

На правах рукописи



КИРСАНОВ ВИКТОР ЮРЬЕВИЧ

**СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА
НОВЫХ АННЕЛИРОВАННЫХ ПОЛИАЗАПОЛИЦИКЛОВ
ПЕРГИДРОПИРЕНОВОГО И ПЕРГИДРОТЕТРАЦЕНОВОГО РЯДА**

02.00.03 – Органическая химия

02.00.16 – Медицинская химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Уфа-2021

Работа выполнена в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИНК УФИЦ РАН) (в лаборатории гетероатомных соединений и лаборатории молекулярного дизайна и биологического скрининга веществ-кандидатов для фарминдустрии)

Научный руководитель: **Рахимова Елена Борисовна**
кандидат химических наук, старший научный сотрудник
лаборатории гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН

Научный консультант: **Джемилева Лиля Усеиновна**
доктор медицинских наук, доцент, заведующая
лабораторией молекулярного дизайна и биологического
скрининга веществ-кандидатов для фарминдустрии ИНК
УФИЦ РАН

Официальные оппоненты: **Доценко Виктор Викторович**
доктор химических наук, профессор кафедры
органической химии и технологий Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Кубанский
государственный университет»

Кузнецов Николай Юрьевич
доктор химических наук, старший научный сотрудник
лаборатории стереохимии металлоорганических
соединений Федерального государственного бюджетного
учреждения науки «Институт элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии
наук»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки «Новосибирский институт органической химии им.
Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской
академии наук», г. Новосибирск

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 года в _____ час. на заседании
диссертационного совета Д 002.102.02 при ИФАВ РАН по адресу: 142432, Московская область,
г. Черноголовка, Северный проезд, 1.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке ИФАВ РАН и
на сайте ИФАВ РАН (www.ipas.ac.ru).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 года

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 002.102.02



к.х.н. С.В. Афанасьева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. За последние два десятилетия достигнуты значительные успехи в синтезе конденсированных *N*-содержащих полициклических систем, интерес к которым обусловлен возможностью их практического применения в качестве соединений-кандидатов для разработки препаратов с анальгетическими, антимикробными и противоопухолевыми свойствами. В связи с этим, изучение закономерностей образования новых, оригинальных полициклических систем и направленная модификация полигетероциклов, является актуальной задачей органической химии, решение которой значительно расширит синтетический потенциал данного класса соединений. Одновременно, несомненный интерес представляет возможность включения в полициклический каркас фармакозначимых соединений и природных метаболитов с выраженной биологической активностью с целью синтеза новых классов гибридных молекул, представляющих интерес в качестве перспективных прекурсоров для создания современных лекарственных препаратов с целью лечения социально значимых заболеваний.

К моменту начала наших исследований в мировой литературе практически отсутствовали сведения, касающиеся реакций каталитической гетероциклизации тетразаби(тетра)цикланов с циклоаминометилирующими реагентами в синтезе аннелированных полиазаполицикланов. В связи с вышеизложенным, в рамках данной диссертационной работы нами была запланирована важная и актуальная программа исследований по разработке общих методов синтеза аннелированных полиазаполициклов, в том числе функционально замещенных, что приведет, как мы предположили, к созданию потенциальных лекарственных средств нового поколения.

Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ИНК УФИЦ РАН по теме «Металлокомплексный и гетерогенный катализ в конструировании макрогетероциклов 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).

Степень разработанности темы. В настоящее время синтезированы многочисленные ненасыщенные диаза-, триаза- и полиазатетрациклы с различным расположением атомов азота по периферии полициклического каркаса. Синтезу насыщенных *N*-содержащих полициклических систем уделено значительно меньше внимания. Как правило, для их конструирования используются методы, включающие в себя реакции каталитической циклоконденсации или внутримолекулярной циклизации, а также реакции восстановления азаароматических систем. К числу эффективных методов синтеза полиазаполициклических соединений следует отнести реакцию каталитической гетероциклизации азабицикланов с циклоаминометилирующими реагентами. Указанный подход предусматривает аннелирование, при котором к существующей циклической системе, выступающей в качестве исходного «строительного блока», достраивается гетероциклический фрагмент. Подобные каталитические реакции гетероциклизации обладают большим синтетическим потенциалом, предусматривают превращение одного гетероцикла в другой за счет включения в состав новой формируемой молекулы фрагмента циклоаминометилирующего реагента и позволяют получать в одну препаративную стадию укрупненные молекулярные ансамбли – основу для создания современных лекарственных препаратов.

Цель исследования. Разработка эффективных методов каталитического синтеза новых и перспективных для практического применения аннелированных полиазаполициклов, в том числе с функциональными заместителями.

Задачи исследования. В рамках диссертационной работы были определены следующие наиболее важные задачи:

– разработать эффективные каталитические методы селективного синтеза N,N' -дизамещенных гексазапергидропиренов, гексазапергидродибензотетраценов, гексагидрогексазагепталено-*бис*-феналенов и дифуразаногексазапергидропиренов;

– изучить антимикробную и противоопухолевую активность *in vitro* синтезированных N,N' -дизамещенных аннелированных полиазаполициклов.

Научная новизна. Разработаны каталитические методы направленного синтеза ранее неописанных N,N' -дизамещенных аннелированных полиазаполициклов с функциональными (алкильными, циклоалкильными, адамантильными, (гет)арильными, дитерпеновыми) заместителями.

Впервые осуществлен эффективный синтез пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексазапиренов и (3bS*,7aR*,10bR*,14aS*)- / (3bR*,7aR*,10bR*,14aR*)-пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаза-дибензотетраценов межмолекулярной гетероциклизацией N,N -*бис*(метоксиметил)- N -алкиламинов или рециклизацией 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с тетраазадекалином (тетраазапергидротетраценом) под действием катализаторов на основе солей *d*- и *f*-элементов.

Впервые предложен однореакторный метод синтеза 4,9-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексазапиренов и (3bS*,7aR*,10bR*,14aS*)- / (3bR*,7aR*,10bR*,14aR*)-пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаза-дибензотетраценов, катализируемой с помощью металлосиликатов или солей редкоземельных элементов мультикомпонентной конденсацией адамантиламинов, фармакозначимых (гет)ариламинов и аминопроизводных метилового эфира малеопимаровой кислоты (МЭМПК) с формальдегидом и тетраазадекалином (тетраазапергидротетраценом).

Впервые разработан метод синтеза гексагидрогексазагепталено-*бис*-[1,10-*ab*]феналенов и дифуразаногексагидрогексазапиренов рециклизацией 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с тетрагидробиперимидином или тетраазадифуразанодекалином в присутствии 5 мол. % $NiCl_2 \times 6H_2O$ в качестве катализатора.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате проведенных исследований разработаны эффективные методы селективного конструирования практически важных N,N' -дизамещенных аннелированных полиазаполициклов. Методом первичного противомикробного скрининга определено, что 2,7-дициклопентил-4,9-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексазапирен обладает фунгицидной активностью по отношению к грибам *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* и антибактериальной активностью по отношению к бактериям *Staphylococcus aureus*. В результате проведенных исследований обнаружена высокая противоопухолевая активность *in vitro* синтезированных гексазапергидродибензотетраценов и дифуразаногексагидрогексазапиренов, что открывает перспективы их возможного использования в качестве ключевых прекурсоров в синтезе инновационных противоопухолевых лекарственных средств.

Методология и методы исследования. Научный фундамент методологии базируется на привлечении современных подходов органического синтеза и металлокомплексного катализа. Арсенал методов исследования включает классические методы выделения и очистки соединений (экстракция, осаждение, тонкослойная и колоночная хроматография, перекристаллизация). Для решения поставленных задач использованы современные методы установления строения органических соединений (1D и 2D спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, монокристаллическая рентгеновская дифракция). Биологические испытания проводились с использованием методов проточной цитометрии и флуоресцентной микроскопии.

Положения, выносимые на защиту.

1. Рециклизация 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с 1,4,5,8-тетраазадекалином в синтезе N,N' -дизамещенных пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексазапиренов.

2. Эффективные методы синтеза пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов, содержащих метильные заместители в полициклическом каркасе.

3. Направленный синтез *N,N'*-функционально замещенных (3bS*,7aR*,10bR*,14aS*)- / (3bR*,7aR*,10bR*,14aR*)-пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазадибензо[fg,op]тетраценов с *транс*- или *цис*-сочленением колец по связи C^{14c}-C^{14d}.

4. Гетероциклизация гидрированного *бис*-перимидина в синтезе *N,N'*-дизамещенных гексагидрогексаазагепталено-*бис*-[1,10-*ab*]феналенов – нового типа азаполициклов.

5. Направленное конструирование гексагидрогексаазапиренов с *бис*-аннелированными фуразановыми фрагментами.

6. Данные скрининга противоопухолевой активности аннелированных полиазаполициклов пергидропиренового и пергидротетраценового ряда *in vitro*.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов основана на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с применением современных методов установления строения органических веществ с помощью одномерной (¹H и ¹³C), двумерной гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии MALDI TOF/TOF, а также метода рентгеноструктурного анализа. Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на XX и XXI Менделеевских съездах по общей и прикладной химии (г. Екатеринбург, 2016; г. Санкт-Петербург, 2019); I и II Всероссийских Байкальских школах-конференциях по химии (г. Иркутск, 2017; г. Иркутск, 2018); VII и VIII Молодежных конференциях ИОХ РАН (г. Москва, 2017; г. Москва, 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); III Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (г. Екатеринбург, 2019).

Личный вклад автора. Определение темы диссертационной работы, цели и задач исследования проводились автором совместно с научным руководителем. Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации. Лично автором осуществлены все химические эксперименты, выделение, очистка и подготовка соединений к физико-химическим методам анализа и биологическим испытаниям.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 25 научных трудов, из них 8 статей в журналах, включенных в список ВАК и индексируемых в системах Scopus и Web of Science, а также тезисы 12 докладов на российских и международных конференциях. Получено 5 патентов РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 141 странице машинописного текста, включает 67 схем, 15 рисунков и 3 таблицы. Состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (176 наименований).

Благодарности. Автор выражает глубокую благодарность члену-корреспонденту РАН Джемилеву У.М. за постоянную поддержку в ходе выполнения работы; д.х.н., проф. Ибрагимову А.Г. за помощь при обсуждении полученных результатов; д.х.н., проф. Халилову Л.М. за помощь в интерпретации спектров ЯМР.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность, поставлена цель и определены задачи исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, а также теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

Первая глава (литературный обзор) содержит анализ современного состояния исследований в области химии насыщенных аннелированных *N*-содержащих би-, три- и полициклических соединений.

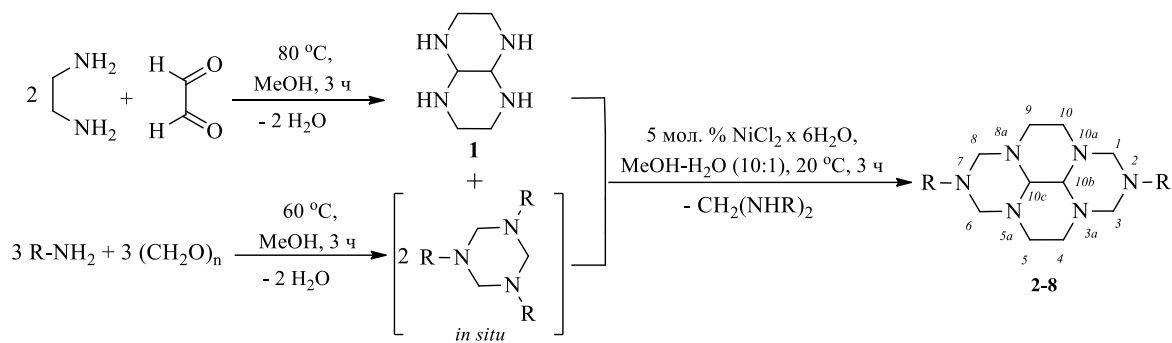
Во **второй главе** (обсуждение результатов) представлены результаты проведенных исследований по разработке методов синтеза *N,N'*-дизамещенных пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов, (3bS*,7aR*,10bR*,14aS*)- / (3bR*,7aR*,10bR*,14aR*)-пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b гексаазадибензотетраценов, гексагидрогексаазагепталено-*бис*-феналенов и дифуразаногексаазапергидропиренов.

В **третьей главе** (экспериментальная часть) приведены методики каталитической гетероциклизации тетразаби(тетра)циклов с циклоаминометилирующими реагентами и спектральные характеристики синтезированных соединений.

1. Синтез пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов каталитической рециклизацией 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинов с 1,4,5,8-тетраазадекалином

С целью разработки нового эффективного метода синтеза пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов 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 гексаазапергидропиренов обусловлен описанной в литературе реакцией рециклизации 1,3,5-триазин-2-она с 1,2-этандитиолом. Мы предположили, что взятый в реакцию 1,4,5,8-тетраазадекалин будет выполнять роль реагента, содержащего подвижные атомы водорода по аналогии с 1,2-этандитиолом. Предварительными экспериментами установили, 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-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапирена **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, на основе солей переходных металлов и редкоземельных элементов, которые, как правило, используются в реакциях гетероциклизации. Наибольшую активность в данной реакции проявили катализаторы на основе солей и комплексов переходных металлов, при этом выход 2,7-дициклопропил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапирена **2** удалось увеличить в следующем ряду катализаторов (5 мол. %): Pd[CH₃COO]₂ (41%) < PdCl₂ (44%) < CuCl₂·6H₂O (65%) < Cp₂TiCl₂ (73%) < PtCl₂ (75%) < FeCl₃·6H₂O (78%) < CoCl₂·6H₂O (82%) < NiCl₂·6H₂O (89%). При использовании в качестве катализатора солей редкоземельных элементов (Er, Sm, Yb, La, Eu) выход гексаазапергидропирена **2** не превышал 70% (схема 1).

Вероятно, испытанные катализаторы ведут себя как кислоты Льюиса, являются акцепторами пары электронов и способны принять свободные электроны оснований Льюиса с образованием соединения-аддукта. Все эксперименты проводили при комнатной температуре (20 °С) в среде MeOH-H₂O (10:1), 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-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов **2-8** с выходами 74-89%.



2: R = цикло- C_3H_5 (89%), 3: R = цикло- C_5H_9 , (78%), 4: R = цикло- C_6H_{11} (80%), 5: R = тетрагидро-2H-пиран-4-ил (74%),
6: R = цикло- C_7H_{13} (82%), 7: R = цикло- C_8H_{15} (85%), 8: R = норборнан-2-ил (77%)

Схема 1.

Вероятно, рециклизация 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинана 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 гексазапергидропиренов (схема 2). Следует отметить, что при ГХ-МС анализе продуктов реакции 1,3,5-трициклогексил-1,3,5-триазинана с 1,4,5,8-тетраазадекалином **1** был обнаружен пик осколочного иона с массой m/z 127 [$M-C_6H_{11}$], являющейся фрагментом молекулы N,N' -дициклогексилметандиамина [$CH_2(NH-цикло-C_6H_{11})_2$], образующегося в результате раскрытия 1,3,5-триазинана, что свидетельствует в пользу предлагаемого маршрута реакции.

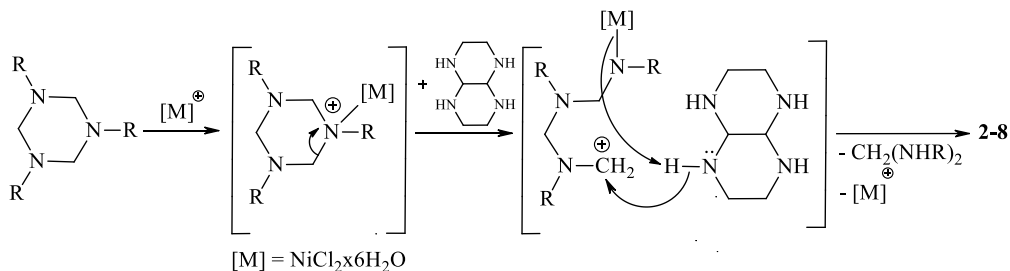


Схема 2.

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

2. Каталитические методы синтеза 4,9(10)-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексазапиренов

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

2.1. Синтез 4,9(10)-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексазапиренов межмолекулярной гетероциклизацией N,N' -бис(метоксиметил)- N -алкиламинов и рециклизацией 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинанов с 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами

Установлено, 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 °C приводит к образованию соответствующей смеси 2,7-дипропил-4,9(10)-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексазапиренов **11**, **12** в соотношении 1:1 с общим выходом не превышающим 40%. Для повышения выхода целевых гетероциклов **11** и **12** реакцию N,N' -бис(метоксиметил)- N -пропиламина с 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами **9** и **10** осуществили под действием

катализаторов на основе солей редкоземельных элементов, проявляющих активность в подобных реакциях гетероциклизации. Из числа испытанных катализаторов наиболее высокую активность в данной реакции показал $\text{SmCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ в количестве 5 мол. %. При этом общий выход соединений **11**, **12** увеличился до 81% (схема 3). При замене *n*-пропильных заместителей при атомах азота N² и N⁷ на *n*-бутильные были получены изомерные продукты **13**, **14** с общим выходом 83%. Вследствие близкой полярности (R_f) нам не удалось разделить синтезированные полиазаполицикланы с помощью колоночной хроматографии. В спектрах ЯМР соединений **11-14** наблюдается двойной набор сигналов, соответствующий изомерной смеси 4,9(10)-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов. В аналогичных условиях реакции амины разветвленного строения (*iso*-PrNH₂, *tert*-BuNH₂) преимущественно образуют 4,9-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапирены **15** и **16** с выходами 77% и 79% соответственно (при использовании двойного избытка смеси региоизомеров **9** и **10**), при этом 4,10-изомеры были зафиксированы в спектрах ЯМР в следовых количествах.

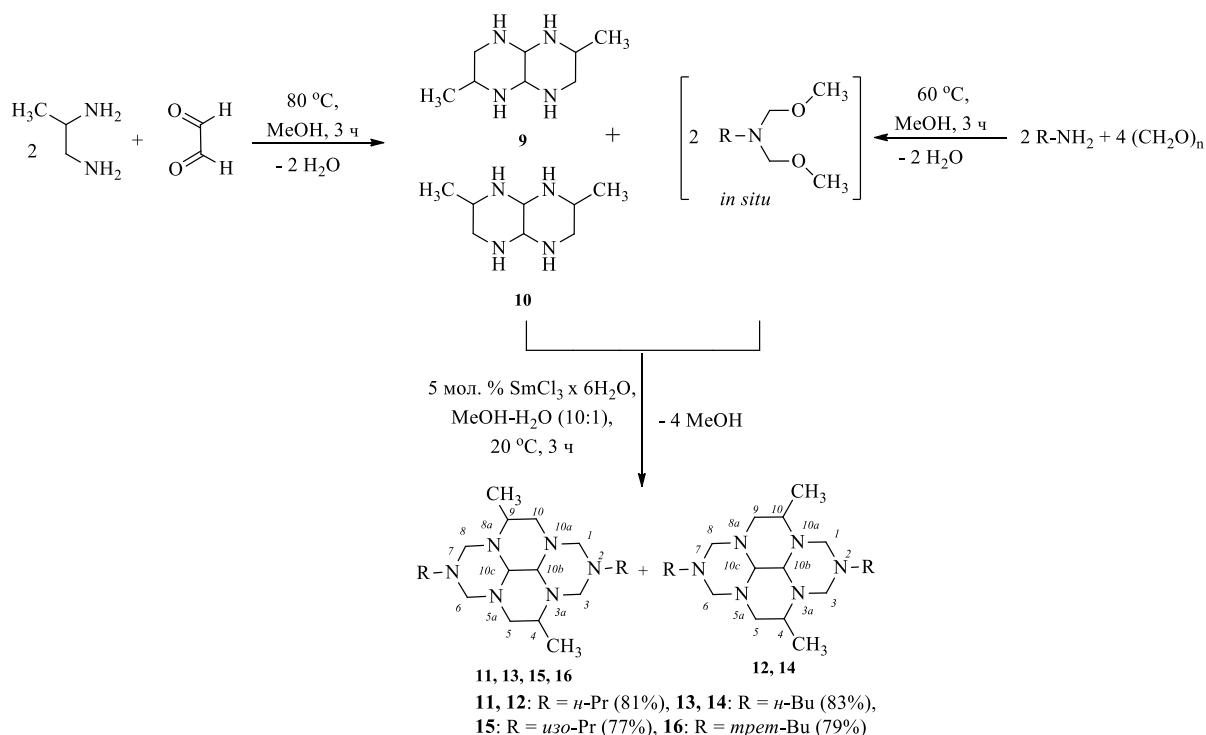


Схема 3.

На следующем этапе исследования мы рассмотрели возможность использования 1,3,5-триазинов в синтезе диметилзамещенных гексаазапергидропиренов. Обнаружили, что в оптимальных условиях (5 мол. % $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$, 20 °С, 3 ч, смесь растворителей – MeOH-H₂O (10:1)) 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазины взаимодействуют с 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами **9**, **10** с образованием преимущественно 2,7-дициклоалкил-4,9-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов **17-22** с выходами 79-92% (схема 4).

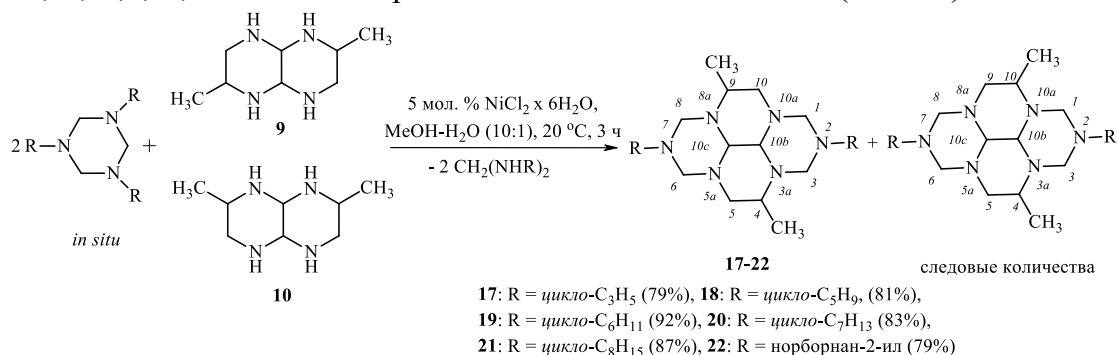


Схема 4.

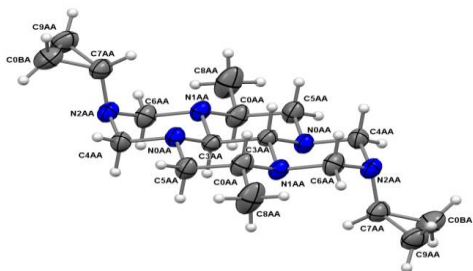


Рисунок 1. Структура соединения **17** в кристалле.

Таким образом, разработаны однореакторные каталитические подходы к синтезу перспективных для практического применения 2,7-дизамещенных 4,9(10)-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов, 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 переходных металлов (5 мол. % $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$) и редкоземельных элементов (5 мол. % $\text{SmCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$).

2.2. Синтез 4,9-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов мульткомпонентной конденсацией адамантиламинов с формальдегидом и 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами

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-диадамантилзамещенных гексаазапергидропиренов. Попытка получения *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-адамантиламинов или 1,3,5-триадамантил-1,3,5-триазианов в качестве исходных циклоаминометилирующих реагентов не увенчалась успехом, вероятно, из-за объемного адамантильного заместителя. Поэтому, мы обратили своё внимание на однореакторную каталитическую конденсацию адамантиламинов с формальдегидом и смесью 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов **9**, **10** (схема 5). Катализаторы на основе солей переходных металлов и редкоземельных элементов в условиях трехкомпонентной конденсации не проявили активности. Указанное превращение удалось осуществить исключительно на «сильных» кислотных центрах гранулированного иерархического цеолита Y высокой степени кристалличности и фазовой чистоты в *H*-форме, имеющего микро-мезо-макропористую структуру.

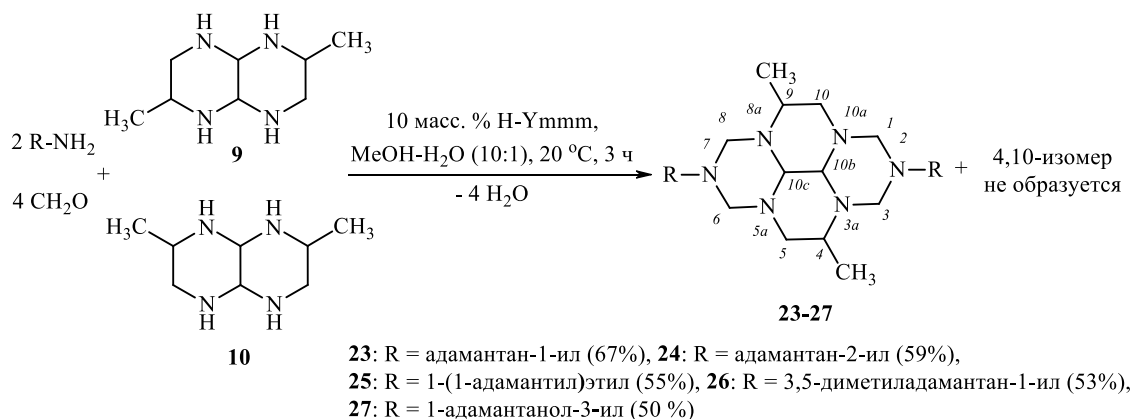


Схема 5.

Установлено, что с участием в качестве катализатора 10 масс. % цеолита *H*-Ymmm мульткомпонентная конденсация адамантиламинов (адамантил-1-амин, адамантил-2-амин, 1-(1-адамантил)этиламин, 3,5-диметиладамантил-1-амин, 1-адамантанол-3-амин) с формальдегидом и 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами (20 °C, 3 ч, смесь растворителей – $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (10:1))

проходит с селективным образованием 2,7-диадамантилзамещенных 4,9-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов **23-27** с выходами 50-67% (схема 5).

Следует отметить, что в реакции участвует исключительно 2,6-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалин **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-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапирены. Селективное образование 4,9-изомера легко определяется в спектре ЯМР ^{13}C , поскольку только один сигнал в области $\delta = 82.3-83.0$ м.д. соответствует атомам углерода в положениях $\text{C}^{10b,10c}$. В случае образования 4,10-изомера атомы углерода в указанных положениях должны резонировать в виде двух сигналов вследствие потери молекулярной симметрии.

Таким образом, разработан метод селективного синтеза 2,7-диадамантилзамещенных 4,9-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов, катализируемой с помощью цеолита H-Ymmt мультикомпонентной конденсацией адамантиламинов с формальдегидом и 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами.

2.3. Синтез 4,9-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов мультикомпонентной конденсацией (гет)ариламинов с формальдегидом и 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами

С целью расширения круга соединений, способных вступать в мультикомпонентную реакцию, мы изучили конденсацию функционально-замещенных арил(гетарил)аминов с формальдегидом и региоизомерной смесью 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов. Для увеличения выхода соединений циклоконденсацию проводили с двукратным избытком региоизомерной смеси реагентов **9**, **10**. Наибольшую активность в данной реакции проявили гомогенные катализаторы на основе солей редкоземельных элементов, при этом выход 2,7-ди(2-гидрокси-фенил)-4,9-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапирена **28** увеличивался в следующем ряду катализаторов (5 мол. %): SmF_3 (66%), $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (68%), $\text{Yb}(\text{NO}_3)_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (68%), $\text{SmCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (73%), $\text{EuCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (85%), $\text{LaCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (87%), $\text{Er}(\text{NO}_3)_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (89%), YbF_3 (90%), $\text{YbCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (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. % $\text{YbCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$, 20 °С, 3 ч, смесь растворителей – $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ (10:1)) функционально-замещенные ариламины (*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-диарилзамещенных 4,9-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов **28-31** с выходами 71-93% (схема 6).

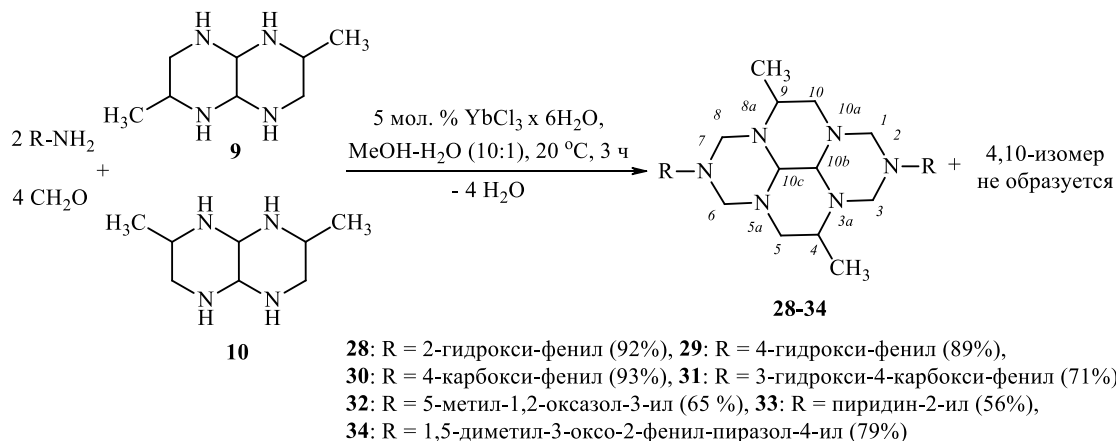


Схема 6.

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 – $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (10:1)) проходит селективно с образованием 2,7-дигетарилзамещенных 4,9-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов **32-34** с выходами 56-79% (схема 6).

Мультикомпонентная циклоконденсация представляет собой простой препаративно удобный способ синтеза азотсодержащих полициклических соединений, поскольку индивидуальные 4,9-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапирены **28-34**, полученные на основе 2,6-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалина **9**, выпадают из реакционной смеси в осадок и поэтому не требуется дополнительной хроматографической очистки. В маточном растворе остаются продукты взаимодействия 2,7-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалина **10** и ариламинов с формальдегидом.

Конденсация (гет)ариламинов с формальдегидом приводит к иминам, образующимся *in situ* в условиях реакции. Возможный маршрут циклоконденсации с участием диметилтетраазадекалина включает первоначально координацию атома азота имина к катиону катализатора с образованием карбокатиона, нуклеофильное присоединение вторичного атома азота бис-гидроксиметилированного диметилтетраазадекалина к карбокатиону и последующую гетероциклизацию, приводящую к пергидрогексаазапиренам (схема 7).

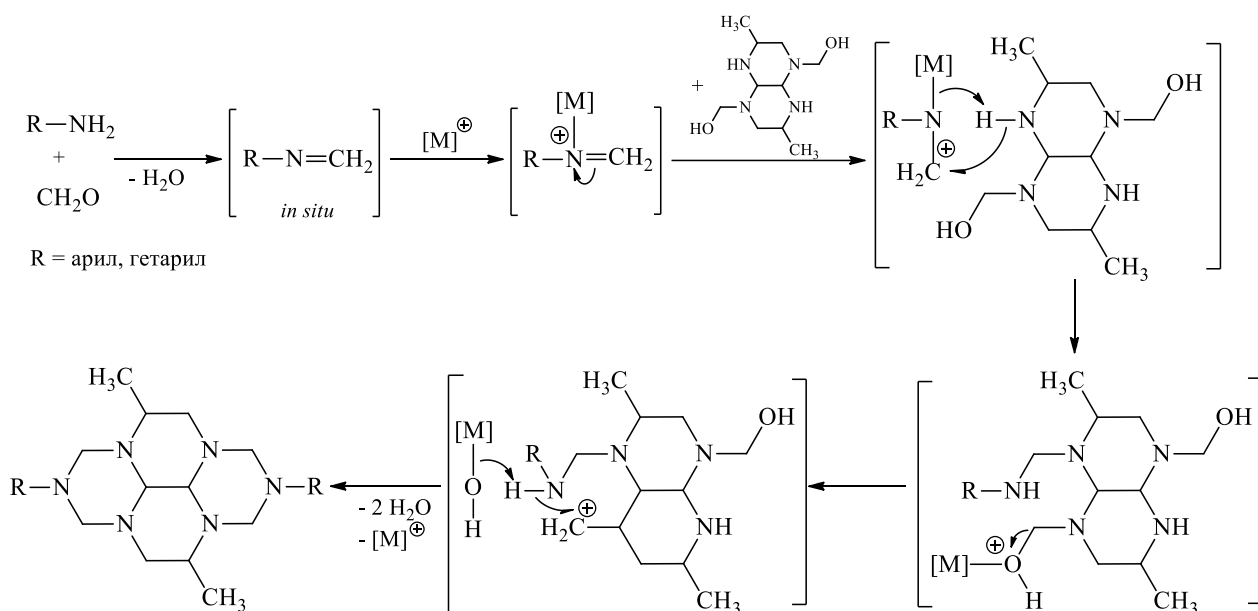


Схема 7.

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** был зафиксирован пик молекулярного иона, m/z 122 $[\text{M}+\text{H}]^+$, относящийся к иминной форме ариламина, а также обнаружен молекулярный пик с m/z 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$, соответствующий бис(гидроксиметил)производному, образующемуся при взаимодействии двух вторичных аминогрупп диметил-1,4,5,8-тетраазадекалина с формальдегидом, что свидетельствует в пользу предлагаемого маршрута реакции.

Таким образом, катализируемая 5 мол. % $\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ мультикомпонентная конденсация (гет)ариламинов с формальдегидом и региоизомерной смесью 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов представляет собой эффективный и препаративно удобный метод синтеза индивидуальных потенциально биологически активных 2,7-ди(гет)арилзамещенных 4,9-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов.

3. Каталитические методы синтеза

(3bS*,7aR*,10bR*,14aS*)-пергидро-2,3a,7b,9,10a,14b-гексаазадибензо[fg,op]тетраценов

В описанных выше исследованиях в качестве исходных «строительных блоков» мы использовали 1,4,5,8-тетраазадекалин и 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалины. Следует уточнить, что они являются эффективными субстратами и имеют сходную реакционную способность. Однако, нас заинтересовала возможность синтеза новых типов полицикланов 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 синтеза *N,N'*-дизамещенных пергидро-2,3a,7b,9,10a,14b-гексаазадибензо[fg,op]тетраценов гетероциклизацией *цис*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламины или 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианами как активными циклоаминометилирующими реагентами. Установили, что под действием 5 мол % $\text{SmCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (20 °С, 3 ч, растворитель – MeOH) 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 (3bS*,7aR*,10bR*,14aS*)-2,9-дипропил-пергидро-2,3a,7b,9,10a,14b-гексаазадибензо[fg,op]тетрацена **36** с выходом 74%. Схожие результаты мы получили при использовании серии других первичных алкиламинов (*iso*-Pr, *n*-Bu, *tert*-Bu) **37-39** (схема 8).

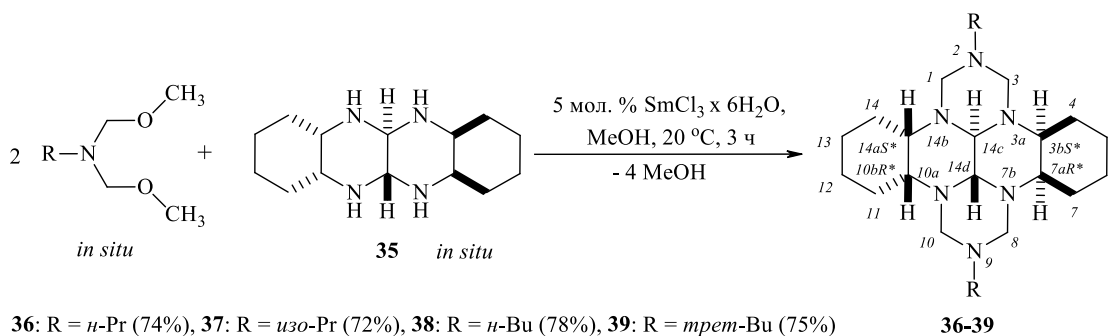


Схема 8.

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 $\text{C}^{14c,14d}$. Согласно данным РСА (рис. 2), гексаазапергидродибензотетраценовый скелет имеет *транс,транс,анти,транс,транс*-

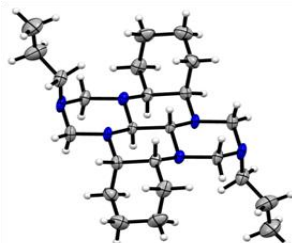


Рисунок 2. Структура соединения **36** в каркаса и находятся в *транс*-конфигурации относительно друг друга.

С целью синтеза ранее неописанных (3bS*,7aR*,10bR*,14aS*)-2,9-дициклоалкил-пергидро-2,3a,7b,9,10a,14b-гексаазадибензо[fg,op]тетраценов мы изучили взаимодействие 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с *цис*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом **35**. Обнаружено, что в 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-триазины взаимодействуют с *цис*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом с селективным образованием (3bS*,7aR*,10bR*,14aS*)-2,9-дициклоалкил-пергидро-2,3a,7b,9,10a,14b-гексаазадибензо[fg,op]тетраценов **40-45** с выходами 75-82% (схема 9).

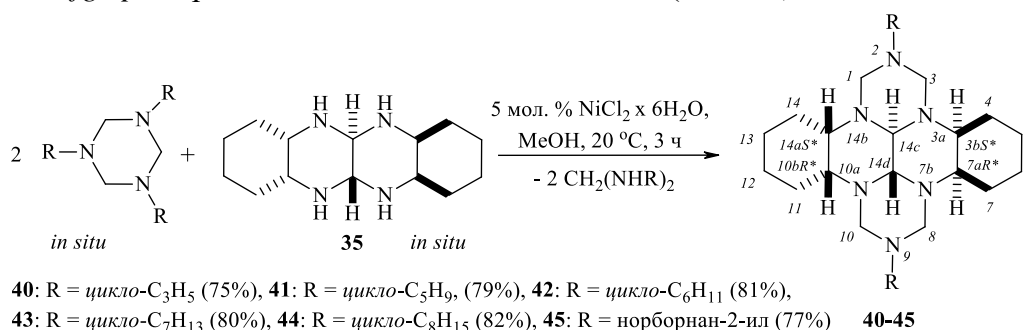


Схема 9.

Таким образом, разработаны эффективные однореакторные методы синтеза ранее неописанных (3bS*,7aR*,10bR*,14aS*)-2,9-ди(цикло)алкил-пергидро-2,3a,7b,9,10a,14b-гексаазадибензо[fg,op]тетраценов с *транс*-сочленением колец по связи C^{14c}-C^{14d}, основанные на межмолекулярной циклизации *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинов с *цис*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом под действием катализатора 5 мол. % SmCl₃×6H₂O или рециклизации 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинов с *цис*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом в присутствии катализатора 5 мол. % NiCl₂×6H₂O.

4. Каталитические методы синтеза

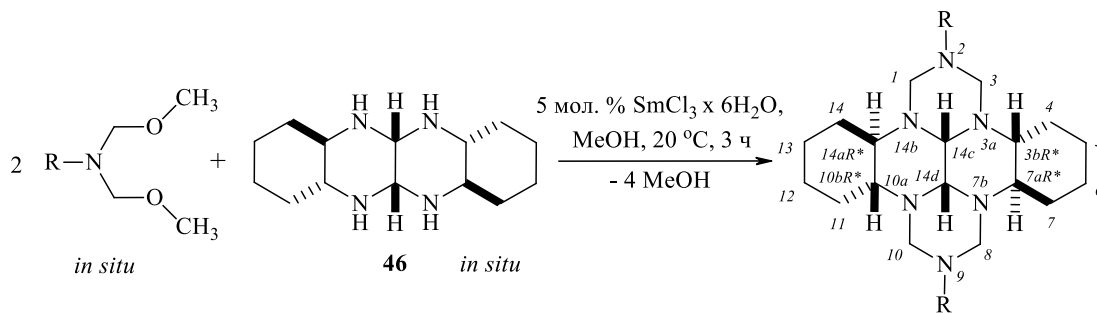
(3bR*,7aR*,10bR*,14aR*)-пергидро-2,3a,7b,9,10a,14b-гексаазадибензо[fg,op]тетраценов

В мировой литературе описаны методы синтеза 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, как правило, обладают противоопухолевой активностью и антипролиферативным действием. С целью разработки эффективного способа получения соединений с потенциальной биологической активностью мы решили применить в качестве исходного субстрата *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацен, полученный из (±)-*транс*-1,2-диаминоциклогексана. В отличие от ациклических алифатических диаминов, диаминоциклогексаны обладают довольно жестко закрепленной конфигурацией. В *транс*-1,2-диаминоциклогексане обе аминогруппы находятся в экваториальных положениях, а двугранный угол H₂N-C-C-NH₂ близок к 60°, поэтому *транс*-1,2-диаминоциклогексан ведет себя как почти плоский строительный блок.

4.1 Синтез (3bR*,7aR*,10bR*,14aR*)-пергидро-2,3a,7b,9,10a,14b-гексаазадибензо[fg,op]тетраценов межмолекулярной гетероциклизацией *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-алкиламинов и каталитической рециклизацией

1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинов с *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом

В результате межмолекулярной гетероциклизации *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена **46** с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-пропиламином в условиях (5 мол. % SmCl₃×6H₂O, 20 °C, 3 ч, растворитель – MeOH) нам удалось получить (3bR*,7aR*,10bR*,14aR*)-2,9-дипропил-пергидро-2,3a,7b,9,10a,14b-гексаазадибензо[fg,op]тетрацен **47** с выходом 72% (схема 10). Аналогичные результаты мы получили при замене *n*-пропильного остатка у атома азота на другие алкильные заместители (*iso*-Pr, *n*-Bu, *tert*-Bu).

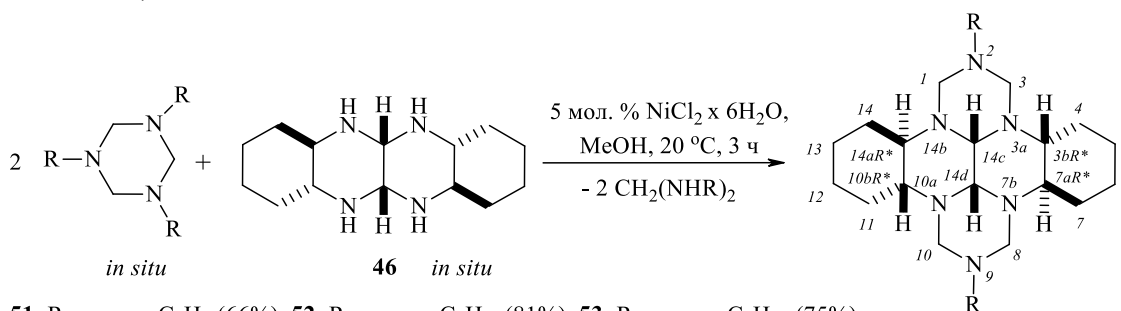


47: R = *n*-Pr (72%), 48: R = *изо*-Pr (75%), 49: R = *n*-Bu (70%), 50: R = *трет*-Bu (68%) 47-50

Схема 10.

Для спектров ЯМР ^1H соединений **47-50** характерно наличие четырех дублетных сигналов спиновой системы АВ в области $\delta = 2.31\text{-}4.39$ м.д. с геминальными константами спин-спинового взаимодействия, равными $^2J = 8.5$ и 12.0 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 centrosимметричные структуры. Интересно отметить тот факт, что за счет пространственного экранирования атомов углерода $\text{C}^{3,4}$ и $\text{C}^{10,11}$ сигналы углеродных атомов $\text{C}^{3,10}$ и $\text{C}^{4,11}$ в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются в более сильном поле при $\delta = 64\text{-}69$ м.д. и $\delta = 24$ м.д., соответственно. В то же время для менее пространственно экранированных атомов углерода $\text{C}^{7,8}$ и $\text{C}^{1,14}$ характерны слабополюсные сдвиги сигналов $\delta \text{C}^{1,8} = 69\text{-}75$ м.д. и $\delta \text{C}^{7,14} = 28$ м.д. Аналогично в более сильном поле наблюдаются 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 $(3b\text{R}^*, 7a\text{R}^*, 10b\text{R}^*, 14a\text{R}^*)$ -пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазадибензо[fg,op]тетраенов **36-39** подобные спектральные особенности не характерны.

Поскольку в последние годы 1,3,5-тризамещенные 1,3,5-триазины активно используются в качестве эффективных реагентов в реакциях циклоприсоединения, в своих последующих экспериментах мы изучили возможность селективного синтеза $(3b\text{R}^*, 7a\text{R}^*, 10b\text{R}^*, 14a\text{R}^*)$ -2,9-дициклоалкил-пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазадибензо[fg,op]тетраенов каталитической реакцией *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена **46** с 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинами. Установили, что в оптимальных условиях (5 мол. % $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$, 20°C , 3 ч, растворитель – MeOH) указанное взаимодействие приводит к селективному образованию целевых гетероциклов **51-56** с выходами 66-85% (схема 11).



51: R = *цикло*- C_3H_5 (66%), 52: R = *цикло*- C_5H_9 , (81%), 53: R = *цикло*- C_6H_{11} (75%),

54: R = *цикло*- C_7H_{13} (78%), 55: R = *цикло*- C_8H_{15} (85%), 56: R = норборнан-2-ил (77%) 51-56

Схема 11.

В результате перекристаллизации соединения **54** из хлороформа были получены прозрачные кристаллы пластинчатой формы. Молекула соединения **54** (рис. 3) представляет собой конденсированную полиазаполициклическую систему, при атомах азота которой в положениях N^2 и N^9 присоединены циклогептановые заместители. Циклогептановые циклы принимают конформацию *кресло* и занимают экваториальное положение относительно гексаазапергидридибензотетраенового каркаса.

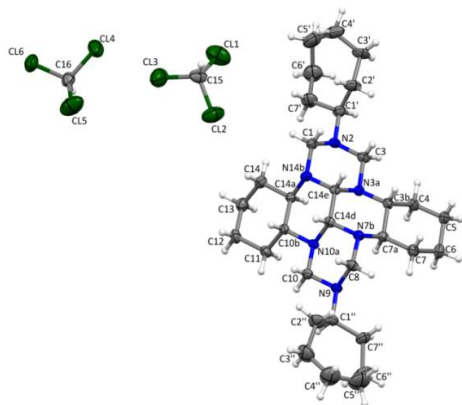


Рисунок 3. Структура соединения **54** в кристалле.

Шестиленные карбо- и азициклы в полициклическом каркасе соединения **54** также принимают конформацию *кресло*, но имеют другой тип сочленения колец в сравнении с соединением **36**, имеющим аналогичный полиазаполициклический каркас. Так, в соединении **54** наблюдается *цис*-сочленение пиперазиновых циклов, в то время, как для пиперазиновых и циклогексановых колец характерно *транс*-сочленение. Конформационное строение, установленное с помощью рентгенодифракционных экспериментов, а также спектров протон-протонных корреляций двумерной ЯМР спектроскопии полностью совпадают.

Таким образом, разработаны эффективные подходы к синтезу ранее неописанных ($3bR^*$, $7aR^*$, $10bR^*$, $14aR^*$)-2,9-ди(цикло)алкил-пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазадибензо[*fg,op*]-тетраценов, 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 переходных металлов (5 мол. % $NiCl_2 \times 6H_2O$) и редкоземельных элементов (5 мол. % $SmCl_3 \times 6H_2O$).

4.2. Синтез ($3bR^*$, $7aR^*$, $10bR^*$, $14aR^*$)-пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазадибензотетраценов мультикомпонентной конденсацией адамантиламинов, (гет)ариламинов и аминопроизводных МЭМПК с формальдегидом и *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом

Широкий спектр биологической активности гетероциклических систем с адамантановым каркасом привлекает внимание исследователей и стимулирует проведение работ по созданию эффективных методов синтеза новых производных каркасных соединений. Установлено, что однореакторная мультикомпонентная конденсация адамантиламинов (адамантил-1-амин, адамантил-2-амин, 1-гидрокси-адамантил-3-амин) с формальдегидом и *транс*-1,6,7,12-тетраазапергидротетраценом **46** с участием в качестве катализатора 10 масс. % цеолита H-Ymmmm в условиях (20 °C, 3 ч, смесь растворителей – MeOH-H₂O (10:1)) проходит с селективным образованием ($3bR^*$, $7aR^*$, $10bR^*$, $14aR^*$)-2,9-диадамантил-пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазадибензо[*fg,op*]тетраценов **57-59** с выходами 51-78% (схема 12). Указанную конденсацию удалось осуществить исключительно в присутствии цеолита H-Ymmmm. Катализаторы на основе солей переходных металлов и редкоземельных элементов в условиях трехкомпонентной конденсации оказались не активны.

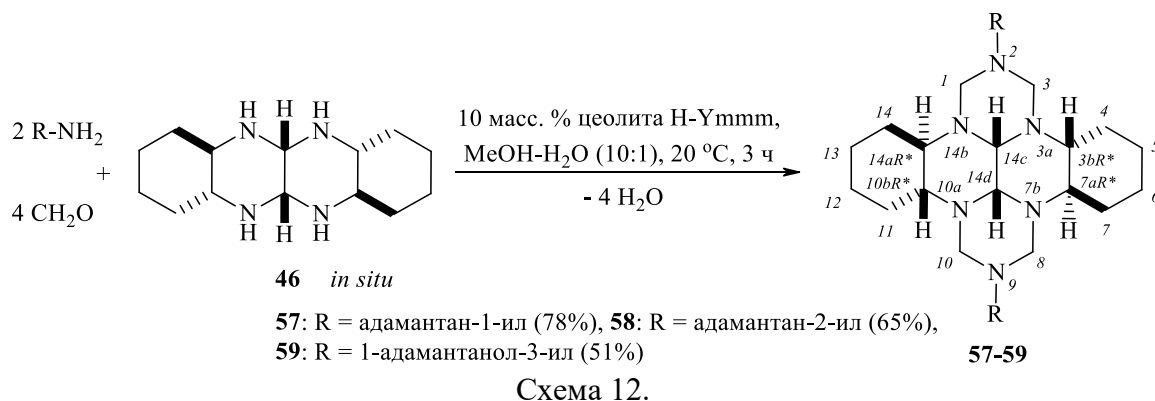
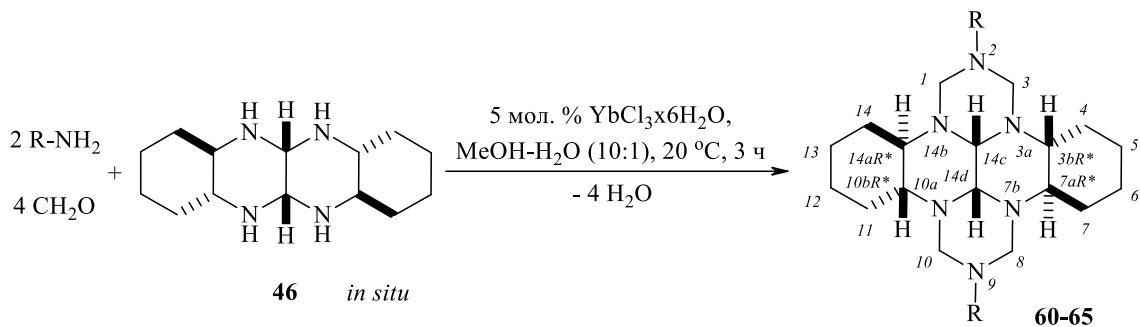


Схема 12.

Последующие наши эксперименты были направлены на выяснение возможности селективного синтеза ($3bR^*$, $7aR^*$, $10bR^*$, $14aR^*$)-2,9-ди(гет)арил-пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазадибензо[*fg,op*]тетраценов. На примере модельной реакции гетероциклизации *транс*-1,6,7,12-

тетраазапергидротетрацена **46** с формальдегидом и *n*-аминофенолом мы установили, что при использовании 5 мол. % катализаторов на основе солей редкоземельных элементов наиболее высокий выход (*3bR**, *7aR**, *10bR**, *14aR**)-2,9-ди(4-гидроксифенил)-пергидро-2,3а,7б,9,10а,14б-гексаазадибензо[*fg,op*]тетрацена **60** достигается при участии в качестве катализатора $\text{YbCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (схема 13).



60: R = 4-гидрокси-фенил (58%), **61**: 4-карбокси-фенил (51%), **62**: 5-метил-1,2-оксазол-3-ил (56 %),
63: 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-пиразол-4-ил (52%), **64**: пиридин-2-ил (выход 55%), **65**: пиридин-4-ил (48%)

Схема 13.

Аналогичный результат мы получили при замене 4-гидроксифенильного остатка у атома азота на 4-карбоксифенильный заместитель, при этом выход (*3bR**, *7aR**, *10bR**, *14aR**)-2,9-ди(4-карбоксифенил)-пергидро-2,3а,7б,9,10а,14б-гексаазадибензо[*fg,op*]тетрацена **61** составил 51%. 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. % $\text{YbCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ в условиях (20 °С, 3 ч, смесь растворителей – MeOH-H₂O (10:1)) проходит селективно с образованием (*3bR**, *7aR**, *10bR**, *14aR**)-2,9-дигетарил-пергидро-2,3а,7б,9,10а,14б-гексаазадибензо[*fg,op*]тетраценов **62-65** с выходами 48-56 % (схема 13).

Тозилирование производного **60** позволило синтезировать новое *бис*-тозилпроизводное **66**, в результате перекристаллизации которого из хлороформа были получены прозрачные монокристаллы пластинчатой формы (рис. 4). Рентгеноструктурный анализ выявил наличие

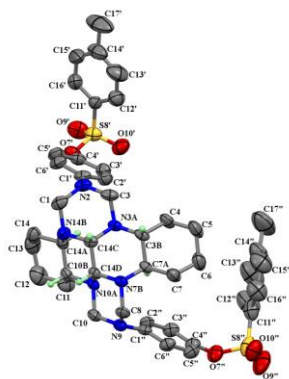


Рисунок 4. Структура соединения **66** в кристалле.

локальной оси симметрии второго порядка проходящей через середину $\text{C}^{14c,14d}$ связи полиазаполициклического остова молекулы, что согласуется с данными ЯМР спектроскопии. Шестичленные карбо- и азациклы в гексаазапергидродибензотетраценовом фрагменте соединения **66** принимают конформацию кресло. Фенильные заместители *син*-ориентированы и занимают аксиальное положение относительно полиазаполициклического каркаса. Атомы азота имеют пирамидальную конформацию, сумма углов при атомах азота варьируется от 327° до 349.4°.

Опираясь на полученные выше экспериментальные результаты, нами было выдвинуто предположение о возможности создания общего метода синтеза (*3bR**, *7aR**, *10bR**, *14aR**)-2,9-дизамещенных пергидро-2,3а,7б,9,10а,14б-гексаазадибензо[*fg,op*]тетраценов, содержащих в качестве заместителей природные метаболиты с выраженной биологической активностью (схема 14).

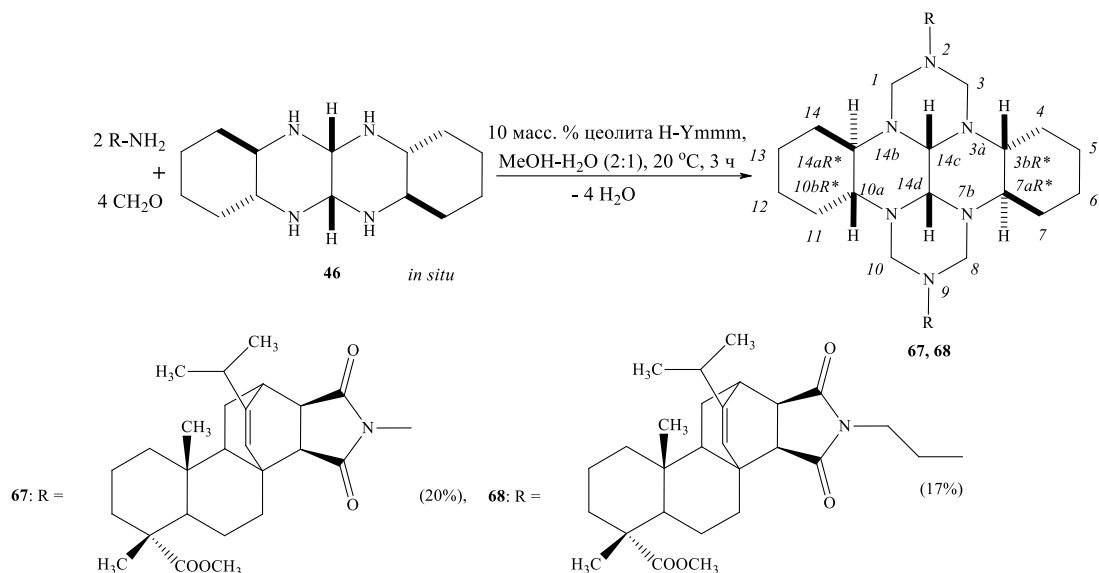


Схема 14.

Доступным соединением, легко выделяемым из сосновой живицы, является малеопимаровая кислота – диеновый аддукт левопимаровой кислоты и малеинового ангидрида. Малепимаровая кислота и ее производные обладают широким спектром биологической активности, в том числе противовоспалительной, противоязвенной, цитотоксической и бактерицидной. Объектом наших исследований стали аминопроизводные метилового эфира малеопимаровой кислоты. Установили, что гидразид и имидо-амин метилового эфира малеопимаровой кислоты в разработанных условиях (10 масс. % цеолита H-Ymm, 20 °C, 3 ч, смесь растворителей – MeOH-H₂O (2:1)) взаимодействуют с формальдегидом и *транс*-тетразапергидротетраценом **46** с образованием *бис*-аддуктов **67-68** с выходами 20% и 17%.

Таким образом, катализируемая мультикомпонентная конденсация *транс*-1,6,7,12-тетразапергидротетрацена с формальдегидом и адамантиламинами, (гет)ариламинами или аминопроизводными МЭМПК является первым примером синтеза ранее неописанных (3*bR*^{*}, 7*aR*^{*}, 10*bR*^{*}, 14*aR*^{*})-*N,N'*-дизамещенных пергидро-2,3*a*, 7*b*, 9, 10*a*, 14*b*-гексаазадибензо[*fg,op*]-тетраценов, представляющих интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений.

5. Синтез 8,9,15*c*,15*d*,17,18-гексагидро-6*b*,8,9*a*,15*b*,17,18*a*-гексаазагепталено-*бис*-[1,10-*ab*]феналенов каталитической гетероциклизацией *бис*-перимидина с 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианами

Получив положительные результаты в области синтеза насыщенных аннелированных полиазаполициклов на основе тетразадекалинов и тетразапергидротетраценов, мы приступили к рассмотрению возможности синтеза ранее неописанных *N,N'*-дизамещенных гексагидрогексаазагепталено-*бис*-[1,10-*ab*]феналенов на основе гидрированного *бис*-перимидина, который, на наш взгляд, является перспективным строительным блоком для конструирования молекулярных каркасов с уникальными физико-химическими свойствами. В разработанных условиях (5 мол. % NiCl₂×6H₂O, 20 °C, 3 ч, растворитель – MeOH) гетероциклизация 2,2',3,3'-тетрагидро-1*H*,1'*H*-2,2'-биперимидина **69** с 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианами проходит с селективным образованием 8,17-дициклоалкил-8,9,15*c*,15*d*,17,18-гексагидро-6*b*,8,9*a*,15*b*,17,18*a*-гексаазагепталено-*бис*-[1,10-*ab*]феналенов **70-74** с выходами 47-63% (схема 15).

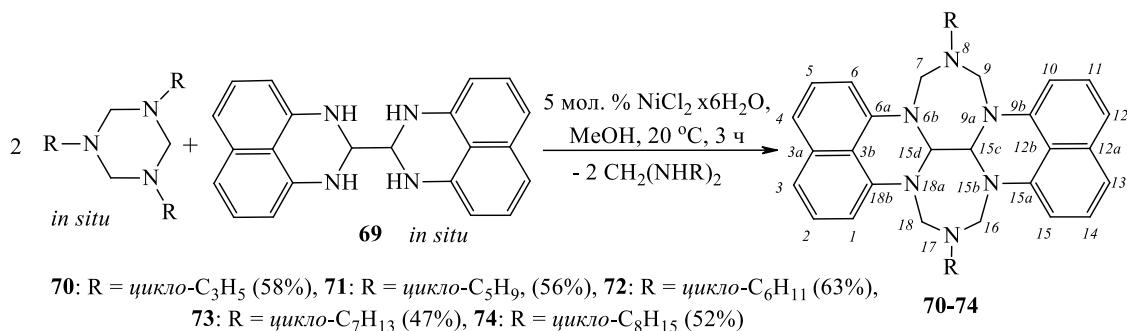


Схема 15.

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 5 мол. % NiCl₂×6H₂O является эффективным методом синтеза 8,17-дициклоалкил-8,9,15с,15d,17,18-гексагидро-6b,8,9a,15b,17,18a-гексаазагепталено-*бис*-[1,10-*ab*]феналенов – представителей новых азаполициклов, содержащих гетероциклическое ядро и два фрагмента нафтадена.

6. Синтез 2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-5,11-диоксо-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[*e,l*]пиренов каталитической гетероциклизацией 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с 1,4,5,8-тетраазадифуразадекалином

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. В основу запланированного синтеза дифуразаногексаазапергидропиренов была положена разработанная нами реакция каталитического циклоаминометилирования тетраазабициклов с помощью циклоаминометилирующих реагентов. В качестве последних были выбраны наиболее активные тризамещенные триазины, а необходимый 1,4,5,8-тетраазадифуразадекалин был получен описанным в литературе методом. Установлено, что в условиях (5 мол. % NiCl₂×6H₂O, 20 °C, 3 ч, смесь растворителей – MeOH-DMCO (10:1)) гетероциклизация 1,4,5,8-тетраазадифуразадекалина **75** с 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианами осуществляется с селективным образованием 2,8-дициклоалкил-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-5,11-диоксо-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[*e,l*]пиренов **76-81** с выходами от 54% до 63% (схема 16).

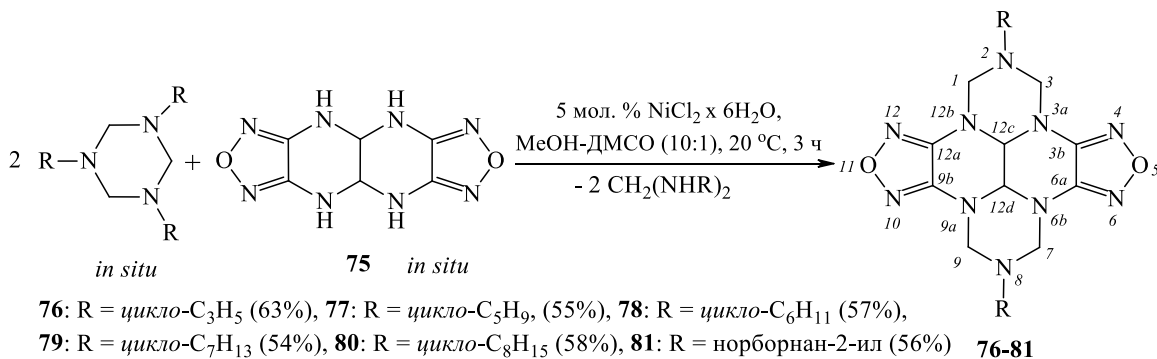


Схема 16.

Согласно данным РСА (рис. 5), дифуразаногексаазапергидропирены **78** и **81** кристаллизуются в centrosymmetric триклинной пространственной группе P-1. Соединение **81** кристаллизуется с двумя молекулами растворителя ДМСО (рис. 5, **81a**), в отличие от соединения **78**, в асимметричной ячейке которого содержатся только молекулы целевого вещества.

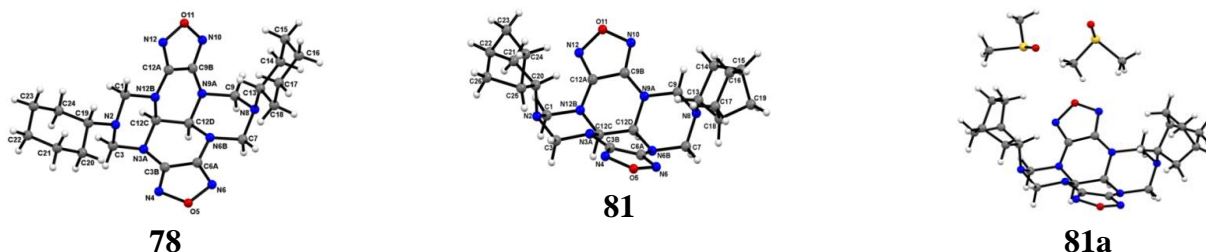


Рисунок 5. Структура молекул **78** и **81** в кристалле. Асимметричная ячейка соединения **81** (**81a**).

Центральный насыщенный полиазаполициклический каркас имеет C_1 симметрию. Предпочтительной конформацией триазиновых и пиперазиновых колец в кристаллическом состоянии является *кресло* и при образовании полициклической структуры они сохраняют ее. Однако, в случае соединений **78** и **81** триазиновые фрагменты имеют конформацию *кресло*, тогда как пиперазиновые – конформацию *софа*. Также изменяется тип сочленения колец и ориентация заместителей при атомах азота N^2 и N^8 . Так, гетероциклические кольца в структурах **78** и **81** имеют *цис*-сочленение. В соединении **78** 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, норборнановые заместители в соединении **81** *син*-ориентированы и занимают аксиальное положение в гетероциклическом каркасе молекулы.

Таким образом, гетероциклизация 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазинов с 1,4,5,8-тетраазадифурано[3,4-*c*][3,4-*h*]декалином в присутствии 5 мол. % $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ является эффективным методом синтеза ранее неописанных 2,8-дициклоалкил-2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[*e,l*]пиренов.

7. Биологическая активность аннелированных полиазаполициклов

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

В Университете Квинсленда (Австралия) проведен первичный противомикробный скрининг синтезированных гексаазапергидропиренов 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 испытываемое 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-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапирен **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-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапирены проявляют выраженное антимикробное действие в незначительных концентрациях.

7.2. Противоопухолевая активность пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазадибензотетраценов

Полученные гексаазапергидродибензотетрацены были исследованы на цитотоксическую активность. Цитотоксическое действие было определено на основании CC_{50} шести клеточных

опухолевых культур (Jurkat, K562, U937, A549, A2780, T74D) и нормальных фибробластов (Fibroblats). Было показано, что соединение **59** обладает цитостатической активностью (ограничивает пролиферацию) на клетки всех исследованных линий, и наиболее выражен данный эффект в отношении клеточной линии U937. Среднее значение CC_{50} соединения **59** составило $0.1 \mu\text{M} \pm 0.3$, тогда как для фибробластов данное значение CC_{50} было $0.3 \mu\text{M} \pm 0.1$, соответственно ($p < 0.05$).

Для уточнения механизма ограничения пролиферации в исследованных опухолевых культурах для соединения-лидера был изучен апоптоз и показано влияние на фазы клеточного цикла в культуре клеток U937. Так, при добавлении различных концентраций испытуемого гетероцикла **59** к опухолевым клеткам наблюдаются процессы апоптоза, выражающиеся в дозозависимом накоплении клеток в стадиях раннего и позднего апоптоза, с максимальным значением 90% при концентрации исследуемого соединения $0.2 \mu\text{M}$ (рис. 6).

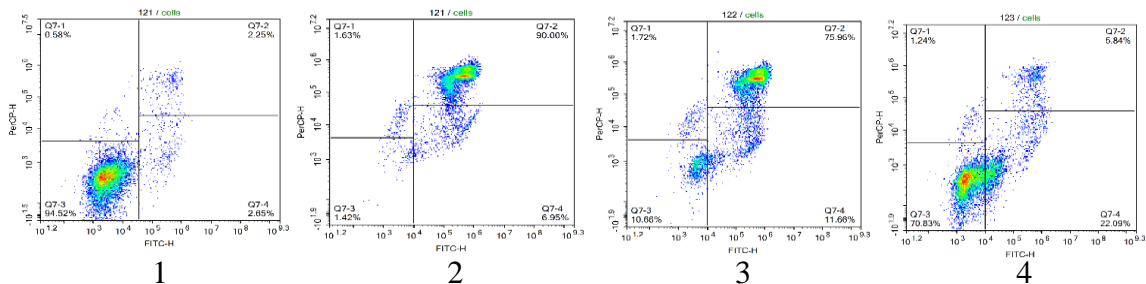


Рисунок 6. Данные проточной цитометрии после обработки соединением **59** клеточной линии U937: (1) контроль; (2) **59** ($0.2 \mu\text{M}$); (3) **59** ($0.1 \mu\text{M}$); (4) **59** ($0.05 \mu\text{M}$).

Также нами было изучено влияние исследуемого соединения-лидера на характер распределения клеток по фазам клеточного цикла опухолевой культуры U937. В зависимости от концентрации соединение **59** вызывало однотипные изменения в характере распределения клеток по фазам цикла. Так, при концентрации $0.05 \mu\text{M}$ и $0.1 \mu\text{M}$ исследуемого соединения наблюдалось дозозависимое увеличение преG₀ фракции клеток (9.02% при концентрации $0.1 \mu\text{M}$ и 7.44% при концентрации $0.05 \mu\text{M}$), что свидетельствует об активизации процессов апоптоза в проводимых экспериментах. Более того, соединение **59** блокирует клетки U937 в фазах G₁ и G₂ (рис. 7).

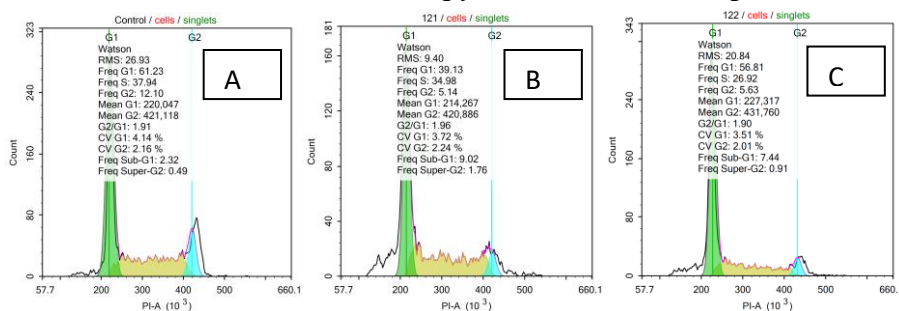


Рисунок 7. Фазы клеточного цикла клеток U937, обработанных соединением **81**: (A) контроль; (B) **59** ($0.1 \mu\text{M}$); (C) **59** ($0.05 \mu\text{M}$).

При увеличении концентрации исследуемого соединения в культуре клеток значения G₁ – 39.13% и G₂ – 5.14% уменьшались (в сравнении с контролем – G₁ – 61.23% и G₂ – 12.10%). Удаление из среды культивирования соединения **59** не восстанавливало продвижение клеток U937 по циклу. Наиболее вероятно, что исследуемое соединение-лидер действует как цитотоксический агент и необратимо влияет на опухолевые клетки.

7.3. Противоопухолевая активность дифуразаногексагидрогексазапиренов

Поиск новых соединений, обладающих высокой противоопухолевой активностью, представляет несомненный интерес. В связи с этим, мы изучили процессы индукции и модуляции

апоптоза новосинтезированными гетероциклами **76-81**. Установлено, что цитотоксический эффект 2,8-дициклоалкилзамещенных гексагидродиоксиазадициклопентапиренов **76-81** (табл. 1),

Таблица 1.

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

Соединение	Jurkat	K562	U937	HeLa
76	0.27±0.014	0.31±0.022	0.25±0.027	0.42±0.031
77	0.51±0.023	0.64±0.032	0.57±0.011	0.98±0.027
78	0.53±0.037	0.59±0.014	0.54±0.024	1.04±0.048
79	0.57±0.028	0.69±0.043	0.59±0.032	1.21±0.036
80	0.62±0.032	0.74±0.017	0.58±0.028	1.37±0.032
81	0.16±0.015	0.21±0.019	0.11±0.048	0.32±0.027

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 (**76**, CC_{50} 0.25 μ M; **81**, CC_{50} 0.11 μ M, соответственно).

Наибольший процент апоптотических клеток получен в культуре U937 при обработке соединением **81** (рис. 8), причем данный эффект имеет четкую зависимость от дозы испытуемого соединения. Гистограмма иллюстрирует уровень апоптоза (%).

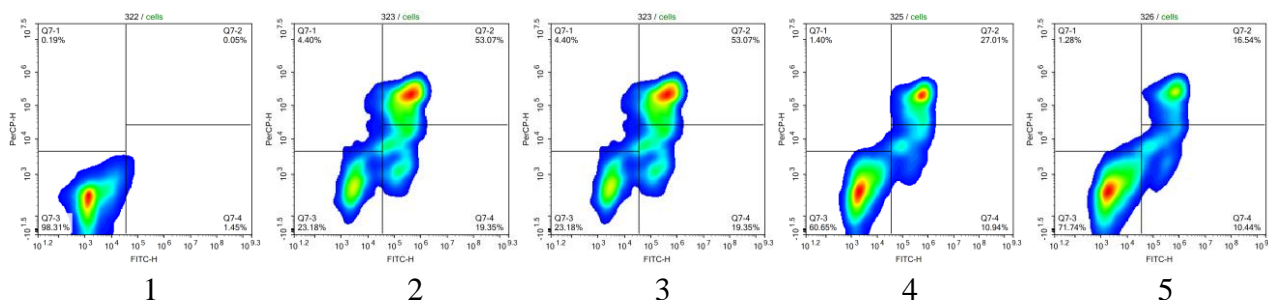
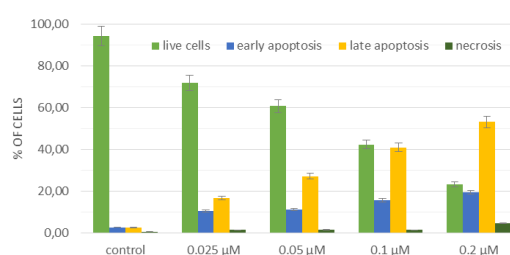


Рисунок 8. Данные проточной цитометрии после обработки соединением **81** клеточной линии U937: (1) контроль; (2) **81** (0.2 μ M); (3) **81** (0.1 μ M); (4) **81** (0.05 μ M); (5) **81** (0.025 μ M).

Результаты проточной цитометрии показали, что в клетках линии U937 через 24 ч после действия соединения **81** появляется гиподиплоидный пик ДНК (преG₀ популяция клеток), увеличение доли клеток, находящихся в S-фазе и снижение пика G₂ (рис. 9), что свидетельствует о способности вещества воздействовать на все фазы клеточного цикла и, в конечном итоге, приводить к клеточной гибели.

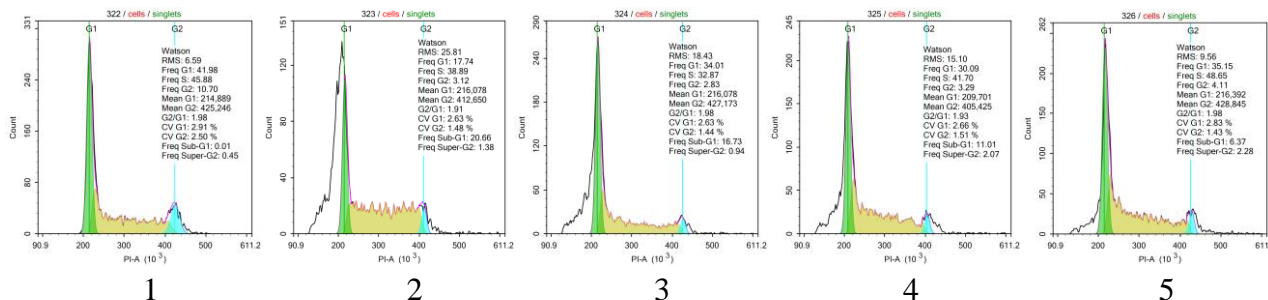


Рисунок 9. Фазы клеточного цикла клеток U937, обработанных соединением **81**: (1) контроль; (2) **81** (0.2 μ M); (3) **81** (0.1 μ M); (4) **81** (0.05 μ M); (5) **81** (0.025 μ M).

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

Заключение

В рамках диссертационной работы выполнена запланированная программа фундаментальных исследований по разработке общих методов синтеза функционально замещенных аннелированных полиазаполициклов, а именно: пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов, (3bS*,7aR*,10bR*,14aS*)- / (3bR*,7aR*,10bR*,14aR*)-пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазадибензотетраценов, 8,9,15с,15d,17,18-гексагидро-6b,8,9а,15b,17,18а-гексаазагепталено-*бис*-[1,10-*ab*]феналенов и 2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[*e,l*]пиренов. Разработанная стратегия синтеза полиазаполициклов, представляющая каталитическую гетероциклизацию азаби(тетра)циклов с циклоаминометилирующими реагентами, открывает путь к широкому кругу биологически значимых и структурно интересных соединений со сложной молекулярной структурой.

Несомненный интерес представляют результаты, полученные в результате скрининга аннелированных полиазаполициклов на противомикробную активность. Важное прикладное значение имеет изучение синтезированных соединений на противоопухолевую активность *in vitro*.

Основные результаты и выводы

1. Впервые разработан эффективный метод синтеза пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов рециклизацией 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с 1,4,5,8-тетраазадекалином с участием в качестве катализатора хлорида никеля (II).

2. Разработаны одnoreакторные методы синтеза 4,9(10)-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов, основанные на межмолекулярной гетероциклизации *N,N*-*бис*(метоксиметил)-*N*-алкиламинов или рециклизации 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с региоизомерной смесью 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинов под действием хлоридов самария (III) и никеля (II) в качестве катализаторов. Осуществлен селективный синтез 2,7-дизамещенных 4,9-диметил-пергидро-2,3а,5а,7,8а,10а-гексаазапиренов, катализируемой цеолитом Ymmt в H-форме или хлоридом итербия (III) мультикомпонентной конденсацией адамантиламинов и (гет)ариламинов с формальдегидом и 2,6(7)-диметил-1,4,5,8-тетраазадекалинами.

3. Впервые предложены и реализованы каталитические методы синтеза *N,N'*-функционально замещенных пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазадибензо[*fg,op*]тетраценов. Отличительной особенностью пергидрогексаазадибензотетраценов, полученных на основе (±)-*цис*-1,2-диаминоциклогексана, 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 получены пергидрогексаазадибензотетрацены с *R**,*R**,*R**,*R**-относительной конфигурацией хиральных центров и *цис*-сочленением указанных выше колец.

4. Осуществлен синтез 8,9,15с,15d,17,18-гексагидро-6b,8,9а,15b,17,18а-гексаазагепталено-*бис*-[1,10-*ab*]феналенов реакцией биперимидина с 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианами с участием хлорида никеля (II) в качестве катализатора.

5. Впервые разработан каталитический метод синтеза 2,3,8,9,12с,12d-гексагидро-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[*e,l*]пиренов гетероциклизацией 1,3,5-трициклоалкил-1,3,5-триазианов с 1,4,5,8-тетраазадифуразано[3,4-*c*][3,4-*h*]декалином.

6. Показано, что 4,9-диметил-гексаазапергидропирены обладают фунгицидной активностью по отношению к грибам *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* и антибактериальной активностью по отношению к бактериям *Staphylococcus aureus*.

7. Для серии новых аннелированных полиазаполициклов гексаазапергидродибензотетраценового и дифуразаногексаазапиренового ряда изучена цитотоксическая активность. Выявлены соединения-лидеры, проявляющие высокую

противоопухолевую активность *in vitro* в отношении клеточной линии гистиоцитарной лимфомы человека U937.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Rakhimova, E.B. New catalytic method for the synthesis of 2,7-dicycloalkylhexaazaperhydropyrenes / E.B. Rakhimova, **V.Yu. Kirsanov**, R.A. Zainullin, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // Journal of Chemistry. – 2016. – Article ID 8406172. – P. 6.
2. Rakhimova, E.B. One-pot catalytic synthesis of 2,7-*bis*-substituted 4,9(10)-dimethyl-2,3a,5a,7,8a,10a-hexaazaperhydropyrenes / E.B. Rakhimova, **V.Yu. Kirsanov**, E.S. Meshcheryakova, L.M. Khalilov, B.I. Kutepov, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // Tetrahedron. – 2017. – V. 73. – P. 6880–6886.
3. Рахимова, Е.Б. Эффективный каталитический синтез 2,7-*bis*-арил(гетарил)замещенных 4,9-диметилпергидро-2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапиренов / Е.Б. Рахимова, **В.Ю. Кирсанов**, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // Журнал Органической Химии. – 2018. – Т. 54. – № 7. – С. 1078–1082.
4. Rakhimova, E.B. First synthesis of 2,9-disubstituted *cis*-2,3a,7b,9,10a,14b-Hexaazaperhydrodibenzotetracenes / E.B. Rakhimova, **V.Yu. Kirsanov**, E.S. Mescheryakova, L.M. Khalilov, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // Synlett. – 2018. – V. 29. – P. 1861–1866.
5. Rakhimova, E.B. First example of catalytic synthesis of difurazanohexahydrohexaazapyrenes and *in vitro* study of their antitumor activity / E.B. Rakhimova, **V.Yu. Kirsanov**, E.S. Mescheryakova, L.M. Khalilov, A.G. Ibragimov, L.U. Dzhemileva, V.A. D'yakonov, U.M. Dzhemilev // ACS Medical Chemistry Letters. – 2019. – V. 10. – P. 378–382.
6. Рахимова, Е.Б. Гексагидрогексаазагепталенобис[1,10-*ab*]-феналены – новый тип азаполициклов / Е.Б. Рахимова, **В.Ю. Кирсанов**, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // Журнал Органической Химии. – 2019. – Т. 55. – № 8. – С. 1188–1192.
7. Rakhimova, E.B. Stereochemical outcome of perhydro hexaazadibenzotetracene formation from *trans*-1,2-diaminocyclohexane / E.B. Rakhimova, **V.Yu. Kirsanov**, E.S. Mescheryakova, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // Mendeleev Commun. – 2020. – V. 30. – P. 308–310.
8. Rakhimova, E.B. Synthesis, structure, and antitumor activity of 2,9-disubstituted perhydro 2,3a,7b,9,10a,14b-hexaazadibenzotetracenes / E.B. Rakhimova, **V.Yu. Kirsanov**, E.V. Tret'yakova, L.M. Khalilov, A.G. Ibragimov, L.U. Dzhemileva, V.A. D'yakonov, U.M. Dzhemilev. // RSC Advances – 2020. – V. 10 – P. 21039–21048.
9. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Рахимова Е.Б., **Кирсанов В.Ю.** Способ получения 2,7-дициклоалкил-2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапергидропиренов. Патент РФ. № 2632669. Опубликовано 09.10.2017. Бюл. № 28.
10. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Рахимова Е. Б., **Кирсанов В.Ю.**, Кутепов Б.И. Способ совместного получения 2,7-диалкил-4,9(10)-диметил-2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапергидропиренов. Патент РФ. № 2688220. Опубликовано 21.05.2019. Бюл. № 15.
11. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Рахимова Е. Б., **Кирсанов В.Ю.**, Кутепов Б.И. Способ получения 2,7-дициклоалкил-4,9-диметил-2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапергидропиренов. Патент РФ. № 2688221. Опубликовано 21.05.2019. Бюл. № 15.
12. Джемилев У.М., Дьяконов В.А., Джемилева Л.У., Ибрагимов А.Г., Рахимова Е. Б., **Кирсанов В.Ю.** Способ получения 2,8-*bis*-циклоалкил-2,3,8,9,12c,12d-гексагидро-1*H*,7*H*-5,11-диокса-2,3a,4,6,6b,8,9a,10,12,12b-декаазадициклопента[*e,l*]пиренов. Патент РФ. № 2696778. Опубликовано 06.08.2019. Бюл. № 22.
13. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Рахимова Е. Б., **Кирсанов В.Ю.** Способ получения 2,7-*bis*-арил(гетарил)замещенных 4,9-диметил-2,3a,5a,7,8a,10a-гексаазапергидропиренов. Патент РФ. № 2703540. Опубликовано 21.10.2019. Бюл. № 30.

- 14. Кирсанов, В.Ю.** Метод синтеза 2,7-дициклоалкил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексазапергидропиренов / **В.Ю. Кирсанов**, Е.Б. Рахимова, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: сб. тезисов докладов. Екатеринбург, 2016. – С. 217.
- 15. Кирсанов, В.Ю.** Каталитический метод синтеза 2,9-ди(цикло)алкил-2,3а,7б,9,10а,14б-гексазапергидро-добензотетраценов / **В.Ю. Кирсанов**, Е.Б. Рахимова, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // Байкальская школа-конференция по химии: сб. тезисов докладов. – Иркутск, 2017. – С. 90–91.
- 16. Кирсанов, В.Ю.** Эффективный каталитический метод синтеза 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексазапергидропиренов / **В.Ю. Кирсанов**, Е.Б. Рахимова, А.Г. Ибрагимов // VII Молодежная конференция ИОХ РАН: сб. тезисов докладов. – Москва, 2017. – С. 102.
- 17. Кирсанов, В.Ю.** Каталитический метод синтеза 2,7-бис-адамантилзамещенных 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексазапергидропиренов / **В.Ю. Кирсанов**, Е.Б. Рахимова, А.Г. Ибрагимов // Байкальские чтения: сб. тезисов докладов. – Иркутск, 2017. – С. 191.
- 18. Кирсанов, В.Ю.** Эффективный каталитический синтез 2,7-бис-арил(гетарил)замещенных 4,9-диметил-2,3а,5а,7,8а,10а-гексазапергидропиренов / **В.Ю. Кирсанов**, Е.Б. Рахимова, А.Г. Ибрагимов // II Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений»: сб. тезисов докладов. – Уфа, 2017. – С. 63–64.
- 19. Кирсанов, В.Ю.** Однореакторный каталитический синтез 2,9-бис-арил(гетарил)-замещенных *транс*-2,3а,7б,9,10а,14б-гексазапергидродибензотетраценов / **В.Ю. Кирсанов**, В.М. Яныбин, Е.Б. Рахимова, А.Г. Ибрагимов // III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»: сб. тезисов докладов. – Уфа, 2018. – С. 157–158.
- 20.** Rakhimova, E.V. Catalytic method for the synthesis of 2,7-*bis*-aryl-substituted 4,9-dimethyl-2,3а,5а,7,8а,10а-hexaazaperhydropyrenes / E.V. Rakhimova, **V.Yu. Kirsanov**, A.G. Ibragimov // 5th International School-Conference on Catalysis for Young Scientists «Catalyst Design: From Molecular to Industrial Level»: book of abstracts. – Moscow, 2018. – P. 292.
- 21. Кирсанов, В.Ю.** Синтез бис-адамантилзамещенных полиазаполициклов с участием цеолита HY-BC в качестве катализатора / **В.Ю. Кирсанов**, В.М. Яныбин, Е.Б. Рахимова, А.Г. Ибрагимов // VIII Всероссийская цеолитная конференция «Цеолиты и мезопористые материалы: достижения и перспективы»: сб. тезисов докладов. – Уфа, 2018. – С. 183–184.
- 22. Кирсанов, В.Ю.** Первый пример синтеза *транс*-2,9-бис-(цикло)алкил-2,3а,7б,9,10а,14б-гексазапергидродибензотетраценов / **В.Ю. Кирсанов**, Е.Б. Рахимова, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // Байкальская школа-конференция по химии»: сб. тезисов докладов. – Иркутск, 2018. – С. 31-32 (устный доклад).
- 23. Кирсанов, В.Ю.** Каталитический синтез гексагидрогексазагепталенобис[1,10-*ab*]феналенов / **В.Ю. Кирсанов**, В.М. Яныбин, Е.Б. Рахимова, А.Г. Ибрагимов // VIII Молодежная конференция ИОХ РАН, посвященная 85-летию со дня основания ИОХ РАН: сб. тезисов докладов. – Москва, 2019. – С. 114.
- 24. Kirsanov, V.Yu.** Synthesis of difurazanohexahydrohexaazapyrenes and *in vitro* study of their antitumor activity / **V.Yu. Kirsanov**, E.V. Rakhimova, L.U. Dzhemileva, A.G. Ibragimov // XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry»: book of abstracts in 6 volumes (volume 5). – Saint Petersburg, 2019. – P. 162.
- 25. Кирсанов, В.Ю.** Синтез *транс*-гексазапергидродибензотетраценов и изучение их противоопухолевой активности *in vitro* / **В.Ю. Кирсанов**, И.В. Озден, Е.Б. Рахимова, Л.У. Джемилева, А.Г. Ибрагимов // III Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2019): сб. тезисов докладов. – Екатеринбург, 2019. – ЗД-64.