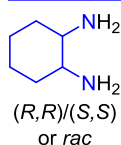


Синтез би(поли)- и макроциклических производных *транс*-диаминоциклогексана (микрообзор)

Елена Б. Рахимова^{1*}, Виктор Ю. Кирсанов¹

¹ Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра РАН, пр. Октября, 141, Уфа 450075, Россия; e-mail: rakhimovaelena@mail.ru

Поступило 15.06.2023
Принято после доработки 29.09.2023



В микрообзоре обобщены литературные данные последних 10 лет по синтезу би(поли)- и макроциклических соединений на основе *транс*-1,2-диаминоциклогексана. Для некоторых соединений указана возможность их практического применения как лекарственных средств, катализаторов ряда важных химических превращений или новых органических пористых материалов.

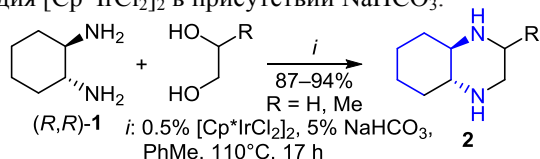
Введение

Транс-1,2-диаминоциклогексан (**1**) является эффективным строительным блоком в синтезе гетероциклических соединений. Интерес к его производным вызван наличием среди них соединений с противоопухолевой активностью.^{1–3} Макроциклы с *транс*-1,2-диаминоциклогексановым фрагментом

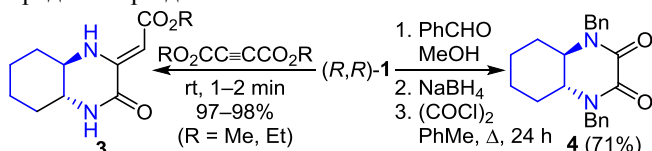
используются как хиральные лиганды и катализаторы энантиоселективных превращений.^{4,5} В настоящем микрообзоре рассмотрены методы синтеза би(поли)- и макроциклических соединений на основе как энантимерно чистого, так и рацемического *транс*-1,2-диаминоциклогексана.

Синтез би(поли)циклических соединений на основе *транс*-1,2-диаминоциклогексана

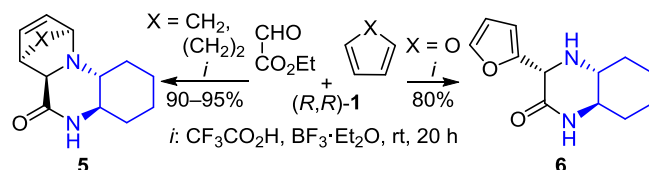
Синтез хиноксалинов **2** из (*R,R*)-1,2-диаминоциклогексана ((*R,R*)-**1**) и 1,2-диолов катализируется комплексом иридия [Cp*IrCl₂]₂ в присутствии NaHCO₃.⁶



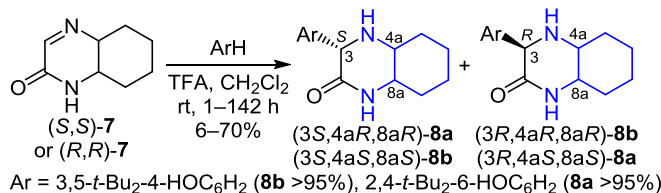
Хиноксалин **3** получают без растворителей в мягких условиях.⁷ Лактам **4** получен реакцией (COCl)₂ с продуктом конденсации бензальдегида и соединения (*R,R*)-**1** с последующим восстановлением.⁸ По результатам молекулярного докинга соединение **4** является потенциальным ингибитором фосфатазы РТР1В и может представлять интерес как лекарственное средство при диабете 2-го типа.



Энантимерно чистые азотные гетероциклы **5**, **6** получены диастереоселективной реакцией фурана или цикlopента(гекса)диена с имином, образующимся *in situ* из этилглиоксидата и соединения (*R,R*)-**1**.⁹



Хиноксалинон **7** и изомеры ди-*трет*-бутилфенола с высокой диастереоселективностью дают энантимерно чистые аддукты **8**, проявляющие сравнимую с цисплатином антипролиферативную активность.¹⁰



Рахимова Елена Борисовна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Область научных интересов: катализ, химия гетеро(О, S, N)циклических соединений, в том числе поли- и макроциклов.

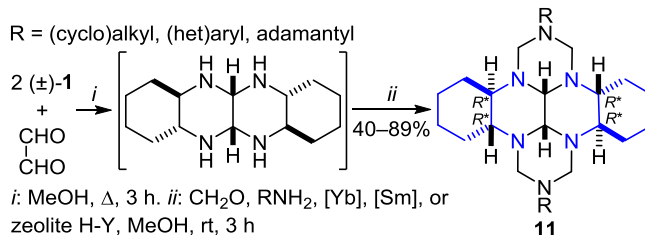
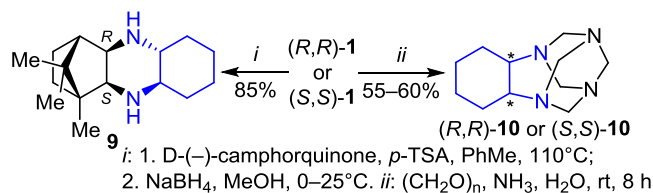


Виктор Юрьевич Кирсанов, кандидат химических наук, научный сотрудник Института нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Область научных интересов: химия N-полициклов, гетероциклы с потенциальной противоопухолевой активностью.

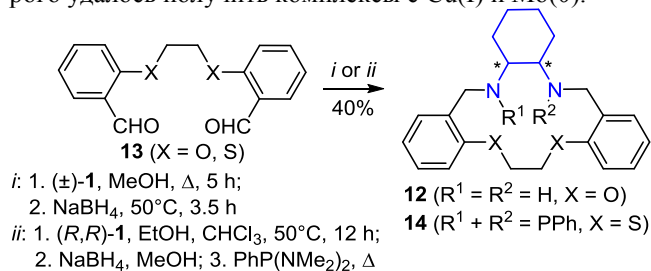
Синтез би(поли)циклических соединений на основе *транс*-1,2-диаминоциклогексана (окончание)

(*R,R*)-1,2-Диаминоциклогексан ((*R,R*)-**1**) легко конденсируется с D-(–)-камфорхиноном в присутствии 5 моль. % *пара*-толуолсульфокислоты. Новые стереогенные центры в феназине **9** отнесены к абсолютной (*S,R*)-конфигурации.¹¹ Трехкомпонентная конденсация 1,2-диаминоциклогексанов (*R,R*)-/(*S,S*)-**1**, NH₃ и CH₂O дала энантиомерно чистые полициклические амины **10**, представляющие интерес как катализаторы асимметрического синтеза.¹²

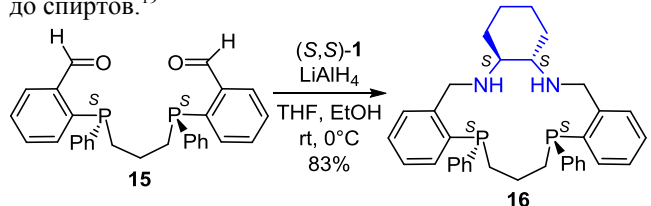
На основе (±)-*транс*-1,2-диаминоциклогексана (**1**) нами синтезированы *N,N'*-замещенные пергидро-2,3а,7b,9,10а,14b-гексаазадибензо[*fg,op*]тетрацены **11** с *rel*-(*R,R,R,R*)-конфигурацией хиральных центров и *цис*-сочленением пиперазиновых циклов.^{13–16} Соединения **11** проявляют противоопухолевую активность *in vitro* в отношении клеточной линии гистиоцитарной лимфомы человека U937.¹³

**Синтез макроциклических соединений на основе *транс*-1,2-диаминоциклогексана**

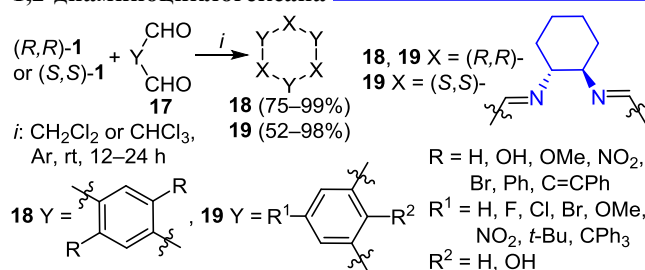
На основе *транс*-1,2-диаминоциклогексана (**1**) были получены макроциклические производные **12** с антипролиферативной активностью *in vitro* против линий раковых клеток человека MCF-7, HCT-116 и A375.¹⁷ [1+1]-Циклоконденсацией соединения (*R,R*)-**1** с 2,2'-(этан-1,2-диилдисульфандиил)добензальдегидом (**13**, X = S) и дальнейшей функционализацией фенилфосфином синтезирован 13-членный PN₂S₂-макроцикл **14**, на основе которого удалось получить комплексы с Cu(I) и Mo(0).¹⁸



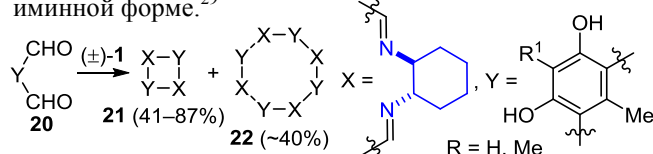
Реакция диальдегида **15** с соединением (*S,S*)-**1** приводит к 15-членному макроциклу **16** с (*S,S,S,S*)-конфигурацией хиральных центров. Диамин (*R,R*)-**1** в аналогичных условиях дает смесь олигомерных продуктов. Бисацетонитрильный комплекс макроцикла **16** с [Fe(OH)₂]₆(BF₄)₂ катализирует энантиоселективное восстановление кетон до спиртов.¹⁹



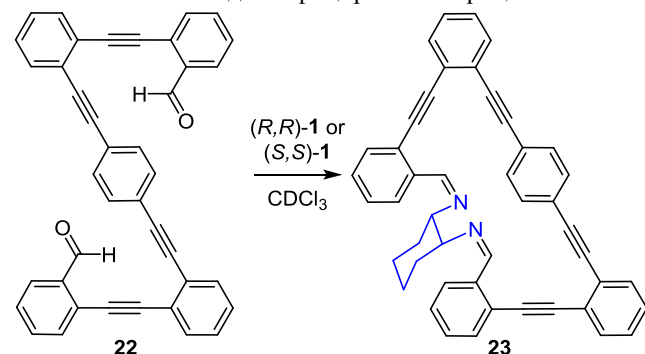
[3+3]-Циклоконденсацией энантиомерно чистого *транс*-1,2-диаминоциклогексана (**1**) и различных терефталевых и изофталевых альдегидов **17** синтезировали высокосимметричные хиральные полииминовые макроциклы – соответственно трианглимины **18**^{20–23} и каликсалены **19**,^{24–28} представляющие интерес как лиганды, катализаторы, рецепторы и молекулярные блоки для супрамолекулярных структур. Ограниченная конформационная гибкость делает соединения **18** хорошей моделью для изучения хиральности.²³



Замещенные дигидроксиизофталевые альдегиды **20** при разных условиях конденсируются с рацемическим *транс*-1,2-диаминоциклогексаном ((±)-**1**) образуя резорцинсалены **21**, **22**, на основе которых вероятно получение новых органических пористых материалов для секвестрации ионов металлов.²⁹ Макроциклы **21** кристаллизуются в виде NH-таутомеров, стабилизированных внутримолекулярными водородными связями. Резорцинсалены **22** в кристалле находятся в енолиминной форме.²⁹

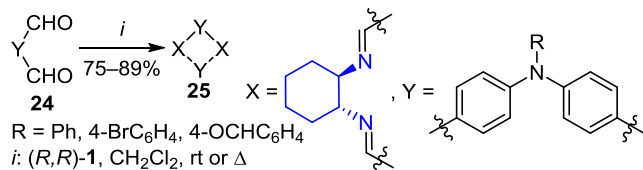


Из 1,4-бис[(2-этинилфенил)этинил]бензола и 2-бромбензальдегида катализируемой палладием реакцией Соногаширы получен гибкий хромофорный скаффолд **22** с выходом 88%. В результате конденсации хиральных диаминов (*S,S*)/(*R,R*)-**1** с сенсором **22** с помощью спектроскопии ЯМР был идентифицирован макроцикл **23**.³⁰



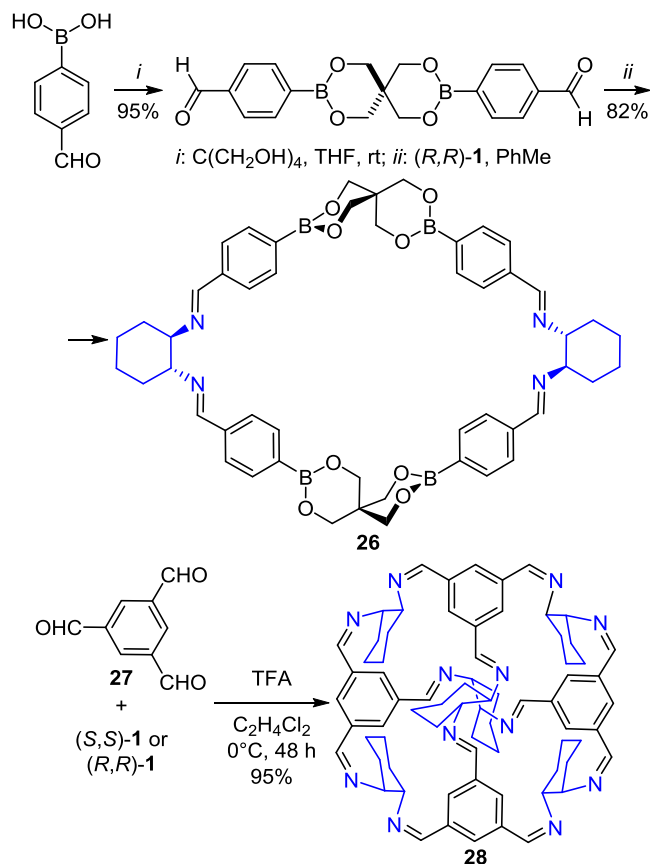
Синтез макроциклических соединений на основе *транс*-1,2-диаминоциклогексана (окончание)

[2+2]-Циклоконденсация эквимольных количеств соединения (*R,R*)-**1** и бисформилтрифениламинов **24** приводит к высокосимметричным иминным макроциклам **25** ромбовидной формы,³¹ дальнейшая модификация которых окислительной полимеризацией, металл-катализируемой поликонденсацией Сузуки или поликонденсацией Шиффа может привести к новым полимакромолекулам.



Описан селективный синтез спиросочлененного макроциклического полиимина **26**. Особенностью данного синтеза является образование аксиально хирального атома углерода, имеющего четыре идентичных заместителя.³²

И наконец, была синтезирована пористая жидкость, которая может быть использована для высокоэффективного разделения газов. Молекулы-клетки **28** получены реакцией по типу [6+4]-циклоконденсации триформилбензола (**27**) и хиральных диаминоциклогексанов **1**.^{33–35}



Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Института нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН (FMRS-2022-0079; FMRS-2022-0074).

Список литературы

- Dragoun, M.; Günther, T.; Frias, C.; Berkessel, A.; Prokop, A. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2018**, *144*, 685.
- Hopff, S. M.; Wang, Q.; Frias, C.; Ahrweiler, M.; Wilke, N.; Wilke, N.; Berkessel, A.; Prokop, A. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2021**, *147*, 2591.
- Omer, K. H.; Seliman, A. A.; Altaf, M.; Casagrande, N.; Aldinucci, D.; Altuwajri, S.; Isab, A. A. *Polyhedron* **2015**, *102*, 773.
- Dvornikova, I. A.; Buravlev, E. V.; Frolova, L. L.; Nelyubina, Yu. V.; Chukicheva, I. Yu.; Kuchin, A. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1130.
- Eröksüz, S.; Neudörf, J. M.; Berkessel, A. *Synlett* **2017**, 1278.
- Lorentz-Petersen, L. L. R.; Nordström, L. U.; Madsen, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *34*, 6752.
- Choudhary, G.; Peddinti, R. K. *Green Chem.* **2011**, *13*, 3290.
- Kocakaya, S. Ö.; Karakaplan, M.; Scopelliti, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1342.
- Wojaczynska, E.; Bąkowicz, J.; Dorsz, M.; Skarzewski, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2808.
- Iwanejko, J.; Wojaczynska, E.; Trynda, J.; Maciejewska, M.; Wietrzyk, J.; Kochel, A.; Wojaczynski, J. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2276.
- Periasamy, M.; Sanjeevakumar, N.; Reddy, P. O. *Synthesis* **2012**, 3185.
- Rivera, A.; Quiroga, D.; Jimenez-Cruz, L.; Fejfarova, K.; Dušek, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 345.
- Rakhimova, E. B.; Kirsanov, V. Yu.; Tret'yakova, E. V.; Khalilov, L. M.; Ibragimov, A. G.; Dzhemileva, L. U.; D'yakonov, V. A.; Dzhemilev, U. M. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 21039.
- Rakhimova, E. B.; Kirsanov, V. Yu.; Mescheryakova, E. S.; Ibragimov, A. G.; Dzhemilev, U. M. *Mendeleev Commun.* **2020**, *30*, 308.
- Rakhimova, E. B.; Kirsanov, V. Yu.; Ibragimov, A. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 322.

- Rakhimova, E. B.; Kirsanov, V. Yu.; Kuzmina, U. Sh.; Galyautdinov, I. V.; Vakhitova, Y. V. *Mendeleev Commun.* **2023**, *33*, 112.
- Morales, F.; Ramirez, A.; Morata-Tarifa, C.; Navarro, S. A.; Marchal, J. A.; Campos, J. M.; Conejo-Garcia, A. *Future Med. Chem.* **2017**, *9*, 293.
- Cox, K.; Kariuki, B. M.; Smyth, A.; Newman, P. D. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 8485.
- Bigler, R.; Huber, R.; Stöckli, M.; Mezzetti, A. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6455.
- Gajewy, J.; Szymkowiak, J.; Kwit, M. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 53358.
- Prusinowska, N.; Bardzinski, M.; Janiak, A.; Skowronek, P.; Kwit, M. *Chem.–Asian J.* **2018**, *13*, 2691.
- Szymkowiak, J.; Warzajtis, B.; Rychlewska, U.; Kwit, M. *CrystEngComm* **2018**, *20*, 5200.
- Szymkowiak, J.; Kwit, M. *Chirality* **2018**, *30*, 117.
- Petryk, M.; Troc, A.; Gierczyk, B.; Danikiewicz, W.; Kwit, M. *Chem.–Eur. J.* **2015**, *21*, 10318.
- Janiak, A.; Petryk, M.; Barbour, L. J.; Kwit, M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 669.
- Janiak, A.; Kwit, M.; Barbour, L. J. *Supramol. Chem.* **2018**, *30*, 479.
- Tanaka, K.; Shimoura, R.; Caira, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 449.
- Janiak, A.; Gajewy, J.; Szymkowiak, J.; Gierczyk, B.; Kwit, M. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 2356.
- Szymkowiak, J.; Warzajtis, B.; Rychlewska, U.; Kwit, M. *Chem.–Eur. J.* **2018**, *24*, 6041.
- Iwaniuk, D. P.; Wolf, C. J. *Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2414.
- Grigoras, M.; Vacareanu, L.; Ivan, T.; Ailiesei, G. L. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3638.
- Grajewski, J.; Piotrowska, K.; Zgorzelak, M.; Janiak, A.; Biniak-Antosiak, K.; Rychlewska, U.; Gawronski, J. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 981.
- Giri, N.; Del Pópolo, M. G.; Melaugh, G.; Greenaway, R. L.; Rätzke, K.; Koschine, T.; Pison, L.; Costa Gomes, M. F.; Cooper, A. I.; James, S. L. *Nature* **2015**, *527*, 216.
- Briggs, M. E.; Slater, A. G.; Lunt, N.; Jiang, S.; Little, M. A.; Greenaway, R. L.; Hasell, T.; Battilocchio, C.; Ley, S. V.; Cooper, A. I. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17390.
- Briggs, M. E.; Cooper, A. I. *Chem. Mater.* **2017**, *29*, 149.