой» химии, в частности использующую минимальное количество катализатора (желательно регенерируемого) и предусматривающую отказ от токсичных растворителей.

Из данных, представленных в табл. 1–3, нетрудно видеть, что присоединение алифатических аминов к различным сопряженным системам заметно ускоряется при использовании в качестве растворителя воды. Причем взаимодействие производных акриловой кислоты с первичными аминами в водной среде приводит к образованию только моноаддуктов.²⁴ Свойство воды выступать своеобразным катализатором органических реакций, повышая реакционную способность их участников и селективность процесса, хорошо известно.^{42,43} Причину этого феномена, по-видимому, следует искать в способности молекул H₂O образовывать водородные связи как с высокоэлектроотрицательным атомом активирующей группы (посредством атомов водорода), так и с группами NH или NH₂ (через атом кислорода). В первом случае повышается электрофильность β-углеродного атома алкена, во втором — нуклеофильность аминного атома азота. Таким образом, активируя и акцептор, и донор Михаэля, вода значительно облегчает их взаимодействие.



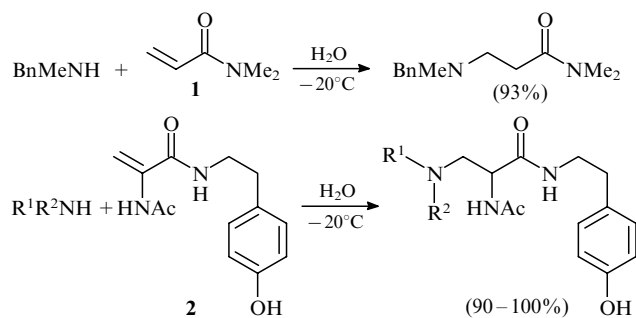
EWG = Ac, CO₂Me, CO₂Et, C(O)NH₂, CN;
R¹R²N = BuⁿNH, BnNH, CyNH, Et₂N, Pr₂N, (CH₂)₄N,
(CH₂)₅N, O(CH₂CH₂)₂N, PhN(CH₂CH₂)₂N; Cy — циклогексил.

Таблица 3. Присоединение алифатических аминов к активированным алкенам.

Амин	EWG	Условия реакции			Выход, %	Ссылки
		растворитель	температура, °C	время, ч		
Пиперидин	Ac	MeCN	20	20	40	27
	Ac	ПЭГ-400	20	0.6	99	34
	P(O)(OEt) ₂	H ₂ O	20	0.12	95	36
	SO ₂ Ar _F (см. ^a)	ДМФА	55–60	6	40 ^b	37
	SO ₂ C ₆ F _{13-n}	CH ₂ Cl ₂	20	1	86	38
Морфолин	S(O)C ₆ F _{13-n}	CH ₂ Cl ₂	20	1	85	38
	Ac	MeCN	20	20	40	27
	Ac	ПЭГ-400	20	0.6	99	34
	P(O)(OEt) ₂	—	70–100	См. ^c	80.5	39
	P(O)(OEt) ₂	H ₂ O	20	0.75	95	36
Et ₂ NH	Ac	ПЭГ-400	20	0.6	99	34
	P(O)(OEt) ₂	H ₂ O	20	0.75	92	36
	SO ₂ C ₆ F _{13-n}	CH ₂ Cl ₂	20	1	См. ^d	38
	S(O)C ₆ F _{13-n}	CH ₂ Cl ₂	20	48	100	38
(n-C ₈ H ₁₇) ₂ NH	P(O)(OEt) ₂	H ₂ O	20	См. ^c	0	36
BnNH ₂	P(O)(OEt) ₂	H ₂ O	20	24	92	36
	P(O)(OEt) ₂	H ₂ O	100	0.75	100 ^e	36
Bu ⁿ NH ₂	P(O)(OEt) ₂	H ₂ O	20	70	68	36
Циклам ^f	SO ₂ Ph	Pr ⁱ OH–H ₂ O	20	17	68	40
	S(O)Ph	Pr ⁱ OH–H ₂ O	65	24	75	40

^a Субстрат 1,4-(CH₂=CHSO₂)₂C₆F₄; ^b при избытке амина замещаются атомы фтора в бензольном кольце; ^c время реакции не указано; ^d выход не указан; смесь (46:54) моно- и бис-аддуктов; ^e по данным метода ЯМР ³¹P; ^f 1,4,8,11-тетраазадициклопентадекан.

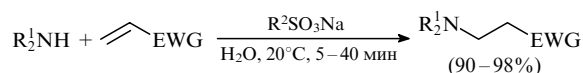
Поразительно, но аза-реакция Михаэля может протекать даже в замерзшей воде!⁴⁴ Так, взятые в избытке амины гладко присоединяются к производным акриламида **1** и **2** в разбавленных водных гомогенных растворах, замороженных до -20°C , образуя аддукты Михаэля с высоким выходом.



$\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{Me}_2\text{N}, \text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{Me})\text{N}, \text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$.

Столь же успешным оказалось присоединение первичных и вторичных алифатических аминов к нокатиацинам, содержащим дегидроаланиновый фрагмент.

Несмотря на очевидные преимущества, использование воды как растворителя имеет серьезные ограничения. Одним из них является низкая растворимость в ней многих органических соединений. Оригинальное решение проблемы удалось найти, когда реакцию стали проводить в присутствии поверхностно-активных веществ, способных образовывать мицеллы.^{45, 46} Впечатляющие результаты были получены при использовании додецилсульфата натрия: вторичные алифатические амины практически количественно присоединялись к метилвинилкетону при комнатной температуре за 5–15 мин.⁴⁶ Высокую каталитическую активность показали некоторые азотсодержащие сульфонаты, являющиеся продуктами присоединения аминов к винилсульфонату.⁴⁷ В присутствии такого катализатора (3 мол.%) алкилакрилаты, акрилонитрил и метилвинилкетон взаимодействуют с вторичными аминами, образуя аддукты Михаэля с выходом 90–95%.⁴⁸ Следует подчеркнуть, что в органических растворителях эти реакции протекают намного хуже.



$\text{EWG} = \text{Ac}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{CN}; \text{R}_2\text{N} = \text{Me}_2\text{N}, \text{Et}_2\text{N}, (\text{CH}_2)_5\text{N},$

$\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}; \text{R}^2 = n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}, \text{ } \langle \text{pyridine ring} \rangle \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{NH(CH}_2\text{)}_2\text{.}$

Другая причина обращения к органическим растворителям связана со способностью воды разлагать или дезактивировать некоторые реагенты и катализаторы аза-реакции Михаэля. Кандидаты на роль своеобразной «органической воды» были найдены среди гидроксилсодержащих растворителей. Недавно каталитический эффект был обнаружен у полиэтиленгликоля (ПЭГ-400)³⁴ (см. табл. 2, 3) и глицерина.⁴⁹ Использование и того, и другого в качестве растворителя привлекательно как с синтетической, так и с экономической точек зрения. Оба вещества являются недорогими продуктами многотоннажного производства, позволяют вводить в реакцию более гидрофобные реагенты и после извлечения целевого соединения могут быть использованы многократно.

Какие же экспериментальные условия благоприятствуют сопряженному присоединению алифатических аминов? Исходя из общепринятых представлений о механизме реакции, следует полагать, что для эффективного взаимодействия с высоконуклеофильными аминами достаточно активировать акцептор Михаэля. При выборе катализатора следует предусмотреть, чтобы, ускоряя реакцию Михаэля, он не инициировал побочные процессы, прежде всего полимеризацию исходного алкена.

Поскольку в «зеленой» химии вода рассматривается как идеальный растворитель, особое внимание уделялось созданию каталитических систем, работающих именно в водной среде.

Чаше всего поиски катализаторов сопряженного нуклеофильного присоединения алифатических аминов велись среди солей и комплексов переходных металлов. Наиболее эффективными оказались некоторые кислоты Льюиса — нитраты,⁵⁰ хлориды^{22, 31, 32, 41, 51–54} и трифлаты^{22, 41, 55–58} переходных и непереходных металлов, комплексы никеля⁵⁹ и меди,⁶⁰ а также система $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (цинковая пыль, активированная насыщенным раствором NH_4Cl).⁶¹ Как видно из табл. 4, различные алифатические амины образуют аддукты Михаэля с высоким выходом в присутствии 5–20 мол.% кислоты Льюиса. Так, катализируемое солями Cu^{2+} присоединение пиперидина или диэтиламина к этилакрилату, акрилонитрилу и метилвинилкетону в воде происходит количественно за 12–15 ч (см. табл. 4). Наивысшей каталитической активностью в воде, по-видимому, обладают производные лантанидов: уже 3 мол.% нитрата церия-аммония или хлорида самария достаточно, чтобы активировать реакцию циклических и ациклических аминов с терминальными алкенами, содержащими этоксикарбонильную или цианогруппу (см. табл. 4). Первичные и вторичные амины присоединяются к производным акриловой кислоты в присутствии RuCl_3 (0.5 мол.%) при нагревании в полиэтиленгликоле в течение 3–10 ч (см. табл. 4). Сообщение о катализе этих же реакций 0.2 мол.% LaCl_3 , по-видимому, следует признать ошибочным: скорее речь идет об использовании 10 мол.% этой соли (0.2 ммоль LaCl_3 на 2 ммоль каждого из исходных реагентов).⁵⁴ Подобная неточность обнаруживается и при сопоставлении обсуждения результатов с описанием эксперимента в работе⁵³.

В некоторых случаях в аза-реакцию Михаэля вступают не только терминальные, но и интернальные алкены; присоединение аминов гладко протекает в разных растворителях, но наиболее эффективно в водных растворах (см. табл. 4).

Помимо кислот Льюиса в литературе упоминаются и некоторые кислоты Брэнстеда, способные катализировать аза-реакцию Михаэля с участием алифатических аминов: полистиролсульфоновая,⁶³ фосфорновольфрамовая ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$),⁶⁴ борная.⁶⁵ Интересно, что соли последней (например, бура) не уступают по каталитической активности самой кислоте.⁶⁶

Несмотря на достоинства (универсальность, мягкие условия, отсутствие органических растворителей, высокие выходы аддуктов Михаэля), эти методы менее привлекательны из-за чрезмерной продолжительности реакции, токсичности катализатора и возможности его отравления аминами. К тому же реакции с участием первичных аминов не всегда протекают селективно и нередко приводят к смеси моно- и бис-аддуктов.

Вот почему в последнее время все более популярным становится использование солей переходных металлов на полимерной или минеральной подложке. Подобная моди-

Таблица 4. Сопряженное присоединение алифатических аминов, катализируемое кислотами Льюиса.

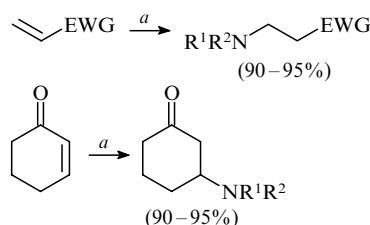
$ \begin{array}{c} \text{R}^3 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{EWG} \\ \text{A} \end{array} + \text{R}^1 \text{R}^2 \text{NH} \xrightarrow[\text{растворитель, } 20^\circ \text{C}]{\text{cat}} \begin{array}{c} \text{R}^1 \text{R}^2 \text{N} \\ \\ \text{R}^3 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{EWG} \\ \text{P} \end{array} $								
Катализатор (количество)	Акцептор Михаэля (A)		Донор Михаэля (D)	Соотно- шение A : D	Условия реакции		Выход продук- та (P), %	Ссыл- ки
	R ³	EWG			раствори- тель	вре- мя, ч		
InCl ₃ (20 мол.%)	H	CO ₂ Me, CN	BnNH ₂ , PhCH(Me)NH ₂ , Me ₂ NH, Pr ⁱ ₂ NH	1 : 1.2	H ₂ O	6–18	44–85 ^a	31
Bi(NO ₃) ₃ (10 мол.%)	H	Ac	пиперидин, S(CH ₂ CH ₂) ₂ NH,	1 : 1	CH ₂ Cl ₂ ,	12–15	64–79	50
	Me	Bz	Bn ₂ NH		Et ₂ O, MeOH, MeCN			
Bi(OTf) ₃ (2 мол.%)	H	CO ₂ Me	BnNH ₂ , CyNH ₂ , All ₂ NH, пирролидин, морфолин, пиперазин	2 : 1	MeCN	0.5–3	54–98 ^c	55
TiCl ₄ (10 мол.%)	Me	CO ₂ Et	BnNH ₂	1 : 1.5	CH ₂ Cl ₂	4.5	28 ^d	41
FeCl ₃ · 7 H ₂ O (10 мол.%)	H	CO ₂ Et, CN	BnNH ₂ , Bu ⁿ NH ₂ , Et ₂ NH	1 : 1.2	H ₂ O	15	67–100 ^e	32
Cu(OAc) ₂ (10 мол.%)	H	Ac, CO ₂ Et, CN	Et ₂ NH, пиперидин	1 : 1.2	H ₂ O	15	100	32
Cu(OAc) ₂ (5 мол.%)	H	Ac, CO ₂ Me, CO ₂ Et, CN	BnNH ₂ , Et ₂ NH, Pr ⁿ ₂ NH, Bu ⁿ ₂ NH, пиперидин	1 : 1.2	H ₂ O	12	74–100 ^e	22
	Me	CO ₂ Et						
CuCl ₂ , CuBr ₂ , Cu(ClO ₄) ₂ , Cu(OTf) ₂ , CuBr (5 мол.%)	H	CO ₂ Et	Пиперидин	1 : 1.2	H ₂ O	12	98–99	22
ZrCl ₄ (10 мол.%)	H	Ac, CO ₂ Me CO ₂ Et, CN	BnNH ₂ , Et ₂ NH, Pr ⁱ ₂ NH, пирролидин, пиперидин, морфолин, N-фенилпиперазин	1.2 : 1	CH ₂ Cl ₂	0.75–3	78–100 ^c	51
RuCl ₃ (0.5 мол.%)	H	CO ₂ Et, CN	Pr ⁱ NH ₂ , Bu ⁿ NH ₂ , BnNH ₂ , PhCH(Me)NH ₂ , Bu ⁿ ₂ NH, пиперидин, морфолин	1–1.5 : 1	ПЭГ-2000	3–10	90–100 ^{e,f}	62
RuCl ₃ · 3 H ₂ O (10 мол.%)	H	CO ₂ Et	Пиперидин	1 : 1.2	H ₂ O	12	78	52
CdCl ₂ (20 мол.%)	H	CO ₂ Et, CN	BnNH ₂ , BnCH ₂ NH ₂ , Pr ⁱ ₂ NH,	1.1 : 1	CH ₂ Cl ₂	2.5–4	84–93 ^e	53
	Ph	CO ₂ Me, NO ₂	пирролидин, морфолин, N-фенилпиперазин					
LaCl ₃ (0.2 мол.%) ^g	H	CO ₂ Et, CN	BnNH ₂ , BnCH ₂ NH ₂ , Pr ⁱ ₂ NH, пирролидин, морфолин, N-фенилпиперазин	1 : 1	CH ₂ Cl ₂	2–4	84–95 ^c	54
La(OTf) ₃ (10 мол.%)	Me	CO ₂ Et	BnNH ₂	1 : 1.5	CH ₂ Cl ₂	6	95 ^e	41
CAN ^h (3 мол.%)	H	CO ₂ Et, CN	BnNH ₂ , CyNH ₂ , Me ₂ NH, All ₂ NH, Pr ⁱ ₂ NH, Bn ₂ NH, пирролидин, пиперидин, морфолин, пиперазин, N-метил- и N-фенилпиперазин	1 : 1.2	H ₂ O	12	55–99	52
Sm(OTf) ₃ (10 мол.%)	H	Ac, CO ₂ Et	BnNH ₂ , BnCH ₂ NH ₂ ,	1 : 1	CH ₂ Cl ₂	1.5–3	85–96 ^e	56
	Ph	CN, C(O)NH ₂ Bz, NO ₂	PhCH(Me)NH ₂ , PhCH(Pr ⁿ)NH ₂ , Bn(Me)NH, Et ₂ NH, пирролидин, морфолин, N-фенилпиперазин, (4-Py)CH ₂ NHEt (Py — пиридил)					
	Me	CO ₂ Et	BnNH ₂	1 : 1.5	CH ₂ Cl ₂	6	95 ^e	41

Таблица 4 (окончание).

Катализатор (количество)	Акцептор Михаэля (A)		Донор Михаэля (D)	Соотно- шение A : D	Условия реакции		Выход продук- та (P), %	Ссыл- ки
	R ³	EWG			раствори- тель	вре- мя, ч		
SmCl ₃ · 6 H ₂ O (3 мол.%)	H	CO ₂ Et	Пиперидин	1 : 1.2	H ₂ O	12	72	52
Yb(OTf) ₃ (10 мол.%)	Me	CO ₂ Et	BnNH ₂ , пирролидин	1 : 1.5	ТГФ, EtOH, PhMe	6	92–97 ^e	41

^a С первичными аминами образуются смеси моно- и бис-аддуктов; ^b акцептор Михаэля — циклогекс-2-енон; ^c с первичными аминами образуются только бис-аддукты; ^d помимо аддукта Михаэля выделен бензиламид кротоновой кислоты (26%); ^e с первичными аминами образуются только моноаддукты; ^f реакция проводилась при 50°C; ^g возможно, ошибочные данные (см. текст); ^h CAN — нитрат церия-аммония (NH₄)₂[Ce(NO₃)₆].

фикация катализатора имеет несомненные преимущества. Во-первых, повышается каталитическая активность таких систем, и, как следствие, значительно сокращается время реакции и увеличивается ее селективность. Во-вторых, облегчается регенерирование катализатора, что позволяет использовать его неоднократно. Так, например, InCl₃, нанесенный на полианилин (PANI),⁶⁷ оказался более эффективным катализатором аза-реакции Михаэля (по сравнению с индивидуальным хлоридом индия).³¹ В его присутствии в реакцию с метилакрилатом вступают даже такие амины, как Pr₂NH и Bu₂NH, образуя аддукты Михаэля с выходом 92–95%. Первичные амины реагируют селективно: доля бис-аддукта в смеси не превышает 5%. Кроме того, акцепторами Михаэля являются не только терминальные алкены (эфиры и нитрилы), но и циклические еноны. Наконец, по окончании реакции катализатор легко удаляется простым фильтрованием и может быть вновь использован без потери активности.⁶⁷

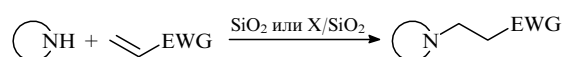


EWG = CO₂Me, CN; R¹R²N = BnNH, (CH₂)₅N, O(CH₂CH₂)₂N, Bu₂N, Pr₂N; a — R¹R²NH, InCl₃/PANI (10%), H₂O, 20°C, 10–30 мин.

Излюбленной химиками основой для пропитки стал силикагель. Следует заметить, что он сам способен катализировать присоединение аминов по Михаэлю. Обычно реакция протекает гладко как в растворителе,⁶⁸ так и без него.⁶⁹ В качестве акцепторов Михаэля использовались производные акриловой (эфиры, нитрилы, амиды) и метакриловой (эфиры) кислот. Донорами служили вторичные и первичные амины. Последние в зависимости от природы субстрата давали либо моно-, либо бис-аддукты. Амины, содержащие разветвленные или объемные заместители (Pr₂NH, Cy₂NH), вступали в реакцию, образуя продукты присоединения с хорошим выходом. После регенерации силикагель использовали вновь без заметного снижения его каталитической активности.

Дальнейшим развитием этого метода стал катализ силикагелем, пропитанным кислотой Льюиса или Брэнстеда.^{70–74} Например, нанесение AlCl₃ (см.⁷⁰) или HClO₄ (см.⁷¹) на SiO₂

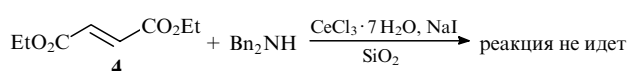
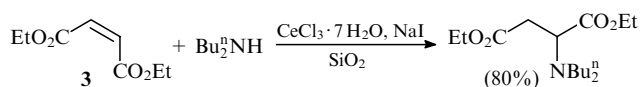
позволило получить высокоэффективные регенерируемые гетерогенные катализаторы. Сравнение их активности проведено на примере присоединения циклических аминов к активированным алкенам.



Амин	EWG	Выход продукта на разных катализаторах, %		
		SiO ₂ (см. ^a)	AlCl ₃ /SiO ₂ (см. ^b)	HClO ₄ /SiO ₂ (см. ^c)
(CH ₂) ₅ NH	CN	87	72.5	92
	CO ₂ R	—	100	95
	(R = Me, Et)	—	77.5	95
O(CH ₂ CH ₂) ₂ NH	CN	96	86	90
	CO ₂ R	—	100	92
	(R = Me, Et)	—	90	95
(CH ₂) ₄ NH	CN	—	—	90
	CO ₂ R	93	100	96
	(R = Me, Et)	—	—	—

^a Условия реакции: 40–50°C, 1 ч;⁶⁹ ^b условия реакции: 20°C, 2 ч;⁷⁰ ^c условия реакции: 20°C, 0.75 ч.⁷¹

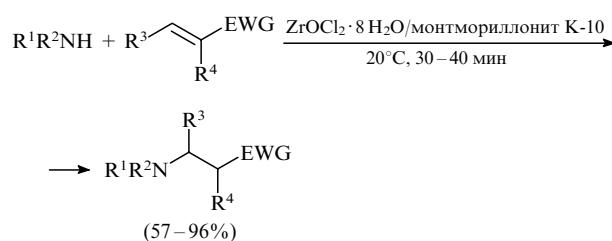
Смесь CeCl₃ · 7 H₂O и NaI, нанесенная на неорганическую подложку, оказалась хорошим катализатором аза-реакции Михаэля.^{73–76} Так, импрегнированный ею силикагель катализирует присоединение вторичных аминов к енонам и производным акриловой кислоты.^{73, 74} Однако для завершения реакции требуются длительный период времени (5–10 ч) и эквимолярное количество катализатора. К тому же реакция чрезвычайно чувствительна к стереохимии исходного алкена. Так, если продукт присоединения Bu₂NH к диэтилмалеату (**3**) образуется с высоким выходом, то диэтилфумарат (**4**) в тех же условиях не реагирует с Bn₂NH. Такой результат авторы



исследования объясняют протекающей на силикагеле ретро-реакцией Михаэля, доминирующей в данном случае над сопряженным присоединением.

Использование в качестве подложки нейтрального оксида алюминия позволило успешно вводить в реакцию акцепторы Михаэля, имеющие *E*-конфигурацию.⁷⁵ В отсутствие Al_2O_3 выходы целевых аддуктов заметно снижались из-за протекания побочных реакций.

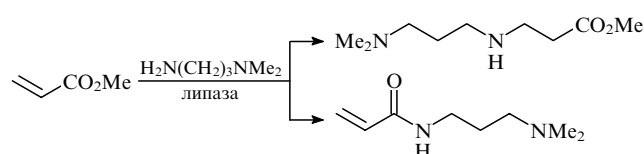
Уже давно в органических реакциях в качестве минеральной подложки используют алюмосиликаты — цеолиты и природные глины. Некоторые из них оказались достаточно эффективными гетерогенными катализаторами аза-реакции Михаэля.²⁶ Наибольшую популярность приобрел монтмориллонит К-10, обладающий превосходными адсорбционными и ионообменными свойствами. Было найдено, что еноны и производные α,β -ненасыщенных кислот легко присоединяют амины в присутствии $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, нанесенного на этот минерал.¹⁸ Лишь акролеин реагирует исключительно по формильной группе. Метод оказался эффективным как для производных с терминальной двойной связью, так и (что особенно важно) для β -метил- и β -фенилзамещенных гомологов. Во всех случаях реакция протекает в мягких условиях и завершается за несколько минут образованием аддуктов Михаэля с высоким выходом.



$\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{Bu}^n\text{NH}, \text{BnNH}, \text{CyNH}, \text{Et}_3\text{N}, (\text{CH}_2)_4\text{N}, (\text{CH}_2)_5\text{N}, \text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$; $\text{R}^3 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}$; $\text{R}^4 = \text{H}, \text{Me}$;
 $\text{EWG} = \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{CN}, \text{Ac}, \text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

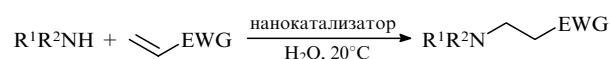
Различную каталитическую активность проявляют и другие простые вещества и композиты на минеральной или полимерной подложке: I_2 на оксиде алюминия,⁷⁷ $[\text{Ti}_4\text{H}_{11}(\text{PO}_4)_9] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ на оксиде титана,¹⁹ сульфатированный оксид циркония(IV),⁷⁸ $\text{Gd}(\text{OTf})_3$ на полимерной основе,⁷⁹ «сшитый» с полимером нитрат азафосфатрана,²⁷ полианилин и целлюлоза, импрегнированные CuI (см.⁸⁰) и Cu (см.⁸¹) соответственно, а также гетерогенные катализаторы на основе ионообменных смол,^{82–84} гидроксипатитов⁸⁵ и гидротальцитов.^{28, 86}

В аза-реакции Михаэля наряду с минеральными катализаторами используются и биокатализаторы, например липазы, характеризующиеся высокой активностью и устойчивостью в органических средах. В их присутствии присоединение первичных и вторичных аминов к акрилонитрилу^{35, 87} или метилакрилату^{88–90} протекает в 2–100 раз быстрее, чем в некаталитических условиях. Активность фермента не снижается при многократном использовании. Единственным осложнением при взаимодействии с метилакрилатом является аминолиз метоксикарбонильной группы. Соот-



ношение конкурирующих реакций зависит от экспериментальных условий и количества биокатализатора.

Интенсивное развитие нанотехнологий стимулировало использование наноразмерных катализаторов в органическом синтезе. Совсем недавно были опубликованы впечатляющие результаты исследований аза-реакции Михаэля, катализируемой наночастицами меди,³³ оксида меди(II) (см.⁹¹) или имеющими структуру ядро–оболочка монодисперсными наночастицами $\text{SiO}_2@\text{Cu}$,⁹² а также глутатионом, прикрепленным к нанопористой поверхности.^{93, 94} Пожалуй, нелегко было бы предложить другие каталитические системы, сравнимые с ними по эффективности активации сопряженного присоединения алифатических аминов к различным акцепторам Михаэля. Реакции с терминальными алкенами завершаются через 1–20 мин, а выходы аддуктов достигают 80–98%. Более того, использование воды в качестве растворителя позволяет легко регенерировать катализатор, активность которого остается неизменной на протяжении по меньшей мере пяти рабочих циклов.

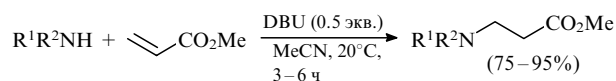


Амин	EWG	I		II		III	
		вре- мя, мин	вы- ход, %	вре- мя, мин	вы- ход, %	вре- мя, мин	вы- ход, %
Пиперидин	CO_2Me	5	90	30	92	420	50
	CO_2Me	—	—	—	—	1200	50
	CN	1	95	30	90	—	—
Морфолин	CO_2Me	5	90	—	—	—	—
	CN	4	98	30	90	1200	45
	Ac	20	80	—	—	1200	40
BnNH_2	CO_2Me	10	90 ^a	360	20	2880	70
	CN	5	90	30	85	—	—
	CN	10	90 ^a	—	—	—	—

Примечание. I — катализатор $\text{SiO}_2@\text{Cu}$, H_2O ;⁹² II — без катализатора, H_2O ;^{24, 31} III — без катализатора, MeCN .^{21, 27} ^a 2 экв. акцептора Михаэля; получен только бис-аддукт.

Примеры сопряженного присоединения алифатических аминов в присутствии основных катализаторов немногочисленны. Взятые в избытке, амины, как правило, легко вступают в аза-реакцию Михаэля и, казалось, не требуют какого-либо дополнительного основания. Однако появившиеся недавно сообщения^{95–97} побуждают с осторожностью относиться к этому утверждению. Так, акриламиды, имеющие донорный заместитель в α -положении, часто оказывались совершенно инертными акцепторами Михаэля. Только при наличии геминальной электроноакцепторной группы CF_3 амиды дегидроаминокислот присоединяли амины в присутствии основных катализаторов.⁹⁸ Высокая каталитическая активность была обнаружена у оксидов некоторых металлов^{99, 100} (в том числе с нанесенным на них фторидом калия),¹⁰¹ поливинилпиридина,¹⁰² модифицированного полиакриламида,¹⁰³ а также у некоторых органических оснований.³⁰ Например, различные амины гладко присоединяются к метилакрилату в присутствии 0.5 экв. 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU). Менее сильные основания Льюиса¹⁰⁴ катализируют реакцию в значительно меньшей степени. Логично предположить, что каталитическое дейст-

вие основных катализаторов связано с активацией донора Михаэля. Хотя, по мнению авторов работы³⁰, роль DBU в аза-реакции Михаэля трудно объяснить с позиций только основного катализа.



$R^1R^2N = \text{BnNH}, \text{BnMeN}, \text{Bn}_2\text{N}, (\text{CH}_2)_5\text{N}, \text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$.

Несмотря на эффективность рассмотренных методов, серьезным недостатком некоторых из них является использование токсичных растворителей (MeCN, CH_2Cl_2). Поэтому наряду с подбором катализатора проводился поиск подходящего растворителя. Более четверти века внимание химического сообщества привлекают ионные жидкости как высокотехнологичные растворители, отвечающие принципам «зеленой» химии: они нетоксичны, нелетучи и негорючи. Высокая сольватирующая способность и возможность регенерации делают их прекрасной альтернативой обычным органическим растворителям как в лабораторной практике, так и в промышленности. Более того, было установлено, что ионные жидкости выполняют иногда две функции, являясь одновременно и удобными растворителями, и эффективными катализаторами. Неудивительно, что химики пытаются проводить в них почти все известные процессы. Аза-реакция Михаэля не стала исключением. Оказалось, что ионные жидкости могут катализировать сопряженное присоединение аминов к активированному алкену. При этом его результативность зависит от природы катиона и аниона. В литературе приводятся примеры успешного применения в аза-реакции Михаэля алкилимидазолиевых,^{105, 106} полиалкиламмониевых¹⁰⁷ и гидроксиэтиламмониевых¹⁰⁸ ионных жидкостей. Недавно появились первые сообщения о хорошо зарекомендовавших себя основных ионных жидкостях, содержащих высокоосновный органический катион или гидроксид-анион.^{109–111} Эффект использования различных ионных жидкостей показан на примере присоединения пиперидина к метилакрилату при комнатной температуре. Для сравнения приведены результаты изучения той же реакции в органических растворителях (ТГФ, ДМСО).



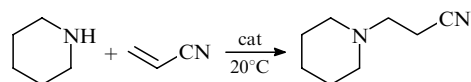
Растворитель	Время, мин	Выход, %	Ссылки
[bmim]OH	10	98	111
[emim]OH	10	94	111
[bdmim]OH	10	95	111
[H-DBU]OAc	90	92	110
[HO(CH ₂) ₂ NH ₃]HCO ₂	20	90 ^a	108
[bmim]PF ₆	10	55	111
[bmim]BF ₄	420	95 ^a	106
	10	60	111, 112
ТГФ	48 ч	15	111
ДМСО	48 ч	30	111

Примечание. bmim — 1-бутил-3-метилимидазолий, emim — 1-этил-3-метилимидазолий, bdmim — 1-бутил-2,3-диметилимидазолий, H-DBU — протонированный DBU. ^a Использовался этилакрилат.

К преимуществам ионных жидкостей следует отнести и легкость извлечения продукта реакции: чаще всего его выделяют экстракцией или перегонкой. В последнем случае использование органического растворителя полностью исключается даже на стадии препаративного выделения. Оставшаяся ионная жидкость может быть использована в реакции многократно.

Помимо перечисленных примеров были предприняты безуспешные попытки провести аза-реакцию Михаэля в функционализированных ионных жидкостях,^{112–115} в сочетании с микроволновым излучением^{116, 117} и ультразвуком.¹¹⁸

Использование неагрессивных для окружающей среды растворителей представляется идеальным (или близким к нему) способом проведения реакций. Несколько лет назад возникла идея и вовсе отказаться от растворителя при проведении аза-реакции Михаэля. Этот подход, привлекательный как с экономической, так и с экологической точек зрения, приобрел особую популярность в последнее десятилетие. Преимущества такого способа осуществления реакции наглядно видны на примере синтеза 3-пиперидинопропионитрила.

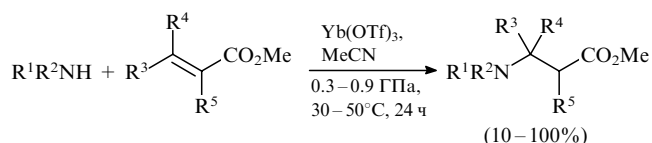


Катализатор (количество, мол. %)	Растворитель	Время, ч	Выход, %	Ссылки
$\text{Me}_2\text{S}^+ \text{Br}^-$ (5)	—	< 0.1	99	119
$\text{ZrClO}_4 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ /монтмориллонит ^a	—	0.25	94	18
SiCl_4 (2)	—	1–4	94	120
$\text{VO}(\text{OAc})_2$ (5)	—	0.7	88	121
LiClO_4 (100)	—	1	80	122
CAN (10)	ТГФ ^b	0.3	96	123
H_3BO_3 (10)	H_2O	1.5	95	65
Бура (10)	H_2O	2	90	66
β -Циклодекстрин (100)	H_2O	6	84	124
—	—	3	52 ^c	19

^a 0.75 г · моль⁻¹; ^b реакция проводилась при воздействии ультразвука; ^c указана конверсия.

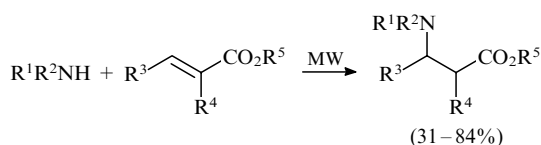
Действительно, отказ от использования растворителя в некоторых случаях позволил существенно сократить время реакции, уменьшить количество катализатора и повысить выход целевого продукта. При незначительных различиях на первый план выходят экономические и экологические характеристики, побуждающие чаще всего отдать предпочтение реакциям без растворителя. Исключение составляет лишь LiClO_4 . Использование эквимольных количеств взрывоопасного перхлората делает этот метод малоприменимым для широкого применения.

Принципиально новая стратегия проведения аза-реакции Михаэля была предложена Женнером.²⁹ Одновременное применение классического (кислота Льюиса) и неклассического (высокое давление) способов активации позволило осуществить присоединение разветвленных первичных и вторичных алифатических аминов к эфирам α, β -ненасыщенных кислот. Тем самым были получены β -аминоэфир, синтез которых традиционными методами затруднителен или даже невозможен.



$R^1R^2N = Pr^iNH, Bu^iNH, BnNH, Pr_2^iN, Pr^iMeN$;
 $R^3, R^4, R^5 = H, Me$.

Следует упомянуть еще об одном неклассическом способе активации аза-реакции Михаэля, а именно о микроволновом излучении (MW), названном¹²⁵ «бунзеновской горелкой XXI века». Ошеломляющие результаты применения микроволнового излучения при синтезе эфиров β-аминокислот впервые были получены группой химиков из МГУ.¹²⁶

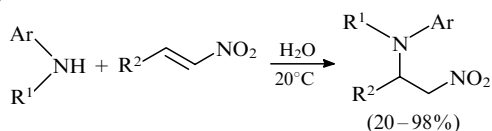


$R^1R^2N = BnNH, PhCH(Me)N, (CH_2)_5N, O(CH_2CH_2)_2N$;
 $R^3 = H, Me, Ph; R^4 = H, Me; R^5 = Me, Bu^i, Bu^s$.

Ярким примером является реакция морфолина с втор-бутилкротонатом. В отсутствие катализатора и растворителя она протекала в течение 5 сут, приводя к целевому аддукту с выходом 17%. Продолжительное взаимодействие (9 сут) реагентов в присутствии $Yb(OTf)_3$ позволило выделить аминозфир с выходом 60%. При микроволновом облучении реакция завершалась за 25 мин, а выход аддукта Михаэля составлял 72%. Аналогичный эффект микроволнового излучения при синтезе аминозэфиров был подтвержден недавно.¹²⁷ К сожалению, этот метод оказался малоэффективным, если акцептор Михаэля содержит какой-либо заместитель в α-положении¹²⁶ или разветвленный заместитель (PhCHMe) в β-положении к активирующей группе.¹²⁸ Напротив, сонохимическая активация позволила успешно ввести в реакцию ферроценилоны, содержащие β-арильный заместитель.¹²⁹

2. Ароматические амины

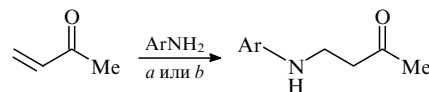
Примеры некаталитического сопряженного нуклеофильного присоединения ариламинов к электронодефицитным алкенам редки. Чтобы реакция была успешной, акцептор Михаэля должен содержать чрезвычайно активную двойную связь, например такую, как в энтентрикарбоксилатах,¹³⁰ нитроалкенах¹³¹ или енонах.⁴⁶ Действительно, высокореакционноспособные нитроалкены легко образуют аддукты Михаэля с ароматическими аминами.¹³¹ В реакцию вступают даже слабонуклеофильные (нитроанилин) и вторичные (*N*-метиланилин) амины, хотя выходы целевых соединений в этих случаях заметно ниже.



$Ar = Ph, 4-ClC_6H_4, 4-MeOC_6H_4, 4-O_2NC_6H_4; R^1 = H, Me$;
 $R^2 = Ph, 2-MeOC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 3-O_2NC_6H_4, 4-O_2NC_6H_4, 2$ -тиенил.

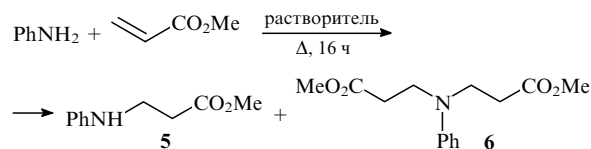
Подобно нитроалкенам метилвинилкетон тоже гладко взаимодействует с анилинами в чистой воде¹³² или в присутствии поверхностно-активных веществ.⁴⁶ При этом в обоих

случаях реакция останавливается на стадии образования моноаддукта даже при использовании трехкратного избытка енона.¹³²



a — ПАВ, H_2O , $20^\circ C$, 0.25–2 ч; $Ar = Ph, 2-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4$; выходы 85–92%;
 b — H_2O , $20^\circ C$, 2–6 ч; $Ar = Ph, 2-MeC_6H_4, 3-MeC_6H_4, 4-MeC_6H_4, 3-MeOC_6H_4, 4-MeOC_6H_4, 4-ClC_6H_4$; выходы 65–83%.

Следует отметить, что рассмотренные реакции проводились в водной среде. И это понятно: нуклеофильность ароматических аминов очень сильно зависит от природы растворителя, существенно возрастая в воде.¹³³ Однако даже в этих условиях с менее сильными акцепторами Михаэля (акрилатами) анилин оставался нереакционноспособным.²⁴ Нужен был другой растворитель (или соразработитель-катализатор), который активировал бы эту реакцию. И он был найден французскими химиками,¹³² показавшими, как можно не только активировать реакцию сопряженного присоединения ариламинов, но и управлять ее селективностью. Выяснив, что метилакрилат не реагирует с анилином при длительном нагревании в CH_2Cl_2 или $EtOH$, а в воде конверсия не превышает 15%, авторы провели реакцию, используя трехкратный избыток эфира в высокополярных протонных растворителях — трифторэтиловом и гексафторизопропиловом спиртах. Оказалось, что фторированные спирты благоприятствуют не только образованию моноаддукта **5**, но и его реакции с избытком эфира. В результате доля бис-аддукта **6** возрастает, достигая 96% в гексафторизопропиловом спирте. Аналогичные результаты получены и с метилвинилкетонам.



Растворитель Соотношение **5** : **6**

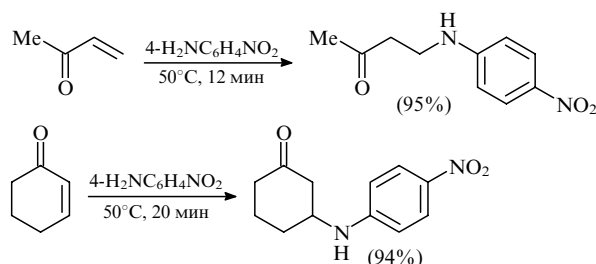
H_2O	100 : 0
CF_3CH_2OH	71 : 29
$(CF_3)_2CHOH$	4 : 96

По мнению авторов исследования, ключевым звеном механизма каталитического действия фторированного спирта является активация им акцептора Михаэля.

Как было сказано в разделе II.1, многие кислоты Льюиса и Брэнстеда изучены как потенциальные катализаторы аза-реакции Михаэля. Некоторые из них хемоселективно катализировали присоединение только алифатических аминов, другие обладали универсальным действием, активируя реакции различных акцепторов Михаэля и с алифатическими, и с ароматическими аминами.

Высокую каталитическую активность в реакциях сопряженного присоединения ароматических аминов к электронодефицитным алкенам проявили соли и комплексы переходных металлов — иодид самария,^{134–137} гексагидрат нитрата иттрия,¹³⁸ хлорид циркония,¹³⁹ октагидрат цирконилхлорида.¹⁴⁰ Как правило, взаимодействие анилинов с енонами и производными акриловой кислоты протекает медленно (от нескольких часов до нескольких суток) даже в присутствии

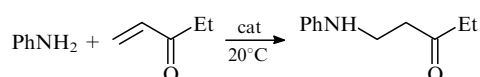
катализатора. Тем более впечатляющими оказались экспериментальные данные работы¹⁴⁰: первичные и вторичные ариламины легко (за 2–20 мин) и почти количественно присоединялись к циклическим и ациклическим енонам в присутствии 2 мол.% $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$. Этот катализатор заметно ускорял взаимодействие енонов и с таким слабым нуклеофилом, как *n*-нитроанилин: реакции с метилвинилкетонem и циклогексенонem завершались через 12 и 20 мин соответственно. Обычно этот амин редко удавалось ввести в реакцию даже с терминальными алкенами. Если же это все-таки происходило, продолжительность реакции составляла несколько часов (см, например,^{132, 141}).



Катализируемое RuCl_3 взаимодействие *n*-нитроанилина с циклогексенонem привело к целевому аддукту с выходом 87% после нагревания при 50°C в течение суток.⁶²

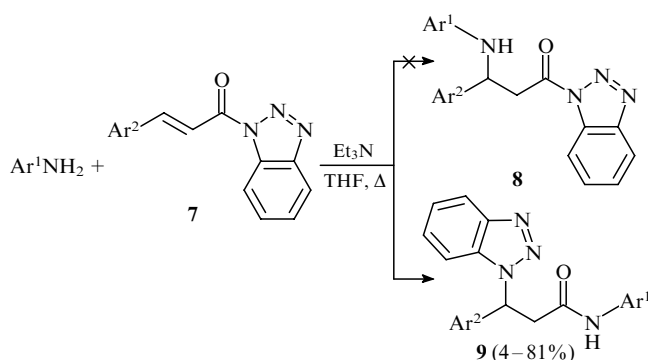
Комплексы меди¹⁴² и палладия^{143, 144} оказались эффективными катализаторами присоединения анилина к ненасыщенным кетонам, эфирам, нитрилам, в том числе α - или β -замещенным. Ледяная уксусная кислота использовалась в качестве растворителя в реакции ариламинов с различными акцепторами Михаэля при кипячении¹⁴⁵ или микроволновом облучении,¹⁴⁶ в том числе и в темплатном синтезе.¹⁴⁷ Однако во всех этих публикациях речь идет только о терминальных алкенах: попытка вовлечь в реакцию эфир коричной кислоты закончилась безуспешно.¹⁴⁶

В 2006 г. впервые в качестве катализатора сопряженного присоединения ароматических аминов была использована основная ионная жидкость [bmim]OH.¹⁴⁸ Аддукты анилина и его *para*-замещенных производных с циклическими и ациклическими енонами получались с хорошим выходом (67–98%), однако продолжительность реакции оказалась чрезмерно велика (8–24 ч). Исследования в этом направлении были продолжены, и вскоре высокая каталитическая активность была обнаружена у других ионных жидкостей (прежде всего, производных DBU),¹⁴⁹ и диспергированных в них наноразмерных частиц меди.¹⁵⁰



Катализатор	Время, мин	Выход, %	Ссылки
[H-DBU]O ₂ CCH(OH)Me	30	99	149
[H-DBU]OAc	40	96	149
[H-DBU]O ₂ CCF ₃	40	96	149
[bmim]OH	480	98	148
[bmim]BF ₄	40	55	149
DBU	40	43	149
—	40	37	149

Необычная реакция происходит между ароматическими аминами и α,β -ненасыщенными *N*-ацилбензотриазолами **7**: в качестве продукта был выделен не ожидаемый аддукт Михаэля **8**, а изомерный ему β -бензотриазоламид **9**.¹⁵¹



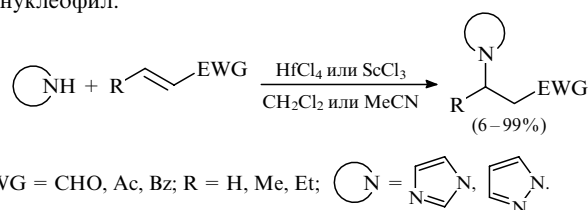
$\text{Ar}^1 = \text{Ph}, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 1\text{-нафтил}; \text{Ar}^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 2\text{-фурил}.$

Убедившись в том, что бензотриазол не способен в тех же условиях присоединяться к анилиду коричной кислоты, авторы заключили, что полученный амид **9** является результатом перегруппировки первоначально образующегося аддукта Михаэля **8**.

3. Ароматические азагетероциклы

Хорошо известно, что β -аминокетоны и производные β -аминокислот, содержащие ароматический N-гетероцикл, рассматриваются как потенциальные лекарственные препараты. Поэтому присоединение имидазолов, пиразолов, пирролов, триазолов и индолов к енонам и акрилатам привлекает особое внимание. Несмотря на то что все эти гетероциклы являются слабыми нуклеофилами, в определенных условиях они вступают в аза-реакцию Михаэля, образуя аддукты с высоким выходом.

Следует подчеркнуть, что в отсутствие катализатора ароматические азагетероциклы не реагируют даже с такими мощными акцепторами Михаэля, как еноны и еналы. Действие некоторых каталитических систем весьма избирательно и зависит от природы донора и акцептора Михаэля. Например, хлориды гафния и скандия эффективно катализируют присоединение имидазола и пиразола к еналям и енонам.¹⁵² В то же время имидазол не реагирует с метилвинилкетонem в присутствии любой из этих солей. В отличие от хлоридов трифлаты тех же металлов не проявили каталитической активности в реакциях с пиразолом. Пиррол в этих реакциях выступал как C-нуклеофил.



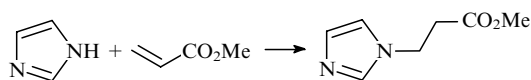
Как уже отмечалось, фторид калия, нанесенный на оксиды некоторых металлов, активирует присоединение али-

фатических аминов к акрилатам.¹⁰¹ Оказалось, что $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ способен катализировать присоединение к тем же субстратам и значительно менее нуклеофильных имидазола, пиразола и пиррола, причем последний проявлял себя как N-нуклеофил.¹⁵³ Выходы продуктов реакции достигали 42–98%, снижаясь, если в роли акцепторов Михаэля выступали еноны.

В качестве основных катализаторов использовались и некоторые глины, пропитанные солями Li^+ и Cs^+ (см.¹⁵⁴). Их эффективность возрастала при одновременном воздействии ультразвуком.

Некоторые алкалоиды^{155, 156} и ферменты^{157–159} оказались достаточно эффективными биокатализаторами сопряженного присоединения N-гетероциклов к алкилакрилатам и халконам. Присоединению имидазола и его производных к циклоалкенонам и к акрилатам благоприятствовало ультрафиолетовое¹⁶⁰ и микроволновое излучение.¹⁶¹

Как и в ряду алифатических и ароматических аминов, аза-реакция Михаэля с участием ароматических N-гетероциклов эффективно протекает в ионных жидкостях.^{162–164} Наилучшие результаты были достигнуты при использовании основных ионных жидкостей. Эффективность этого метода настолько высока, что в реакцию легко вступают имидазолы, содержащие в цикле сильную электроакцепторную группу. Например, взаимодействие 4-нитроимидазола с метилакрилатом в обычных органических растворителях (ТГФ, ДМСО) при комнатной температуре в течение 48 ч приводит к аддукту Михаэля с выходом всего 5%, тогда как в ионной жидкости [bmim]OH реакция завершается в течение часа, а выход целевого соединения достигает 95%.¹⁶² Преимущества [bmim]OH как катализатора и среды наглядно проявляются на примере сопряженного присоединения имидазола к метилакрилату.



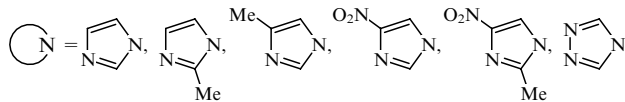
Катализатор	Условия реакции	Выход, %	Ссылки
[bmim]OH	25°C, 1 ч	92	162
[bmim]BF ₄	60°C, 6 ч	50	163
[bmim]BF ₄	Cu(acac) ₂ (2 мол. %), 60°C, 6 ч	90	163
[mipim]PF ₆	PhMe, Et ₃ N, MW (200°C), 2 мин	75	164
—	Et ₃ N, MW (200°C), 2 мин	0	164

mipim — 1-метил-3-изопропилимидазол.

Принимая во внимание очевидное структурное сходство N-метиимидазола с катионом алкилимидазолиевых ионных жидкостей, Лин с соавт.¹⁶⁵ предложил использовать его для катализа аза-реакции Михаэля. Идея оказалась удачной: в присутствии 5 мол. % этого катализатора 4-нитроимидазол количественно присоединялся к метилакрилату при нагревании в ДМСО в течение часа. В отсутствие катализатора выход целевого аддукта не превышал 4%. Столь же эффективно с алкилакрилатами и метилвинилкетонами реагировали 2- и 4-метиимидазолы и триазол. Реакции с α - или β -замещенными акрилатами протекали значительно труднее, и для их завершения требовалось 12 ч.

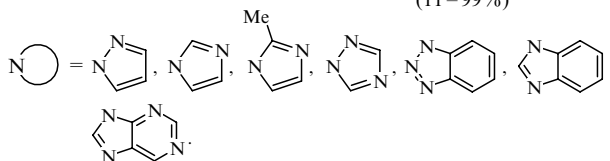
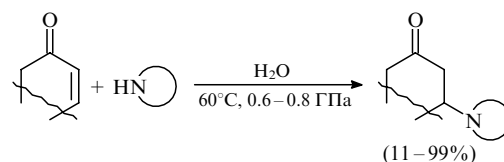


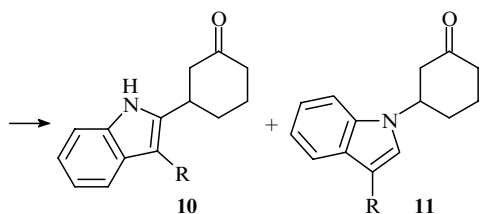
EWG = Ac, CO₂Me, CO₂Et, CO₂Buⁿ; R¹ = R² = H, Me;



Высокая каталитическая активность была обнаружена и у поли(N-винилимидазола).¹⁶⁶ Различные 1,2,4-триазолы легко (вода, 20–25°C, 2–48 ч) присоединяются к терминальным алкенам (метилвинилкетону, метилвинилсульфону, метилакрилату) и циклогексенону, образуя аза-аддукты Михаэля с высоким выходом.

Недавно был предложен новый оригинальный метод сопряженного присоединения ароматических азатетрациклов к енонам.¹⁶⁷ Реакция проводилась в воде в отсутствие катализатора при давлении 0.6–0.8 ГПа, температуре 60–80°C и завершалась за 20–40 ч. Менее реакционноспособные ациклические еноны вступали в реакцию в более жестких условиях, и для достижения приемлемого выхода аддуктов Михаэля требовался больший период времени.



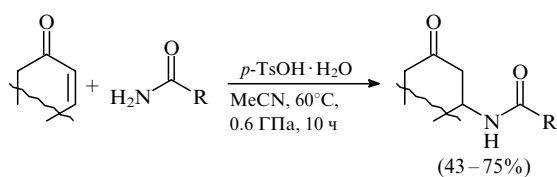


4. Амиды и карбаматы

Сопряженное присоединение амидов и карбаматов к енонам и акрилатам является кратчайшим путем к β -аминокарбонильным производным, содержащим защищенную аминогруппу. Поэтому аза-реакция Михаэля с участием слабых N-нуклеофилов, таких как амиды и карбаматы, оставалась в центре внимания в последнее десятилетие.

Для осуществления сопряженного присоединения амидов к различным акцепторам Михаэля использовались как традиционные, так и неклассические способы активации. Так, в присутствии краун-эфира и Bu^tOK вторичные формамиды присоединялись к нитроалкенам, образуя аддукты Михаэля с хорошим выходом.¹⁷⁴ Наибольшую каталитическую активность в реакции первичных ароматических амидов с алкил-акрилатами проявил Cs_2CO_3 . Реакция проводилась в присутствии Bu_4NBr без растворителя при микроволновом облучении.¹⁷⁴ Взаимодействие амидов бензойной, акриловой и коричной кислот с циклическими и ациклическими енонами катализировалось комплексами палладия.¹⁷⁵ Ацетамид в эту реакцию не вступал.

Гипербарический вариант проведения аза-реакции Михаэля с участием амидов был описан недавно Коцуки с соавт.¹⁷⁶ Развивая предложенную ранее Женнером методологию,²⁹ авторы показали, что алифатические и ароматические амиды присоединяются к α,β -ненасыщенным кетонам при давлении 0.6 ГПа в присутствии кислоты Брёнстеда. Следует подчеркнуть, что проведение реакции при высоком давлении является непременным условием ее успешного осуществления. К сожалению, несмотря на эффективность предложенного метода, круг акцепторов Михаэля ограничивается только енонами: эфиры акриловой и коричной кислот, а также акрилонитрил с бензамидом не реагируют.

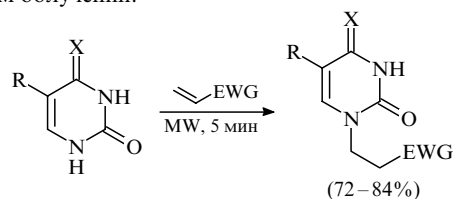


$\text{R} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, \text{Bn}, \text{Pr}^n, \text{Bu}^t$.

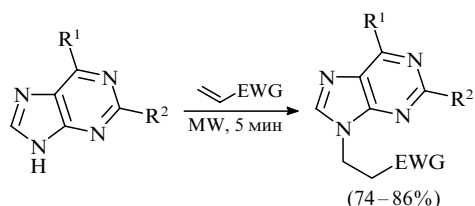
Чаще всего сопряженное присоединение амидов активируется основными катализаторами. Например, взаимодействие сульфамидов, сукцинимидов, фталимида и сахара с различными акцепторами Михаэля катализировалось карбонатами щелочных металлов (K_2CO_3 ,^{177–179} Cs_2CO_3 (см.^{180, 181})), оксидами металлов (ZnO ,^{182, 183} MgO ,¹⁸⁴ системой $\text{KF}-\text{Al}_2\text{O}_3$ (см.¹⁸⁵)), сильными минеральными (NaOH (см.¹⁸⁶)) и органическими (1,4-диазабисцикло[2.2.2]октаном^{187, 188}) основаниями. При этом наилучшие результаты были получены при проведении реакции без растворителя или в ионных жидкостях, а также при микроволновом облучении.

Пиримидиновые и пуриновые основания были успешно использованы в качестве доноров Михаэля в реакциях с

акрилатами и акрилонитрилом в присутствии основных катализаторов^{189, 190} или биокатализаторов.^{191, 192} Наиболее мягким и эффективным основанием оказался триэтиламин. Ациклические нуклеозиды получают быстро и с высоким выходом, если реакцию проводить в воде при микроволновом облучении.



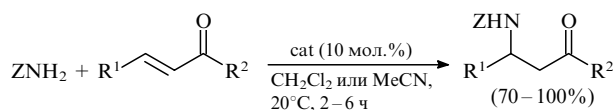
$\text{EWG} = \text{CN}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{CO}_2\text{Bu}^t$; $\text{X} = \text{O}, \text{S}$; $\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}, \text{I}$.



$\text{EWG} = \text{CN}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{CO}_2\text{Bu}^t$; $\text{R}^1 = \text{Cl}, \text{NH}_2, \text{NHBN}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{NH}_2$.

Дигидропиримидиноны региоселективно присоединяются к этилакрилатам и акрилонитрилу, образуя исключительно 3-замещенные производные.¹⁹³

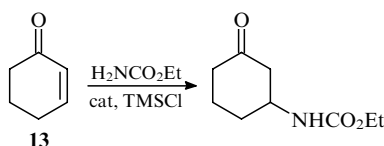
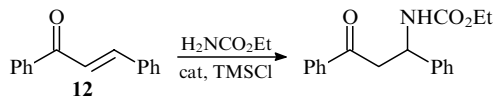
При решении проблемы инициирования аза-реакции Михаэля с участием карбаматов возникло немало трудностей. Многие катализаторы, обычно успешно активирующие сопряженное присоединение аминов, оказались неактивными или малоактивными в аналогичных реакциях с этими слабыми нуклеофилами. Например, вопреки ожиданию, галогениды и трифлаты меди, железа, индия и лантана не катализировали реакцию этил- и бензилкарбаматов с енонами.^{194, 195} Эти препятствия удалось успешно преодолеть, используя в качестве катализаторов сильные кислоты Брёнстеда и Льюиса, причем последние должны были содержать атом переходного металла пятого или шестого периода в высокой степени окисления. Так, если $\text{IrCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, ReCl_3 и PtCl_2 оказались плохими катализаторами реакции бензилкарбамата с енонами, то высшие хлориды этих же металлов ($\text{IrCl}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, ReCl_5 и $\text{PtCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) эффективно катализировали ее, приводя к аддуктам Михаэля с количественным (или близким к нему) выходом.¹⁹⁵ Сопряженное присоединение карбаматов протекало гладко в присутствии $\text{OsCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{AuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$,¹⁹⁵ $\text{VO}(\text{OTf})_2$,¹⁹⁶ ZrCl_4 ,^{195, 197} а также нанесенного на цеолит SnCl_4 .¹⁹⁸



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}$; $\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Ph}$; Z — бензилоксикарбонил.

Способность комплексов некоторых металлов катализировать аза-реакции Михаэля с участием слабых нуклеофилов связана с наличием в их структуре высокоэлектронодефицитного центра. Например, бензилкарбаматы легко присоединяются к енонам в присутствии 1–10 мол.% комплексов палладия и родия,^{199–201} меди^{201, 202} и серебра.²⁰¹

Эффективность кислоты Льюиса как катализатора сопряженного присоединения карбаматов значительно повышается при проведении реакции в присутствии Me_3SiCl (TMSCl).^{194, 203, 204} Это наглядно подтверждается на примере присоединения этилкарбамата к ациклическим (**12**) и циклическим (**13**) енонам.



Енон	Катализатор	Количество ТМССl, экв.	Растворитель	Время, ч	Выход, %	Ссылки
12	—	1	CH_2Cl_2	24	Следы	203
	FeCl_3	0	CH_2Cl_2	24	0	203
	FeCl_3	1.1	CH_2Cl_2	24	48	203
	$\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	0	CH_2Cl_2	12	0	194
	$\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	1.1	CH_2Cl_2	12	50	194
	InCl_3	0	PhMe	120	0	203
	InCl_3	1.1	PhMe	24	68	203
	$\text{RhCl}_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$	0	CH_2Cl_2	24	0	204
	$\text{RhCl}_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$	1.1	CH_2Cl_2	24	65	204
13	$\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	0.05	CH_2Cl_2	12	30	194
	$\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	1.1	CH_2Cl_2	12	89	194
	PPh_3	0	CH_2Cl_2	24	0	205
	PPh_3	1.1	CH_2Cl_2	15	95	205
	PBu_3^n	0	CH_2Cl_2	24	0	205
	PBu_3^n	1.1	CH_2Cl_2	15	100	205

При обсуждении механизма катализируемой PBu_3^n реакции авторы предполагают, что первоначально к акцептору Михаэля присоединяется фосфин как мягкий нуклеофил. Последующее взаимодействие образовавшегося силилированного еноля с карбаматом и элиминирование группы Me_3Si приводит к соответствующему аминокетону.²⁰⁵ Роль TMSCl в этих реакциях еще полностью не ясна. Учитывая, что в отсутствие солей переходных металлов реакция практически не идет, разумно предположить, что она не сводится только к активации карбонильной группы енона. По мнению авторов работы²⁰³, синергизм компонентов катализатора приводит к активации и донора, и акцептора Михаэля.

Изучая механизм сопряженного присоединения слабых нуклеофилов, Спенсер с сотр.²⁰⁶ заметил, что каталитическая активность солей переходных металлов в этих реакциях очень хорошо коррелирует с их склонностью к гидролизу в органических растворителях. Эти наблюдения привели авторов к неожиданному, на первый взгляд, выводу: не кислота Льюиса, а протон катализирует аза-реакции Михаэля с участием слабых нуклеофилов. Для доказательства этого заключения были изучены реакции бензилкарбамата с ациклическим еноном в присутствии одновременно кислоты Льюиса (хлоридов рения, родия, платины, золота и трифлатов меди, индия, железа, а также нитрата висмута) и основания Льюиса (2,6-ди-*трет*-бутилпиридина). Последнее, как известно,

может присоединять протон, но не способно координировать ион металла. Отсутствие реакции во всех этих случаях однозначно указывало на роль протона как катализатора аза-реакций Михаэля, протекающих с карбаматами в присутствии кислот Льюиса.

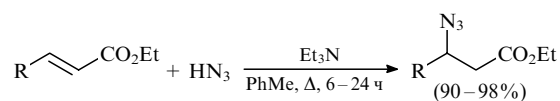
Действительно, карбаматы успешно присоединяются к енонам в присутствии сильных кислот Брэнстеда,²⁰⁷ в том числе нанесенных на полимер.²⁰⁸ Наиболее эффективными оказались бис(трифторметансульфон)имид, тетрафторборная и трифторметансульфоновая кислоты. В присутствии 10 мол.% одной из них бензилкарбамат гладко за 10 мин присоединяется к енонам, образуя аддукт Михаэля с высоким выходом (86–98%). В то же время некоторые карбоновые кислоты ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, AcOH),²⁰⁷ HCl ,²⁰⁷ H_3BO_3 (см.⁶⁶) каталитического действия не проявляли.

Универсальная каталитическая активность в гетеро-реакциях Михаэля была обнаружена у $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, способного одинаково эффективно активировать сопряженное присоединение алифатических аминов,¹⁰¹ ароматических азагетероциклов^{153, 168} и амидов.¹⁸⁵ Оказалось, что в присутствии этого катализатора к эфирам, амидам и нитрилам акриловой кислоты удивительно легко присоединяется и оксазолидинон.¹⁵³ Реакции протекали при комнатной температуре в течение 20–24 ч, а выходы аддуктов Михаэля достигали 92–97%. К сожалению, активность катализатора при многократном использовании постепенно снижалась.

Наконец, некоторые аммониевые соли катализируют реакцию циклических и ациклических енонов, а также алкилакрилатов и кротонов с карбаматами и оксазолидиноном в органических растворителях^{209, 210} и в условиях межфазного катализа.²¹¹ Сообщается также о катализируемом оксидами металлов присоединении этил(нозилокси)карбамата ($\text{NsONHCO}_2\text{Et}$, $\text{Ns} = o\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2$) к метилакрилату, содержащему геминальную группу CF_3 .²¹²

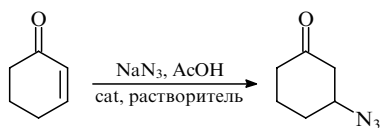
5. Другие нуклеофилы

Первые сообщения о присоединении азидоводорода к сопряженным системам появились около ста лет назад. Однако до недавнего времени методы получения β -азидокарбонильных соединений оставались малоэффективными. Проблема синтеза этих производных была успешно решена при проведении реакции в присутствии основания Льюиса (Et_3N или пиридина).²¹³



$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Bn}, \text{BnOCH}_2$.

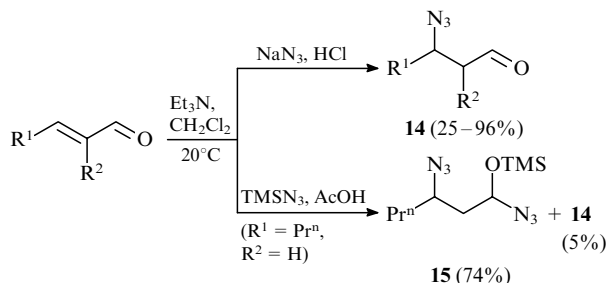
Впоследствии высокотоксичную и взрывоопасную кислоту HN_3 было предложено генерировать *in situ* из триметилсилилазида^{214–216} или азида натрия.^{217–219} Например, при обработке NaN_3 эквимолярным количеством уксусной или соляной кислоты выделялся HN_3 , который затем реагировал с еналями, циклическими и ациклическими енонами, производными α, β -ненасыщенных карбоновых кислот, образуя аддукты Михаэля, как правило, с хорошим выходом. Реакции протекали легко в присутствии основания Льюиса при комнатной температуре в воде,²¹⁷ органическом растворителе²¹⁸ или ионной жидкости.²¹⁹ Эффективность предложенного метода хорошо видна на примере синтеза 3-азидоциклогексанона.



Катализатор	Растворитель	Время, ч	Выход, %	Ссылки
—	H ₂ O	24	60	217
—	[bmim]BF ₄	20	90	219
—	[bmim]PF ₆	20	89	219
Et ₃ N	H ₂ O	24	93	217
	CH ₂ Cl ₂	24	35	217
	CH ₂ Cl ₂	18	93	218 ^a
	[bmim]PF ₆	20	92	219
Пиридин	H ₂ O	24	92	217
	[bmim]BF ₄	20	90	219
	[bmim]PF ₆	20	95	219
<i>N</i> -Метилимидазол	H ₂ O	24	92	217
	[bmim]BF ₄	20	13	219
	[bmim]PF ₆	20	79	219
PBu ₃ ⁿ	H ₂ O	24	94	217
	CH ₂ Cl ₂	24	85	217

^a В данном случае для получения HN₃ использовалась концентрированная HCl.

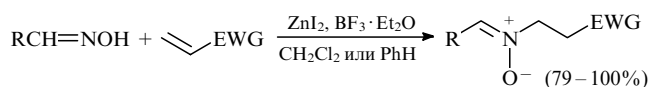
В отличие от енонов α,β-ненасыщенные альдегиды превращались в соответствующие азидаальдегиды **14** только при использовании в качестве источника HN₃ азида натрия: триметилсилилазид в этих же условиях образовывал преимущественно продукт 1,2-присоединения **15**.²¹⁸ Среди оснований Льюиса наиболее эффективными катализаторами были *N*-метилимидазол, Et₃N и DBU.



R² = H: R¹ = Me, Prⁿ, Prⁱ, Cy, Ph, BnOCH₂, BzOCH₂, BzO(CH₂)₅; R¹ = H, R² = Me.

Гидразин, а также гидразоны, имеющие хотя бы одну свободную аминогруппу, вступают в аза-реакцию Михаэля с различными активированными алкенами. Если электрофильность β-углеродного атома последних достаточно высока (как, например, в нитроалкенах²²⁰ или алкилиденмалонатах²²¹), присоединение протекает легко и без катализатора. В остальных случаях реакция катализируется основаниями.^{222, 223}

Являясь бидентатными нуклеофилами, оксимы в зависимости от условий вступают в оксо- или аза-реакции Михаэля: первая протекает в присутствии оснований,²²⁴ вторая катализируется кислотами.^{225, 226} Так, катализируемое смесью кислот Льюиса ZnI₂ и BF₃·Et₂O присоединение альдоксимов к различным акцепторам Михаэля приводит к *N*-алкилнитронам.²²⁵ Продукты *N*-алкилирования оксимов образуются с хорошим выходом в бензоле при комнатной температуре или при кипячении в CH₂Cl₂ в зависимости от активности исходного алкена.

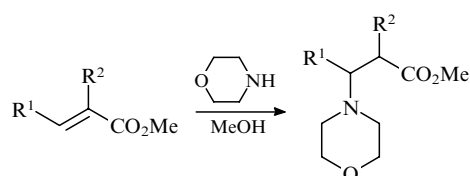


R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, *n*-C₇H₁₅, Buⁱ, (*E*)-PhCH=CH, (*E*)-MeCH=CH, 2-тиенил, 2-фурил; EWG = H, Me, OMe, 2-оксо-3-оксазолидинил.

III. Проблема создания четвертичного азауглеродного центра

В большинстве рассмотренных в предыдущих разделах аза-реакций Михаэля участвовали либо терминальные, либо β-монозамещенные алкены. Нуклеофильное сопряженное присоединение к их β,β-дизамещенным аналогам остается одной из серьезных проблем органического синтеза. Попытки найти способы получения β-аминокарбонильных соединений, имеющих четвертичный азауглеродный центр (т.е. четвертичный атом углерода, связанный с атомом азота), предпринимались неоднократно. В литературе встречаются лишь единичные сообщения о более или менее успешном каталитическом присоединении имидазола,¹⁶⁷ карбаматов^{195, 197, 202} и азидов^{208, 215, 217} к енонам — высокореакционноспособным акцепторам Михаэля. До недавнего времени не было известно ни одного примера присоединения вторичных аминов к β,β-дизамещенным производным акриловой кислоты. Казалось, что основанная на аза-реакции Михаэля методология создания связи C—N натолкнулась на непреодолимые препятствия.

Но решение проблемы было найдено. В ставшей уже классической работе Д'Анжело и Маддалуно²²⁷ показали, что многие реакции сопряженного присоединения первичных аминов к кротоатам, которые с трудом осуществлялись при использовании традиционных методов активации, легко протекали при высоком давлении (0.5–1.5 ГПа). Впоследствии автором данного обзора с соавт.²²⁸ было найдено, что в этих условиях в реакцию вступают и вторичные амины.

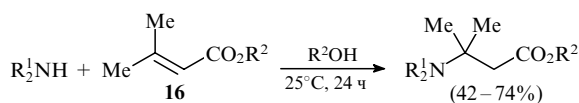


R ¹	R ²	Условия	Выход, %
Me	H	1·10 ⁻⁴ ГПа, Δ, 24 ч	82
Me	H	1.2 ГПа, 25°C, 6 ч	91
Ph	H	1·10 ⁻⁴ ГПа, Δ, 24 ч	0
Ph	H	1.1 ГПа, 25°C, 24 ч	62 ^a
Et	Me	1.6 ГПа, 25°C, 24 ч	70

^a Вернулось 27% исходного эфира.

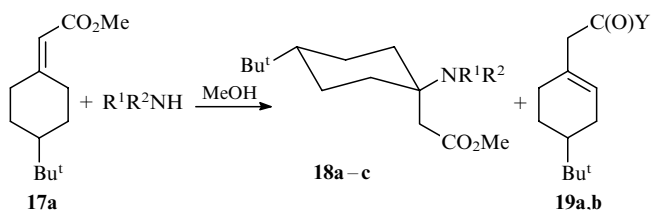
Воодушевленные этим открытием, мы попытались ввести в аза-реакцию Михаэля и β,β-дизамещенные акрилаты **16**. Оказалось, что циклические (пиперидин, морфолин) и ациклические (диметил- и диэтиламин, *N,N,N'*-триметилендиамин) амины реагируют с алкил-β,β-диметилакрилатами **16**, образуя эфиры β-аминокислот с хорошим выходом. Лишь при взаимодействии диэтиламина с метил-β,β-диметилакрилатом доминирующей становится конкурирующая окса-реакция Михаэля с участием используемого в

качестве растворителя метанола; в этом случае аза-аддукт Михаэля получается в следовых количествах.

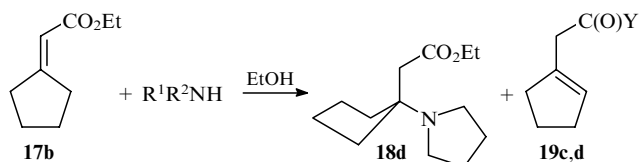


$R^1_2N = \text{Me}_2N, \text{Et}_2N, (\text{CH}_2)_5N, \text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2N, \text{Me}_2N(\text{CH}_2)_2\text{NMe};$
 $R^2 = \text{Me, Et}.$

Аналогичные результаты были получены с алкил(циклоалкилиден)ацетатами **17a,b**; выходы и соотношение продуктов **18** и **19** существенно зависели от условий проведения процесса.^{228, 229} Например, при высоком давлении эфир **17a** почти количественно превращался в аддукт Михаэля **18c** с морфолином, тогда как при термической активации оставался инертным. Присоединение проходило стереоселективно: аминный фрагмент занимал в цикле экваториальное положение. Взаимодействие более нуклеофильных пиперидина, пирролидина и бензиламина с теми же акцепторами Михаэля осложнялось реакциями амидирования и изомеризации, приводящими к продуктам **19a–d**. Диэтиламин в этих процессах выступал исключительно катализатором окса-реакции Михаэля: в его отсутствие исходный эфир **17b** со спиртом не реагировал.



$R^1R^2N = \text{BnNH (a)}, (\text{CH}_2)_5N \text{ (b)}, \text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2N \text{ (c)};$
 $Y = \text{NHBn (a)}, \text{OMe (b)}.$



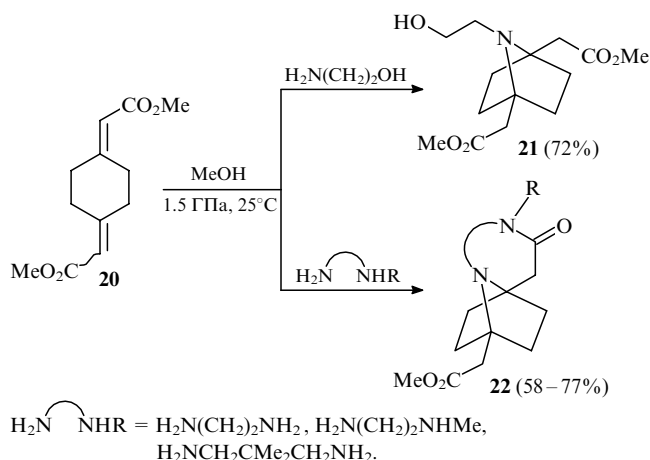
$R^1R^2N = (\text{CH}_2)_4N, \text{Et}_2N; Y = \text{OEt (c)}, \text{N}(\text{CH}_2)_4 \text{ (d)}.$

Исходный эфир	R^1R^2N	Давление, ГПа	$T, ^\circ\text{C}$	Продукт (выход, %)
17a	NHBn	1.5	25	18a (42) + 19a (5)
	$\text{N}(\text{CH}_2)_5$	1.4	25	18b (17) + 19b (65)
	$\text{N}(\text{CH}_2)_5$	$1 \cdot 10^{-4}$	См. ^a	19b (33) ^b
	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$	1.4	25	18c (98)
	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$	$1 \cdot 10^{-4}$	См. ^a	См. ^c
17b	NEt_2	1.4	25	19c (44) ^b
	NEt_2	$1 \cdot 10^{-4}$	См. ^a	См. ^c
	$\text{N}(\text{CH}_2)_5$	1.4	25	18d (38) + 19d (37)

^a Реакцию проводили при кипячении; ^b вернулось большое количество исходного эфира; ^c реакция не идет.

Реакции бинуклеофилов, например диаминов, с теми же субстратами завершались образованием лактамов (спиролактамов). Одновременное вовлечение в реакцию бинуклеофила и биелектрофила открывало путь к сложным полициклическим структурам. Действительно, диамины и

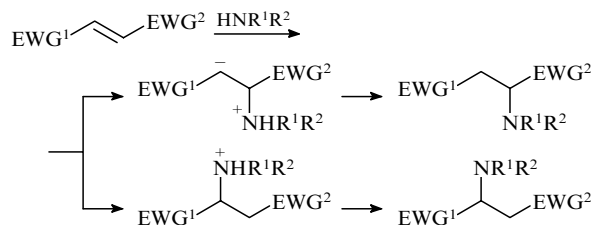
аминоспирты, содержащие первичную аминогруппу, вступали в реакцию с диэфиром **20** при высоком давлении, давая производные азанорборнена **21** и **22** с хорошим выходом,²²⁹ причем каскадная сборка би- или трициклических структур представляла собой одnoreакторный процесс.



Таким образом, гипербарический некаталитический метод проведения аза-реакции Михаэля существенно расширил границы ее применимости, позволив вовлекать в нее и β, β -дизамещенные активированные алкены. Теоретические основы применения высокого давления для осуществления аза-реакции Михаэля были разработаны Женнером.²³⁰

IV. Региоселективность аза-реакции Михаэля

Сопряженное присоединение N-нуклеофилов к алкенам, содержащим одну активирующую группу, протекает региоселективно и приводит к β -аминопроизводным. Однако направление нуклеофильной атаки может измениться, если в вицинальном положении к первому находится второй акцепторный заместитель.[‡] В этом случае результат реакции зависит от электроноакцепторной способности обеих функциональных групп. Появившиеся в связи с этим в некоторых работах^{231, 232} предложения разделять сопряженное присоединение к таким алкенам на михаэлевское и анти-михаэлевское, на взгляд автора, не всегда обоснованны. Очевидно, что региоселективность присоединения определяется относительной устойчивостью возникающего на первой стадии цвиттер-иона. Следовательно, преимущественно образуется аддукт, аминный фрагмент которого находится в β -положении к группе, наиболее эффективно стабилизирующей отрицательный заряд на соседнем атоме углерода.

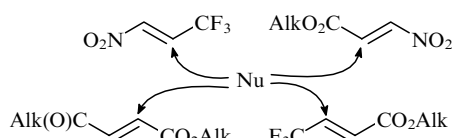


Как известно, количественная оценка электроноакцепторной способности различных функциональных групп затруднительна из-за необходимости одновременного учета

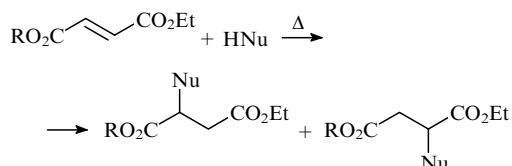
[‡] В англоязычной литературе подобные алкены называют pull-pull alkenes.

индуктивного, мезомерного и стерического эффектов. Сообщалось, что региоселективность присоединения может быть предсказана на основе констант Гаммета различных заместителей. Однако имеющиеся в литературе экспериментальные данные о селективности присоединения разных нуклеофилов к алкенам с двумя вицинальными электроноакцепторными заместителями вынуждают расположить группы в последовательности, которая с константами Гаммета не коррелирует: $\text{NO}_2 > \text{C}(\text{O})\text{Alk} > \text{CO}_2\text{Alk} > \text{CF}_3$.

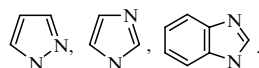
Например, присоединение различных N-нуклеофилов к нитроалкенам, содержащим в β -положении алкоксикарбонильную группу, всегда приводит к α -аминоэфирам.^{233–236} Напротив, β -аминокарбонильные соединения получают при взаимодействии аминов с β -трифторметилакрлатами.²³⁷ Алкены, содержащие вицинальные алкоксикарбонильную и карбонильную (формильную) группы, селективно присоединяют первичные амины, ароматические азатетрациклы или NaN_3 , образуя α -амино(азидо)эфиры.^{218, 238–241} Наконец, нуклеофильная атака на трифторметилзамещенные нитроалкены направляется на соседний с группой CF_3 атом углерода.^{242, 243}



Региоселективность присоединения азолов и первичных аминов к несимметричным эфирам fumarовой кислоты тоже невозможно объяснить только электронными эффектами заместителей.²⁴⁴ Во всех случаях нуклеофильная атака направлена предпочтительно на атом углерода, связанный с наиболее объемной алкоксикарбонильной группой. Так, взаимодействие пиразола с *n*-бутилэтилфумаратом приводит к эквимолярной смеси региоизомеров, тогда как селективность присоединения того же азола к *tert*-бутилэтилфумарату достигает 80%.



$\text{R} = \text{Bu}^n, \text{Cy}, \text{Bu}^t; \text{Nu} = \text{Bu}^n\text{NH}, \text{Bu}^n\text{NH}, \text{CyNH},$

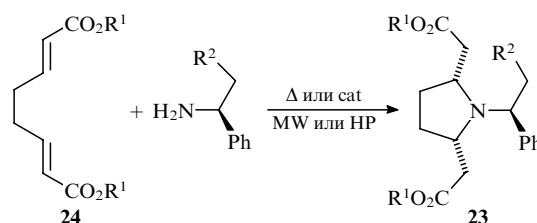


Совокупность этих данных показывает, что предсказание региоселективности присоединения к несимметричным алкенам с двумя вицинальными EWG-группами еще в значительной степени основано на интуиции и необходимо дальнейшее исследование влияния различных факторов (природы активирующих групп, растворителя, катализатора, условий реакции) на предпочтительное направление нуклеофильной атаки.

V. Домино-превращения, включающие аза-реакцию Михаэля

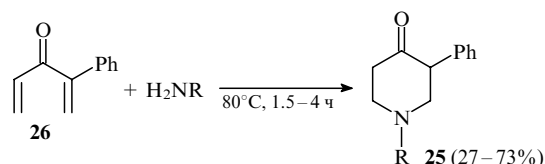
В последние десятилетия интенсивно развивается методология домино-реакций, позволяющая минимизировать число синтетических операций, снизить количество отходов и ускорить продвижение к целевым объектам.²⁴⁵ Нередко каскад превращений инициируется аза-реакцией Михаэля.²⁴⁶ В этом ряду особое место занимают работы, посвященные синтезу гетероциклов. Для обозначения превращений такого типа используется акроним аза-MIRC (aza-Michael Initiated Ring Closure). Поскольку детальное их рассмотрение неоправданно увеличило бы объем статьи, приведем для иллюстрации лишь несколько примеров.

Тандем меж- и внутримолекулярной аза-реакций Михаэля нередко является ключевым при многостадийных синтезах биологически активных веществ и аналогов природных соединений. Так, 2,5-дизамещенные пирролидины **23**, являющиеся структурным фрагментом широко распространенных алкалоидов, были получены с высокими выходами и стереоселективностью при взаимодействии первичных аминов с бис- α,β -ненасыщенными эфирами **24**.²⁴⁷ Реакция протекает как при использовании традиционных (нагревание, катализатор), так и неклассических (микроволновое излучение, высокое давление) способов активации. Наилучшие результаты были достигнуты при проведении реакции в гипербарических (HP) условиях.



$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Bu}^t, \text{Bn}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{OH}.$

Синтез пиперидинов **25** был успешно осуществлен двумя последовательными аза-реакциями Михаэля с участием диалкилкетонов и первичных аминов.^{248, 249} Например, однореакторная аза-MIRC-реакция дивинилкетона **26** с алифатическими и ароматическими аминами приводит к целевым гетероциклам **25** с хорошим выходом.²⁴⁸ Используя водный раствор аммиака, авторы получили N-незамещенный пиперидин **25** ($\text{R} = \text{H}$). Карбаматы в эту реакцию не вступали.

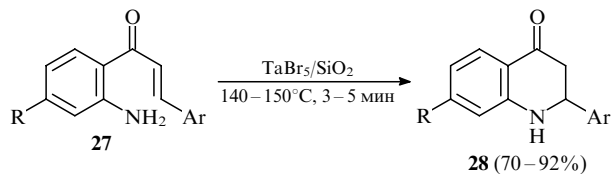


$\text{R} = \text{H}, \text{Al}, \text{Bn}, \text{PhCH}(\text{Me}), \text{Ph}.$

Как видно, способы проведения меж- и внутримолекулярной реакции имеют много общего: оба процесса могут катализироваться кислотами или основаниями. Тип катализатора определяется природой N-центра.

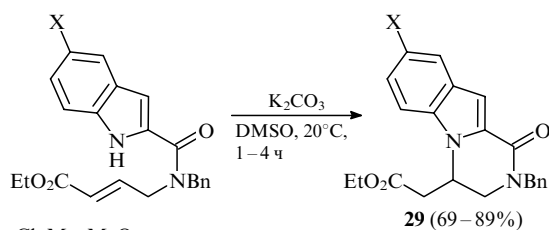
Например, формирование дигидрохинолинового ядра происходит при нагревании 2'-аминохалконов **27** в присут-

ствии кислоты Льюиса, нанесенной на силикагель.²⁵⁰ Реакция протекает быстро без растворителя, приводя к целевым гетероциклам **28** с высоким выходом. На чистом силикагеле в отсутствие TaBr₅ производные дигидрохинолинона получить не удалось, хотя в растворе в присутствии этого катализатора они образуются, но их выход не превышает 30–40% даже после продолжительного (3 ч) нагревания.



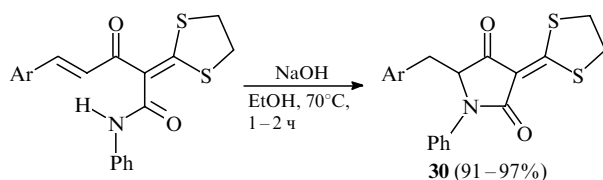
R = H, Br; Ar = Ph, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 2,6-Cl₂C₆H₃, 2,6-(MeO)₂C₆H₃.

Удобный способ синтеза полициклических гетероароматических соединений **29**, основанный на внутримолекулярном 1,4-присоединении слабонуклеофильного азотсодержащего фрагмента к двойной связи, активированной этоксикарбонильной группой, предложен в работе²⁵¹. Как и в межмолекулярном варианте подобных реакций, наилучшие результаты были достигнуты при использовании в качестве катализатора органических или минеральных оснований.



X = Cl, Me, MeO.

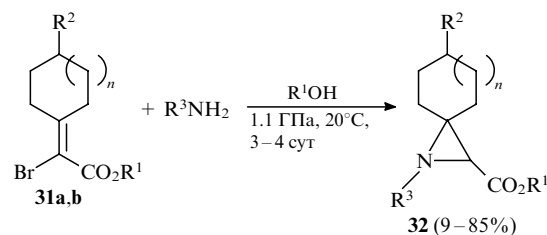
Наконец, заслуживает внимания необычная внутримолекулярная циклизация, протекающая как анти-михаэлевское присоединение (в данном случае это верное использование термина), в которой амид-анион региоселективно атакует α-углеродный атом енонового фрагмента.²⁵² Она протекает в основных условиях (EtONa в этаноле) и завершается образованием производных тетраминовой кислоты **30** с высоким выходом. Продукт 1,4-присоединения не был обнаружен даже в следовых количествах. Причину такой региоселективности реакции авторы видят в особенностях стереоэлектронного строения амид-аниона, двойная связь которого слабо поляризована, а также в большей энергетической устойчивости пятичленного гетероцикла по сравнению с изомерным ему аддуктом Михаэля.



Ar = 2-O₂NC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 3-Py.

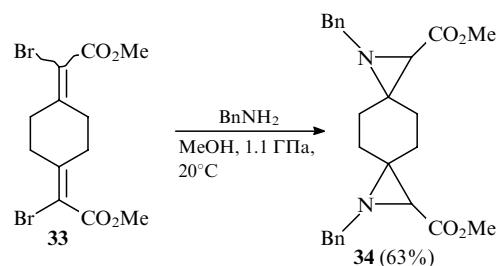
Еще одним каскадным процессом, часто используемым в органическом синтезе, является последовательность сопряженное присоединение–нуклеофильное замещение. Естественно, чтобы этот тандем был эффективным, образовавшийся первоначально аддукт Михаэля должен содержать хорошую уходящую группу. Такой подход лежит

в основе синтеза капто-дативных § карбонилсодержащих аминокислот,^{253,254} разнообразных полициклических соединений, в том числе спирогетероциклов. Например, бициклические α-кетозазиридины были получены в мягких условиях из 2-бромциклопентенона и первичных алифатических аминов.²⁵⁵ Алкил-2-бром(циклоалкилиден)ацетаты **31a,b** реагируют с первичными аминами при высоком давлении, приводя к спироазиридинам **32**.^{256,257} Выходы азиридинкарбоксилатов в большинстве случаев умеренные или высокие, а стереоселективность реакции достигает 90%, причем нуклеофильная атака в экваториальное положение цикла более предпочтительна.

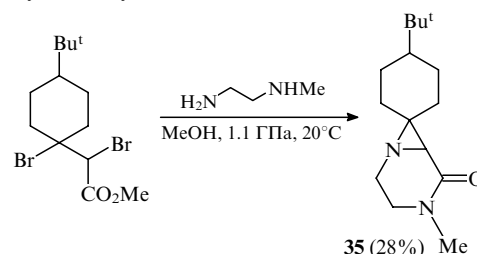


R¹ = Et, R² = H, n = 0 (**a**); R¹ = Me, R² = Bu^t, n = 1 (**b**); R³ = Prⁿ, Prⁱ, Bn, PhCH(Me), Ph.

Оригинальная идея осуществить тандемную последовательность сопряженное присоединение–нуклеофильное замещение была реализована на основе дибромдизифра **33**, взаимодействие которого с бензиламином при высоком давлении завершилось образованием бисазиридина **34**.²⁵⁶



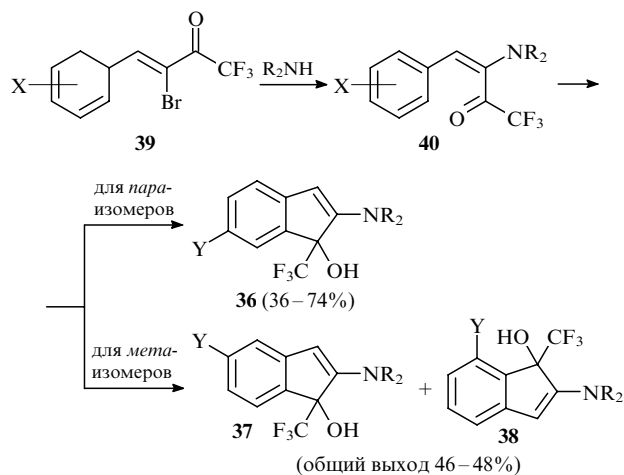
При введении в реакцию бидентатных нуклеофилов открывается возможность дополнительных превращений. Например, инициируемый аза-реакцией Михаэля каскад превращений предшественника бром(циклогексилиден)ацетата **31b** с N-метилэтилендиаминном завершается конденсацией по алкоксикарбонильной группе, приводящей к спироциклическому лактаму **35**.²⁵⁸



Недавно был предложен изящный одnoreакторный метод синтеза полифункциональных инденолов **36–38** из

§ Этим термином (от английского captodative alkenes) называются алкены, содержащие электронодонорный и электроноакцепторный заместители у одного атома углерода при двойной связи.

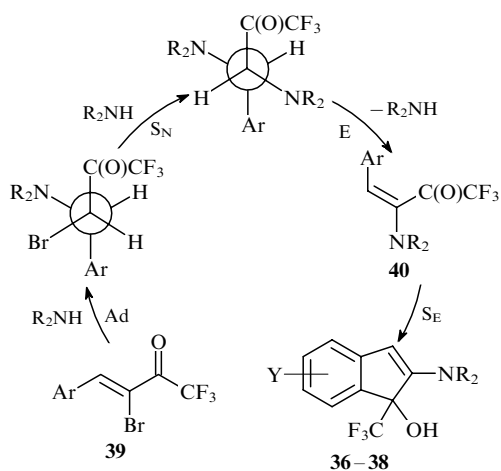
2-бромалкенил(трифторметил)кетонов **39**.^{259, 260} Реакция протекает при комнатной температуре без катализатора. Внутримолекулярная циклизация с участием *мета*-замещенных броменонов **39** приводит к смеси изомерных инденолов **37** и **38**.²⁶⁰ Существенное преобладание изомера **37** объясняется, вероятно, стерическим влиянием *мета*-заместителя. Интересно, что каскад реакций броменонов, не содержащих трифторметильной группы, обрывается на стадии образования капто-дативного аминокалена **40**.²⁶¹



X = 3-Me, 4-Me, 3-MeO, 4-MeO; R_2N = Et₂N, PrⁿN, BuⁿN;
Y = Me, MeO.

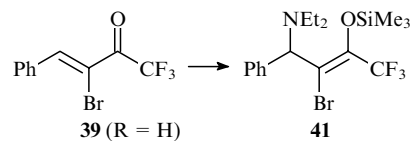
Полученные результаты могут быть интерпретированы на основе многостадийной схемы превращений броменонов **39** при действии вторичных аминов (схема 1). Ее ключевой стадией является присоединение по Михаэлю (Ad) амина к сопряженной системе $C=C-C=O$. Последующее замещение (S_N) атома брома на аминогруппу у вновь созданного тетраэдрического атома углерода, элиминирование (E) амина, приводящее к возникновению капто-дативной системы **40**, и внутримолекулярное электрофильное ароматическое замещение (S_E) завершают создание производного инденола **36–38**.

Схема 1



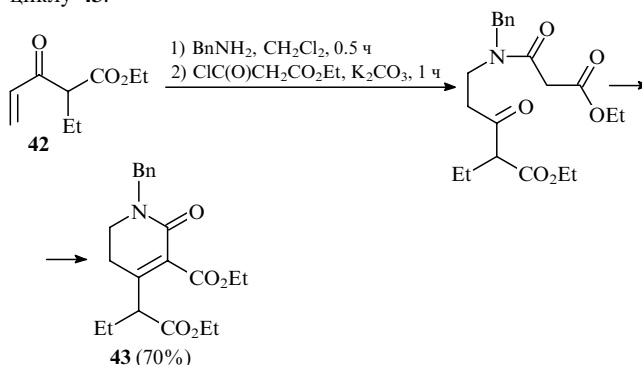
Постулируемая схема превращений Ad– S_N –E– S_E была подтверждена регистрацией некоторых интермедиатов при мониторинге методом ЯМР. Более того, весомый аргумент в поддержку первоначально протекающей аза-реакции Михаэля, инициирующей весь каскад превращений, был

получен при использовании в качестве нуклеофилов триметилсилильных производных вторичных аминов.²⁵⁹ Образование аддукта **41** позволяет с большой долей уверенности говорить об аза-реакции Михаэля как ключевой стадии в синтезе инденолов.

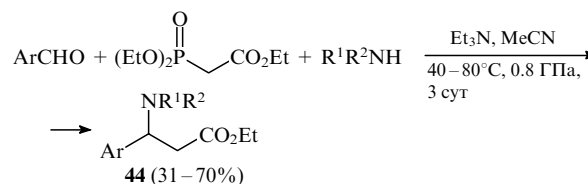


Примеры реакций трифторметил(алкенил)кетонов, начинающихся с сопряженного присоединения азотсодержащих нуклеофилов, приведены в обзорах.^{262–264}

Основные условия, используемые при проведении аза-реакции Михаэля с участием аминов, благоприятны для альдольной конденсации. Такая tandemная последовательность нередко встречается при конструировании сложных циклических структур. Недавно, например, она была использована для получения синтона камптотецинов — алкалоидов, обладающих противоопухолевыми свойствами.²⁶⁵ Ключевыми стадиями синтеза являются присоединение бензиламина к енону **42**, взаимодействие аддукта Михаэля с этилмалонилхлоридом и последующая внутримолекулярная альдольная конденсация, приводящая к желаемому гетероциклу **43**.



Аза-реакция Михаэля может не только инициировать, но и завершать каскад превращений. Так, Райзер с сотр.²⁶⁶ осуществил трехкомпонентный синтез β -аминоэфиров, комбинируя реакцию Хорнера–Уодсворта–Эммонса с последующим присоединением аминов по Михаэлю. Разработанная домино-реакция протекает только при высоком давлении и приводит к целевым соединениям **44** с хорошим выходом.



Ar = Ph, 4-O₂NC₆H₄, 4-MeOC₆H₄;
 R^1R^2N = (CH₂)₅N, BnMeN, PrⁿN.

Наконец, завершая рассмотрение каскадных превращений, нельзя не упомянуть о том, что в последнее время аза-реакция Михаэля стала интенсивно использоваться в синтезе полимерных биомедицинских и фармацевтических препаратов, а также различных композитов для микроэлектроники. Архитектура получаемых полимеров разнообразна — от

линейных термопластиков до разветвленных и сетчатых структур, в том числе дендримеров. Несомненными преимуществами аза-реакции Михаэля перед другими методами является достаточно широкий выбор мономеров и мягкие условия синтеза макромолекулярных структур. Новейшие достижения в этой области обобщены в обзоре²⁶⁷.

VI. Заключение

По данным лидера мировой фармацевтической индустрии компании Pfizer, молекулы более 90% всех лекарственных препаратов содержат в своем составе хотя бы один атом азота,²⁶⁸ а каждая седьмая реакция в фармацевтической промышленности включает образование связи углерод–азот.²⁶⁹ Поэтому неудивительно, что аза-реакция Михаэля является одной из наиболее широко используемых в современном органическом синтезе биологически активных соединений. За последнее десятилетие в исследованиях сопряженного присоединения азотсодержащих нуклеофилов достигнут впечатляющий прогресс. Прежде всего, это расширение круга потенциальных доноров и акцепторов Михаэля. Благодаря успешному поиску новых каталитических систем и методов осуществления реакции стало возможным вводить в нее слабые нуклеофилы, такие как карбаматы или амиды, а также алкены, содержащие объемные заместители. На повестке дня еще остаются вопросы региоселективности присоединения, участия в реакции алкенов, содержащих слабоактивированную двойную связь, создания новых каскадных синтезов сложных молекул, включающих в качестве ключевой стадии реакцию сопряженного присоединения N-нуклеофилов.

Сегодня аза-реакция Михаэля превратилась в мощный инструмент создания связи C–N, отвечающий всем требованиям «зеленой» химии. И пусть не существует пока универсального катализатора, способного охватить всю гамму акцепторов и доноров Михаэля в равной степени, анализ всех *pro et contra* в каждом конкретном случае позволит избрать нужную методику проведения реакции и достичь желаемой цели.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 08-03-00067-а).

Литература

1. M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas. *Science*, **297**, 807 (2002)
2. J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo. *Synthesis*, 2065 (2007)
3. C. F. Nising, S. Bräse. *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 1218 (2008)
4. D. Enders, K. Lüttgen, A. A. Narine. *Synthesis*, 959 (2007)
5. A. Kamimura. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **62**, 705 (2004); *Chem. Abstr.*, **142**, 316179 (2005)
6. D. Enders, A. Saint-Dizier, M.-I. Lannou, A. Lenzen. *Eur. J. Org. Chem.*, 29 (2006)
7. F. Palacios, C. Alonso, J. M. de los Santos. *Chem. Rev.*, **105**, 899 (2005)
8. N. Sokoloff, P. Latschinoff. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **7**, 1384 (1874)
9. T. Tokoroyama. *Eur. J. Org. Chem.*, 2009 (2010)
10. L.-W. Xu, C.-G. Xia, H. Wu, L. Yang, W. Zhou, Y. Zhang. *Chin. J. Org. Chem.*, **25**, 167 (2005)
11. A. Harrison-Marchand, I. Chataigner, J. Maddaluno. In *Science of Synthesis. Vol. 126*. Georg Thieme, New York, 2005. P. 1225
12. P. R. Krishna, A. Sreeshailam, R. Srinivas. *Tetrahedron*, **65**, 9657 (2009)
13. D. Enders, C. Wang, J. X. Liebich. *Chem. – Eur. J.*, **15**, 11058 (2009)
14. J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, J. Etxebarria, E. Reyes, N. Ruiz. *Org. Prep. Proced. Int.*, **37**, 513 (2005)
15. L.-W. Xu, C.-G. Xia. *Eur. J. Org. Chem.*, 633 (2005)
16. Н. Н. Романова, А. Г. Гравис, Ю. Г. Бундель. *Успехи химии*, **65**, 1170 (1996) [*Russ. Chem. Rev.*, **65**, 1083 (1996)]
17. T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada. *Chem. Rev.*, **108**, 3795 (2008)
18. M. M. Hashemi, B. Eftekhari-Sis, A. Abdollahifar, B. Khalili. *Tetrahedron*, **62**, 672 (2006)
19. J. Nath, M. K. Chaudhuri. *Catal. Lett.*, **133**, 388 (2009)
20. B. C. Ranu, S. S. Dey, A. Hajra. *ARKIVOC*, (vii), 76 (2002)
21. S. P. Singh, T. V. Kumar, M. Chandrasekharam, L. Giribabu, P. Y. Reddy. *Synth. Commun.*, **39**, 3982 (2009)
22. L.-W. Xu, J.-W. Li, C.-G. Xia, S.-L. Zhou, X.-X. Hu. *Synlett*, 2425 (2003)
23. F. M. Moghaddam, M. Mohammadi, A. Hosseinnia. *Synth. Commun.*, **30**, 643 (2000)
24. B. C. Ranu, S. Banerjee. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 141 (2007)
25. B. Zou, H.-F. Jiang. *Chin. J. Chem.*, **26**, 1309 (2008)
26. N. S. Shaikh, V. H. Deshpande, A. V. Bedekar. *Tetrahedron*, **57**, 9045 (2001)
27. B. M. Fetterly, N. K. Jana, J. G. Verkade. *Tetrahedron*, **62**, 440 (2006)
28. M. L. Kantam, B. Neelima, Ch. V. Reddy. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **241**, 147 (2005)
29. G. Jenner. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 233 (1995)
30. C. E. Yeom, M. J. Kim, B. M. Kim. *Tetrahedron*, **63**, 904 (2007)
31. T.-P. Loh, L.-L. Wei. *Synlett*, 975 (1998)
32. L.-W. Xu, L. Li, C.-G. Xia. *Helv. Chim. Acta*, **87**, 1522 (2004)
33. A. K. Verma, R. Kumar, P. Chaudhary, A. Saxena, R. Shankar, S. Mozumdar, R. Chandra. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5229 (2005)
34. R. Kumar, P. Chaudhary, S. Nimesh, R. Chandra. *Green Chem.*, **8**, 356 (2006)
35. R. O. M. A. de Souza, L. M. C. Matos, K. M. Gonçalves, I. C. R. Costa, I. Babics, S. G. F. Leite, E. G. Oestreich, O. A. C. Antunes. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 2017 (2009)
36. E. V. Matveeva, P. V. Petrovskii, I. L. Odinets. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 6129 (2008)
37. С. В. Амосова, Г. М. Гаврилова, А. И. Албанов, Е. Ф. Калистратова. *Журн. орг. химии*, **41**, 1819 (2005)
38. C. Magnier-Bouvier, J.-C. Blazejewski, C. Larpent, E. Magnier. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 9121 (2006)
39. Р. А. Черкасов, В. И. Галкин, Н. Г. Хусаинова, О. А. Мостовая, А. Р. Гарифзянов, Г. Х. Нуриажданова, Н. С. Краснова, Е. А. Бердников. *Журн. орг. химии*, **41**, 1511 (2005)
40. A. de Castries, A. Escande, H. Fensterbank, E. Magnier, J. Marrot, C. Larpent. *Tetrahedron*, **63**, 10330 (2007)
41. S. Matsubara, M. Yoshioka, K. Utimoto. *Chem. Lett.*, **23**, 827 (1994)
42. U. M. Lindström. *Chem. Rev.*, **102**, 2751 (2002)
43. C.-J. Li. *Chem. Rev.*, **105**, 3095 (2005)
44. B. N. Naidu, W. Li, M. E. Sorenson, T. P. Connolly, J. A. Wichtowski, Y. Zhang, O. K. Kim, J. D. Matiskella, K. S. Lam, J. J. Bronson, Y. Ueda. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 1059 (2004)
45. V. Yadav, R. Lagarkha, R. Kumar. *Asian J. Chem.*, **21**, 5591 (2009)
46. H. Firouzabadi, N. Iranpoor, A. A. Jafari. *Adv. Synth. Catal.*, **347**, 655 (2005)
47. H.-C. Liang, S. K. Das, J. R. Galvan, S. M. Sato, Y. Zhang, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold. *Green Chem.*, **7**, 410 (2005)
48. S. S. Pawar, D. V. Dekhane, M. S. Shingare, S. N. Thore. *J. Heterocycl. Chem.*, **45**, 1869 (2008)
49. Y. Gu, J. Barrault, F. Jérôme. *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 2007 (2008)
50. N. Srivastava, B. K. Banik. *J. Org. Chem.*, **68**, 2109 (2003)
51. H. M. Meshram, C. Lakshindra, P. N. Reddy, K. Sadashiv, J. S. Yadav. *Synth. Commun.*, **36**, 795 (2006)
52. R. Varala, N. Sreelatha, S. R. Adapa. *Synlett*, 1549 (2006)

53. M.Vijender, P.Kishore, B.Satyanarayana. *Synth. Commun.*, **37**, 589 (2007)
54. A.V.Narsaiah. *Lett. Org. Chem.*, **4**, 462 (2007)
55. R.Varala, M.M.Alam, S.R.Adapa. *Synlett*, 720 (2003)
56. J.S.Yadav, A.R.Reddy, Y.G.Rao, A.V.Narsaiah, B.V.S.Reddy. *Synthesis*, 3447 (2007)
57. J.Monfray, A.M.P.Koskinen. *Lett. Org. Chem.*, **3**, 324 (2006)
58. B.Saha, D.Das, B.Banerji, J.Iqbal. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 6467 (2002)
59. L.Fadini, A.Togni. *Chem. Commun.*, 30 (2003)
60. C.Munro-Leighton, E.D.Blue, T.B.Gunnoe. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 1446 (2006)
61. J.-p.Kou, Y.-j.Lu, X.-y.Luo, J.-z.Li. *Chem. Res. Chin. Univ.*, **25**, 461 (2009)
62. H.Zhang, Y.Zhang, L.Liu, H.Xu, Y.Wang. *Synthesis*, 2129 (2005)
63. V.Polshettiwar, R.S.Varma. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 8735 (2007)
64. X.Chen, J.She, Z.Shang, J.Wu, P.Zhang. *Synthesis*, 3931 (2008)
65. M.K.Chaudhuri, S.Hussain, M.L.Kantam, B.Neelima. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 8329 (2005)
66. S.Hussain, S.K.Bharadwaj, M.K.Chaudhuri, H.Kalita. *Eur. J. Org. Chem.*, 374 (2007)
67. M.L.Kantam, M.Roy, S.Roy, M.S.Subhas, B.Sreedhar, B.M.Choudary, R.L.De. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **265**, 244 (2007)
68. L.You, S.Feng, R.An, X.Wang, D.Bai. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5147 (2008)
69. B.Basu, P.Das, I.Hossain. *Synlett*, 2630 (2004)
70. M.R.Saidi, Y.Pourshojaei, F.Aryanasab. *Synth. Commun.*, **39**, 1109 (2009)
71. C.Mukherjee, A.K.Misra. *Lett. Org. Chem.*, **4**, 54 (2007)
72. Y.Wang, Y.Q.Yuan, S.R.Guo. *Molecules*, **14**, 4779 (2009)
73. G.Bartoli, M.Bosco, E.Marcantoni, M.Petrini, L.Sambri, E.Torregiani. *J. Org. Chem.*, **66**, 9052 (2001)
74. G.Bartoli, E.Marcantoni, L.Sambri. *Synlett*, 2101 (2003)
75. G.Bartoli, M.Bartolacci, A.Giuliani, E.Marcantoni, M.Massaccesi, E.Torregiani. *J. Org. Chem.*, **70**, 169 (2005)
76. G.Bartoli, M.Bosco, A.Giuliani, E.Marcantoni, L.Sembri, E.Torregiani. In *Fifth Spanish Italian Symposium on Organic Chemistry*. Santiago de Compostela, Spain, 2004. P. 179
77. M.Saikia, D.Kakati, M.S.Joseph, J.C.Sarma. *Lett. Org. Chem.*, **6**, 654 (2009)
78. B.M.Reddy, M.K.Patil, B.T.Reddy. *Catal. Lett.*, **126**, 413 (2008)
79. R.Alleti, W.S.Oh, M.Perambuduru, C.V.Ramana, V.P.Reddy. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 3466 (2008)
80. M.L.Kantam, M.Roy, S.Roy, B.Sreedhar, R.L.De. *Catal. Commun.*, **9**, 2226 (2008)
81. K.R.Reddy, N.S.Kumar. *Synlett*, 2246 (2006)
82. B.Das, N.Chowdhury. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **263**, 212 (2007)
83. A.P.Esteves, M.E.Silva, L.M.Rodrigues, A.M.F.Oliveira-Campos, R.Hrdina. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 9040 (2007)
84. G.V.Shanbhag, S.M.Kumbar, S.B.Halligudi. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **284**, 16 (2008)
85. M.Zahouily, W.Bahlaouan, B.Bahlaouan, A.Rayadh, S.Sebti. *ARKIVOC*, (xiii), 150 (2005)
86. L.Chen, J.Zhu, H.Wu, J.Yang, J.Wang. *Chin. J. Chem. Eng.*, **17**, 875 (2009)
87. O.Torre, I.Alfonso, V.Gotor. *Chem. Commun.*, 1724 (2004)
88. V.Gotor-Fernández, E.Busto, V.Gotor. *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 797 (2006)
89. O.Torre, V.Gotor-Fernández, I.Alfonso, L.F.García-Alles, V.Gotor. *Adv. Synth. Catal.*, **347**, 1007 (2005)
90. P.Carlvist, M.Svedendahl, C.Branneby, K.Hult, T.Brinck, P.Berglund. *ChemBioChem.*, **6**, 331 (2005)
91. M.L.Kantam, S.Laha, J.Yadav, S.Jha. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4467 (2009)
92. B.Sreedhar, P.Radhika, B.Neelima, N.Hebalkar. *Chem. Asian J.*, **3**, 1163 (2008)
93. V.Polshettiwar, B.Baruwati, R.S.Varma. *Chem. Commun.*, 1837 (2009)
94. V.Polshettiwar, R.S.Varma. *Tetrahedron*, **66**, 1091 (2010)
95. M.D'hooghe, K.A.Tehrani, C.Buyck, N.De Kimpe. *ARKIVOC*, (iii), 93 (2010)
96. C.Calata, E.Pfund, T.Lequeux. *J. Org. Chem.*, **74**, 9399 (2009)
97. P.M.T.Ferreira, H.L.S.Maia, L.S.Monteiro, J.Sacramento. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3167 (2001)
98. S.Fustero, G.Chiva, J.Piera, J.F.Sanz-Cervera, A.Volonterio, M.Zanda, C.R.de Arellano. *J. Org. Chem.*, **74**, 3122 (2009)
99. X.-z.Liang, S.Gao, J.-g.Yang. *Chem. Res. Chin. Univ.*, **25**, 744 (2009)
100. X.Z.Liang, N.N.Quan, J.Wang, J.G.Yang. *Sci. Chin., B: Chem.*, **52**, 874 (2009)
101. X.Liang, J.Zhang, S.Bao, J.Yang. *Chin. J. Chem.*, **27**, 1221 (2009)
102. V.P.Raje, R.P.Bhat, S.D.Samant. *Synlett*, 2676 (2006)
103. B.Tamami, A.Fadavi, M.Tamami. *Iran. Polym. J.*, **15**, 809 (2006)
104. M.Baidya, H.Mayr. *Chem. Commun.*, 1792 (2008)
105. J.S.Yadav, B.V.S.Reddy, A.K.Basak, A.V.Narsaiah. *Chem. Lett.*, **32**, 988 (2003)
106. L.W.Xu, J.W.Li, S.L.Zhou, C.G.Xia. *New J. Chem.*, **28**, 183 (2004)
107. A.K.Verma, P.Attri, V.Chopra, R.K.Tiwari, R.Chandra. *Monatsh. Chem.*, **139**, 1041 (2008)
108. Y.O.Sharma, M.S.Degani. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **277**, 215 (2007)
109. A.R.Hajipour, F.Rafiee. *J. Iran. Chem. Soc.*, **6**, 647 (2009)
110. A.-G.Ying, L.Liu, G.-F.Wu, G.Chen, X.-Z.Chen, W.-D.Ye. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 1653 (2009)
111. J.-M.Xu, Q.Wu, Q.-Y.Zhang, F.Zhang, X.-F.Lin. *Eur. J. Org. Chem.*, 1798 (2007)
112. M.L.Kantam, V.Neeraja, B.Kavita, B.Neelima, M.K.Chaudhuri, S.Hussain. *Adv. Synth. Catal.*, **347**, 763 (2005)
113. X.Liang, Y.Wang, G.Gong, J.Yang. *Catal. Commun.*, **10**, 281 (2008)
114. L.-W.Xu, M.-S.Yang, J.-X.Jiang, H.-Y.Qiu, G.-Q.Lai. *Centr. Eur. J. Chem.*, **5**, 1073 (2007)
115. C.Wu, L.-W.Xu, M.-S.Yang, J.-X.Jiang, H.-Y.Qiu, G.-Q.Lai. *Lett. Org. Chem.*, **4**, 242 (2007)
116. R.Martínez-Palou. *J. Mex. Chem. Soc.*, **51**, 252 (2007)
117. R.Martínez-Palou. *Mol. Divers.*, **14**, 3 (2010)
118. J.-M.Lévêque, G.Cravotto. *Chimia*, **60**, 313 (2006)
119. A.T.Khan, T.Parvin, S.Gazi, L.H.Choudhury. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 3805 (2007)
120. N.Azizi, R.Baghi, H.Ghafuri, M.Bolourtchian, M.Hashemi. *Synlett*, 379 (2010)
121. R.Trivedi, P.Lalitha, S.Roy. *Synth. Commun.*, **38**, 3556 (2008)
122. N.Azizi, M.R.Saidi. *Tetrahedron*, **60**, 383 (2004)
123. Z.Duan, X.Xuan, T.Li, C.Yang, Y.Wu. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 5433 (2006)
124. K.Surendra, N.S.Krishnaveni, R.Sridhar, K.R.Rao. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 2125 (2006)
125. V.Polshettiwar, R.S.Varma. *Acc. Chem. Res.*, **41**, 629 (2008)
126. N.N.Romanova, A.G.Gravis, G.M.Shaidullina, I.F.Leshcheva, Yu.G.Bundel'. *Mendeleev Commun.*, 235 (1997)
127. J.Escalante, M.Carrillo-Morales, I.Linzaga. *Molecules*, **13**, 340 (2008)
128. Н.Н.Романова, А.Г.Гравис, П.В.Кудан, И.Ф.Лещева, Н.В.Зык. *Журн. орг. химии*, **39**, 738 (2003)
129. J.-M.Yang, S.-J.Ji, D.-G.Gu, Z.-L.Shen, S.-Y.Wang. *J. Organomet. Chem.*, **690**, 2989 (2005)
130. S.Yamazaki, M.Yamamoto, A.Sumii. *Tetrahedron*, **63**, 2320 (2007)
131. A.Ziyaei-Halimehjani, M.R.Saidi. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 1244 (2008)
132. K.De, J.Legros, B.Crousse, D.Bonnet-Delpon. *J. Org. Chem.*, **74**, 6260 (2009)
133. F.Brotzel, Y.C.Chu, H.Mayr. *J. Org. Chem.*, **72**, 3679 (2007)

134. J.Collin, S.Bezzenine-Lafollée, R.Gil, N.Jaber, M.Martin, I.Reboule. *Synlett*, 2051 (2009)
135. I.Reboule, S.Bezzenine-Lafollée, J.Collin, R.Gil, M.Martin. *Lett. Org. Chem.*, **7**, 94 (2010)
136. I.Reboule, R.Gil, J.Collin. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 7761 (2005)
137. W.-H.Zhong, Y.-M.Zhang. *Chin. J. Org. Chem.*, **20**, 747 (2000)
138. M.J.Bhanushali, N.S.Nandurkar, S.R.Jagtap, B.M.Bhanage. *Catal. Commun.*, **9**, 1189 (2008)
139. K.Damera, K.L.Reddy, G.V.M.Sharma. *Lett. Org. Chem.*, **6**, 151 (2009)
140. H.Firouzabadi, N.Iranpoor, M.Jafarpour, A.Ghaderi. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **252**, 150 (2006)
141. C.Gimbert, M.Moreno-Mañas, E.Pérez, A.Vallribera. *Tetrahedron*, **63**, 8305 (2007)
142. C.Munro-Leighton, S.A.Delp, E.D.Blue, T.B.Gunnoe. *Organometallics*, **26**, 1483 (2007)
143. M.Kawatsura, J.F.Hartwig. *Organometallics*, **20**, 1960 (2001)
144. K.J.Miller, T.T.Kitagawa, M.M.Abu-Omar. *Organometallics*, **20**, 4403 (2001)
145. A.A.Siddiqui, A.Arora, N.Siddiqui, A.Misra. *Indian J. Chem., Sect. B*, **44**, 838 (2005)
146. K.M.Amore, N.E.Leadbeater, T.A.Miller, J.R.Schmink. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 8583 (2006)
147. L.M.Stencel, C.M.Kormos, K.B.Avery, N.E.Leadbeater. *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 2452 (2009)
148. L.Yang, L.-W.Xu, W.Zhou, L.Li, C.-G.Xia. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 7723 (2006)
149. A.-G.Ying, L.-M.Wang, H.-X.Deng, J.-H.Chen, X.-Z.Chen, W.-D.Ye. *ARKIVOC*, (xi), 288 (2009)
150. P.Singh, K.Kumari, A.Katyal, R.Kalra, R.Chandra. *Catal. Lett.*, **127**, 119 (2009)
151. X.Wang, Z.Li, X.Zhu, H.Mao, X.Zou, L.Kong, X.Li. *Tetrahedron*, **64**, 6510 (2008)
152. M.Kawatsura, S.Aburatani, J.Uenishi. *Tetrahedron*, **63**, 4172 (2007)
153. L.Yang, L.-W.Xu, C.-G.Xia. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3279 (2005)
154. R.M.Martín-Aranda, E.Ortega-Cantero, M.L.Rojas-Cervantes, M.A.Vincente-Rodríguez, M.A.Bañares-Muñoz. *Catal. Lett.*, **84**, 201 (2002)
155. J.Wang, L.Zu, H.Li, H.Xie, W.Wang. *Synthesis*, 2576 (2007)
156. J.Wang, H.Li, L.Zu, W.Wang. *Org. Lett.*, **8**, 1391 (2006)
157. Y.Cai, S.-P.Yao, Q.Wu, X.-F.Lin. *Biotechnol. Lett.*, **26**, 525 (2004)
158. S.-P.Yao, D.-S.Lu, Q.Wu, Y.Cai, S.-H.Xu, X.-F.Lin. *Chem. Commun.*, 2006 (2004)
159. Y.Cai, Q.Wu, Y.-M.Xiao, D.-S.Lv, X.-F.Lin. *J. Biotechnol.*, **121**, 330 (2006)
160. J.Moran, P.Dornan, A.M.Beauchemin. *Org. Lett.*, **9**, 3893 (2007)
161. N.E.Leadbeater, S.J.Pillsbury, E.Shanahan, V.A.Williams. *Tetrahedron*, **61**, 3565 (2005)
162. J.-M.Xu, C.Qian, B.-K.Liu, Q.Wu, X.-F.Lin. *Tetrahedron*, **63**, 986 (2007)
163. M.L.Kantam, B.Neelima, Ch.V.Reddy, R.Chakravarti. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **46**, 8614 (2007)
164. N.E.Leadbeater, H.M.Torenus. *J. Org. Chem.*, **67**, 3145 (2002)
165. B.K.Liu, Q.Wu, X.Q.Qian, D.S.Lv, X.F.Lin. *Synthesis*, 2653 (2007)
166. И.П.Белецкая, Е.А.Тарасенко, А.Р.Хохлов, В.С.Тюрин. *Журн. орг. химии*, **46**, 473 (2010)
167. M.I.Uddin, K.Nakano, Y.Ichikawa, H.Kotsuki. *Synlett*, 1402 (2008)
168. F.M.Moghaddam, G.R.Bardajee, S.M.D.Taimoory. *Lett. Org. Chem.*, **3**, 157 (2006)
169. M.Bandini, P.G.Cozi, M.Giacomini, P.Melchiorre, S.Selva, A.Umani-Ronchi. *J. Org. Chem.*, **67**, 3700 (2002)
170. J.S.Yadav, S.Abraham, B.V.S.Reddy, G.Sabitha. *Synthesis*, 2165 (2001)
171. Y.Gu, C.Ogawa, S.Kobayashi. *Org. Lett.*, **9**, 175 (2007)
172. R.Ghorbani-Vaghei, H.Veisi. *Mol. Divers.*, **14**, 385 (2010)
173. S.Leitch, J.Addison-Jones, A.McCluskey. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 2915 (2005)
174. A.Kamimura, A.Kadowaki, Y.Nagata, H.Uno. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 2471 (2006)
175. K.Takasu, N.Nishida, M.Ihara. *Synlett*, 1844 (2004)
176. S.Azad, T.Kobayashi, K.Nakano, Y.Ichikawa, H.Kotsuki. *Tetrahedron Lett.*, **50**, 48 (2009)
177. G.H.Imanzadeh, A.Zare, A.Khalafi-Nezhad, A.Hasaninejad, A.R.Moosavi Zare, A.Parhami. *J. Iran. Chem. Soc.*, **4**, 467 (2007)
178. M.V.Raiman, A.V.Pukin, V.I.Tyvtorskii, N.De Kimpe, O.G.Kulinkovich. *Tetrahedron*, **59**, 5265 (2003)
179. A.Hasaninejad, A.Zare, A.Khalafi-Nezhad, H.Sharghi, A.R.Moosavi Zare, A.Parhami. *J. Chil. Chem. Soc.*, **53**, 1663 (2008)
180. A.Hasaninejad, A.Zare, A.R.Moosavi Zare, F.Khedri, R.Rahimi, A.Khalafi-Nezhad. *Res. Lett. Org. Chem.*, ID 419054 (2008)
181. A.Zare, A.Hasaninejad, A.Khalafi-Nezhad, A.Parhami, A.R.Moosavi Zare. *J. Iran. Chem. Soc.*, **5**, 100 (2008)
182. A.Zare, A.Hasaninejad, A.R.Moosavi Zare, A.Parhami, H.Sharghi, A.Khalafi-Nezhad. *Can. J. Chem.*, **85**, 438 (2007)
183. A.Zare, A.Hasaninejad, A.Khalafi-Nezhad, A.R.Moosavi Zare, A.Parhami, G.R.Nejabat. *ARKIVOC*, (i), 58 (2007)
184. A.Zare, A.Hasaninejad, A.Khalafi-Nezhad, A.R.Moosavi Zare, A.Parhami. *ARKIVOC*, (xiii), 105 (2007)
185. A.Zare, A.Hasaninejad, M.H.Beyzavi, A.R.Moosavi Zare, A.Khalafi-Nezhad, M.Roshankar, F.Fiouzi, S.Azad. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **184**, 1702 (2009)
186. A.Zare, A.Hasaninejad, A.R.Moosavi Zare, A.Khalafi-Nezhad, A.Parhami. *J. Iran. Chem. Soc.*, **5**, 617 (2008)
187. G.H.Imanzadeh, M.Mollaei Tavana, M.R.Zamanloo, Y.Mansoori. *Chin. J. Chem.*, **27**, 389 (2009)
188. G.H.Imanzadeh, A.Khalafi-Nezhad, A.Zare, A.Hasaninejad, A.R.Moosavi Zare, A.Parhami. *J. Iran. Chem. Soc.*, **4**, 229 (2007)
189. G.R.Qu, Z.G.Zhang, M.W.Geng, R.Xia, L.Zhao, H.M.Guo. *Synlett*, 721 (2007)
190. A.Khalafi-Nezhad, A.Zarea, M.N.Soltani Rad, B.Mokhtari, A.Parhami. *Synthesis*, 419 (2005)
191. H.-X.Dai, S.-P.Yao, J.Wang. *Biotechnol. Lett.*, **28**, 1503 (2006)
192. Y.Cai, X.-F.Sun, N.Wang, X.-F.Lin. *Synthesis*, 671 (2004)
193. X.Wang, Z.Quan, J.-K.Wang, Z.Zhang, M.Wang. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 4592 (2006)
194. L.-W.Xu, C.-G.Xia, X.-X.Hu. *Chem. Commun.*, 2570 (2003)
195. S.Kobayashi, K.Kakumoto, M.Sugiura. *Org. Lett.*, **4**, 1319 (2002)
196. Y.D.Lin, J.Q.Kao, C.T.Chen. *Org. Lett.*, **9**, 5195 (2007)
197. G.Smitha, Ch.S.Reddy. *Catal. Commun.*, **8**, 434 (2007)
198. V.P.Raje, R.P.Bhat, S.D.Samant. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 835 (2005)
199. R.S.Jensen, K.Umeda, M.Okazaki, F.Ozawa, M.Yoshifuji. *J. Organomet. Chem.*, **692**, 286 (2007)
200. M.J.Gaunt, J.B.Spencer. *Org. Lett.*, **3**, 25 (2001)
201. A.Hayashi, M.Okazaki, F.Ozawa. *Organometallics*, **26**, 5246 (2007)
202. T.C.Wabnitz, J.B.Spencer. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3891 (2002)
203. L.Yang, L.-W.Xu, C.-G.Xia. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 1599 (2007)
204. L.-W.Xu, C.-G.Xia. *Synthesis*, 2191 (2004)
205. L.-W.Xu, C.-G.Xia. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4507 (2004)
206. T.C.Wabnitz, J.-Q.Yu, J.B.Spencer. *Chem. – Eur. J.*, **10**, 484 (2004)
207. T.C.Wabnitz, J.B.Spencer. *Org. Lett.*, **5**, 2141 (2003)
208. T.C.Wabnitz, J.-Q.Yu, J.B.Spencer. *Synlett*, 1070 (2003)
209. M.Ménand, V.Dalla. *Synlett*, 95 (2005)
210. J.Lee, M.-H.Kim, S.-S.Jew, H.-G.Park, B.-S.Jeong. *Chem. Commun.*, 1932 (2008)

211. L.-W.Xu, L.Li, C.-G.Xia, S.-L.Zhou, J.-W.Li, X.-X.Hu. *Synlett*, 2337 (2003)
212. D.Colantoni, S.Fioravanti, L.Pellacani, P.A.Tardella. *Org. Lett.*, **6**, 197 (2004)
213. P.Lakshmipathi, A.V.R.Rao. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2551 (1997)
214. A.Tinarelli, C.Paolucci. *J. Org. Chem.*, **71**, 6630 (2006)
215. D.J.Guerin, T.E.Horstmann, S.J.Miller. *Org. Lett.*, **1**, 1107 (1999)
216. O.A.Attanasi, G.Favi, P.Filippone, F.Mantellini, G.Moscatelli, F.R.Perrulli. *Org. Lett.*, **12**, 468 (2010)
217. L.-W.Xu, C.-G.Xia, J.-W.Li, S.-L.Zhou. *Synlett*, 2246 (2003)
218. S.-G.Kim, T.-H.Park. *Synth. Commun.*, **37**, 1027 (2007)
219. L.-W.Xu, L.Li, C.-G.Xia, S.-L.Zhou, J.-W.Li. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 1219 (2004)
220. X.Deng, N.S.Mani. *Org. Lett.*, **8**, 3505 (2006)
221. A.Prieto, R.Fernández, J.M.Lassaletta, J.Vázquez, E.Alvarez. *Tetrahedron*, **61**, 4609 (2005)
222. D.Perdicchia, K.A.Jørgensen. *J. Org. Chem.*, **72**, 3565 (2007)
223. G.-L.Zhao, M.Shi. *Tetrahedron*, **61**, 7277 (2005)
224. D.Bhuniya, S.Mohan, S.Narayanan. *Synthesis*, 1018 (2003)
225. K.Nakama, S.Seki, S.Kanemasa. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 6719 (2001)
226. K.Nakama, S.Seki, S.Kanemasa. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 829 (2002)
227. J.D'Angelo, J.Maddaluno. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 8112 (1986)
228. A.Rulev, S.Azad, H.Kotsuki, J.Maddaluno. *Eur. J. Org. Chem.*, 6423 (2010)
229. A.Yu.Rulev, N.Yenil, A.Pesquet, H.Oulyadi, J.Maddaluno. *Tetrahedron*, **62**, 5411 (2006)
230. G.Jenner. *Tetrahedron*, **61**, 3621 (2005)
231. E.Lewandowska, D.C.Chatfield. *Eur. J. Org. Chem.*, 3297 (2005)
232. E.Lewandowska. *Tetrahedron*, **63**, 2107 (2007)
233. R.Ballini, S.Gabrielli, A.Palmieri. *Curr. Org. Chem.*, **14**, 65 (2010)
234. E.Lewandowska, K.Wichlacz, A.J.Sobczak. *Tetrahedron*, **66**, 152 (2010)
235. R.Ballini, S.Gabrielli, A.Palmieri. *Synlett*, 965 (2009)
236. R.Ballini, N.A.Bazán, G.Bosica, A.Palmieri. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 3865 (2008)
237. M.Molteni, A.Volonterio, G.Fossati, P.Lazzari, M.Zanda. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 589 (2007)
238. X.Han. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 2845 (2007)
239. D.Berkeš, A.Koreová, P.Šaff, H.Horváthová, N.Prónayová. *Centr. Eur. J. Chem.*, **5**, 688 (2007)
240. Р.Дж.Хачикян, Н.В.Карамян, Г.А.Паносян, М.Г.Инджикян. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1923 (2005)
241. Н.Н.Колос, А.А.Тищенко, В.Д.Орлов, Т.В.Березкина, С.В.Шишкина, О.В.Шишкин. *Химия гетероцикл. соединений*, 1407 (2001)
242. S.Bigotti, A.Volonterio, M.Zanda. *Synlett*, 958 (2008)
243. J.Turconi, L.Lebeau, J.M.Paris, C.Mioskowski. *Tetrahedron*, **62**, 8109 (2006)
244. P.Zaderenko, M.C.López, P.Ballesteros. *J. Org. Chem.*, **61**, 6825 (1996)
245. Л.Титце, Г.Браше, К.Герике. *Домино-реакции в органическом синтезе*. Бином. Лаборатория знаний, Москва, 2010
246. Е.В.Горобец, М.С.Мифтахов, Ф.А.Валеев. *Успехи химии*, **69**, 1091 (2000) [*Russ. Chem. Rev.*, **69**, 1001 (2000)]
247. L.C.dos Santos, Z.Bahlaouan, K.El Kassimi, C.Troufflard, F.Hendra, S.Delarue-Cochin, M.Zahouily, C.Cavé, D.Joseph. *Heterocycles*, **73**, 751 (2007)
248. A.Rosiak, C.Hoenke, J.Christoffers. *Eur. J. Org. Chem.*, 4376 (2007)
249. P.R.Krishna, A.Sreeshailam. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 6924 (2007)
250. N.Ahmed, J.E.van Lier. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 2725 (2006)
251. M.Bandini, A.Eichholzer, M.Monari, F.Piccinelli, A.Umani-Ronchi. *Eur. J. Org. Chem.*, 2917 (2007)
252. X.Bi, J.Zhang, Q.Liu, J.Tan, B.Li. *Adv. Synth. Catal.*, **349**, 2301 (2007)
253. А.Ю.Рулёв. *Успехи химии*, **67**, 317 (1998) [*Russ. Chem. Rev.*, **67**, 279 (1998)]
254. А.Ю.Рулёв. *Успехи химии*, **71**, 225 (2002) [*Russ. Chem. Rev.*, **71**, 195 (2002)]
255. A.Mekonnen, R.Carlson. *Tetrahedron*, **62**, 852 (2006)
256. A.Rulev, J.Maddaluno. *Eur. J. Org. Chem.*, 2569 (2001)
257. A.Yu.Rulev, J.Maddaluno, G.Plé, J.-C.Plaquevent, L.Duhamel. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1397 (1998)
258. A.Yu.Rulev, J.Maddaluno. *J. Phys. Org. Chem.*, **15**, 590 (2002)
259. A.Yu.Rulev, I.A.Ushakov, V.G.Nenajdenko, E.S.Balenkova, M.G.Voronkov. *Eur. J. Org. Chem.*, 6039 (2007)
260. A.Yu.Rulev, I.A.Ushakov, V.G.Nenajdenko. *Tetrahedron*, **64**, 8073 (2008)
261. А.Ю.Рулёв, С.В.Федоров, Ю.А.Чувашев, М.Г.Воронков. *Журн. орг. химии*, **39**, 691 (2003)
262. V.G.Nenajdenko, A.V.Sanin, E.S.Balenkova. *Molecules*, **2**, 186 (1997)
263. В.Г.Ненайденко, А.В.Санин, Е.С.Баленкова. *Успехи химии*, **68**, 483 (1999) [*Russ. Chem. Rev.*, **68**, 437 (1999)]
264. S.V.Druzhinin, E.S.Balenkova, V.G.Nenajdenko. *Tetrahedron*, **63**, 7753 (2007)
265. S.P.Chavan, A.N.Dhawane, U.R.Kalkote. *Synlett*, 2781 (2008)
266. S.Has-Becker, K.Bodman, R.Kreuder, G.Santoni, T.Rein, O.Reiser. *Synlett*, 1395 (2001)
267. B.D.Mather, K.Viswanathan, K.M.Miller, T.E.Long. *Prog. Polym. Sci.*, **31**, 487 (2006)
268. R.W.Dugger, J.A.Ragan, D.H.Brown Ripin. *Org. Proc. Res. Dev.*, **9**, 253 (2005)
269. J.S.Carey, D.Laffan, C.Thomson, M.T.Williams. *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 2337 (2006)

AZA-MICHAEL REACTION: ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS

A.Yu.Rulev

*A.E.Favorsky Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
1, Ul. Favorskogo, 664033 Irkutsk, Russian Federation, Fax +7(3952)39–6046*

Published data of the last 10 years on the use of the aza-Michael reaction in organic synthesis are described systematically. The attention is focused on the environmentally safe processes that comply with the green chemistry principles and on the methods for the synthesis of compounds difficult to access by other routes.

Bibliography — 269 references.

Received 7th June 2010