ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2023, том 59, № 11, с. 1492–1496

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.87

СИНТЕЗ НОВЫХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ АДДУКТОВ НА ОСНОВЕ ТЕТРААЗАДЕКАЛИНА

© 2023 г. Е. Б. Рахимова*, В. Ю. Кирсанов

Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук» (ИНК УФИЦ РАН), Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141
**e-mail: rakhimovaelena@mail.ru*

Поступила в редакцию 27.03.2023 г.
После доработки 24.04.2023 г.
Принята к публикации 25.04.2023 г.

Разработан однореакторный метод синтеза 4,9-диметил-2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапергидропиренов каталитической гетероциклизацией 2,6-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалина с циклометилирующим реагентом (формальдегид или тетраметилметандиамин) и замещенными анилинами.

Ключевые слова: катализ, гетероциклизация, тетраазадекалин, замещенные анилины, полициклы, пергидропирены

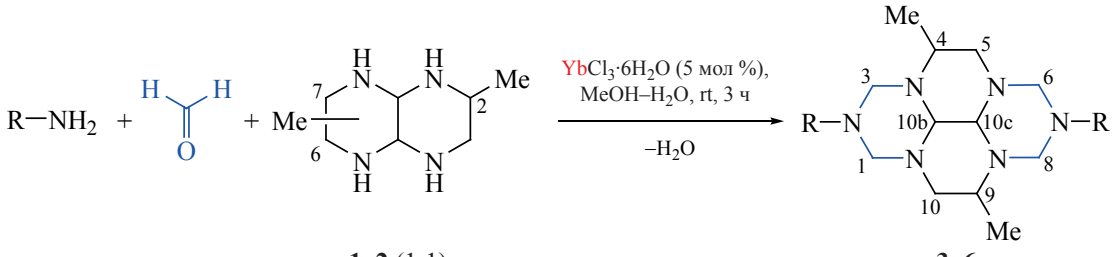
DOI: 10.31857/S0514749223110113, **EDN:** NCWPZC

Интерес к синтезу *N*-полициклов пиренового ряда вызван возможностью их практического использования в качестве соединений с анальгетическими [1], цитотоксическими [2], а также интеркалирующими [3] свойствами. Синтез стереоизомерных тетраазапергидропиренов [4] был осуществлен реакцией 1,4,5,8-тетраазадекалина с метилакрилатом. Гексаазапергидропирены [5] могут быть получены межмолекулярной циклизацией *N*,*N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинов или рециклизацией 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинанов с 1,4,5,8-тетраазадекалином под действием катализаторов на основе солей *d*- и *f*-элементов. Недавно [5] селективно синтезированы 4,9-диметилгексаазапергидропирены, обладающие противомикробной и цитотоксической активностью.

С учетом ранее полученных результатов в области синтеза *N*-полициклов пергидропиренового ряда [5] мы продолжили исследования конденсации соединений, содержащих подвижные атомы водорода, и изучили каталитическую гетероциклизацию изомерных 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов **1**, **2** [6] с формальдегидом и замещенными анилинами. Установили, что взаимодействие *орто*-толуидина с формальдегидом и двукратным избытком региоизомерной смеси 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов (1:1) в присутствии в качестве катализатора $YbCl_3 \cdot 6H_2O$ (5 мол %) в условиях (MeOH–H_2O, 20°C, 3 ч) приводит к селективному образованию 2,7-бис(2-метилфенил)-4,9-диметил-2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапергидропирена (**3**) с выходом 51%. Двойной избыток смеси изомерных тетраазадекалинов необходим для соблюдения стехиометрии реакции, поскольку 2,7-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалин не участвует в конденсации. Повышение концентрации катализатора до 10 мол % не приводит к существенному увеличению выхода целевого полицикла.

В оптимальных условиях (5 мол % $YbCl_3 \cdot 6H_2O$, 20°C, 3 ч, MeOH–H_2O) 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалины взаимодействуют с формальдегидом и изомерными *мета*-/*пара*-толуидинами

Схема 1



1, **2** (1:1) **3–6**

3, R = 2-$CH_3C_6H_4$ (51%); **4**, R = 3-$CH_3C_6H_4$ (42%); **5**, R = 4-$CH_3C_6H_4$ (63%); **6**, R = 4-$OCH_3C_6H_4$ (56%).

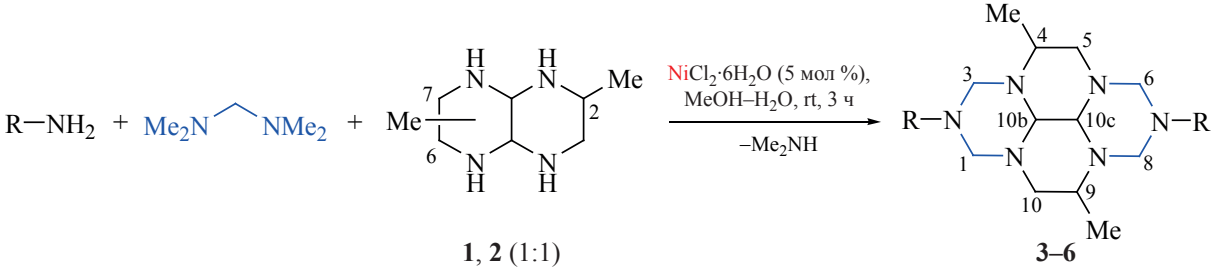
с селективным образованием 2,7-дизамещенных 4,9-диметил-2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапергидропиренов **4**, **5** с выходами 42–63% соответственно (схема 1). Гетероциклизация 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов с формальдегидом и *пара*-анизидином в присутствии в качестве катализатора 5 мол % $YbCl_3·6H_2O$ приводит к 2,7-бис(4-метоксифенил)-4,9-диметил-2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапергидропирену (**6**) с выходом 56%. Попытка вовлечения *орто*- и *мета*-анизидинов в реакцию мультикомпонентной конденсации оказалась безуспешной.

В указанных условиях в качестве основных продуктов реакции образуются 4,9-изомерные гексаазапергидропирены, полученные на основе 2,6-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалина **1**. Индивидуальные соединения **3–6** выпадают из реакционной смеси в осадок. В маточном растворе остаются продукты взаимодействия 2,7-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалина **2** с формальдегидом.

В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **3–6** характеристическими являются две пары дублетных сигналов с геминальной КССВ равной 10 Гц, относящиеся к метиленовым протонам углеродных атомов в положениях $H^{1,6}$ и $H^{3,8}$. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **3–6** присутствуют все углеродные сигналы, относящиеся к диметилзамещенному гексаазатетрациклического каркасу. На селективное образование 4,9-изомера указывает сигнал в области 82.4–82.6 м.д., соответствующий атомам C^{10b} и C^{10c}. Структура всех соединений подтверждается регистрацией молекулярных пиков в масс-спектрах высокого разрешения.

В связи со способностью тетраметилметандиамина образовывать новые C–N связи в каталитическом синтезе гетероциклических соединений [5], мы изучили возможность его использования в качестве циклометилирующего реагента и синтетического эквивалента формальдегида в синтезе 4,9-диметил-2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапергидропиренов. Конденсацию изомерных тетраазадекалинов **1**, **2** с *N*,*N*,*N*',*N*'-тетраметилметандиамином и замещенными анилинами осуществили в присутствии хлорида никеля (II), как наиболее активного катализатора. Обнаружили, что в условиях (5 мол % $NiCl_2·6H_2O$, 20°C, 3 ч, MeOH–H_2O) смесь 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов взаимодействует с тетраметилметандиамином и изомерными анилинами с образованием 2,7-дизамещенных 4,9-диметил-2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапергидропиренов **3–6** с незначительными выходами 23–39% (схема 2).

Схема 2



1, **2** (1:1) **3–6**

3, R = 2-$CH_3C_6H_4$ (30%); **4**, R = 3-$CH_3C_6H_4$ (23%); **5**, R = 4-$CH_3C_6H_4$ (39%); **6**, R = 4-$OCH_3C_6H_4$ (32%).

Мы предполагаем, что конденсация тетраазадекалина с выбранными циклометилирующими реагентами включает стадию образования промежуточных гидроксиметил- или диметиламинометилпроизводных [5]. Согласно принципу жёстких и мягких кислот и оснований [7, 8], $YbCl_3 \cdot 6H_2O$ как жесткая кислота Льюиса координируется с атомом кислорода гидроксиметилпроизводного. А шестиводный хлорид Ni (II) как «промежуточная» кислота Льюиса предпочитает координацию с промежуточным *N*-донорным лигандом. Возможный маршрут реакций включает последовательные стадии координации гетероатома с центральным атомом катализатора, нуклеофильное присоединение к образующему карбокатиону и последующую циклизацию с формированием молекулы гексаазапергидропирена.

Мультикомпонентная конденсация 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов с формальдегидом и замещенными анилинами (*общая методика*). *a*. Смесь исходных соединений: 2.00 ммоль соответствующего анилина в 10 мл MeOH, 0.4 мл (4 ммоль) 37%-ного водного раствора формальдегида, 0.34 г (2 ммоль) 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов **1**, **2** [6] в 5 мл H_2O и 0.019 г (0.05 ммоль) $YbCl_3 \cdot 6H_2O$ перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Образующиеся осадки отфильтровывали, дважды промывали метанолом (2×5 мл) и получали индивидуальные соединения **3–6**, представляющие собой светлые порошкообразные вещества.

Гетероциклизация 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов с *N*,*N*,*N*',*N*'-тетраметилметандиамином и замещенными анилинами (*общая методика*). *b*. Реакцию проводили аналогично методу *a*, используя 0.41 г (4 ммоль) тетраметилметандиамина и 0.012 г (0.05 ммоль) $NiCl_2 \cdot 6H_2O$.

4,9-Диметил-2,7-бис(2-метилфенил)декагидро-1*H*,6*H*-2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапирен (3). Выход 0.22 г (51%, метод *a*), 0.13 г (30%, метод *b*), т.пл. 242–244°C, элюент – метанол, R_f 0.72. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.06 д (6H, CH_3, $H^{11,12}$, *J* 6.0 Гц), 2.13 т (2H, CH_2, $H_a^{5,10}$, $^3J_{ab}$ 11.0 Гц), 2.30 уш.с (6H, CH_3, $H^{7',7''}$), 2.52 д (2H, CH, $H^{4,9}$; 2H, CH_2, $H_b^{5,10}$; *J* 9.0 Гц), 2.67 уш.с (2H, CH, $H^{10b,10c}$), 3.42 д (2H, CH_2, $H_a^{3,8}$, $^2J_{ab}$ 10.5 Гц), 3.48 д (2H, CH_2, $H_a^{1,6}$, $^2J_{ab}$ 10.5 Гц), 3.92 д (2H, CH_2, $H_b^{1,6}$, $^2J_{ba}$ 10.5 Гц), 4.39 д (2H, CH_2, $H_b^{3,8}$, $^2J_{ba}$ 10.5 Гц), 7.03 т (2H, CH, $H^{4',4''}$, *J* 7.5 Гц), 7.16–7.20 м (4H, CH, $H^{3',3'',5',5''}$), 7.78 д (2H, CH, $H^{6',6''}$, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 16.6 ($C^{11,12}$), 18.2 ($C^{7',7''}$), 51.5 ($C^{4,9}$), 56.0 ($C^{5,10}$), 69.9 ($C^{3,8}$), 73.0 ($C^{1,6}$), 82.6 ($C^{10b,10c}$), 122.2 ($C^{6',6''}$), 123.5 ($C^{4',4''}$), 126.4 ($C^{5',5''}$), 130.8 ($C^{3',3''}$), 132.0 ($C^{2',2''}$), 149.2 ($C^{1',1''}$). Масс-спектр (HRMS), *m/z*: 431.2717 $[M - H]^+$. $C_{26}H_{35}N_6$. *M* 431.2918. Масс-спектр (HRMS), *m/z*: 433.2872 $[M + H]^+$. $C_{26}H_{37}N_6$. *M* 433.3074.

4,9-Диметил-2,7-бис(3-метилфенил)декагидро-1*H*,6*H*-2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапирен (4). Выход 0.18 г (42%, метод *a*), 0.10 г (23%, метод *b*), т.пл. 244–246°C, элюент – метанол, R_f 0.72. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.15 д (6H, CH_3, $H^{11,12}$, *J* 6.0 Гц), 2.15 т (2H, CH_2, $H_a^{5,10}$, $^3J_{ab}$ 10.5 Гц), 2.34 уш.с (6H, CH_3, $H^{7',7''}$), 2.55–2.61 м (2H, CH, $H^{4,9}$; 2H, CH_2, $H_b^{5,10}$), 2.65 уш.с (2H, CH, $H^{10b,10c}$), 3.35 д (2H, CH_2, $H_a^{3,8}$, $^2J_{ab}$ 10.5 Гц), 3.41 д (2H, CH_2, $H_a^{1,6}$, $^2J_{ab}$ 10.5 Гц), 4.38 д (2H, CH_2, $H_b^{1,6}$, $^2J_{ba}$ 10.5 Гц), 4.74 д (2H, CH_2, $H_b^{3,8}$, $^2J_{ba}$ 10.5 Гц), 6.74 д (2H, CH, $H^{4',4''}$, *J* 7.5 Гц), 6.87–6.91 м (4H, CH, $H^{2',2'',6',6''}$), 7.16 т (2H, CH, $H^{5',5''}$, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 16.6 ($C^{11,12}$), 21.8 ($C^{7',7''}$), 51.3 ($C^{4,9}$), 56.0 ($C^{5,10}$), 68.4 ($C^{3,8}$), 72.3 ($C^{1,6}$), 82.4 ($C^{10b,10c}$), 115.2 ($C^{6',6''}$), 118.8 ($C^{2',2''}$), 121.7 ($C^{4',4''}$), 128.9 ($C^{5',5''}$), 138.7 ($C^{3',3''}$), 149.2 ($C^{1',1''}$). Масс-спектр (HRMS), *m/z*: 431.2913 $[M - H]^+$. $C_{26}H_{35}N_6$. *M* 431.2918. Масс-спектр (HRMS), *m/z*: 433.3068 $[M + H]^+$. $C_{26}H_{37}N_6$. *M* 433.3074.

4,9-Диметил-2,7-бис(4-метилфенил)декагидро-1*H*,6*H*-2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапирен (5). Выход 0.27 г (63%, метод *a*), 0.17 г (39%, метод *b*), т.пл. 240–242°C, элюент – метанол, R_f 0.71. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.12 д (6H, CH_3, $H^{11,12}$, *J* 6.0 Гц), 2.13 т (2H, CH_2, $H_a^{5,10}$, $^3J_{ab}$ 11.0 Гц), 2.29 уш.с (6H, CH_3, $H^{7',7''}$), 2.53–2.58 м (2H, CH, $H^{4,9}$; 2H, CH_2, $H_b^{5,10}$), 2.63 уш.с (2H, CH, $H^{10b,10c}$), 3.33 д (2H, CH_2, $H_a^{3,8}$, $^2J_{ab}$ 10.5 Гц), 3.40 д (2H, CH_2, $H_a^{1,6}$, $^2J_{ab}$ 10.5 Гц), 4.30 д (2H, CH_2, $H_b^{1,6}$, $^2J_{ba}$ 10.0 Гц), 4.68 д (2H, CH_2, $H_b^{3,8}$, $^2J_{ba}$ 10.5 Гц), 7.01 д (4H, CH, $H^{2',2'',6',6''}$, *J* 8.5 Гц), 7.08 д (4H, CH, $H^{3',3'',5',5''}$, *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 16.6 ($C^{11,12}$), 20.6 ($C^{7',7''}$), 51.3 ($C^{4,9}$), 56.0 ($C^{5,10}$), 68.8 ($C^{3,8}$), 72.7 ($C^{1,6}$), 82.4 ($C^{10b,10c}$), 118.5 ($C^{2',2'',6',6''}$), 129.6 ($C^{3',3'',5',5''}$), 129.7 ($C^{4',4''}$), 147.0 ($C^{1',1''}$). Масс-спектр (HRMS), *m/z*: 431.2924 $[M - H]^+$. $C_{26}H_{35}N_6$.

M 431.2918. Масс-спектр (HRMS), *m/z*: 433.3079 $[M + H]^+$. $C_{26}H_{37}N_6$. *M* 433.3074.

4,9-Диметил-2,7-бис(4-метоксифенил)декагидро-1*H*,6*H*-2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапирен (6). Выход 0.26 г (56%, метод *a*), 0.15 г (32%, метод *b*), т.пл. 252–254°C, элюент – метанол, R_f 0.75. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 1.10 д (6H, CH_3, $H^{11,12}$, *J* 5.5 Гц), 2.12 т (2H, CH_2, $H_a^{5,10}$, $^3J_{ab}$ 10.5 Гц), 2.51–2.56 м (2H, CH, $H^{4,9}$; 2H, CH_2, $H_b^{5,10}$), 2.62 уш.с (2H, CH, $H^{10b,10c}$), 3.36 д (2H, CH_2, $H_a^{3,8}$, $^2J_{ab}$ 10.5 Гц), 3.41 д (2H, CH_2, $H_a^{1,6}$, $^2J_{ab}$ 10.5 Гц), 3.78 уш.с (6H, OCH_3, $H^{7',7''}$), 4.20 д (2H, CH_2, $H_b^{1,6}$, $^2J_{ba}$ 10.0 Гц), 4.58 д (2H, CH_2, $H_b^{3,8}$, $^2J_{ba}$ 10.0 Гц), 6.84 д (4H, CH, $H^{2',2'',6',6''}$, *J* 8.5 Гц), 7.11 д (4H, CH, $H^{3',3'',5',5''}$, *J* 9.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 16.6 ($C^{11,12}$), 51.4 ($C^{4,9}$), 55.5 ($C^{7',7''}$), 56.0 ($C^{5,10}$), 69.4 ($C^{3,8}$), 73.4 ($C^{1,6}$), 82.4 ($C^{10b,10c}$), 114.3 ($C^{2',2'',6',6''}$), 120.6 ($C^{3',3'',5',5''}$), 143.4 ($C^{1',1''}$), 154.4 ($C^{4',4''}$). Масс-спектр (HRMS), *m/z*: 463.2817 $[M - H]^+$. $C_{26}H_{35}N_6O_2$. *M* 463.2816. Масс-спектр (HRMS), *m/z*: 465.2971 $[M + H]^+$. $C_{26}H_{37}N_6O_2$. *M* 465.2973.

Одномерные спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C, а также двумерные гомо- (COSY) и гетероядерные (HSQC, HMBC) спектры регистрировали на спектрометре Bruker Avance 500 (500.17 МГц для ядер ^{1}H, 125.78 МГц для ядер ^{13}C) в $CDCl_3$ по стандартным методикам фирмы Bruker, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) записаны на приборе («MaXis impact», Bruker) с использованием масс-анализатора (TOF) с ионизацией электрораспылением (ESI). Температуры плавления определяли на приборе РНМК 80/2617. Использованные в работе реактивы приобрели в компаниях Sigma-Aldrich и Acros Organics.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гетероциклизация смеси изомерных 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов с формальдегидом или его синтетическим эквивалентом тетраметилметандиамином и замещенными анилинами в присутствии солей переходных металлов и редкоземельных элементов позволяет селективно синтезировать ранее неописанные 2,7-дизамещенные 4,9-диметил-2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапергидропирены.

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования соединений проведены в Центре коллективного пользования «Агидель» при ИНК УФИЦ РАН. Результаты получены с использованием оборудования ЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ИНК УФИЦ РАН по темам «Мультикомпонентные каталитические реакции в синтезе циклических и ациклических гетероатомных соединений (FMRS-2022-0079), «Природные и синтетические метаболиты, изучение механизмов их действия — перспективные лекарственные средства для медицины» (FMRS-2022-0074).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Рахимова Елена Борисовна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7908-1354

Кирсанов Виктор Юрьевич, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0671-6048

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Andricopolo A.D., Muller L.A., Filho V.C., Cani G.-N.R.J., Yunes R.A. *Farmaco*. **2000**, *55*, 319–321. doi 10.1016/s0014-827x(00)00027-6
2. Roknic S., Glavas-Obrovac L., Karner I., Piantanida I., Zinic M., Pavelic K. *Chemotherapy*. **2000**, *46*, 143–149. doi 10.1159/000007269
3. Brun A.M., Harriman A. *J. Am. Chem. Soc*. **1992**, *114*, 3656–3660. doi 10.1021/ja00036a013
4. Antoine M., Bernard H., Kervarec N., Handel H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. **2002**, *3*, 552–555. doi 10.1039/B109307J
5. Kirsanov V.Yu., Rakhimova E.B. *Int. J. Mol. Sci*. **2022**, *23*, 15484. doi 10.3390/ijms232415484
6. Muller R, Philipsborn W, Schleifer L., Aped P., Fuchs B. *Tetrahedron*. **1991**, *47*, 1013–1036. doi 10.1016/S0040-4020(01)80940-6
7. Pearson R.G. *J. Chem. Educ*. **1968**, *45*, 643–648. doi 10.1021/ed045p643
8. Qiu R., Chen Y., Yin S.-F., Xu X., Au C.-T. *RSC Adv*. **2012**, *2*, 10774–10793. doi 10.1039/C2RA21517A

Synthesis of New Polycyclic Adducts Based on Tetraazadecalin

E. B. Rakhimova* and V. Yu. Kirsanov

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya 141, Ufa, 450075 Russia
**e-mail: rakhimovaelena@mail.ru*

Received March 27, 2023; revised April 24, 2023; accepted April 25, 2023

A one-pot method has been developed for the synthesis of 4,9-dimethyl-2,3a,5a,7,8a,10a-hexaazaperhydropyrenes by catalytic heterocyclization of 2,6-dimethyl-1,4,5,8-tetraazadecalin with a cyclomethylating reagent (formaldehyde or tetramethylmethanediamine) and substituted anilines.

Keywords: catalysis, heterocyclization, tetraazadecalin, substituted anilines, polycycles, perhydropyrenes