

УДК 547.8

Обзор

DOI: 10.31040/2222-8349-2025-0-2-31-43

**РЕАКЦИИ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ
В СИНТЕЗЕ *N*-ЗАМЕЩЕННЫХ ДИТИАЗАЦИКЛАНОВ,
КРАУН-ПОДОБНЫХ МАКРОЦИКЛОВ И ПОЛИАЗАПОЛИЦИКЛОВ**

© Е.Б. Рахимова, В.Ю. Кирсанов

Среди большого разнообразия гетероциклических соединений особый интерес представляют насыщенные *O,S,N*-содержащие гетеро(поли)циклы, что обусловлено их выраженной биологической активностью и перспективами практического применения. Данные соединения демонстрируют высокий потенциал в создании препаратов с противовоспалительными, антибактериальными, противогрибковыми и цитотоксическими свойствами. Современные методы каталитического синтеза открывают новые возможности для однократного конструирования в мягких условиях функционально замещенных гетеро(поли)циклов. Каталитическая гетероциклизация представляет собой мощный инструмент для направленного синтеза сложных органических структур с заданной молекулярной архитектурой, позволяет использовать доступные исходные реагенты, обеспечивает селективность реакций и высокий выход целевых продуктов. В настоящем обзоре систематизированы результаты исследований в области каталитического синтеза *N*-замещенных дитиазацикланов, краун-подобных макроциклов и полиазаполициклов. Работы были инициированы в 2009 г. доктором химических наук, профессором Ибрагимовым Асхатом Габдрахмановичем. В рамках фундаментальных исследований, проведенных в лаборатории гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН под руководством А.Г. Ибрагимова, были разработаны новые методы синтеза гетероатомсодержащих соединений, а также изучены потенциальные области их применения. Особое внимание было уделено использованию солей *d*- и *f*-элементов в качестве катализаторов, что позволило значительно расширить круг синтезируемых гетеро(поли)циклов. Одним из ключевых достижений стала разработка метода каталитической гетероциклизации азабицикланов с циклоаминометилирующими реагентами. Данный подход обеспечивает трансформацию одного гетероциклического фрагмента в другой за счет включения структурных элементов циклоаминометилирующих реагентов, что позволяет получать сложные молекулярные ансамбли в одну препаративную стадию. Предложенные каталитические методы имеют универсальный характер и могут быть применены для синтеза гетеро(поли)циклов с различными функциональными группами. Эта работа вносит значительный вклад в развитие методов направленного синтеза сложных гетероциклических соединений и открывает новые перспективы их изучения в практической плоскости.

Ключевые слова: катализ, гетероциклизация, дитиазацикланы, краун-подобные макроциклы, полиазаполициклы, биологическая активность.

Шестичленные *N*-замещенные дитиазацикланы.

Одним из классических методов синтеза шестичленных *N*-замещенных 1,3,5-дитиазинанов, широко применяющихся в качестве селективных сорбентов драгоценных и редких металлов, фунгицидов, биоцидов, пищевых добавок, является способ, основанный на циклотиировании первичных аминов с помощью CH_2O и H_2S . Данный подход широко изучен, однако реакции не всегда осуществляются с высокой селективностью. В связи с этим с целью

разработки селективного метода синтеза *N*-замещенных 1,3,5-дитиазинанов и бензконденсированных тиазацикланов (схема 1) было изучено каталитическое взаимодействие ариламинов различной структуры [1–3] с *N*-метил-1,3,5-дитиазином и 1,3,5-третианом, являющихся синтетическими источниками H_2S и CH_2O .

В реакции изомерных фенилендиаминов, аминифенолов и аминотиофенолов с *N*-метил-1,3,5-дитиазином наибольшую каталитическую активность проявил шестиводный нитрат

РАХИМОВА Елена Борисовна – к.х.н., Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
e-mail: rakhimovaelena@mail.ru
КИРСАНОВ Виктор Юрьевич – к.х.н., Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
e-mail: zorge31-3@mail.ru

Sm(III). В реакции с 1,3,5-трианином наибольшие выходы гетероциклов удалось получить в присутствии катализатора $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Возможный маршрут каталитического переаминирования *N*-метил-1,3,5-дителиазина или рециклизации 1,3,5-трианина (схема 2) с участием ароматических аминов включает последовательные стадии координации гетероатома (N или S) с ионом центрального атома катализатора, раскрытие исходного гетероцикла, нуклеофильное присоединение ариламина к карбокатиону и внутримолекулярную циклизацию с образованием целевых соединений.

Семичленные *N*-замещенные дителиазациклены.

Гетероциклические соединения, относящиеся к классу 1,5,3-дителиазепанов, обладают комплексом полезных свойств и перспективны для практического применения. Нами было изучено взаимодействие *N*-трет-бутил-1,5,3-дителиазепана и 1-окса-3,6-дителиацклоептана с

ароматическими аминами [4] по аналогии с каталитической реакцией переаминирования *N*-метил-1,3,5-дителиазина и рециклизации трианина. Из числа испытанных солей переходных металлов и редкоземельных элементов наибольшую каталитическую активность в данных реакциях проявил $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Изомерные аминофенолы, аминобензойные и аминосалициловые кислоты (схема 3) реагировали с эквивалентным количеством *N*-трет-бутил-1,5,3-дителиазепана или 1-окса-3,6-дителиацклоептана с селективным образованием семичленных 1,5,3-дителиазепанов с выходами 51–85%. Согласно биологическим испытаниям [5], 2-(1,5,3-дителиазепан-3-ил)фенол в концентрации 0.1% оказывал фунгицидное действие по отношению к микроскопическому грибу *Bipolaris sorokiniana*. 3-(1,5,3-Дителиазепан-3-ил)бензойная кислота в концентрации 0.05% подавляла рост *Bipolaris sorokiniana* в зоне действия вещества и полностью угнетала развитие *Rhizoctonia solani*.

Схема 1

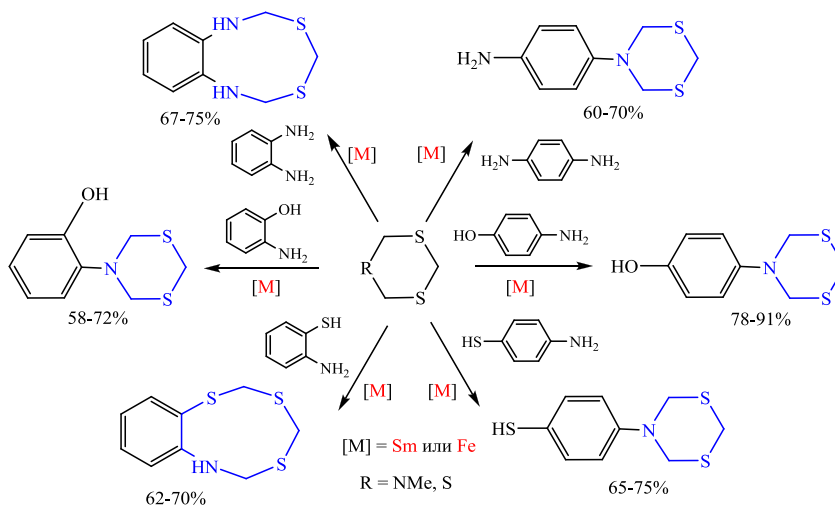


Схема 2

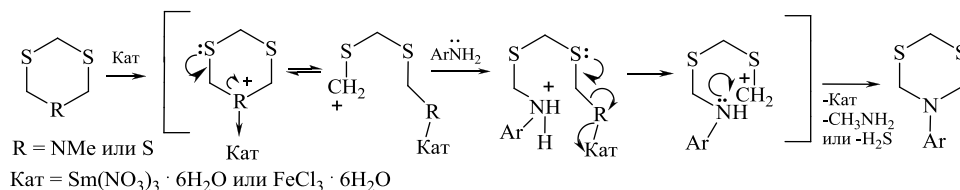


Схема 3

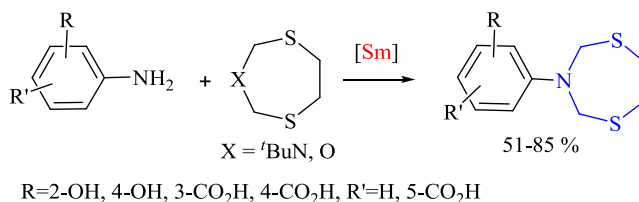
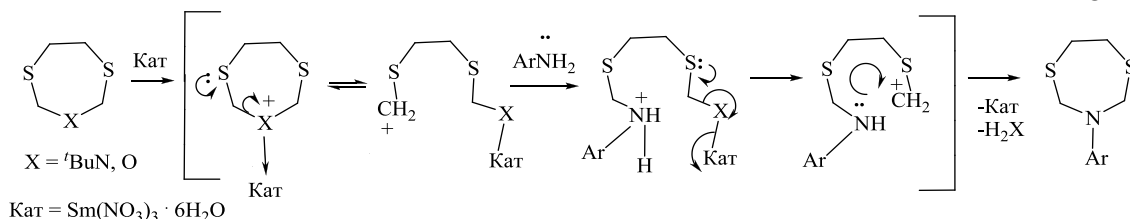


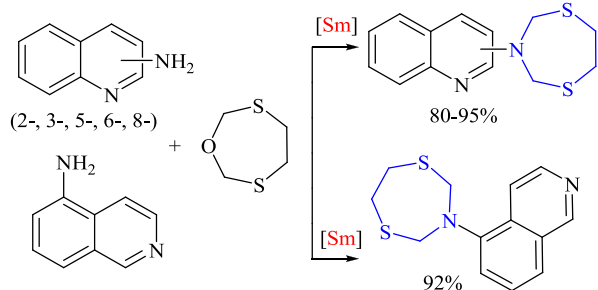
Схема 4



Вероятно, в условиях реакции первоначально происходит координация третичного атома азота или атома кислорода с ионом центрального атома катализатора (схема 4), раскрытие исходного гетероцикла, нуклеофильное присоединение первичной аминогруппы к карбокатиону и последующая внутримолекулярная циклизация с формированием молекулы *N*-арил-1,5,3-дителиазепана.

С целью получения (1,5,3-дителиазепан-3-ил)хинолинов, которые могут быть использованы в качестве прекурсоров лекарственных средств, была изучена каталитическая реакция рециклизации 1-окса-3,6-дителиациклогептана [6]. Хинолин-2(3,5,6,8)-амины и изохинолин-5-амин (схема 5) взаимодействовали с 1-окса-3,6-дителиациклогептаном в присутствии катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ с образованием (1,5,3-дителиазепан-3-ил)(изо)хинолинов с выходами 80–95%. 5-(1,5,3-Дителиазепан-3-ил)-хинолин [7] в концентрации 0.05% полностью угнетал развитие микроскопического гриба *Rhizoctonia solani*.

Схема 5

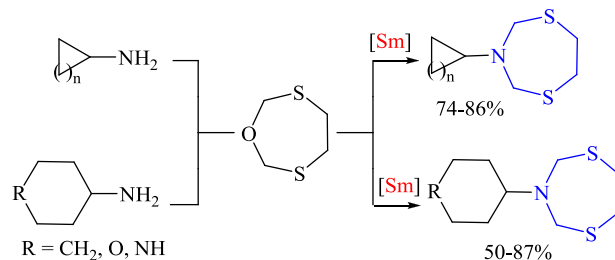


Циклоалкиламины (схема 6) также способны к взаимодействию с 1-окса-3,6-дителиациклогептаном [8] в присутствии катализатора $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ с образованием *N*-циклоалкил-1,5,3-дителиазепанов с выходами 50–87%.

Гетероциклические соединения, содержащие адамантановый каркас, представляют интерес в качестве потенциальных биологически активных прекурсоров. Высокосимметричная молекула адамантана вносит зачастую определяющий вклад в свойства гибридных соедине-

ний, повышая биологическую активность благодаря увеличению липофильности, что создает благоприятные условия для их транспорта через биологические мембраны. Было установлено, что реакция адамантиламинов (адамантил-1-амин, адамантил-2-амин, ремантадин, 3,5-диметил-адамантил-1-амин, 1-гидрокси-адамантил-3-амин) с 1-окса-3,6-дителиациклогептаном [9] приводит к селективному образованию соответствующих *N*-адамантил-1,5,3-дителиазепанов (схема 7) с выходами 81–93%. Была изучена возможность гетероциклизации адамантиламинов с помощью нового ациклического тиометилирующего реагента N^1, N^1, N^6, N^6 -тетраметил-2,5-дителиагексан-1,6-диамин [9]. Адамантиламины взаимодействуют с эквимольным количеством тетраметилдителиагексан-1,6-диамин (схема 7) с участием в качестве катализатора $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ с образованием *N*-адамантил-1,5,3-дителиазепанов. Результаты биологических испытаний [10, 11] показали, что 3-(1-адамантил)-1,5,3-дителиазепан и 3-[1-(1-адамантил)этил]-1,5,3-дителиазепан в концентрациях 0.2–0.5% проявляют фунгицидный эффект по отношению к *Rhizoctonia solani*.

Схема 6



Нами были предложены каталитические методы синтеза *N*-гидроксиалкил-1,5,3-дителиазепанов (схема 8). Так, алифатические аминспирты [12] в присутствии $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ реагируют с эквимольным количеством оксидитилиациклогептана с образованием *N*-(гидроксиалкил)-1,5,3-дителиазепанов с выходами 67–77%. В присутствии 5 мол. % $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ осуществлена межмолекулярная циклизация

1,2-этандитиола с *бис*-(метоксиметил)аминоспиртами с селективным получением 1,5,3-дителиазепанов с выходами 55–65%.

Схема 7

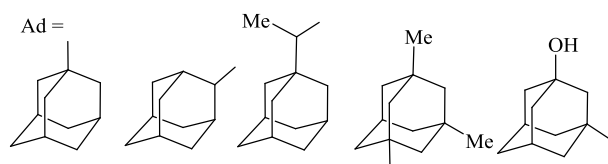
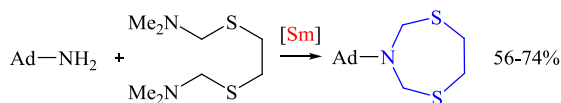
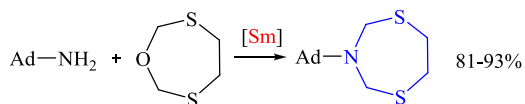
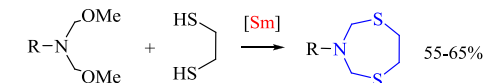
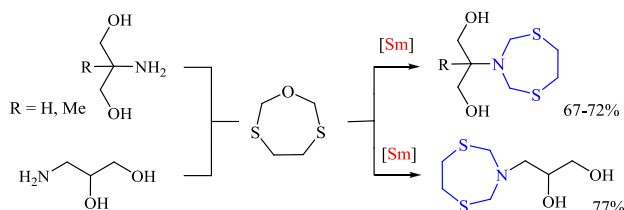


Схема 8



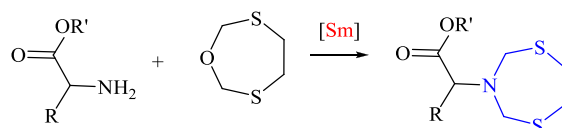
R = MeC(CH₂OH)₂, HC(CH₂OH)₂, CH₂CH(OH)CH₂OH

Низкая реакционная способность аминокислот в реакции рециклизации с 1-окса-3,6-дителиацклогептаном связана с возможностью образования как внутримолекулярных, так и межмолекулярных донорно-акцепторных комплексов. Не исключено, что аминокислоты, являясь бифункциональными соединениями, образуют достаточно прочные комплексы с центральным атомом катализатора, дезактивируя его в данной реакции. В связи с этим было изучено поведение эфиров аминокислот [13] в реакции с 1-окса-3,6-дителиацклогептаном (схема 9). Метилловые эфиры таких аминокислот как *L*-аланин, *L*-валин, *L*-лейцин, *L*-серин, *L*-метионин, а также этиловые эфиры *DL*-аланина и *L*-цистеина реагируют с эквимольным количеством 1-окса-3,6-дителиацклогептана с селективным образованием алкил 2-(1,5,3-дителиазепан-3-ил)алканоев с выходами 71–96%.

Были разработаны эффективные методы синтеза α,ω-*бис*-1,5,3-дителиазепанов, основанные на переаминировании *N*-*трет*-бутил-1,5,3-

дителиазепана и рециклизации 1-окса-3,6-дителиацклогептана с помощью алифатических карбоцепных α,ω-диаминов с участием в качестве катализатора SmCl₃·6H₂O (схема 10). Следует отметить, что каталитическое трансаминирование алифатических аминов было осуществлено впервые [14].

Схема 9



R = CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH₂OH, (CH₂)₂SCH₃; R' = CH₃
R = CH₃, CH₂SH; R' = C₂H₅

Схема 10

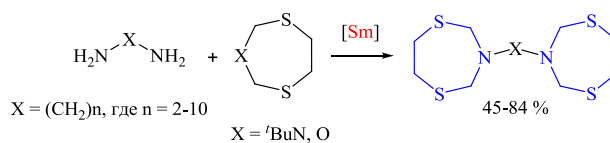
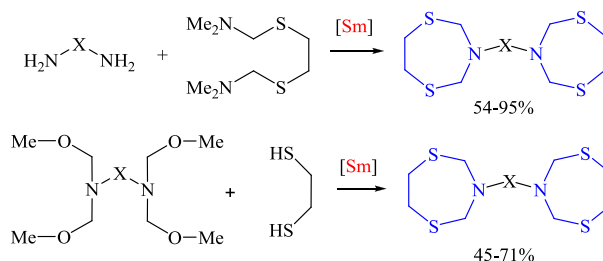


Схема 11



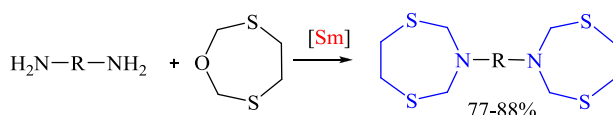
X = (CH₂)_n, где n = 2-10; (CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂, n=1-2; (CH₂CH₂S)₂

Алифатические карбо- и гетероцепные α,ω-диамины (схема 11) в присутствии катализатора SmCl₃·6H₂O взаимодействуют с дителиагександиамин [15] с селективным образованием *бис*-(1,5,3-дителиазепан-3-ил)алканов с выходами 54–95%. Катализируемая SmCl₃·6H₂O гетероциклизация 1,2-этандитиола с *тетра*-*кис*(метоксиметил)алкандиаминами позволила получить *бис*-1,5,3-дителиазепаны с выходами 45–71%. Нами показано [16–18], что *бис*-(1,5,3-дителиазепан-3-ил)этан в концентрации 0.2% полностью подавлял развитие *Botrytis cinerea* и *Rhizoctonia solani*. 3,3'-(3,6-Диоксооктан-1,8-диил)*бис*-1,5,3-дителиазепан проявлял фунгицидный эффект по отношению к *Botrytis cinerea* и обладал фунгистатическим действием в отношении *Rhizoctonia solani*.

В опытах с алифатическими циклогексан-1,2- и 1,4-диамины, а также с [3-(амино-

метил)циклогексил]-метиламином в реакции с 1-окса-3,6-дитиаацклогептаном [19] были селективно получены бис-1,5,3-дитиазепаны (схема 12). Установлено, что 1,3-бис-[(1,5,3-дитиазепан-3-ил)метил]циклогексан в концентрации 0.5% проявлял фунгицидный эффект по отношению к *Rhizoctonia solani*.

С х е м а 12



R = 1,2-цикло-C₆H₁₀; 1,4-цикло-C₆H₁₀; 1,3-(CH₂)₂-цикло-C₆H₁₀

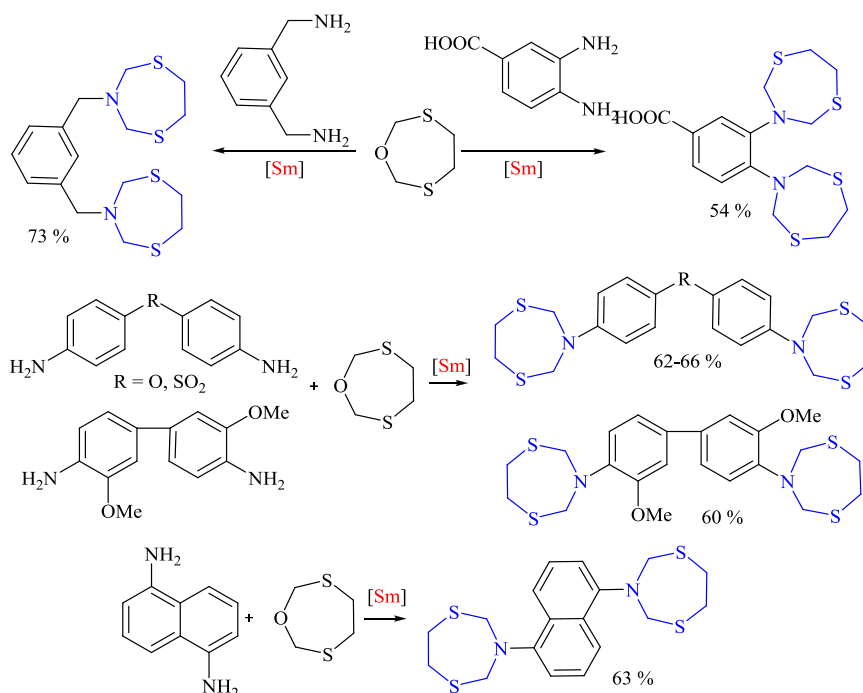
Был разработан каталитический метод синтеза *N,N'*-дизамещенных бис-1,5,3-дитиазепанов [20] рециклизацией 1-окса-3,6-

дитиаацклогептана с ароматическими диаминами (схема 13). На примере *m*-ксилилендиамина, 3,4-диаминобензойной кислоты, 4,4'-диаминодифенилоксида, 4,4'-диаминодифенилсульфона, 3,3'-диметоксибензида и 1,5-диаминонафта-лена было показано, что они взаимодействуют с 1-окса-3,6-дитиаацклогептаном с селективным образованием бис-1,5,3-дитиазепанов с выходами 54–73%.

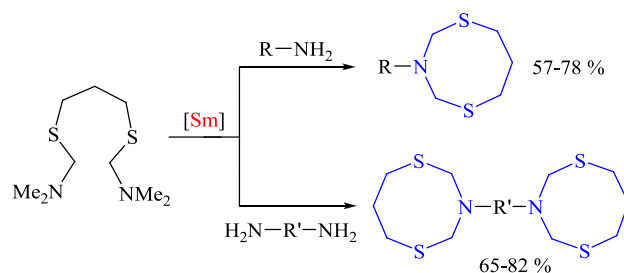
Восьмичленные *N*-замещенные дитиазацикланы.

Было показано, что Sm-катализируемая гетероциклизация *N*¹,*N*¹,*N*⁷,*N*⁷-тетраметил-2,6-дитиаагептан-1,7-диамина [21] с ароматическими аминами и диаминобифенилами (схема 14) является эффективным методом синтеза восьмичленных *N*-арилзамещенных 1,5,3-дитиазоканов и бифенилен-бис-1,5,3-дитиазоканов.

С х е м а 13



С х е м а 14

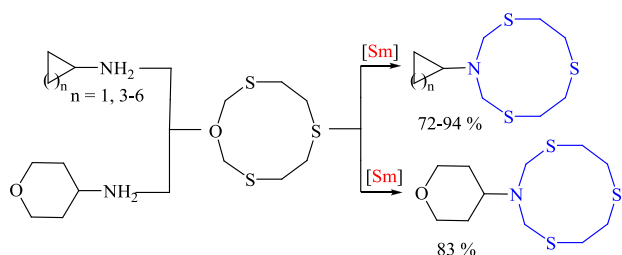


R = 2-гидроксифенил; 4-гидроксифенил; 3-карбоксифенил; 4-карбоксифенил;
4-меркаптофенил; 1,5-диметил-3-оксо-2-фенилпиразол-4-ил;
R' = метилен-бис-(1,4-фенилен), сульфонил-бис-(1,4-фенилен)

Краун-подобные макроциклы.

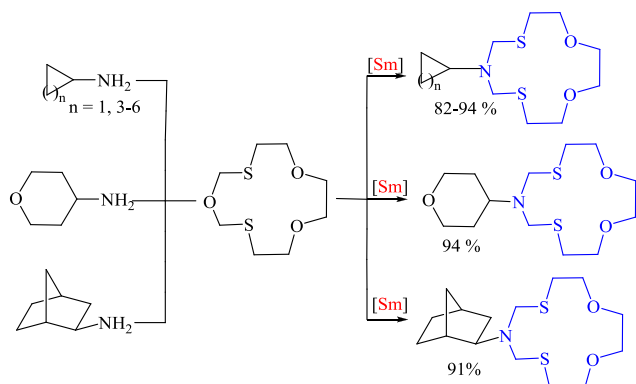
Для расширения области приложения разработанных нами методов синтеза гетероциклов, а также с целью получения ранее не описанных макро(*O,S,N*)циклов была изучена возможность одnoreакторного конструирования краун-подобных макрогетероциклов реакцией рециклизации насыщенных оксатиациклоалканов с циклоалкиламины (схема 15). Карбоциклические амины [22] взаимодействуют с 1-окса-3,6,9-тритаацклодеканом в присутствии $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ с селективным образованием 3-циклоалкил-1,5,8-тритаа-3-азаацклодеканов с выходами 72–94%.

Схема 15



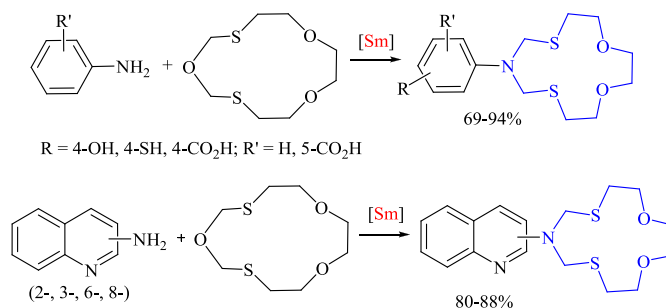
Изучена реакция рециклизации 1,6,9-триокса-3,12-дитаацклотридекана [22] с карбоциклическими аминами под действием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов. С участием в качестве катализатора 5 мол. % $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ указанная реакция проходила с образованием 13-членных 6-циклоалкил-1,11-диокса-4,8-дитаа-6-азаацклотридеканов (схема 16) с выходами 82–94%. Первичный противомикробный скрининг синтезированных оксатиаамакроциклов на фунгицидную активность показал, что 6-циклопропил-1,11-диокса-4,8-дитаа-6-азаацклотридекан активен по отношению к грибам рода *Candida albicans*, чрезмерно быстрый рост, вызывает у человека грибковую инфекцию «кандидоз».

Схема 16



Осуществлена возможность одnoreакторного конструирования полифункциональных макроциклов рециклизацией 1,6,9-триокса-3,12-дитаацклотридекана (схема 17) с замещенными ароматическими аминами и аминохинолинами [23]. Из числа испытанных катализаторов наиболее высокую активность в данной реакции рециклизации проявил $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Схема 17



Маршрут каталитической рециклизации 1,6,9-триокса-3,12-дитаацклотридекана с аминами (схема 18) включает стадию координации атома кислорода к иону центрального атома катализатора, раскрытие исходного гетероцикла, нуклеофильное присоединение амина к карбокатиону и последующую внутримолекулярную циклизацию с формированием *N*-замещенных краун-подобных 1,11-диокса-4,8-дитаа-6-азаацклотридеканов.

Рециклизация 1,6,9-триокса-3,12-дитаацклотридекана (схема 19) с эфирами аминокислот [13] с участием в качестве катализатора 5 мол. % $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ проходит с образованием 13-членных диоксатиаамакроциклов с выходами 84–96%. В условиях данной реакции в следовых количествах образуются 26-членные тетраоксатетраадиаамакроциклы по типу [2+2]-циклоконденсации.

Реакция рециклизации 1-окса-3,6,9-тритаацклодекана [13] с метиловыми эфирами *L*-аланина, *L*-валина, *L*-лейцина и *L*-метионина (схема 20) проходит по типу [1+1]- и [2+2]-циклоконденсации с образованием тритааза- и гексатиааамакроциклов в соотношении ~1:1 с общим выходом 81–90%. Для этиловых эфиров аминокислот в условиях данной реакции характерно селективное образование целевых гексатиааамакроциклов с выходом 78–85%.

Схема 18

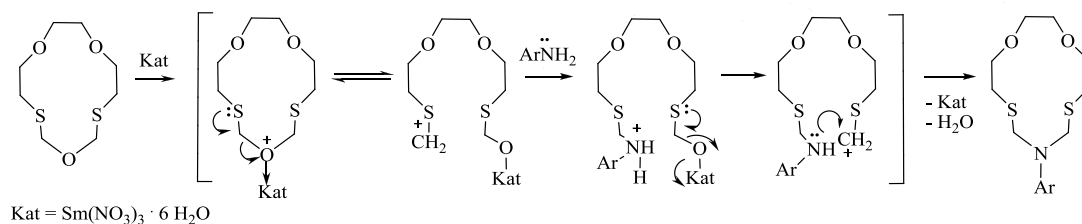


Схема 19

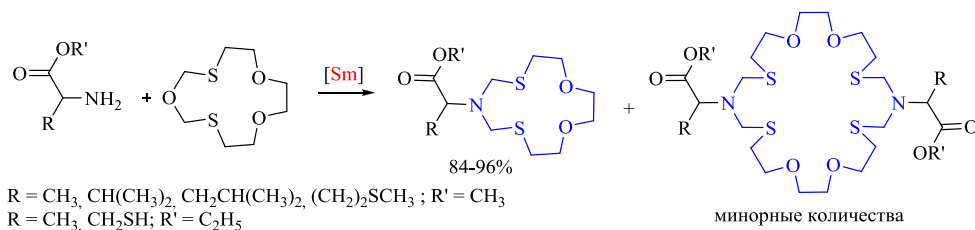


Схема 20

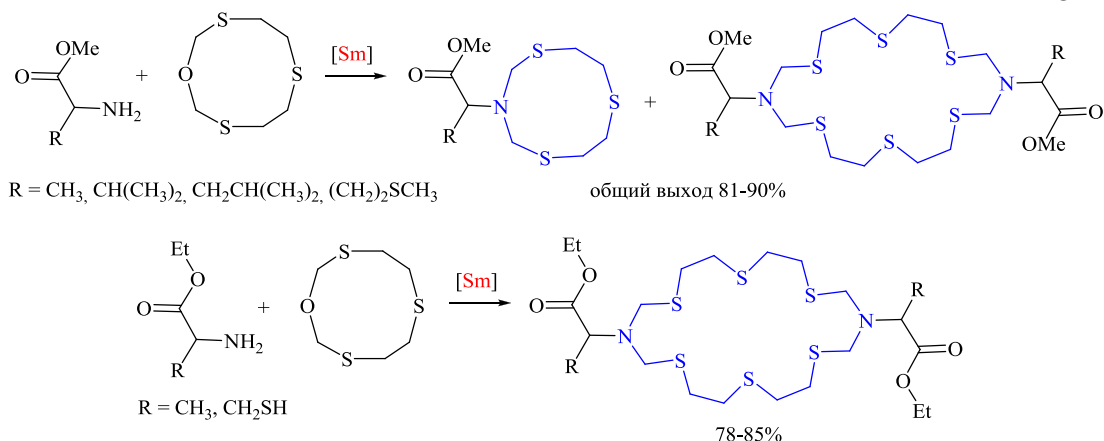
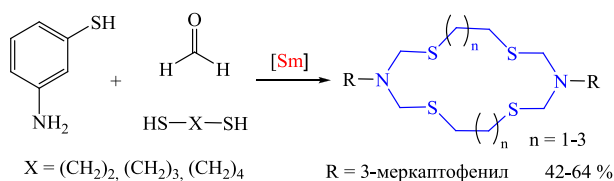


Схема 21



Большой интерес представляют возможности каталитической циклоконденсации аминов с двухкомпонентной системой CH_2O -дитиол (схема 21) в одностадийном синтезе тиазамacroгетероциклов как селективных комплексообразователей, ионофоров и эффективных сорбентов для выделения и очистки драгоценных металлов. При использовании в условиях мультикомпонентной реакции [24] *мета*-аминотиофенола, CH_2O и 1,2-этан(1,3-пропан, 1,4-бутан)дитиолов в присутствии 5 моль % катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ нам удалось синте-

зировать краун-подобные тиазамacroциклические соединения с выходами 42–64%.

Полиазаполициклы.

В мире органических веществ особое место занимают соединения азота. Число новых молекул, содержащих несколько азотсодержащих полициклических ядер, с полезными фармакологическими свойствами регулярно растет. Нами были разработаны каталитические методы синтеза *N,N'*-дизамещенных пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов (схема 22). Межмолекулярная гетероциклизация 1,4,5,8-тетраазадекалина с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламидами в присутствии $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [25] и рециклизация 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинов с тетраазадекалином в присутствии $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [26] позволила получить полициклы с количественными выходами.

Схема 22

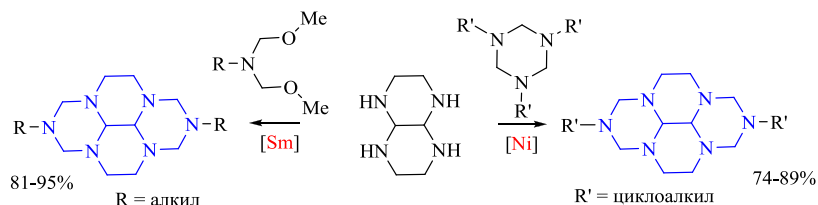


Схема 23

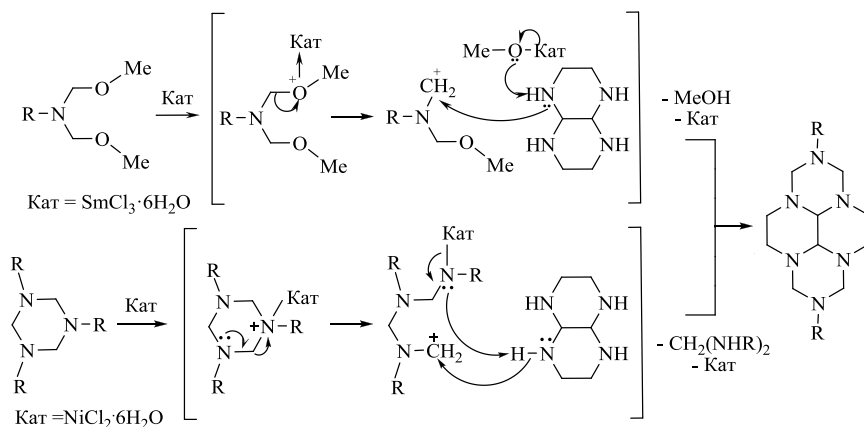
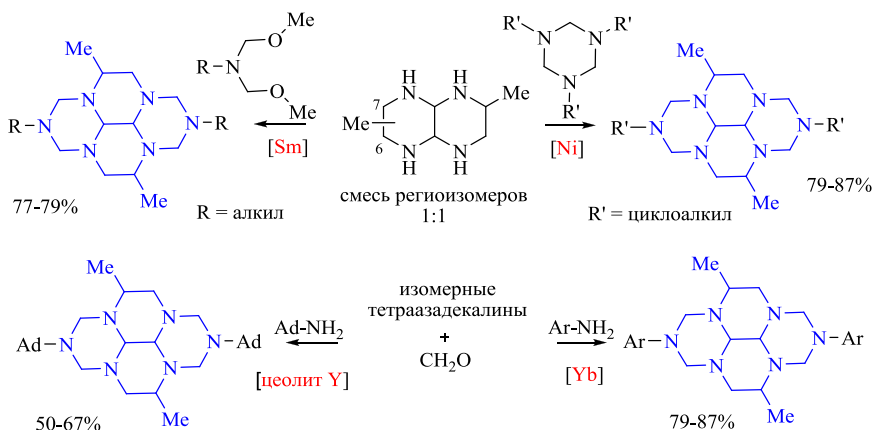


Схема 24



Каталитическое взаимодействие *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинов или 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинов с тетраазадекалином первоначально включает стадию координации гетероатома (O или N) с ионом центрального атома катализатора (схема 23). Последующее нуклеофильное присоединение вторичного амина к карбокатиону приводит к формированию связи C-N и межмолекулярной циклизации с формированием целевых пергидрогексаазапиренов.

Изучена возможность одnoreакторного конструирования *N,N'*-дизамещенных гексаазапергидропиренов [27–30], содержащих метильные заместители в полициклическом каркасе (схема 24). В данную реакцию может быть во-

влечен широкий ассортимент первичных аминов – алкиламины разветвленного строения, циклоалкиламины, адамантиламины, (гет)ариламины, в том числе аминопроизводные метилового эфира малеопимаровой кислоты. Все реакции осуществляются только в присутствии катализаторов. Установлено, что 4,9-диметил-гексаазапергидропирены [27] обладают фунгицидной активностью по отношению к грибам *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* и антибактериальной активностью по отношению к бактериям *Staphylococcus aureus*. Для бисаддукта имидо-амина метилового эфира малеопимаровой кислоты с диметилгексаазапергидропиреновым спейсером было выявлено цитотоксическое действие [29, 31] в

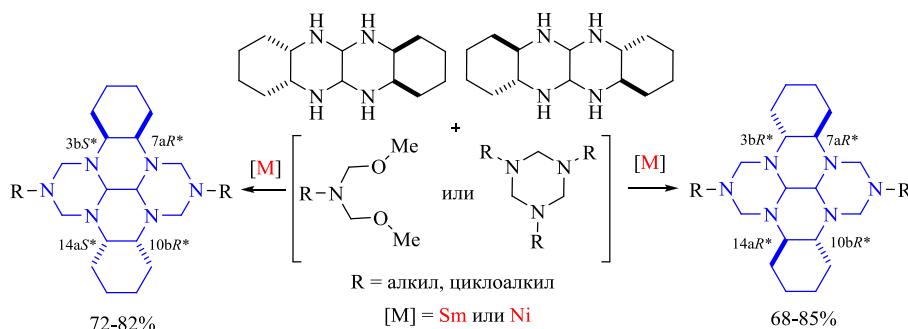
отношении опухолевых клеточных линий – аденокарциномы толстого кишечника (HTC-116), моноцитарной лейкемии (THP-1), карциномы молочной железы (MCF-7), аденокарциномы легкого (A549), Т-клеточного лейкоза (Jurkat) и нейробластомы SH-SY5Y).

Впервые были предложены и реализованы каталитические методы синтеза *N,N'*-функционально замещенных пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазадибензо[fg,op]тетраценов (схема 25). Отличительной особенностью пергидрогексаазадибензотетраценов, полученных на основе (±)-*цис*-1,2-диаминоциклогексана [32], является наличие *S**,*R**,*R**,*S**-относительной конфигурации хиральных центров при углеродных атомах C^{3b}, C^{7a}, C^{10b}, C^{14a} и *транс*-сочленение пиперазиновых колец по связи C^{14c}-C^{14d}. Из (±)-*транс*-1,2-диаминоциклогексана [33, 34] были получены пергидрогексаазадибензотетрацены с *R**,*R**,*R**,*R**-относительной конфигурацией хиральных центров и *цис*-сочленением колец. Синтезированные гексаазапергидродибензотетрацены исследовались на цитотоксическую активность. Цитотоксическое действие было определено на основании CC₅₀ шести клеточных опухолевых культур (Jurkat, K562, U937, A549, A2780, T74D) и нормальных фибробластов (Fibroblasts). Показано, что гексаазапергидродибензотетрацены обладают цитостатической активностью [35, 36] по от-

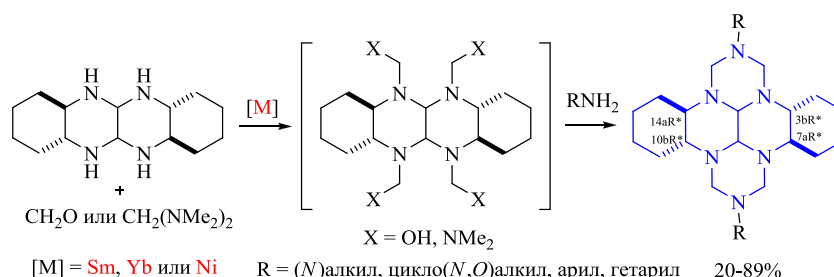
ношению к опухолевым клеткам всех исследованных линий, и наиболее выражен данный эффект в отношении клеточной линии гистиоцитарной лимфомы U937.

Показано, что эффективным методом синтеза 3b*R**,7a*R**,10b*R**,14a*R**-*цис*-14с,14d-пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазадибензотетраценов является гетероциклизация *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена с метилирующими реагентами (формальдегид, тетраметилметандиамин) и первичными аминами (схема 26) [37–39]. В зависимости от промежуточного интермедиата в условиях трехкомпонентной циклоконденсации в качестве катализаторов использовались соли редкоземельных элементов (Sm, Yb), представляющие собой «жесткие» кислоты Льюиса. Шестиводный хлорид Ni (II) как «промежуточная» кислота Льюиса предпочитает координацию с промежуточным *N*-донорным лигандом, давая наиболее устойчивый кислотно-основной комплекс. Возможный маршрут реакции циклоконденсации включает первоначально координацию гетероатома (O или N) с ионом центрального атома катализатора, нуклеофильное присоединение первичного амина к образующемуся карбокатиону и последующую гетероциклизацию, приводящую к пергидротетраценонам. Указанные подходы позволяют синтезировать полициклы пергидротетраценового ряда с количественными выходами.

С х е м а 25

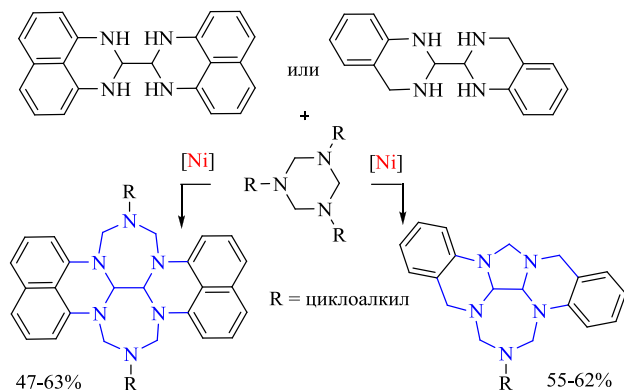


С х е м а 26



Изучена реакция гетероциклизации тетрагидро-биперимидина [40] с 1,3,5-тризамещенными 1,3,5-триазианами (схема 27) как эффективными циклоаминометилирующими реагентами. Указанный подход в присутствии катализатора $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ позволил селективно синтезировать дициклоалкил-гексаазагепталенобис[1,10-*ab*]феналены с выходами 47–63%. Синтезированные полиазаполициклы содержат в себе гетероциклическое ядро и два фрагмента нафталина. Высокая основность, носителем которой в гетероциклах служат атомы азота, может оказать значительное влияние на комплексообразующую способность подобных молекулярных ансамблей. Принимая во внимание широкий спектр биологической активности (антигистаминной, нейротропной, противоопухолевой, антибактериальной) производных флуорена, была изучена возможность синтеза замещенных азафлуоренов [41] катализируемой $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ гетероциклизацией октагидро-2,2'-бихиназолина с 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианами (схема 27). Пентаазадибензо[*a,h*]циклогепта[1,2,3,4-*def*]флуорены получены с выходами 55–62% и представляют собой новый тип конденсированной азаполициклической системы.

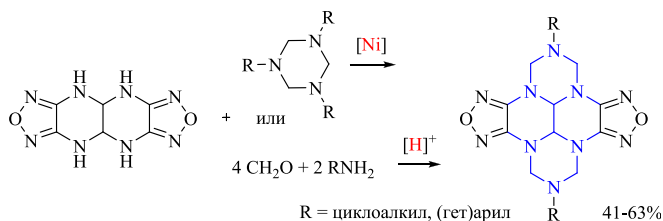
Схема 27



Одним из практически значимых «строительных блоков» является 1,2,5-оксадиазол (фуразан). Особенностью фуразанового цикла, влияющей на реакционную способность его производных, является наличие цепочки N-O-N, которая обуславливает значительный электроноакцепторный характер гетероцикла. Гетероциклы, содержащие в своей структуре оксадиазольный фрагмент, обладают антиатерогенной, антималярийной, антимикробной активностью, а также нейропротективным и антипролиферативным действием. Было показано, что кислотнокатализируемая реакция циклоконденсации

[42] тетраазадифуранодекалина (схема 28) с формальдегидом и первичными (гет)ариламинами или гетероциклизация тетраазадифуранодекалина с 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианами в присутствии катализатора $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [43] осуществляется с селективным образованием диоксадекаазадициклопента[*e,l*]пиренов с выходами 41–63%. Цитотоксический эффект гексагидродиоксадекаазадициклопента[*e,l*]пиренов [43, 44] по отношению к четырем опухолевым линиям клеток человека (K562, Jurkat, U937 и HeLa) имеет выраженный дозозависимый характер. Синтезированные полициклы проявляют высокую противоопухолевую активность *in vitro*, индуцируя апоптоз опухолевых клеток. Наибольший процент апоптотических клеток был получен в культуре клеточной линии гистиоцитарной лимфомы U937.

Схема 28



В заключении следует отметить, что под руководством Ибрагимова Асхата Габдрахмановича было создано целое направление исследований по каталитическому синтезу [45] *N*-замещенных дитиазацикланов, краун-подобных макроциклов и полиазаполициклов. Впервые были изучены реакции переаминирования *N*-алкилзамещенных *S,N*-гетероциклов и рециклизации окса(тиа)циклоалканов с ароматическими аминами и диаминами с участием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов, позволившие разработать универсальные методы направленного конструирования *N*-арил-дитиазацикланов, исследовать их структурные особенности и биологическую активность. Разработаны универсальные методы направленного конструирования *N*-замещенных тиазагетероциклов, в том числе краун-подобных макрогетероциклов рециклизацией оксатиа-циклоалканов с алифатическими аминами, а также гетероциклизацией ациклических амино(тио)метилирующих реагентов с соединениями, содержащими активные атомы водорода (N-H, S-H) с участием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов. Были разработаны общие

методы синтеза функционально замещенных аннелированных полиазаполицикланов – гексаазапергидропиренов, гексаазапергидродибензотетраценов, гексаазагепталенобисфеноленов, пентаазадобензоциклогептафлуоренов и диоксидаазадициклопентапиренов. Несомненный интерес представляют результаты, полученные в результате скрининга синтезированных соединений на противомикробную и противоопухолевую активность *in vitro*. Результаты исследований, представленные в данном обзоре, нашли отражение в 35 научных статьях, включенных в базу данных Web of Science, и более чем в 40 патентах Российской Федерации, 9 из которых имеют прикладное значение. Мы крайне признательны и благодарны Ибрагимову Асхату Габдрахмановичу за его наставничество и бесценный опыт, переданный нам в процессе научных исследований.

Работа выполнена в рамках проектной части Государственного задания [FMRS-2025-0037 (2025–2027), FMRS-2025-0041 (2025–2027)].

Литература

1. Niatshina Z.T., Murzakova N.N., Vasilieva I.V., Rakhimova E.B., Akhmetova V.R., Ibragimov A.G. Efficient method for a synthesis of *N*-substituted dithiazinanes via transamination of *N*-methyl-1,3,5-dithiazinane with arylamines and hydrazines // ARKIVOC. 2011. V. 8. P. 141–148.
2. Murzakova N.N., Rakhimova E.B., Vasilieva I.V., Prokof'ev K.I., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. A new method for the synthesis of *N*-substituted 1,3,5-dithiazinanes via the catalytic recyclization of 1,3,5-trithiane with aryl(benzyl)hydrazines and arylamines // Tetrahedron Letters. 2011. V. 52. Is. 32. P. 4090–4092.
3. Рахимова Е.Б., Васильева И.В., Халилов Л.М., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Эффективный метод синтеза *N*-замещенных 1,3,5-дитиазинанов реакцией *N*-метил-1,3,5-дитиазина с ароматическими аминами // Журнал органической химии. 2011. Т. 47. № 9. С. 1283–1287.
4. Рахимова Е.Б., Васильева И.В., Халилов Л.М., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Эффективный синтез *N*-арилзамещенных 1,5,3-дитиазепинов и 1,5,3-дитиазоцианов // Химия гетероциклических соединений. 2012. № 7. С. 1132–1139.
5. Рахимова Е.Б., Озден И.В., Галимзянова Н.Ф., Ибрагимов А.Г. Каталитический метод синтеза *N*-арил(гетарил)замещенных 1,5,3-дитиазепанов и их фунгицидная активность // Башкирский химический журнал. 2019. Т. 26. № 1. С. 7–10.
6. Рахимова Е.Б., Мещерякова Е.С., Халилов Л.М., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Эффективный синтез 1,5,3-дитиазепан-3-ил-хинолинов // Журнал Органической Химии. 2014. № 11. С. 1613–1616.
7. Пат. 2565783. Рос. Федерация. № 201411880104, заявл. 08.05.2014; опубл. 20.10.2015. Бюл. № 29. 7 с.
8. Рахимова Е.Б., Исмагилов Р.А., Халилов Л.М., Зайнуллин Р.А., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Эффективный каталитический метод синтеза *N*-циклоалкил-1,5,3-дитиазепанов // Журнал органической химии. 2015. Т. 51. № 7. С. 971–976.
9. Рахимова Е.Б., Исмагилов Р.А., Галимзянова Н.Ф., Ибрагимов А.Г. Синтез и фунгицидные свойства *N*-адамантил-1,5,3-дитиазепанов // Журнал органической химии. 2015. Т. 51. № 11. С. 1636–1639.
10. Пат. 2584692. Рос. Федерация. 201413039704, заявл. 22.07.2014; опубл. 20.05.2016. Бюл. № 14. 8 с.
11. Пат. 2574292. Рос. Федерация. 201413038004, заявл. 22.07.2014; опубл. 10.02.2016. Бюл. № 4. 8 с.
12. Рахимова Е.Б., Исмагилов Р.А., Мещерякова Е.С., Зайнуллин Р.А., Халилов Л.М., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Синтез *N*-гидроксиалкил-1,5,3-дитиазепанов на основе аминспиртов // Химия гетероциклических соединений. 2014. Т. 50. № 5. С. 782–787.
13. Rakhimova E.B., Ismagilov R.A., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. An efficient synthesis of 7-membered dithiazepanealkanoates and 13- or 20-membered thiazamacrocycles catalyzed by $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ // Tetrahedron. 2016. V. 72. № 50. P. 8223–8229.
14. Rakhimova E.B., Efremova E.A., Bushmarinov I.S., Goloveshkin A.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. A new method for the synthesis of α, ω -bis-1,5,3-dithiazepinanes using $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ as the catalyst // Tetrahedron Letters. 2012. V. 53. Is. 32. P. 4225–4227.
15. Рахимова Е.Б., Исмагилов Р.А., Зайнуллин Р.А., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Новые методы синтеза α, ω -бис-1,5,3-дитиазепанов на основе алифатических α, ω -диаминов. // Химия гетероциклических соединений. 2013. Т. 49. № 8. С. 1325–1330.
16. Рахимова Е.Б., Исмагилов Р.А., Зайнуллин Р.А., Галимзянова Н.Ф., Ибрагимов А.Г. Синтез α, ω -бис-1,5,3-дитиазепанов и их фунгицидные свойства // Журнал прикладной химии. 2013. Т. 86. № 10. С. 1547–1551.
17. Пат. 2541791. Рос. Федерация. 201310965904, заявл. 04.03.2013; опубл. 20.02.2015. Бюл. № 5. 7 с.
18. Пат. 2547267. Рос. Федерация. 201310852704, заявл. 26.02.2013; опубл. 10.04.2015. Бюл. № 10. 8 с.
19. Рахимова Е.Б., Исмагилов Р.А., Ибрагимов А.Г. Каталитический синтез и фунгицидные свойства бис-1,5,3-дитиазепанов и краун-подобных

макрогетероциклов // Журнал общей химии. 2019. Т. 89. № 8. С. 1201–1205.

20. Рахимова Е.Б., Озден И.В., Мещерякова Е.С., Халилов Л.М., Ибрагимов А.Г. Синтез бис-1,5,3-дитиазепанов на основе ароматических диаминов // Журнал органической химии. 2015. Т. 51. № 12. С. 1821–1825.

21. Рахимова Е.Б., Озден И.В., Ибрагимов А.Г. Каталитический синтез *N*-арилзамещенных 1,5,3-дитиазоканов // Журнал органической химии. 2020. Т. 56. № 3. С. 475–478.

22. Рахимова Е.Б., Исмагилов Р.А., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Однореакторный каталитический метод синтеза краун-подобных макрогетероциклов // Журнал органической химии. 2017. Т. 53. № 10. С. 1549–1553.

23. Рахимова Е.Б., Озден И.В., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Эффективный метод синтеза *N*-замещенных 1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азадицикло-тридеканов // Журнал органической химии. 2016. Т. 52. № 4. С. 571–572.

24. Рахимова Е.Б., Ибрагимов А.Г. Каталитический синтез макрогетеро(*S,N*)циклов на основе изомерных аминотиофенолов // Журнал органической химии. 2022. Т. 58. № 3. С. 326–330.

25. Rakhimova E.B., Ismagilov R.A., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. An efficient catalytic method for the synthesis of 2,7-dialkyl-2,3a,5a,7,8a,10a-hexaazaperhydropyrenes // Tetrahedron Letters. 2014. V. 55. Is. 46. P. 6367–6369.

26. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Zainullin R.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. New catalytic method for the synthesis of 2,7-dicycloalkyl-hexaazaperhydropyrenes // Journal of Chemistry. 2016. Article ID 8406172.

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

28. Рахимова Е.Б., Кирсанов В.Ю., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Эффективный каталитический синтез 2,7-бис-арил(гетарил)замещенных 4,9-диметил-2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапергидропиренов // Журнал Органической Химии. 2018. Т. 54. № 7. С. 1078–1082.

29. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Kuzmina U.Sh., Vakhitova Yu.V. One-pot multi-component synthesis and cytotoxic activity of terpenoid dimers containing azapolycyclic spacers // Mendeleev Communications. 2023. V. 33. P. 64–66.

30. Рахимова Е.Б., Кирсанов В.Ю. Синтез новых полициклических аддуктов на основе тетрааза-декалина // Журнал Органической химии. 2023. Т. 59. № 11. С. 1492–1496.

31. Пат. 2794743. Рос. Федерация. 2023101886, заявл. 29.01.2023; опубл. 24.04.2023. Бюл. № 12. 9 с.

32. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. First synthesis of 2,9-bis-substituted *cis*-2,3a,7b,9,10a,14b-hexaazaperhydro dibenzotetracenes // Synlett. 2018. V. 29. P. 1861–1866.

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

34. 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 Advances. 2020. V. 10. P. 21039–21048.

35. Пат. 2792567. Рос. Федерация. 2022130331, заявл. 23.11.2022; опубл. 22.03.2023. Бюл. № 9. 10 с.

36. Пат. 2794745. Рос. Федерация. 2023101959, заявл. 30.01.2023; опубл. 24.04.2023. Бюл. № 12. 9 с.

37. 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 Communications. 2023. V. 33. P. 112–114.

38. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Ibragimov A.G. One-Pot Synthesis of 2,9-Bis(halophenyl)-Substituted Perhydrohexaazadibenzotetracenes // Russian Journal of Organic Chemistry. 2022. V. 58. № 3. P. 322–326.

39. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu. Synthesis of new polycyclic adducts based on perhydrotetraazatetracene // Russian Chemical Bulletin. 2024. V. 73. № 8. P. 2303–2308.

40. Рахимова Е.Б., Кирсанов В.Ю., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Гексагидрогексаазагепталенобис[1,10-а]-феналены – новый тип азаполициклов // Журнал органической химии. 2019. Т. 55. № 8. С. 1188–1192.

41. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G. *N*-Substituted Tetrahydropentaazadibenzocycloheptafluorenes – A New Type of Condensed Polyazapolycyclic System // New Journal of Chemistry. 2021. V. 45. P. 1240–1246.

42. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Meshcheryakova E.S., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Synthesis and cytotoxic activity of new annulated furazan derivatives // Mendeleev Communications. 2021. V. 31. № 3. P. 362–364.

43. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Dzhemilev U.M. The first example of catalytic synthesis of difurazanohexahydrohexaazapyrenes and *in vitro* study

of their antitumor activity // ACS Medical Chemistry Letters. 2019. V. 10. P. 378–382.

44. Пат. 2785543. Рос. Федерация. 2021123116, заявл. 30.07.2021; опубл. 08.12.2022. Бюл. № 34. 11 с.

45. Ахметова В.Р., Хайруллина Р.Р. Катализ органических реакций в разработках уфимского химика А.Г. Ибрагимова // Известия Уфимского научного центра РАН. 2022. № 4. С. 113–120.

**CATALYTIC HETEROCYCLIZATION REACTIONS
IN THE SYNTHESIS OF *N*-SUBSTITUTED DITHIAZACYCLANES,
CROWN-LIKE MACROCYCLES AND POLYAZAPOLYCYCLES**

© **E.B. Rakhimova, V.Yu. Kirsanov**

Institute Petrochemistry and Catalysis – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences,
141, prospect Oktyabrya, 450075, Ufa, Russian Federation

Saturated *O,S,N*-containing hetero(poly)cycles are of particular interest among a wide variety of heterocyclic compounds due to their pronounced biological activity and prospects for practical application. These compounds demonstrate high potential in the development of drugs with anti-inflammatory, antibacterial, antifungal and cytotoxic properties. Modern methods of catalytic synthesis open up new possibilities for single-reactor design of functionally substituted hetero(poly)cycles under mild conditions. Catalytic heterocyclization is a powerful tool for the targeted synthesis of complex organic structures with a given molecular architecture, allows the use of available starting reagents, and ensures the selectivity of reactions and a high yield of target products. This review systematizes the results of research in the field of catalytic synthesis of *N*-substituted dithiazacyclanes, crown-like macrocycles and polyazapolycycles. These works were initiated in 2009 by Askhat Gabdrakhmanovich Ibragimov, Doctor of Chemical Sciences, Professor. Within the framework of fundamental research conducted in the Laboratory of Heteroatomic Compounds of the Institute of Petrochemistry and Catalysis under the leadership of A.G. Ibragimov, new methods for the synthesis of heteroatom-containing compounds were developed, as well as potential areas of their application were studied. Special attention was paid to the use of salts of *d*- and *f*-elements as catalysts, which made it possible to significantly expand the range of synthesized hetero(poly)cycles. One of the key achievements was the development of a method for the catalytic heterocyclization of azabicyclanes with cycloaminomethylating reagents. This approach ensures the transformation of one heterocyclic fragment into another by including structural elements of cycloaminomethylating reagents, which makes it possible to obtain complex molecular ensembles in one preparative stage. The proposed catalytic methods are universal and can be applied to the synthesis of hetero(poly)cycles with different functional groups. This work makes a significant contribution to the development of methods for the directed synthesis of complex heterocyclic compounds and opens up new prospects for their study in practice.

Keywords: catalysis, heterocyclization, dithiazacyclanes, crown-like macrocycles, polyazapolycycles, biological activity.