

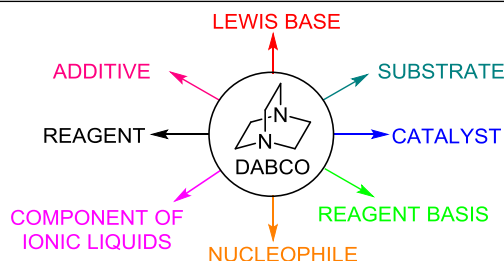
Многоликий DABCO: синтетическое использование основных, нуклеофильных и каталитических свойств DABCO

Часть 4*. DABCO как компонент ионных жидкостей, реагенты на основе DABCO (Selectfluor, DABSO), DABCO как источник пиперазина

Дмитрий И. Бугаенко¹, Александр В. Карчава¹, Марина А. Юровская^{1*}

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

Поступило 25.11.2019
Принято 10.01.2020



Четвертая часть обзора посвящена обобщению и анализу литературных данных по применению DABCO в качестве компонента ионных жидкостей, созданию и использованию новых реагентов на основе DABCO, а также его химическим модификациям и использованию в качестве строительного блока для получения замещенных пиперазинов. Рассмотрены имеющиеся данные о биологических свойствах производных DABCO. Обобщены литературные данные за последние 5 лет.

Ключевые слова: DABSO, 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан, ионные жидкости, пиперазин, Selectfluor, нуклеофильное раскрытие.

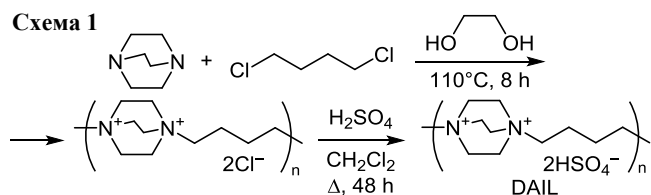
Предыдущие части обзора были посвящены использованию 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (DABCO) как уникального основания, сочетающего свойства сильного нуклеофила и хорошего нуклеофуга, детально были рассмотрены реакции в которых DABCO выступает в качестве катализатора: реакции Морита–Бейлиса–Хиллмана и Кнёвенагеля,^{1b} реакции Михаэля и Биджинелли.^{1c} Было рассмотрено использование DABCO в реакциях нуклеофильного замещения, циклоприсоединения, изомеризации.^{1a} В четвертой части обзора рассматривается использование DABCO в качестве компонента ионных жидкостей, основы для создания новых реагентов и их применение в синтетической практике, а также использование DABCO как доступного строительного блока для получения замещенных пиперазинов.

DABCO как компонент ионных жидкостей

За два последних десятилетия ионные жидкости стали потенциальной "зеленой" альтернативой летучим

органическим растворителям и нашли применение в качестве экологически безвредной среды для многих важных органических реакций.^{2a} Некоторые ионные жидкости нашли применение в качестве катализаторов самых разнообразных реакций: кислотные ионные жидкости пригодны для ацилирования по Фриделю–Крафтсу, этерификации, расщепления эфиров; основные ионные жидкости нашли применение в реакциях Кнёвенагеля, Кляйзена–Шмидта и др.^{2b} DABCO является удобным компонентом для создания на его основе ионных жидкостей обоих типов.

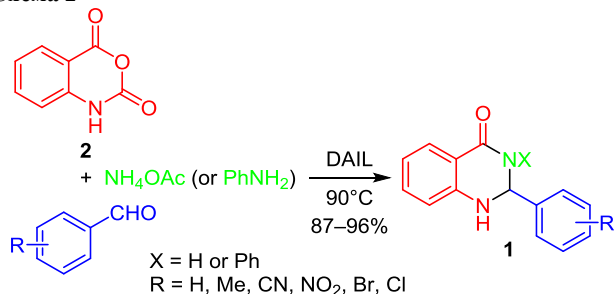
Так DAIL, катализатор на основе DABCO, представляющий собой кислотный полиэлектролит (поли(ионную жидкость)), получен конденсацией 1,4-дихлорбутана и DABCO в этиленгликоле (схема 1). DAIL



* Часть 3 см.^{1a}

является эффективным кислотным катализатором, который используется в однореакторном методе получения производных 2,3-дигидрохинолазин-4(1*H*)-она **1** в результате взаимодействия изатового ангидрида (**2**), ароматических альдегидов и ацетата аммония или анилина (схема 2).³

Схема 2



Простое и эффективное присоединение к индолам электрон-дефицитных олефинов последовательностью реакций Фриделя–Крафтса/Михаэля достигнуто с применением нового катализатора – магнитной ионной жидкости [DABCO-C₈][FeCl₄] (схема 3).⁴ Эта каталитическая система применима к различным электрон-дефицитным олефинам, включая халконы, еноны и нитроолефины, и приводит к соответствующим производным 3-алкилиндолов **3** с выходами от хороших до отличных в мягких условиях за короткое время реакции. Катализатор можно регенерировать и использовать четыре раза без существенной потери активности. Алкилирование индолов показано на схеме 4.

Схема 3

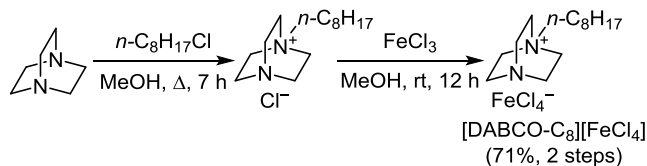
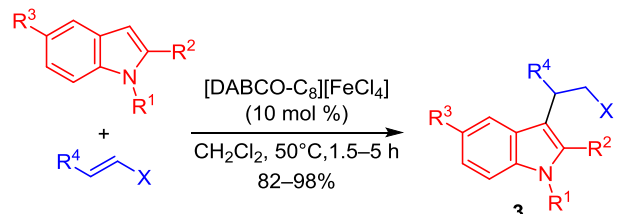
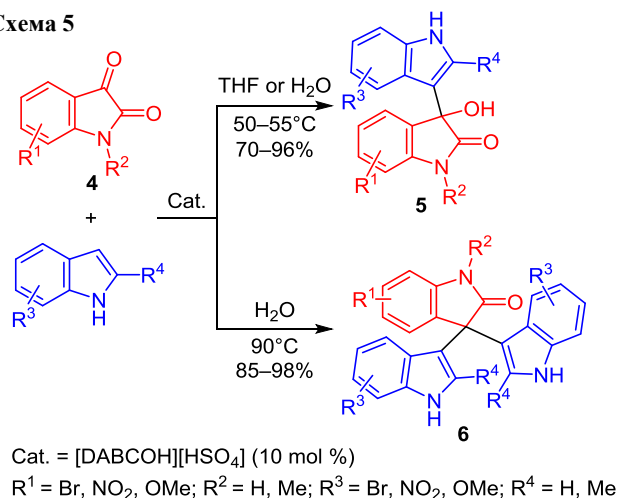


Схема 4



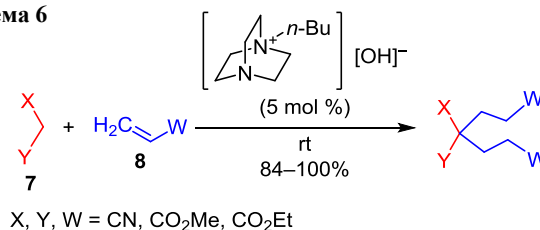
Разработана катализируемая ионной жидкостью на основе DABCO реакция Фриделя–Крафтса индолов с различными изатинами **4**, приводящая к 3-гидрокси-3-(индол-3-ил)оксиндолам **5** и 3,3-ди(индол-3-ил)оксиндолам **6**.^{5,6} При проведении реакции в ТГФ или H₂O при 50–55 °C образуется только продукт моноиндолирования **5**, а в водной среде при 90 °C образуются только 3,3-дииндолилоксиндолы **6**. При использовании MeCN в качестве растворителя основным продуктом является соединение **5** с небольшой примесью (<5%) соединения **6** (схема 5).⁶

Схема 5



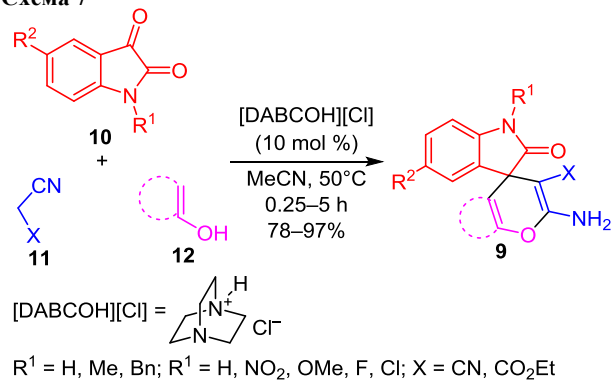
Достаточно востребован катализ ионными жидкостями реакций Михаэля и Кнёвенагеля. Так, ионная жидкость на основе DABCO – гидроксид 1-бутил-4-аза-1-азабиицикло[2.2.2]октана – использована как катализатор для удобного и быстрого метода присоединения по Михаэлю активных метиленовых соединений **7** к α,β-непредельным эфирам и нитрилам **8**.⁷ Метод прост в исполнении и приводит к высоким (до 100%) выходам продукта реакции (схема 6). Катализатор можно использовать несколько раз без значительной потери активности.

Схема 6



Разработан простой и эффективный способ синтеза функционализированных производных спиро[оксиндол-3,4'-пирана] **9** из разнообразных карбонильных соединений (например, соединений **10**), метиленактивных соединений **11** и различных енолов **12** при катализе ионной жидкостью на основе DABCO (схема 7).⁸ Процесс представляет собой тандем циклизаций Кнёвенагеля–Михаэля и приводит к продуктам реакции

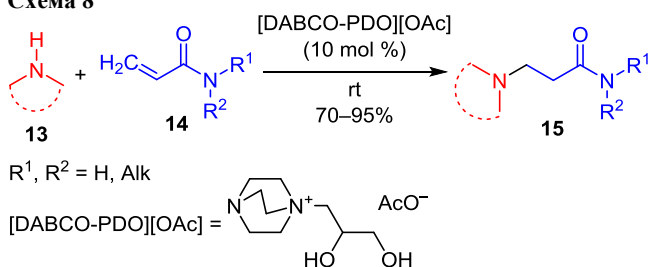
Схема 7



за короткое время. Дешевая ионная жидкость легко может быть регенерирована и использована 5 раз без потери каталитической активности.

Ряд новых основанных на использовании DABCO ионных жидкостей был использован в качестве регенерируемого катализатора для аза-реакции Михаэля при комнатной температуре без применения органических растворителей.⁹ Самой эффективной оказалась ионная жидкость [DABCO-PDO][OAc] в количестве 10 моль. % (схема 8). Различные амины **13** взаимодействуют с разнообразными α,β -непредельными амидами **14**, приводя к аддуктам **15** с отличными выходами за 1 ч. Катализатор можно использовать до 8 раз.

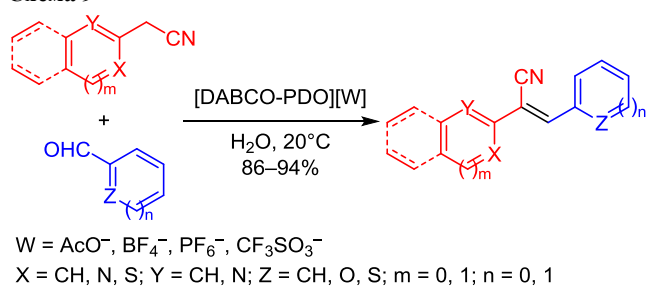
Схема 8



[DABCO-PDO][OAc] как катализатор в описанной выше реакции играет двойную роль. С одной стороны, неподеленная пара электронов атома азота в ионной жидкости может депротонировать атом азота амина, увеличивая тем самым его нуклеофильность. С другой стороны, гидроксильные группы ионной жидкости и карбонильная группа α,β -непредельного амида могут образовывать водородные связи, делая α,β -непредельный амид более уязвимым для атаки амином. Из предполагаемого механизма следует, что основность катализатора играет решающую роль в протекании реакции. С этой точки зрения можно интерпретировать влияние аниона на каталитическую активность. Уксусная кислота – слабая кислота, тогда как HBF_4 , HPF_6 и $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ – хорошо известные сильные кислоты. Следовательно, ионная жидкость [DABCO-PDO][OAc], полученная из сопряженного основания AcOH , проявляет наибольшую щелочность и поэтому обладает отличной каталитической активностью.

Четыре новые ионные жидкости на основе DABCO и 3-хлор-1,2-пропандиола, отличающиеся анионами, [DABCO-PDO][W] (схема 9) были использованы как катализаторы в конденсации Кнёвенагеля для разнообразных ароматических/гетероароматических альде-

Схема 9



гидов и α -ароматических (гетероароматических или полиароматических) метиленовых соединений в H_2O при комнатной температуре (схема 9).¹⁰ Реакции проходят с отличными выходами, а целевые соединения выделяются из реакционной смеси в чистом виде без дополнительной очистки.

Новая дикаationная ионная жидкость (DDIL) (схема 10) получена из DABCO и 1,3-дихлор-2-пропанола и NaBF_4 в MeCN и использована в качестве основного катализатора в однореакторном многокомпонентном синтезе *o*-аминокарбонитрилов **16** и 4-арилметилиден-3-метилизосазол-5(4*H*)-онов **17** при растировании без растворителя, а также в синтезе тетрагидрохроменов **18** при ультразвуковом облучении в H_2O (схема 11).¹¹

Схема 10

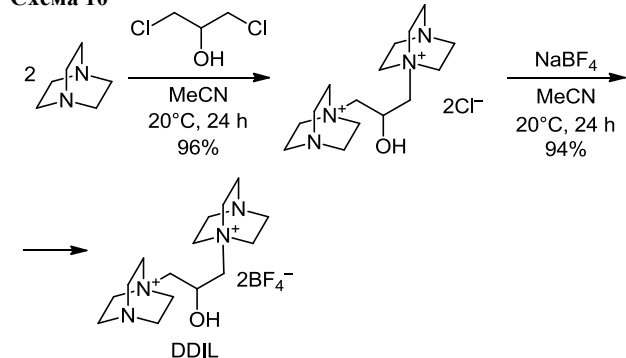
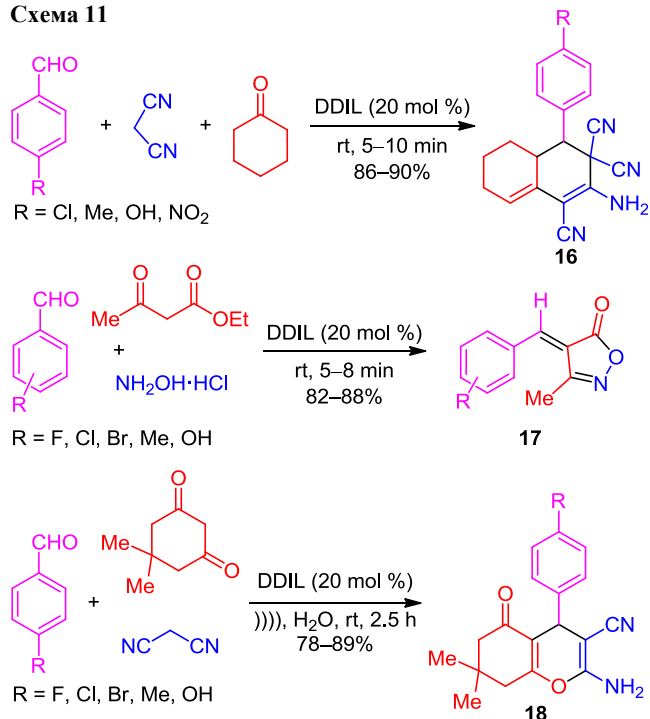


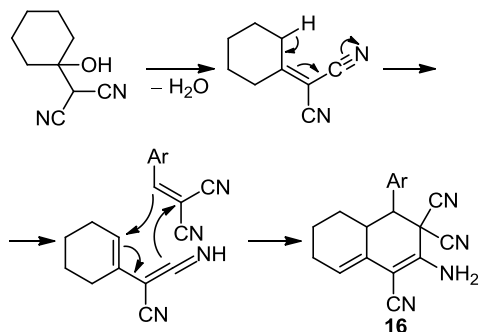
Схема 11



Неподеленная пара электронов на атоме азота ионной жидкости удаляет активный водород малонитрила с образованием соответствующего карбаниона. Одновременно гидроксильная группа DDIL увеличивает электрофильность альдегида и циклогексанона и способствует образованию продуктов реакции Кнёвенагеля для обоих карбонильных соеди-

нений, которые затем вступают в реакцию Дильса–Альдера друг с другом, приводя к образованию целевых карбонитрилов **16** (схема 12).¹¹

Схема 12



Новый простой метод синтеза арилиденбарбитуровых и арилидентиобарбитуровых кислот **19** основан на конденсации Кнёвенагеля барбитуровой кислоты и ее тиоаналога **20** с альдегидами при использовании в качестве эффективного катализатора ионной жидкости [DABCO][SO₃H]₂[HSO₄]₂ (схема 13).¹² Кроме того, разработан метод синтеза (тио)пирано[2,3-*d*]пиримидиндионов **21** из барбитуровой или тиобарбитуровой кислот, малонитрила и альдегидов в присутствии ионной жидкости [DABCO][SO₃H]₂[Cl]₂ (схема 14).¹²

Схема 13

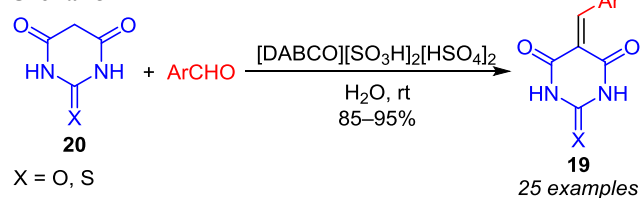
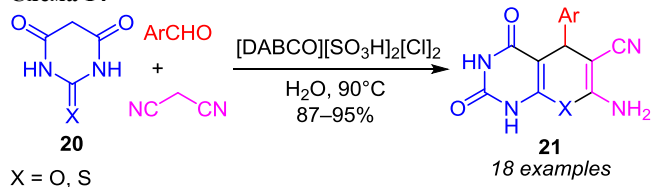
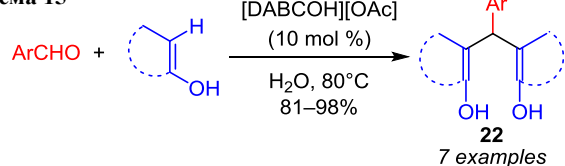


Схема 14



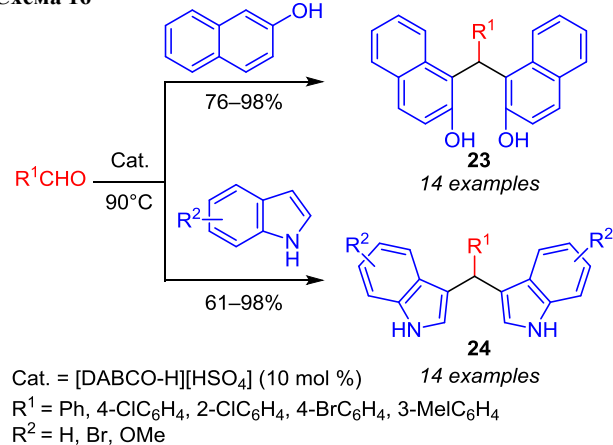
В синтезе ряда бисенолов **22** домино-реакцией Кнёвенагеля и Михаэля в качестве экологически чистого дешевого регенерируемого катализатора применяется ионная жидкость на основе DABCO (схема 15).¹³ Процесс проходит с высокими выходами за короткое время в водных средах, пригоден для масштабирования. Этот "зеленый" синтетический метод применим к разнообразным альдегидам и енолам,

Схема 15



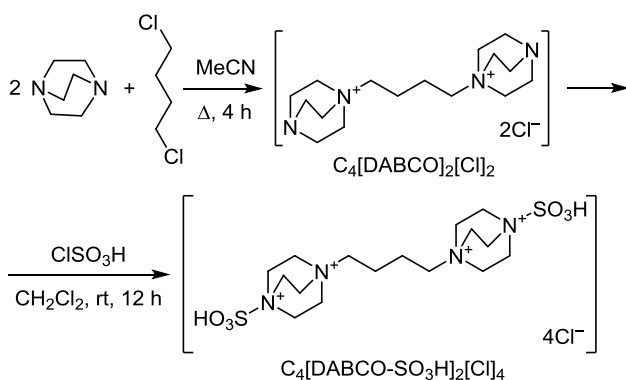
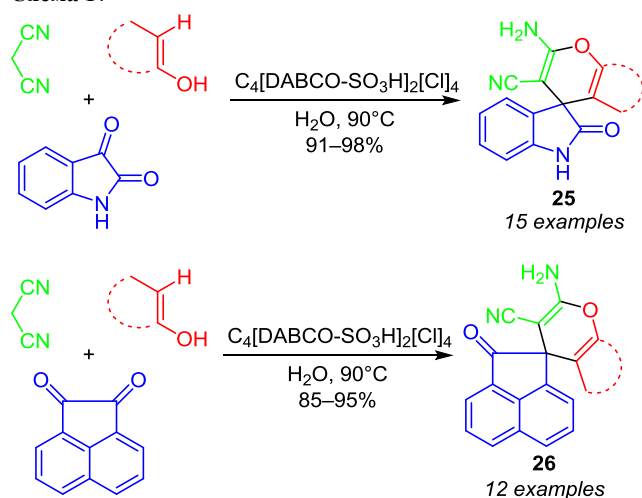
включая 4-гидроксикумарин, 2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-он, циклогексан-1,3-дион, кислоту Мельдрума, 2-гидрокси-1,4-нафтохинон и их производные. Аналогично получают бис(нафтол)метаны **23** и бис(индолил)метаны **24** (схема 16).¹⁴

Схема 16



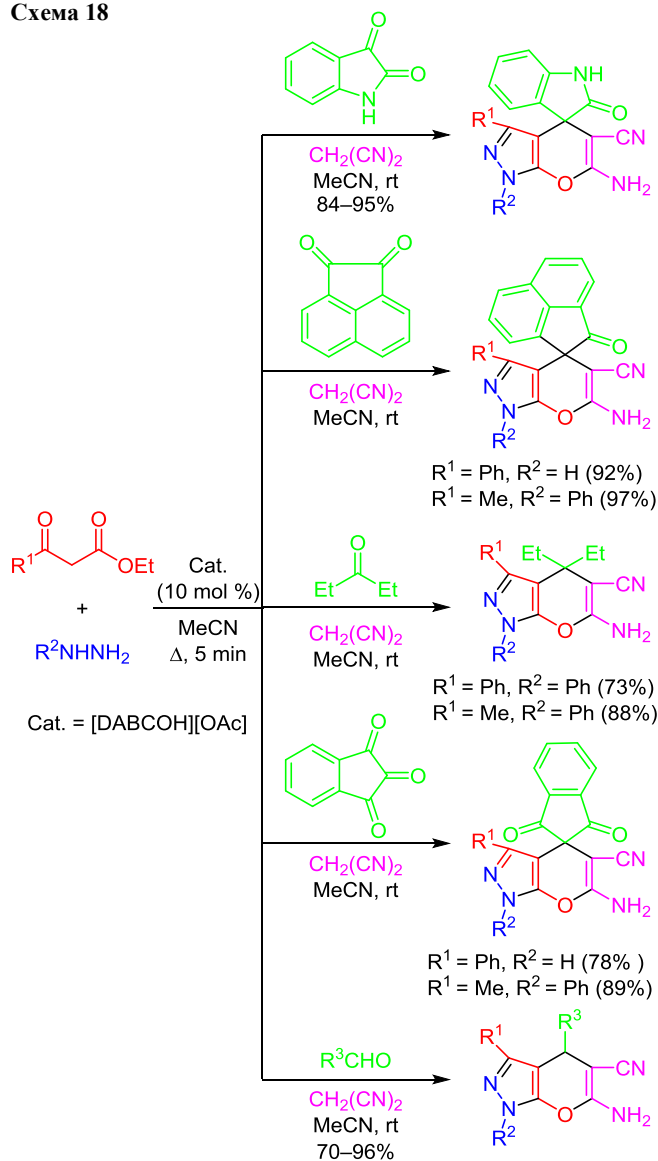
Спирооксиндолные гетероциклы **25** и спироацнафтиленовые гетероциклы **26**, содержащие 4*H*-пирановый фрагмент, синтезируют с использованием C₄[DABCO-SO₃H]₂[Cl]₄ в качестве эффективного, дешевого, регенерируемого нанокатализатора в гомогенных условиях (схема 17).¹⁵

Схема 17



Ионные жидкости на основе DABCO широко используются в синтезе различных гетероциклических соединений, в том числе и конденсированных. Например, при простом и эффективном одnoreакторном четырехкомпонентном синтезе производных пирано-[2,3-*c*]пиразола из β-кетозэфиров, гидразинов и малонитрила используется регенерируемая ионная жидкость в качестве "зеленого" катализатора в мягких условиях (схема 18).¹⁶ Этот общий метод синтеза применим к широкому кругу карбонильных соединений, включая ароматические и алифатические альдегиды, алифатические кетоны, изатин, аценафтохинон и циангидрин. Реакции проходят быстро и с хорошими выходами. Катализатор можно регенерировать и использовать 6 раз без значительной потери активности.

Схема 18

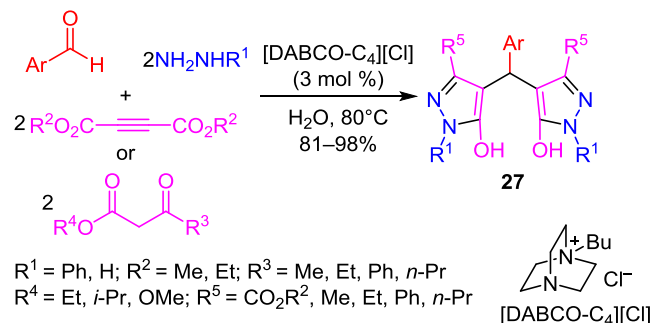


$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Ph}$
 $\text{R}^3 = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, 4\text{-NCC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, n\text{-Pr}$

Псевдопяткомпонентный метод синтеза производных 4,4'-(арилметил)бис(1*H*-пиразол-5-ола) **27** основан

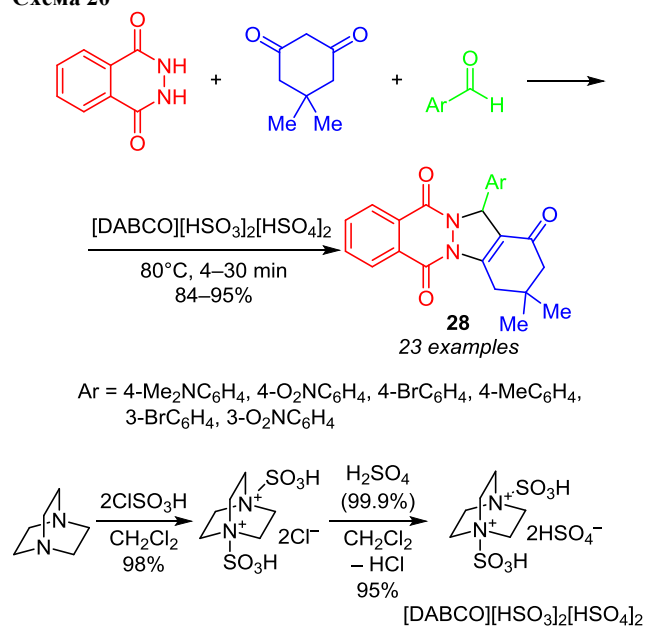
на взаимодействии гидразинов, ацетилендикарбонного эфира или β-кетозэфиров и ароматических альдегидов при катализе ионной жидкостью, содержащей DABCO, в водных средах (схема 19).¹⁷ Выходы бис(пиразол-5-олов) **27** составляют 81–98%.

Схема 19



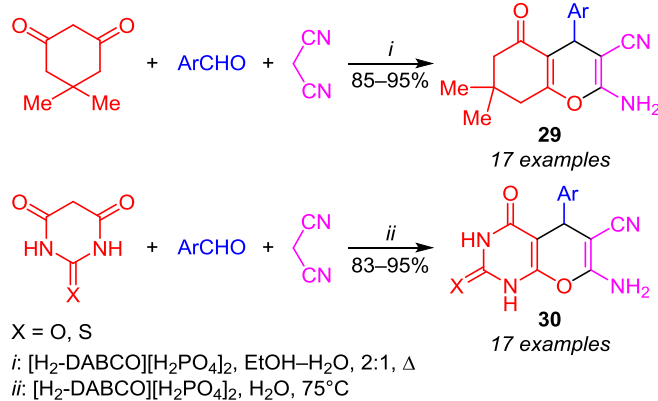
Ионная жидкость – дигидросульфат 1,4-дисульфо-1,4-ди-азабицикло[2.2.2]октан-1,4-диия [DABCO][HSO₃]₂[HSO₄]₂ – была использована в качестве эффективного катализатора в синтезе биологически активных производных 2*H*-имидазо[2,1-*b*]фталазин-1,6,11-триона **28** (схема 20).¹⁸ Все реакции проходят без растворителя с небольшими количествами катализатора. Преимущества этого "зеленого" метода состоят в легкости приготовления катализатора, простоте обработки реакционной смеси, мягких условиях, отличных выходах и коротком времени реакций.

Схема 20



Кислотная ионная жидкость [H₂-DABCO][H₂PO₄]₂ использована как многоазовый катализатор в синтезе производных тетрагидрохроменов **29** и тетрагидропирано[2,3-*d*]пиримидинов **30**, важных биологически активных соединений, которые используются в фармацевтической промышленности (схема 21).¹⁹

Схема 21



Ионная жидкость, полученная из DABCO и серной кислоты, устойчивая к влаге и на воздухе, использована в качестве катализатора для синтеза производных бензимидазо[2,1-*b*]хинолина **31**, пиримидо[4,5-*b*]хинолина **32** (схема 22),²⁰ а также 3-амино-1-арил-1*H*-бензо[*f*]хромен-2-карбонитрила **33** и 1-(бензимидазол-2-иламино)- или 1-(бензотиазол-2-иламино)-фенилметил-2-нафтолов **34** (схема 23).²¹

Схема 22

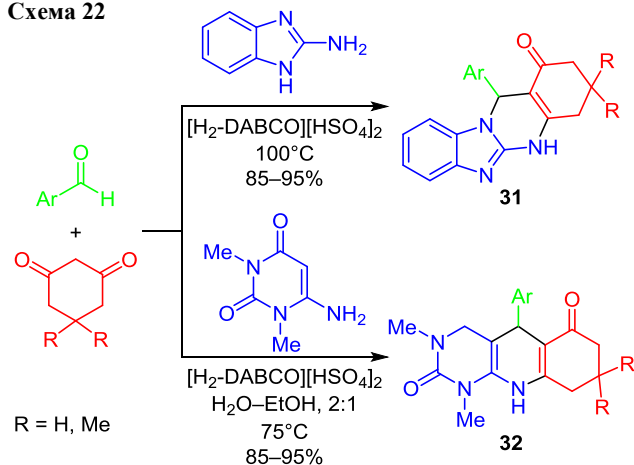
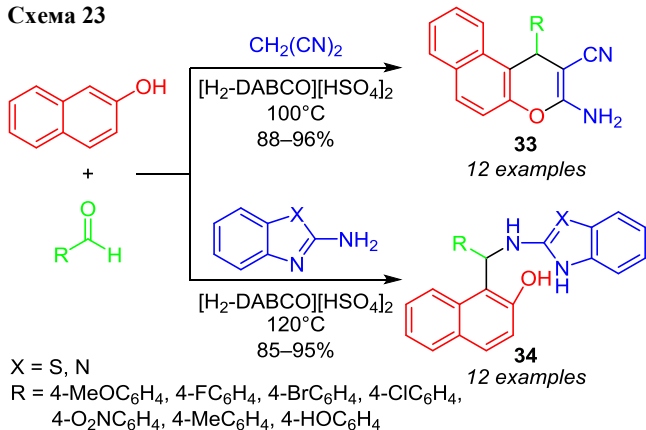
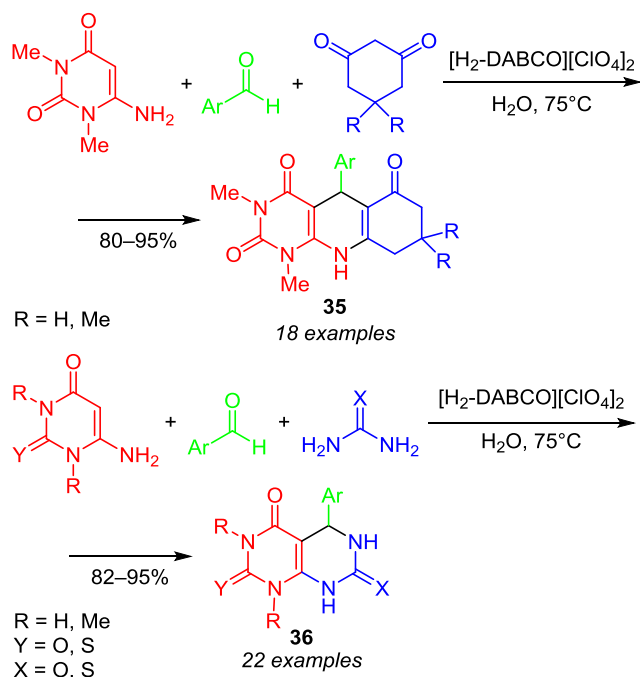


Схема 23



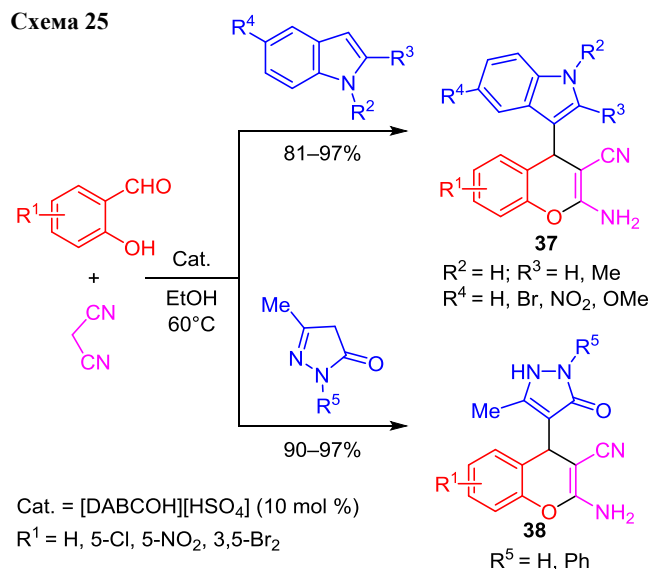
Также устойчивая к действию влаги ионная жидкость $[\text{H}_2\text{-DABCO}][\text{ClO}_4]_2$ была использована в качестве катализатора в синтезе производных пиримидо[4,5-*b*]хинолина **35** и пиримидо[4,5-*d*]пиримидина **36** (схема 24).²²

Схема 24



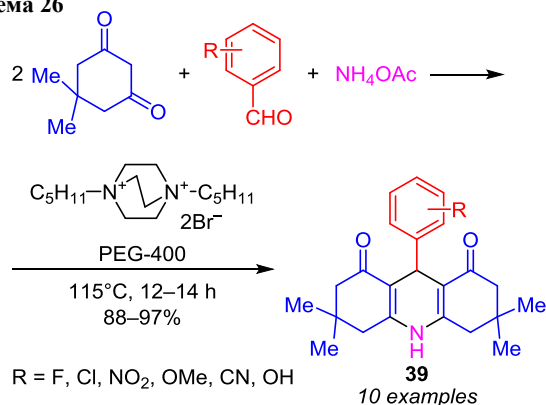
Эффективная, экономичная стратегия конструирования соответствующих 2-амино-4*H*-хроменовых структур использует тандем реакций Кнёвенагеля–Пиннера и циклизации Михаэля в присутствии ионной жидкости на основе DABCO (схема 25).²³ Этим способом были получены две серии различных 2-амино-4*H*-хроменовых производных: 2-амино-4-(индол-3-ил)-4*H*-хромены **37** и 2-амино-4-(пиразол-4-ил)-4*H*-хромены **38** с выходами 81–97%.

Схема 25



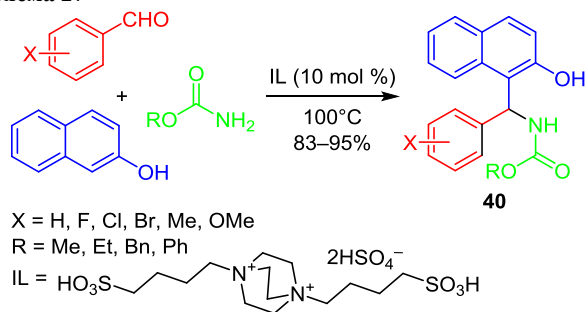
Методы синтеза производных акридина **39** (ингибиторов щелочной фосфатазы) состоят во взаимодействии бензальдегидов, 1,3-дикарбонильных соединений и ацетата аммония с использованием ионной жидкости, полученной алкилированием DABCO 1-бромпентаном и смешением с PEG-400 (схема 26).²⁴

Схема 26



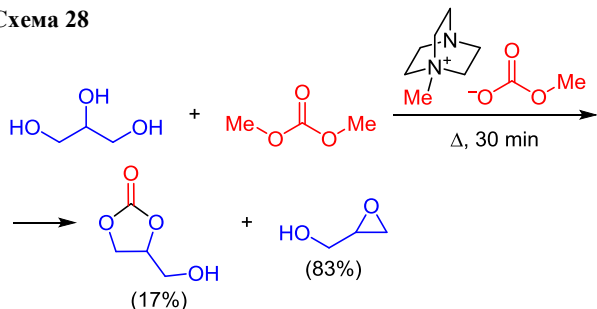
В эффективном синтезе [арил(2-гидроксинафталин-1-ил)метил]карбаматов **40** в качестве катализатора использована ионная жидкость, полученная из DABCO и 1,4-бутансульфоната. Большое разнообразие альдегидов и карбаматов легко и с выходами от хороших до отличных конденсируются с 2-нафтолом (схема 27).²⁵

Схема 27



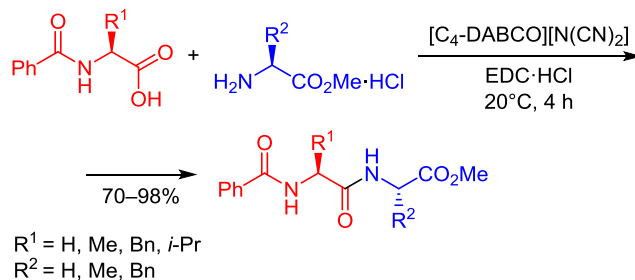
Помимо приведенных выше примеров синтеза сложных конденсированных гетероциклических систем, ионные жидкости на основе DABCO способны катализировать и другие самые разнообразные химические процессы. Так, переэтерификация диметилкарбоната глицерином была достигнута при использовании ионной жидкости на основе DABCO и диметилкарбоната в качестве катализатора (схема 28).²⁶ Хотя основность этой ионной жидкости меньше, чем самого DABCO, каталитическая активность и селективность ее по отношению к глицидолу оказалась выше, чем у DABCO. Это говорит о том, что основность – не единственный критерий каталитической активности и селективности. На результат повлияло совместное воздействие катиона и аниона ионной жидкости.

Схема 28



Другой пример – участие ионных жидкостей в пептидном синтезе. Был разработан метод образования пептидной связи в экологически безопасных растворителях – ионных жидкостях – в присутствии конденсирующего агента при комнатной температуре в отсутствие сильных оснований (схема 29).²⁷ В этих условиях дипептиды образуются с выходами от хороших до отличных.

Схема 29



Определенные ионные жидкости могут выступать в качестве реагентов. Например, новый наоокислительный агент $[\text{C}_4(\text{DABCO-H})_2][\text{HSO}_4]_2[\text{NO}_3]_2$ использован для селективного окисления различных сульфидов (диалкил-, диарилсульфидов и циклических сульфидов) в сульфоксиды в "зеленых" условиях (растирание, отсутствие растворителя) (схема 30).²⁸

Схема 30



Реагенты на базе DABCO (Selectfluor)

Реагентов, созданных на основе молекулы DABCO, немного, но они имеют важное значение и специфическое применение в синтетической органической химии. Одним из таких реагентов является Selectfluor – электрофильный фторирующий реагент, используемый в органическом синтезе (рис. 1).²⁹

Основным преимуществом Selectfluor является его устойчивость, безопасность и удобство использования, по сравнению с молекулярным фтором. Известно применение Selectfluor для фторирования органических соединений самых различных классов.

Так, легко подвергаются фторированию 1,3-дикарбонильные соединения (схема 31).³⁰ Изменением количества Selectfluor достигается высокоселективное моно- и дифторирование с хорошими и отличными выходами. Реакция легко проходит в водных средах без каких-

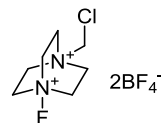
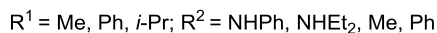
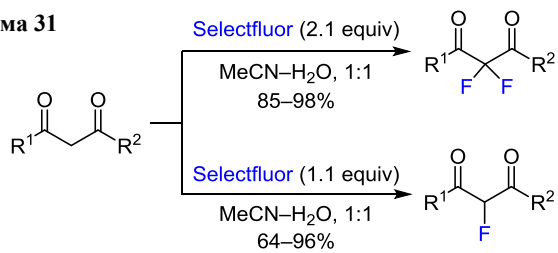


Рисунок 1. Структура реагента Selectfluor.

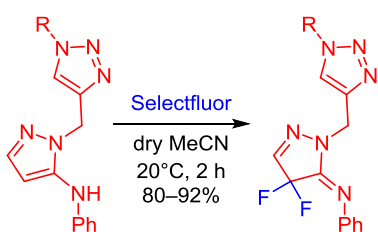
Схема 31



либо катализаторов или оснований, метод можно использовать и для получения граммовых количеств веществ.

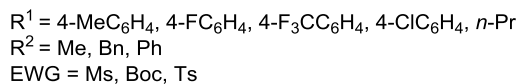
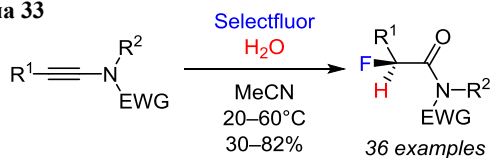
gem-Дифторирование наблюдается и в случае получения 4,4-дифторпиразол-5-иминов из пиразол-5-аминов при использовании Selectfluor (схема 32).³¹

Схема 32



Использование такого электрофильного реагента, как Selectfluor, для непредельных соединений позволяет, наряду с фторированием, вводить в молекулы субстратов под действием нуклеофилов дополнительные функциональные группы по механизму сопряженного присоединения. Например, разработан удобный синтез α -фторированных иминов (схема 33) фторгидроксилированием инамидов без использования катализаторов. В реакции используют Selectfluor и H_2O как источники фтора и гидроксила соответственно (сопряженное электрофильное присоединение).³²

Схема 33



Первоначально активация инамида электрофильным фторирующим реагентом Selectfluor обеспечивает образование фторированного кетенимминного иона **A**. Затем нуклеофильная атака этого иона молекулой H_2O приводит к образованию енольного интермедиата **B**, который изомеризуется в α -фторированный продукт реакции (схема 34).³²

Радикальное карбофторирование неактивированных алкенов Selectfluor с гидразином проходит лучше в присутствии анизола, который предотвращает побочные реакции (схема 35).³³

Схема 34

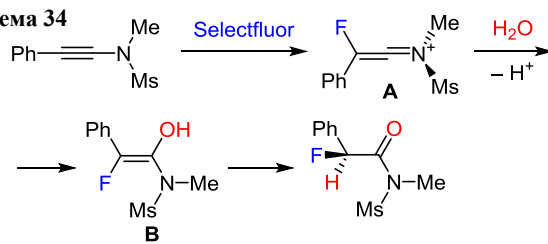
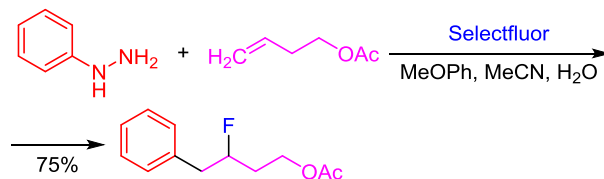
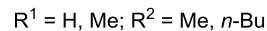
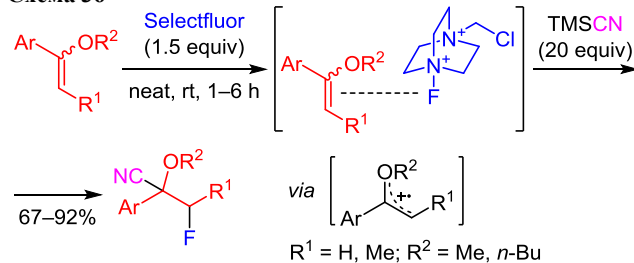


Схема 35



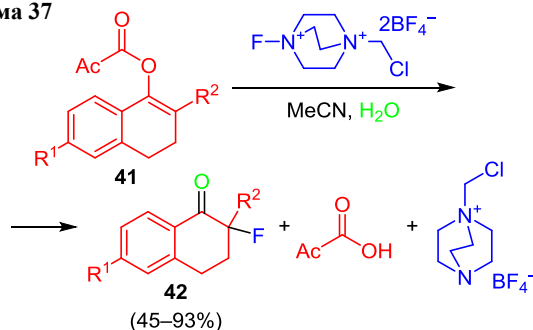
Эффективное и мягкое трехкомпонентное цианофторирование виниловых эфиров реализуется при действии Selectfluor и TMSCN (схема 36). Методика этой реакции проста в исполнении, обеспечивает получение с хорошими выходами различных α -алкокси- β -фторнитрилов, содержащих четвертичный α -атом углерода. Изучение механизма свидетельствует о том, что происходит предварительное образование донорно-акцепторного комплекса и последующий одноэлектронный перенос от молекулы винилового эфира.³⁴

Схема 36

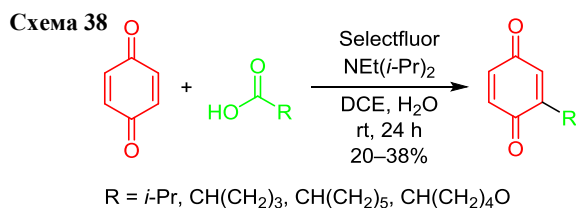


Реакция эфиров енолов **41** с Selectfluor приводит к α -фторкетонам **42** в мягких условиях и часто используется для синтеза биологически активных соединений, например фторированных стероидов. Несмотря на ее широкое использование, механизм процесса был не до конца ясен. Детальные кинетические исследования позволили предположить, что этот двухэлектронный процесс проходит через образование стабилизированного кислородом карбена (схема 37).³⁵

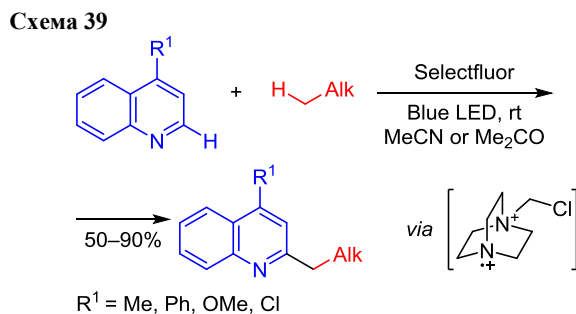
Схема 37



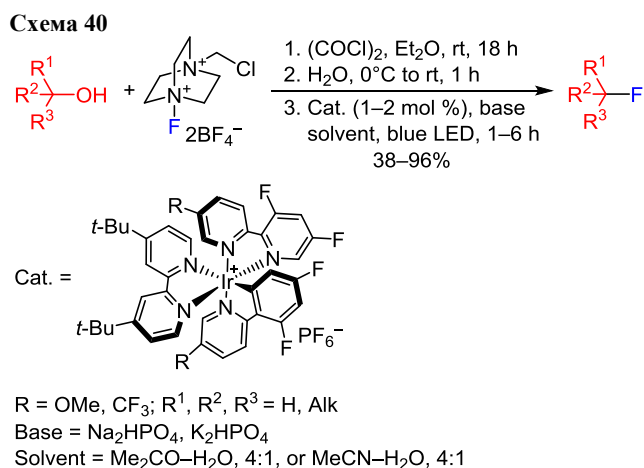
При алкилировании хинонов с использованием карбоновых кислот при комнатной температуре в мягких условиях в присутствии оснований Льюиса Selectfluor выступает в качестве мягкого окислителя (схема 38). Электрохимические данные свидетельствуют, что некоторые основания Льюиса способны восстанавливать Selectfluor путем одноэлектронного переноса, вероятно, через комплекс с переносом заряда.³⁶



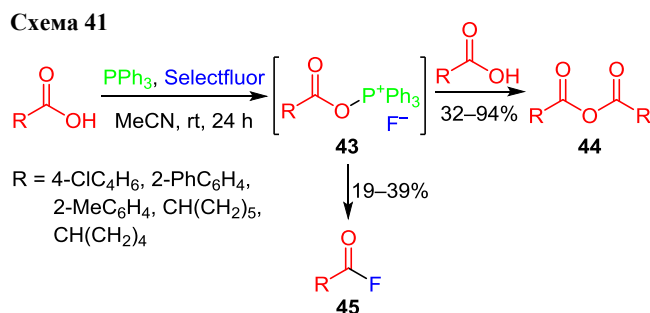
Selectfluor может вступать в реакцию не только в термических условиях активации, но и в условиях активации видимым светом. Например, известен удобный фотохимический метод прямого арилирования неактивированных связей C(*sp*³)–H гетероаренами (замещенными хинолинами, изохинолинами и другими азотистыми гетероциклами) без применения фотокатализаторов с использованием Selectfluor в качестве переносчика водорода.³⁷ Реакция применима к алканам, кетонам, простым и сложным эфирам (схема 39).



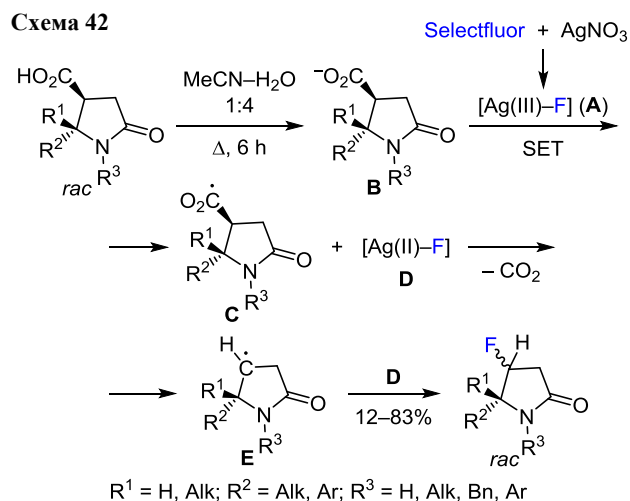
Описано деоксифторирование активированных (ацилированных оксалилхлоридом) спиртов при облучении видимым светом и использовании иридиевого фоторедокс-катализатора (схема 40).³⁸



При использовании системы PPh₃–Selectfluor карбоновые кислоты легко превращаются в промежуточные ацилфосфониевые соли **43**, которые могут селективно взаимодействовать со вторым эквивалентом карбоновой кислоты, приводя к соответствующим ангидридам **44**. В результате нуклеофильной атаки фторид-аниона с элиминированием оксида трифенилфосфина может быть получен ацилфторид **45** как побочный продукт. Образование побочного продукта **45** было сведено к минимуму в результате проведения оптимизации условий реакции. В некоторых случаях побочный продукт **45** был выделен (схема 41).³⁹



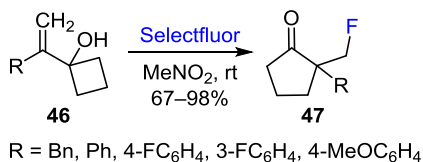
Монофторированные циклические азотсодержащие соединения представляют собой синтетически востребованные структуры в органическом синтезе и в медицинской химии. Описано катализируемое AgNO₃ декарбоксилативное фторирование β-карбоксии-γ-бутиролактамов с использованием Selectfluor в качестве фторирующего агента для синтеза β-фтор-γ-бутиролактамов.⁴⁰ Окисление Ag(I) с использованием Selectfluor генерирует серебряно-фторидный интермедиат **A**. Одноэлектронный перенос (SET) от интермедиата **A** на карбоксилат-анион **B**, получаемый из *rac*-β-карбоксии-γ-бутиролактама, приводит к образованию соответствующего радикала **C** и интермедиата **D**. Декарбоксилативное фторирование радикала **C** приводит к алкильному радикалу **E**. Последующее отщепление атома фтора радикалом **E** от фторидного интермедиата **D** ведет к *rac*-β-фтор-γ-бутиролактамам в виде смеси диастереомеров (схема 42). Образование интермедиата **A**



из AgNO₃ и Selectfluor – ключевой момент этой трансформации, так как при исключении одного из этих реагентов реакция не протекает.

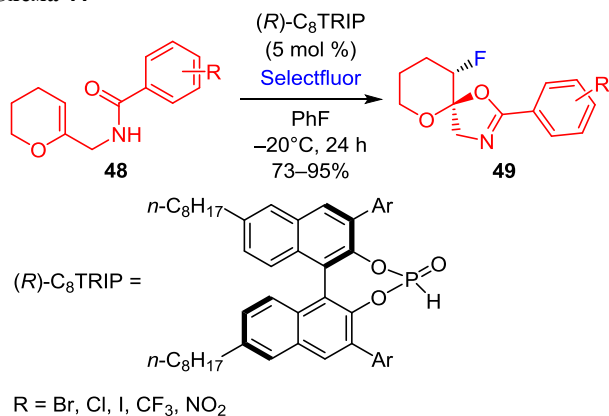
Радикальное фторирование Selectfluor алкенилциклобутанолов **46** сопровождается миграцией алкильного заместителя и приводит к фторметилциклопентанам **47** (схема 43).⁴¹

Схема 43



В последние годы большое внимание уделяется вопросам асимметрического фторирования. Замена тетрафторборатных ионов в Selectfluor на липофильный объемный хиральный анион (например, TRIP и его производные) приводит к образованию хирального реагента Selectfluor, способного осуществлять асимметрическую фторциклизацию. Примером может служить фторциклизация *N*-[(3,4-дигидро-2*H*-пиран-6-ил)-метил]бензамидов **48** в 2-арил-10-фтор-1,6-диокса-3-азаспиро[4.5]дец-2-ены **49** при хиральном ион-парном катализе (схема 44).^{42a} Эта стратегия хорошо применима к субстратам, содержащим нуклеофильный заместитель (например, бензамид), способный к водородному связыванию для ассоциации с хиральным фосфатным катализатором.^{42b}

Схема 44



Подробная информация по асимметрическому фторированию и фторциклизациям с использованием Selectfluor, его производных и аналогов содержится в обзоре.⁴³

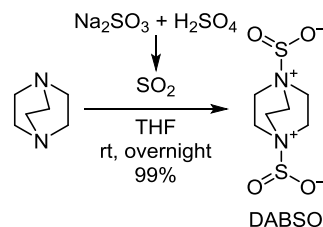
Реагенты на базе DABCO: DABSO

Другим очень популярным реагентом, построенным на базе DABCO, является бис-аддукт DABCO с диоксидом серы (DABSO, DABCO·(SO₂)₂) – стабильный источник SO₂. Об интересе химиков-органиков к этому реагенту свидетельствует публикация в 2018 г. двух обзоров: мини-обзора, посвященного современным методам внедрения SO₂ в синтезе гетероциклов,⁴⁴

и обзора об использовании DABSO в качестве источника SO₂ в реакциях, катализируемых переходными металлами.⁴⁵ Однако, в силу специфики этих обзоров, осталось еще много не вошедших в них публикаций по этой тематике, безусловно заслуживающих рассмотрения, обобщение которых и составит содержание этой части обзора.

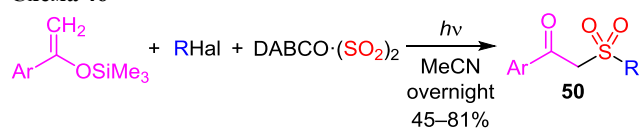
Для современной установки синтеза DABSO была использована двухкамерная установка (схема 45),⁴⁶ диоксид серы образуется в одной камере и расходуется в другой. Эта закрытая система обеспечивает проблемы безопасности, связанные с работой с токсичным газом SO₂. Повышения давления можно избежать путем постепенного генерирования газа с использованием сульфита натрия в качестве прекурсора. Использование безводных растворителей не является необходимым, и каждый шаг выполняется при комнатной температуре. Возможно масштабирование – было получено 10 г этого реагента.

Схема 45



Доступность DABSO, его стабильность и удобство работы с ним обусловили его широкое применение в самых различных областях синтетической органической химии. Так, например, разработан метод фотоиндуцируемого радикального сочетания арил/алкилгалогенидов, DABSO и силиловых эфиров енолов, приводящий к образованию β-кетосульфонов **50** с хорошими выходами (схема 46).⁴⁷ Эта трансформация гладко проходит при комнатной температуре при УФ облучении с хорошей толерантностью различных функциональных групп. Арилиодиды/бромиды и алкилгалогениды успешно вступают в эту реакцию. Аналогичное превращение можно осуществить при использовании соли арилдиазония как источника арила.⁴⁸

Схема 46

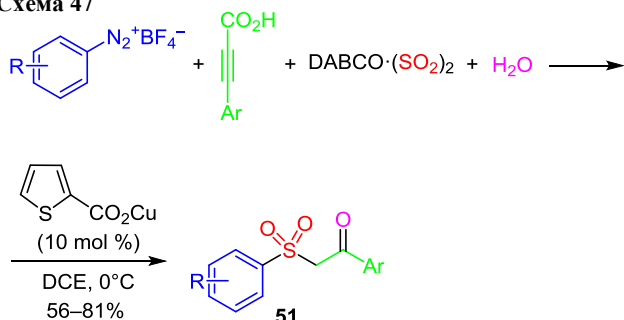


Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄
R = *n*-C₅H₁₁, *n*-C₇H₁₅, *n*-C₈H₁₇, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-*t*-BuC₆H₄, 4-AcC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 3-MeOC₆H₄

Катализируемый медью(I) синтез β-кетосульфонов **51** состоит в многокомпонентной реакции фторборатов арилдиазония, DABSO, 3-арилпропиоловых кислот и H₂O (схема 47).⁴⁹ Реакция проходит через тандем радикальных процессов, и сульфонильный радикал,

генерируемый комбинацией соли диазония и DABSO, действует в качестве ключевого интермедиата. Трансформация включает сульфонилирование и декарбоксилирование.⁴⁹

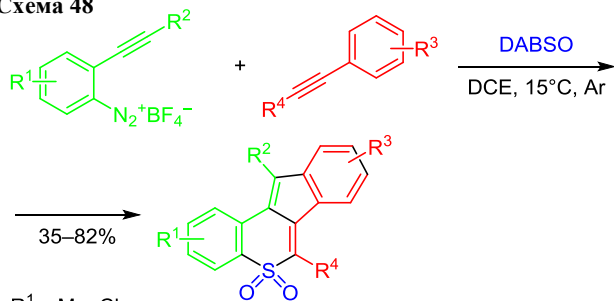
Схема 47



R = CO₂Et, Br, Cl, NO₂, MeO, Me
Ar = 4-BrC₆H₄, 4-*t*-BuC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Новый инициируемый радикалами трехкомпонентный каскад реакций тетрафторборатов 2-алкинил-арилдиазония, DABSO и интернальных алкинов, таких как галогеналкины, в мягких редокс-условиях без использования металлов приводит к ряду замещенных индено[1,2-*c*]тиохромен-5,5-диоксидов (схема 48).⁵⁰

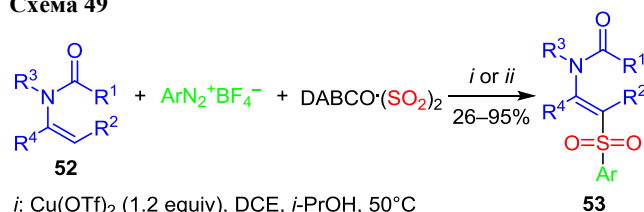
Схема 48



R¹ = Me, Cl
R² = Ph, *m*-Tol, *p*-Tol, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄
R³ = Me, Et, Br, H
R⁴ = Br, Cl

Разработана простая и эффективная трехкомпонентная реакция прямого C(sp²)-арилсульфонилирования енамидов **52** с использованием тетрафторборатов арилдиазония и DABSO. Эта катализируемая Cu(OTf)₂⁵¹ или иридиевым комплексом⁵² реакция внедрения SO₂ приводит к большому разнообразию β-амидовинилсульфонов **53** с различными функциональными группами с высокой регио- и стереоселективностью (схема 49).

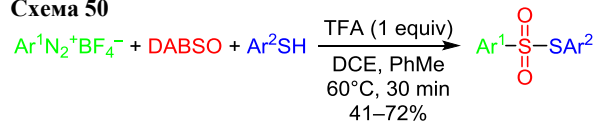
Схема 49



i: Cu(OTf)₂ (1.2 equiv), DCE, *i*-PrOH, 50°C
ii: *fac*-Ir(ppy)₃ (2.5 mol %), DCE, rt
R¹ = Me, *Of*-Bu; R² = H; R³ = Bn, CH₂Ar; R⁴ = Ar
R¹ + R² = CH₂, (CH₂)₂; R³ = Bn, Ts; R⁴ = H

Известна простая стратегия синтеза несимметричных тиосульфатов с использованием DABSO. Тиосульфаты образуются по радикальному пути с хорошей толерантностью функциональных групп. Стратегия обеспечивает перспективный метод конструирования разнообразных тиосульфатов для синтетической и фармацевтической химии (схема 50).⁵³

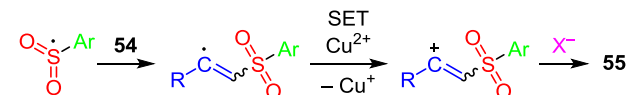
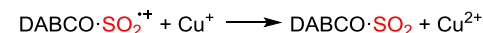
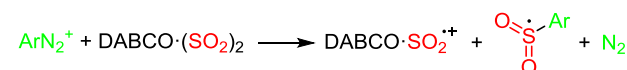
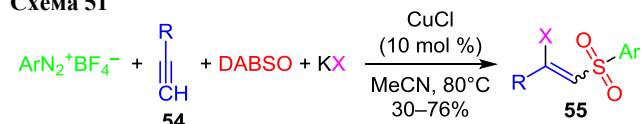
Схема 50



Ar¹ = Ph, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeOC₆H₄
Ar² = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Часто реакции образования различных арилсульфонов проходят по радикальному механизму, в котором роли инициаторов радикальных процессов играют, как правило, соли диазония. Так, четырехкомпонентная радикальная реакция терминальных алкинов **54**, тетрафторборатов арилдиазония, DABSO и галогенидов калия в присутствии хлорида меди(I), сопровождающаяся одноэлектронным переносом, приводит к β-галогенвинилсульфонам **55** с хорошей стереоселективностью (схема 51).⁵⁴ Аналогично проходит реакция с алкенами и гидросиламинами в качестве нуклеофилов.⁵⁵

Схема 51

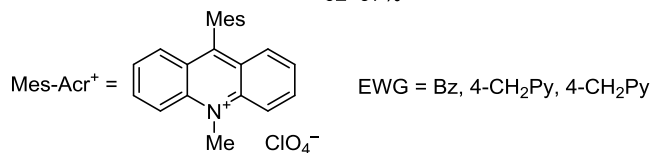
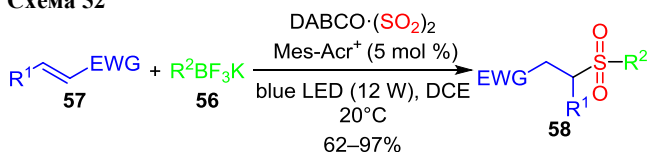


R = 2-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄,
4-BrC₆H₄, 4-MeO₂CC₆H₄
X = I, Br

Последние достижения в сульфонилировании алкенов путем внедрения SO₂ по радикальному механизму были недавно обобщены.⁵⁶ В частности, было показано, что источником SO₂ в радикальном процессе может выступать DABSO.

Трехкомпонентная фотокатализируемая видимым светом реакция алкилтрифторборатов калия **56**, DABSO и алкенов **57** при комнатной температуре приводит к внедрению SO₂ и получению разнообразных алкилсульфонов **58** с выходами от хороших до отличных (схема 52).⁵⁷ Алкильный и алкилсульфонильный радикалы являются ключевыми интермедиатами, процесс проходит с восстановительным одноэлектронным переносом. Аналогичная реакция аллилбромидов приводит к разнообразным аллильным сульфонам.⁵⁸

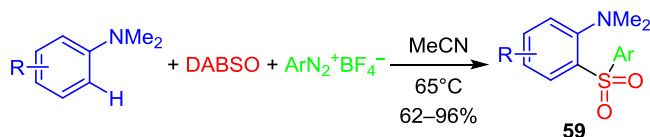
Схема 52



R¹ = H, 3-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄
 R² = *i*-Pr, CH(CH₂)₄, CH(CH₂)₅, (CH₂)₂Ph, *t*-Bu

Описано C–H-сульфонирование анилинов путем внедрения SO₂ без применения металлического катализа и каких-либо добавок (схема 53).⁵⁹ 2-Сульфониланилины **59** образуются с выходами от умеренных до хороших трехкомпонентной реакцией анилина, DABSO и тетрафторборатов арилдиазония. Непосредственная C–H-функционализация очень эффективна, многие функциональные группы устойчивы в условиях реакции. В процессе реакции арилсульфонильный радикал и катион-радикал третичного амина, генерируемый из DABSO и соли диазония, являются ключевыми интермедиатами. Кроме того, третичный аминный радикал-катион действует как переносчик электронов в процессе одноэлектронного переноса.

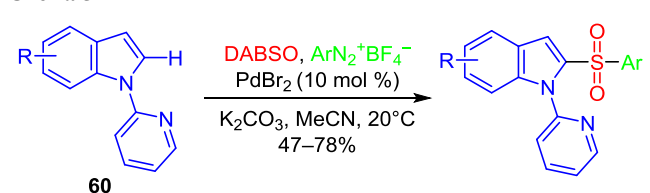
Схема 53



Ar = 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄
 R = Me, OMe

Катализируемое палладием радикальное сульфонирование связи C–H *N*-замещенных индолов также осуществлено трехкомпонентной реакцией 1-(пиридин-2-ил)индолов **60**, DABSO и тетрафторборатов арилдиазония в мягких условиях при комнатной температуре (схема 54).⁶⁰

Схема 54

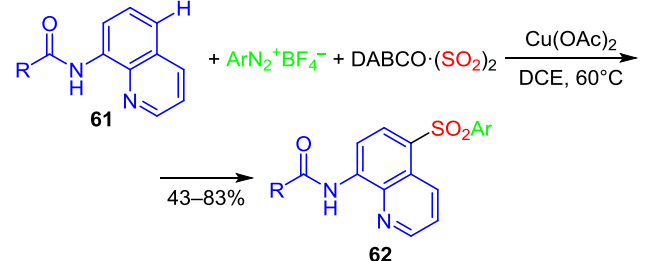


Ar = 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄
 R = Me, CN, OMe, Br

Селективное сульфонирование по *para*-положению по отношению к амидной группе 8-аминохинолина **61** осуществляется при катализируемой медью трехкомпонентной реакции с тетрафторборатами арилдиазония и DABSO (схема 55).⁶¹ Реакция проходит за

счет комплексообразования медного катализатора с субстратом и арилсульфонильным радикалом и приводит к образованию амидов 8-амино-5-сульфонилхинолина **62** с выходами от умеренных до хороших.

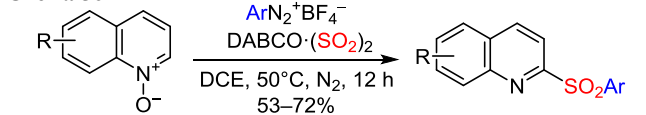
Схема 55



Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-BrC₆H₄
 R = 4-F₃CC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄

Описан удобный подход к C–H-сульфонированию *N*-оксидов хинолинов по положению 2 цикла путем внедрения SO₂ из DABSO в мягких условиях с хорошим выходом продуктов (схема 56).⁶² Контрольные эксперименты показывают, что процесс идет по радикальному механизму.

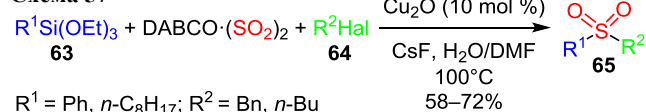
Схема 56



Ar = 4-MeC₆H₄, 4-*t*-BuC₆H₄, 4-FC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄,
 3-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-NCC₆H₄
 R = Me, OMe, Cl, CN

Катализируемая оксидом меди(I) без использования лигандов трехкомпонентная реакция триэтоксисиланов **63**, DABSO и алкилгалогенидов **64** приводит к алкилсульфонам **65** (схема 57).⁶³ Ключевым моментом процесса является внедрение SO₂, в реакции с успехом применяются как триэтоксикарилсиланы, так и алкилсиланы.

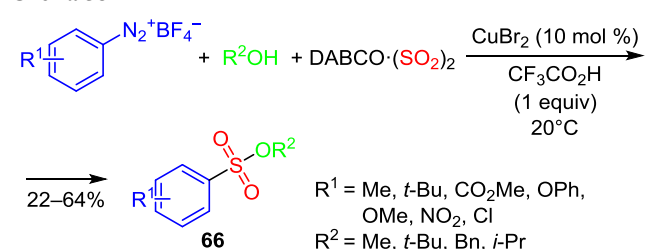
Схема 57



R¹ = Ph, *n*-C₈H₁₇; R² = Bn, *n*-Bu

Катализируемый медью многокомпонентный каскад реакций DABSO, спиртов и тетрафторборатов арилдиазония приводит к образованию сульфозэфиров **66** с выходами от умеренных до хороших (схема 58).⁶⁴

Схема 58

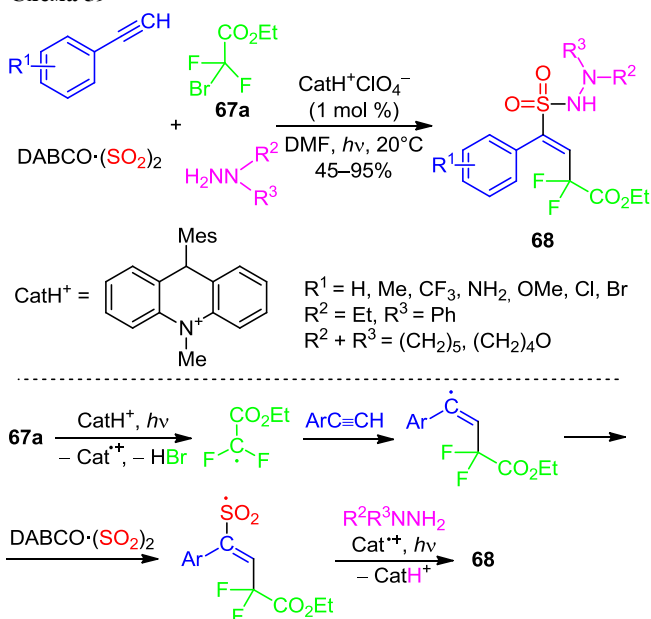


R¹ = Me, *t*-Bu, CO₂Me, OPh,
 OMe, NO₂, Cl
 R² = Me, *t*-Bu, Bn, *i*-Pr

В этой реакции DABSO впервые использован для синтеза алифатических сульфэфиров. Реакция проходит в мягких условиях, что позволяет использовать широкий набор заместителей в ароматическом цикле.

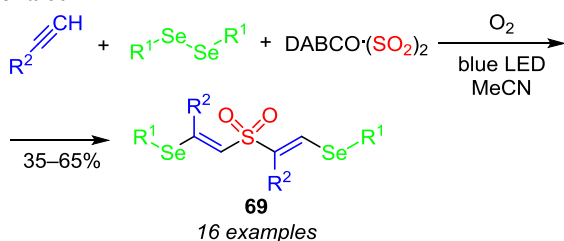
Осуществлено одновременное фотоиндуцируемое вицинальное дифторалкилирование и аминсульфонирование алкинов (схема 59).⁶⁵ Комбинация 2-бром-2,2-дифторуксусной кислоты (**67a**), арилалкинов и DABSO с гидразинами при облучении видимым светом и при катализе перхлоратом 9-метил-10-метилакридиния приводит к образованию этил-(*E*)-4-арил-4-сульфамоил-2,2-дифторбут-3-еноатов **68** с хорошими выходами.

Схема 59



Иницируемая видимым светом многокомпонентная реакция диселенидов, алкинов и DABSO проходит с образованием связей C–Se и C–S и приводит к получению (*E*)-β-сульфонилвинилселеновых соединений **69**⁶⁶ (схема 60).

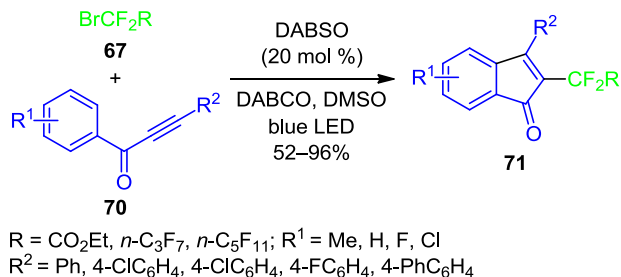
Схема 60



DABSO принимает участие в многочисленных реакциях карбо- и гетероциклизаций либо в качестве катализатора, либо реагента. Например,⁶⁷ реакция производных перфторалкилгалогенидов **67** и 1,3-диарилпроп-2-ин-1-онов **70**, катализируемая DABSO, при

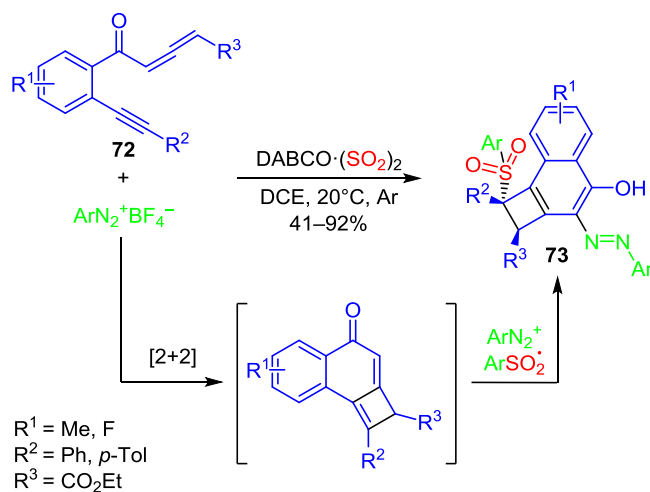
облучении видимым светом гладко приводит к 3-фторалкилинденонам **71** с хорошими выходами (схема 61). В этом взаимодействии DABSO используется в качестве катализатора для расщепления связи перфторалкил–галоген. Этот процесс и последующая окислительная циклизация проходят в отсутствие металлических катализаторов.

Схема 61



[2+2]-Циклоприсоединение и 1,4-присоединение, инициируемое S-радикалом, было осуществлено при обработке аллининов **72**, связанных бензольным линкером, тетрафторборатами арилдиазония и DABSO в отсутствие металлических катализаторов в одно-реакторном процессе с образованием функционализированных циклобута[*a*]нафталин-4-олов **73** (схема 62).⁶⁸ Было получено более 50 соединений с отличной диастереоселективностью и выходами. Реакция, видимо, проходит через стадии [2+2]-циклоприсоединения, внедрения SO₂, 1,4-присоединения, азосочетания и таутомеризации.

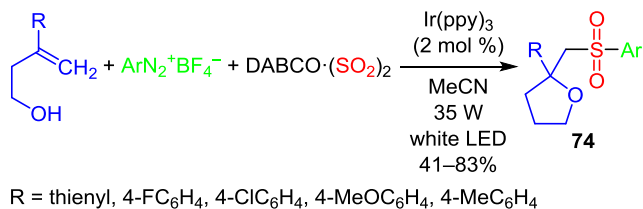
Схема 62



Известен метод внутримолекулярного окислительного сульфирования алкенов за счет внедрения SO₂ (схема 63).⁶⁹ Комбинация 4-замещенных пент-4-ен-1-олов с тетрафторборатами арилдиазония и DABSO в мягких условиях в присутствии фотокатализатора приводит к получению сульфонилованных 2,2-дизамещенных тетрагидрофуранов **74** с выходами от умеренных до хороших. Кроме того, этот метод может быть распространен на 5-фенилгекс-5-ен-1-ол и [2-(проп-1-ен-2-ил)-

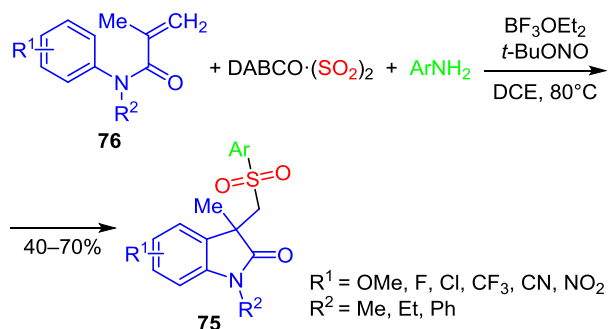
фенил]метанол для получения сульфонилованных производных тетрагидропиранов и 1,3-дигидробензофуранов. Арилсульфонильный радикал служит ключевым интермедиатом этого процесса.

Схема 63



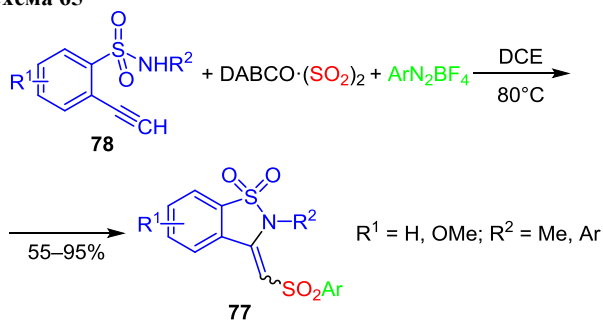
Получение *N*-замещенных индолов с полезными функциональными группами остается актуальной задачей по сей день.^{70a} Простая в осуществлении одно-реакторная реакция получения 3-[(арилсульфонил)-метил]индолин-2-онов **75** включает внедрение SO₂ и использование в качестве реагентов анилинов, *N*-арил-акриламидов **76** и DABSO (схема 64).^{70b} Анилины служат источниками арилгрупп, а генерируемый *in situ* сульфонильный радикал – ключевым интермедиатом, взаимодействующим с *N*-арил-акриламидом.

Схема 64



Эффективный синтез разнообразных 3-сульфонил-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-1,1-диоксидов **77** осуществлен трехкомпонентной реакцией 2-этинилбензолсульфамидов **78**, DABSO и тетрафторборатов арилдиазония (схема 65).⁷¹ Соответствующие сульфонилованные бензосульфамиды **77** образуются с выходами от умеренных до хороших. В ходе процесса генерирование *in situ* радикала ArSO₂ путем присоединения арильного радикала к SO₂ и последующий одно-

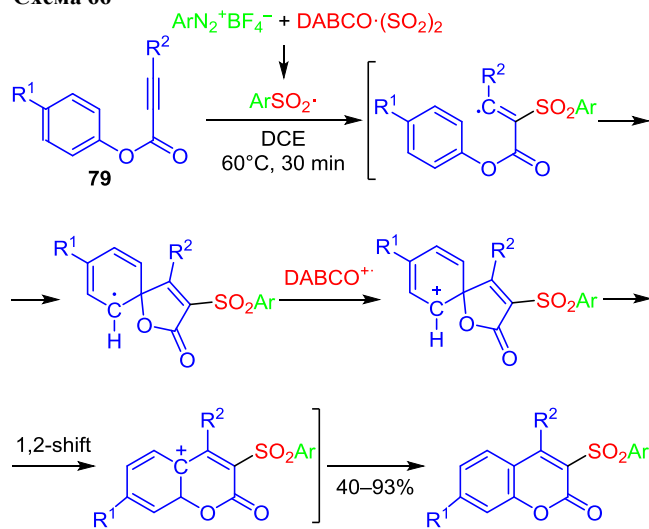
Схема 65



электронный перенос – ключевые моменты перед отщеплением DABCO, который действует как переносчик электрона и катализирует образование связи C–N.

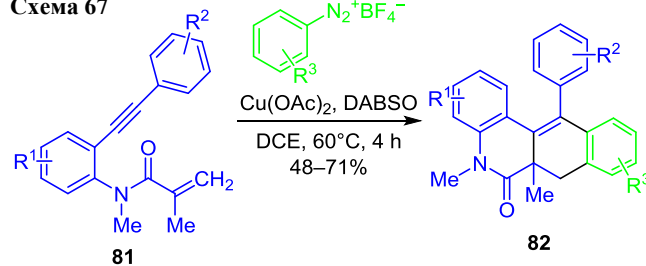
Комбинация фторборатов арилдиазония с арилпропиоатами **79** в присутствии DABSO приводит к 3-сульфонилкумаринам **80** с выходами от хороших до отличных (схема 66).⁷² Этот тандем реакций включает радикальное присоединение, спироциклизацию и 1,2-миграцию эфира. Кроме того, при диазотировании *in situ* можно использовать в качестве исходных соединений анилины и провести одnoreакторный двустадийный процесс.⁷³

Схема 66



Радикальная циклизация 1,7-енинов **81** с тетрафторборатами арилдиазония в присутствии ацетата меди(II) и DABSO приводит к производным бензо[*j*]-финантридина **82** (схема 67).⁷⁴ Эта трансформация инициируется арилсульфонильным радикалом, генерируемым *in situ* из тетрафторборатов арилдиазония и DABSO.

Схема 67

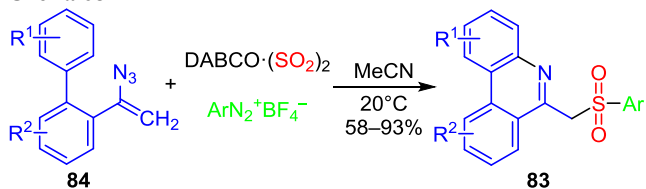


R¹ = H, Me, CF₃, CN, F, Cl; R² = H, Me, F
R³ = H, Me, CF₃, CO₂Me, OMe, F, Cl, Br

Другой метод синтеза 6-(сульфонилметил)фенантридинов **83** основан на трехкомпонентной реакции тетрафторборатов арилдиазония, DABSO и винилазидов **84** без использования металлических катализаторов и каких-либо добавок (схема 68).⁷⁵ Арилсульфонильный радикал, генерируемый *in situ*, инициирует сульфонилование винилазидов. Последующая

внутримолекулярная циклизация и депротонирование приводят к 6-(сульфонилметил)фенантридинам **83** с хорошими выходами.

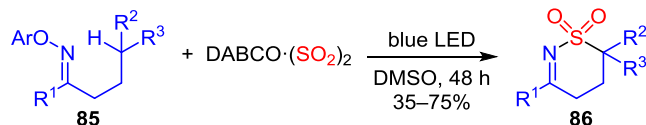
Схема 68



R¹ = H, Me, F; R² = H, Cl, F

N-Радикал инициирует аминсульфонирование неактивированной связи C(sp³)-H через внедрение SO₂ при облучении видимым светом. *O*-Арилоксимы **85** гладко реагируют с DABSO при комнатной температуре и облучении видимым светом без фоторедокс-катализаторов, приводя к 5,6-дигидро-4*H*-1,2-тиазин-1,1-диоксидам **86** с хорошими выходами (схема 69).⁷⁶ Кроме того, метод может быть распространен на синтез 1*H*-2,3-бензотиазин-2,2-диоксидов. В процессе реакции N-радикал возникает при обработке *O*-арилоксимов DABSO при облучении видимым светом. За этим следует аминсульфонирование ближайшего атома C(sp³) через [1,5]-перенос атома водорода, сопровождающийся внедрением SO₂ и образованием производных 1,2-тиазин-1,1-диоксида.

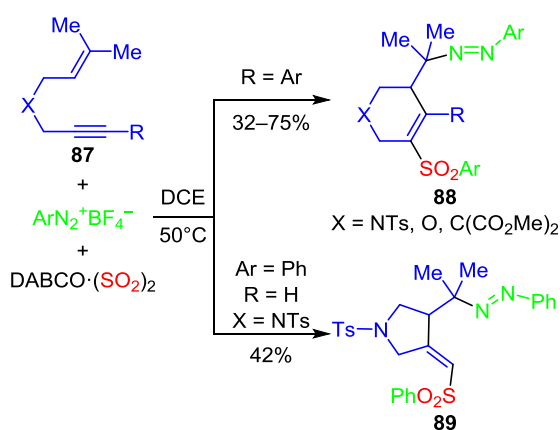
Схема 69



R¹ = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄
R² = H, Me, R³ = Me; R² + R³ = (CH₂)₄, (CH₂)₅

Сульфониленные производные тетрагидропиридина, тетрагидропирана или циклогексена **88** образуются в результате реакции 1,6-енинов **87** с тетрафторборатами арилдиазония и DABSO в мягких условиях (схема 70),⁷⁷ а сульфониленные пирролидины **89** – при использовании в качестве субстратов

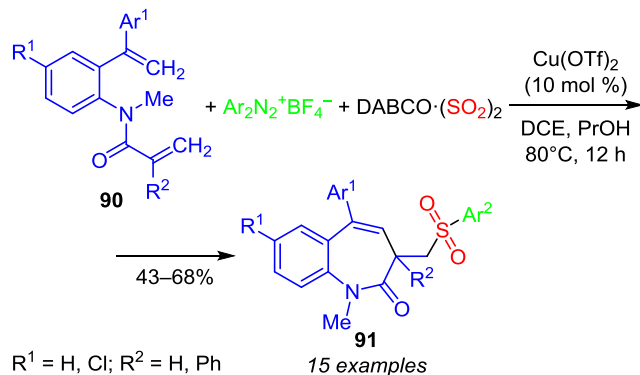
Схема 70



терминальных алкинов. Реакция эффективно протекает в среде дихлорэтана без каких-либо катализаторов и добавок. Образующийся арилсульфонильный радикал инициирует процесс радикальной циклизации. В реакции участвуют две молекулы соли диазония.

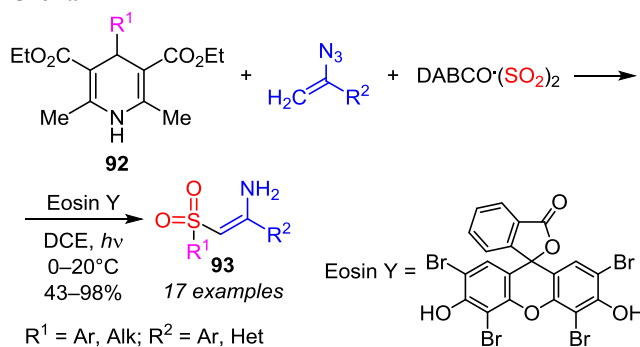
Трехкомпонентная реакция тетрафторборатов арилдиазония, DABSO и диенов **90** приводит к сульфониленным бензоконденсированным семичленным азотистым гетероциклам **91** (схема 71).⁷⁸ Процесс начинается с внедрения арилсульфонильного радикала, генерируемого из тетрафторборатов арилдиазония и DABSO, в электронодефицитный винильный фрагмент и представляет собой радикальную реакцию циклизации типа Хека в отсутствие атома галогена.

Схема 71



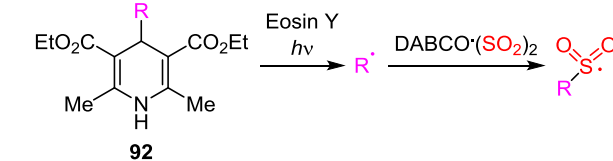
Трехкомпонентная реакция 4-замещенных эфиров Ганча **92**, DABSO и винилазидов в присутствии фоторедокс-катализатора эозина Y при облучении видимым светом приводит к ряду (*Z*)-2-(алкилсульфонил)-1-арилэтен-1-аминов **93** с умеренными выходами и хорошей региоселективностью (схема 72).⁷⁹

Схема 72



Предполагается, что этот радикальный процесс инициируется радикалом из эфира Ганча и сопровождается внедрением SO₂ (схема 73)

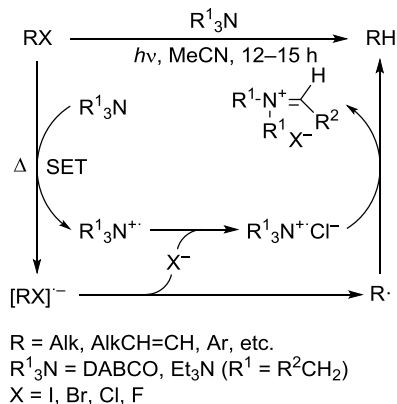
Схема 73



Другие реагенты на основе DABCO

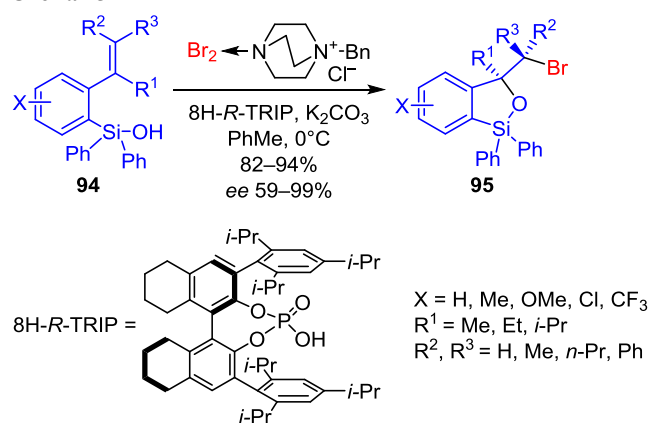
В литературе описано еще несколько реагентов, построенных на основе DABCO, а также некоторые интересные и полезные применения DABCO в органическом синтезе. Так, DABCO, так же как и Et₃N, может быть использован в качестве источника водорода для восстановления различных органических галогенидов при УФ облучении (схема 74).⁸⁰ Например, инициируемое УФ облучением в присутствии DABCO восстановление 1-бромдодец-1-ена привело к додец-1-ену с выходом 94%.

Схема 74



Неожиданно выглядит асимметрическая бромксициклизация олефиновых силанолов **94** с использованием хирального анионного межфазного катализатора и комплекса DABCO с бромом (схема 75).⁸¹ Метод дает возможность получать разнообразные энантиоочищенные бензоксасилолы **95** с энантиоселективностью от умеренной до хорошей.

Схема 75



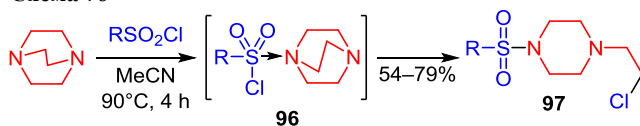
DABCO как доступный источник замещенных пиперазинов

За редким исключением химические превращения DABCO связаны с раскрытием цикла под действием нуклеофильных агентов, различных катализаторов и т. п. с образованием производных пиперазина. Структурный фрагмент пиперазина часто встречается в различных

медицинских препаратах.^{82–85} Использование DABCO предоставляет широкие возможности синтеза различных производных пиперазина, однако для их осуществления требуется активация молекулы DABCO путем кватернизации или комплексообразования. Хотя недавно были опубликованы два обзора,⁸⁶ освещающие исключительно этот аспект химии DABCO, мы считаем целесообразным обсудить использование DABCO в синтезе пиперазинов и в рамках общего обзора, связанного с использованием этого реагента.

Например, образование комплекса **96** с переносом заряда между электроноакцепторной арилсульфонильной группой и DABCO позволяет синтезировать сульфамид *N*-этилпиперазина **97** с хорошим выходом путем нуклеофильного раскрытия бицикла (схема 76).⁸⁷ Условия реакции позволяют использовать арилсульфохлориды с разными ароматическими и гетероароматическими группами. Спектроскопические исследования подтверждают образование комплекса, который облегчает разрыв связи C–N в DABCO.

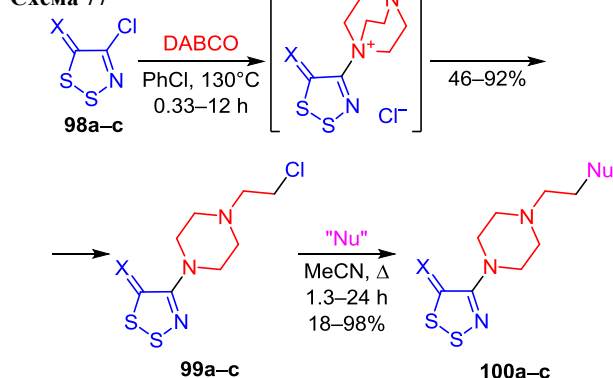
Схема 76



R = 4-F₃COC₆H₄, 2-F₃COC₆H₄, Ph, 2-thienyl, 8-quinolyl

В результате аналогичного взаимодействия *N*-(4-хлор-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиден)анилинов **98a** с DABCO в горячем хлорбензоле образуются *N*-{4-[*N*-(2-хлорэтил)пиперазин-1-ил]-5*H*-илиден}арил(гетарил)амины **99a** с выходами 46–92% (схема 77).⁸⁸ Реакция также проходит с 4-хлор-5*H*-дитиазол-5-оном (**98b**) и 4-хлор-5*H*-дитиазол-5-тионом (**98c**), приводя к соответствующим пиперазинам **99b,c** с выходами 85 и 76% соответственно. Замещение атома хлора в соединениях легкодоступными нуклеофильными реагентами приводит к разнообразным функциональным производным пиперазина **100a–c**.

Схема 77

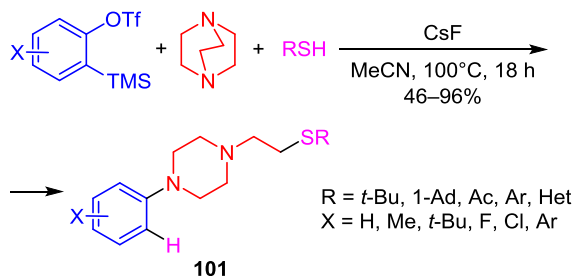


a X = N(Het)Ar, **b** X = O, **c** X = S

Nu = N(Me)Bn, NPh, N(Me)Ph, N₃, OAc, OBz, SCN, SHet

В результате трехкомпонентной реакции аринов, DABCO и нуклеофилов образуются биологически важные третичные производные анилина **101**,

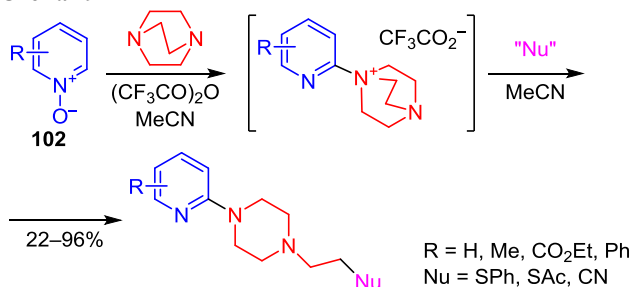
Схема 78



содержащие пиперазиновый фрагмент, с выходами от хороших до отличных (схема 78).⁸⁹

N-(2-Пиридил)-*N'*-этилпиперазиновый фрагмент встречается в структуре некоторых используемых в медицине соединений. Известные методы синтеза таких структур многостадийны и часто основываются на использовании реакций S_NAr , применимость которых существенно ограничивается субстратами с электроноакцепторными заместителями.^{90a} Поэтому для синтеза *N*-(2-пиридил)-*N'*-этилпиперазинов и других родственных соединений разрабатываются новые способы функционализации пиридинового цикла.^{90b} Так, предложен одnoreакторный метод быстрого и удобного синтеза этих привилегированных структур, не требующий использования металлических катализаторов (схема 79).^{90a} Первоначально активированные гетероциклические *N*-оксиды **102** взаимодействуют с DABCO с последующей обработкой образующихся четвертичных солей DABCO нуклеофилами, что приводит к раскрытию цикла. Метод является общим и пригодным для соединений с заместителями различной электронной природы, отличается мягкими условиями, высокой селективностью и отличной толерантностью функциональных групп, а также пригоден для синтеза граммовых количеств целевых веществ. На примере синтеза MC2050 – известного ингибитора энзима PARP-1 – показана применимость метода для функционализации сложных молекул на поздних стадиях. Полезные для получения производных пиперазина строительные блоки *N*-арильной соли DABCO также могут быть получены реакцией диарилиодониевых солей с DABCO.^{90c}

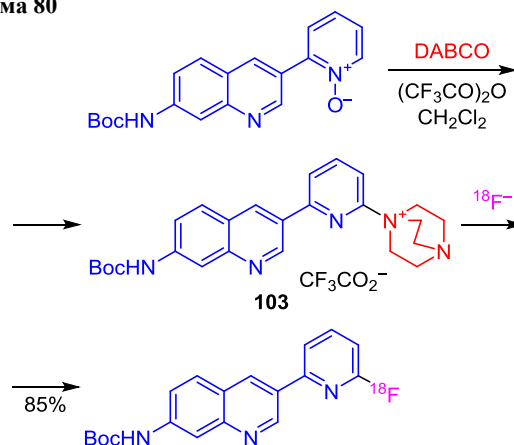
Схема 79



В поисках β -излучающих радионуклидов пиридинового ряда для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) удалось подобрать условия, когда реакция пиридиновых четвертичных солей DABCO **103** с ионом

$^{18}\text{F}^-$ идет не по пути образования производных пиперазина, а по пути нуклеофильного замещения хорошо уходящей группы и серьезного активатора – катиона DABCO – на фторид-ион (схема 80).⁹¹

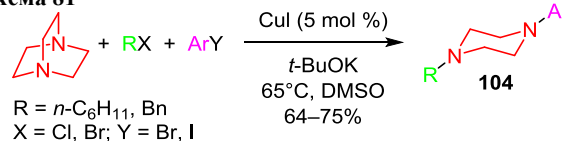
Схема 80



На основании теоретических расчетов было показано, что кватернизация DABCO дифенилфторметаном проходит по механизму S_N2 через пятикоординационное переходное состояние.⁹²

Эффективный катализируемый CuI тандем реакций DABCO, алкил- и арилгалогенидов в ДМСО в присутствии *t*-BuOK приводит к *N*-алкил-*N'*-арилпиперазинам **104** (схема 81).⁹³ Этот процесс отличается от описанных выше элиминированием двухуглеродного фрагмента бицикла в виде соответствующего винилгалогенида.

Схема 81



Биологические свойства производных DABCO

О биологических свойствах производных DABCO известно немного, но те сведения, которые есть в литературе, демонстрируют перспективность дальнейших поисков биологической активности у соединений этого класса.

Грибковый патоген *Candida albicans* вызывает различные заболевания слизистой оболочки полости рта, в том числе ее воспаление на участке прямого контакта с зубными протезами.⁹⁴ Стратегия решения этой проблемы состоит в том, чтобы включить соединения с фунгицидной активностью в протезные материалы для предотвращения колонизации. С этой целью были синтезированы новые производные DABCO с различными длинами алифатических цепей (DC16, DC16F, DC18, и C6DC16), а также метакрилатные мономеры, содержащие структурные единицы DABCO (DC11MAF и C2DC11MAF) и испытаны на антимикробную активность.⁹⁴ Все соединения проявляли фунгицидную

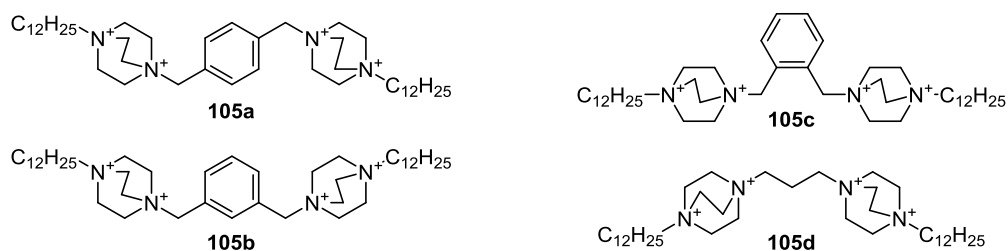


Рисунок 2. Производные DABCO, проявляющие антибактериальную (соединения **105c,d**) и противовирусную (соединения **105a–c**) активность.

активность против нескольких видов *Candida* в концентрациях в диапазоне от 2 до 4 г/мл. Кроме того, были изготовлены акриловые смолы для зубных протезов, содержащие 1, 2 или 4% соединений на базе DABCO, которые выступают в качестве ингибиторов образования поверхностной биопленки *C. albicans*, а также ингибируют рост грибка.

Ряд четвертичных биспроизводных DABCO с различными линкерами, содержащих додецильный фрагмент, проявили высокую антибактериальную активность по отношению к грамотрицательным и грамположительным бактериям, включая лекарственно-резистентные штаммы (за исключением *Proteus vulgaris*).⁹⁵ Наибольшую активность показали соединения **105c,d**, а соединения **105a–c** с ароматическими линкерами проявили противовирусную активность (рис. 2).

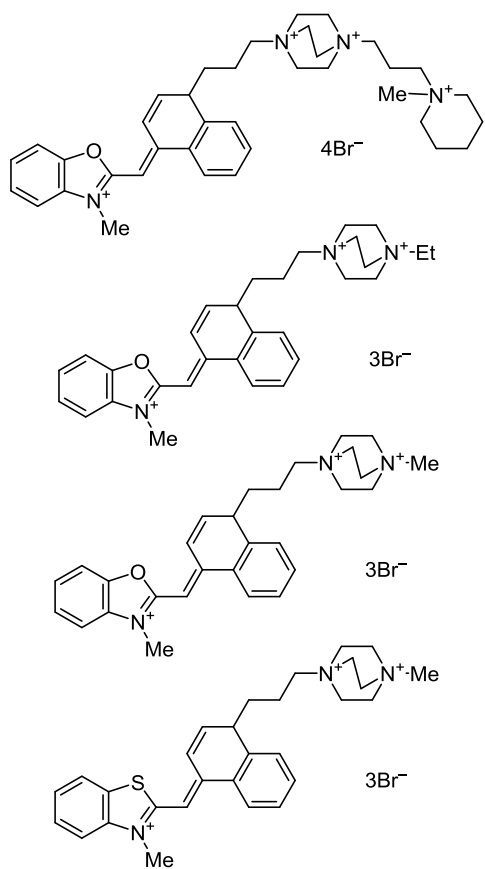
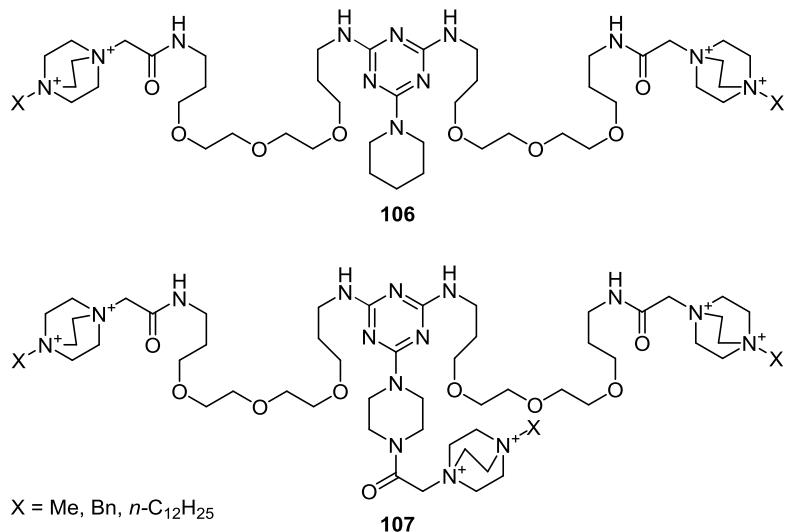


Рисунок 3. Липофильные цианиновые красители на базе DABCO.

Новая серия липофильных цианиновых красителей, содержащих несколько катионных четвертичных аммониевых фрагментов, синтезирована на основе DABCO (рис. 3).⁹⁶ Спектроскопические и изотермические титрационные калориметрические исследования, а также МТТ-тест (бромидом 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия) и субклеточная локализация с использованием конфокальной лазерной сканирующей микроскопии выявили сочетание у этих красителей очень низкой цитотоксичности с эффективным клеточным поглощением, что делает их и замечательными флуоресцентными митохондриальными маркерами.

Триазиновые дендримеры с фрагментами DABCO на периферии исследованы на антимикробную активность и токсичность для клеток человека.⁹⁷ Эти дендримеры содержат гидрофильные линкеры и дикаатионные фрагменты DABCO с алкильными заместителями: бензильным, метильным и додецильным. Все эти соединения хорошо растворимы в H_2O . Исследования на примере золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus*, устойчивого к метициллину и *Escherichia coli*, выявили, что на антимикробную активность влияют два фактора – алкильный заместитель в группе DABCO и валентность конструкции. Антимикробная активность падает в ряду соединений с заместителями: додецильный > бензильный > метильный. Двухвалентные и трехвалентные дендримерные соединения **106** и **107** соответственно (рис. 4) показали большую активность, чем четырех- и шестивалентные.



X = Me, Bn, *n*-C₁₂H₂₅

Рисунок 4. Триазиновые антибактериальные агенты на базе DABCO.

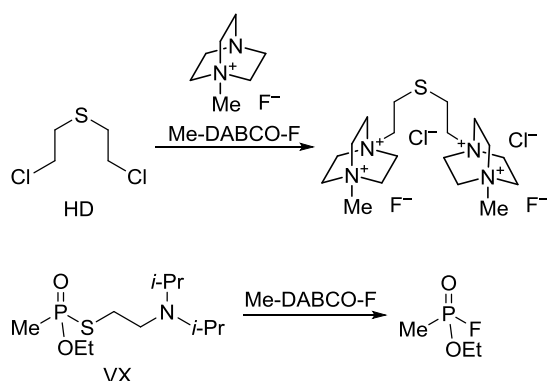


Рисунок 5. Биологически активные бифункциональные агенты на базе DABCO.

Производное DABCO – *N*-метил-DABCO-фторид (Me-DABCO-F) – действует как бифункциональный агент (N- и F-нуклеофил), эффективный против токсичного кожнонарывного вещества HD и против вещества, поражающего нервную систему VX в нейтральном водном растворе, в порошке оксида алюминия или гидрогеле (рис. 5).⁹⁸

Таким образом, все предыдущие и заключительная часть обзора продемонстрировали поистине неисчерпаемые возможности использования DABCO в органической химии, что обусловлено его основными, нуклеофильными и каталитическими свойствами, возможностью создания на его основе новых современных ионных жидкостей, способностью его производных выступать в роли уникальных новых реагентов, возможностями модификаций самой молекулы DABCO в результате различных химических превращений и, наконец, интересными биологическими свойствами его производных.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-33-01100).

Список литературы

- (a) Bugaenko, D. I.; Karchava, A. V.; Yurovskaya, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 265. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, *56*, 265.] (b) Bugaenko, D. I.; Karchava, A. V.; Yurovskaya, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 128. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, *56*, 128.] (c) Bugaenko, D. I.; Karchava, A. V.; Yurovskaya, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 145. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, *56*, 145.]
- (a) *Ionic Liquids in Synthesis*; Wassercheid, P.; Welton, T., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002. (b) Formentín, P.; García, H.; Leyva, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *214*, 137.
- Mohammadi, M. K.; Saghanezhad, S. J.; Razzaghi-asl, N. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2017**, *31*, 535.
- Su, W.-Q.; Yang, C.; Xu, D.-Z. *Catal. Commun.* **2017**, *100*, 38.
- Tong, J.; Li, Y.-W.; Xu, D.-Z. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 3799.
- Tong, J.; Huang, L.-S.; Xu, D.-Z. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 3966.
- Keithellakpam, S.; Laitonjam, W. S. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 767.

- Li, M.-M.; Duan, C.-S.; Yu, Y.-Q.; Xu, D.-Z. *Dyes Pigm.* **2018**, *150*, 202.
- Ying, A.; Li, Z.; Yang, J.; Liu, S.; Xu, S.; Yan, H.; Wu, C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6510.
- Ying, A.; Ni, Y.; Xu, S.; Liu, S.; Yang, J.; Li, R. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53*, 5678.
- Lohar, T.; Kumbhar, A.; Barge, M.; Salunkhe, R. *J. Mol. Liq.* **2016**, *224*, 1102.
- Seyyedi, N.; Shirini, F.; Langarudi, M. S. N. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 44630.
- Yang, C.; Su, W.-Q.; Xu, D.-Z. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 99656.
- Tong, J.; Yang, C.; Xu, D.-Z. *Synthesis* **2016**, 3559.
- Goli-Jolodar, O.; Shirini, F.; Seddighi, M. *Dyes Pigm.* **2016**, *133*, 292.
- Liu, T.; Li, C.-B.; Yu, Y.-Q.; Xu, D.-Z. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 2917.
- Yang, C.; Liu, P.-Z.; Xu, D.-Z. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 1232.
- Shirini, F.; Langarudi, M. S. N.; Goli-Jolodar, O. *Dyes Pigm.* **2015**, *123*, 186.
- Shirini, F.; Langarudi, M. S. N.; Daneshvar, N. *J. Mol. Liq.* **2017**, *234*, 268.
- Shirini, F.; Langarudi, M. S. N.; Daneshvar, N.; Mashhadinezhad, M.; Nabinia, N. *J. Mol. Liq.* **2017**, *243*, 302.
- Nabinia, N.; Shirini, F.; Tajik, H.; Mashhadinezhad, M.; Langarudi, M. S. N. *J. Iran. Chem. Soc.* **2018**, *15*, 2147.
- Shirini, F.; Langarudi, M. S. N.; Daneshvar, N.; Jamasbi, N.; Irankhah-Khanghah, M. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1161*, 366.
- Li, C.-B.; Li, Y.-W.; Xu, D.-Z. *Synthesis* **2018**, 3708.
- Faisal, M.; Shahid, S.; Ghumro, S. A.; Saeed, A.; Larik, F. A.; Shaheen, Z.; Channar, P. A.; Fattah, T. A.; Rasheed, S.; Mahesar, P. A. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 462.
- Shaterian, H. R.; Hosseinian, A. *Res. Chem. Intermed.* **2014**, *40*, 3011.
- Munshi, M. K.; Gade, S. M.; Rane, V. H.; Kelkar, A. A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 32127.
- Konwar, M.; Khupse, N. D.; Saikia, P. J.; Sarma, D. *J. Chem. Sci.* **2018**, *130*, 53.
- Bayat, Y.; Shirini, F.; Goli-Jolodar, O. *J. Mol. Liq.* **2018**, *265*, 517.
- Wolstenhulme, R. J.; Gouverneur, V. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3560.
- Tang, L.; Yang, Z.; Jiao, J.; Cui, Y.; Zou, G.; Zhou, Q.; Zhou, Y.; Rao, W.; Ma, X. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10449.
- Reddy, N. S.; Kumar, N. R.; Swaroop, D. K.; Punna, N.; Dev, G. J.; Babu, N. J.; Narsaiah, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2409.
- Li, J.-L.; Lin, E.; Han, X.-L.; Li, Q.; Wang, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4255.
- Pirzer, A. S.; Alvarez, E.-M.; Friedrich, H.; Heinrich, M. R. *Chem.–Eur. J.* **2019**, *25*, 2786.
- Liu, J.-L.; Zhua, Z.-F.; Liu, F. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 241.
- Wood, S. H.; Etridge, S.; Kennedy, A. R.; Percy, J. M.; Nelson, D. J. *Chem.–Eur. J.* **2019**, *25*, 5574.
- Galloway, J. D.; Baxter, R. D. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 130665.
- Zhao, H.; Jin, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6179.
- González-Esguevillas, M.; Miró, J.; Jeffrey, J. L.; MacMillan, D. W. C. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4222.
- Yang, Z.; Chen, S.; Yang, F.; Zhang, C.; Dou, Y.; Zhou, Q.; Yan, Y.; Tang, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5998.
- Phae-nok, S.; Pohmakotr, M.; Kuhakarn, C.; Reutrakul, V.; Soorukram, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4710.
- Kim, Y.; Kim, D. Y. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 679.
- (a) Rauniyar, V.; Lackner, A. D.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D. *Science* **2011**, *334*, 1681. (b) Phipps, R. J.; Hiramatsu, K.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8376.

43. Phipps, R. J.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D. *Nat. Chem.* **2012**, 4, 603.
44. Suta, K.; Turks, M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 584. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 54, 584.]
45. Willis, M. C. *TCIMAIL* **2018**, (176), 2.
46. Van Mileghem, S.; De Borggraeve, W. M. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, 21, 785.
47. Gong, X.; Ding, Y.; Fan, X.; Wu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2999.
48. Liu, T.; Zheng, D.; Ding, Y.; Fan, X.; Wu, J. *Chem.–Asian. J.* **2017**, 12, 465.
49. Yu, J.; Mao, R.; Wang, Q.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 617.
50. Qin, X.-Y.; He, L.; Li, J.; Hao, W.-J.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Chem. Commun.* **2019**, 3227.
51. Zhu, T.-H.; Zhang, X.-C.; Zhao, K.; Loh, T.-P. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 94.
52. Zhu, T.-H.; Zhang, X.-C.; Cui, X.-L.; Zhang, Z.-Y.; Jiang, H.; Sun, S.-S.; Zhao, L.-L.; Zhao, K.; Loh, T.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 3593.
53. Li, G.; Gan, Z.; Kong, K.; Dou, X.; Yang, D. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 1808.
54. Xiang, Y.; Kuang, Y.; Wu, J. *Chem.–Eur. J.* **2017**, 23, 6996.
55. Zhang, J.; An, Y.; Wu, J. *Chem.–Eur. J.* **2017**, 23, 9477.
56. Qiu, G.; Lai, L.; Cheng, J.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2018**, 10405.
57. Liu, T.; Li, Y.; Lai, L.; Cheng, J.; Sun, J.; Wu, J. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3605.
58. Ye, S.; Li, X.; Xie, W.; Wu, J. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 893.
59. Zhou, K.; Zhang, J.; Lai, L.; Cheng, J.; Sun, J.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2018**, 7459.
60. Liu, T.; Zhou, W.; Wu, J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 6638.
61. Xia, H.; An, Y.; Zeng, X.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 366.
62. Cai, H.; Yang, H.; Xu, J.; Bao, H.; Huang, L.; Zhang, H.; Zhang, P.; Li, W. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 2105.
63. Zheng, D.; Mao, R.; Li, Z.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 359.
64. Wang, Y.; Deng, L.; Deng, Y.; Han, J. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4674.
65. Xiang, Y.; Li, Y.; Kuang, Y.; Wu, J. *Chem.–Eur. J.* **2017**, 23, 1032.
66. Chen, H.; Ding, R.; Tang, H.; Pan, Y.; Xu, Y.; Chen, Y. *Chem.–Asian J.* **2019**, 14, 3264.
67. Li, Y.; Lu, Y.; Mao, R.; Li, Z.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1745.
68. Liu, F.; Wang, J.-Y.; Zhou, P.; Li, G.; Hao, W.-J.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 15570.
69. He, F.-S.; Cen, X.; Yang, S.; Zhang, J.; Xia, H.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 2437.
70. (a) Bugaenko, D. I.; Karchava, A. V.; Yurovskaya, M. A. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, 88, 99. [Успехи химии **2019**, 88, 99.] (b) Liu, T.; Zheng, D.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1079.
71. Zhou, K.; Xia, H.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1121.
72. Zheng, D.; Yu, J.; Wu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 11925.
73. Wang, X.; Liu, T.; Zheng, D.; Zhong, Q.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 2455.
74. An, Y.; Zhang, J.; Xia, H.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1318.
75. Wang, X.; Li, Y.; Qiu, G.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 2555.
76. Li, Y.; Mao, R.; Wu, J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4472.
77. An, Y.; Wu, J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 6028.
78. Wang, H.; Wang, B.; Sun, S.; Cheng, J. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 2547.
79. Wang, X.; Li, H.; Qiu, G.; Wu, J.; *Chem. Commun.* **2019**, 2062.
80. Fukuyama, T.; Fujita, Y.; Miyoshi, H.; Ryu, I.; Kaob, S.-C.; Wu, Y.-K. *Chem. Commun.* **2018**, 5582.
81. Xia, Z.; Hu, J.; Shen, Z.; Wan, X.; Yao, Q.; Lai, Y.; Gao, J.-M.; Xie, W. *Org. Lett.* **2016**, 18, 80.
82. Shaquiquzzaman, M.; Verma, G.; Marella, A.; Akhter, M.; Akhtar, W.; Khan, M. F.; Tasneem, S.; Alam, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 102, 487.
83. Rath, A. K.; Syed, R.; Shin, H.-S.; Patel, R. V. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2016**, 26, 777.
84. Singh, K.; Siddiqui, H. H.; Shakya, P.; Paramdeep bagga; Kumar, A.; Khalid, M.; Arif, M.; Alok, S. *Intl. J. Pharm. Sci. Res.* **2015**, 6, 4145.
85. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257.
86. (a) Bugaenko, D. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1277. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 1277.] (b) Halimehjani, Z. A.; Badali, E. *RSC Adv.* **2019**, 9, 36386.
87. Fu, Y.; Xu, Q.-S.; Li, Q.-Z.; Li, M.-P.; Shi, C.-Z.; Du, Z. *ChemistryOpen* **2019**, 8, 127.
88. Koyioni, M.; Manoli, M.; Koutentis, P. A. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 615.
89. Min, G.; Seo, J.; Ko, H. M. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 8417.
90. (a) Bugaenko, D. I.; Yurovskaya, M. A.; Karchava, A. V. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2136. (b) Bugaenko, D. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 829. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 54, 829.] (c) Bugaenko, D. I.; Yurovskaya, M. A.; Karchava, A. V. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6389.
91. (a) 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. (b) Naumiec, G. R.; Cai, L.; Lu, S.; Pike, V. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6593.
92. Singh, A.; Goel, N. *J. Mol. Model.* **2014**, 20, 2265.
93. Yavari, I.; Bayat, M. J.; Ghazanfarpour-Darjani, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5595.
94. Herman, J. L.; Wang, Y.; Lilly, E. A.; Lallier, T. E.; Peters, B. M.; Hamdan, S.; Xu, X.; Fidel, P. L., Jr.; Noverr, M. C. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, 61, e02575.
95. Burakova, E. A.; Saranina, I. V.; Tikunova, N. V.; Nazarkina, Z. K.; Laktionov, P. P.; Karpinskaya, L. A.; Anikin, V. B.; Zarubaev, V. V.; Silnikov, V. N. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 6012.
96. Kurutos, A.; Orehovec, I.; Saftić, D.; Horvat, L.; Crnolatac, I.; Piantanida, I.; Deligeorgiev, T. *Dyes Pigm.* **2018**, 158, 517.
97. Sreeperebuduru, R. S.; Abid, Z. M.; Claunch, K. M.; Chen, H.-H.; McGillivray, S. M.; Smanek, E. E. *RSC Adv.* **2016**, 6, 8806.
98. Karton-Lifshin, N.; Katalan, S.; Columbus, I.; Chen, R.; Yehezkel, L.; Madmon, M.; Dagan, S.; Elias, S.; Fridkin, G.; Zafrani, Y. *Chem. Commun.* **2019**, 12471.