

Н. Н. Махова^{1*}, М. И. Плещев¹, М. А. Епишина¹, А. С. Куликов¹

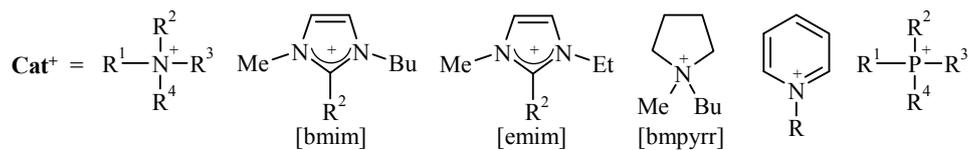
**СИНТЕЗ И ТРАНСФОРМАЦИЯ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ
ГЕТЕРОЦИКЛОВ В ИОННЫХ ЖИДКОСТЯХ
(ОБЗОР)**

Представлены результаты исследований, проведённых в лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН в последние 10 лет, по использованию ионных жидкостей в качестве реакционных сред и катализаторов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения различных 1,3-диполей (азометиниминов, азидов, нитрилоксидов), включая домино-реакции, в реакциях расширения трёхчленного диазиридинового цикла в моноциклических производных диазиридина, в различных внутри- и межмолекулярных реакциях конденсации (синтез аминотиадиазолов и дигидроизохинолинов). В обзоре также обсуждаются особенности протекания перегруппировки Шмидта и реакций Анри и Манниха полинитроалканов в ионных жидкостях.

Ключевые слова: азотсодержащие гетероциклы, ионные жидкости, полинитроалканы, 1,3-диполярное циклоприсоединение, домино-реакция, метатезис, расширение цикла, перегруппировка Шмидта, реакция Бишлера–Напиральского, реакция Анри, реакция Манниха, региоселективность, стереоселективность.

Серьезной проблемой, стоящей перед человечеством в XXI веке, является проблема охраны окружающей среды. Среди экологически неблагоприятных факторов заметное место занимает интенсивное развитие химической промышленности. Традиционно используемые в процессах органического синтеза методологии, как правило, многостадийны, а растворители, в которых проводятся реакции, часто обладают повышенной токсичностью, пожароопасны и создают проблемы экологического характера, обусловленные сложностью их регенерации и повторного использования. Поэтому разработка научных основ создания новых малостадийных экологически привлекательных методов получения основных классов органических соединений является чрезвычайно актуальной задачей.

В конце прошлого века зародилось и интенсивно развивается новое научное направление в химии – зелёная химия, которая взяла на себя частичное решение этой задачи. Ключевыми направлениями зелёной химии являются проведение реакций в одnoreакторном режиме без выделения промежуточных продуктов и применение альтернативных растворителей, в частности ионных жидкостей (ИЖ). ИЖ прочно вошли в арсенал средств современной зелёной химии благодаря полезным физико-химическим свойствам (негорючесть, низкое давление паров, возможность регенерации и др.). Многие ИЖ обладают каталитической активностью, так как в их состав в качестве анионов входят фрагменты кислот Льюиса и Бренстеда [1–3]. Кроме того, внедрение ИЖ в химические процессы может привести к фундаментальным результатам, поскольку уникальное ионное окружение реагирующих молекул способно изменить их реакционную способность и селективность протекающих реакций. Далее приведены примеры катионов и анионов некоторых коммерчески доступных ИЖ.



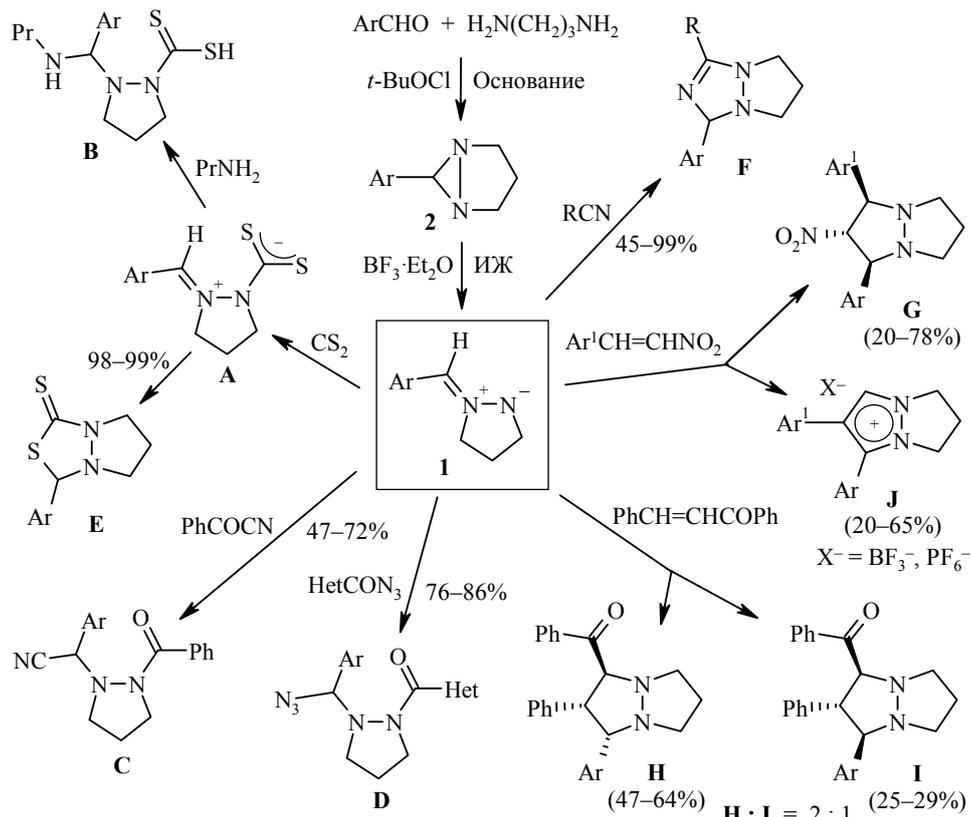
Некоторые примеры коммерчески доступных ИЖ (Cat^+An^-)

Начиная свои исследования по синтезу и трансформации азотсодержащих гетероциклов в среде ИЖ, мы ожидали, что высокая сольватационная способность последних по отношению к образующимся в процессе этих реакций диполярным интермедиатам позволит снизить энергетический барьер этих реакций и провести те реакции, которые не идут в органических растворителях, либо провести их при более низкой температуре или вообще без нагревания, что особенно важно для синтеза энергоёмких соединений. И как оказалось, эти ожидания в значительной степени оправдались.

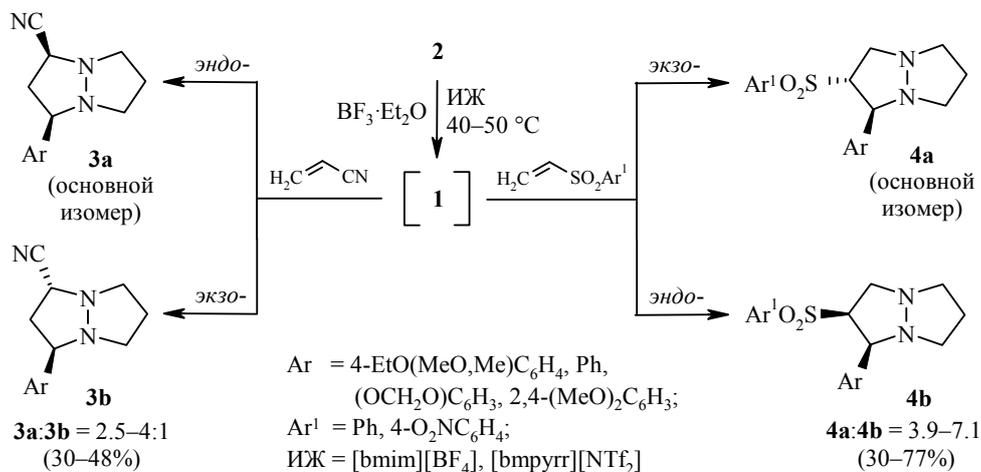
1. РЕАКЦИИ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

1.1. Синтез гетероциклических систем на основе 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиниминов к различным диполярофилам в ИЖ. Эффект замены органического растворителя на ИЖ особенно наглядно проявился в процессах (3+2)-циклоприсоединения различных диполярофилов к азометиниминам **1**, каталитически генерированным *in situ* из доступных 6-арил-1,5-диазабицикло[3.1.0]гексанов **2** при действии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Эффективный метод синтеза исходных бициклических диазиридинов **2** с выходами, близкими к количественным, был разработан ранее в нашей лаборатории на основе конденсации ароматических альдегидов, содержащих в положении 4 электронодонорные заместители, с 1,3-диаминопропаном при действии *t*-BuOCl в присутствии оснований [4]. Оказалось, что азометинимины **1** взаимодействуют в среде ИЖ с сероуглеродом, активированными нитрилами и электронодефицитными алкенами (халкон и производные β -нитростирола), которые в обычных органических растворителях в эти реакции вообще не вступают. Реакции с CS_2 и активированными нитрилами протекают в предложенных условиях не синхронно, а через стадию образования диполярных интермедиатов и отличаются высокой регио- и стереоселективностью. В ряде случаев промежуточные диполи удалось выделить (например некоторые азометинимины **1**, соединение **A**) либо зафиксировать спектрально или химическим путем в виде аддуктов с нуклеофилами или ацилирующими реагентами (соединения **B–D**). Таким образом были получены конденсированные гетероциклические системы, в которых пиразолидиновый цикл аннелирован с тиadiaзолидиновым (соединение **E**), триазолиновым (соединение **F**), пиразолидиновым (соединения **G, H, I**) и пиразолиевым (соединение **J**) фрагментами [5–9]. В соединении **J** в качестве аниона X^- выступали анионы ИЖ, в которых проводились реакции.

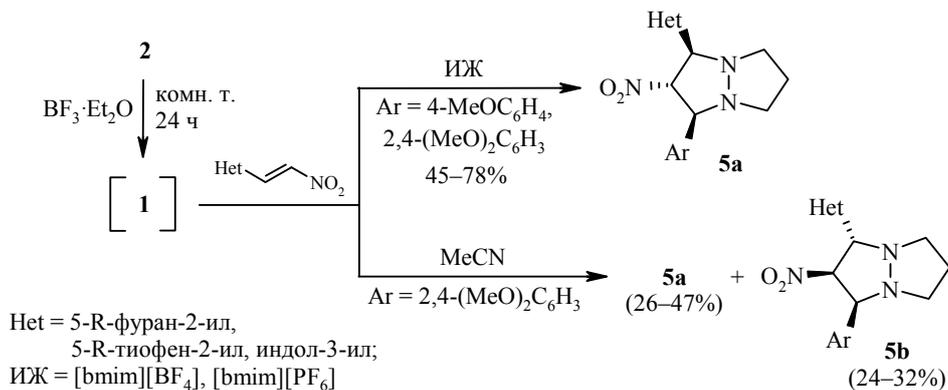
Реакции (3+2)-циклоприсоединения терминальных этиленов (акрилонитрила и арилвинилсульфонов) к азометиниминам **1**, генерированным из бициклических диазиридинов **2**, в ИЖ протекают полностью региоселективно и с высокой диастереоселективностью. Реакция с акрилонитрилом привела к образованию смеси диастереомерных производных 1,5-диазабицикло[3.3.0]октана **3a** и **3b**, основным компонентом которой был диастереомер **3a**



с *цис*-расположением арильной и цианогрупп. В случае арилвинилсульфонов образовывался продукт, в котором ароматический и арилсульфонильный фрагменты находились у соседних атомов углерода, при этом преобладал диастереомер **4a** с *транс*-расположением заместителей. Образование того или иного диастереомера связано с *экзо*- или *эндо*-подходом диполярофила к плоскости 1,3-диполя. Реакции проводились как в органических растворителях (MeCN), так и в различных ИЖ, причём лучшие выходы циклоаддуктов для обоих диполярофилов были достигнуты в ИЖ [bmpyrr][NTf₂] [10].



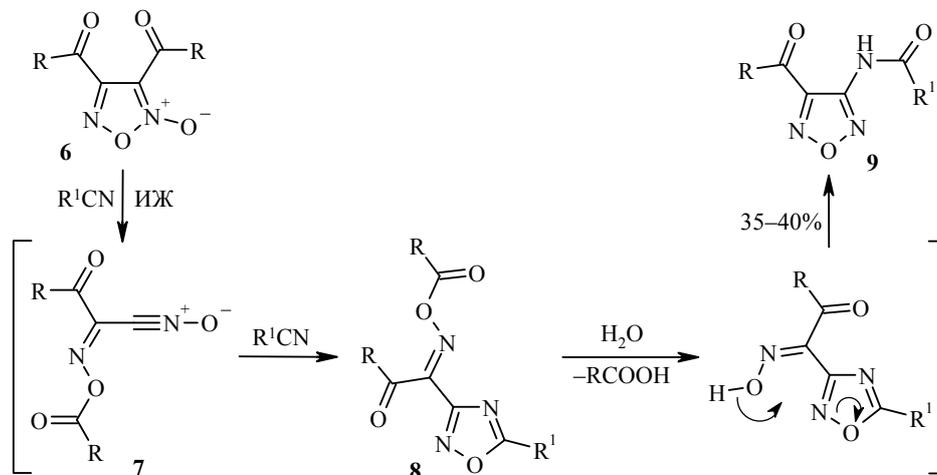
Реакции (3+2)-циклоприсоединения азометиниминов **1** к гетарилнитроэтиленам в среде ИЖ протекали полностью регио- и стереоселективно, давая исключительно *транс-транс*-диастереомеры соответствующих 1,5-диазабицикло[3.3.0]октанов **5**. Реакцию удалось осуществить и в органическом растворителе (MeCN), но для этого понадобилась дополнительная активация ароматического фрагмента в исходном азометинимине (были введены два активирующих электронодонорных заместителя), причём в этом случае образовывалась смесь диастереомеров **5a,b** в примерно равных количествах [11].



Таким образом, в результате исследования (3+2)-циклоприсоединения азометиниминов **1** к различным диполярфилам в ИЖ показано, что эти реакции протекают с высокой регио- и стереоселективностью, приводя к образованию новых конденсированных гетероциклических структур, в которых пиразолидиновый цикл аннелирован с различными пятичленными гетероциклами, содержащим функциональные (CN, NO₂) и фармакофорные гетероциклические заместители (фуран, тиофен, индол) в аннелированном гетероцикле, причем для каждой реакции были выявлены наиболее подходящие ИЖ, т. е. эти растворители являются субстрат-специфичными. Продукты реакций азометиниминов с исследованными диполярфилами относятся к практически важным классам гетероциклов, представители которых запатентованы для использования в медицине (анти-ВИЧ агенты, ингибиторы NO-синтазы, антидиабетические средства) [12–14], сельском хозяйстве (гербициды, фунгициды) [15, 16], в различных областях науки и техники (присадки к смазочным материалам, полупроводники, сорбенты и т. д.) [17]. Во всех случаях ИЖ регенерировались и многократно использовались в реакциях с прежней эффективностью, а разработанные методики могут стать основой новых высокоэффективных методов синтеза аналогичных гетероциклических систем.

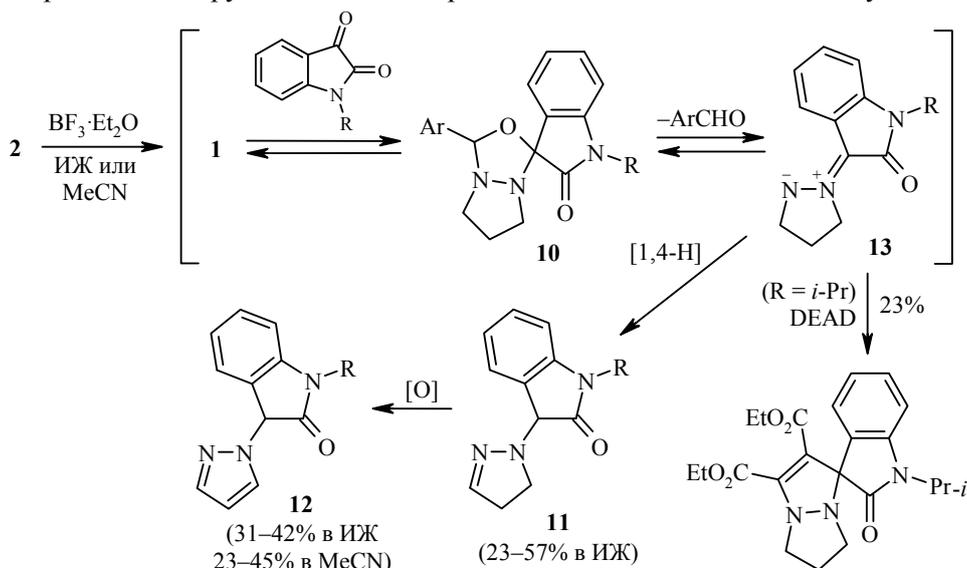
1.2. Синтез гетероциклов на основе домино-реакций в ИЖ. Чрезвычайно эффективным инструментом зелёной химии являются так называемые домино-реакции, представляющие собой последовательности двух и более превращений, в ходе которых образующийся на предыдущей стадии продукт спонтанно вступает в том же реакторе в последующие внутри- или межмолекулярные реакции. Мы показали, что реакции такого типа более эффективно протекают в ИЖ. В частности, при нагревании 3,4-диацилфуроксанов **6** в среде ИЖ в присутствии активированных нитрилов генерируются нитрил-оксиды **7**, которые вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с нитрилами, а последующая одnoreакторная азол-азольная перегруппировка

образующихся производных оксадиазолов **8** приводит к ранее трудно-доступным производным 3-ациламино-4-ацилфуразанов **9** [18].



R = Me, *c*-Pr; R¹ = CCl₃, CO₂Et; ИЖ = [bmim][BF₄]

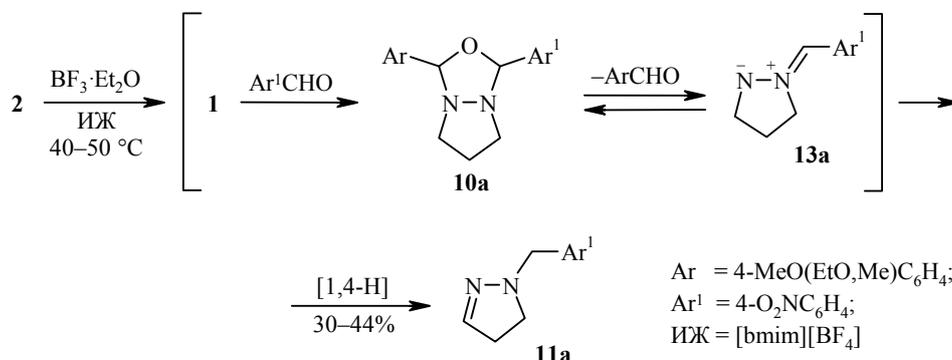
Новые домино-реакции были обнаружены также при взаимодействии азометиниминов **1**, генерируемых в описанных выше условиях, с карбонильными соединениями и арил(гетарил)метиленмалононитрилами в среде ИЖ. В качестве карбонильных соединений вначале были выбраны изитины, поскольку они проявляют широкий спектр биологической активности. Однако вместо ожидаемых конденсированных систем **10** в качестве продуктов реакции была выделена смесь 1-замещённых пиразолинов **11** и соответствующих пиразолов **12**, причём во всех случаях были выделены с высокими выходами ароматические альдегиды, которые использовали для синтеза исходных бициклических диазиридинов **2**. При замене ИЖ на MeCN единственным продуктом реакции становились пиразолы **12**. Очевидно, на первом этапе реакции протекает (3+2)-циклоприсоединение азометиниминов **1** к карбонильной группе изитина с образованием ожидаемых циклоаддуктов **10**,



Ar = 4-MeO(EtO,Me)C₆H₄; R = H, Me, *i*-Pr; ИЖ = [bmim][BF₄]

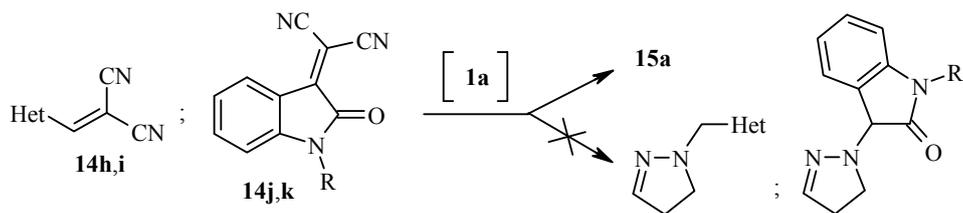
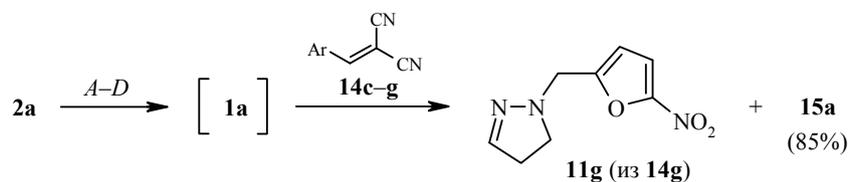
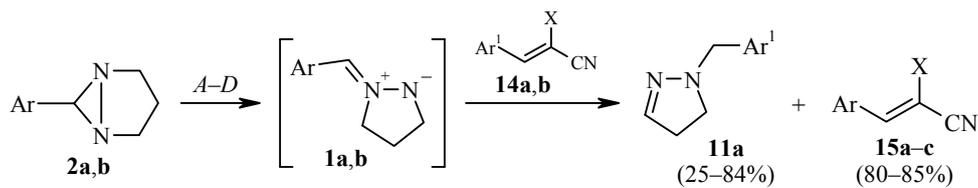
но в условиях реакции 1,3,4-оксадиазолидиновый цикл раскрывается с отщеплением ароматического альдегида и образованием нового азометинимина **13**. Последний трансформируется в пиразолин **11** вследствие [1,4-Н]-сдвига, причём пиразолин частично окисляется в пиразол **12** под действием кислорода воздуха. Обнаруженный процесс трансформации азометиниминов **1** в новые азометинимины **13** был квалифицирован нами как метатезис (обмен) азометиниминов по аналогии с известной реакцией метатезиса олефинов. Предложенный механизм был подтверждён улавливанием одного из вновь образовавшихся азометиниминов **13** в виде продукта (3+2)-циклоприсоединения к диэтилацетилендикарбоксилату (DEAD) [19].

К сожалению, из других карбонильных соединений (ароматические и гетероароматические альдегиды, бензофенон, гексафторацетон) в аналогичную домино-реакцию с азометинимином **1** вступает только 4-нитробензальдегид. Это превращение протекало только в ИЖ и во всех случаях в качестве продукта реакции был выделен только пиразолин **11a** с умеренными выходами [19].



Поэтому на следующем этапе работы было исследовано взаимодействие азометиниминов **1a,b** с активированными производными карбонильных соединений – арил(гетарил)метиленмалонитрилами **14a,b**. И действительно, использование этих соединений в качестве реагентов для осуществления метатезиса азометиниминов оказалось эффективным. В качестве продукта реакции был выделен соответствующий пиразолин **11a**. Наряду с ним с высокими выходами выделены арилметиленмалонитрилы **15a-c** с ароматическими фрагментами, входившими в состав исходных бициклических диазиридинов **2a,b**. Исходные азометинимины **1a,b** генерировали в различных условиях (A–D), но лучшие результаты были получены в ИЖ (условия A). Из введённых в реакцию с азометинимином **1a** гетарилметиленмалонитрилов **14c–g** соответствующий пиразолин **11g** получили только из производного нитрофурана **14g**, однако арилметиленмалонитрил **15a** получен с высокими выходами и в реакциях с производными фурана, тиофена и индола **14h–k** [20, 21].

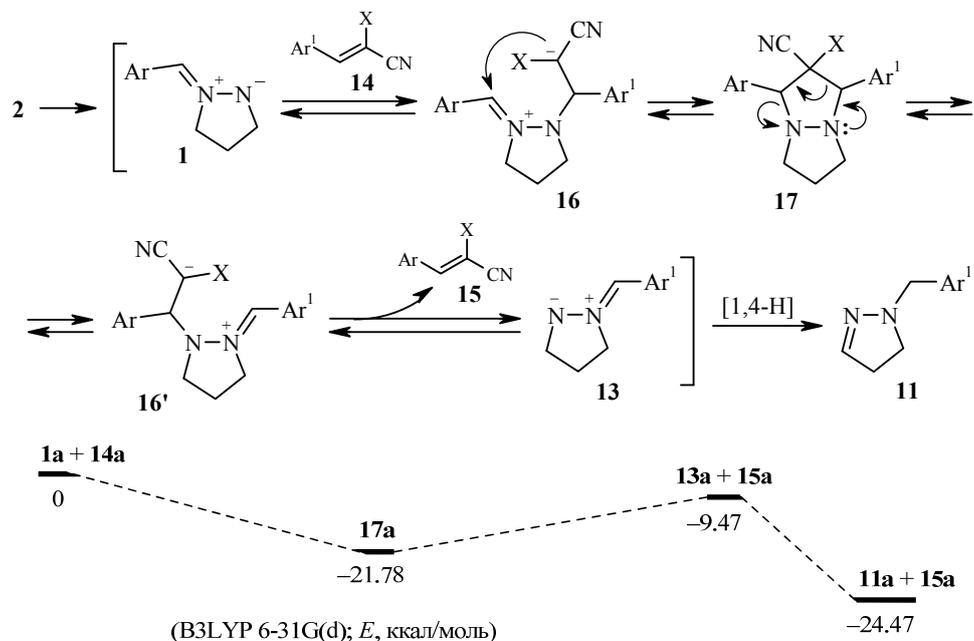
Механизм образования пиразолинов **11** в этой реакции, очевидно, аналогичен механизму образования пиразолинов **11** в реакции бициклических диазиридинов **2** с изатинами. Генерируемые *in situ* азометинимины **1** вступают в (3+2)-циклоприсоединение с арилметиленмалонитрилами **14** по Михаэлю и через интермедиаты **16**, **17** и **16'** превращаются в новые азометинимины **13** (метатезис) и новые арилметиленмалонитрилы **15**.



A: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, [bmim][BF_4], 40 °C; B: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, MeCN, 40 °C; C: PhMe, Δ ; D: ксилол, Δ
1, **2 a** Ar = 4-MeOC₆H₄, **b** Ar = 4-MeC₆H₄; **11a**, **14a,b** Ar¹ = 4-O₂NC₆H₄, **14 a** X = CN, **b** X = CO₂Et;
15 a Ar = 4-MeOC₆H₄, X = CN, **b** Ar = 4-MeOC₆H₄, X = CO₂Et, **c** Ar = 4-MeC₆H₄, X = CN;
14 c Ar = Ph (30%), **d** Ar = 3-O₂NC₆H₄ (30%), **e** Ar = 2-O₂NC₆H₄ (60%), **f** Ar = 4-BrC₆H₄ (60%),
g Ar = 5-нитрофуран-2-ил (32%); **14 h** Het = 2-фурил, **i** Het = 2-тиенил, **j** R = H, **k** R = *i*-Pr

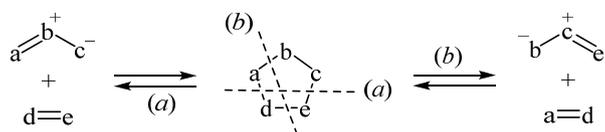
Движущей силой этого процесса, по-видимому, является образование более стабильных за счёт донорного эффекта групп MeO или Me арилметилен-малонитрилов **15**.

Предложенный механизм был подтверждён квантово-химическими расчётами, которые проводились на примере взаимодействия азометинимина **1a**

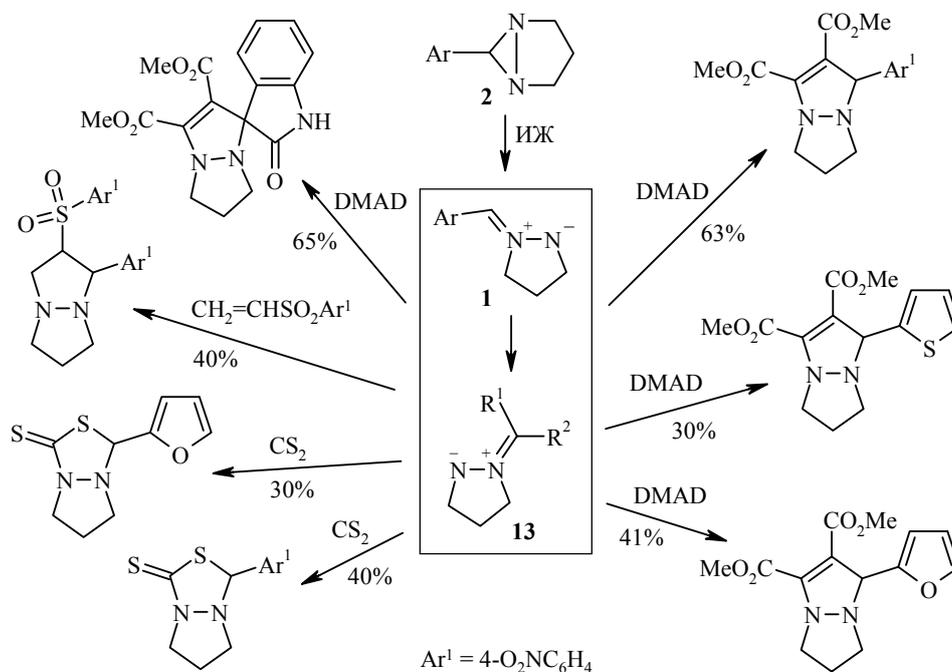


с арилметиленмалононитрилом **14a**. На схеме выше представлен энергетический профиль реакции **1a** + **14a**. Расчёты показали, что метатезис азометиниминов **1** → **13** является термодинамически выгодным процессом. Разница в энергии между исходной и конечной парами 1,3-диполь – арилметиленмалононитрил **1a** + **14a** и **13a** + **15a** составляет 9.47 ккал/моль [20, 21].

Возможность размыкания пятичленных гетероциклов (обычно термическая) с генерацией 1,3-диполей и диполярофилов – явление достаточно распространённое для различных типов 1,3-диполей. Оно получило название 1,3-диполярная цикловерсия. Хьюзген характеризует этот процесс как каскад циклоприсоединение–цикловерсия [22]. В результате цикловерсии пятичленный цикл может размыкаться с образованием той же или новой пары 1,3-диполь–диполярофил. Описание цикловерсии азометиниминов встречается в литературе очень редко, причём в известных примерах генерировалась та же пара азометинимин–диполярофил, которая вводилась в реакцию (3+2)-циклоприсоединения [23]. В обнаруженных нами реакциях имеет место именно метатезис азометиниминов, когда из первичной пары азометинимин **1** + арилметиленмалононитрил **14** генерируется новая пара азометинимин **13** + арилметиленмалононитрил **15**.

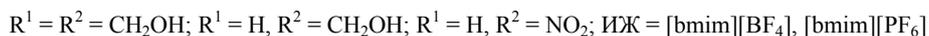
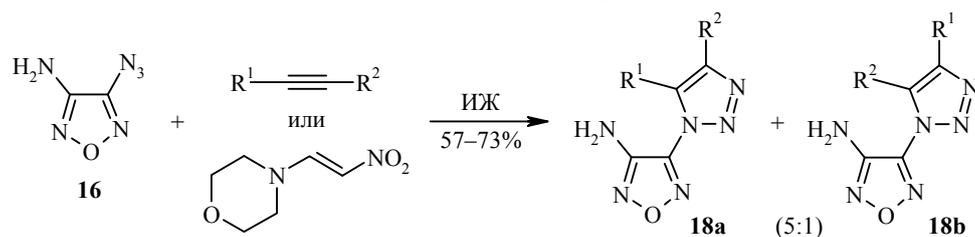


Как было отмечено выше, в некоторых случаях пиразолины **11** не были выделены, очевидно, из-за низкой стабильности соответствующих азометиниминов **13**. Однако факт образования последних был доказан их вовлечением *in situ* в реакции с различными химическими "ловушками" (ДМАД, CS₂, CH₂=CHSO₂Ar), которые добавляли в реакционную смесь после её выдерживания в течение 2–3 ч. В результате этих реакций были получены новые гетероциклические структуры, в которых пиразолидиновый цикл аннелирован

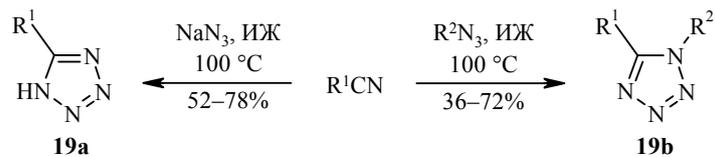


с пиразолидиновым, пиразолиевым и тиадиазолидиновым гетероциклами, в том числе соединения, содержащие фармакофорные гетероциклические заместители (фуран, тиофен, индол). Таким образом, нам удалось разработать простой, двустадийный метод получения (синтез исходного бициклического диазиридина и его каскадная трёхкомпонентная конденсация вначале с арил(гетарил)метиленмалононитрилом, а затем с соответствующей химической "ловушкой") этих достаточно сложных гетероциклических структур в среде ИЖ. Важно отметить, что получить обычным методом азотетимины **13** нельзя, поскольку исходные бициклические диазиридины с гетероциклическими заместителями либо недостаточно стабильны, либо их вовсе не удаётся получить [20, 21].

1.3. Синтез 1,2,3-триазолов и тетразолов на основе 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к ацетиленам и нитрилам в ИЖ. В среде ИЖ эффективно протекают реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием и других типов азотсодержащих диполей. Так, реакции фуразанилазидов **16** с несимметрично замещёнными ацетиленами и морфолинонитроэтиленом в растворе ИЖ [bmim][PF₆] существенно (в 3–5 раз) ускоряются, по сравнению с этими же реакциями в обычных органических растворителях, и становятся более региоселективными. Продуктами этих реакций являются 4-амино-3-(1,2,3-триазол-1-ил)фуразаны **18a,b** представляющие интерес как высокоэнергетические структурные блоки и биологически активные вещества (активаторы растворимой формы гуанилатциклазы и соединения, проявляющие противораковую активность) [24].

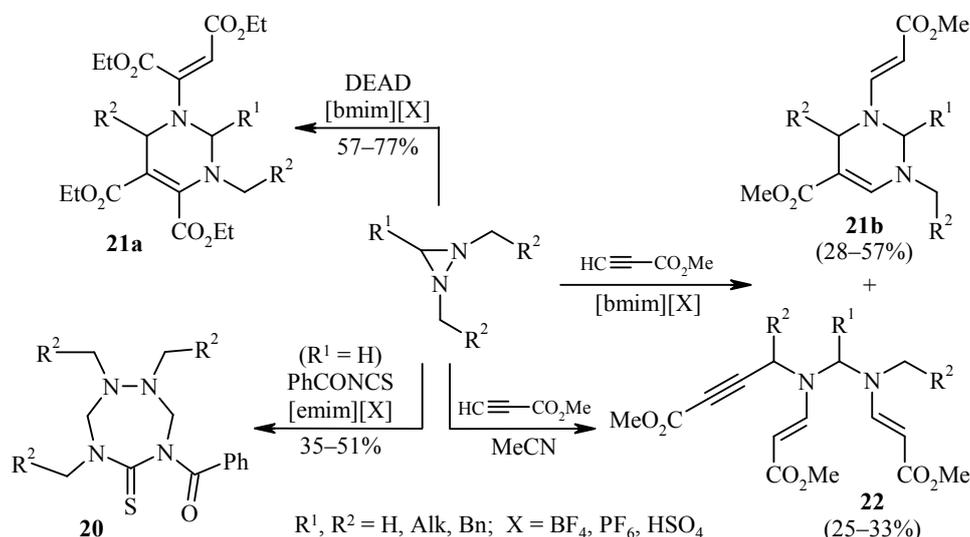


Очень эффективным оказалось применение ИЖ в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения азид-аниона или алкилазидов к нитрилам, приводящих к образованию 5-моно- или 1,5-дизамещённых тетразолов **19a,b** с различными заместителями в гетероцикле. В данном случае наилучшие результаты получены в ИЖ с гидросульфатным анионом [emim][HSO₄], которая катализирует процесс. При этом нет необходимости использовать другие кислотные катализаторы, обязательные при проведении этой реакции в обычных органических растворителях, причём все реакции проходят при 100 °С независимо от строения реагентов. Кроме того, реакция в ИЖ менее опасна, так как образующаяся из NaN₃ высокотоксичная и летучая азотистоводородная кислота гораздо лучше удерживается в растворе ИЖ, чем в органических растворителях [25, 26].

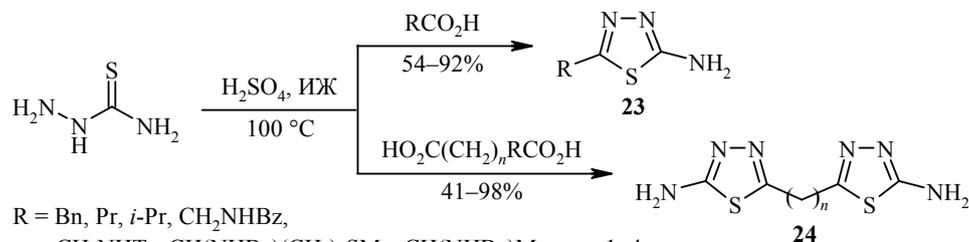


2. РЕАКЦИИ РАСШИРЕНИЯ ЦИКЛА И ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ

2.1. Синтез неконденсированных тетразепантионов и тетрагидропиримидинов на основе реакций расширения диазиридинового цикла в моноциклических диазиридинах в ИЖ. В среде ИЖ гораздо лучше протекают и другие реакции органических соединений, которые в традиционных органических растворителях идут значительно хуже или не идут вовсе. В частности, мы обнаружили новые реакции моноциклических диазиридинов, сопровождающиеся расширением гетероцикла. Оказалось, что 1,2-ди- и 1,2,3-триалкилдиазиридины образуют с бензоилизотиоцианатом в ИЖ неизвестные ранее неконденсированные производные 1,2,4,6-тетразепан-5-тионов **20** [27], а действие диэтилацетилендикарбоксилата приводит к производным тетрагидропиримидина **21a**. В органических растворителях эти реакции не идут. Производные тетрагидропиримидина **21b** образуются и при взаимодействии в ИЖ тех же диазиридинов с терминальным ацетиленом – метилпропиолатом. Наряду с гетероциклами в этой реакции были выделены с небольшими выходами линейные структуры **22**, которые оказались единственными продуктами реакции при её проведении в MeCN [28–30].

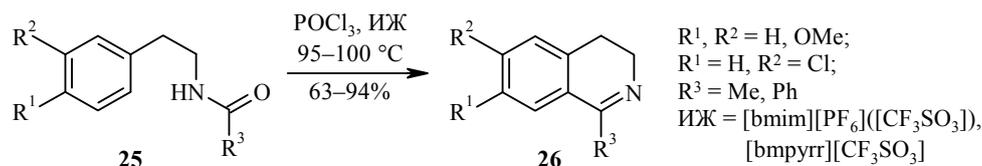


2.2. Синтез аминотиадиазолов и дигидроизохинолинов (реакция Бишлера–Напиральского) в ИЖ. Значительно быстрее и эффективнее проходят в среде ИЖ различные реакции гетероциклизации. В частности, мы разработали простой метод синтеза аминотиадиазолов **23**, **24**, содержащих один или два гетероциклических фрагмента, – важных составляющих целой серии биологически активных соединений. Метод основан на взаимодействии



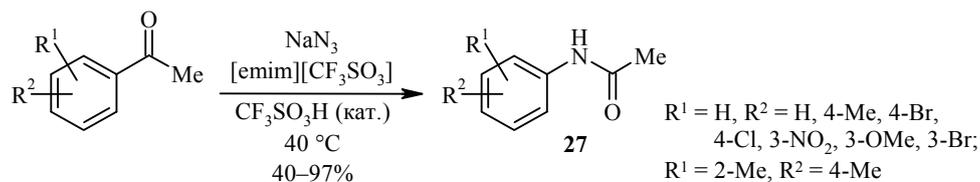
тиосемикарбазида с моно- или дикарбоновыми кислотами, включая *N*-защищённые аминокислоты, в среде ИЖ, содержащих эквимолярное количество H_2SO_4 [31]. В органических растворителях бициклические соединения **24** получают более сложным многостадийным путём [32].

Циклизация *N*-(2-арилэтил)-*N*-ациламинов **25** в 3,4-дигидроизохинолины **26** (антагонисты D_1 -допаминовых рецепторов) в присутствии POCl_3 (реакция Бишлера–Напиральского) также существенно облегчается в среде ИЖ, содержащих анионы сильных кислот. Важно отметить, что в более мягких условиях, по сравнению с соответствующими реакциями в органических растворителях, в реакцию удаётся ввести арилэтиламины с электроноакцепторными заместителями в ароматическом цикле [33].

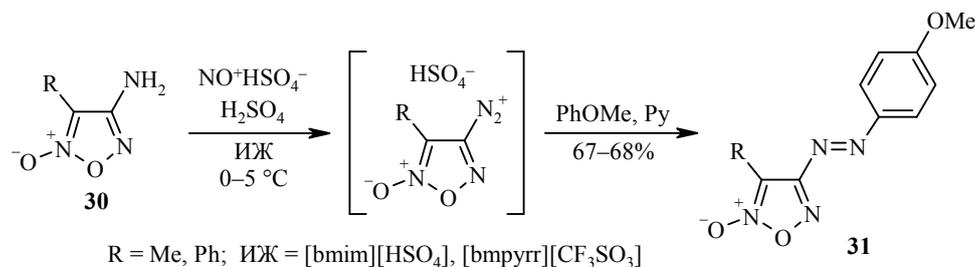


3. ПЕРЕГРУППИРОВКА ШМИДТА И РЕАКЦИЯ ДИАЗОТИРОВАНИЯ СЛАБОУСНОВНЫХ АМИНОВ В ИЖ

В среде ИЖ впервые осуществлены некоторые другие практически важные реакции – перегруппировка Шмидта, диазотирование слабоосновных аминов, реакции Анри и Манниха полинитроалканов. И хотя не все они протекают с участием гетероциклов, полученные результаты имеют важное практическое значение. Так, амидирование кетонов под действием азид натрия (перегруппировка Шмидта) обычно проводят в органических растворителях в присутствии сильных неорганических кислот, которые нейтрализуют перед выделением продуктов. Применение ИЖ с трифлатным анионом [emim][CF₃SO₃] позволило минимизировать количество $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ до 1 экв. и повысить выходы амидов **27**. При этом ИЖ вместе с добавленной кислотой после обработки реакционной смеси можно использовать вновь без снижения эффективности процесса [34].



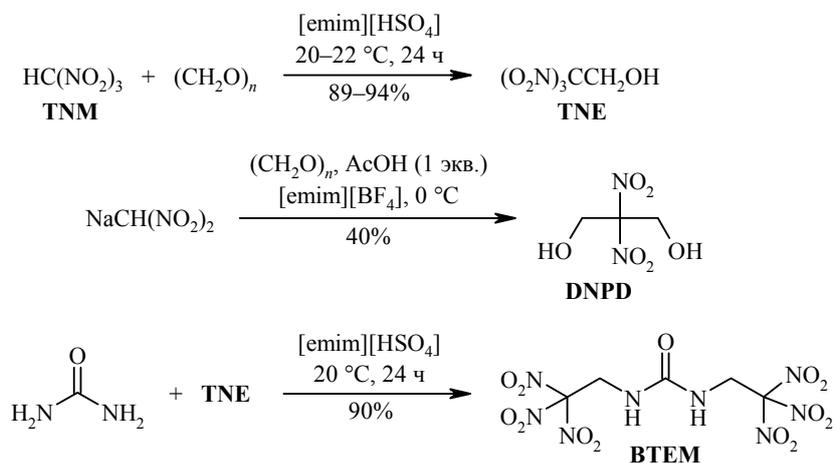
Известно, что диазотирование малоосновных аминов обычно проводят в сильноокислых средах. В частности, диазотирование аминифуроксанов **30** ранее удавалось осуществить только в смеси конц. H_2SO_4 и H_3PO_4 [35].



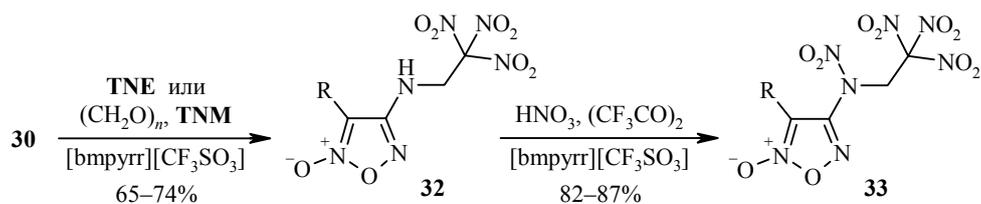
Мы обнаружили, что кислотные ИЖ ([bmim][HSO₄] и [bmpyrr][CF₃SO₃]) являются прекрасными растворителями для этой реакции. При добавлении 40% раствора нитрозилсерной кислоты в H₂SO₄ к раствору аминифуроксанов **30** в этих ИЖ образуются соответствующие диазониевые соли, которые вступают в реакции азосочетания с анизолом в присутствии пиридина и образуют соответствующие азофуроксаны **31** с хорошими выходами [36].

Одним из приоритетных направлений наших исследований был синтез в ИЖ высокоэнергетических соединений (ВЭС). Так, нам впервые удалось ввести полинитроалканы в реакции Анри и Манниха в среде ИЖ [37]. На этой основе разработаны экологически чистые способы синтеза полинитроспиртов (тринитроэтанола (**TNE**), 2,2-динитропропан-1,3-диола (**DNPD**) и 2,2,2-тринитроэтильных производных слабоосновных аминов).

TNE используют для получения многих высокоэнергетических соединений. Его синтез обычно проводят конденсацией тринитрометана (**TNM**) с параформом при 60–65 °С в CCl₄ с последующим кипячением в течение 30 мин. Для получения чистого продукта необходима кристаллизация сырого продукта из CCl₄. В ИЖ [emim][HSO₄] эта реакция протекает в беспрецедентно мягких условиях (20–22 °С), что делает процесс менее опасным, причём **TNE** выделяется из реакционной смеси сразу в кристаллическом виде с выходом 89–94% и не требует дополнительной очистки. Используемая в синтезе ИЖ может быть многократно (не менее 4 раз) регенерирована и возвращена в реакцию. 2,2-Динитропропан-1,3-диол (**DNPD**) синтезирован аналогично из натриевой соли динитрометана и параформа в ИЖ [bmim][BF₄] при 0 °С. В данном случае в систему добавляли AcOH для генерирования *in situ* необходимой для протекания реакции СН-кислоты. В близких условиях, включающих применение ИЖ ([emim][HSO₄], 20 °С), конденсацией с мочевиной **TNE** был превращён в 1,3-бис(тринитроэтил)мочевину (**BTEM**) с выходом 90%. Реакция одинаково успешно протекала как с чистым **TNE**, так и с **TNE**, полученным *in situ* из **TNM** и параформа [37].



Из других слабоосновных аминов в реакцию Манниха в среде ИЖ были введены 4-аминофуроксаны **30**. Взаимодействием 4-аминофуроксанов **30** с **TNE** или со смесью формальдегида и **TNM** в среде ИЖ [bmpyrr][CF₃SO₃] синтезированы 3-R-4-(2,2,2-тринитроэтиламино)фуроксаны **32** с различными заместителями в гетероциклическом ядре. Продукты конденсации под действием нитрующей смеси HNO₃–(CF₃CO)₂O в том же растворителе были превращены в энергоёмкие 4-нитраминофуроксаны **33** [38].



32 R = Me, Ph, Ac, CO₂Et, CON₃; 33 R = Me, Ac, CO₂Et

Таким образом, проведенные исследования показали, что ИЖ являются перспективными, субстрат-специфичными, каталитически активными, рециклируемыми и экологически привлекательными растворителями для синтеза и трансформации азотсодержащих гетероциклов и проведения ряда классических органических реакций. Было установлено, что реакции в ИЖ проходят с более высокой регио- и стереоселективностью, чем в обычных органических растворителях, причём в ряде случаев были выявлены новые неожиданные направления взаимодействия исходных реагентов. В процессе исследования разработаны методы получения как известных веществ, так и новых соединений, синтез которых не удаётся осуществить в органических растворителях. В отличие от известных многостадийных методов получения ряда достаточно сложных гетероциклических структур, разработанные методы малостадийны (не более 2-х стадий). При проведении реакций в ИЖ часть реагентов генерируется *in situ*, а сами реакции идут при более низких температурах или вообще без нагревания, что существенно повышает их безопасность. Как правило, целевые структуры образуются с более высокими выходами и чистотой, чем в органических растворителях, а ИЖ могут быть регенерированы и многократно повторно использованы в тех же самых реакциях без снижения эффективности процессов. Полученные в результате проведённого комплекса исследований результаты вносят существенный вклад в развитие как зеленой химии, так и органической химии в целом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ionic Liquids in Synthesis*, P. Wasserscheid, T. Welton (Eds), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2008, vol. 1.
2. *Ionic Liquids in Synthesis*, P. Wasserscheid, T. Welton (Eds), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2008, vol. 2.
3. С. Г. Злотин, Н. Н. Махова, *Успехи химии*, **79**, 603 (2010). [*Russ. Chem. Rev.*, **79**, 543 (2010).]
4. N. N. Makhova, V. Yu. Petukhova, V. V. Kuznetsov, *ARKIVOC*, i, 128 (2008).
5. Н. Н. Махова, А. В. Шевцов, В. Ю. Петухова, *Успехи химии*, **80**, 1087 (2011). [*Russ. Chem. Rev.*, **80**, 1035 (2011).]
6. Yu. S. Syroeshkina, V. V. Kuznetsov, M. I. Struchkova, M. A. Epishina, N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, **18**, 207 (2008).
7. Yu. S. Syroeshkina, I. V. Ovchinnikov, V. V. Kuznetsov, V. V. Kachala, Yu. V. Nelyubina, K. A. Lyssenko, N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, **19**, 276 (2009).
8. Ю. С. Сыроешкина, В. В. Кузнецов, К. А. Лысенко, Н. Н. Махова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 362 (2009). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **58**, 366 (2009).]
9. Ю. С. Сыроешкина, Л. Л. Ферштат, В. В. Качала, В. В. Кузнецов, Н. Н. Махова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1579 (2010). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **59**, 1621 (2010).]
10. M. I. Pleschev, V. V. Kachala, A. S. Goloveshkin, I. S. Bushmarinov, V. V. Kuznetsov, D. V. Khakimov, N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, **23**, 271 (2013).
11. M. I. Pleschev, M. A. Epishina, V. V. Kachala, V. V. Kuznetsov, A. S. Goloveshkin, I. S. Bushmarinov, N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, **23**, 206 (2013).

12. L. N. Jungheim, S. K. Sigmund, *J. Org. Chem.*, **52**, 4007 (1987).
13. L. N. Jungheim, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1889 (1989).
14. M. P. Clark, S. K. Laughlin, M. J. Laufersweiler, R. G. Bookland, T. A. Brugel, A. Golobiowski, M. P. Sabat, J. A. Townes, J. C. VanRens, J. F. Djung, M. G. Natehus, B. De, L. C. Hsieh, S. C. Xu, R. L. Walter, M. J. Mekel, S. A. Heitmeyer, K. K. Brown, K. Juergens, Y. O. Taiwo, M. J. Janusz, *J. Med. Chem.*, **47**, 2724 (2004).
15. B. Kurosu, JP Pat. Appl. 51133265.
16. B. L. Walworth, US Pat. Appl. 4091106.
17. P.-J. Alarco, Ya. Abu-Lebdeh, M. Armand, *Solid State Ionics*, **175**, 717 (2004).
18. I. V. Seregin, I. V. Ovchinnikov, N. N. Makhova, D. V. Lyubetsky, K. A. Lyssenko, *Mendeleev Commun.*, **13**, 230 (2003).
19. V. Yu. Petukhova, M. I. Pleshchev, L. L. Fershtat, V. V. Kuznetsov, V. V. Kachala, N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, **22**, 32 (2012).
20. M. I. Pleshchev, V. Yu. Petukhova, V. V. Kuznetsov, D. V. Khakimov, T. S. Pivina, M. I. Struchkova, Yu. V. Nelyubina, N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, **23**, 34 (2013).
21. М. И. Плещев, В. Ю. Петухова, В. В. Кузнецов, Д. В. Хакимов, Т. С. Пивина, Ю. В. Нелюбина, Н. Н. Махова. *Изв. АН, Сер. хим.*, 1065 (2013). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **62**, 1066 (2013).]
22. H. Giera, R. Huisgen, *Liebigs Ann./Recl.*, 1685 (1997).
23. G. Bianchi, C. De Micheli, R. Gandolfi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 721 (1979).
24. I. V. Seregin, L. V. Batog, N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, **12**, 83 (2002).
25. M. A. Epishina, A. S. Kulikov, N. V. Ignat'ev, M. Schulte, N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, **21**, 334 (2011).
26. N. Mykola, N. N. Makhova, A. S. Kulikov, M. A. Epishina, DE Pat. Appl. 102011014082.
27. A. V. Shevtsov, V. V. Kuznetsov, A. A. Kislukhin, V. Yu. Petukhova, Yu. A. Strelenko, N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, **16**, 218 (2006).
28. Yu. S. Syroeshkina, V. V. Kuznetsov, V. V. Kachala, N. N. Makhova, *J. Heterocycl. Chem.*, **46**, 1195 (2009).
29. V. Yu. Petukhova, L. L. Fershtat, V. V. Kachala, V. V. Kuznetsov, D. V. Khakimov, T. S. Pivina, N. N. Makhova, *J. Heterocycl. Chem.*, **50**, 326 (2013).
30. S. G. Zlotin, N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, **20**, 63 (2010).
31. M. A. Epishina, A. S. Kulikov, N. V. Ignat'ev, M. Schulte, N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, **21**, 331 (2011).
32. H. Kato, M. Ohta, *Nippon Kagaku Zasshi*, **78**, 1588 (1957); *Chem. Abstr.*, **54**, 1502 (1960).
33. M. A. Epishina, A. S. Kulikov, M. I. Struchkova, N. V. Ignat'ev, M. Schulte, N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, **22**, 267 (2012).
34. M. A. Epishina, A. S. Kulikov, N. V. Ignat'ev, M. Schulte, N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, **20**, 335 (2010).
35. О. А. Ракигин, О. А. Залесова, А. С. Куликов, Н. Н. Махова, Т. И. Годовикова, Л. И. Хмельницкий, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1949 (1993). [*Russ. Chem. Bull.*, **42**, 1865 (1993).]
36. А. О. Финогенов, И. В. Овчинников, А. С. Куликов, Н. Н. Махова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 469 (2012). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **61**, 472 (2012).]
37. M. A. Epishina, I. V. Ovchinnikov, A. S. Kulikov, N. N. Makhova, V. A. Tartakovsky, *Mendeleev Commun.*, **21**, 21 (2011).
38. М. А. Епишина, А. О. Финогенов, А. С. Куликов, Н. Н. Махова, И. В. Ананьев, В. А. Тартаковский, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1559 (2012). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **61**, 1575 (2012).]

¹ Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия
e-mail: mnn@ioc.ac.ru

Поступило 28.01.2014