DOI: 10.15643/swipc-2025-6

Однореакторный синтез *N,N'*-дизамещенных пергидро гексаазадибензотетраценов

В. Ю. Кирсанов, Ю. С. Блохина, 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 гетероциклизацией тетраазапергидротетрацена с формальдегидом и первичными ароматическими аминами синтезированы новые представители *N,N'*-дизамещенных пергидро гексаазадибензотетраценов.

Ключевые слова: катализ, гетероциклизация, тетраазапергидротетрацен, формальдегид, первичные амины, полициклические соединения

Транс-1,2-диаминоциклогексан (1,2-ДАЦГ) [1] представляет собой чрезвычайно удобный и эффективный строительный блок в синтезе биологически активных молекул. На основе рацемического (±)-*транс*-1,2-ДАЦГ получены макроциклические [2] производные с антипролиферативной активностью *in vitro* против линий раковых клеток человека (MCF-7, HCT-116, A375). Синтезированы полициклические [3,4] соединения, оказывающие цитоксическое действие в отношении линий раковых клеток человека (HepG2, HTC-116, SH-SY5Y, MCF-7, A549, Jurkat, THP-1) и проявляющие противоопухолевую активность *in vitro* в отношении клеточной линии гистиоцитарной лимфомы человека (U937). Из энантиомерно чистого (*R,R*)-1,2-ДАЦГ получены хиральные аминоспирты [5], являющиеся потенциальными ингибиторами фосфатазы PTP1B и перспективными лекарственными средствами для терапии сахарного диабета 2-го типа. Реакцией (*R,R*)-1,2-ДАЦГ с ароматическими нуклеофилами синтезированы хиральные аддукты Манниха [6], которые обладают антипролиферативной активностью, сравнимой с цисплатином. (*S,S*)-1,2-ДАЦГ

находит применение в синтезе хиральных имидазольных [7] производных, представляющих интерес для медицинской химии, а также в получении лигандов [8] для Pd-катализируемого синтеза широкого спектра хиральных продуктов. В связи с этим, задача данной работы заключалась в синтезе новых *N,N'*-дизамещенных полициклических аддуктов на основе *транс*-1,2-ДАЦГ для расширения библиотеки потенциально активных полиазаполициклов пергидротетраценового ряда.

Ранее [9] нами была показана возможность синтеза дихлор(бром,фтор)фенилзамещенных пергидро-2,3a,7b,9,10a,14b-гексаазадибензотетраценов. Следует отметить, что *п*-галогенанилины (*п*-$ClC_6H_4NH_2$, *п*-$BrC_6H_4NH_2$, *п*-$FC_6H_4NH_2$) являются эффективными аминосубстратам и позволяют получать пергидрогексаазадибензотетрацены с более высокими выходами по сравнению с другими изомерами галогенанилинов. С целью расширения круга соединений, способных вступать в мультикомпонентную реакцию конденсации, мы изучили возможность синтеза дийодфенилзамещенных пергидро-2,3a,7b,9,10a,14b-гексаазадибензотетраценов. Установили, что в оптимальных условиях (5 мол. % $YbCl_3 \cdot 6H_2O$, 20 °C, 3 ч, растворитель MeOH) тетраазапергидротетрацен (**1**), полученный *in situ* из (±)-*транс*-1,2-ДАЦГ и глиоксаля, взаимодействует с формальдегидом и изомерными йоданилинами (*о*-$IC_6H_4NH_2$, *п*-$IC_6H_4NH_2$) с селективным образованием (3b*R**,7a*R**,10b*R**,14a*R**-*цис*-14c,14d)-2,9-бис(йодфенил)октадекагидро-1*H*,8*H*-2,3a,7b,9,10a,14b-гексаазадибензо[*fg*,*op*]тетраценов (**2**, **3**) с выходами 42 и 65 % (Схема 1). Вероятно, конденсация тетраазапергидротетрацена с формальдегидом под действием $YbCl_3 \cdot 6H_2O$ как катализатора включает стадию образования тетрагидроксиметилпроизводного **A**. Последующая циклоконденсация промежуточного интермедиата с первичным амином приводит к целевым *N,N'*-дизамещенным гексаазапергидродибензотетраценам. В спектрах ЯМР полученных соединений **2** и **3** наблюдается спектральная картина, характерная для стереохимических особенностей пергидрогексаазадибензотетраценов с *R**,*R**,*R**,*R**-относительной конфигурацией хиральных центров при углеродных атомах C^{3b}, C^{7a}, C^{10b}, C^{14a} и с *цис*-сочленением пиперазиновых колец по связи C^{14c}-C^{14d}. В дальнейшем мы планируем осуществить синтез бис-азидпроизводных исходя из полученных гексаазадибензотетраценов с целью введения в полициклическую молекулу 1,2,3-триазольных фрагментов, обладающих широким спектром биологической активности.

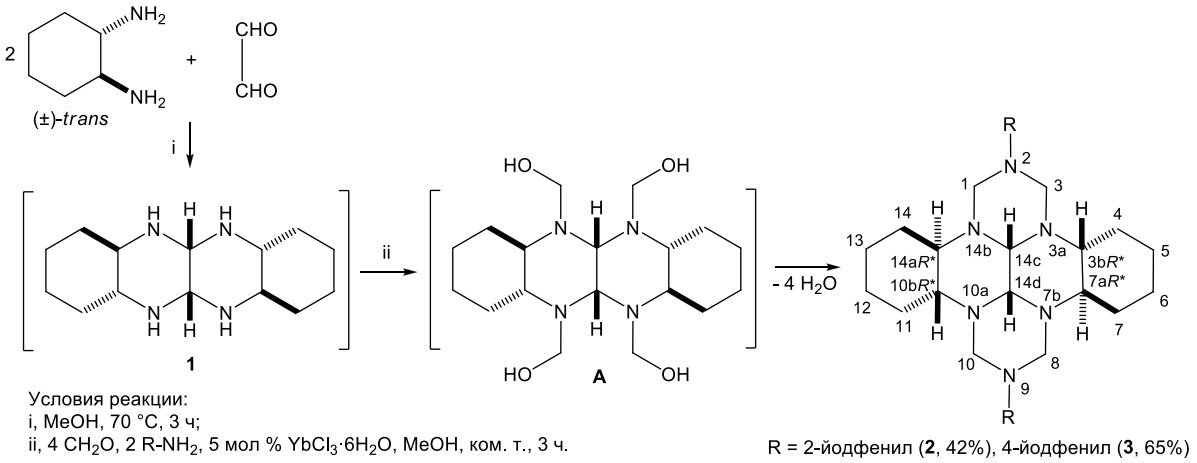

Схема 1 – Каталитическая циклоконденсация тетраазапергидротетрацена с формальдегидом и йоданилинами

В продолжение исследования оценена возможность синтеза энантиомерно чистых *N,N'*-дизамещенных пергидро-2,3a,7b,9,10a,14b-гексаазадибензотетраценов на основе однореакторной каталитической гетероциклизации 5,6,11,12-тетраазапергидротетрацена (**4**, **4'**), полученного *in situ* из (*R,R*)- или (*S,S*)-1,2-ДАЦГ (Схема 2). Следует отметить, что ариламины являются эффективными субстратами в катализируемой $YbCl_3 \cdot 6H_2O$ мультикомпонентной конденсации с тетраазапергидротетраценом и формальдегидом [10]. Установлено, что циклоконденсация тетраазапергидротетраценов (**4**, **4'**) с формальдегидом *п*-аминофенолом в условиях (5 мол. % $YbCl_3 \cdot 6H_2O$, 20 °C, 3 ч, растворитель MeOH) проходит с селективным образованием определенного энантиомерно чистого 2,9-бис(гидроксифенил)-октадекагидро-1*H*,8*H*-2,3a,7b,9,10a,14b-гексаазадибензо[*fg,op*]тетрацена (**5**, **5'**) (Схема 2). Соединения **5** и **5'** представляют собой зеркальные отражения друг друга, их спектральные характеристики полностью совпадают. Синтезированные энантиомеры **5** и **5'** получены с сохранением отрицательного или положительного значения углов плоскости поляризации в зависимости от исходного оптически чистого диамина (*R,R*)-(–)1,2-ДАЦГ или (*S,S*)-(+)1,2-ДАЦГ. В связи с этим, им можно приписать *R,R,R,R*- или *S,S,S,S*- конфигурацию хиральных центров при углеродных атомах C^{3b}, C^{7a}, C^{10b}, C^{14a}.

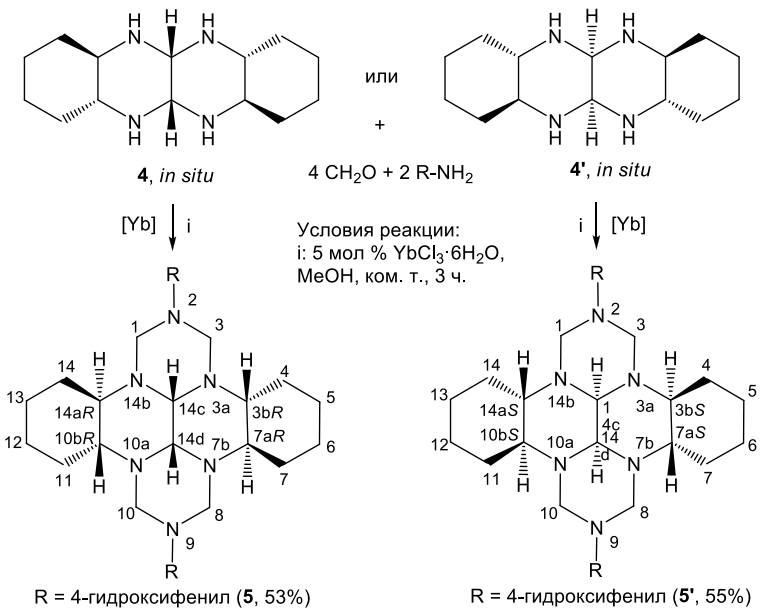

Схема 2 – Каталитическая гетероциклизация оптически чистых тетраазапергидротетраценов с формальдегидом и *п*-аминофенолом

Таким образом, нами синтезированы новые *N,N'*-дизамещенные полициклические гетероциклы на основе рацемического и оптически чистых 1,2-ДАЦГ. Полученные полиазаполициклы пергидротетраценового ряда представляют интерес в качестве соединений с потенциальной биологической активностью.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FMRS-2025-0037, FMRS-2025-0041).

Литература

1. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu. The synthesis of bi(poly)- and macrocyclic derivatives of *trans*-diaminocyclohexane (microreview) // Chem. Heterocycl. Compd. 2023. V. 59, Is. 9/10. P. 634–636.
2. Morales F., Ramirez A., Morata-Tarifa C., Navarro S.A., Marchal J.A., Campos J.M., Conejo-Garcia A. Antitumoral Activity of 1,2-Diaminocyclohexane Derivatives in Breast, Colon and Skin Human Cancer Cells // Future Med. Chem. 2017. V. 9. P. 293–302.
3. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Tret'yakova E.V., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Dzhemilev U.M. Synthesis, structure, and antitumor activity of 2,9-disubstituted perhydro 2,3a,7b,9,10a,14b-hexaazadibenzotetracenes // RSC Adv. 2020. V. 10. P. 21039–21048.
4. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Kuzmina U.Sh., Galyautdinov I.V., Vakhitova Yu.V. Synthesis and cytotoxic activity of new hexaazadibenzotetracenes derived from *trans*-1,2-diaminocyclohexane // Mendeleev Commun. 2023. V. 33. P. 112–114.

5. Kocakaya S.Ö., Karakaplan M., Scopelliti R. Synthesis and crystal structure of a chiral lactam and three amino alcohols as potential protein tyrosine phosphates 1B inhibitors // Tetrahedron Asymmetry. 2017. V. 28. P. 1342–1349.

6. Iwanejko J., Wojaczyńska E., Trynda J., Maciejewska M., Wietrzyk J., Kochel A., Wojaczynski J. New chiral Mannich adducts of di-*tert*-butylphenols and a bicyclic imine – Synthesis and antiproliferative activity // Tetrahedron. 2017. V. 73. P. 2276–2282.

7. Mlosto G., Celeda M., Jasinski M., Urbaniak K., Boratynski P.J., Schreiner P.R., Heimgartner H. 2-Unsubstituted Imidazole *N*-Oxides as Novel Precursors of Chiral 3-Alkoxyimidazol-2-ylidenes Derived from *trans*-1,2-Diaminocyclohexane and Other Chiral Amino Compounds // Molecules. 2019. V. 24. P. 4398.

8. Zhang Y., Chong E., White J.A.H., Radomkit S., Xu Y., Kosnik S.C., Lorenz J.C. An Improved Scalable Process for the Synthesis of (S,S)-DACH-Ph Trost Ligand // Synlett. 2022. V. 33. P. 1287–1289.

9. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Ibragimov A.G. One-Pot Synthesis of 2,9-Bis(halophenyl)-Substituted Perhydrohexaazadibenzotetracenes // Russ. J. Org. Chem. 2022. V. 58, № 3. P. 322–326.

10. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Mescheryakova E.S., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Stereochemical outcome of perhydro hexaazadibenzotetracene formation from *trans*-1,2-diaminocyclohexane // Mendeleev Commun. 2020. V. 30. P. 308–310.

One-pot synthesis of N,N'-disubstituted perhydro hexaazadibenzotetracenes

V. Yu. Kirsanov, Yu. S. Blokhina, 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 perhydro hexaazadibenzotetracenes were synthesized by single-reactor catalytic heterocyclization of tetraazaperhydrotetracene with formaldehyde and primary aromatic amines.

Keywords: catalysis, heterocyclization, tetraazaperhydrotetracene, formaldehyde, primary amines, polycyclic compounds