

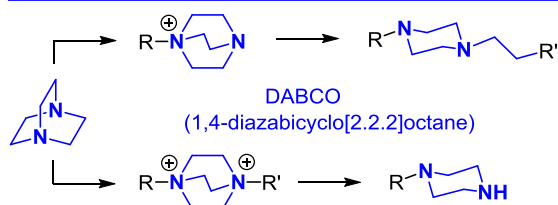
1,4-Диазабицикло[2.2.2]октан в синтезе производных пиперазина (микрообзор)

Дмитрий И. Бугаенко^{1*}

¹ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119992, Россия; e-mail: bugad357@yandex.ru

Поступило 29.09.2017

Принято 21.11.2017



Рассмотрена новая методология синтеза производных пиперазина, основанная на применении 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана в качестве источника пиперазинового фрагмента и четвертичных аммониевых солей 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана в качестве промежуточных соединений. В микрообзоре собраны литературные данные за последние 15 лет.

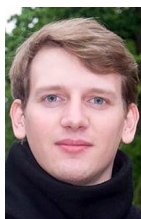
Введение

Вследствие отсутствия инверсии неподеленной пары электронов атома азота, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO) – один из наиболее сильных незаряженных нуклеофильных реагентов.¹ Помимо этого, он обладает свойствами слабого основания Льюиса (pK_a 9.06 для DABCOH⁺ в ДМСО),² сравнимыми по силе со свойствами триэтиламина, и поэтому служит хорошей уходящей группой в реакциях алифатического и ароматического нуклеофильного замещения.³ Сочетая свойства сильного нуклеофила и хорошего нуклеофуга, DABCO применяется в качестве катализатора многих органических реакций,⁴ в частности реакции Морита–Бэйлиса–Хилмана,⁵ родственных процессов нуклеофильной активации алленов,⁶ циклопропанов,⁷ а также в синтезе гетероциклических соединений.^{3с, d}

Еще одно применение DABCO, хотя и в значительно меньшей степени развитое, связано с его использованием в качестве строительного блока для получе-

ния 1,4-дизамещенных пиперазинов,⁸ известных своей биологической активностью.⁹ DABCO при этом выступает или в качестве источника *N*-этилпиперазинового фрагмента, важного фармакофора,^{8,9} или служит синтетическим эквивалентом незамещенного пиперазина. Обладающие высокой реакционной способностью четвертичные 4-аза-1-азония- и 1,4-дiazониабицикло[2.2.2]октаны – ключевые промежуточные соединения, которые превращаются в соответствующие производные пиперазина в результате раскрытия каркасной структуры DABCO при атаке нуклеофильным реагентом. Именно этот аспект синтетического применения DABCO, активно развиваемый в последние годы, послужил темой предлагаемого микрообзора.

В основу классификации рассматриваемых процессов положены строение четвертичных солей DABCO, а также характер реакции, приводящей к их образованию.

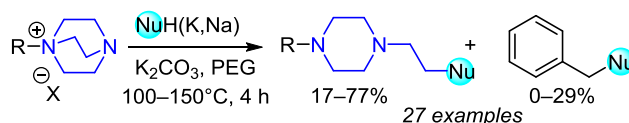


Дмитрий Иванович Бугаенко родился в 1993 г. в Соликамске Пермского края, Россия. В 2017 г. закончил химический факультет Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, выполнив дипломную работу, связанную с развитием новых методов синтеза четвертичных солей *N*-арил-DABCO, в настоящее время работает над диссертацией. Его научные интересы связаны с развитием новых синтетических методов в химии гетероциклических соединений и созданием новых реагентов для биоконъюгации.

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

N-Алкильные соли DABCO

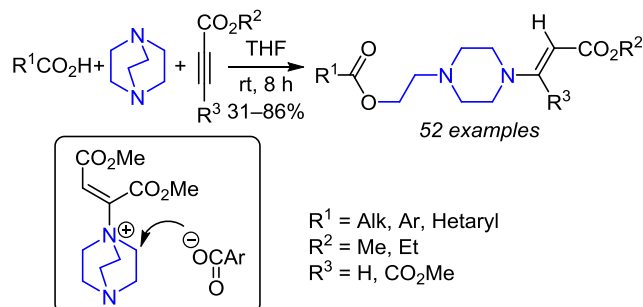
Реакции четвертичных *N*-алкильных солей DABCO с различными нуклеофильными реагентами проходят селективно с раскрытием цикла и образованием 1,4-дизамещенных пиперазинов. Исключения составляют *N*-бензильные соли: в этом случае раскрытие каркасной структуры конкурирует с дебензилированием.¹⁰



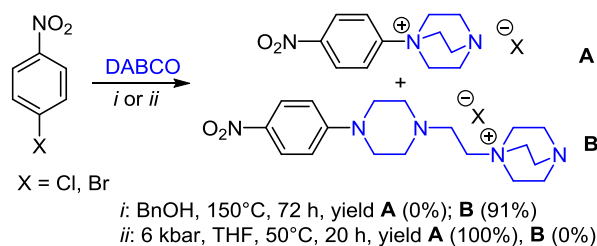
X = OTs, Br, Cl; R = Me, CH₂=CHCH₂, Ph(CH₂)₃, PhCH₂
Nu = MeO⁻, PhO⁻, 4-MeC₆H₄O⁻, 2,6-Me₂C₆H₃O⁻, PhSH, Phth

***N*-Алкенильные соли DABCO**

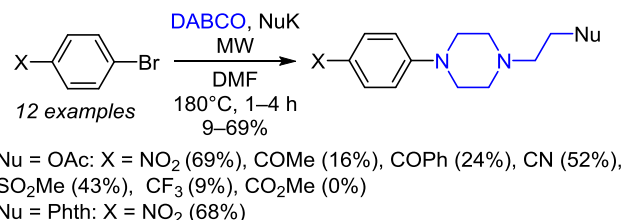
Трехкомпонентная реакция DABCO, диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты и карбоновой кислоты приводит к образованию 1,4-дизамещенных пиперазинов, содержащих *N*-винильный заместитель с *E*-конфигурацией. Процесс реализуется в мягких условиях и применим к карбоновым кислотам различного строения, в том числе к аминокислотам и гетероциклическим карбоновым кислотам. Очевидно, что эта домино-реакция проходит через промежуточное образование *N*-алкенильной соли DABCO.¹¹

***N*-(Гет)арильные соли DABCO**

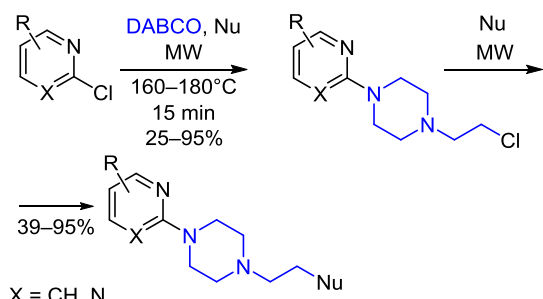
Реакция DABCO с 4-хлорнитробензолом в бензиловом спирте при 150 °С приводит к образованию не четвертичной аммониевой соли **A**, а четвертичной аммониевой соли **B**, образующейся в результате раскрытия каркасной структуры соли **A** второй молекулой DABCO. Примечательно, что четвертичная соль **B** – единственный продукт реакции даже при использовании 3.5-кратного избытка электрофильного реагента.¹² Четвертичную соль **A** удалось получить с количественным выходом при активации нуклеофильного замещения повышенным давлением (6 кбар) и проведении процесса при умеренной температуре.¹³



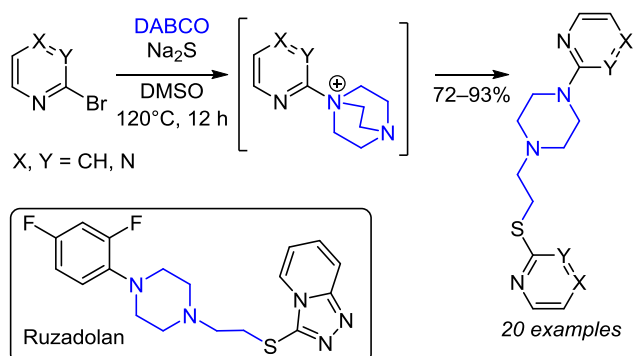
Активированная микроволновым облучением многокомпонентная реакция замещенных бромнитробензолов (2–3 экв.), DABCO и избытка ацетата или фталимида калия приводит к образованию производных 2-гидрокси- и 2-аминоэтилпиперазинов. Изомерные *орто*-замещенные бромбензолы не реагируют с DABCO в аналогичных условиях, однако следует отметить, что 3-хлор-2-цианотиофен превращается в ожидаемый продукт с выходом 38%.¹⁴



Аналогичные каскадные превращения возможны также и для ряда хлорзамещенных гетероциклических соединений.^{15–17} Производные *N*-(2-хлорэтил)пиперазина могут быть генерированы при микроволновом облучении и выделены¹⁵ или использованы без выделения в реакциях с различными нуклеофильными реагентами.¹⁶ Метод применим к 2-хлорпиримидинам, а также к содержащим электроноакцепторные заместители 2-хлорпиридинам. 2-Хлорпиридин и 4-метил-2-хлорпиридин в этих условиях не образовывали ожидаемых продуктов реакции.¹⁵



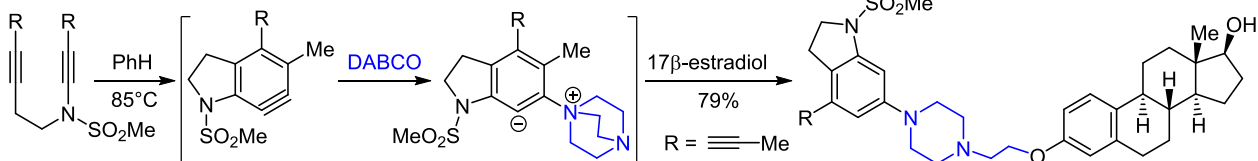
Трехкомпонентная реакция активированных к нуклеофильному замещению бромпроизводных пиридина, пиримидина и пиазина с DABCO и Na₂S при соотношении реагентов 1:2:0.5 приводит к селективному образованию гетероциклических соединений, содержащих этилпиперазиновый фрагмент. Этот подход был использован для однократного трехкомпонентного синтеза анальгетика Рузадолана из коммерчески доступных исходных соединений с выходом 55%.¹⁸



***N*-(Гет)арильные соли DABCO (окончание)**

При реакции активированных *N*-оксидов пиридина с DABCO региоселективно образуются соответствующие соли *N*-(2-пиридил)-DABCO, которые реагируют с *S*-, *C*- и *N*-нуклеофилами с образованием производных пиперазина. В отличие от описанных выше примеров ароматического нуклеофильного замещения, процесс применим к субстратам, содержащим заместители различной электронной природы.¹⁹

Арины, генерированные гексадегидро-реакцией Дильса-Альдера, присоединяют DABCO в присутствии эстрадиола с образованием модифицированного природного

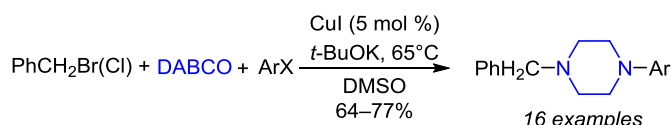


R = Me, Ph, CH₂CO₂Me, CF₃CONH, Cl, Br, CN, CO₂Me, Hetaryl
Nu = AcSH, (Het)ArSH, AlkSH, KPhth, MeN₂H₃, morpholine, NaCN, NaN₃

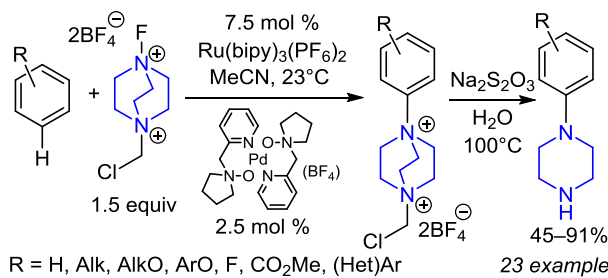
соединения. Аналогичные трехкомпонентные реакции могут быть использованы для модификации других природных соединений.²⁰

Бис-четвертичные соли DABCO

В рассмотренных выше реакциях один из трех этиленовых фрагментов каркасной структуры DABCO служил основой для создания боковой цепи производного пиперазина. В других примерах этиленовый фрагмент выполняет функции встроенной защитной группы. Ключевыми интермедиатами таких процессов служат 1,4-дизамещенные соли DABCO. Арирование *N*-алкильных солей DABCO в условиях реакции Ульмана в присутствии основания сопровождается элиминированием одного этиленового фрагмента и образованием несимметрично замещенных *N*-алкил-*N*-арилпиперазинов.²¹ Региоселективное радикальное ароматическое замещение с участием бис(катион-радикала) *N*-(хлорметил)триэтилендиамина приводит к 1,4-дизамещенным солям DABCO, которые легко гидролизуются без выделения с образованием *N*-(гет)арилпиперазинов.²²



Ar = Ph, 4-BrPh, 4-ClPh, 2-MePh, 3-MePh, 4-MePh, 3-CF₃Ph, 1-Naphthyl; X = Br, I



R = H, Alk, AlkO, ArO, F, CO₂Me, (Het)Ar

Список литературы

- De Rycke, N.; Couty, F.; David, O. R. P. *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 12852.
- Crampton, M. R.; Robotham, I. A. *J. Chem. Res., Synop.* **1997**, 22.
- (a) Barham, J. P.; John, M. P.; Murphy, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15482. (b) Xiong, H.; Hoye, A. T.; Fan, K.-H.; Li, X.; Clemens, J.; Horchler, C. L.; Lim, N. C.; Attardo, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3726. (c) Shi, Y.-J.; Humphrey, G.; Maligres, P. E.; Reamer, R. A.; Williams, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 309. (d) Zhao, J.; Peng, C.; Liu, L.; Wang, Y.; Zhu, Q. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7502.
- (a) Baghernejad, B. *Eur. J. Chem.* **2010**, *1*, 54. (b) Mallavadhani, U. V.; Fleury-Bregeot, N. *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane*; John Wiley & Sons, 2001.
- Majee, D.; Biswas, S.; Mobin, S. M.; Samanta, S. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3286.
- Ni, C.; Wang M.; Tong X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2240.
- (a) Zhang, J.; Tang, Y.; Wei, W.; Wu, Y.; Li, Y.; Zhang, J.; Zhang Y.; Xu, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3043. (b) Liu, J.; Ye, W.; Qing X.; Wang, C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7970.
- Gettys, K. E.; Ye, Z.; Dai, M. *Synthesis* **2017**, 2589.
- Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.
- Maraš, N.; Polanc, S.; Kočevar, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1300.
- Dong, H.-R.; Chen, Z.-B.; Li, R.-S.; Dong, H.-S.; Xie, Z.-X. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 10768.
- Ross, S. D.; Finkelstein, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2603.
- Ibata, T.; Isogami, Y.; Toyoda, J. *Chem. Lett.* **1987**, 1187.
- Gladstone, S. G.; Earley, W. G.; Acker, J. K.; Martin G. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3813.
- Wang, H.-J.; Wang, Y.; Csakai, A. J.; Earley, W. G.; Herr, R. *J. J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 355.
- Wang, H.-J.; Earley, W. G.; Lewis, R. M.; Srivastava, R. R.; Zych, A. J.; Jenkins, D. M.; Fairfax, D. *J. Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3043.
- Koyioni, M.; Manoli, M.; Koutentis, P. A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 615.
- Zhu, Q.; Yuan, Q.; Chen, M.; Guo, M.; Huang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 5101.
- Bugaenko, D. I.; Yurovskaya, M. A.; Karchava, A. V. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2136.
- Ross, S. P.; Hoye, T. R. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 523.
- Yavari, I.; Bayat, M. J.; Ghazanfarpour-Darjani, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5595.
- Boursalian, G. B.; Ham, W. S.; Mazzotti, A. R.; Ritter, T. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 810.