

М. Н. Иванцова, М. И. Токарева, М. А. Миронов*

**МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ НА ГРАНИЦЕ РАЗДЕЛА ФАЗ
(ОБЗОР)**

Обзор охватывает работы, посвящённые синтезу гетероциклических соединений с помощью многокомпонентных реакций в водных эмульсиях и суспензиях, а также на поверхности природных глин и силикагеля. Проведён сравнительный анализ эффективности данного подхода для получения различных классов гетероциклических соединений, рассмотрены механизмы ускорения многокомпонентных реакций.

Ключевые слова: вода, гетероциклические соединения, глины, мицеллярные растворы, силикагель, цеолиты, катализ, многокомпонентные реакции.

В последние годы отмечается резкое увеличение интереса к многокомпонентным реакциям (МКР) и, как следствие, рост числа публикаций, посвящённых этой теме [1–3]. Причём многокомпонентный синтез гетероциклических соединений выделился в отдельное направление исследований, результаты которых были обобщены в серии обзоров [4–9]. Авторы данных работ отмечают более высокую, по сравнению с многоступенчатыми синтезами, эффективность многокомпонентных превращений, возможность автоматизации синтезов на их основе. Кроме того, новые МКР и варианты уже хорошо известных реакций открывают доступ к огромному разнообразию структур, в том числе природного происхождения [10], которые могут проявлять широкий спектр биологической активности, причём круг доступных соединений постоянно увеличивается [2].

В настоящее время устойчивой тенденцией стало применение различных видов катализа практически ко всем реакциям, используемым в органической химии, в том числе и к МКР [11]. Даже те превращения, которые раньше проводились без использования каких-либо катализаторов, сейчас вовлечены в круг каталитических процессов, что отражает общее генеральное направление на повышение эффективности органического синтеза. Прекрасным примером служит трёхкомпонентная реакция Биджинелли, для которой в последние годы было предложено более 200 каталитических систем [12]. Катализ используется для увеличения селективности МКР, повышения выхода целевых соединений, а также для применения более мягких условий проведения синтезов. Кроме того, катализаторы открывают доступ к новым, ранее неизвестным реакциям, которые могут найти широкое применение в современном органическом синтезе [13, 14].

Следует отметить, что применение каталитических методов для повышения эффективности МКР имеет особую специфику. Подобные превращения представляют собой сложные системы, состоящие из сети субреакций, поэтому традиционные методы ускорения химических процессов (использование высоких температур, кислот или оснований) зачастую не дают

желаемого результата [15]. Обычно они действуют неселективно, ускоряя побочные двухкомпонентные реакции, приводя к появлению нежелательных продуктов в системе. С другой стороны, одним из недостатков многих МКР является их низкая скорость. Так, для некоторых вариантов реакций Уги и Пассерини обычным временем превращения являются несколько суток или даже недель [2], поэтому поиск эффективных методов ускорения этих реакций является актуальной задачей. В последнее время всё чаще используются нетрадиционные, или считавшиеся ранее экзотическими, методы проведения химических процессов. Так, использование границы раздела фаз в эмульсиях и суспензиях для ускорения химических реакций, а также проведение синтезов в тонких плёнках на поверхности неорганических материалов позволило развить новые подходы к получению самых разнообразных органических веществ, включая гетероциклические соединения. К подобным методам, повышающим эффективность органического синтеза, можно отнести применение воды [16–18], мицеллярных растворов [19] и неорганических соединений (глин, цеолитов, силикагеля) [20]. Использование этих методов позволило значительно расширить сферу применения старых, хорошо известных реакций, и открыть ряд новых. В последние годы этот подход нашёл применение и в сфере МКР.

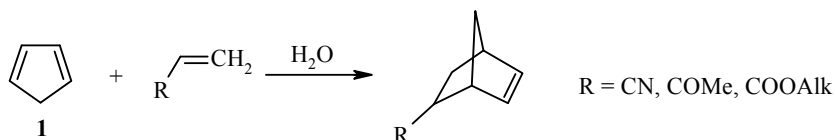
В рамках данной работы, мы попытались систематизировать существующие способы ускорения МКР на поверхности неорганических материалов для синтеза гетероциклических соединений. В настоящем обзоре будет рассмотрено влияние водных эмульсий и мицеллярных растворов, а также суспензий неорганических материалов на скорость и селективность МКР. Мы отобрали примеры, где неорганические материалы используются в качестве среды или носителя для проведения МКР, в то же время применение их в каталитических количествах для ускорения реакций здесь не рассматривается. Таким образом, мы сделали попытку отследить специфическое влияние границы раздела фаз на скорость и селективность МКР. Следует отметить, что первые исследования, посвящённые ускорению химических реакций в двухфазных системах, были проведены в 1980-х гг. [21–23], однако в последнее время интерес к этой области повысился. Значительно увеличилось и число публикаций, посвящённых МКР в двухфазных системах [17]. Поэтому большинство примеров для данного обзора взяты из работ, опубликованных за последние десять лет.

Реакции гетероциклизации в водных суспензиях и эмульсиях

Важная особенность синтезов, проходящих в живых клетках, состоит в том, что все они реализуются в водных растворах. Водная среда является необходимым условием для функционирования ферментов и биологических мембран. В тоже время традиционный органический синтез редко использует воду в качестве растворителя, в основном из-за плохой растворимости большинства органических реактивов. Однако проведение органических реакций в воде позволяет решить целый ряд проблем: повысить экологичность синтезов, упростить выделение конечных продуктов, совместить синтез и биологический скрининг. Во многих случаях такой подход позволяет полностью исключить использование небезопасных для природы органи-

ческих растворителей. Другой аспект использования водных растворов связан с уникальными свойствами воды, которая за счёт гидрофобных взаимодействий сближает и ориентирует реагенты, влияя на скорость и селективность обширного круга реакций. Таким образом, вода сама по себе может играть роль катализатора, кроме того, свойства воды определяют возможность протекания целого ряда каталитических реакций [16–20, 23].

Впервые эффект специфического ускорения химических реакций в воде был обнаружен около 30 лет назад на примере реакции Дильса–Альдера [21].

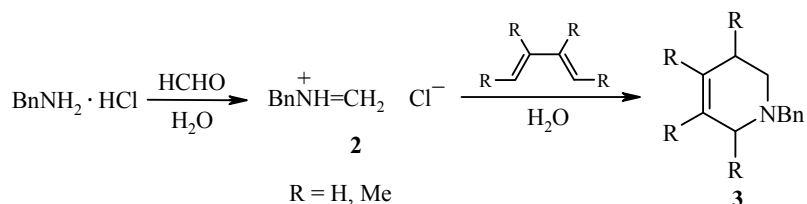


Было показано, что скорость данной реакции практически не изменяется при переходе от углеводородных растворителей к метанолу, однако она значительно (до 700 раз) ускоряется в чистой воде. Скорее всего это происходит потому, что увеличение скорости химической реакции в воде – это не просто полярный эффект в реакции, которая показывает невысокую чувствительность к полярности других растворителей, но специфический эффект, связанный с особыми свойствами воды [18]. В настоящее время нет общепринятой точки зрения на природу ускорения химических реакций в воде. В качестве основной причины этого явления называются гидрофобный эффект [24], энергия когезионного взаимодействия молекул воды [25], несбалансированность водородных связей на границе раздела фаз органический растворитель – вода [26]. Так, гидрофобный эффект играет огромную роль в живых организмах, являясь одной из главных движущих сил при ассоциации биомолекул. Когда вещества с неполярными областями растворяются в воде, они стремятся ассоциироваться таким образом, чтобы уменьшить межфазную поверхность контакта. Доказательством основной роли гидрофобного эффекта в этом случае является влияние неорганических солей на скорость реакции. Например, добавление хлорида лития в качестве высаливающего агента значительно ускоряет реакцию за счёт увеличения гидрофобного эффекта [18, 24]. В то же время добавление гидрохлорида гуанидина ведёт, напротив, к небольшому уменьшению скорости реакции. Подобные закономерности характерны и для других реакций в водных растворах [25, 27]. Однако гидрофобный эффект может быть использован только для объяснения ускорения реакций, проходящих в истинных растворах.

Следует отметить, что такие соединения, как циклопентадиен (**1**), трудно растворимы в воде, поэтому реакционная смесь представляет собой, как правило, эмульсию "масло в воде" или тонкую плёнку органической фазы, смоченную водной фазой. Как было недавно установлено [28], для достижения эффекта ускорения не обязательно получать истинные растворы исходных реагентов в воде, достаточно лишь добиться значительного увеличения поверхности раздела фаз. Этого можно достичь с помощью интенсивного перемешивания смеси исходных реагентов и водного раствора [27] или использования тонкоплёночных технологий [18]. Единственным ограничением является необходимость получения смеси исходных соединений в жидком состоянии, так как присутствие кристаллов или вязкой аморфной

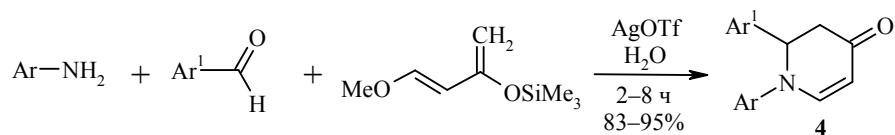
фазы резко снижает скорость массообмена между фазами. В этом случае наиболее убедительным объяснением эффекта ускорения является наличие особых свойств у самой границы раздела фаз вода – органический растворитель, например, наличие несбалансированных водородных связей [18, 26]. В воде все молекулы связаны между собой водородными связями, но в местах контакта с органической фазой образуется мономолекулярный слой молекул воды со свободными ОН-группами, которые могут катализировать широкий круг органических реакций [26].

Первая работа, посвящённая использованию данного эффекта для синтеза гетероциклических соединений с помощью МКР, была опубликована в 1985 г. [29]. Было показано, что простая иминиевая соль **2**, образованная *in situ* при условиях, подобных реакции Манниха, реагируют с диенами в воде, давая продукты реакции аза-Дильса–Альдера **3**, которые далее могут использоваться в синтезе алкалоидов. Реакция проходила в гетерогенной среде, причём для достижения максимальных выходов авторы данной работы использовали тонкие плёнки диенов, которые обрабатывались концентрированными водными растворами гидрохлорида амина и формальдегида.

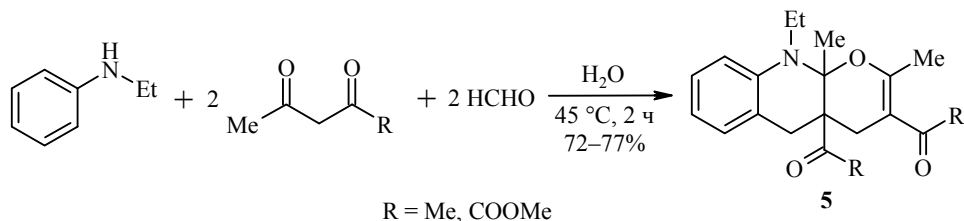


В ходе эксперимента время реакции и температура варьировались, исходя из реакционной способности диена. Наилучшие результаты были получены при использовании чистой воды в качестве растворителя. Попытка применения спиртово-водных смесей привела к понижению скорости реакции, однако водный тетрагидрофуран не оказывал значительного влияния на скорость и выходы продуктов. В других растворителях данная реакция может проходить только в присутствии кислот Льюиса в качестве катализатора [30].

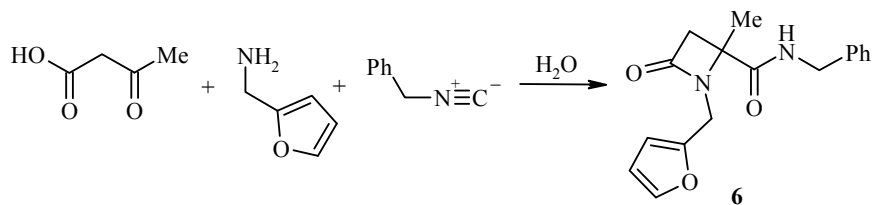
Эффект ускорения реакции аза-Дильса–Альдера на поверхности раздела фаз между водой и органическим растворителем использовался для синтеза различных гетероциклических соединений. Хорошим примером может служить получение дигидро-4-пиридонов **4** [31]. В этом случае применение воды позволяет отказаться от использования традиционного катализа.



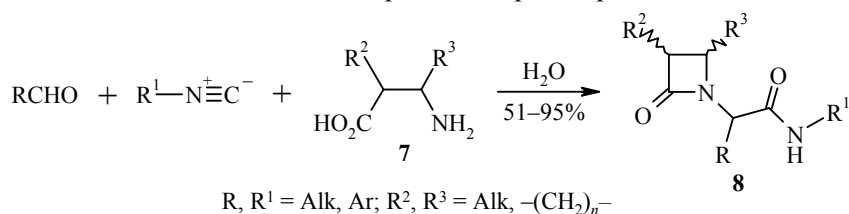
Возможны и более сложные домино-процессы с использованием реакций гетеро-Дильса–Альдера в воде в качестве ключевой стадии. Так, недавно был предложен пятикомпонентный синтез производного тетрагидропирано[2,3-*b*]-хинолина **5**, в ходе которого образуются семь новых связей [32].



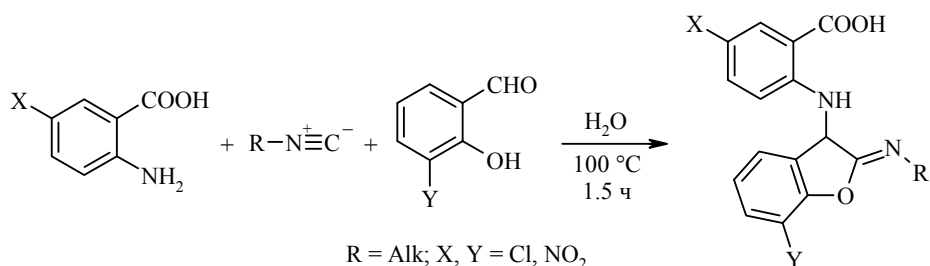
Недавно была опубликована серия работ, посвящённая изучению влияния воды на скорость реакций Уги и Пассерини [25, 27, 33–35]. Было зафиксировано значительное, до 300 раз, увеличение скорости этих реакций в водных растворах, причём ускорение наблюдалось как в истинных растворах, так и в двухфазных системах. Следует отметить, что использование воды является на сегодняшний день наиболее общим и эффективным методом увеличения скорости реакций Уги и Пассерини. Используя воду в качестве растворителя, удалось обнаружить целый ряд новых вариантов этих широко используемых в органическом синтезе реакций. Прекрасным примером может служить новый синтез β -лактамов **6** на основе трёхкомпонентного варианта реакции Уги с использованием β -кетокислот [36]. Следует отметить, что в органических растворителях (метаноле, ТГФ и дихлорметане) не было выявлено даже следов целевого продукта. Растворимость реагентов в воде тоже играет важную роль. Понижение растворимости исходных реагентов в воде приводит, как правило, к увеличению скорости реакции за счёт повышения их концентрации в органической фазе. Большое значение имеет также интенсивность перемешивания, напрямую влияя на массоперенос между фазами. Для улучшения массопереноса к реакционной смеси рекомендуют добавлять небольшое количество (1–3%) хлороформа [35].



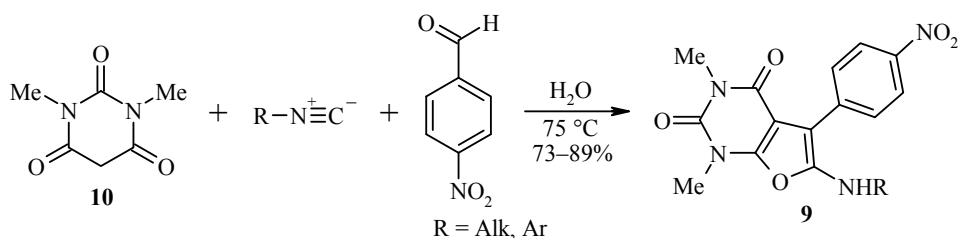
Другой, хорошо известный, вариант реакции Уги на основе β -аминокислот **7** был использован для синтеза β -лактамов **8** в водных растворах и суспензиях [37]. В этом случае использование воды позволило сократить время реакции (с 72 до 24 ч по сравнению с метанолом) и значительно упростить выделение целевых продуктов. В то же время диастереоселективность реакции не претерпела значительных изменений при замене растворителя.



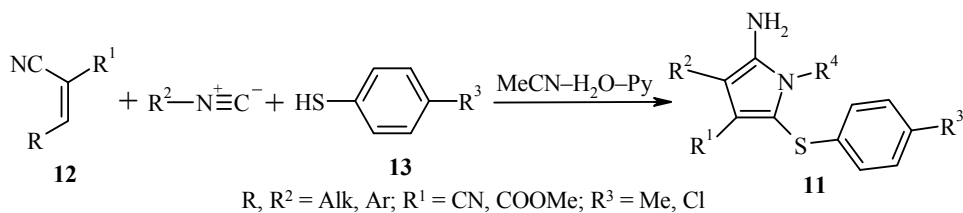
Антраниловая кислота также может быть вовлечена в реакцию Уги при использовании воды в качестве растворителя [38]. В приведённом ниже примере реакция завершается циклизацией с участием гидроксигруппы салицилового альдегида.



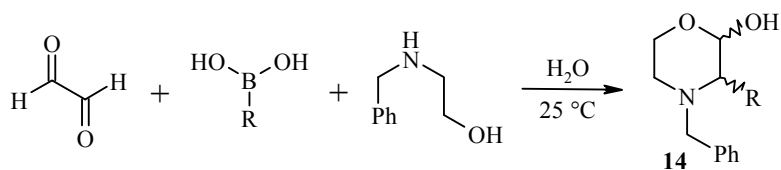
Помимо реакций Уги–Пассерини ускорение в воде и водных растворах наблюдается для целого ряда других МКР на основе изоцианидов. Так, в 2002 г. был предложен одностадийный метод синтеза фуру[2,3-*d*]пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-дионов **9**, используя трёхкомпонентную конденсацию *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты (**10**), 4-нитробензальдегида и алкил- или арил-изоцианидов при 75 °С в воде в течение нескольких минут без добавления каких-либо катализаторов [39]. В органических растворителях данная реакция проходит с очень низкой скоростью.



Для ускорения МКР могут использоваться не только прямые, но и обратные эмульсии типа "вода в масле". Хорошим примером может служить новый синтез 2-аминопирролов **11** в системе ацетонитрил–вода–пиридин с использованием активированных олефинов **12**, тиофенолов **13** и изоцианидов в качестве исходных соединений [40]. В концентрированных растворах реакционной смеси наблюдается образование второй фазы в виде мелкодисперсных капель водного раствора, что значительно ускоряет данную реакцию.

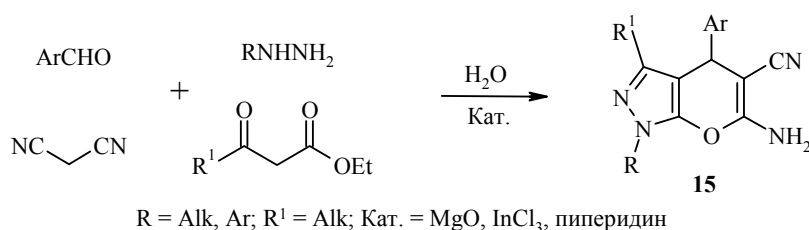


Ещё одной широко используемой МКР, которая значительно ускоряется в водных растворах, является реакция Петасиса [41]. Хорошим примером синтеза гетероциклических соединений в воде на её основе может служить синтез 2-гидроксиморфолинов **14** с использованием бензилэтаноламина [42]. В этом случае применение водных растворов позволило увеличить выходы

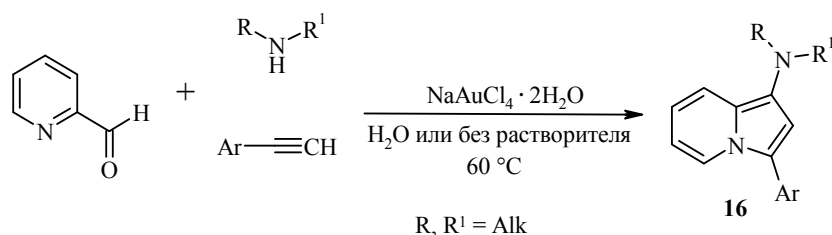


целевых соединений с 35–67% до 89–97% и значительно сократить время реакции. Данный подход был также использован для одностадийного синтеза борорганических гетероциклов [42].

В целом ряде синтезов гетероциклических соединений вода используется как оптимальная реакционная среда для проведения МКР, катализируемых кислотами, основаниями, солями и оксидами металлов. В этом случае трудно определить, что является причиной ускорения реакции – полярность среды или специфическое влияние воды. Например, четырёхкомпонентный синтез пирано[2,3-*c*]пиразолов **15** в присутствии каталитического количества пиперидина оптимально проводить в воде (5 мин, выход 94%) [43]. Однако те же продукты можно с хорошими выходами получить и в толуоле (15 мин, выход 71%), а также в присутствии оксида магния [44] и хлорида индия [45] в различных растворителях. В этих случаях вода используется не только для ускорения реакции, но и для упрощения выделения продуктов реакции и отказа от органических растворителей.

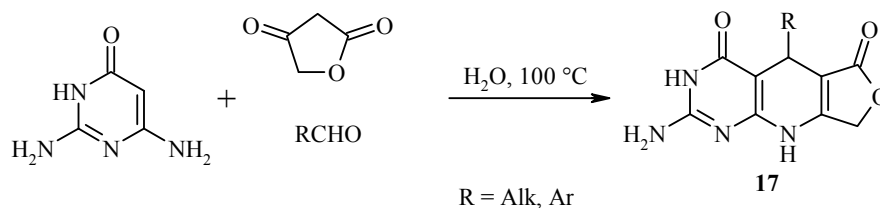


Вода использовалась также как удобный разбавитель реакционной среды для реакций, обычно проходящих без растворителя. При этом скорость подобных процессов не меняется, однако применение водных эмульсий обеспечивает лучшие параметры тепло- и массообмена, а также упрощает выделение конечных продуктов. Так, синтез аминокиндолизинов **16** катализируемый солями золота может с одинаковой эффективностью проводиться в воде и без растворителя [46]. Вода здесь обеспечивает лучшую гомогенизацию реакционной смеси, особенно при использовании небольших загрузок.



Очень популярным подходом к синтезу широкого ряда гетероциклических соединений является использование водных растворов в сочетании с микроволновым излучением [47]. Как и в предыдущем случае, вода служит здесь только для улучшения тепло- и массообмена, поэтому её добавление не может быть рекомендовано как самостоятельный метод ускорения реакций. Кроме того, в большинстве работ не проводится сравнение скоростей реакций в воде без стимулирования микроволновым излучением. Исключением является трёхкомпонентная реакция, приводящая к производным пиридо[2,3-*d*]пиримидина **17** [48]. В этом случае микроволновое облучение мощностью 150 Вт водных растворов исходных соединений позволило сократить время реакции в 50–90 раз, однако использование воды объяснялось, прежде всего,

желанием отказаться от использования органических растворителей. Так, время реакции в воде было таким же, как и в гликоле, и лишь в 1.5–2.0 раза меньше, чем в уксусной кислоте и ДМФА.



Многие классические многокомпонентные синтезы гетероциклических соединений, такие как реакции Биджинелли, Ганча, Радзишевского, проводились в воде и водных растворах, однако положительного влияния на кинетику реакции выявлено при этом не было [11]. Так, для реакции Биджинелли предлагались различные водные растворы в качестве растворителя, включая даже лимонный сок [12]. В то же время сравнительный анализ показал, что оптимальными растворителями для этой реакции являются уксусная кислота и ДМФА, наилучшие же результаты были достигнуты без растворителя [12].

Таким образом, проведение МКР в воде имеет большое значение для органического синтеза. Используя чистую воду и водные растворы, можно не только увеличить скорость реакции (в 500–700 раз) и повысить выходы целевых продуктов, но и синтезировать такие органические соединения, которые невозможно получить при проведении реакций в органических растворителях. Однако далеко не все МКР могут быть адаптированы к проведению в воде и водных растворах. Наибольшее значение для синтеза гетероциклических соединений имеет использование воды в реакции гетеро-Дильса–Альдера и четырёхкомпонентной конденсации Уги. Значительное ускорение отмечено также для реакции Петасиса в водных растворах [41, 42]. В других случаях вода позволяет улучшить тепло- и массообмен, а также облегчить выделение целевых продуктов.

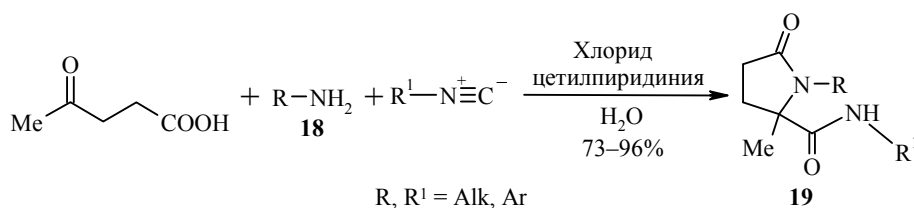
Реакции гетероциклизации в мицеллярных растворах

В последние годы всё большую популярность приобретает применение в органическом синтезе молекулярных организованных сред, таких как жидкие кристаллы и мицеллярные растворы. Связь между структурой поверхностно-активного соединения и морфологией агрегата, так же как и различные молекулярные взаимодействия, определяющие свойства агрегата, сейчас становятся более понятными [49]. В организованных средах реакции могут быть как ускорены, так и ингибированы по сравнению с реакциями в чистой воде. Интерес к мицеллярным растворам возникает из-за их общей способности сольubilизировать химические вещества в водных системах и выполнять роль катализатора в химических реакциях. Катализ мицеллами включает, по крайней мере, три стадии [50]. Сначала происходит связывание субстратов с мицеллой, а затем в этой мицелле или на её поверхности идёт химическая реакция. На третьей стадии выделяется целевой продукт. Мицеллярный ускоряющий эффект вызывается сочетанием нековалентных взаимодействий между мицеллами с одной стороны и реагентами и активированным комплексом с другой стороны. Так как мицеллярный раствор можно рассматривать

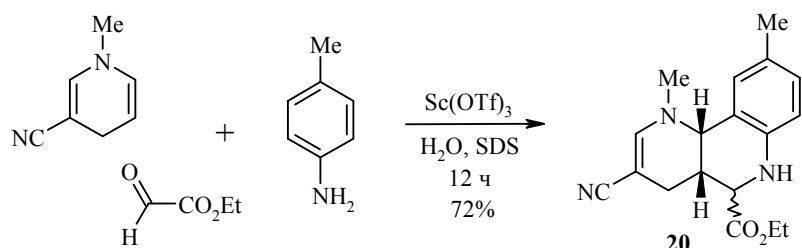
как микрогетерогенную систему, на реакцию, катализируемую мицеллами, оказывает влияние также локальный эффект среды. Поэтому реакции, ускоряющиеся в чистой воде, обычно ускоряются и в мицеллярных растворах. Хорошим примером может служить реакция Дильса–Альдера, где скорости реакции в мицеллах сравнимы со скоростями в чистой воде [51]. Классический вариант гетерогенного катализа в воде зависит от массопереноса в каплях эмульсии органических веществ, и кристаллические соединения могут применяться здесь с большими ограничениями. Поэтому большим преимуществом мицеллярных растворов является возможность использования плохо растворимых в воде кристаллических соединений в качестве исходных реагентов. Кроме того, в отличие от чистой воды, в мицеллярных растворах часто наблюдается изменение стереоселективности реакций [49–51].

Однако применение мицеллярного катализа для многокомпонентных реакций имеет и свои ограничения. Для появления выраженного эффекта ускорения все исходные реагенты должны хорошо растворяться в полярной части мицеллы, в противном случае они будут находиться в разных фазах и скорость реакции резко упадет. Таким образом, все исходные соединения, которых может быть от трёх до семи, должны иметь сходные физико-химические свойства, что не всегда достижимо. Кроме того, многие авторы указывают на трудности очистки продуктов реакции от поверхностно-активных соединений [19]. Таким образом, при планировании синтезов в мицеллярных растворах следует как можно более полно учитывать физико-химические свойства всех участников реакции.

Правильный подбор поверхностно-активного вещества (ПАВ) позволяет оптимизировать синтез гетероциклических соединений с помощью реакций, которые значительно ускоряются в воде (реакции аза-Дильса–Альдера, Уги). Так, раствор хлорида цетилпиридиния в воде предлагается в качестве оптимальной среды для трёхкомпонентного варианта реакции Уги с участием левулиновой кислоты, аминов **18** и изоцианидов [33]. Данная реакция ускоряется в воде, однако значительным ограничением в этом случае является необходимость использования жидких и/или растворимых в воде аминов и изоцианидов. Кроме того, реакции в водных эмульсиях трудно адаптировать для маленьких (<50 мг) загрузок. Конечный продукт **19** выпадает в осадок и кристаллизуется, что затрудняет перемешивание и резко снижает скорость массообмена между фазами. Синтез в мицеллярных растворах лишен этих недостатков, поэтому он особенно эффективен при получении больших рядов соединений в малом количестве (химических библиотек). Выделение конечных продуктов сводится к высаливанию с помощью сульфата аммония и может быть легко автоматизировано. Следует отметить, что структура поверхностно-активного соединения оказывает большое влияние на протекание реакции. Неионные, например игепал, и анионные ПАВ ингибировали данную реакцию, а среди катионных ПАВ только хлорид цетилпиридиния продемонстрировал достаточную каталитическую активность [33].

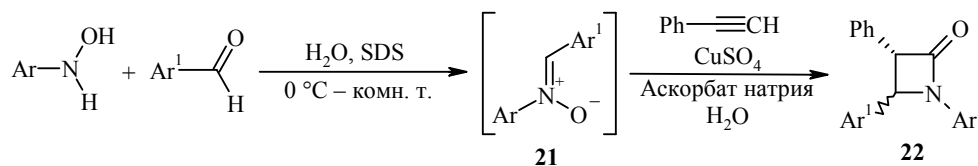


Ещё одним примером успешного применения ПАВ в синтезе гетероциклов является получение гексагидронафтиридинов **20** в водных растворах додецилсульфата натрия (SDS) в присутствии устойчивых в воде кислот Льюиса (трифлата скандия) [52]. Выходы конечных продуктов при этом были выше, чем во всех органических растворителях, которые были протестированы в этой реакции.

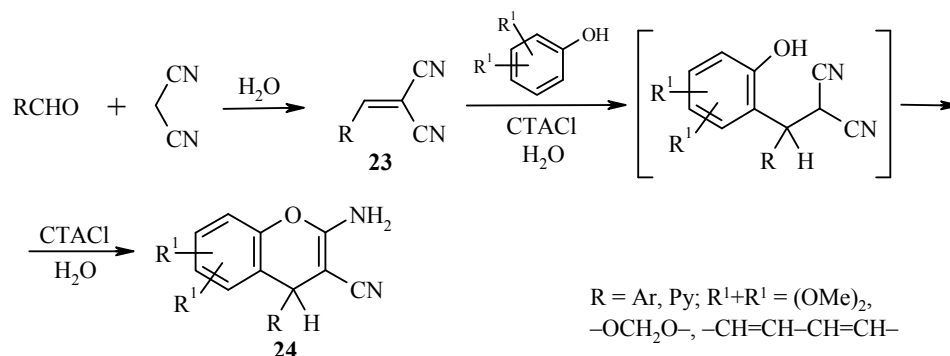


Следует отметить, что сочетание мицеллярных растворов и кислот Льюиса (например трифлата скандия) ведёт к синергетическому эффекту [53]. В некоторых вариантах реакции Дильса–Альдера, когда диен, диенофил и ион металла одновременно связывались с поверхностью мицеллы, удалось достичь увеличения скорости реакции в один миллион раз [54]. В этом случае происходит обмен ионов с образованием устойчивого в воде соединения три(додецилсульфата) скандия, которое также может эффективно стабилизировать эмульсии органических соединений и одновременно выступать в качестве кислоты Льюиса. При добавлении каталитических количеств HCl к анионным ПАВ образуются поверхностно-активные кислоты Бренстеда, которые использовались для катализа реакции Манниха [55].

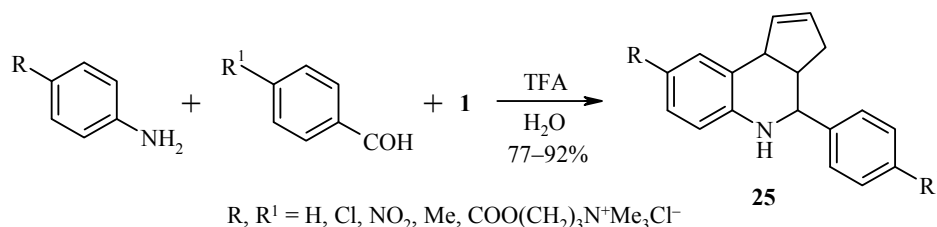
Мицеллярный катализ удобно использовать и в том случае, когда различные стадии МКР имеют различные требования к растворителям. Центральную часть мицеллы можно сравнить с вязким углеводородом, а поверхность с полярным растворителем, что позволяет объединить противоположные условия в одной микрогетерогенной системе. Хорошим примером синтеза гетероциклических соединений с помощью этого подхода является генерация нитронов **21** взаимодействием ароматических альдегидов и гидроксиламинов с последующим циклоприсоединением в мицеллярных растворах [56]. Реакция образования нитронов сопровождается отщеплением воды, она обратима, причём равновесие в водных растворах смещено в сторону исходных реагентов. Циклоприсоединение, напротив, значительно ускоряется в воде. Использование мицеллярных растворов позволяет проводить обе стадии с высокой скоростью, без выделения промежуточно образующихся нитронов, как одну МКР. Например, β-лактамы **22** были получены с хорошими выходами в водном растворе додецилсульфата натрия на основе ароматических альдегидов, фенилгидроксиламина и фенилацетилена [56].



Многие ПАВ обладают также специфической каталитической активностью. Хорошим примером является *орто*-С-алкилирование фенолов в присутствии каталитических количеств цетилтриметиламмония хлорида (СТАСI), которое было недавно подробно исследовано [57]. Проведение модельной реакции между бензилиденмалонитрилом **23** и β-нафтолом в воде с катализатором и без него показало, что в случае некатализируемой реакции выход хромена **24** был незначителен даже после восьмичасового взаимодействия, в то же время добавление катализатора существенно повышало скорость реакции и выход продукта от 30 до 75%. При использовании метанола, в котором все реагенты растворимы, при тех же самых условиях продукты **24** были получены с очень низкими выходами. Также было показано, что выходы продуктов не зависят от электронных свойств заместителей в молекуле нитрила **23**. Так как реакция Кневенагеля, приводящая к соединению **23**, легко проходит в протонных растворителях, включая воду, без добавления каких-либо катализаторов, синтез хроменов **24** может быть осуществлён как трёхкомпонентная реакция при смешении всех исходных соединений в мицеллярном растворе. Выходы в этом случае достигали 60–94%.



Интересным подходом является придание поверхностно-активных свойств одному из компонентов МКР, путём введения заряженных группировок. Например, реакция Поварова между основаниями Шиффа и цикlopentадиеном (**1**), приводящая к тетрагидрохинолинам **25**, значительно ускоряется в водных растворах [58]. Введение триметиламмониевой группы в структуру бензальдегида или анилина позволяет улучшить растворимость этих соединений в воде. При этом реакционная смесь представляет собой жидкокристаллическую фазу, состоящую из нерастворимого в воде алкена, стабилизированного дифильными молекулами основания Шиффа [59].



Таким образом, проведение МКР в организованных средах даёт возможность контролировать ход процесса, катализируя получение необходимых продуктов или ингибируя образование побочных соединений. При этом использование определённых детергентов позволяет повысить регио-

и стереоселективность синтеза. Кроме того, комбинирование поверхностно-активных веществ с кислотами Льюиса или Бренстеда приводит к значительному ускорению исследуемых реакций и повышению выходов продуктов, что даёт значительные преимущества по сравнению с другими методами катализа. Наиболее убедительные результаты получены для реакций Уги, Манниха и Поварова. Однако для многих других МКР закономерности их проведения в мицеллярных растворах до конца так и не установлены.

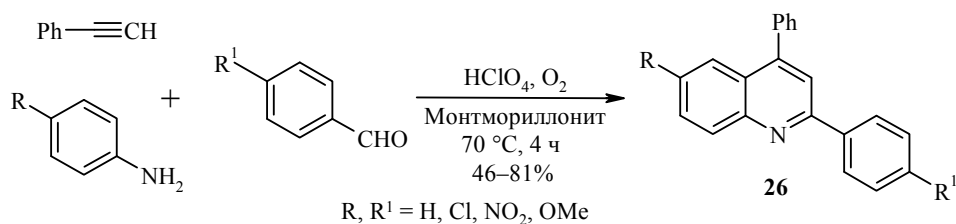
Реакции гетероциклизации на поверхности природных глин

В последние годы всё более популярным становится использование гетерогенного катализа органических реакций, который обладает рядом преимуществ с точки зрения экономичности и экологичности: повторное использование катализатора, низкая коррозия, минимальное время проведения реакции, уменьшение отходов, лёгкий транспорт и удаление катализатора. Появляется возможность проведения синтезов в воде или в условиях, исключаящих какой-либо растворитель, что является ещё одним шагом по направлению к идеальному синтезу [2, 13]. В качестве гетерогенных катализаторов могут использоваться различные глины, цеолиты, мезопористые материалы, силикагели, глинозёмы и так далее [20].

Глины как катализаторы обладают широким спектром функций, включая использование в качестве каталитически активных агентов (как правило, твёрдых кислот), бифункциональных или инертных носителей, которые позволяют создавать твёрдые катализаторы с требуемыми физическими свойствами [20]. Глинозёмы, кремнезёмы и глины нашли широкое применение в качестве носителей, в которых поверхностные гидроксильные группы играют важную роль для прохождения многих органических реакций [18]. Различные глины могут использоваться в качестве катализаторов и для МКР. Наиболее популярными материалами являются: кислотные монтмориллониты, используемые как аналоги кислот Льюиса, и бентониты, применяющиеся в качестве основных катализаторов [20]. Наличие поверхностных гидроксильных групп роднит эти материалы с водными эмульсиями, так как на поверхности глин ускоряются те же реакции, что и в воде. Поэтому наиболее значимые результаты были получены для реакций гетеро-Дильса-Альдера, Поварова и различных вариантов реакции Уги.

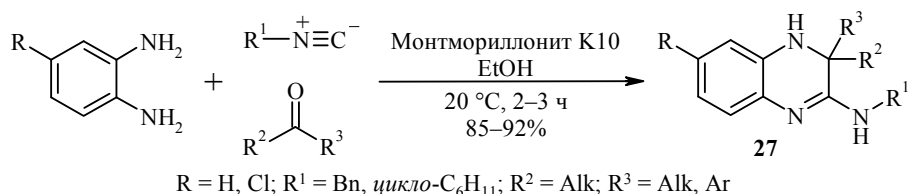
Так, обработанные кислотой монтмориллониты обладают способностью катализировать реакцию Дильса-Альдера. Например, монтмориллонит K10 с добавками Fe(III) является потенциальной каталитической системой для неактивированных диенофилов [60]. Эти результаты были использованы для разработки эффективного трёхкомпонентного синтеза тетрагидрохинолинов с помощью реакции Поварова в присутствии твёрдых кислотных катализаторов (глины) в воде. Это позволяет избежать использования гомогенных протонных кислот или кислот Льюиса, которые требуют методов отделения катализатора, приводящих к образованию различных количеств органических и неорганических отходов [61]. Ещё более эффективно использование глин в том случае, когда промежуточно образующиеся продукты окисляются до хинолинов [62, 63]. Развитая поверхность глин позволяет проводить аэробное окисление без добавления каких-либо специальных окислителей. Например, замещённые хинолины **26** были получены с выходом 40% нагреванием при 70 °С смеси фенилацетилена, анилинов и бензальдегидов, нанесённой на

монтмориллонит. Обработка глины хлорной кислотой позволила увеличить выходы целевых продуктов **26** до 65–80%, что демонстрирует большое значение кислотного катализа в этой реакции [62].



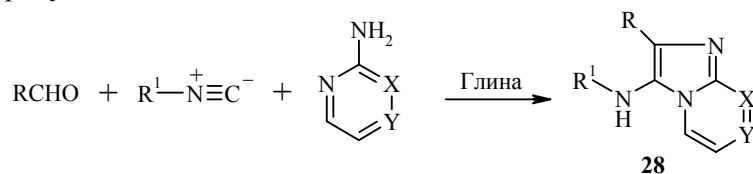
Сравнительное исследование эффективности других неорганических носителей, а также кислот Льюиса в качестве катализаторов показало выраженное влияние поверхности глин на активацию имина и аэробное окисление. Следует отметить, что получение хинолинов является одним из немногих примеров МКР, где использование активированных кислотами глин оказалось более эффективным подходом, чем применение кислот Льюиса. Аэробное окисление промежуточных продуктов на поверхности глин использовалось также для синтеза пиридинов по Ганчу [64].

Во многих случаях обработанные минеральными кислотами глины могут служить для замены дорогих катализаторов, таких как трифлат скандия или иттрия. Хорошим примером является синтез хиноксалинов **27** в присутствии монтмориллонита K10 с помощью варианта реакции Уги [65]. Применение глин в этом случае оправдано с точки зрения экономики и экологии, так как позволяет упростить стадии выделения и очистки целевого продукта. Данная реакция была также с успехом проведена в воде, что говорит о родстве этих двух методов ускорения реакции Уги [66].



Широко используемым подходом к синтезу большого ряда гетероциклических соединений является сочетание твёрдофазного синтеза на глинах, ускоряемого микроволновым излучением [60]. В большинстве случаев, микроволновое излучение позволяет сократить время реакции в 40–50 раз. В частности, таким способом можно получить имидазо[1,2-*a*]аннелированные азотные циклы, содержащие пиридиновые, пиазиновые и пиримидиновые фрагменты **28**, которые являются биологически активными соединениями [7, 67]. Данная реакция может рассматриваться как вариант четырёхкомпонентной конденсации Уги. Методика с использованием глины включает нанесение смеси альдегидов и соответствующих аминогетероциклов (2-аминопиридина, пиазина или пиримидина) на глину (монтмориллонит K10) и кратковременное микроволновое облучение этой смеси. Затем к твёрдому носителю добавляют изоцианид, в результате чего образуются соответствующие имидазо[1,2-*a*]пиридины, имидазо[1,2-*a*]пиазины и имидазо[1,2-*a*]пиримидины **28**. Эта методика является общей для всех трёх исходных реагентов, то есть альдегидов (алифатических, ароматических и винильных), изоцианидов (алифатических, ароматических и циклических) и аминов. Все

продукты были получены с хорошими выходами, к тому же глину, используемую в этих реакциях, можно легко регенерировать без значительной потери продукта.

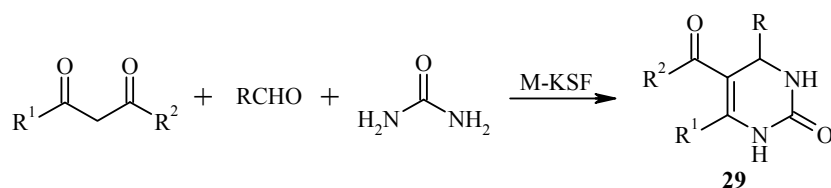


R, R¹ = Alk, Ar; X, Y = CH, N

При замене аминогетероциклов на амидины с помощью данного подхода можно получить замещённые имидазолы [68]. Следует отметить, что аналогичные превращения проходят и в органических растворителях в присутствии кислот Льюиса, что несколько снижает ценность данного метода [7].

С помощью трёхкомпонентной реакции в условиях микроволнового излучения на глинах в качестве твёрдого носителя могут быть также синтезированы другие важные биологически активные вещества, такие как пирано- и пиридо[2,3-*d*]пиримидины [69]. Реакции были выполнены с растворителями и без них. Было показано, что при исключении растворителя и при переходе от традиционного нагревания к микроволновому облучению время реакции значительно уменьшается с повышением выходов продуктов.

Большое количество работ посвящено синтезам дигидропиримидинов **29**, обладающих важными фармакологическими свойствами, с помощью трёхкомпонентной реакции Биджинелли и её вариантов в присутствии глины в качестве катализатора и с использованием микроволнового излучения [47]. Следует отметить, что в последние годы реакция Биджинелли была с успехом проведена на нескольких десятках неорганических и органических материалах в качестве носителя, включая графит и поваренную соль [12]. При этом сравнительный анализ данных работ показал сходную эффективность практически всех представленных вариантов. Не являются исключением и глины. Так, в присутствии кислотного монтмориллонита KSF (M-KSF) была проведена модельная трёхкомпонентная реакция бенальдегида, этилацетоацетата и мочевины в различных условиях (с водой и без неё и в толуоле) при 100 °C в течение 10 и 48 ч [70].

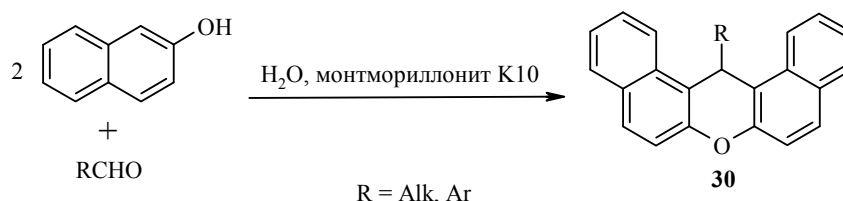


R = Ar, R¹ = Me, Ph, R² = OEt, Me, Ph

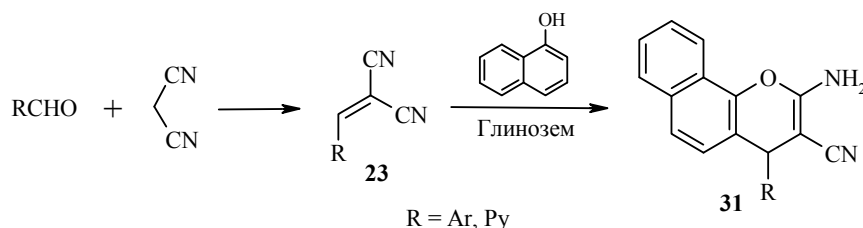
Было показано, что при проведении реакции в двух растворителях, таких как вода и толуол с совершенно разными свойствами, выходы продуктов и селективность реакции были примерно одинаковы. Лучшие результаты были достигнуты при проведении реакции без какого-либо растворителя при 130 °C в течение 48 ч: например, целевое соединение **29** было получено с выходом 82% (селективность 98%). В свою очередь глины не имели каких-либо заметных преимуществ перед другими неорганическими носителями. Таким образом, специфическое влияние гидроксильных групп поверхности глины на скорость данной реакции не прослеживается. Использование глин в реакции

Биджинелли оправдано в тех случаях, когда в качестве альдегида используются сахара; здесь они оказались более эффективным носителями, чем кислоты Льюиса, силикагель, оксиды металлов [71]. При этом уменьшение размеров частиц глины до 30 нм положительно сказалось на её каталитической активности [72].

Для целого ряда других реакций, таких как синтез имидазолов с помощью реакции Радзишевского [73] или конденсации альдегидов и β -нафтола с образованием конденсированных ксантенов **30** [74], специфическое влияние глин на скорость реакции также не было выявлено. В этих случаях глины выступали в роли носителей и твёрдых кислот, позволяя улучшить массоперенос в реакционной смеси.



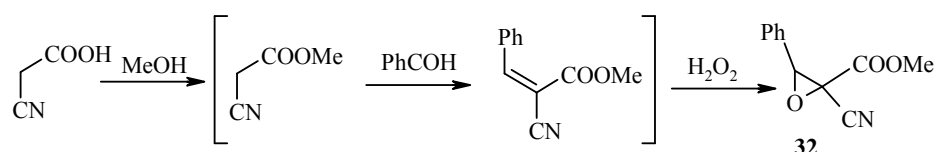
В большинстве синтезов гетероциклов с помощью МКР используются кислые или нейтральные глины. Хорошим примером применения основных глин является трёхкомпонентная реакция ароматических альдегидов, малонитрила и α -нафтола в присутствии гетерогенного катализатора в воде, приводящая к 2-аминохроменам **31** [75]. Этот процесс представляет собой типичный каскад реакций, в котором бензилиденмалонитрил **23**, содержащий двойную связь C=C, быстро образуется при присоединении малонитрила к ароматическому альдегиду и последующим удалением воды.



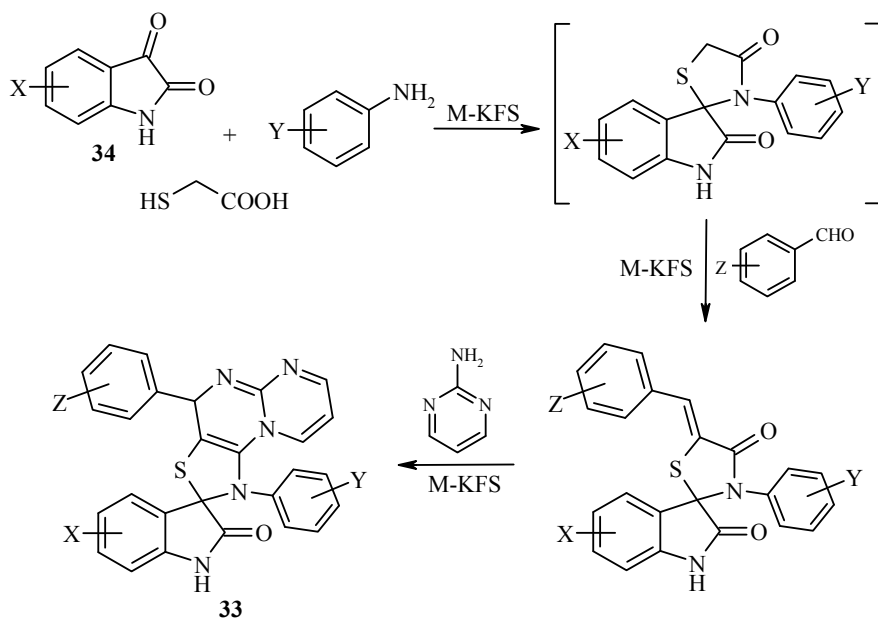
Первая стадия при проведении в протонных растворителях, например в воде, не требует какого-либо катализатора. Вторая стадия, включающая *орто*-алкилирование α -нафтола и нуклеофильное присоединение OH-группы к CN-группе, требует введения в реакцию катализатора. В реакции, проводимой в воде без катализатора, 2-амино-2-хромены **31** образуются только с выходом 29%. Поэтому был проведён отбор различных гетерогенных катализаторов, а именно различных оксидов металлов и глин. Было обнаружено, что основной γ -глинозём является лучшим носителем, давая ожидаемые продукты **31** с выходами 84–89%. Этот материал не содержит доступных каналов или полостей и имеет высокопористую поверхность, а при контакте с водой активирует реагенты на второй стадии [75].

Уникальной особенностью природных глин является возможность сочетания кислотных и основных свойств в одном материале. В слоистых глинах, таких как монтмориллонит, расстояние между слоями достаточно для свободного перемещения малых молекул, но слишком мало для взаимодействия двух противоположно заряженных сайтов, расположенных на поверхности микроскопических неорганических частиц. Это позволяет

конструировать сложные последовательности реакций в одном сосуде, на поверхности одного материала [20]. Так, монтмориллонит, обработанный хлоридом титана и смешанный с гидротальцитом, использовался в качестве эффективного катализатора для последовательности сразу трёх реакций этерификации, альдольной конденсации и эпоксидирования [76]. Первая реакция ускоряется в присутствии Ti^{4+} -монтмориллонита, а остальные в присутствии гидротальцита. Добавление комплексного катализатора привело к образованию конечного продукта без выделения и очистки промежуточных веществ. Эпоксинитрил **32**, важное промежуточное соединение в синтезе гетероциклических соединений, был получен с выходом 91% [76].



Добавление глин к реакционной смеси во многих случаях позволяло получать продукты трёхкомпонентной конденсации вместо смеси продуктов двухкомпонентных реакций или осуществлять сложные последовательности реакций в одном реакционном сосуде. Глины служили не только для ускорения МКР, но и для повышения селективности реакций и управления их последовательностью. Хорошим примером может служить синтез полициклического соединения **33** на основе изатинов **34**. В этой пятикомпонентной реакции, проходящей на поверхности модифицированного монтмориллонита, образуются сразу шесть новых связей [77]. Использование природных глин позволяет осуществлять дизайн подобных многостадийных превращений.



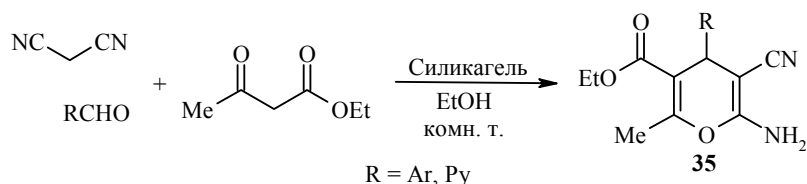
Таким образом, применение природных глин в качестве катализаторов МКР является перспективным направлением в органической химии. Использование этих материалов приводит в некоторых случаях к увеличению скорости реакции и выходов целевых продуктов, при этом наилучшие резуль-

таты были достигнуты для реакций, которые также ускоряются в воде (Уги, Поваров). Однако наибольшие перспективы в химии МКР открывает возможность проведения комплексных последовательностей реакций на гетерогенной поверхности глин. Особенно интересны последовательности, включающие аэробное окисление (ароматизацию) первоначально образующихся продуктов МКР. С их помощью появляется возможность получать сложные соединения, которые зачастую невозможно синтезировать другими методами.

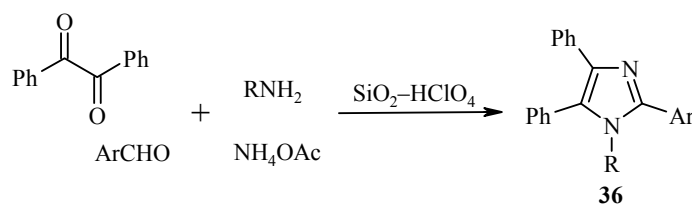
Реакции гетероциклизации на поверхности силикагеля

Силикагель, а также его природные аналоги являются перспективными материалами для проведения целого ряда многокомпонентных гетероциклизаций. В большинстве случаев он играет роль инертного носителя для неорганических или органических катализаторов, позволяющего увеличить поверхность контакта фаз и улучшить тепло- и массообмен в системе. Однако для некоторых реакций описано значительное увеличение скорости в присутствии силикагеля.

Немодифицированный силикагель проявляет умеренную каталитическую активность, и для большинства МКР его использование не приносит значительных преимуществ. Исключением является синтез бензофуранов реакцией изоцианидов, вторичных аминов и салицилальдегидов, который проходит с практически количественным выходом на силикагеле в качестве носителя [78]. В тоже время без добавки силикагеля после 24 ч выход целевого продукта не превысил 20%. Следует отметить, что каталитическая активность силикагеля значительно возрастает при уменьшении размера частиц, что подтверждает роль поверхности в ускорении гетероциклизаций. Так, диспергированные в этаноле наночастицы силикагеля использовались в синтезе замещённых аминопиранов **35**. Значительная величина удельной поверхности позволила использовать небольшое количество (5–10 мг) этого материала на 1 ммоль исходных соединений [79]. Таким образом, в данном случае он использовался уже как катализатор, а не носитель или реакционная среда.



Несколько публикаций посвящено применению силикагеля, модифицированного хлорной кислотой, для ускорения целого ряда МКР: реакции Риттера [80], синтеза дигидропиридинов по Ганчу [81], а также реакции Радзишевского [82, 83], приводящей к имидазолам **36**. Применение данного материала позволило уменьшить время реакции в 2–3 раза по сравнению с кислотными глинами, такими как монтмориллонит К10. В работе [84] проведено детальное сравнение эффективности применения силикагеля для ускорения реакции Радзишевского. Немодифицированный силикагель позволил достичь только 40% выхода, силикагель в сочетании с микроволновым излучением – 85–90%. Однако наиболее эффективным материалом оказался силикагель, модифицированный хлорной кислотой, при его использовании целевой продукт был получен с выходом более 95% в течение 6 мин. Близкую эффективность показал силикагель с нанесёнными на него гетерополикислотами [85].



Следует отметить, что в настоящее время предложены не менее эффективные каталитические системы для этой реакции (гетерополикислоты или иод в этаноле) [84].

В целом немодифицированный силикагель относительно редко используется как носитель для проведения МКР. Однако он может служить в качестве носителя для гетерогенных катализаторов: кислот, оксидов металлов, гетерополикислот. Кроме того, за счёт развитой поверхности силикагель может улучшать массообмен в реакциях, проходящих в тонких плёнках, например при синтезе гетероциклических соединений в воде.

Таким образом, использование двухфазных систем для синтеза гетероциклических соединений с помощью МКР является весьма перспективным подходом, позволяющим значительно повысить выходы целевых соединений и сократить время реакций. Особенно плодотворным оказалось его использование в случае сложных домино-последовательностей, где возможно протекание многих побочных и конкурирующих процессов. Интерес к подобным синтезам, которые можно проводить простым смешением многих исходных реагентов, растёт с каждым годом и в будущем, несомненно, приведёт к повышению эффективности органического синтеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Multicomponent Reactions*, J. Zhu, H. Bienayme (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
2. A. Dömling, *Chem. Rev.*, **106**, 17 (2006).
3. D. J. Ramon, M. Yus, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 1602 (2005).
4. R. V. A. Orru, M. de Greef, *Synthesis*, 1471 (2003).
5. J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.*, 1133 (2003).
6. N. Isambert, R. Lavilla, *Chem. Eur. J.*, **14**, 8444 (2008).
7. C. Hulme, Y.-S. Lee, *Mol. Diversity*, **12**, 1 (2008).
8. A. V. Lygin, A. de Meijere, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 9094 (2010).
9. S. Sadjadi, M. M. Heravi, *Tetrahedron*, **67**, 2707 (2011).
10. B. B. Toure, D. G. Hall, *Chem. Rev.*, **109**, 4439 (2009).
11. J. E. Biggs-Houck, A. Younai, J. T. Shaw, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **14**, 371 (2010).
12. M. A. Kolosov, V. D. Orlov, D. A. Beloborodov, V. V. Dotsenko, *Mol. Diversity*, **13**, 5 (2009).
13. M. A. Mironov, *QSAR Comb. Sci.*, **25**, 423 (2006).
14. B. Ganem, *Acc. Chem. Res.*, **42**, 463 (2009).
15. A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 3168 (2000).
16. *Organic Reactions in Water: Principles, Strategies and Applications*, U. M. Lindstrom (Ed.), Blackwell Publishing, Oxford, 2007.
17. A. Chanda, V. V. Fokin, *Chem. Rev.*, **109**, 725 (2009).
18. R. N. Butler, A. G. Coyne, *Chem. Rev.*, **110**, 6302 (2010).
19. C.-J. Li, T.-H. Chan, *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
20. C. H. Zhou, *Appl. Clay Sci.*, **53**, 87 (2011).
21. D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7816 (1980).

22. P. A. Grieco, K. Yoshida, P. Garner, *J. Org. Chem.*, **48**, 3137 (1983).
23. R. Breslow, *Acc. Chem. Res.*, **37**, 471 (2004).
24. S. Otto, J. B. F. N. Engberts, *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 2809 (2003).
25. M. C. Pirrung, K. Das Sarma, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 444 (2004).
26. Y. Jung, R. A. Marcus, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 5492 (2007).
27. M. C. Pirrung, K. Das Sarma, J. Wang, *J. Org. Chem.*, **73**, 8723 (2008).
28. S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 3275 (2005).
29. S. D. Larsen, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1768 (1985).
30. I.-H. Chen, J.-N. Young, S. J. Yu, *Tetrahedron*, **60**, 11903 (2004).
31. C. Loncaric, K. Manabe, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **345**, 475 (2003).
32. Y. Gu, R. De Sousa, G. Frapper, C. Bachmann, J. Barrault, F. Jerome, *Green Chem.*, **11**, 1968 (2009).
33. M. A. Mironov, M. N. Ivantsova, V. S. Mokrushin, *Mol. Diversity*, **6**, 193 (2003).
34. M. A. Mironov, M. N. Ivantsova, M. I. Tokareva, V. S. Mokrushin, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3957 (2005).
35. A. R. Extance, D. W. M. Benzie, J. J. Morrish, *QSAR Comb. Sci.*, **25**, 484 (2006).
36. M. C. Pirrung, K. Das Sarma, *Synlett*, 1425 (2004).
37. I. Kanizsai, S. Gyonfalvi, Z. Szakonyi, R. Sillanpaa, F. Fulop, *Green Chem.*, **9**, 357 (2007).
38. M. Adib, M. Mahdavi, S. Bagherzadeh, L.-G. Zhu, M. Rahimi-Nasrabadi, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 27 (2010).
39. A. Shaabani, M. B. Teimouri, H. R. Bijanzadeh, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 9151 (2002).
40. A. N. Kolontsova, M. N. Ivantsova, M. I. Tokareva, M. A. Mironov, *Mol. Diversity*, **14**, 543 (2010).
41. N. A. Petasis, I. A. Zavialov, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 445 (1997).
42. N. R. Candeias, P. M. S. D. Cal, V. Andre, M. T. Duarte, L. F. Veiros, P. M. P. Gois, *Tetrahedron*, **66**, 2736 (2010).
43. G. Vasuki, K. Kumaravel, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5636 (2008).
44. M. Babaie, H. Sheibani, *Arabian J. Chem.*, **4**, 159 (2011).
45. G. Shanthi, P. T. Perumal, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 6785 (2007).
46. B. Yan, Y. Liu, *Org. Lett.*, **9**, 4323 (2007).
47. D. Dallinger, C. O. Kappe, *Chem. Rev.*, **107**, 2563 (2007).
48. S.-J. Tu, Y. Zhang, H. Jiang, B. Jiang, J.-Y. Zhang, R.-H. Jia, F. Shi, *Eur. J. Org. Chem.*, 1522 (2007).
49. J. B. F. N. Engberts, M. J. Blandamer, *Chem. Commun.*, 1701 (2001).
50. J. B. F. N. Engberts, *Pure Appl. Chem.*, **64**, 1653 (1992).
51. P. A. Grieco, P. Garner, Z.-M. He, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1897 (1983).
52. I. Carranco, J. L. Diaz, O. Jimenez, M. Vendrell, F. Albericio, M. Royo, R. Lavilla, *J. Comb. Chem.*, **7**, 33 (2005).
53. K. Manabe, Y. Mori, T. Wakabayashi, S. Nagayama, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7202 (2000).
54. S. Otto, J. B. F. N. Engberts, J. C. T. Kwak, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 9517 (1998).
55. K. Manabe, Y. Mori, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, **57**, 2537 (2001).
56. C. S. McKay, D. C. Kennedy, J. P. Pezacki, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 1893 (2009).
57. R. Ballini, G. Bosica, M. L. Conforti, R. Maggi, A. Mazzacani, P. Righi, G. Sartori, *Tetrahedron*, **57**, 1395 (2001).
58. P. A. Grieco, A. Bahsas, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5855 (1988).
59. A. Ouach, S. Gmouh, M. Pucheault, M. Vaultier, *Tetrahedron*, **64**, 1962 (2008).
60. R. S. Varma, *Tetrahedron*, **58**, 1235 (2002).
61. G. Sartori, F. Bigi, R. Maggi, A. Mazzacani, G. Oppici, *Eur. J. Org. Chem.*, **13**, 2513 (2001).
62. S. K. Guchhait, K. Jadeja, C. Madaan, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 6861 (2009).
63. A. Kulkarni, B. Torok, *Green Chem.*, **12**, 875 (2010).

64. J. S. Biradar, B. Sharanbasappa, *Green Chem. Lett. Rev.*, **2**, 237 (2009).
65. M. A. Chari, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 6108 (2011).
66. S. R. Kolla, Y. R. Lee, *Tetrahedron*, **66**, 8938 (2010).
67. R. S. Varma, *Pure Appl. Chem.*, **73**, 193 (2001).
68. V. K. Rai, S. Singh, P. Singh, L. D. S. Yadav, *Synthesis*, 4051 (2010).
69. I. Devi, P. J. Bhuyan, *Synlett*, 283 (2004).
70. F. Bigi, S. Carloni, B. Frullanti, R. Maggi, G. Sartori, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 3465 (1999).
71. L. D. S. Yadav, C. Awasthi, V. K. Rai, A. Rai, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 4899 (2007).
72. L. D. S. Yadav, A. Rai, *Carbohydr. Res.*, **344**, 2329 (2009).
73. S. S. Pandit, S. K. Bhalerao, U. S. Aher, G. L. Adhav, V. U. Pandit, *J. Chem. Sci.*, **123**, 421 (2011).
74. M. Dabiri, M. Baghbanzadeh, M. S. Nikcheg, E. Arzroomchilar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 436 (2008).
75. R. Maggi, R. Ballini, G. Sartori, R. Sartorio, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 2297 (2004).
76. K. Motokura, N. Fujita, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 9674 (2005).
77. A. Dandia, G. Sharma, R. Singh, A. Laxkar, *ARKIVOC*, xiv, 100 (2009).
78. A. Ramazani, A. T. Mahyari, M. Rouhani, A. Rezaei, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 5625 (2009).
79. S. Banerjee, A. Horn, H. Khatri, G. Sereda, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 1878 (2011).
80. H. R. Shaterian, H. Yarahmadi, M. Ghashang, *Tetrahedron*, **64**, 1263 (2008).
81. M. Maheswara, V. Siddaiah, Y. K. Rao, Y.-M. Tzeng, C. Sridhar, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **260**, 179 (2006).
82. S. Balalaie, A. Arabanian, *Green Chem.*, **2**, 274 (2000).
83. B. Sadeghi, B. B. F. Mirjalili, M. M. Hashemi, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 2575 (2008).
84. S. Kantevari, S. V. N. Vuppalapati, D. O. Biradar, L. Nagarapu, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **266**, 109 (2007).
85. A. R. Karimi, Z. Alimohammadi, M. M. Amini, *Mol. Diversity*, **14**, 635 (2010).

Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: m.a.mironov@ustu.ru

Поступило 10.01.2012