

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)
Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
(ИНК УФИЦ РАН)

На правах рукописи

Кирсанов Виктор Юрьевич

**КАТАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА АЗОТСОДЕРЖАЩИХ
АННЕЛИРОВАННЫХ ПОЛИЦИКЛОВ**

Направление 04.06.01 – Химические науки
Специальность 02.00.03 – Органическая химия

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

Уфа-2019

Работа выполнена в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Научный руководитель:

Ибрагимов Асхат Габдрахманович
доктор химических наук, профессор

Рецензенты:

Туктаров Айрат Рамильевич,
доктор химических наук, доцент
в.н.с. лаборатории каталитического синтеза
ИНК УФИЦ РАН

Кунакова Райхана Валиулловна,
доктор химических наук, профессор
зав. кафедрой специальной химической
технологии ИЭС УГНТУ

Защита научно-квалификационной работы (диссертации) состоится «28» августа 2019 года в 10⁰⁰ часов на заседании аттестационной комиссии в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450075, г. Уфа, проспект Октября, 141.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. За последние два десятилетия достигнуты значительные успехи в синтезе аннелированных *N*-содержащих ди-, три- и полициклических соединений, интерес к которым обусловлен возможностью их практического применения в качестве соединений-кандидатов для разработки препаратов с анальгетическими, антимикробными и противоопухолевыми свойствами, а также для конструирования молекулярных устройств и создания макрокомплексов с катионами переходных металлов. Подавляющее большинство работ рассматривает синтез ароматических азаполицикланов, при этом синтезу насыщенных *N*-содержащих полициклических систем уделено значительно меньше внимания. Для их конструирования используются как одностадийные, так и многостадийные методы, включающие в себя реакции циклоконденсации или внутримолекулярной циклизации, а также реакции восстановления ароматических систем до их насыщенных аналогов. Из большого числа известных способов синтеза аннелированных полиазаполициклов наиболее эффективным является метод, основанный на реакции каталитической гетероциклизации азабицикланов с аминометилирующими реагентами. Указанный подход предусматривает трансформацию исходного азабициклана в полиазаполициклический каркас путем включения в его состав структурного фрагмента атакующего реагента, что превращает метод в источник огромных синтетических возможностей.

В связи с вышеизложенным, разработка методов направленного конструирования практически важных аннелированных полиазаполициклов каталитической реакцией циклоаминметилирования тетраазаби(тетра)цикланов является важным и актуальным. Реализация запланированной программы исследований в рамках данной диссертационной работы открывает эффективный путь к созданию общих методов синтеза функционально замещенных аннелированных полиазаполициклов заданной структуры.

Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ИНК УФИЦ РАН по теме «Металлокомплексный и гетерогенный катализ в конструировании макроретероциклов и гетероатомных соединений» № Гос. Регистрации АААА-А19-119022290010-9 (2019–2021), а также при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-33-00528-мол_а) и Стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам (СП-197.2019.4).

Целью настоящей работы является разработка методов направленного конструирования новых и перспективных для практического применения насыщенных полиазаполициклов, в том числе с функциональными заместителями.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие наиболее важные задачи:

- разработать эффективные каталитические методы селективного синтеза ранее неизвестных *N,N'*-дизамещенных гексазапергидропиренов, гексазапергидродибензотетраценов, гексагидрогексазагепталено-бис-феналенов и дифуразаногексазапергидропиренов;
- провести структурные исследования синтезированных *N,N'*-дизамещенных аннелированных полиазаполициклов, а также изучить их биологическую активность различной направленности.

Научная новизна результатов. Разработаны каталитические методы направленного синтеза ранее неописанных *N,N'*-дизамещенных аннелированных полиазаполициклов с

функциональными (алкильными, циклоалкильными, адамантильными, арильными, гетарильными, дитерпеновыми) заместителями.

- Впервые осуществлен эффективный синтез гексаазAPERГИДРОПИРЕНОВ и *цис(транс)*-гексаазAPERГИДРОДИБЕНЗОТЕТРАЦЕНОВ межмолекулярной гетероциклизацией *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинов или рециклизацией 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с тетразадекалином (тетразаAPERГИДРОТЕТРАЦЕНОМ) под действием катализаторов на основе солей *d*- и *f*-элементов.

- Предложен однореакторный подход к синтезу диметил-гексаазAPERГИДРОПИРЕНОВ и *цис(транс)*-гексаазAPERГИДРОДИБЕНЗОТЕТРАЦЕНОВ, катализируемой с помощью цеолитов мультикомпонентной конденсацией адамантиламинов и аминопроизводных МЭМПК с формальдегидом и тетразадекалином (тетразаAPERГИДРОТЕТРАЦЕНОМ).

- Впервые разработан метод синтеза гексагидрогексаазагепталенобис[1,10-*ab*]феналенов и гексагидродиоксиазадициклопентапиренов катализируемой $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ гетероциклизацией 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с тетрагидробиперимидином или тетразадифуранодекалином.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате проведенных исследований разработаны препаративные методы селективного синтеза практически важных *N,N'*-дизамещенных аннелированных полиазаполициклов. Методом первичного противомикробного скрининга определено, что 2,7-дициклопентил-4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазAPERГИДРОПИРЕН обладает фунгицидной активностью по отношению к грибам *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* и антибактериальной активностью к по отношению к бактериям *Staphylococcus aureus*. Проведен первичный скрининг гексагидродиоксиазадициклопентапиренов на цитотоксическую активность в отношении опухолевых линий K562, Jurkat, U937, HeLa и обнаружена противоопухолевая активность *in vitro*.

Методология и методы исследования. Научный фундамент методологии базируется на привлечении современных подходов органического и каталитического синтеза. Арсенал методов исследования включает классические методы выделения и очистки соединений (экстракция, осаждение, тонкослойная и колоночная хроматография, перекристаллизация), проведение идентификации органических соединений (спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, монокристаллическая рентгеновская дифракция, элементный анализ), проведение биологических испытаний с использованием методов проточной цитометрии и флуоресцентной микроскопии.

Положения, выносимые на защиту.

1. Каталитическая рециклизация 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с 1,4,5,8-тетразадекалином в синтезе ранее неизвестных *N,N'*-дициклоалкилзамещенных 2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазAPERГИДРОПИРЕНОВ.

2. Однореакторные каталитические подходы в направленном конструировании серии *N,N'*-дизамещенных гексаазAPERГИДРОПИРЕНОВ, содержащих метильные заместители в полициклическом каркасе.

3. Каталитические методы направленного синтеза функционально замещенных *цис*- и *транс*-2,9-дизамещенных-1*H*,8*H*-2,3а,7б,9,10а,14б-гексаазAPERГИДРОДИБЕНЗО[*fg,op*]ТЕТРАЦЕНОВ.

4. Гетероциклизация гидрированного бис-перимидина в направленном синтезе ранее неописанных *N,N'*-дизамещенных гексагидрогексаазагепталенобис[1,10-*ab*]феналенов.

5. Направленное конструирование гексагидрогексаазапиренов, содержащих два аннелированных фуразановых фрагмента с участием тетраазадифуразанодекалина в качестве исходного субстрата.

6. Изучение цитотоксической активности гексагидродиоксидадекаазадициклопента[*e*,*l*]-пиренов, а также исследования индукции апоптоза и влияние на клеточный цикл.

Степень достоверности результатов. Высокая степень достоверности представленных результатов подтверждается применением современных методов идентификации впервые синтезированных соединений с помощью одномерной (^1H и ^{13}C), двумерной гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР, масс-спектропии MALDI TOF/TOF, PCA, а также публикацией результатов в шести научных статьях.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на XX и XXI Менделеевских съездах по общей и прикладной химии (г. Екатеринбург, 2016; г. Санкт-Петербург, 2019); Всероссийских I и II Байкальских школах-конференциях по химии (г. Иркутск, 2017 и 2018); VII и VIII Молодежных конференциях ИОХ РАН (г. Москва, 2017 и 2019); Международной объединенной конференции по органической химии «Байкальские чтения» (г. Иркутск, 2017); II Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (г. Уфа, 2017); Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (г. Уфа, 2018); 5-ой Международной школе-конференции по катализу для молодых ученых «Catalyst Design: From Molecular to Industrial Level» (г. Москва, 2018); 8-ой Всероссийской цеолитной конференции с международным участием «Цеолиты и мезопористые материалы: достижения и перспективы» (г. Уфа, 2018).

Личный вклад автора. Определение темы диссертационной работы, цели и задач исследования проводились автором совместно с научным руководителем. Личный вклад автора состоит в анализе литературных данных, планировании и проведении экспериментальных исследований, обработке, интерпретации и обсуждении полученных результатов, их апробации, подготовки статей и тезисов докладов по теме работы.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 17 научных трудов, из них 6 статей в отечественных и зарубежных журналах, индексируемых Web of Science и Scopus, тезисы 11 докладов на российских и международных конференциях. Получен 1 патент РФ.

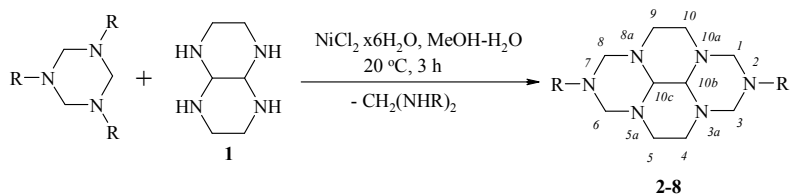
Структура и объем работы. Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста, включает 67 схем, 14 рисунков и 3 таблицы. Состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (171 наименование).

Благодарности. Автор выражает глубокую благодарность член-корр. РАН Джемилеву У.М. за выбор направления исследования, к.х.н. Рахимовой Е.Б. за методическое руководство и обсуждение полученных результатов, д.х.н. Халилову Л.М. за помощь при идентификации синтезированных соединений, д.м.н. Джемилевой Л.У. за тестирование соединений на противоопухолевую активность и интерпретацию результатов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Каталитическая рециклизация 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинов с 1,4,5,8-тетраазадекалином в синтезе 2,7-дициклоалкил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропиренов

С целью разработки нового препаративного метода синтеза труднодоступных 2,7-дициклоалкил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропиренов мы изучили рециклизацию 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинов с 1,4,5,8-тетраазадекалином **1**. Выбор в данной реакции 1,3,5-триазиана в качестве нового циклоаминометилирующего реагента для синтеза целевых гексаазапергидропиренов обусловлен описанной в литературе реакцией рециклизации 1,3,5-триазин-2-она под действием 1,2-этандитиола, содержащего активные атомы водорода. Мы предположили, что взятый в реакцию 1,4,5,8-тетраазадекалин будет выполнять роль реагента, содержащего подвижные атомы в связи N–H по аналогии с 1,2-этандитиолом. Предварительно проведенные эксперименты позволили установить, что некаталитическое взаимодействие полученного *in situ* 1,3,5-трициклопропил-1,3,5-триазиана с 1,4,5,8-тетраазадекалином **1** при 20 °С в MeOH в качестве растворителя приводит к образованию 2,7-дициклопропил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропирена **2** с выходом не более 10%. Проведение реакции в кипящем метаноле способствует повышению выхода гексаазапергидропирена до 35%. Для увеличения выхода целевого гетероцикла **2** реакцию 1,3,5-трициклопропил-1,3,5-триазиана с 1,4,5,8-тетраазадекалином провели под действием катализаторов. Наибольшую активность в данной реакции проявили катализаторы на основе солей и комплексов переходных металлов, при этом выход 2,7-дициклопропил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропирена **2** удалось увеличить в следующем ряду катализаторов (5 моль. %): Pd[CH₃COO]₂ (41%) < PdCl₂ (44%) < CuCl₂·6H₂O (65%) < Cr₂TiCl₂ (73%) < PtCl₂ (75%) < FeCl₃·6H₂O (78%) < CoCl₂·6H₂O (82%) < NiCl₂·6H₂O (89%). При использовании в качестве катализатора солей редкоземельных элементов (Er, Sm, Yb, La, In, Eu) выход гексаазапергидропирена **2** не превышал 70%. Все эксперименты проводили при комнатной температуре (~20 °С) в среде MeOH–H₂O, что обусловлено хорошей растворимостью исходных реагентов и целевых гетероциклов. В разработанных условиях (5 мол. % NiCl₂·6H₂O, 20 °С, 3 ч, смесь растворителей – MeOH–H₂O) 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазины взаимодействуют с 1,4,5,8-тетраазадекалином **1** с селективным образованием 2,7-дициклоалкил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропиренов **2-8** с выходами 74–89% (схема 1).



2: R = cyclo-C₃H₅ (89%), 3: R = cyclo-C₅H₉, (78%), 4: R = cyclo-C₆H₁₁ (80%),
5: R = cyclo-C₆H₁₀O (74%), 6: R = cyclo-C₇H₁₃ (82%), 7: R = cyclo-C₈H₁₅ (85%), 8: R = norbornyl (77%)

Схема 1. Каталитическая рециклизация 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинов с 1,4,5,8-тетраазадекалином.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **2-8** характеристическими являются дублетные сигналы с геминальной КССВ, равной ²J = 10 Гц в области δ = 2.71-3.10 и δ = 3.76-3.84 м.д., соответствующие метиленовым протонам углеродных атомов, расположенных между двумя

атомами азота в положениях H^1 , H^3 , H^6 и H^8 . Протоны углеродных атомов в положениях H^4 , H^5 , H^9 и H^{10} резонируют в области $\delta = 2.26-2.63$ м.д. в виде двух дублетов с вицинальной КССВ, равной $^3J = 7$ Гц. Уширенные сигналы в области $\delta = 2.24-2.72$ м.д. принадлежат каркасным протонам H^{10b} и H^{10c} . Для гексаазAPERГИДРОПИРЕНОВОГО каркаса соединений **2-8** в спектрах ЯМР ^{13}C характерно наличие трех сигналов при $\delta = 48.0-48.4$, $\delta = 70.6-74.4$ и $\delta = 82.4-82.7$ м.д. с интегральной интенсивностью 2:2:1. Отнесение сигналов проведено на основании двумерных гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерных (HSQC, HMBC) экспериментов ЯМР.

Полученные экспериментальные результаты, а также литературные данные позволили нам предположить, что реакция рециклизации 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазиана с 1,4,5,8-тетраазадекалином **1** включает последовательные стадии координации третичного атома азота с ионом центрального атома катализатора, раскрытие исходного гетероцикла, нуклеофильное присоединение вторичного амина к карбокатиону и последующую межмолекулярную циклизацию с формированием целевых гексаазAPERГИДРОПИРЕНОВ (схема 2). Следует отметить, что при ГХ-МС анализе продуктов реакции 1,3,5-трициклогексил-1,3,5-триазиана с 1,4,5,8-тетраазадекалином **1** был обнаружен осколочный ион с массой m/z 127 [$M-C_6H_{11}$], который соответствует фрагментации молекулы N,N' -дициклогексилметандиамина [$CH_2(NH-cyclo-C_6H_{11})_2$], образующегося при рециклизации 1,3,5-трициклогексил-1,3,5-триазиана, что свидетельствует в пользу предлагаемого маршрута реакции.

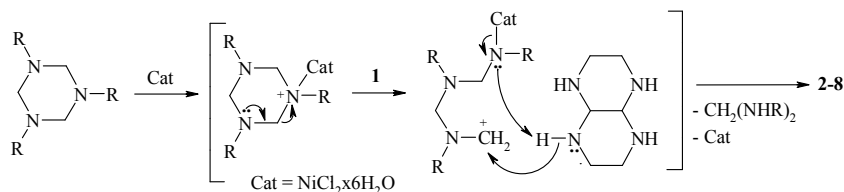


Схема 2. Предполагаемый механизм рециклизации 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с 1,4,5,8-тетраазадекалином.

Таким образом, разработанный нами метод каталитической рециклизации 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с 1,4,5,8-тетраазадекалином под действием $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ является эффективным способом синтеза 2,7-дициклоалкил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазAPERГИДРОПИРЕНОВ.

2. Однореакторные каталитические подходы к синтезу

2,7-дизамещенных-4,9(10)-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазAPERГИДРОПИРЕНОВ

С целью разработки эффективных методов синтеза ранее неописанных и перспективных для практического применения аннелированных азаполициклов мы изучили возможность однореакторного конструирования N,N' -дизамещенных гексаазAPERГИДРОПИРЕНОВ, содержащих метильные заместители в полициклическом каркасе.

2.1. Межмолекулярная гетероциклизация N,N' -бис(метоксиметил)- N -алкиламинов со смесью 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов в синтезе 2,7-диалкил-4,9(10)-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазAPERГИДРОПИРЕНОВ

Установили, что некаталитическое взаимодействие N,N' -бис(метоксиметил)- N -пропиламина, полученного *in situ*, с изомерными 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами **9**, **10** при 60 °С приводит к образованию соответствующей смеси 2,7-дипропил-4,9(10)-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазAPERГИДРОПИРЕНОВ **11**, **12** в соотношении 1:1 с общим

Обнаружили, что в оптимальных условиях (5 мол. % $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 20 °С, 3 ч, смесь растворителей – $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$) 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазины взаимодействуют с 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами **9**, **10** с селективным образованием 2,7-дициклоалкил-4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропиренов **17-22** с выходами 79-92% (схема 4).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **17-22** две пары дублетных сигналов с геминальной КССВ, равной $^2J = 12$ Гц, относятся к метиленовым протонам углеродных атомов, расположенных между двумя атомами азота в положениях $\text{H}^{1,6}$ и $\text{H}^{3,8}$. Для диметилзамещенного тетрациклического каркаса соединений **17-22** в спектрах ЯМР ^{13}C характерно наличие пяти сигналов равной интенсивности, два из которых резонируют в области $\delta = 51.3-51.6$ м.д. и $\delta = 56.3-56.6$ м.д. и принадлежат углеродным атомам в положениях $\text{C}^{4,9}$ и $\text{C}^{5,10}$. Три других сигнала в области $\delta = 67.7-71.1$ м.д., $\delta = 71.1-74.4$ м.д. и $\delta = 82.5-82.8$ м.д. отвечают углеродным атомам, расположенным между атомами азота в положениях $\text{C}^{3,8}$, $\text{C}^{1,6}$ и $\text{C}^{10b,10c}$ соответственно.

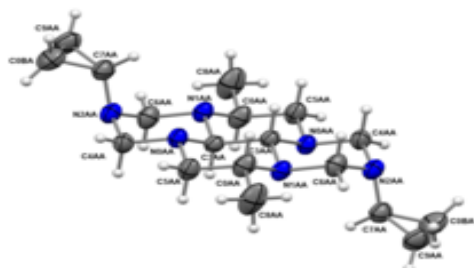


Рисунок 1. Структура соединения **17** в кристалле.

Гексаазапергидропиреновый каркас образован двумя пиперазиновыми и двумя триазиновыми циклами, которые принимают конформацию *кресло*. Атомы азота имеют пирамидальную конформацию. Циклопропановые заместители занимают аксиальное положение относительно плоскости каркаса и находятся в *транс*-конфигурации относительно друг друга.

Медленным выпариванием из MeOH при комнатной температуре были получены кристаллы соединения **17** для рентгеноструктурного анализа. Согласно данным PCA (рис. 1), молекула соединения **17** имеет центр инверсии.

2.3. Мультикомпонентная конденсация адамантиламинов с формальдегидом и 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами в синтезе 2,7-диадантилзамещенных 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропиренов

Широкий спектр биологического действия адамантилзамещенных гетероциклических систем привлекает внимание исследователей и способствует разработке методов их синтеза, поскольку последние представляют интерес в качестве прекурсоров современных лекарственных препаратов. С учётом полученных выше результатов, а также с целью расширения библиотеки производных гексаазапергидропиренового ряда, содержащих метильные заместители в полициклическом каркасе последующие наши эксперименты были направлены на выяснение возможности селективного синтеза 2,7-диадантилзамещенных гексаазапергидропиренов. Попытка получения *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-адамантиламинов или 1,3,5-триадантил-1,3,5-триазинов в качестве исходных циклоаминометилирующих реагентов не увенчалась успехом, вероятно, из-за объемного адамантильного заместителя. В связи с вышеизложенным, мы заострили своё внимание на одnoreакторной каталитической реакции конденсации адамантиламинов с формальдегидом и смесью 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов **9**, **10** с получением ранее не описанных 2,7-диадантилзамещенных 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропиренов (схема 5).

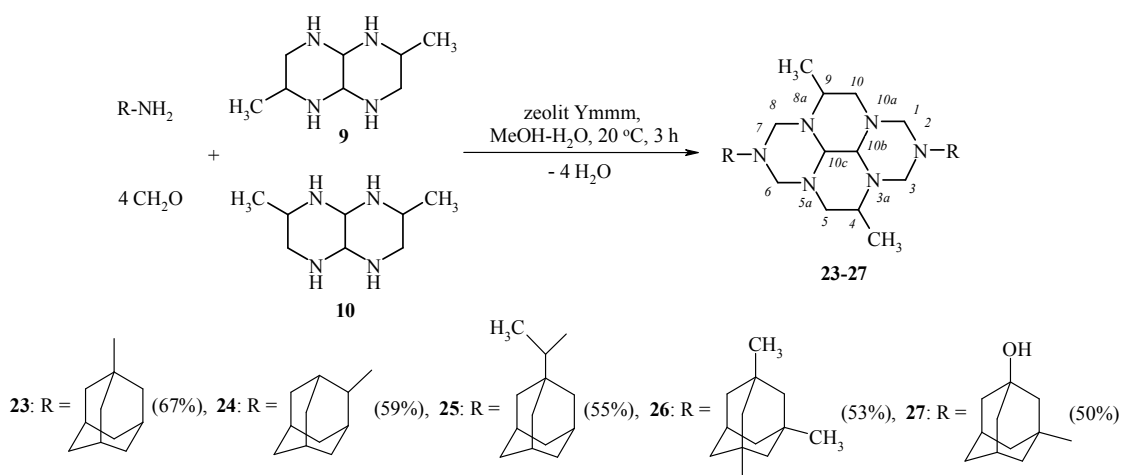


Схема 5. Мультикомпонентная конденсация адамантиламинов с формальдегидом и 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами.

Среди испытанных катализаторов наибольшую активность в данной реакции проявил гранулированный цеолит Y высокой степени кристалличности и фазовой чистоты в H-форме. Установили, что с участием в качестве катализатора 10 масс. % цеолита Ymmm однореакторная мультикомпонентная конденсация адамантиламинов (адамантил-1-амин, адамантил-2-амин, ремантадин, 3,5-диметил-адамантил-1-амин, 1-гидрокси-адамантил-3-амин) с формальдегидом и 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами (20 °C, 3 ч, смесь растворителей – MeOH-H₂O) проходит с селективным образованием 2,7-диадамантилзамещенных 4,9-диметил-2,3a,5a,7,8a,10a-гексазапергидро-пиренов **23–27** с выходами 50-67% (схема 5).

Таким образом, разработаны однореакторные каталитические подходы к синтезу перспективных для практического применения 2,7-дизамещенных 4,9(10)-диметил-2,3a,5a,7,8a,10a-гексазапергидропиренов, основанные на межмолекулярной гетероциклизации *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинов или рециклизации 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинов с 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами под действием катализаторов на основе солей *d*- и *f*-элементов, а также катализируемой с помощью цеолитов мультикомпонентной конденсации адамантиламинов с формальдегидом и 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами.

2.4. Мультикомпонентная конденсация арил(гетарил)аминов с формальдегидом и смесью 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов в синтезе 2,7-

диарил(гетарил)замещенных 4,9-диметил-2,3a,5a,7,8a,10a-гексазапергидропиренов

С целью расширения границ применимости реакции мультикомпонентной конденсации тетраазабициклов с формальдегидом и первичными аминами, а также с целью разработки эффективного способа получения ранее неописанных и перспективных для практического применения арил(гетарил)замещенных гексазапергидропиренов мы изучили реакцию циклоконденсации фармакозначимых арил(гетарил)аминов с формальдегидом и региоизомерной смесью 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов. Наибольшую активность в данной реакции проявили гомогенные катализаторы на основе солей редкоземельных элементов, при этом выход 2,7-бис(2-гидрокси-фенил)-4,9-диметил-2,3a,5a,7,8a,10a-гексазапергидропирена **28** увеличивался в следующем ряду катализаторов (5 моль. %): SmF₃ (66%), Sm(NO₃)₃×6H₂O (68%), Yb(NO₃)₃×6H₂O (68%), SmCl₃×6H₂O (73%), EuCl₃×6H₂O (85%), LaCl₃×6H₂O (87%), Er(NO₃)₃×6H₂O (89%), YbF₃ (90%), YbCl₃×6H₂O

(92%). Из числа испытанных в данной реакции гетерогенных катализаторов наиболее активным оказался $\text{CoCl}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$. При использовании 10 масс. % указанного катализатора выход гетероцикла **28** составил ~85%.

В оптимальных условиях (5 мол. % $\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 20 °С, 3 ч, смесь растворителей – $\text{MeOH-H}_2\text{O}$) ароматические амины (*o*- и *n*-аминофенолы, *n*-аминобензойная кислота, *n*-аминосалициловая кислота) взаимодействуют с формальдегидом и смесью 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов (1:1) **9**, **10** с селективным образованием 2,7-бис-арилзамещенных 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропиренов **28-31** с выходами 71–93% (схема 6). Следует отметить, что в выбранных условиях циклоконденсация проходит исключительно с 2,6-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалином **9**, а структурный изомер 2,7-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалин **10** остается в реакционной среде незатронутым, что дает возможность получать индивидуальные целевые 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропирены. Селективное образование 4,9-изомера легко определяется в спектре ЯМР ^{13}C , поскольку только один сигнал в области 82.3–83.0 м. д. соответствует атомам углерода в положениях С-10b и С-10с. В случае образования 4,10-изомера атомы углерода в указанных положениях должны резонировать в виде двух сигналов вследствие потери молекулярной симметрии.

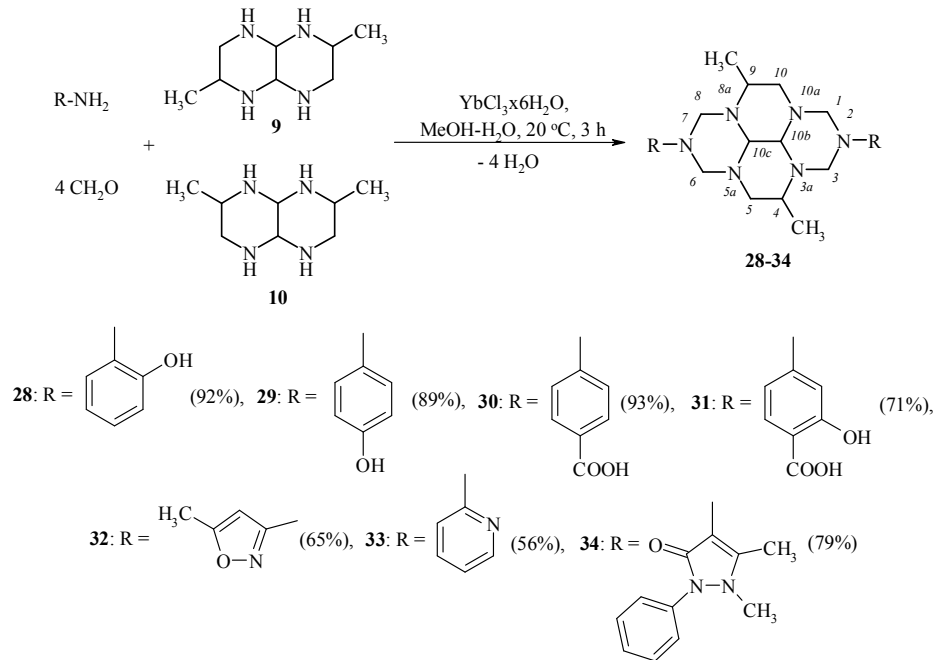


Схема 6. Мультикомпонентная конденсация арил(гетарил)аминов с формальдегидом и 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами.

Последующие наши эксперименты были направлены на выяснение возможности селективного синтеза 2,7-бис-гетарилзамещенных 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропиренов реакцией циклоконденсации гетариламинов с формальдегидом и смесью 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов (1:1) **9**, **10**. Как и в предыдущих экспериментах наибольшую активность в изучаемой реакции проявил $\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. С участием в качестве катализатора 5 мол. % $\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ циклоконденсация гетариламинов (3-амино-5-метил-изоксазол, 4-аминоантипирин, 2-аминопиридин) с формальдегидом и смесью 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов (1:1) **9**, **10** в условиях (20 °С, 3 ч, смесь растворителей – $\text{MeOH-H}_2\text{O}$) проходит селективно с образованием 2,7-бис-гетарилзамещенных 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропиренов **32-34** с выходами 56–79% (схема 6).

Возможный маршрут реакции циклоконденсации с участием диметилтетраазадекалина включает первоначально координацию атома азота имина с ионом центрального атома катализатора, нуклеофильное присоединение вторичного атома азота тетраазадекалина к образуемому карбокатиону и последующую гетероциклизацию, приводящую к гексазапергидропиренам (схема 7). Необходимо отметить, что при анализе компонентов реакционной смеси с помощью масс-спектрометрии MALDI TOF/TOF в ходе реакции *n*-аминофенола с формальдегидом и смесью 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов **9**, **10** нам удалось зафиксировать молекулярный ион с массой m/z 122 $[M+H]^+$, относящийся к иминной форме ариламина, а также был обнаружен молекулярный ион с массой m/z 231 $[M+H]^+$, который соответствует бис-гидроксиметилпроизводному диметил-1,4,5,8-тетраазадекалина, образующегося при взаимодействии вторичной аминогруппы бициклана с формальдегидом, что свидетельствует в пользу предлагаемого маршрута реакции.

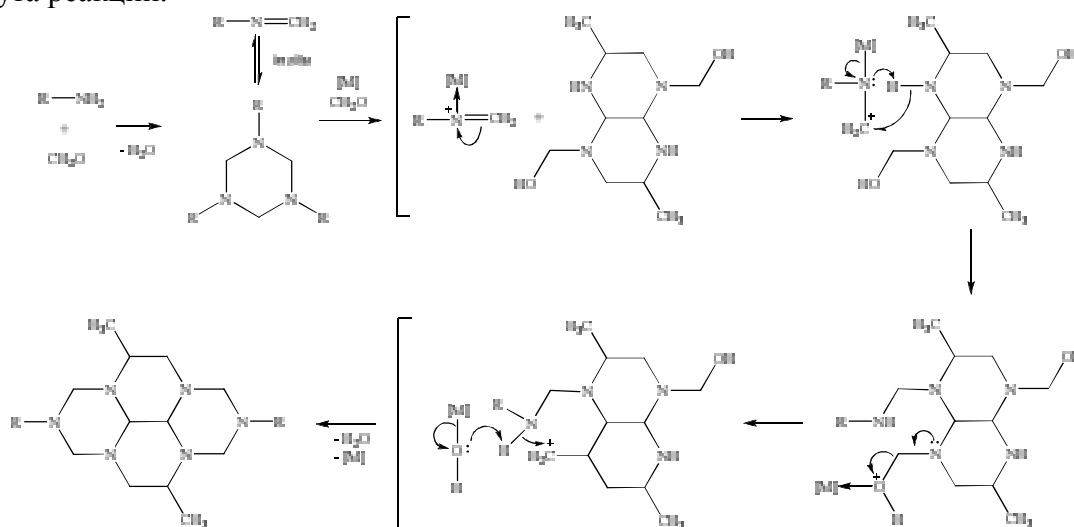


Схема 7. Предполагаемый механизм мультикомпонентной конденсации арил(гетарил)аминов с формальдегидом и 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами.

Таким образом, катализируемая $YbCl_3 \times 6H_2O$ мультикомпонентная конденсация арил(гетарил)аминов с формальдегидом и региоизомерной смесью 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов является эффективным и препаративно удобным методом синтеза индивидуальных 2,7-бис-арил(гетарил)замещенных 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексазапергидропиренов, представляющих интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений.

3. Однореакторные каталитические подходы к синтезу *цис*-2,9-ди(цикло)алкил-1*H*,8*H*-2,3а,7b,9,10а,14b-гексазапергидробензо[*fg,op*]тетраценов

На наш взгляд, циклоконденсация тетраазабицикланов с циклоаминометилирующими реагентами открывает путь к широкому спектру биологически значимых и структурно интересных соединений со сложным молекулярным каркасом. В описанных выше исследованиях мы использовали тетраазадекалины. Следует уточнить, что 1,4,5,8-тетраазадекалин и 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалины являются эффективными исходными субстратами и имеют сходную реакционную способность. Однако нас заинтересовала возможность синтеза новых типов полициклов с использованием в качестве исходного субстрата 1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена, полученного на основе 1,2-диаминоциклогексана. Аминогруппы в *транс*-1,2-диаминоциклогексане находятся в

экваториальных положениях, в то время как аминогруппы в *цис*-изомере занимают экваториальные и аксиальные позиции. Подобное различие в геометрии может привести к изменению реакционной способности исходных диаминов и расширению диапазона возможностей химических превращений. В этой связи, на первоначальном этапе мы сосредоточили свое внимание на возможности осуществления синтеза *N,N'*-дизамещенных гексаазапергидродибензотетраценов на основе *цис*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена.

3.1. Межмолекулярная гетероциклизация *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинов с *цис*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом в синтезе *цис*-2,9-дипропил-1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазапергидродибензо[*fg,op*]тетраценов

Установили, что под действием 5 мол % $\text{SmCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ гетероциклизация *цис*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена **35**, полученного *in situ* из (\pm)-*цис*-1,2-диаминоциклогексана, с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-пропиламином проходит с образованием *цис*-2,9-дипропил-1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазапергидродибензо[*fg,op*]тетрацена **36** с выходом 74%. Схожие результаты мы получили при использовании серии других первичных алкиламинов (*iso*-Pr, *n*-Bu, *tert*-Bu). В условиях реакции (5 мол % $\text{SmCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$, 20 °C, 3 ч, растворитель – MeOH) происходит селективное образование *цис*-2,9-диалкил-1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазапергидродибензо[*fg,op*]тетраценов **37-39** с количественными выходами (схема 8).

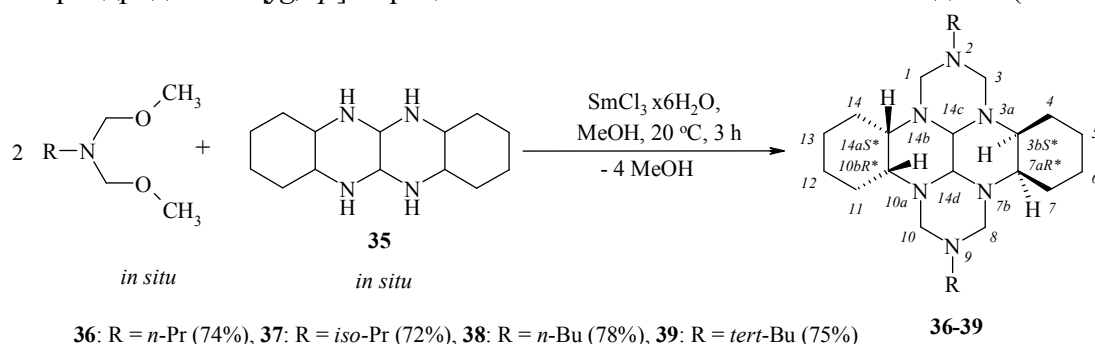


Схема 8. Межмолекулярная гетероциклизация *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинов с *цис*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **36-39** наблюдаются четыре дублетных сигнала спиновой системы АВ в области $\delta = 2.49\text{-}4.17$ м.д. с геминальной КССВ, равной $^2J = 8.0\text{-}9.6$ Гц, относящиеся к метиленовым протонам углеродных атомов, расположенных между двумя атомами азота в положениях $\text{H}^{1,8}$ и $\text{H}^{3,10}$. Для спектров ЯМР ^{13}C полицикланов **36-39** характерно наличие девяти каркасных сигналов, которые резонируют попарно вследствие наличия центра симметрии молекулы, расположенного между двумя углеродными атомами в положениях $\text{C}^{14c,14d}$.

С помощью рентгеноструктурного исследования была однозначно установлена структура соединения **36** (рис. 2). Согласно данным РСА, гексаазапергидродибензотетраценовый скелет имеет *транс,транс,анти,транс,транс*-конфигурацию, в которой два пиперазиновых и два триазинановых кольца находятся в конформации *кресло* и конденсированы в *транс*-форме. Два пропильных заместителя и два циклогексановых фрагмента занимают аксиальное положение относительно плоскости

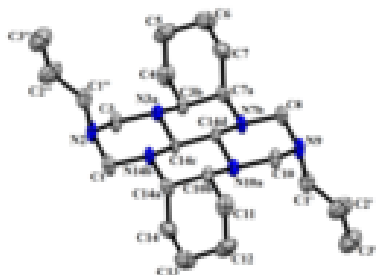


Рисунок 2. Структура соединения **36** в кристалле.

тетрациклического каркаса и находятся в *транс*-конфигурации относительно друг друга. Причина аксиального положения заместителей в аномерном эффекте: только аксиальное положение заместителей позволяет эффективно перекрывать одиночную пару с антисвязывающей низколежащей σ -орбиталью связи N-C.

3.2 Каталитическая рециклизация 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с *цис*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом в синтезе *цис*-2,9-дициклоалкил-1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазапергидрибензо[*fg,op*]тетраценов

С целью синтеза ранее неописанных дициклоалкилзамещенных гексаазапергидрибензо[*fg,op*]тетраценов мы изучили взаимодействие 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов, как эффективных циклоаминометилирующих реагентов, с *цис*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом **35**. Установили, что в разработанных нами оптимальных условиях (5 мол. % $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$, 20 °С, 3 ч 20 °С, растворитель – MeOH) 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианы взаимодействуют с 1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом с селективным образованием *цис*-2,9-бис-циклоалкил-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазапергидрибензотетраценов **40-45** с выходами 75–81% (схема 9).

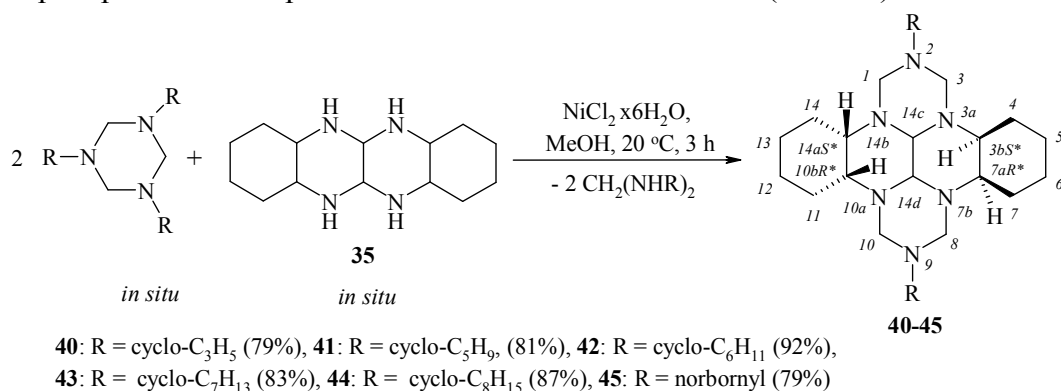


Схема 9. Каталитическая рециклизация 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с *цис*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом.

Таким образом, разработаны эффективные одnoreакторные методы синтеза ранее неописанных 2,9-бис(циклоалкил)замещенных *цис*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазапергидрибензотетраценов, основанные на межмолекулярной циклизации *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинов с *цис*-тетраазапергидротетраценом под действием катализатора $\text{SmCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ или рециклизации 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с *цис*-тетраазапергидротетраценом в присутствии катализатора $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$.

4. Одnoreакторные каталитические подходы к синтезу *транс*-2,9-дизамещенных 1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазапергидрибензо[*fg,op*]тетраценов

В мировой литературе представлены подходы к синтезу как *N,N'*-дизамещенных производных *транс*-1,2-диаминоциклогексана, так и его циклических аддуктов, включая поли- и макрогетероциклы. Соединения, содержащие в своей структуре *транс*-1,2-диаминоциклогексановый фрагмент обладают противоопухолевой активностью и

антипролиферативным действием, представляют интерес в качестве *N*-содержащих хиральных лигандов, бифункциональных органокатализаторов, а также катализаторов для энантиоселективных трансформаций.

4.1 Межмолекулярная гетероциклизация *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинов с *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом в синтезе *транс*-2,9-диалкил-1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазапергидрибензо[*fg,op*]тетраценов

С целью разработки эффективного способа получения соединений с потенциальной биологической активностью нас заинтересовала возможность синтеза *транс*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазапергидрибензотетраценов. В качестве исходного строительного блока был выбран *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацен, полученный *in situ* из (\pm)-*транс*-1,2-диаминоциклогексана. В отличие от нециклических алифатических диаминов, диаминоциклогексаны обладают довольно жестко закрепленной конфигурацией. В *транс*-1,2-диаминоциклогексане обе аминогруппы находятся в экваториальных положениях, а двугранный угол $\text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{C}-\text{NH}_2$ близок к 60° . Поэтому *транс*-1,2-диаминоциклогексан ведет себя как почти плоский строительный блок. В *транс*-1,2-изомерах полностью отсутствуют элементы симметрии, поэтому каждый из стереоизомеров представляет собой рацемат, который может быть расщеплен на пару оптических антиподов. Установили, что межмолекулярная гетероциклизация *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена **46** с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламином в условиях [5 мол% $\text{SmCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$, 20°C , 3 ч, растворитель – MeOH] проходит с селективным образованием *транс*-2,9-бис-алкил-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазапергидрибензотетраценов **47-50** с выходами 68-75% (схема 10).

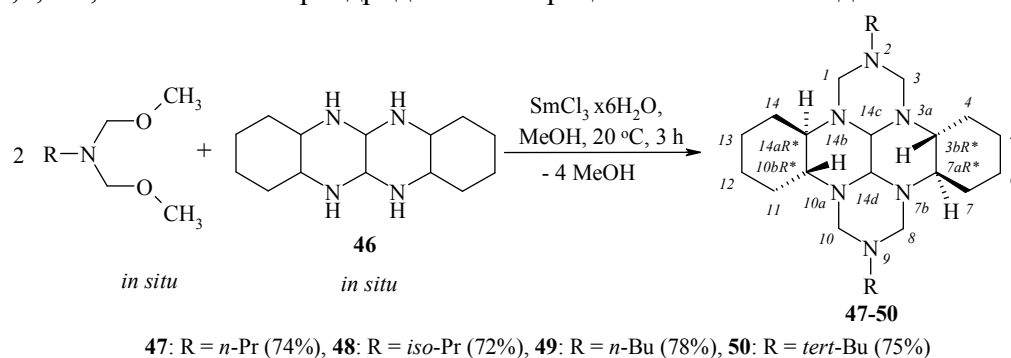


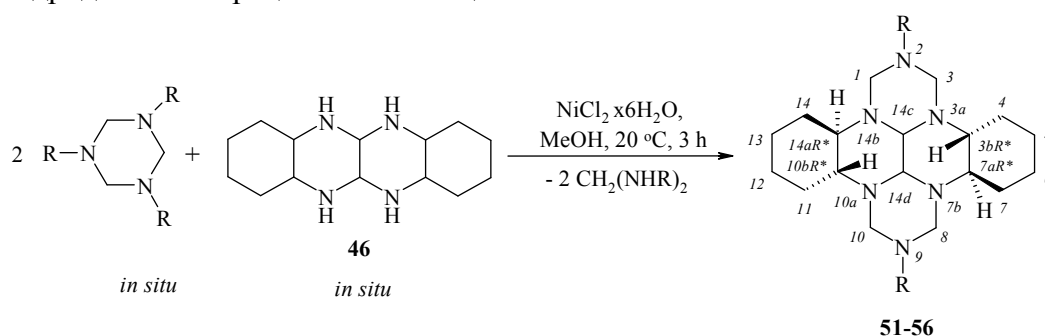
Схема 10. Межмолекулярная гетероциклизация *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинов с *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом.

Для спектров ЯМР ^1H соединений **47-50** характерно наличие четырех дублетных сигналов спиновой системы АВ в области $\delta = 2.31-4.39$ м.д. с геминальными КССВ, равными $^2J = 8.5$ Гц и 12 Гц, относящихся к метиленовым протонам углеродных атомов в положениях $\text{H}^{1,8}$ и $\text{H}^{3,10}$ соответственно. В спектрах ЯМР ^{13}C девять каркасных сигналов резонируют попарно, поскольку соединения **47-50** представляют собой centrosymmetric структуры. Интересно отметить тот факт, что за счет эффекта стерического сжатия атомов углерода $\text{C}^{3,4}$ и $\text{C}^{10,11}$ в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются сильнополюсные сдвиги сигналов углеродных атомов $\delta(\text{C}^{3,10}) = 64$ м.д. и $\delta(\text{C}^{4,11}) = 24$ м.д. Наиболее свободно расположенные в пространстве атомы углерода $\text{C}^{7,8}$ и $\text{C}^{1,14}$ имеют слабополюсные сдвиги сигналов $\delta(\text{C}^{1,8}) = 72$ м.д. и $\delta(\text{C}^{7,14}) = 28$ м.д. Аналогично в более сильном поле наблюдаются и сигналы углеродных атомов $\delta(\text{C}^{3b,10b}) = 55$ м.д. по сравнению с углеродными сигналами $\delta(\text{C}^{7a,14a}) = 64$

м.д. Заметим, что для *цис*-гексаазAPERгидрибензотетраценов подобные спектральные особенности не характерны.

4.2. Каталитическая рециклизация 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинов с *транс*-1,6,7,12-тетраазAPERгидротетраценом в синтезе *транс*-2,9-дициклоалкил-1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазAPERгидрибензо[*fg,op*]тетраценов

Химия 1,3,5-триазинов получила удивительно плодотворное развитие, поскольку они зарекомендовали себя как эффективные реагенты в реакциях аминотетрацирования и циклоприсоединения. В связи с этим, мы изучили возможность селективного синтеза 2,9-*бис*-циклоалкилзамещенных *транс*-гексаазAPERгидрибензотетраценов каталитической реакцией *транс*-1,6,7,12-тетраазAPERгидротетрацена **46** с 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазиновыми. В оптимальных условиях (5 мол. % $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 20 °C, 3 ч, растворитель – MeOH) указанное взаимодействие приводит к селективному образованию целевых *транс*-2,9-*бис*-циклоалкил-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазAPERгидрибензотетраценов **51-56** с выходами 66-85% (схема 11). Следует отметить, что в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C *бис*-норборнилзамещенного гексаазAPERгидрибензотетрацена **56** вследствие наличия двух хиральных центров при $\text{C}^{1'}$ и $\text{C}^{1''}$ наблюдается образование диастереомерной пары и диастереомерного расщепления сигналов как норборниловых фрагментов, так и гексаазAPERгидрибензотетраценового кольца.



51: R = cyclo- C_3H_5 (66%), **52:** R = cyclo- C_5H_9 , (81%), **53:** R = cyclo- C_6H_{11} (75%),
54: R = cyclo- C_7H_{13} (78%), **55:** R = cyclo- C_8H_{15} (85%), **56:** R = norbornyl (77%)

Схема 11. Каталитическая рециклизация 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинов с *транс*-1,6,7,12-тетраазAPERгидротетраценом.

В результате перекристаллизации соединения **54** из хлороформа были получены прозрачные кристаллы пластинчатой формы для рентгеноструктурного анализа. Данные кристаллы имеют триклинную кристаллическую решетку (пространственная группа P-1). Независимая часть элементарной ячейки включает в себя молекулу соединения **54** и две молекулы хлороформа (рис. 3). Молекула соединения **54** представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, в которой в качестве заместителей при атомах азота N^2 и N^9 присоединены циклогептильные заместители. Шестичленные карбо- и азациклы в 1,8,10,12,19,21-гексаазагексациклотетракозановом фрагменте соединения **54** принимают конформацию *кресло*, но имеют другой тип сочленения по сравнению с *цис*-гексаазAPERгидрибензотетраценом **36** с аналогичным полиазаациклическим каркасом. Так, в соединении **54** наблюдается *цис*-сочленение пиперазиновых циклов, что подтверждается значением торсионного угла $\text{H}^{14e}-\text{C}^{14e}-\text{C}^{14d}-\text{H}^{14d}$ равного $54.2(5)^\circ$, а также *транс*-сочленение пиперазиновых и циклогексановых колец (торсионные углы $\text{H}^{3b}-\text{C}^{3b}-\text{C}^{7a}-\text{H}^{7a}$ и $\text{H}^{10b}-\text{C}^{10b}-\text{C}^{14a}-\text{H}^{14a}$ равны $178.8(4)$ и $176.0(3)^\circ$, соответственно).

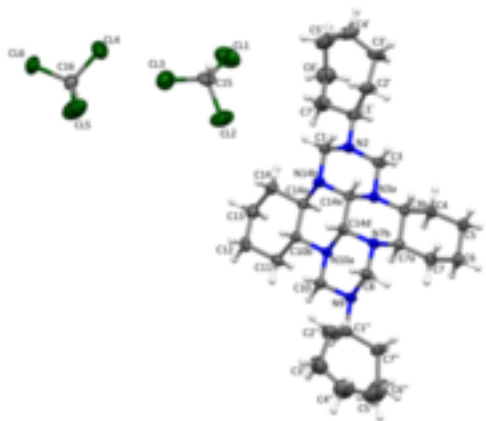


Рисунок 3. Структура соединения **54** в гексаазагексациклотетракозанового каркаса.

Таким образом, разработаны эффективные подходы к синтезу ранее не описанных *транс*-2,9-дизамещенных 2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазапергидродибензотетраценов, основанные на межмолекулярной гетероциклизации *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинов или рециклизации 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинов с *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом под действием катализаторов на основе солей и комплексов *d*- и *f*-элементов.

4.3. Мультикомпонентная конденсация адамантиламинов, арил(гетарил)аминов и аминопроизводных МЭМПК с формальдегидом и *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом в синтезе *транс*-2,9-дизамещенных 2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазапергидродибензотетраценов

Выраженная биологическая активность гетероциклических систем на основе адамантанов способствует разработке эффективных методов синтеза новых производных каркасных соединений. С целью выяснения возможности селективного синтеза ранее не описанных *транс*-2,9-диадамантилзамещенных гексаазапергидродибензотетраценов нами была изучена однореакторная каталитическая реакция конденсации адамантиламинов с формальдегидом и *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом **46**.

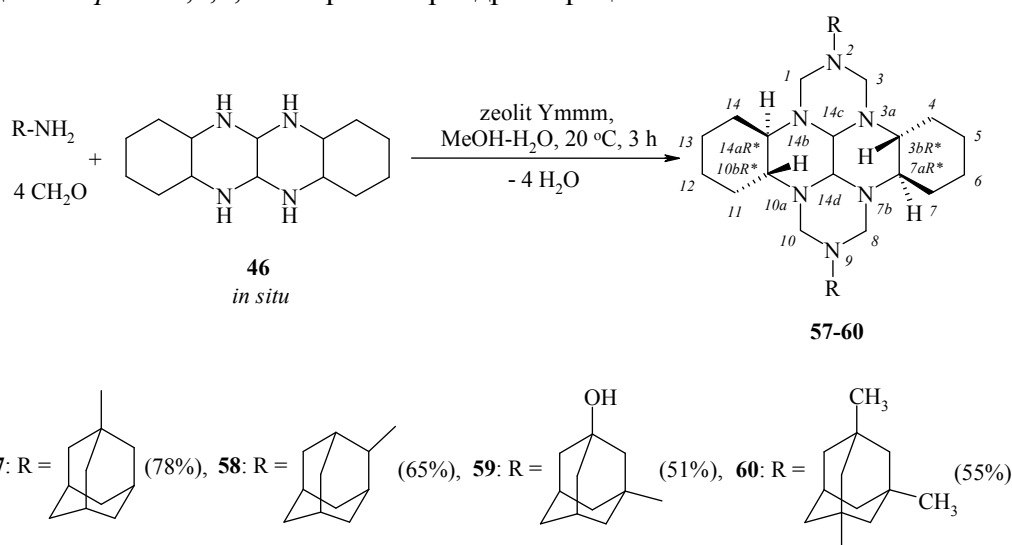


Схема 12. Мультикомпонентная конденсация адамантиламинов с формальдегидом и *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом.

Указанную реакцию осуществили в присутствии наиболее активного катализатора - гранулированного цеолита Y высокой степени кристалличности и фазовой чистоты в H-форме. Установили, что с участием в качестве катализатора 10 масс. % цеолита Y_{mmmm} однореакторная мультикомпонентная конденсация адамантиламинов (адамантил-1-амин, адамантил-2-амин, 1-гидрокси-адамантил-3-амин, 3,5-диметил-адамантил-1-амин) с формальдегидом и *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом в условиях (20 °С, 3 ч смесь растворителей – MeOH-H₂O) проходит с селективным образованием 2,9-диадамантилзамещенных *транс*-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазапергидродибензотетраценов **57-60** с выходами 51-78% (схема 12).

Положительные результаты по разработке методов синтеза *транс*-гексаазапергидродибензотетраценов стимулировали изучение мультикомпонентной реакции конденсации *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена **46** с формальдегидом и фармакозначимыми арил(гетарил)аминами. Установили, что под действием 5 мол % YbCl₃×6H₂O гетероциклизация *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена **46** с формальдегидом и *n*-аминофенолом проходит с образованием *транс*-2,9-бис-(4-гидроксифенил)-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазапергидродибензотетрацена **61** с выходом 58% (схема 13). Аналогичный результат мы получили при замене 4-гидроксифенильного остатка у атома азота на 4-карбоксифенильный заместитель, при этом выход *транс*-2,9-бис-(4-карбоксифенил)-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазапергидродибензотетрацена **62** составил 51%.

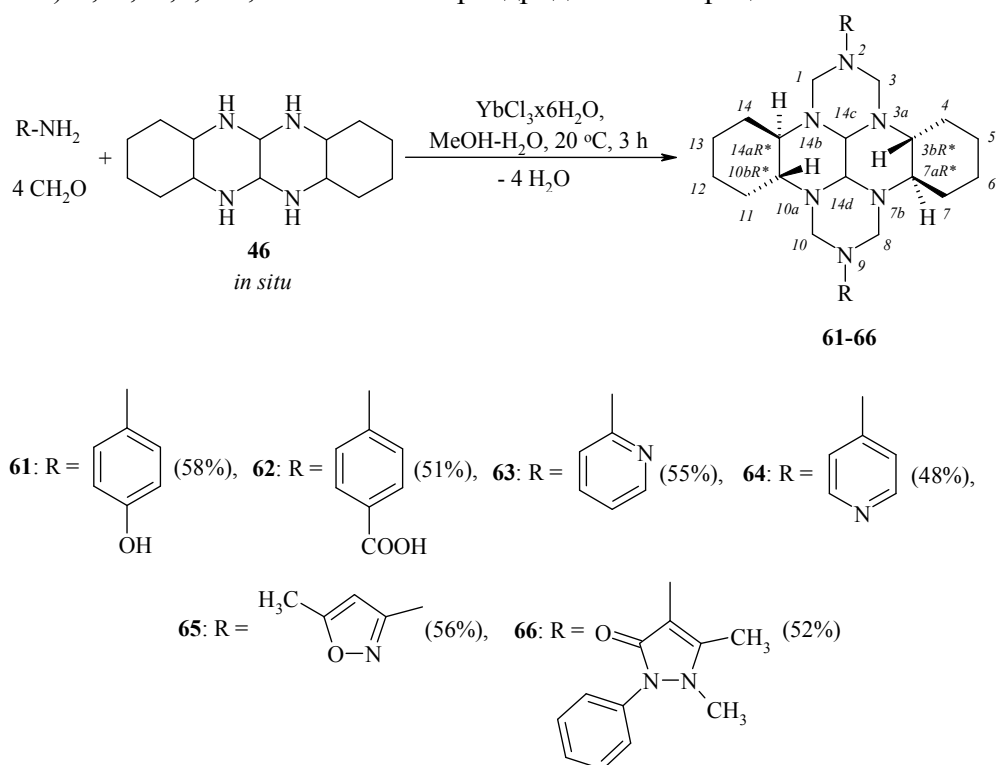


Схема 13. Мультикомпонентная конденсация арил(гетарил)аминов с формальдегидом и *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом.

Последующие наши эксперименты были направлены на выяснение возможности селективного синтеза *транс*-2,9-бис-гетарилзамещенных 2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазапергидродибензотетраценов. Циклоконденсация *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена с формальдегидом и гетариламинами (3-амино-5-метил-изоксазол, 4-аминоантипирин, 2- и 4-аминопиридины) в присутствии в качестве катализатора 5 мол. % YbCl₃×6H₂O в условиях (20 °С, 3 ч, смесь растворителей – MeOH-H₂O) проходит

селективно с образованием *транс*-2,9-бис-гетарилзамещенных 2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазапергидродибензотетраценов **63-66** с выходами 48–56 % (схема 13).

Поскольку, в выше описанных условиях реакции *транс*-гексаазадибензотетрацены **61-66** выпадают из реакционной смеси в осадок в виде порошкообразных соединений, нами была предпринята попытка получения стабильных монокристаллов для рентгеноструктурного исследования.

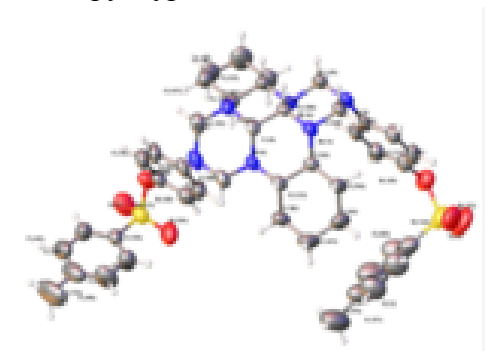


Рисунок 4. Структура соединения **67** в кристалле.

Успешная реализация данной идеи стала возможна в результате тозилрования двух свободных гидроксильных групп в соединении **61**. Дальнейшей перекристаллизацией были получены прозрачные кристаллы соединения **67** для рентгеноструктурного анализа (рис. 4) и надежно доказана предложенная структура соединений.

Опираясь на представленные выше экспериментальные результаты, нами была изучена возможность однореакторного конструирования 2,9-дизамещенных *транс*-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазапергидродибензотетраценов, содержащих в качестве заместителей природные молекулы с выраженной биологической активностью. Объектом наших исследований стали аминокпроизводные метилового эфира малеопимаровой кислоты (схема 14).

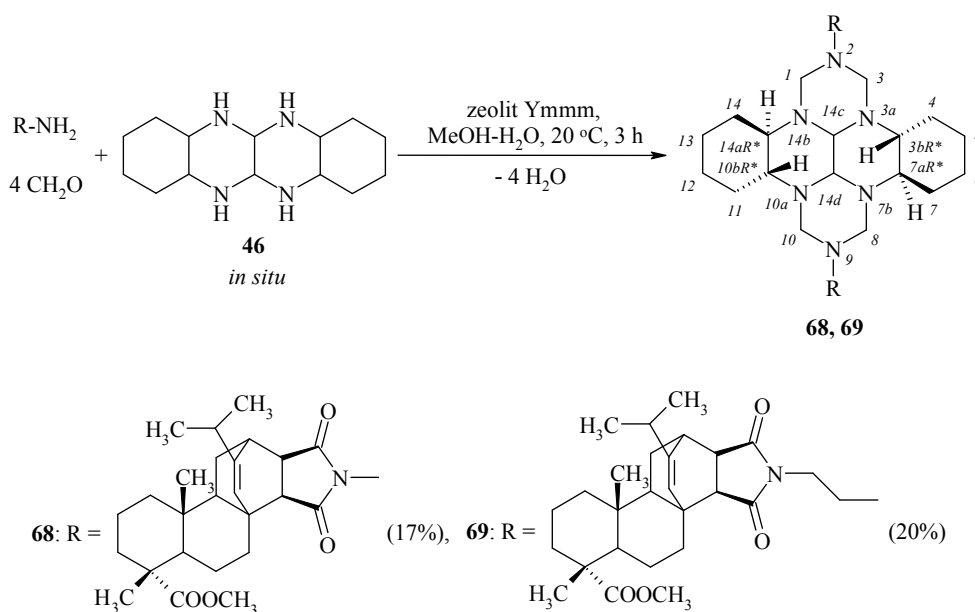


Схема 14. Мультикомпонентная конденсация аминокпроизводных МЭМПК с формальдегидом и *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом.

Малеопимаровая кислота – диеновый аддукт левопимаровой кислоты и малеинового ангидрида, является доступным соединением, легко выделяемым из сосновой живицы. Малеопимаровая кислота и ее производные обладают широким спектром биологической активности, в том числе противовоспалительной, противоязвенной, цитотоксической и бактерицидной. Обнаружено, что гидразид и амидо-имид метилового эфира малеопимаровой кислоты в разработанных условиях (10 масс. % цеолита Y_{mmmm} , 20 °С, 3 ч, смесь

растворителей – MeOH-H₂O) взаимодействуют с формальдегидом и *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом **46** с образованием димерных *транс*-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазапергидродибензотетраценов **68** и **69** с выходами 17% и 20% соответственно (схема 14).

Таким образом, катализируемая мультикомпонентная конденсация *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена с формальдегидом и адамантиламинами, арил(гетарил)аминами или аминокпроизводными МЭМПК является первым примером синтеза ранее неописанных *N,N'*-дизамещенных *транс*-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазапергидродибензотетраценов, представляющих интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений.

5. Каталитическая гетероциклизация *бис*-перимидина с 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианами в синтезе 8,17-дициклоалкил-8,9,15с,15d,17,18-гексагидро-6b,8,9a,15b,17,18a-гексаазагепталено-*бис*-[1,10-*ab*]феналенов

В научной публицистике приведены методы синтеза три- и тетраазапятичленных [с, d]феналенов, в том числе их серосодержащих аналогов. Синтез триазапятичленных [с, d]феналенов может быть осуществлен реакцией ацетилперимидинов с 1,3,5-триазианами в присутствии азидата натрия в полифосфорной кислоте. Представители данного класса соединений, в том числе производные перимидина, представляют интерес в качестве соединений с широким спектром биологической активности, а также могут найти применение в качестве фотохимических зондов и быть использованы в нанотехнологии.

Получив положительные результаты в области синтеза насыщенных аннелированных полиазаполициклов на основе тетраазадекалинов и тетраазапергидротетраценов, мы приступили к рассмотрению возможности синтеза ранее неописанных *N,N'*-дизамещенных гексагидрогексаазагепталенобис[1,10-*ab*]феналенов на основе гидрированного *бис*-перимидина, который, на наш взгляд, является перспективным строительным блоком для конструирования сложных молекулярных каркасов с уникальными физико-химическими свойствами. В качестве циклоаминометилирующих реагентов наиболее эффективно себя проявили 1,3,5-тризамещенные 1,3,5-триазианы, которые были получены нами *in situ* и далее вовлечены в реакцию без предварительного выделения с целью более эффективного синтеза целевых полициклов. В разработанных условиях (5 мол. % NiCl₂·6H₂O, 20 °С, 3 ч, растворитель MeOH) гетероциклизация 2,2',3,3'-тетрагидро-1*H*,1'*H*-2,2'-биперимидина с 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианами проходит с селективным образованием 8,17-дициклоалкил-8,9,15с,15d,17,18-гексагидро-6b,8,9a,15b,17,18a-гексаазагепталенобис[1,10-*ab*]феналенов **71-75** с выходами 47-63% (схема 15).

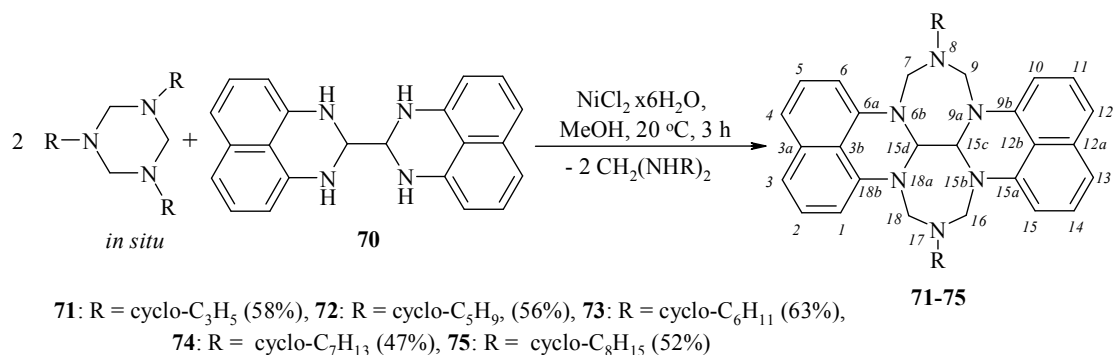


Схема 15. Каталитическая рециклизация 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с *бис*-перимидином.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **71-75** базовыми являются два уширенных синглета в области $\delta = 3.95-4.06$ и $\delta = 4.44-4.70$ м.д., относящихся к протонам углеродных атомов, расположенных между атомами азота в положениях $\text{H}^{15\text{c},15\text{d}}$ и $\text{H}^{7,9,16,18}$ соответственно. Для соединений **71-75** в спектрах ЯМР ^{13}C отмечено наличие двух сигналов в области $\delta = 48.7-51.8$ и $\delta = 64.3-68.3$ м.д., принадлежащих углеродным атомам гексаазаполициклического остова молекулы в положениях $\text{C}^{15\text{c},15\text{d}}$ и $\text{C}^{7,9,16,18}$ соответственно.

Таким образом, гетероциклизация 2,2',3,3'-тетрагидро-1*H*,1'*H*-2,2'-биперимидина с 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианами в присутствии $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ является эффективным методом синтеза 8,17-дициклоалкил-8,9,15с,15d,17,18-гексагидро-6b,8,9a,15b,17,18a-гексаазагепталенобис[1,10-*ab*]феналенов – представителей новых азаполициклов, содержащих гетероциклическое ядро и два фрагмента нафтадена. Высокая основность, носителем которой в гетероциклах служат атомы азота, может оказать значительное влияние на комплексообразующую способность подобных молекулярных ансамблей.

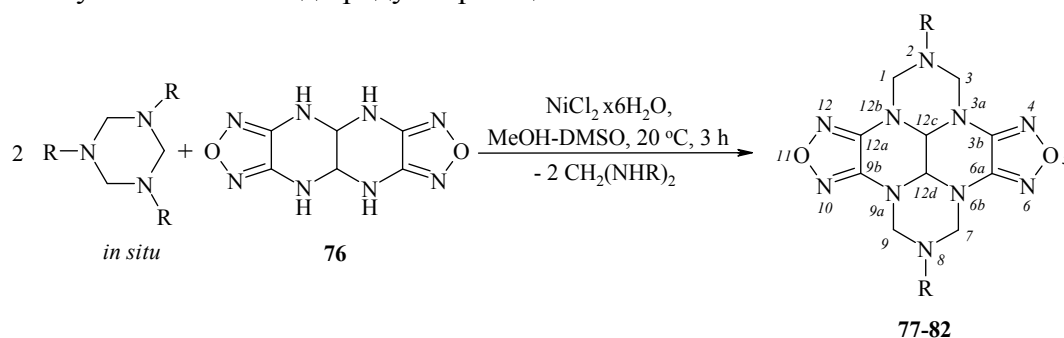
6. Каталитическая гетероциклизация 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с 1,4,5,8-тетраазадифуразанодекалином в синтезе 2,8-дициклоалкилзамещенных гексагидродиоксиазадициклопента[*e*,*l*]пиренов

Одним из практически значимых «строительных блоков» в направленном синтезе гетероциклических соединений с заданной структурой является 1,2,5-оксадиазол (фуразан). Отличительной особенностью фуразанового цикла, влияющей на реакционную способность его производных, является наличие цепочки N-O-N, которая обуславливает значительный электроноакцепторный характер гетероцикла. При этом степень фиксации связей в гетеродиеновом фрагменте фуразана очень велика и его производные не склонны к таутомерии. Гетероциклы, содержащие в своей структуре оксадиазольный фрагмент, обладают антиатерогенной, антималярийной, антимикробной активностью, а также нейропротективным и антипролиферативным действием.

Анализ в базе данных SciFinder позволил установить, что в каталог французской фармацевтической компании Ambinter включено соединение на основе пергидропирена с двумя конденсированными фуразановыми фрагментами. При этом, сведения о способах получения данного соединения в литературе полностью отсутствовали. Подобная закрытость не могла не заинтересовать нас, и поэтому была поставлена задача осуществить синтез 2,8-дизамещенных гексагидродиоксиазадициклопентапиренов. К началу данного исследования нами уже был накоплен опыт конструирования соединений пергидропиренового ряда. В основу запланированного синтеза была положена разработанная нами реакция каталитического циклоаминометилирования тетраазабициклов с помощью циклоаминометилирующих реагентов. В качестве последних были выбраны наиболее активные тризамещенные триазианы, а необходимый 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-*c*][3,4-*h*]декалин был получен известным методом.

Установили, что в разработанных условиях (5 мол. % $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$, 20 °С, 3 ч, смесь растворителей – MeOH-ДМСО) гетероциклизация 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-*c*][3,4-*h*]декалина **76** с 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианами осуществляется с селективным образованием 2,8-дициклоалкил-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1*H*,7*H*-5,11-диокси-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадициклопента[*e*,*l*]пиренов **77-82** с выходами от 54% до 63% (схема 16). Выбор смеси растворителей MeOH-ДМСО обусловлен хорошей растворимостью исходных реагентов. Однако, количество ДМСО для растворения исходного гетероцикла **76**

должно быть минимальным, поскольку избыток растворителя в реакционной среде значительно уменьшает выход продукта реакции.



77: R = cyclo-C₃H₅ (63%), 78: R = cyclo-C₅H₉ (55%), 79: R = cyclo-C₆H₁₁ (57%),
 80: R = cyclo-C₇H₁₃ (54%), 81: R = cyclo-C₈H₁₅ (58%), 82: R = norbornyl (56%)

Схема 16. Каталитическая рециклизация 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинов с 1,4,5,8-тетраазадифурано[3,4-с][3,4-н]декалином.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **77-82** характеристичными являются два дублетных сигнала с геминальной КССВ, равной ²J = 12 Гц в области δ = 4.21-4.39 и δ = 4.95-5.01 м.д., соответствующие метиленовым протонам углеродных атомов, расположенных между двумя атомами азота в положениях Н^{1,3,7,9}. Уширенные сигналы в области δ = 4.75-4.85 м.д. принадлежат каркасным протонам Н^{12c,12d}. Для фуранансодержащего гексациклического каркаса соединений **77-82** в спектрах ЯМР ¹³C характерно наличие трех сигналов. Два сигнала в области δ = 65.1–68.2 и δ = 147.5–147.7 м.д. принадлежат углеродным атомам, расположенным между атомами азота в положениях С^{1,3,7,9} и С^{3b,6a,9b,12a} соответственно. Другой сигнал в области δ = 67.9–68.3 м.д. отвечает углеродным атомам в положениях С^{12c,12d}. Отметим, что в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединения **82** в виду наличия двух хиральных центров при С^{1'} и С^{1''} наблюдается образование диастереомерной пары и диастереомерного расщепления сигналов как норборнанных фрагментов, так и полициклического остова молекулы.

Для 2,8-дициклогексил- **79** и 2,8-дибицикло[2.2.1]гепт-2-ил-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1Н,7Н-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-дека-азадициклопента[е,л]пиренов **82** были получены стабильные монокристаллы и проведены рентгеноструктурные исследования (рис. 5). Согласно данным РСА, соединения **79** и **82** кристаллизуются в centrosymmetric триклинной пространственной группе Р-1. Соединение **82** кристаллизуется с двумя молекулами растворителя ДМСО (рис. 5, **82а**), в отличие от соединения **79**, в асимметричной ячейке которого содержатся только молекулы целевого вещества. Центральный насыщенный полиазаполициклический каркас имеет С₁ симметрию. Предпочтительной конформацией триазиновых и пиперазиновых колец в кристаллическом состоянии является *кресло* и при образовании полициклической структуры они сохраняют ее. Однако, в случае соединений **79** и **82** триазиновые фрагменты имеют конформацию *кресло*, тогда как пиперазиновые – конформацию *софа*. Также изменяется тип сочленения колец и ориентация заместителей при атомах азота N² и N⁸. Так, гетероциклические кольца в структурах **79** и **82** имеют *цис*-сочленение. В соединении **79** циклогексановые заместители, принимающие конформацию *кресло*, ортогональны по отношению друг к другу и занимают соответственно аксиальное и экваториальное положения относительно полиазаполициклического основания молекулы. В свою очередь, норборнанные

заместители в соединении **82** *син*-ориентированы и занимают аксиальное положение в гетероциклическом каркасе молекулы.

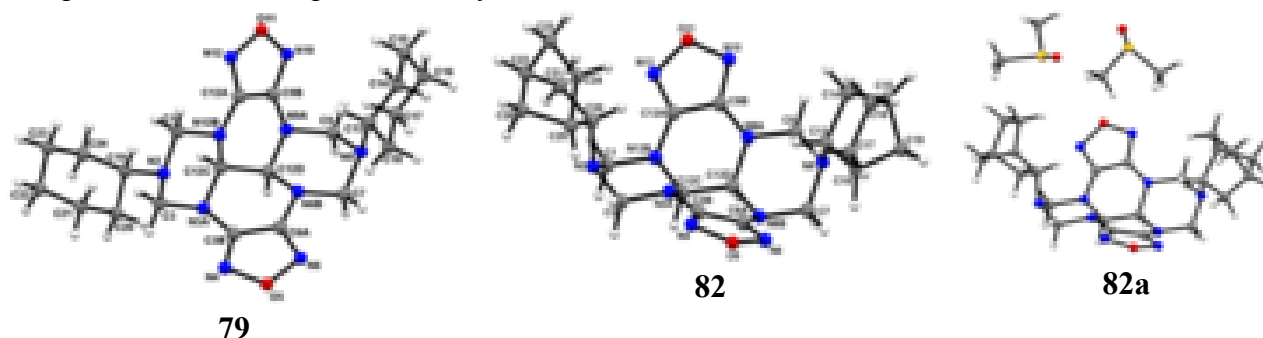


Рисунок 5. Строение молекул **79** и **82** в кристалле. Асимметричная ячейка соединения **82** (**82a**).

Таким образом, гетероциклизация 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с 1,4,5,8-тетраазадифурано[3,4-*c*][3,4-*h*]декалином в присутствии $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ является эффективным методом синтеза новых 2,8-дициклоалкил-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1*H*,7*H*-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[*e*,*l*]пиренов. Предложенный синтез полиазаполициклов с *бис*-аннелированными фурановыми кольцами с участием 1,4,5,8-тетраазадифуранодекалина в качестве исходного субстрата открывает путь к широкому ряду новых биологически значимых соединений.

7. Изучение биологической активности

7.1. Антимикробная активность 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексазапергидропиренов

В Университете Квинсленда (Австралия) проведен первичный противомикробный скрининг синтезированных гексазапергидропиренов на фунгицидную и антибактериальную активность. В качестве тест-культур были использованы 5 видов бактерий *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, два вида грибов *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans*. Образцы растворяли до конечной тестовой концентрации 32 мкг/мл. Инкубирование проводили при 35 °С в течение 24 часов. Был рассчитан процент ингибирования роста микроорганизмов, при котором испытуемое соединение было активно при величине ингибирования свыше 80% и частично активно при величине ингибирования от 50.9% до 79.9%. Колистин и Ванкомицин использовали в качестве положительных стандартов бактериального ингибирования грамотрицательных и грамположительных бактерий, соответственно. В качестве стандартного ингибитора роста грибов был использован – флуконазол. По результатам биологических испытаний установлено, что 2,7-дициклопентил-4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексазапергидропирен **18** активен (величина ингибирования превышает 80%) по отношению к грибам рода *Cryptococcus neoformans var. grubii* и частично активен (величина ингибирования от 50.9% до 79.9%) по отношению к бактериям рода *Staphylococcus aureus*.

Таким образом, синтезированные нами 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексазапергидропирены проявляют выраженное антимикробное действие в незначительных концентрациях.

7.2. Противоопухолевая активность дифуразаногексагидрогексаазапиренов

Поиск новых соединений, обладающих высокой противоопухолевой активностью, представляет несомненный интерес. В связи с этим, мы изучили процессы индукции и модуляции апоптоза новосинтезированных 2,8-дициклоалкил-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1*H*,7*H*-5,11-диоксо-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[*e,l*]пиренами. В качестве препарата сравнения был выбран часто используемый в практической онкологии этопозид. Установлено, что цитотоксический эффект 2,8-дициклоалкилзамещенных гексагидродиоксиазадициклопентапиренов, определенный МТТ-тестом, по отношению к четырем опухолевым линиям клеток человека имеет выраженный дозозависимый характер, индивидуальный для каждого соединения. Наименьшие значения CC_{50} были получены для клеток линии U937 (**77**, CC_{50} 0.25 μ M; **82**, CC_{50} 0.11 μ M, соответственно) (таблица 1).

Таблица 1.

Цитотоксическая активность CC_{50} *in vitro* в отношении опухолевых клеточных линий.

Соединение	Jurkat	K562	U937	HeLa
77	0.27±0.014	0.31±0.022	0.25±0.027	0.42±0.031
78	0.51±0.023	0.64±0.032	0.57±0.011	0.98±0.027
79	0.53±0.037	0.59±0.014	0.54±0.024	1.04±0.048
80	0.57±0.028	0.69±0.043	0.59±0.032	1.21±0.036
81	0.62±0.032	0.74±0.017	0.58±0.028	1.37±0.032
82	0.16±0.015	0.21±0.019	0.11±0.048	0.32±0.027

Исследуемые соединения индуцируют апоптоз клеток в линиях K562, Jurkat, U937 и HeLa. Результаты определения уровня флуоресценции Annexin alexa fluor® 488 и 7AAD в клетках после их инкубации с соединениями **79** и **82** показывают достоверное усиление показателя для всех анализируемых соединений, причем в вариантах с этопозидом флуоресценция красителей сопоставима с исследуемыми соединениями. Наибольший процент апоптотических клеток получен в культуре U937 при обработке соединением **82** (рис. 7), причем данный эффект имеет четкую зависимость от дозы испытуемого соединения.

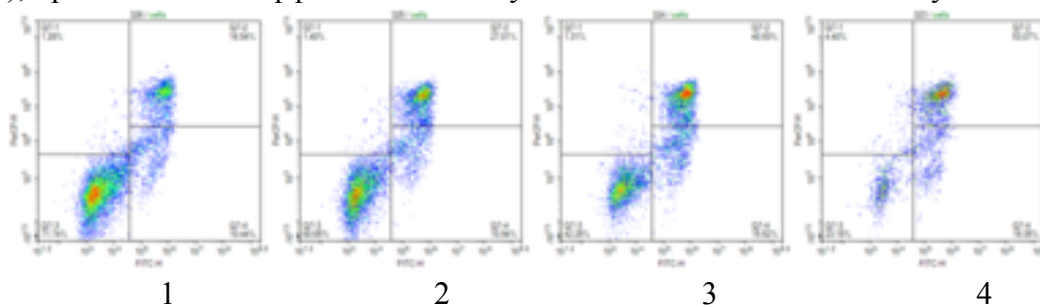


Рисунок 6. Данные проточной цитометрии после обработки соединением **82** клеточной линии U937: (1) **82** (0.025 μ M); (2) **82** (0.05 μ M); (3) **82** (0.1 μ M); (4) **82** (0.2 μ M).

Результаты проточной цитометрии показали, что в клетках линии U937 через 24 ч после действия соединения **82** появляется гиподиплоидный пик ДНК (преG₀ популяция клеток), увеличение доли клеток, находящихся в S-фазе и снижение пика G₂ (рис. 8), что свидетельствует о способности вещества воздействовать на все фазы клеточного цикла и, в конечном итоге, приводить к клеточной гибели.

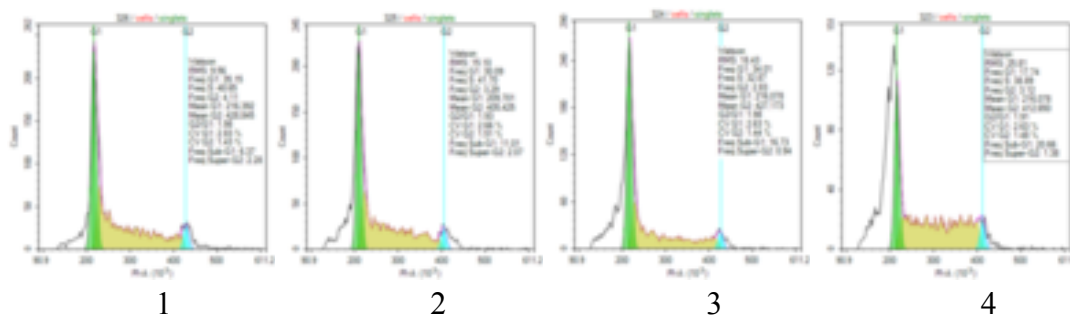


Рисунок 7. Фазы клеточного цикла клеток U937, обработанных соединением **82**: (1) **7** (0.025 μM); (2) **7** (0.05 μM); (3) **7** (0.1 μM); (4) **7** (0.2 μM).

Таким образом, в результате проведенных испытаний для 2,8-дизамещенных 2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-1*H*,7*H*-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[*e,l*]пиренов обнаружена высокая противоопухолевая активность *in vitro*.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ВЫВОДЫ

1. Впервые разработан эффективный метод синтеза 2,7-дициклоалкил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропиренов рециклизацией 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с 1,4,5,8-тетраазадекалином с участием в качестве катализатора $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$.

2. Предложены однореакторные каталитические подходы к синтезу 2,7-дизамещенных 4,9(10)-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропиренов, основанные на межмолекулярной гетероциклизации *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинов или рециклизации 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами под действием катализаторов на основе солей *d*- и *f*-элементов, а также катализируемой с помощью цеолитов мультикомпонентной конденсации адамантиламинов с формальдегидом и 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами.

3. Разработан селективный метод синтеза ранее неописанных 2,7-бис-арил(гетарил)замещенных 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропиренов реакцией циклоконденсации арил(гетарил)аминов с формальдегидом и 2,6-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалином под действием катализатора $\text{YbCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$.

4. Разработаны эффективные однореакторные методы синтеза ранее неописанных *цис*- и *транс*-2,9-дизамещенных-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазапергидрибензотетраценов межмолекулярной гетероциклизацией *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинов или рециклизацией 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с тетраазапергидротетраценом под действием катализаторов на основе солей *d*- и *f*-элементов, а также катализируемой с помощью цеолитов мультикомпонентной конденсации адамантиламинов и аминоксидных метилового эфира малеопимаровой кислоты с формальдегидом и тетраазапергидротетраценом.

5. Впервые предложен метод синтеза 8,17-дизамещенных 8,9,15с,15d,17,18-гексагидро-6b,8,9а,15b,17,18а-гексаазагепталенобис[1,10-*ab*]феналенов реакцией 2,2',3,3'-тетрагидро-1*H*,1'*H*-2,2'-биперимидина с 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианами с участием в качестве катализатора хлорида Ni .

6. Разработан новый каталитический метод синтеза гексагидрогексаазапиренов, содержащих два аннелированных фуразановых фрагмента, катализируемой $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ гетероциклизацией 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-*c*][3,4-*h*]декалином.

7. Проведен первичный противомикробный скрининг синтезированных 2,7-дизамещенных гексаазAPERгидропиренов на фунгицидную и антибактериальную активность. Показано, что 2,7-дициклопентил-4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазAPERгидропирен активен по отношению к грибам рода *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* и частично активен по отношению к бактериям рода *Staphylococcus aureus*.

8. Изучена цитотоксическая активность 2,8-дизамещенных гексагидродиоксидаазадициклопентапиренов в отношении опухолевых линий K562, Jurkat, U937 и HeLa, а также исследована индукция апоптоза и влияние синтезированных соединений на клеточный цикл.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ОПУБЛИКОВАНО В СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:

1. Elena Rakhimova, **Victor Kirsanov**, Radik Zainullin, Askhat Ibragimov and Usein Dzhemilev. New catalytic method for the synthesis of 2,7-dicycloalkyl-hexaazaperhydropyrenes. // Journal of Chemistry, Volume 2016, Article ID 8406172.
2. Elena Rakhimova, **Victor Kirsanov**, Ekaterina Meshcheryakova, Leonard Khalilov, Boris Kutepov, Askhat Ibragimov and Usein Dzhemilev. One-pot catalytic synthesis of 2,7-bis-substituted 4,9(10)-dimethyl-2,3а,5а,7,8а,10а-hexaazaperhydropyrenes. // Tetrahedron, 2017, 73, 6880-6886.
3. Е.Б. Рахимова, **В.Ю. Кирсанов**, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев. Эффективный каталитический синтез 2,7-бис-арил(гетарил)замещенных 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазAPERгидропиренов. // Журнал Органической Химии, 2018, 54, № 7, 1078-1082.
4. Elena B. Rakhimova, **Victor Yu. Kirsanov**, Ekaterina S. Mescheryakova, Leonard M. Khalilov, Askhat G. Ibragimov, Usein M. Dzhemilev. First synthesis of 2,9-bis-substituted *cis*-(3bR*, 7aS*, 10bS*, 14aR*)-2,3а,7b,9,10а,14b-hexaazaperhydrodibenzotetracenes. // Synlett, 2018, 29, 1861-1866.
5. Elena B. Rakhimova, **Victor Yu. Kirsanov**, Ekaterina S. Mescheryakova, Leonard M. Khalilov, Askhat G. Ibragimov, Lilya U. Dzhemileva, Vladimir A. D'yakonov, Usein M. Dzhemilev. The First Example of Catalytic Synthesis of Difurazanohexahydrohexaazapyrenes and *In Vitro* Study of Their Antitumor Activity. // ACS Medical Chemistry Letters, 2019, 10 (3), 378-382.
6. Е.Б. Рахимова, **В.Ю. Кирсанов**, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев. Гексагидрогексаазагепталенобис[1,10-*ab*]-феналены – новый тип азаполициклов. // Журнал Органической Химии, 2019, 55, № 8, 1188–1192
7. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Рахимова Е.Б., **Кирсанов В.Ю.** Способ получения 2,7-дициклоалкил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазAPERгидропиренов. Патент РФ № 2632669, 2017, Б.И. № 28.
8. **Кирсанов В.Ю.**, Рахимова Е.Б., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Метод синтеза 2,7-дициклоалкил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазAPERгидропиренов. // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Екатеринбург, 26-30 сентября 2016, 217.
9. **Кирсанов В.Ю.**, Рахимова Е.Б., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Каталитический метод синтеза 2,9-ди(цикло)алкил-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазAPERгидро-добензотетраценов. // Байкальская школа-конференция по химии - 2017, Иркутск, 15-19 мая 2017, 90-91.
10. **Кирсанов В.Ю.**, Рахимова Е.Б., Ибрагимов А.Г. Эффективный каталитический метод синтеза 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазAPERгидропиренов. // VII Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, 17-18 мая 2017, 102.

11. **Кирсанов В.Ю.**, Рахимова Е.Б., Ибрагимов А.Г. Каталитический метод синтеза 2,7-бис-адамантилзамещенных 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропиренов. // Байкальские чтения - 2017, Иркутск, 27 августа-2 сентября 2017, 191.
12. **Кирсанов В.Ю.**, Рахимова Е.Б., Ибрагимов А.Г. Эффективный каталитический синтез 2,7-бис-арил(гетарил)замещенных 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапергидропиренов. // II Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений», Уфа, 15-18 ноября 2017, 63-64.
13. **Кирсанов В.Ю.**, Рахимова Э.А., Яныбин В.М., Рахимова Е.Б., Ибрагимов А.Г. Однореакторный каталитический синтез 2,9-бис-арил(гетарил)-замещенных *транс*-2,3а,7б,9,10а,14б-гексаазапергидродибензотетраценов. // III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, 16-19 мая 2018, 157-158.
14. Elena B. Rakhimova, **Victor Yu. Kirsanov**, Askhat G. Ibragimov. Catalytic method for the synthesis of 2,7-bis-aryl-substituted 4,9-dimethyl-2,3а,5а,7,8а,10а-hexaazaperhydropyrenes. // 5th International School-Conference on Catalysis for Young Scientists «Catalyst Design: From Molecular to Industrial Level», Moscow, 20-23 May 2018, 292.
15. **Кирсанов В.Ю.**, Яныбин В.М., Рахимова Е.Б., Ибрагимов А.Г. Синтез бис-адамантилзамещенных полиазаполициклов с участием цеолита H_Y-BC в качестве катализатора. // VIII Всероссийская цеолитная конференция "Цеолиты и мезопористые материалы: достижения и перспективы", Уфа, 18-20 июня 2018, 183-184.
16. **Кирсанов В.Ю.**, Рахимова Е.Б., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Первый пример синтеза *транс*-2,9-бис-(цикло)алкил-2,3а,7б,9,10а,14б-гексаазапергидродибензотетраценов. // Байкальская школа-конференция по химии, Иркутск, 24-28 сентября 2018, 31-32 (устный доклад).
17. **В.Ю. Кирсанов**, В.М. Яныбин, Е.Б. Рахимова, А.Г. Ибрагимов. Каталитический синтез гексагидрогексаазагепталенобис[1,10-*ab*]феналенов. // VIII Молодежная конференция ИОХ РАН, посвященная 85-летию со дня основания ИОХ РАН, Москва, 22 – 23 мая 2019, 114.
18. **Кирсанов В.Ю.**, Рахимова Е.Б., Джемилева Л.У., Ибрагимов А.Г. Синтез дифуразаногексагидрогексаазапиренов и изучение их противоопухолевой активности *in vitro*. // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Санкт-Петербург, 9-13 сентября 2019.

