

УДК 547.87

DOI: 10.31040/2222-8349-2026-0-3-47-52

СИНТЕЗ 2,9-ДИ(ГАЛОГЕНФЕНИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ ПОЛИАЗАПОЛИЦИКЛОВ ПЕРГИДРОТЕТРАЦЕНОВОГО РЯДА

© В.Ю. Кирсанов, Ю.С. Блохина, Е.Б. Рахимова

Среди большого разнообразия гетероциклических соединений особое место занимают насыщенные *N*-содержащие полициклы, что во многом связано с их перспективой практического применения. Широкие возможности в синтезе функционально замещенных азаполициклов открывают методы катализа. Реакции каталитической гетероциклизации позволяют в мягких условиях селективно конструировать сложные органические соединения и представляют собой мощный инструмент для направленного синтеза гетерополициклов заданной молекулярной структуры, исходя из простых и доступных исходных реагентов. Одним из эффективных «строительных блоков» является *транс*-1,2-диаминоциклогексан. 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-диаминоциклогексанный фрагмент, обладают противоопухолевой активностью и антипролиферативным действием, представляют интерес в качестве *N*-содержащих хиральных лигандов, бифункциональных органокатализаторов, а также катализаторов для энантиоселективных трансформаций. На основе *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена, полученного из *транс*-1,2-диаминоциклогексана и глиоксала, могут быть синтезированы гексаазапергидродибензотетрацены с широким спектром функциональных заместителей. В данной работе нами предложен одnoreакторный метод синтеза 2,9-ди(галогенфенил)замещенных (3*bR**, 7*aR**, 10*bR**, 14*aR**-*цис*-14*c*, 14*d*)-октадекагидро-1*H*, 8*H*-2, 3*a*, 7*b*, 9, 10*a*, 14*b*-гексаазадibenzo[*fg,op*]тетраценов реакцией мультикомпонентной конденсации *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена с *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамин и галогенанилинами в присутствии катализатора шестиводного хлорида Ni(II). Структуры синтезированных пергидрогексаазадibenзотетраценов установлены на основании данных ЯМР с привлечением 2D-методик (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) и подтверждены регистрацией молекулярных пиков в масс-спектрах высокого разрешения (HRMS) с использованием масс-анализатора (TOF) с ионизацией электрораспылением (ESI). Разработанный подход позволил получить пергидротетрацены с *R**, *R**, *R**, *R**-относительной конфигурацией хиральных центров при углеродных атомах C^{3b}, C^{7a}, C^{10b}, C^{14a} и с *цис*-сочленением пиперазиновых колец по связи C^{14c}–C^{14d}.

Ключевые слова: катализ, гетероциклизация, тетраметилметандиамин, галогенанилины, тетраазапергидротетрацен, полиазаполициклы.

Транс-1,2-диаминоциклогексан (1,2-ДАЦГ) [1] представляет собой чрезвычайно удобный и эффективный строительный блок в синтезе различных классов гетероциклических соединений с широким спектром применения. Например, 1,2-ДАЦГ используют в синтезе пергидрохиноксалиновых производных [2, 3], которые обладают антидиабетическим действием и антипролиферативной активностью, сравнимой с цисплатином. Конденсация 1,2-ДАЦГ с форм-

альдегидом и аммиаком позволяет получить полициклические аминали [4], представляющие интерес в качестве катализаторов асимметрического синтеза. Циклоконденсация 1,2-ДАЦГ с терефталевыми и изофталевыми альдегидами приводит к высокосимметричным полииминовым макроциклам – трианглиминам [5, 6], каликсаленам [7–9] или резорцинсаленам [10], которые перспективны как катализаторы, молекулярные блоки для супрамолекулярных струк-

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

БЛОХИНА Юлия Сергеевна, Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
e-mail: juli.blok02@gmail.com

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

тур, материалы для секвестрации ионов металлов. 1,2-ДАЦГ находит применение в синтезе гетероциклических соединений [11] с антипролиферативной активностью *in vitro* против линий раковых клеток человека MCF-7, HCT-116 и A375. В связи с вышеизложенным, задача данной работы заключалась в синтезе *N,N'*-дизамещенных полициклических аддуктов на основе рацемического 1,2-ДАЦГ для расширения библиотеки потенциально биологически активных полиазаполициклов пергидротетраценового ряда.

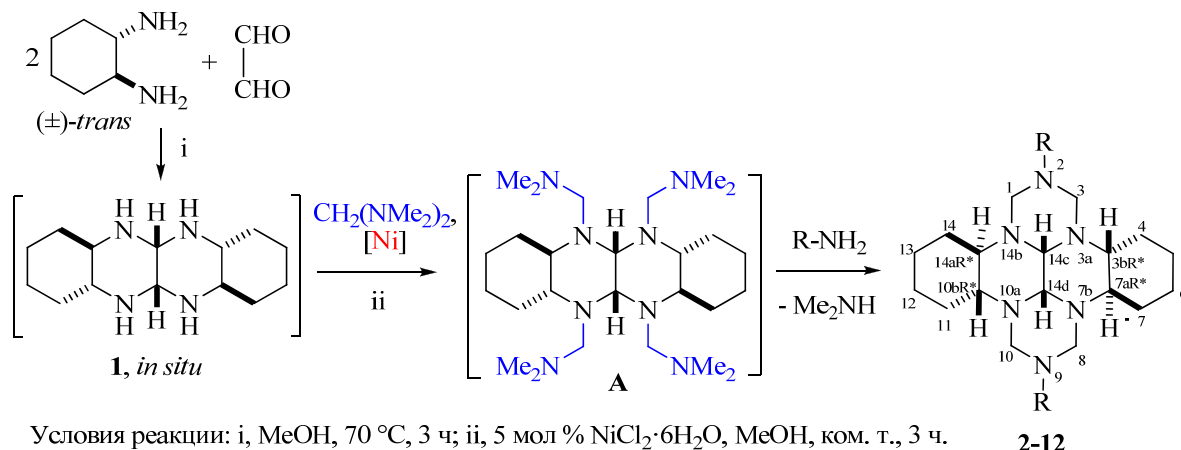
Как правило [12–15], синтез дизамещенных пергидротетраценов может быть осуществлен трехкомпонентной конденсацией *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена, полученного *in situ* из 1,2-ДАЦГ и глиоксаля, с формальдегидом и первичными аминами различной природы в присутствии солей редкоземельных элементов. В литературе [16] описана способность тетраметилметандиамина образовывать новые C–N связи в каталитическом синтезе гетероциклических соединений. Поэтому мы изучили возможность использования *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамина в синтезе дигалогенфенилзамещенных пергидрогексаазадибензотетраценов, предположив, что взятый в реакцию тетраметилметандиамин будет выполнять роль метилирующего реагента по аналогии с формальдегидом.

Предварительными экспериментами установлено, что в отсутствие катализатора реакция *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена (1) с *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамином и *о*-хлоранилином, взятых в мольном соотношении 1:4:2 соответственно в условиях (MeOH, 20°C, 3 ч) приводит к селективному образованию (3bR*,7aR*,10bR*,14aR*-*цис*-14с,14d)-2,9-*бис*(2-хлорфенил)октадекагидро-1*H*,8*H*-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазадибензо[fg,op]тетрацена (2) с выходом не более 10%. Для повышения выхода целевого полиазаполицикла 2 мультикомпонентную конденсацию осуществили под действием катализатора на основе никеля, использованного нами ранее в подобных реакциях гетероциклизации [17]. На примере модельной реакции *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена (1) с *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамином и *о*-хлоранилином мы установили, что при использовании 5 мол. % катализатора NiCl₂·6H₂O выход продукта 2 достигает 46% (схема). Повышение концентрации катализатора NiCl₂·6H₂O до 10 мол. % не приводило к существенному уве-

личению выхода целевого полицикла. Выбор MeOH в качестве реакционной среды обусловлен хорошей растворимостью в нем исходных реагентов. Аналогичный результат мы получили при замене *о*-хлорфенильного остатка у атома азота в исходном галогенанилине на *м*- и *п*-хлорфенильные заместители, при этом выход (3bR*,7aR*,10bR*,14aR*)-пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазадибензотетраценов 3 и 4 составил 38 и 55% соответственно.

С целью расширения круга соединений, способных вступать в мультикомпонентную реакцию конденсации, мы изучили возможность синтеза дибром(фтор, йод)фенилзамещенных пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазадибензотетраценов. В оптимальных условиях (5 мол. % NiCl₂·6H₂O, 20°C, 3 ч, MeOH) *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацен (1) взаимодействует с *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамином и изомерными галогенанилинами (*о*-BrC₆H₄NH₂, *м*-BrC₆H₄NH₂, *п*-BrC₆H₄NH₂, *о*-FC₆H₄NH₂, *м*-FC₆H₄NH₂, *п*-FC₆H₄NH₂, *о*-IC₆H₄NH₂, *п*-IC₆H₄NH₂) с селективным образованием (3bR*,7aR*,10bR*,14aR*-*цис*-14с,14d)-2,9-*бис*(галогенфенил)октадекагидро-1*H*,8*H*-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазадибензо[fg,op]тетраценов (5–12) с выходами 32–58% (схема). Следует отметить, что *п*-галогенанилины (*п*-ClC₆H₄NH₂, *п*-BrC₆H₄NH₂, *п*-FC₆H₄NH₂, *п*-IC₆H₄NH₂) являются наиболее эффективными аминсубстратами в условиях мультикомпонентной реакции конденсации с тетраметилметандиамином и позволяют получать пергидрогексаазадибензотетрацены с большими выходами.

Вероятно, конденсация *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена с тетраметилметандиамином включает стадию образования промежуточного тетракис(диметиламинометил)производного А. Согласно принципу жестких и мягких кислот и оснований [18, 19] 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 атома азота интермедиата А с ионом центрального атома катализатора, нуклеофильное присоединение первичного амина к образующемуся карбокатиону и последующую гетероциклизацию, приводящую к пергидрогексаазадибензотетраценам.



2, R = 2-хлорфенил (46%); 3, R = 3-хлорфенил (38%); 4, R = 4-хлорфенил (55%);
 5, R = 2-бромфенил (49%); 6, R = 3-бромфенил (32%); 7, R = 4-бромфенил (58%);
 8, R = 2-фторфенил (42%); 9, R = 3-фторфенил (36%); 10, R = 4-фторфенил (52%);
 11, R = 2-йодфенил (40%); 12, R = 4-йодфенил (56%).

В спектрах ЯМР ¹H 2,9-ди(галогенфенил)замещенных пергидрогексаазадибензотетраценов **2–12** наблюдается спектральная картина, характерная для стереохимических особенностей пергидрогексаазадибензотетраценов с R*,R*,R*,R*-относительной конфигурацией хиральных центров при углеродных атомах C^{3b}, C^{7a}, C^{10b}, C^{14a} и с *цис*-сочленением пиперазиновых колец по связи C^{14c}-C^{14d} [12–14]. Характеристическими являются дублетные сигналы спиновой системы АВ с геминальными константами спин-спинового взаимодействия, равными ²J = 8 и 12 Гц, относящиеся к метиленовым протонам углеродных атомов в положениях Н^{1,8} и Н^{3,10} соответственно. В спектрах ЯМР ¹³C девять каркасных сигналов резонируют попарно, поскольку соединения **2–12** представляют собой centrosymmetrical структуры. За счет пространственного экранирования сигналы углеродных атомов C^{3,10} и C^{4,11} в спектрах ЯМР ¹³C наблюдаются в более сильном поле. Для менее пространственно экранированных атомов углерода C^{1,8} и C^{7,14} характерны слабополярные сдвиги сигналов. Так же в более сильном поле наблюдаются сигналы углеродных атомов C^{3b,10b} по сравнению с углеродными сигналами C^{7a,14a}.

Таким образом, катализируемая NiCl₂·6H₂O одnoreакторная конденсация *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена с *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамином и галогенанилинами позволяет синтезировать 2,9-ди(галогенфенил)замещенные (3bR*,7aR*,10bR*,14aR*)-пергидро-

2,3a,7b,9,10a,14b-гексаазадибензотетрацены с умеренными выходами.

Экспериментальная часть. Одномерные спектры ЯМР ¹H и ¹³C, а также двумерные гомо- (COSY) и гетероядерные (HSQC, HMBC) спектры регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 500» (500.17 МГц для ядер ¹H, 125.78 МГц для ядер ¹³C) в CDCl₃ по стандартным методикам фирмы Bruker, внутренний стандарт TMC. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) записаны на приборе «MaXis impact» (Bruker) с использованием масс-анализатора (TOF) с ионизацией электрораспылением (ESI). Температуры плавления определяли на приборе РНМК 80/2617. Использованные в работе реактивы приобретены в компаниях Sigma-Aldrich и Acros Organics.

Мультикомпонентная конденсация *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена с *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамином и галогенанилинами (*общая методика*). В круглодонную колбу, установленную на магнитной мешалке, помещали (±)-*транс*-циклогексан-1,2-диамин (0.23 г, 2.00 ммоль) в 5 мл MeOH и 40%-ный водный раствор глиоксаля (0.14 г, 1.00 ммоль) в 5 мл MeOH. Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч и охлаждали. Затем к *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацену (**1**), полученному *in situ*, добавляли *N,N,N',N'*-тетраметилметандиамин (0.41 г, 4.00 ммоль) в 5 мл MeOH и 0.012 г (0.05 ммоль) NiCl₂·6H₂O. Смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре

(~20°C) и добавляли соответствующий галогенанилин (2.00 ммоль) в 5 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 ч и концентрировали. Образовавшиеся осадки отфильтровывали, дважды промывали метанолом (2×10 мл) и получили индивидуальные соединения **2–12** в виде порошкообразных веществ.

(3bR*,7aR*,10bR*,14aR*-*цис*-14c,14d)-2,9-Бис(2-хлорфенил)октадекагидро-1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазадибензо[*fg,op*]тетрацен (2). Выход 46%, т.пл. 310–312°C. Спектральные характеристики идентичны описанным нами ранее в работе [13].

(3bR*,7aR*,10bR*,14aR*-*цис*-14c,14d)-2,9-Бис(3-хлорфенил)октадекагидро-1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазадибензо[*fg,op*]тетрацен (3). Выход 38%, т.пл. 312–314°C. Спектральные характеристики идентичны описанным нами ранее в работе [13].

(3bR*,7aR*,10bR*,14aR*-*цис*-14c,14d)-2,9-Бис(4-хлорфенил)октадекагидро-1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазадибензо[*fg,op*]тетрацен (4). Выход 55%, т.пл. 316–318°C. Спектральные характеристики идентичны описанным нами ранее в работе [13].

(3bR*,7aR*,10bR*,14aR*-*цис*-14c,14d)-2,9-Бис(2-бромфенил)октадекагидро-1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазадибензо[*fg,op*]тетрацен (5). Выход 49%, т.пл. 302–304°C. Спектральные характеристики идентичны описанным нами ранее в работе [13].

(3bR*,7aR*,10bR*,14aR*-*цис*-14c,14d)-2,9-Бис(3-бромфенил)октадекагидро-1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазадибензо[*fg,op*]тетрацен (6). Выход 32%, т.пл. 306–308°C. Спектральные характеристики идентичны описанным нами ранее в работе [13].

(3bR*,7aR*,10bR*,14aR*-*цис*-14c,14d)-2,9-Бис(4-бромфенил)октадекагидро-1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазадибензо[*fg,op*]тетрацен (7). Выход 58%, т.пл. 298–299°C. Спектральные характеристики идентичны описанным нами ранее в работе [13].

(3bR*,7aR*,10bR*,14aR*-*цис*-14c,14d)-2,9-Бис(2-фторфенил)октадекагидро-1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазадибензо[*fg,op*]тетрацен (8). Выход 42%, т.пл. 290–292°C. Спектральные характеристики идентичны описанным нами ранее в работе [13].

(3bR*,7aR*,10bR*,14aR*-*цис*-14c,14d)-2,9-Бис(3-фторфенил)октадекагидро-1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазадибензо[*fg,op*]тетрацен (9).

Выход 36%, т.пл. 308–310°C. Спектральные характеристики идентичны описанным нами ранее в работе [13].

(3bR*,7aR*,10bR*,14aR*-*цис*-14c,14d)-2,9-Бис(4-фторфенил)октадекагидро-1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазадибензо[*fg,op*]тетрацен (10). Выход 52%, т.пл. 292–294°C. Спектральные характеристики идентичны описанным нами ранее в работе [13].

(3bR*,7aR*,10bR*,14aR*-*цис*-14c,14d)-2,9-Бис(2-йодфенил)октадекагидро-1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазадибензо[*fg,op*]тетрацен (11). Выход 40%, т.пл. 251–253 °C, *R*_f 0.62 (MeOH). Спектр ЯМР ¹H (500.17 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.85 уш.с (4H, CH₂, H_a-4,7,11,14), 1.10–1.35 м (4H, CH₂, H_a-5,6,12,13), 1.50–1.85 м (6H, CH₂, H_b-4,5,7,11,12,14; 2H, CH, H-7*a*,14*a*), 2.03 уш.с (2H, CH₂, H_b-6,13), 3.24–3.62 м (2H, CH₂, H_a-1,8; 4H, CH, H-3*b*,10*b*, H-14*c*,14*d*), 4.00 уш. с (2H, CH₂, H_a-3,10), 4.70 уш. с (4H, CH₂, H_b-1,3,8,10); 6.77 уш.с (2H, CH, H-6',6''), 7.31 уш.с (2H, CH, H-5',5''); 7.66 уш.с (2H, CH, H-4',4''); 7.81 уш.с (2H, CH, H-3',3''). Спектр ЯМР ¹³C (125.78 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 24.4 (C-4,5,11,12), 27.4 (C-6,13), 27.9 (C-7,14), 55.7 (C-3*b*,10*b*), 63.2 (C-7*a*,14*a*), 66.4 (C-3,10), 72.4 (C-1,8), 77.7 (C-14*c*,14*d*), 96.1 (C-2',2''), 122.2 (C-4',4''), 124.9 (C-6',6''), 129.1 (C-5',5''), 139.8 (C-3',3''), 142.1 (C-1',1''). Масс-спектр: найдено *m/z* 737.1317 [M + H]⁺, вычислено для C₃₀H₃₉I₂N₆⁺ 737.1326.

(3bR*,7aR*,10bR*,14aR*-*цис*-14c,14d)-2,9-Бис(4-йодфенил)октадекагидро-1*H*,8*H*-2,3*a*,7*b*,9,10*a*,14*b*-гексаазадибензо[*fg,op*]тетрацен (12). Выход 56%, т.пл. 256–258°C, *R*_f 0.65 (MeOH). Спектр ЯМР ¹H (500.17 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 0.80–0.95 м (4H, CH₂, H_a-4,7,11,14), 1.15–1.30 м (4H, CH₂, H_a-5,6,12,13), 1.60 уш. с (2H, CH₂, H_b-4,11), 1.72 д (2H, CH₂, H_b-5,12; J_{ba} = 11 Гц), 1.80 уш. с (2H, CH, H-7*a*,14*a*), 1.89 уш. с (2H, CH₂, H_b-7,14), 2.08 уш. с (2H, CH₂, H_b-6,13), 3.08 уш. с (2H, CH, H-3*b*,10*b*), 3.27 д (2H, CH₂, H_a-1,8; ²J_{ab} = 10.5 Гц), 3.51 уш.с (2H, CH, H-14*c*,14*d*), 3.93 д (2H, CH₂, H_a-3,10; ²J_{ab} = 13 Гц), 4.82–4.88 м (4H, CH₂, H_b-1,3,8,10), 6.79 д (4H, CH, H-2',2'',6',6''); ³J = 7 Гц), 7.51 д (4H, CH, H-3',3'',5',5''); ³J = 7.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125.78 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 24.2 (C-4,11), 24.5 (C-5,12), 27.1 (C-6,13), 28.5 (C-7,14), 55.1 (C-3*b*,10*b*), 63.5 (C-7*a*,14*a*), 66.2 (C-3,10), 69.3 (C-1,8), 77.9 (C-14*c*,14*d*), 82.1 (C-4',4''), 119.4 (C-2',2'',6',6''), 137.8 (C-3',3'',5',5''), 149.4 (C-1',1''). Масс-спектр: найдено *m/z* 737.1321 [M + H]⁺, вычислено для C₃₀H₃₉I₂N₆⁺ 737.1326.

Работа выполнена в рамках проектной части Государственного задания [FMRS-2025-0037 (2025–2027), FMRS-2025-0041 (2025–2027)]. Структурные исследования соединений проведены в Центре коллективного пользования «Агидель» при ИНК УФИЦ РАН.

Литература

1. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu. The synthesis of bi(poly)- and macrocyclic derivatives of trans-diaminocyclohexane (microreview) // Chem. Heterocycl. Compd. 2023. V. 59. Is. 9/10. P. 634–636.
2. Kocakaya S.Ö., Karakaplan M., Scopelliti R. Synthesis and crystal structure of a chiral lactam and three amino alcohols as potential protein tyrosine phosphatases 1B inhibitors // Tetrahedron Asymmetry. 2017. V. 28. P. 1342–1349.
3. Iwanejko J., Wojaczyńska E., Trynda J., Maciejewska M., Wietrzyk J., Kochel A., Wojaczynski J. New chiral Mannich adducts of di-*tert*-butylphenols and a bicyclic imine – Synthesis and antiproliferative activity // Tetrahedron. 2017. V. 73. P. 2276–2282.
4. Rivera A., Quiroga D., Jimenez-Cruz L., Fejfarova K., Dušek M. New cyclic amins derived from *rac-trans*-1,2-diaminocyclohexane: synthesis and crystal structure of racemic 1,8,10,12-tetraazatetracyclo[8.3.1.1.^{8,12}0^{2,7}] pentadecane and a route to its enantiomerically pure (*R,R*) and (*S,S*) isomers // Tetrahedron Lett. 2012. V. 53. P. 345–348.
5. Gajewy J., Szymkowiak J., Kwit M. Fine tuning of molecular and supramolecular properties of simple trianglimines—the role of the functional group // RSC Adv. 2016. V. 6. P. 53358–53369.
6. Prusinowska N., Bardzinski M., Janiak A., Skowronek P., Kwit M. Sterically Crowded Trianglimines—Synthesis, Structure, Solid-State Self-Assembly, and Unexpected Chiroptical Properties // Chem.–Asian J. 2018. V. 13. P. 2691–2399.
7. Janiak A., Petryk M., Barbour L.J., Kwit M. Readily prepared inclusion forming chiral calixsalens // Org. Biomol. Chem. 2016. V. 14. P. 669–673.
8. Janiak A., Kwit M., Barbour L.J. An unexpected relationship between solvent inclusion and gas sorption properties of chiral calixsalen solids // Supramol. Chem. 2018. V. 30. P. 479–487.
9. Janiak A., Gajewy J., Szymkowiak J., Gierczyk B., Kwit M. Specific Noncovalent Association of Truncated *exo*-Functionalized Triangular Homochiral Isotrianglimines through Head-to-Head, Tail-to-Tail, and Honeycomb Supramolecular Motifs // J. Org. Chem. 2022. V. 87. P. 2356–2366.
10. Szymkowiak J., Warżajtis B., Rychlewska U., Kwit M. One-step Access to Resorcinsalens-Solvent-Dependent Synthesis, Tautomerism, Self-sorting and Supramolecular Architectures of Chiral Polyimine Analogues of Resorcinarene // Chem.–Eur. J. 2018. V. 24. P. 6041–6046.
11. Morales F., Ramirez A., Morata-Tarifa C., Navarro S.A., Marchal J.A., Campos J.M., Conejo-Garcia A. Antitumoral activity of 1,2-diaminocyclohexane derivatives in breast, colon and skin human cancer cells // Future Med. Chem. 2017. V. 9. P. 293–302.
12. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Mescheryakova 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.
13. 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.
14. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu. Synthesis of new polycyclic adducts based on perhydrotetraazatetracene // Russian Chemical Bulletin. 2024. V. 73. № 8. P. 2303–2308.
15. Ахмадиев Н.С., Ахметова В.Р. Инструментарий эффективных реагентов в химии гетероатомсодержащих соединений // Известия Уфимского научного центра РАН. 2025. № 2. С. 44–51. [Ahmadiev N.S., Ahmetova V.R. Instrumentarij effektivnyh reagentov v himii geteroatomsoderzhashchih soedinenij // Izvestiya Ufimskogo nauchnogo centra RAN. 2025. № 2. S. 44–51].
16. Rakhimova E.B. Methods of synthesis of *N*-substituted 1,5,3-dithiazepanes (microreview) // Chem. Heterocycl. Compd. 2022. V. 58. P. 304–306.
17. 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.
18. Pearson R.G. Hard and soft acids and bases, HSAB, part II // J. Chem. Educ. 1968. V. 45. P. 643.
19. Qiu R., Chen Y., Yin S.-F., Xu X., Au C.-T. A mini-review on air-stable organometallic Lewis acids: synthesis, characterization, and catalytic application in organic synthesis // RSC Adv. 2012. V. 2. P. 10774–10793.

SYNTHESIS OF 2,9-DI(HALOPHENYL)SUBSTITUTED POLYAZAPOLYCYCLES OF THE PERHYDROTETRACENE SERIES

© V.Yu. Kirsanov, Yu.S. Blokhina, E.B. Rakhimova

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 *N*-containing polycycles occupy a special place among the wide variety of heterocyclic compounds, which is largely due to their prospects for practical application. Catalysis methods open up wide possibilities in the synthesis of functionally substituted azapolycycles. Catalytic heterocyclization reactions make it possible to selectively design complex organic compounds under mild conditions and represent a powerful tool for the targeted synthesis of heteropolycycles of a given molecular structure based on simple and affordable starting reagents. One of the effective "building blocks" is *trans*-1,2-diaminocyclohexane. The world literature presents approaches to the synthesis of both *N,N'*-disubstituted derivatives of *trans*-1,2-diaminocyclohexane and its cyclic adducts, including poly- and macroheterocycles. Compounds containing a *trans*-1,2-diaminocyclohexane fragment in their structure have antitumor activity and antiproliferative effects, and are of interest as *N*-containing chiral ligands, bifunctional organocatalysts, and catalysts for enantioselective transformations. Based on *trans*-1,6,7,12-tetraazaperhydrotetracene obtained from *trans*-1,2-diaminocyclohexane and glyoxal, hexaazaperhydropyridotetracenes with a wide range of functional substituents can be synthesized. In this work, we have proposed a single-reactor method for the synthesis of 2,9-di(halophenyl)substituted (3b*R**, 7a*R**, 10b*R**, 14a*R**-*cis*-14c, 14d)-octadecahydro-1*H*, 8*H*-2, 3a, 7b, 9, 10a, 14b-hexaazadibenzo[*fg, op*]tetracenes by the reaction of multicomponent condensation of *trans*-1,6,7,12-tetraazaperhydrotetracene with *N,N,N',N'*-tetramethylmethanedi-amine and halogenanilines in the presence of a Ni(II) hexahydrate chloride catalyst. The structures of the synthesized perhydro hexaazadibenzo-tetracenes were established based on NMR data using 2D techniques (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) and confirmed by registration of molecular peaks in high-resolution mass spectra (HRMS) using a mass analyzer (TOF) with electrospray ionization (ESI). The developed approach made it possible to obtain perhydrotetracenes with *R**, *R**, *R**, *R**-relative configuration of chiral centers at carbon atoms C^{3b}, C^{7a}, C^{10b}, C^{14a} and with *cis*-junction of piperazine rings at the C^{14c}–C^{14d} bond.

Keywords: catalysis, heterocyclization, tetramethylmethanedi-amine, haloanilines, tetraazaperhydrotetracene, polyazapolycycles.