УДК 547

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.3.33

ЭФФЕКТИВНЫЙ КАТАЛИТИЧЕСКИЙ МЕТОД СИНТЕЗА БРОМТЕТРАОКСАСПИРОАЛКАНДИАМИНОВ

© Н. Н. Махмудиярова*, И. Р. Ишмухаметова,
А. Г. Ибрагимов

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН
Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, пр. Октября, 141.

*Email: natali-mnn@mail.ru

В настоящей работе обсуждается способ синтеза бромтетраоксаспироалкандиаминов с аминными заместителями в α -положении к пероксидным группам, в основе которого лежит катализируемая комплексами лантанидов реакция первичных ариламинов с гем-дигидропероксидами и 2-бромпропандиалем. Имеющиеся сведения о высокой противомалерийной активности гетероатомсодержащих пероксидов позволяют сделать предположение, что тетраоксаспироциклоалкандиамины представляют потенциальный интерес для разработки противомалерийных препаратов. Нами разработан эффективный метод синтеза новых бромтетраоксаспироалкандиаминов реакцией первичных ариламинов с гем-дигидропероксидами и 2-бромпропандиалем с участием $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора.

Ключевые слова: азадипероксиды, бромтетраоксаспироалкандиамины, гетероциклизация, диальдегид, ариламины, гем-бисдигидропероксиды.

Одной из актуальных задач современной органической химии является создание структурно сложных органических соединений из простых субстратов. Решением этих задач может стать применение многокомпонентных реакций в синтезе гетероциклических соединений [1–2]. Однако многокомпонентные реакции часто дают на выходе смеси нескольких конечных продуктов [3–8]. Одним из распространенных методов управления селективностью органических реакций является варьирование параметров реакционной среды: типов растворителя и катализатора [9–13]. Недавно нами была показана возможность селективного синтеза спиро-тетраоксепандиаминов и тетраоксаспиробициклоалканов многокомпонентной реакцией первичных ариламинов с гем-дигидропероксидами и α,ω -диальдегидами (глиоксаль, глутаровый альдегид) под действием лантанидных катализаторов [14]. Интерес к подобным циклическим пероксидам вызван открытием противомалерийной активности у природного пероксида артемизинина, структура которого содержит необычный пероксидный мостик [15–18], а также с высокой противомалерийной и противоопухолевой активностью тетраоксаспироциклоалканов [16–24].

В настоящей работе обсуждается способ синтеза бромтетраоксаспироалкандиаминов с аминными заместителями в α -положении к пероксидным группам, в основе которого лежит катализируемая комплексами лантанидов реакция первичных ариламинов с гем-дигидропероксидами и 2-бромпропандиалем. Имеющиеся сведения о высокой противомалерийной активности гетероатомсодержащих пероксидов [15–24] позволяют сделать предположение, что тетраоксаспироциклоалкандиамины представляют потенциальный интерес для разработки противомалерийных препаратов.

Показано, что при взаимодействии 1,1-дигидропероксициклогексана **1** с эквимольным количеством 2-бромпропандиалем **5** и *n*-хлоранилином **6c** в условиях [13] (~ 20 °С, ТГФ, 6ч) под действием 5 мол. % катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ образуется 10-бром-N⁹, N¹¹-бис(4-хлорфенил)-7,8,12,13-тетраоксаспиро[5.7]тридекан-9,11-диамин **7c** с выходом 80% (схема). Выбор катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ обусловлен его высокой активностью в синтезе спиро-тетраоксепандиаминов и тетраоксаспиробициклоалканов [13]. В отсутствие катализатора в условиях данной реакции наряду с целевым продуктом **7c** (10%) образуются *N*-(4-хлорфенил)формамид (70%) и циклогексанон (10%).

В условиях [5 мол. % $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 20 °С, 6 ч] в реакцию с 2-бромпропандиалем **5** и первичными аминами **6 a,b** вовлечены 1,1-дигидропероксициклоалканы **2-4** с получением соответствующих бромтетраоксаспироалкандиаминов **8b**, **9b**, **10 a** с выходами 74–87% (схема).

Структуры бромтетраоксаспироалкандиаминов **7-10** установлены с помощью ЯМР одномерной ¹H, ¹³C и двумерной спектроскопии (HSQC, COSY, HMBC), а также maldi-toff-toff масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ¹H сигналы метиновых атомов водорода между атомами N и O в 8-членных циклах резонируют в области 5.10–5.25 м.д. и проявляются мультиплетом, а метиленовые протоны спироалкановых и алкановых фрагментов проявляются мультиплетами в области 1.40–1.74 м.д. Ароматические протоны представлены в слабой области спектра 6.80–7.40 м.д., масс-спектр гетероциклов **7-10** содержит соответствующие пики молекулярных ионов.

Таким образом, разработан эффективный метод синтеза новых бромтетраоксаспироалкандиаминов реакцией первичных ариламинов с гем-дигидропероксидами и 2-бромпропандиалем с участием $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора.

м (4H, H₂C), 4.38–4.40 м (1H, HCB_r), 5.09–5.10 м (2H, OH_C), 6.90–7.43 м (4H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.6, 25.8, 29.1, 32.7, 41.7, 85.3, 111.2, 113.4, 118.7, 119.3, 124.7, 135.7, 149.1. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z: 512 [M-H]⁺. Найдено, %: C, 53.80; H, 5.28; Br, 15.54; F, 7.39; N, 5.44. C₂₃H₂₇BrF₂N₂O₄. Вычислено, %: C, 53.81; H, 5.30; Br, 15.56; F, 7.40; N, 5.46.

4-Бром-N³,N⁵-бис(2-хлорфенил)-1,2,6,7-тетраоксаспиро[7.11]нонадекан-3,5-диамин (10a). Выход 0.44 г (74%), вязкое красное вещество. R_f 0.65 (петролейный эфир /Et₂O = 10/1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.29–1.60 м (22H, H₂C), 4.39–4.41 м (1H, HCB_r), 5.07–5.10 м (2H, OH_C), 6.71–7.43 м (4H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.6, 27.8, 29.3, 33.7, 41.4, 85.6, 112.7, 115.6, 122.4, 123.8, 127.6, 130.7, 143.9. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z: 601 [M-H]⁺. Найдено, %: C, 53.80; H, 5.84; Br, 13.24; Cl, 11.76; N, 4.63. C₂₇H₃₅BrCl₂N₂O₄. Вычислено, %: C, 53.83; H, 5.86; Br, 13.26; Cl, 11.77; N, 4.65.

Работа выполнена в рамках государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (темы №АААА-А19-119022290010-9 и АААА-А19-119022290007-9). Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН, в рамках выполнения государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (тема №АААА-А19-119022290004-8).

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашенко А. В., Иваненков Я. А., Кисиль В. М., Красавин М. Ю., Ильин А. П. Многокомпонентные реакции изоцианидов в синтезе гетероциклов // ЖОрХ. 2010. Т. 79. №9. С. 861–893.
- Makhmudiyarova N. N., Ishmukhametova I. R., Shangaraev K. R., Dzhemileva L. U., D'yakonov V. A., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. Catalytic synthesis of benzannelated macrocyclic di- and triperoxides based on phenols // New Journal of Chemistry. 2021. V. 45. Pp. 2069–2077.
- Isambert N., Lavilla R. Heterocycles as Key Substrates in Multicomponent Reactions: The Fast Lane towards Molecular Complexity // Chem.–Eur. J. 2008. V. 14. Pp. 8444–8454.
- Kruihof A., Ruijter E., Orru R. V. A. Microwave-Assisted Multicomponent Synthesis of Heterocycles // Curr. Org. Chem. 2011. V. 15. Pp. 204–236.
- Chebanov V. A., Gura K. A., Desenko S. M. Aminoazoles as Key Reagents in Multicomponent Heterocyclizations // Top. Heterocycl. Chem. 2010. V. 23. Pp. 41–84.
- Десенко С. М., Орлов В. Д., Гетманский Н. В. Синтез и окисление ароматических замещенных 6,7-дигидроазолопиримидинов // ХГС. 1993. №4. С. 481–483.
- Khan A. T., Khan M. M. Sequential three-component reactions: synthesis, regioselectivity and application of functionalized dihydropyridines (DHPs) for the creation of fused naphthyridines // Tetrahedron Lett. 2011. V. 52. Pp. 3455–3459.
- Drizin I., Holladay M. W., Yi L., Zhang H. Q., Gopalakrishnan S., Gopalakrishnan M., Whiteaker K. L., Buckner S. A., Sullivan J. P., Carroll W. A. Structure–Activity studies for a novel series of tricyclic dihydropyrimidines as KATP channel openers (KCOs) // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002. V. 12. Pp. 1481–1484.
- Guillena G., Ramón D. J., Yus M. Organocatalytic enantioselective multicomponent reactions (OEMCRs) // Tetrahedron: Asymmetry. 2007. V. 18. Pp. 693–700.
- Alba A.-N., Companyo X., Viciano M., Rios R. Organocatalytic Domino Reactions // Curr. Org. Chem. 2009. V. 13. Pp. 1432–1474.
- Wohlgemuth R. Biocatalysis – key to sustainable industrial chemistry // Curr. Opin. Biotechnol. 2010. V. 21. Pp. 713–724.
- Koloso M. A., Orlov V. D., Beloborodov D. A., Dotsenko V. V. A chemical placebo: NaCl as an effective, cheapest, non-acidic and greener catalyst for Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones(-thiones) synthesis // Mol. Diversity. 2009. V. 13. Pp. 5–25.
- D'Souza D. M., Müller T. J. J. Multi-component syntheses of heterocycles by transition-metal catalysis // Chem. Soc. Rev. 2007. V. 36. Pp. 1095–1108.
- Makhmudiyarova N. N., Shangaraev K. R., Dzhemileva L. U., Tuymkina T. V., Mescheryakova E. S., D'yakonov V. A., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. New synthesis of tetraoxaspirododecane-diamines and tetraoxazaspirobicycloalkanes // RSC Advances. 2019. V. 9. Pp. 29949–29958.
- Klayman D. L. Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China // Science. 1985. V. 228. №4703. Pp. 1049–1055.
- Butler A. R., Wu Y. L. Artemisinin (qinghaosu): a new type of antimalarial drug // Chem. Soc. Rev. 1992. V. 21. №2. Pp. 85–90.
- Li Y., Wu Y. L. An Over Four Millennium Story Behind Qinghaosu (Artemisinin)—A Fantastic Antimalarial Drug From a Traditional Chinese Herb // Curr. Med. Chem. 2003. V. 10. №21. Pp. 2197–2230.
- Adam W. Forschungsgemeinschaft D. Peroxides Chemistry: Mechanistic and Preparative Aspects of Oxygen Transfer. Weinheim, Wiley-VCH. 2000. 681 p.
- Ando W. Organic peroxides. New York, Wiley. 1992. 845 p.
- Jones C.W. Applications of Hydrogen Peroxides and Derivatives. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 1999. 264 p.
- Chaturvedi D., Goswami A., Saikia P. P., Barua N. C., Rao P. G. Artemisinin and its derivatives: a novel class of antimalarial and anti-cancer agents // Chem. Soc. Rev. 2010. V. 39. Pp. 435–454.
- O'Brien C., Henrich P. P., Passi N., Fidlock D. Recent clinical and molecular insights into emerging artemisinin resistance in Plasmodium falciparum // Curr. Opin. Infect. Dis. 2011. V. 24. Pp. 570–577.
- Slack R. D., Jacobine A. M., Posner G. H. Antimalarial peroxides: advances in drug discovery and design // Med. Chem. Commun. 2012. V. 3. Pp. 281–297.
- Ansari M. T., Saify Z. S., Sultana N., Ahmed I., Saeedul-Hassan S., Tariq I., Khanum M. Malaria and artemisinin derivatives: an updated review // Mini Rev. Med. Chem. 2013. V. 13. Pp. 1879–1902.
- Borch R. F., Hassid A. I. New method for the methylation of amines // J. Org. Chem. 1972. V. 37. Pp. 1673–1674.

Поступила в редакцию 30.08.2021 г.

EFFECTIVE CATALYTIC METHOD FOR THE SYNTHESIS OF BROMOTETRAOXASPIROALCANDIAMINES

© N. N. Makhmudiyarova*, I. R. Ishmukhametova, A. G. Ibragimov

*Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center of RAS
141 Oktyabrya Avenue, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

**Email: natali-mnn@mail.ru*

One of the urgent tasks of modern organic chemistry is the creation of structurally complex organic compounds from simple substrates. The solution to these problems can be the use of multicomponent reactions in the synthesis of heterocyclic compounds. However, multicomponent reactions often result in mixtures of several end products. One of the most common methods for controlling the selectivity of organic reactions is varying the parameters of the reaction medium: the types of solvent and catalyst. Recently, the authors have shown the possibility of selective synthesis of spiro-tetraoxepandiamines and tetraoxazaspirobicycloalkanes by the multicomponent reaction of primary arylamines with gem-dihydroperoxides and α , ω -dialdehydes (glyoxal, glutaraldehyde) under the action of lanthanide catalysts. In this work, the authors discuss a method for the synthesis of bromotetraoxaspiroalkanediamines with amine substituents in the α -position to peroxide groups, which is based on the reaction of primary arylamines with gem dihydroperoxides and 2-bromopropanedial catalyzed by lanthanide complexes. The available information on the high antimalarial activity of heteroatom-containing peroxides suggests that tetraoxaspirocycloalkanediamines are of potential interest for the development of antimalarial drugs. The authors developed an effective method for the synthesis of new bromotetraoxaspiroalkanediamines by the reaction of primary arylamines with heme dihydroperoxides and 2-bromopropanedial with the participation of $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ as catalyst.

Keywords: azadhydroperoxides, bromotetraoxaspiroalkanediamines, heterocyclization, dialdehyde, arylamines, heme bishydroperoxides.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Ivashchenko A. V., Ivanenkov Ya. A., Kisil' V. M., Krasavin M. Yu., Il'in A. P. *ZhOrKh*. 2010. Vol. 79. No. 9. Pp. 861–893.
2. Makhmudiyarova N. N. *New Journal of Chemistry*. 2021. Vol. 45. Pp. 2069–2077.
3. Isambert N., Lavilla R. *Chem.–Eur. J.* 2008. Vol. 14. Pp. 8444–8454.
4. Kruithof A., Ruijter E., Orru R. V. A. *Curr. Org. Chem.* 2011. Vol. 15. Pp. 204–236.
5. Chebanov V. A., Gura K. A., Desenko S. M. *Top. Heterocycl. Chem.* 2010. Vol. 23. Pp. 41–84.
6. Desenko S. M., Orlov V. D., Getmanskii N. V. *KhGS*. 1993. No. 4. Pp. 481–483.
7. Khan A. T., Khan M. M. *Tetrahedron Lett.* 2011. Vol. 52. Pp. 3455–3459.
8. Drizin I., Holladay M. W., Yi L., Zhang H. Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. Vol. 12. Pp. 1481–1484.
9. Guillena G., Ramón D. J., Yus M. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2007. Vol. 18. Pp. 693–700.
10. Alba A.-N., Companyo X., Viciano M., Rios R. *Curr. Org. Chem.* 2009. Vol. 13. Pp. 1432–1474.
11. Wohlgemuth R. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2010. Vol. 21. Pp. 713–724.
12. Kolosov M. A., Orlov V. D., Beloborodov D. A., Dotsenko V. V. *Mol. Diversity*. 2009. Vol. 13. Pp. 5–25.
13. D'Souza D. M., Müller T. J. *J. Chem. Soc. Rev.* 2007. Vol. 36. Pp. 1095–1108.
14. Makhmudiyarova N. N., Shangaraev K. R., Dzhemileva L. U., Tuymkina T. V., Mescheryakova E. S., D'yakonov V. A., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. *RSC Advances*. 2019. Vol. 9. Pp. 29949–29958.
15. Klayman D. L. *Science*. 1985. Vol. 228. No. 4703. Pp. 1049–1055.
16. Butler A. R., Wu Y. L. *Chem. Soc. Rev.* 1992. Vol. 21. No. 2. Pp. 85–90.
17. Li Y., Wu Y. L. *Curr. Med. Chem.* 2003. Vol. 10. No. 21. Pp. 2197–2230.
18. Adam W. *Forschungsgemeinschaft D. Peroxides Chemistry: Mechanistic and Preparative Aspects of Oxygen Transfer*. Weinheim, Wiley-VCH. 2000.
19. Ando W. *Organic peroxides*. New York, Wiley. 1992.
20. Jones C. W. *Applications of Hydrogen Peroxides and Derivatives*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 1999.
21. Chaturvedi D., Goswami A., Saikia P. P., Barua N. C., Rao P. G. *Chem. Soc. Rev.* 2010. Vol. 39. Pp. 435–454.
22. O'Brien C., Henrich P. P., Passi N., Fidlock D. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 24. Pp. 570–577.
23. Slack R. D., Jacobine A. M., Posner G. H. *Med. Chem. Commun.* 2012. Vol. 3. Pp. 281–297.
24. Ansari M. T., Saify Z. S., Sultana N., Ahmed I. *Mini Rev. Med. Chem.* 2013. Vol. 13. Pp. 1879–1902.
25. Borch R. F., Hassid A. I. *J. Org. Chem.* 1972. Vol. 37. Pp. 1673–1674.

Received 30.08.2021.