

РЕАКЦИЯ МАННИХА В СИНТЕЗЕ АЗАПЕРОКСИДОВ

© 2023 г. Н. Н. Махмудиярова*, И. Р. Ишмухаметова

Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141
*e-mail: natali-mnn@mail.ru

Поступила в редакцию 12.05.2022 г.

После доработки 20.05.2022 г.

Принята к публикации 23.05.2022 г.

Установлена возможность применимости реакции Манниха в синтезе новых тетраоксазadisпиранов трехкомпонентной реакцией первичных ариламинов с *гем*-дигидропероксидами и циклогексаном с участием $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора.

Ключевые слова: трехкомпонентная гетероциклизация, тетраоксазadisпираны, катализ

DOI: 10.31857/S051474922302012X, **EDN:** QKDABL

ВВЕДЕНИЕ

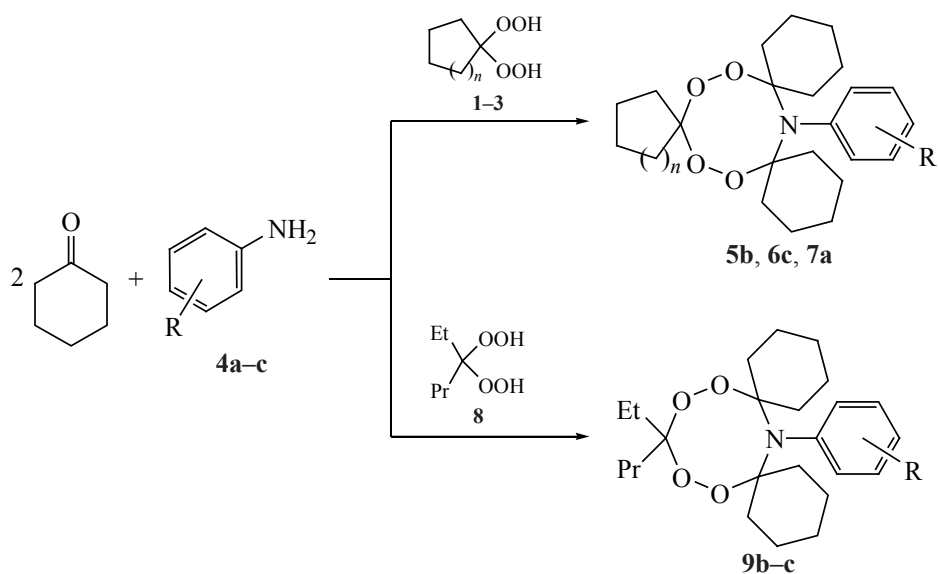
Азапероксиды представляют собой перспективный и практически важный класс органических пероксидов [1–5]. Постоянный интерес к соединениям данного типа связан с их биологической активностью, а именно, противомаларийной [6], противоопухолевой [7], антигельминтной [8] и другими видами активности. Среди всех возможных стратегий синтеза азапероксидов следует особо выделить направление, основанное на реакции по типу реакции Манниха – циклопероксиметилирование *N*-нуклеофилов. Из-за эффективности и простоты реализации данный подход является весьма перспективным для синтеза азапероксидов. К ним относится синтез 1,2,4-диоксазолидинов, основанный на взаимодействии алициклических кетонов с перекисью водорода и аммиаком [9]. Практически важным является процесс получения 1,1'-пероксидициклогексиламина – ключевого интермедиата в производстве полимера нейлона-6 [10] действием H_2O_2 на циклогексанон в присутствии NH_4Cl / NH_4OH и Na_2EDTA с последующей обработкой NH_3 [11]. Реакцией формилирования по Манниху синтезировали *трет*-бутиламинопероксиды [12]. Амины в этой реакции были подобраны таким образом, чтобы в целевых аминопероксидах при-

существовал эндоциклический, экзоциклический и алифатический или ароматический атом азота [12, 13]. Нами было показано, что в результате трехкомпонентной реакции *гем*-бисгидропероксидов с формальдегидом и первичными аминами образуются ациклические *N,N'*-[циклоалкан-1,1-диил(биспероксиметандиил)дианилины и циклические тетраоксазadisпираны [14]. В развитие этих исследований представлялось логичным изучить трехкомпонентную реакцию *гем*-бисгидропероксидов с первичными аминами и циклическими кетонами в качестве карбонильной компоненты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе обсуждается новый подход к синтезу тетраоксазadisпираноциклоалканов, в основе которого лежит катализируемая комплексами лантанидов реакция первичных ариламинов с *гем*-дигидропероксидами и циклогексаном. Имеющиеся сведения о высокой цитотоксической активности гетероатомсодержащих пероксидов [14–18] позволяют сделать предположение, что новые типы тетраоксазadisпираноциклоалканов представляют потенциальный интерес для разработки противоопухолевых препаратов.

Схема 1



$n = 1$ (**1**), 2 (**2**), 3 (**3**) $R = o\text{-Cl}$ (**4a**), $m\text{-Cl}$ (**4b**), $m\text{-Br}$ (**4c**); $n = 1$, $R = m\text{-Cl}$ (**5b**),
 $n = 2$, $R = m\text{-Br}$ (**6c**), $n = 3$, $R = o\text{-Cl}$ (**7a**); $R = m\text{-Cl}$ (**9b**), $m\text{-Br}$ (**9c**).

Так, при взаимодействии 1,1-дигидропероксициклопентана **1** с двойным избытком циклогексанона и *m*-хлоранилином **4b** в условиях [14] ($\sim 20^\circ\text{C}$, ТГФ, 6 ч) под действием 5 масс % катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ образуется 4-(3-хлорфенил)-6,7,21,22-тетраокса-14-азатриспиро[4.2.5⁸.1.5¹⁵.2⁵]доказан **5b** с выходом 80% (схема 1). Выбор катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ обусловлен его высокой активностью в синтезе *N,N'*-[циклоалкан-1,1-диил(биспероксиметандиил)ди]анилинов и тетраоксаспироалканов [14]. В отсутствие катализатора в условиях данной реакции наряду с целевым продуктом **5b** (30%) образуются *N*-(3-хлорфенил)циклопентанимин (60%) и цикlopентанон (10%).

В условиях [5 масс % $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 20°C , 6 ч] в реакцию с циклогексаноном и первичными аминами **4a**, **c** вовлечены 1,1-дигидропероксициклоалканы **2**, **3** с получением соответствующих тетраоксаспироалканов **6c** и **7a** с выходами 74 и 87% (схема 1). В разработанных выше условиях трехкомпонентная гетероциклизация 3,3-дигидропероксигептана **8** с циклогексаноном и производными анилина **4b**, **c** привела к 7-арил-16-бутил-16-этил-14,15,17,18-тетраокса-7-азаспиро[5.1.5⁸.5⁶]октадеканам **9b**, **c** практически с количественными выходами.

Структуры тетраоксаспироалканов **5–7**, **9** установлены с помощью ЯМР одномерной ^1H , ^{13}C и двумерной спектроскопии (HSQC, COSY, HMBC), а также maldi-toff-toff масс-спектрометрии. В спектрах maldi-toff-toff соединений присутствуют соответствующие пики молекулярных ионов $[M - \text{H}]^+$. Присутствие тетраоксаспироалканового цикла в полученных азапероксидах подтверждено наличием в их спектрах ЯМР ^{13}C сигналов четвертичных атомов углерода при пероксидной группе в области δ 95.8–97.9 м.д. (в системе $-\text{O}-\text{O}-\text{C}-\text{N}-$) и 113.0–117.9 м.д. (в системе $-\text{O}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{O}-$). В спектрах ЯМР ^1H метиленовые протоны спироалкановых и алкановых фрагментов проявляются мультиплетами в области 1.49–1.90 м.д., ароматические протоны представлены в слабой области спектра 6.99–7.33 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Одномерные спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , а также двумерные гомо- (COSY) и гетероядерные ($^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC) спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (500 МГц для ядер ^1H , 126 МГц для ядер ^{13}C , если не указано иначе) в CDCl_3 при 25°C по стандартным методикам фирмы Bruker, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры MALDI TOF/TOF положительных ионов (матрица – синапиновая кислота) записаны на масс-спектрометре Bruker AutoflexTM

III Smartbeam. Подготовка проб для регистрации масс-спектров проведена по методике «сухой капли»: в отдельной пробирке смешивали растворы матричного и анализируемого веществ (50:1–100:1), после этого каплю раствора наносили на мишень и сушили потоком теплого воздуха. Пробу с мишени переводили в газовую фазу с помощью лазерных импульсов (200 импульсов с частотой 100 Гц). В качестве источника лазерного излучения применяли твердотельный УФ лазер с длиной волны излучения 355 нм. Элементный анализ выполнен на анализаторе фирмы Carlo Erba 1108. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-В), элюент гексан – EtOAc, 10:1, проявление в парах I₂. Для колоночной хроматографии использован силикагель КСК (100–200 мкм).

Исходные кетоны и ариламины использовали фирмы Acros. Тетрагидрофуран, гексан, EtOAc, петролейный эфир, Et₂O (марки «ч») перегоняли перед использованием. Пероксид водорода марки «тех», концентрация 31.6%. Реагенты I₂, MgSO₄ марки «ч». Синтез *гем*-бисгидропероксидов **1–3**, **8** осуществлен согласно описанной методике [19].

Гетероциклизация 1,1-бис(гидроперокси) алканов с циклогексаном и первичными аминами в присутствии катализатора Sm(NO₃)₃·6H₂O (общая методика). В сосуд Шленка, установленный на магнитной мешалке, загружали при ~20°C тетрагидрофуран (5 мл), циклогексанон (1.96 г, 20 ммоль) и соответствующий 1,1-бис(гидроперокси)циклоалкан, добавляли Sm(NO₃)₃·6H₂O [5 масс % по отношению к 1,1-бис(гидроперокси)циклоалкану] (10 ммоль) и перемешивали 15 мин, затем добавляли 10 ммоль ариламина. Реакционную смесь перемешивали 6 ч при ~20°C и выпаривали тетрагидрофуран. Добавляли Et₂O (10 мл), смесь промывали водой (4×5 мл). Эфирный слой сушили (MgSO₄) и концентрировали для выделения азапероксидов, стабильных при хранении при комнатной температуре. Ход реакций контролировали с помощью ТСХ, элюент – гексан–EtOAc, 5:1, проявляли парами I₂.

4-(3-Хлорфенил)-6,7,21,22-тетраокса-14-азатриспиро[4.2.5⁸.1.5¹⁵.2⁵]доказан (5b**).** Выход 0.33 г (80%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.42–1.59 м (16H, H₂C), 1.80–1.90 м (16H, H₂C), 6.99–7.00 м (1H, HC), 7.11–7.13 м

(1H, HC), 6.23–7.26 м (1H, HC), 7.49–7.50 м (1H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 23.9, 24.5, 24.8, 28.9, 35.4, 95.8, 117.5, 119.5, 121.9, 124.9, 125.0, 129.5, 131.2, 149.6. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z*: 420 [*M* – H]⁺. Найдено, %: C 65.45; H 7.61; N 3.30. C₂₃H₃₂ClNO₄. Вычислено, %: C 65.47; H 7.64; N 3.32.

7-(3-Бромфенил)-14,15,22,23-тетраокса-7-азатриспиро[5.1.5⁸.2.5¹⁶.2⁶]трикозан (6c**).** Выход 0.35 г (74%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.58–1.76 м (18H, H₂C), 1.82–1.90 м (12H, H₂C), 6.59–6.61 м (1H, HC), 6.84–6.89 м (2H, HC), 7.00–7.03 м (1H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.4, 22.6, 25.4, 25.6, 27.0, 27.6, 97.9, 113.7, 114.8, 117.8, 121.3, 123.0, 130.4, 147.8. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z*: 479 [*M* – H]⁺. Найдено, %: C 59.99; H 7.11; N 2.90. C₂₄H₃₄BrNO₄. Вычислено, %: C 60.00; H 7.13; N 2.92.

7-(2-Фторфенил)-14,15,23,24-тетраокса-7-азатриспиро[5.1.5⁸.2.6¹⁶.2⁶]тетракозан (7a**).** Выход 0.37 г (87%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.36–1.43 м (4H, H₂C), 1.71–1.72 м (12H, H₂C), 1.84–1.87 м (16H, H₂C), 6.66–6.70 м (1H, HC), 6.75–6.79 м (1H, HC), 6.91–6.98 м (2H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.5, 22.6, 24.9, 25.6, 27.0, 27.8, 95.8, 113.0, 115.2 д (*J* 15.0 Гц), 116.9, 118.5 д (*J* 6.0 Гц), 124.4, 134.5, 151.7 д (*J* 190.0 Гц). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z*: 432 [*M* – H]⁺. Найдено, %: C 69.24; H 8.35; N 3.20. C₂₅H₃₆FNO₄. Вычислено, %: C 69.26; H 8.37; N 3.23.

7-(3-Хлорфенил)-16-бутил-16-этил-14,15,-17,18-тетраокса-7-азадиспиро[5.1.5⁸.5⁶]октадекан (9b**).** Выход 0.41 г (93%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.92–1.00 м (6H, H₃C), 1.28–1.47 м (8H, H₂C), 1.56–1.58 м (12H, H₂C), 1.74–1.90 м (8H, H₂C), 6.98–7.00 м (1H, HC), 7.11–7.12 м (2H, HC), 7.24–7.33 м (2H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 8.1, 13.9, 22.9, 23.9, 24.5, 24.8, 25.7, 28.9, 35.4, 95.2, 113.6, 117.4, 119.5, 124.8, 129.5, 134.3, 149.6. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z*: 451 [*M* – H]⁺. Найдено, %: C 66.41; H 8.45; N 3.08. C₂₅H₃₈ClNO₄. Вычислено, %: C 66.43; H 8.47; N 3.10.

7-(3-Бромфенил)-16-бутил-16-этил-14,15,-17,18-тетраокса-7-азадиспиро[5.1.5⁸.5⁶]октадекан (9c**).** Выход 0.44 г (90%), бесцветное масло.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87–0.96 м (6H, H_3C), 1.25–1.47 м (8H, H_2C), 1.54–1.59 м (12H, H_2C), 1.70–1.87 м (8H, H_2C), 6.57–6.59 м (1H, HC), 6.83–6.84 м (1H, HC), 6.96–6.99 м (1H, HC), 7.05–7.06 м (1H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 9.0, 14.5, 22.5, 24.8, 25.2, 25.6, 27.0, 28.1, 36.0, 95.9, 118.8, 117.9, 119.4, 121.3, 122.9, 130.5, 147.8. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 495 $[\text{M}-\text{H}]^+$. Найдено, %: C 60.46; H 7.70; N 2.80. $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{BrNO}_4$. Вычислено, %: C 60.48; H 7.72; N 2.82.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан эффективный метод синтеза новых тетраоксаспироалканов реакцией первичных ариламинов с *гем*-дигидропероксидами и циклогексаном с участием $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН № FMRS-2022-0079.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Махмудиярова Наталия Наильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1952-4173>

Ишмухаметова Ирина рустамовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7964-5175>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Amewu R.K., Chadwick J., Hussain A., Panda S., Rinki R., Janneh O., Ward S.A., Miguel C., Burrell-Saward H., Vivas L., O'Neill P.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7392–7397. doi 10.1016/j.bmc.2013.09.047
- Tang Y., Dong Y., Karle J.M., DiTusa C.A., Vennerstrom J.L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6470–6473. doi 10.1021/jo040171c
- Dong Y., Chollet J., Matile H., Charman S.A., Chiu F.C.K., Charman W.N., Scorneaux B., Urwyler H., Tomas J.S., Scheurer C., Snyder C., Dorn A., Wang X., Karle J.M., Tang Y., Wittlin S., Brun R., Vennerstrom J.L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4953–4961. doi 10.1021/jm049040u
- Dong Y., Tang Y., Chollet J., Matile H., Wittlin S., Charman S.A., Charman W.N., Tomas J.S., Scheurer C., Snyder C., Scorneaux B., Bajpai S., Alexander S.A., Wang X., Padmanilayam M., Cheruku S.R., Brun R., Vennerstrom J.L. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6368–6382. doi 10.1016/j.bmc.2006.05.041
- Tang Y., Dong Y., Wittlin S., Charman S.A., Chollet J., Chiu F.C.K., Charman W.N., Matile H., Urwyler H., Dorn A., Bajpai S., Wang X., Padmanilayam M., Karle J.M., Brun R., Vennerstrom J.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1260–1265. doi 10.1016/j.bmcl.2006.12.007
- Slack R., Jacobine A., Posner G. *Med. Chem. Comm.* **2012**, *3*, 281–297. doi 10.1039/C2MD00277A
- Vil' V., Yaremenko I., Illovaisky A., Terent'ev A. *Molecules.* **2017**, *22*, 1881. doi 10.3390/molecules22111881
- Liu D.-Z., Liu J.-K. *Nat. Prod. Bioprospect.* **2013**, *3*, 161–206. doi 10.1007/s13659-013-0042-7
- Kawamura Y., Takayama R., Nishiuchi M., Tsukayama M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8101–8106. doi 10.1016/S0040-4039(00)01412-X
- White E.H., Li M., Roswell D.F. *Photochem. Photobiol.* **1991**, *53*, 125–130. doi 10.1111/j.1751-1097.1991.tb08477.x
- Kraljic I., El Mohsni S. *Photochem. Photobiol.* **1978**, *28*, 577–581. doi 10.1111/j.1751-1097.1978.tb06972.x
- Vennerstrom J.L. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 64–67. doi 10.1021/jm00121a013
- Sundar N., Jacob V.T., Bhat S.V., Valecha N., Biswas S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2269–2272. doi 10.1016/S0960-894X(01)00396-1
- Махмудиярова Н.Н., Рахимов Р.Ш., Тюмкина Т.В., Мещерякова Е.С., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 713–727. doi 10.1134/s1070428019050075
- Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., Tyumkina T.V., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 18923–18929. doi 10.1039/c9ra02950h
- Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Molecules.* **2020**, *25*, 1874. doi 10.3390/molecules25081874
- Махмудиярова Н.Н., Ишмухаметова И.Р., Джемилева Л.У., Дьяконов В.А., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 746–752. doi 10.1134/s1070428020050115
- Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Shangaraev K.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 2069–2077. doi 10.1039/d0nj05511e
- Terent'ev A.O., Platonov M.M., Ogibin Y.N., Nikishin G.I. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1281–1287. doi 10.1080/00397910701226384

Mannich Reaction in the Synthesis of Azaperoxides

N. N. Makhmudiyarova* and I. R. Ishmukhametova

Institute of Petrochemistry and Catalysis UFIC RAS, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia

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

Received May 12, 2022; revised May 20, 2022; accepted May 23, 2022

The applicability of the Mannich reaction in the synthesis of new tetraoxazodispiroalkanes by a three-component reaction of primary arylamines with gem-dihydroperoxides and cyclohexanone with the participation of $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ as a catalyst has been established.

Keywords: three-component heterocyclization, tetraoxazadispiroalkanes, catalysis