

DOI: 10.15643/swipc-2024-17

Каталитический синтез 2,7-диарилзамещенных гексазапергидропиренов

В. Ю. Кирсанов, Е. Б. Рахимова*

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075, г. Уфа, проспект Октября, 141.

*E-mail: rakhimovaelena@mail.ru

Однореакторной каталитической циклоконденсацией 1,4,5,8-тетразадекалина с формальдегидом и первичными арилами синтезированы новые представители *N,N'*-дизамещенных 2,3а,5а,7,8а,10а-гексазапергидропиренов.

Ключевые слова: гетероциклизация, тетразадекалин, формальдегид, первичные амины, полициклические соединения

Полициклические соединения, в том числе производные пирена и их аналоги, представляют интерес в качестве соединений-кандидатов для разработки препаратов с противомикробными [1], анальгетическими [2] и цитостатическими [3, 4] свойствами, обладают способностью к интеркаляции [5, 6], находят применение в координационной химии [7–9].

Ранее нами было показано, что межмолекулярная гетероциклизация 1,4,5,8-тетразадекалина с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинами в присутствии $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [10] и рециклизация 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинов с 1,4,5,8-тетразадекалином под действием $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [11] является эффективным методом синтеза 2,7-ди(цикло)алкил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексазапергидропиренов (схема 1).

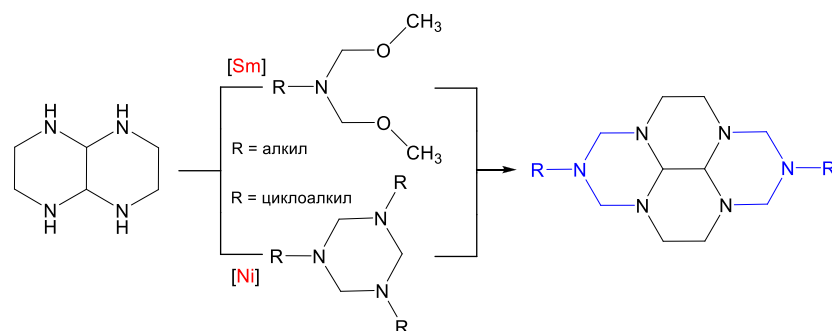


Схема 1. Каталитическая гетероциклизация 1,4,5,8-тетразадекалина с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинами и 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинами

В развитие проводимых нами исследований в области синтеза гексаазапергидропириенов со свободными OH- и COOH-группами, а также с целью разработки способа получения ранее не описанных и перспективных для дальнейшей функционализации арилзамещенных гексаазапергидропириенов, мы изучили реакцию циклоконденсации бифункциональных ариламинов с формальдегидом и 1,4,5,8-тетраазадекалином. Предварительными экспериментами установили, что некаталитическое взаимодействие *l*-аминофенола с формальдегидом и 1,4,5,8-тетраазадекалином (**1**), взятых в мольном соотношении 2:4:1, соответственно, в условиях (MeOH-H₂O, 20 °C, 3 ч) приводит к селективному образованию индивидуального 2,7-бис(4-гидроксифенил)-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропириена (**2**) с выходом не более 35 %. Для увеличения выхода целевого гексаазапергидропириена (**2**) реакцию циклоконденсации провели под действием гомогенных катализаторов на основе солей переходных металлов (Cu, Co, Ni) и редкоземельных элементов (Yb, La, Sm). Наибольшую активность в данной реакции проявили катализаторы на основе солей редкоземельных элементов, при этом выход 2,7-бис(4-гидроксифенил)-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропириена (**2**) увеличивался в следующем ряду катализаторов (5 моль. %): SmF₃ (46 %), Sm(NO₃)₃·6H₂O (52 %), SmCl₃·6H₂O (55 %), LaCl₃·6H₂O (60 %), YbF₃ (62 %), Yb(NO₃)₃·6H₂O (63 %), YbCl₃·6H₂O (68 %). Природа противоиона (фторид, нитрат или хлорид) металла в составе лантанидной соли, как и повышение концентрации катализатора до 10 мол. % не оказывало существенного влияния на выход целевого продукта. Выбор смеси растворителей MeOH-H₂O обусловлен хорошей растворимостью исходных реагентов.

В оптимальных условиях (5 мол. % YbCl₃·6H₂O, 20 °C, 3 ч, растворитель MeOH-H₂O) ароматические амины (*l*-аминофенол, *l*-аминобензойная кислота, *l*-аминосалициловая кислота) взаимодействуют с формальдегидом и 1,4,5,8-тетраазадекалином (**1**) с селективным образованием 2,7-диарилзамещенных 2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропириенов (**2-4**) с выходами 60–75% (схема 2).

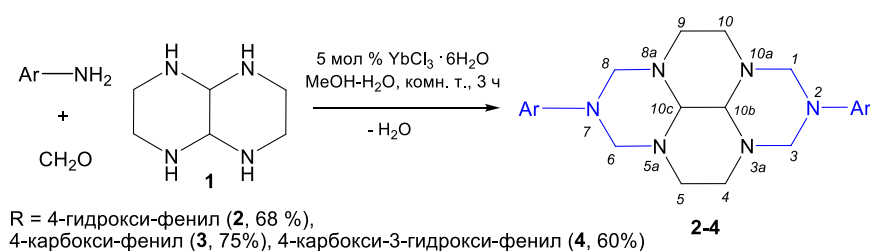


Схема 2. Каталитическая циклоконденсация 1,4,5,8-тетраазадекалина с формальдегидом и ариламинами

В спектрах ЯМР ¹H соединений (**2-4**) характеристическими являются две пары дублетных сигналов с геминальной КССВ, равной 10 Гц, относящихся к метиленовым протонам углеродных атомов, расположенных между двумя атомами азота в положениях Н-1,3,6,8. Протоны углеродных атомов в положениях Н-4,5,9,10 резонируют в виде двух дублетов с вицинальной КССВ, равной 7 Гц. В спектрах ЯМР ¹³C для гексаазапергидропириенового каркаса

соединений **2–4** характерно наличие трех сигналов с интегральной интенсивностью 2:2:1. Отнесение сигналов проведено на основании двумерных гомо- (COSY) и гетероядерных (HSQC, HMBC) экспериментов ЯМР. Предложенные структуры подтверждаются регистрацией молекулярных пиков в масс-спектрах положительных ионов, полученных ионизацией с помощью лазерной десорбции из матрицы с регистрацией их времени пролёта в отражательном режиме (MALDI TOF/TOF, разрешение 0.001 ae).

Известно [12], что конденсация ариламинов с формальдегидом приводит к иминам, образующимся *in situ* в условиях реакции. Возможный маршрут циклоконденсации с участием тетразадекалина включает первоначально координацию атома азота имина с ионом центрального атома катализатора, нуклеофильное присоединение вторичного атома азота тетразадекалина к образуемому карбокатиону и последующую гетероциклизацию, приводящую к гексаазапергидропиренам (схема 3). Следует отметить, что присутствие в реакционной смеси гидроксиметилпроизводного тетразадекалина было установлено ранее [13].

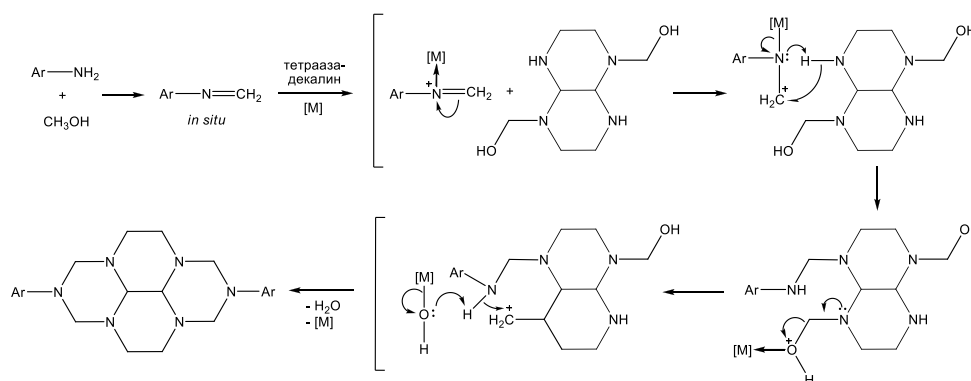


Схема 3. Возможный маршрут циклоконденсации тетразадекалина

Таким образом, катализируемая $\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ мультикомпонентная конденсация 1,4,5,8-тетразадекалина с формальдегидом и бифункциональными ариламинами позволяет синтезировать ранее не описанные 2,7-диарилзамещенные 2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапергидропирены – перспективные прекурсоры в синтезе противомикробных и цитотоксических агентов.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FMRS-2022-0079, FMRS-2022-0074).

Литература

1. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Kutepov B.I., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. One-pot catalytic synthesis of 2,7-bis-substituted 4,9(10)-dimethyl-2,3a,5a,7,8a,10a-hexaazaperhydropyrenes // *Tetrahedron*. 2017. V. 73, Is. 49. P. 6880–6886.

2. Andricopolo A.D., Muller L.A., Filho V.C., Cani G.-N.R.J., Yunes R.A. Analgesic activity of cyclic imides: 1,8-naphthalimide and 1,4,5,8-naphthalenediimide derivatives // *Farmaco*. 2000. V. 55, Is. 4. P. 319–321.
3. Roknic S., Glavas-Obrovac Lj., Karner I., Piantanida I., Zinic M., Pavelic K. In vitro cytotoxicity of three 4,9-diazapyrenium hydrogensulfate derivatives on different human tumor cell lines // *Chemotherapy*. 2000. V. 46, Is. 2. P. 143–149.
4. Steiner-Biocic I., Glavas-Obrovac L., Karner I., Piantanida I., Zinic M., Pavelic K., Pavelic J. 4,9-Diazapyrenium dications induce apoptosis in human tumor cells // *Anticancer Research*. 1996. V. 16, Is. 6B. P. 3705–3708.
5. Brun A.M., Harriman A. Photochemistry of intercalated quaternary diazaaromatic salts // *Journal of the American Chemical Society*. 1991. V. 113, Is. 21. P. 8153–8159.
6. Piantanida I., Tomisic V., Zinic M. 4,9-Diazapyrenium cations. Synthesis, physico-chemical properties and binding of nucleotides in water // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. 2000. Is. 2. P. 375–383.
7. Stang P.J., Olenyuk B., Fan J., Arif A.M. Combining ferrocenes and molecular squares: self-assembly of heterobimetallic macrocyclic squares incorporating mixed transition metal systems and a main group element. Single-crystal X-ray structure of $[Pt(dppf)(H_2O)_2][OTf]_2$ // *Organometallics*. 1996. V. 15, Is. 3. P. 904-908.
8. Stang P.J., Cao D.H., Saito S., Arif A.M. Self-assembly of cationic, tetranuclear, Pt(II) and Pd(II) macrocyclic squares. X-ray crystal structure of $[Pt_2+(dppp)(4,4'-bipyridyl).cntdot.2-OSO_2CF_3]_4$. *Journal of the American Chemical Society*. 1995. V. 117, Is. 23. P. 6273-6283.
9. Balzani V., Credi A., Langford S.J., Raymo F.M., Stoddart J.F., Venturi M. Constructing Molecular Machinery: A Chemically-Switchable [2] Catenane // *Journal of the American Chemical Society*. 2000. V. 122, Is. 14. P. 3542-3543.
10. Rakhimova E.B., Ismagilov R.A., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. An efficient catalytic method for the synthesis of 2,7-dialkyl-2,3a,5a,7,8a,10a-hexaazaperhydropyrenes // *TetrahedronLett*. 2014. V. 55, Is. 46. P. 6367–6369.
11. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Zainullin R.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. New catalytic method for the synthesis of 2,7-dicycloalkyl-hexaazaperhydropyrenes // *Journal of Chemistry*. 2016. V. 2016. Article ID 8406172.
12. Akhmetova V.R., Khabibullina G.R., Rakhimova E.B., Vagapov R.A., Khairullina R.R., Niatshina Z.T., Murzakova N.N. Multicomponent reactions of amines with aldehydes and H₂S as efficient route to heterocycles and thioaza macrocycles // *Molecular diversity*. 2010. V. 14. P. 463–471.
13. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Efficient catalytic synthesis of 2,7-diaryl(hetaryl)-4,9-dimethylperhydro-2,3a,5a,7,8a,10a-hexaazapyrenes // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2018. V. 54, № 7. P. 1085–1089.

Catalytic synthesis of 2,7-diaryl substituted hexaazaperhydropyrenes

V. Yu. Kirsanov, E. B. Rakhimova

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

*E-mail: rakhimovaelena@mail.ru

New representatives of *N,N*-disubstituted 2,3a,5a,7,8a,10a-hexaazaperhydropyrenes were synthesized by single-reactor catalytic cyclocondensation of 1,4,5,8-tetraazadecaline with formaldehyde and primary arylamines.

Keywords: heterocyclization, tetraazadecaline, formaldehyde, primary amines, polycyclic compounds