

*На правах рукописи*



**ИШМУХАМЕТОВА ИРИНА РУСТАМОВНА**

**СИНТЕЗ АЗА(ОКСА, ТИА, ФОСФА, КРЕМНИЙ)ДИ- И ТРИПЕРОКСИДНЫХ  
МАКРОГЕТЕРОЦИКЛОВ С УЧАСТИЕМ КАТАЛИЗАТОРОВ  
НА ОСНОВЕ *d*- И *f*-ЭЛЕМЕНТОВ**

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 (в лаборатории гетероатомных соединений и лаборатории молекулярного дизайна и биологического скрининга веществ-кандидатов для фарминдустрии)

**Научный руководитель:** **Махмудиярова Наталия Наильевна**  
кандидат химических наук, старший научный сотрудник  
лаборатории гетероатомных соединений ИНК УФИЦ  
РАН

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

**Официальные оппоненты:** **Терентьев Александр Олегович**  
член-корреспондент РАН, доктор химических наук, заведующий лабораторией исследования гомолитических реакций № 13 Федерального государственного бюджетного научного учреждения Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

**Куковинец Ольга Сергеевна**  
доктор химических наук, профессор кафедры технической химии и материаловедения инженерного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Башкирского государственного университета

**Ведущая организация:** **Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН**

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_ часов \_\_ минут на заседании Диссертационного совета Д 002.102.01 при ИФАВ РАН по адресу: 142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИФАВ РАН и на сайте ИФАВ РАН: [www.ipac.ac.ru](http://www.ipac.ac.ru).

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 002.102.02  
кандидат химических наук



С.В. Афанасьева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Диссертационная работа посвящена разработке новых эффективных методов конструирования практически важных аза(окса, тиа, фосфа, кремний)ди- и трипероксидных макрогетероциклов с участием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов. Среди большого разнообразия гетероциклических соединений интерес и практическую значимость представляют фармакозначимые гетероциклы, например, гетероатомсодержащие пероксиды с противоопухолевой, противопаразитарной и противотуберкулезной активностью. Данное направление исследований начало широко развиваться после открытия антималярийной активности у азотсодержащих пероксидов. На сегодняшний день азот-, сера-, фосфор- и кремнийсодержащие циклические пероксиды являются наименее изученными вследствие сложностей их синтеза и небольшого числа известных способов их получения. Движущей силой для продолжения исследования в сфере синтеза новых представителей гетероатомсодержащих пероксидных соединений является и тот факт, что в противомаларийных препаратах и природных соединениях – *artemisinin*, *verruculogen* или *dioxetanone* – обнаружен гетероатомсодержащий пероксидный фрагмент.

Среди большого числа известных на сегодняшний день функционально замещенных пероксидов циклические гетероатомсодержащие пероксиды привлекают к себе внимание благодаря уникальной противомаларийной, цитотоксической и шистосомной активности. Эти свойства делают циклические гетероатомсодержащие пероксиды чрезвычайно перспективными для создания нового поколения лекарственных препаратов. Несмотря на более чем полувековую историю разработки методов получения циклических гетероатомсодержащих пероксидов, все еще остается нерешенной проблема их селективного синтеза. Это связано с нестабильностью пероксидного фрагмента O-O к действию большого числа химических реагентов, что ограничивает доступ к широкому структурному ряду пероксидов. В литературе имеются сведения о способах синтеза трех-, четырех-, пяти-, шести-, восьмичленных азапероксидов, содержащих монопероксидную группу. Наряду с монопероксидами недавно были синтезированы восьмичленные азадипероксиды.<sup>1</sup> Сведения о методах синтеза циклических гетероатомсодержащих трипероксидов на момент начала наших исследований в литературе отсутствовали, поэтому в рамках данной диссертации разработка новых препаративно эффективных методов получения ранее не описанных классов азот-, сера-, фосфор- и кремнийсодержащих циклических ди- и трипероксидов является важной и актуальной задачей.

**Цель исследования.** Разработка эффективных одnoreакторных методов конструирования новых классов макрогетероциклов, содержащих в своей структуре ди- или трипероксидные фрагменты, а также гетероатомы *N, O, S, P* или *Si*, с использованием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов. Изучение некоторых трансформаций впервые синтезированных макроциклических азатрипероксидов под действием кислот Льюиса и восстановителей.

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

1. Осуществить синтез *N*-содержащих трипероксидных макроциклов реакцией рециклизации гептаоксадиспироалканов с первичными аминами и гидразинами.
2. Разработать новые методы синтеза *S*- и *P*-содержащих ди- и трипероксидных макроциклов реакцией рециклизации пентаоксаканов и гептаоксадиспироалканов с сероводородом и фенилфосфином.

---

<sup>1</sup> N. N. Makhmudiyarova, G. M. Khatmullina, R. Sh. Rakhimov, E. S. Meshcheryakova, A. G. Ibragimov, U. M. Dzhemilev // Tetrahedron. – 2016. – V. 72. – № 23. – P. 3277-3281.

3. Разработать методы синтеза Si-содержащих ди- и трипероксидных макроциклов реакцией *бис*(метоксиметил)дифенилсилана с *гем*-бисгидропероксидами или 1,1'-перокси-*бис*-(1-гидропероксициклоалканами).

4. Разработать новые методы синтеза бензаннелированных 10-, 13- и 14-членных макроциклических ди- и трипероксидов циклоконденсацией фенола, пирокатехина, резорцина и гидрохинона с *бис*-гидропероксидами и формальдегидом.

5. С использованием современных клеточных технологий изучить биологическую активность синтезированных гетероатомсодержащих пероксидных макроциклов.

**Научная новизна.** Разработаны эффективные препаративные методы синтеза новых классов азот-, сера-, фосфор- и кремнийсодержащих циклических ди- и трипероксидов, обладающих высокой цитотоксической активностью.

Исходные спиросочлененные гептаоксадиспироалканы получены конденсацией 1,1'-перокси-*бис*-(1-гидропероксициклоалканов) с формальдегидом в растворе тетрагидрофурана под действием каталитических количеств  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

Разработан препаративно эффективный способ получения ранее не описанных N-арилгексаоксазadisпироалканов различной структуры реакцией рециклизации гептаоксадиспироалканов с ариламинами под действием катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

Впервые осуществлен синтез спироциклоалканзамещенных  $\alpha, \omega$ -ди(1,2,4,5,7,8-гексаокса-10-азацклоундекан-10-ил)алканов реакцией рециклизации гептаоксадиспироалканов с  $\alpha, \omega$ -алкандиаминами под действием катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 / \gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ .

Впервые синтезированы N-замещенные гексаоксазadisпироалканы рециклизацией 3,6-ди(спироалкан)замещенных гептаоксацклоалканов с замещенными гидразинами (3-хлорфенилгидразин, фенилгидразин, 2,4-динитрофенилгидразин, *трет*-бутилгидразин), а также получены макроциклические диазатрипероксиды взаимодействием 1,2-*бис*-(4-метоксибензилиден)гидразина с 1,1'-перокси-*бис*-(1-гидропероксициклоалканами) в присутствии катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

Впервые получены серасодержащие ди- и трипероксиды – тетраоксатиоканы, тетраоксатиаспироалканы и гексаоксатиadisпироалканы рециклизацией пентаоксаканов, пентаоксаспироалканов и гептаоксадиспироалканов с помощью сероводорода под действием каталитических количеств  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

Разработан препаративно эффективный метод синтеза ранее не описанных циклических фосфорсодержащих ди- и трипероксидов рециклизацией пентаоксаканов, пентаоксаспироалканов и гептаоксадиспироалканов с фенилфосфином, катализируемой солями лантаноидов (La, Er, Ho, Tb, Pr, Nd, Gd, Eu, Dy, Sm).

С использованием реакции конденсации *бис*(метоксиметил)дифенилсилана с *гем*-бисгидропероксидами или 1,1'-перокси-*бис*-(1-гидропероксициклоалканами) впервые получены и охарактеризованы кремнийсодержащие ди- и трипероксиды с участием  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

Разработан оригинальный однореакторный метод синтеза бензаннелированных 10-, 13- и 14-членных макроциклических ди- и трипероксидов с высокими выходами и селективностью циклоконденсацией фенола, пирокатехина, резорцина и гидрохинона с *бис*-гидропероксидами и формальдегидом по схеме [1+2+1]- или [2+4+1]-гетероциклизации указанных мономеров.

С использованием современных клеточных технологий установлено, что впервые синтезированные 3,6-ди(спироциклоалкан)замещенные 1,2,4,5,7,8,10-гептаоксацклоундеканы, и  $\alpha, \omega$ -ди(1,2,4,5,7,8-гексаокса-10-азацклоундекан-10-ил)алканы, N-замещенные гексаоксазadisпироалканы, макроциклические аза(диаза)трипероксиды, тетраоксатиоканы, тетраоксатиаспироалканы, гексаоксатиadisпироалканы и 10-, 13- и 14-членные макроциклические ди- и трипероксиды про-

являют высокую цитотоксическую активность в отношении опухолевых культур Jurkat, K562, U937, HL60, Fibroblasts, условно нормальной клеточной линии Hek293, а также эти классы пероксидов являются индукторами апоптоза и вызывают арест клеточного цикла, влияя на все его фазы.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Разработаны новые препаративно перспективные методы синтеза ранее не описанных классов азот-, сера-, фосфор- и кремнийсодержащих циклических пероксидов, представляющих интерес для синтетической, органической и медицинской химии. Изучены химические превращения полученных макроциклических ди- и трипероксидов, которые открывают перспективы для развития новых направлений исследований. Предложены критерии ЯМР спектральных отнесений для синтезированных новых гетероатомсодержащих трипероксидов. Полученные новые классы ди- и трипероксидов обладают высокой цитотоксической активностью, что создает условия для разработки эффективных противоопухолевых препаратов для медицины.

**Методология и методы исследования.** В исследовании использовались как современные методы катализа, так и классические способы изучения и идентификации структур органических соединений (одномерная ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерная (HSQC, HMBC) спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, высокоточное измерение температур плавления синтезированных соединений, элементный анализ).

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Разработка новых методов синтеза *N*-содержащих трипероксидных макроциклов с участием катализаторов на основе лантаноидов.
2. Разработка новых методов синтеза *S*- и *P*-содержащих ди- и трипероксидных макроциклов под действием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов.
3. Разработка новых методов синтеза *Si*-содержащих ди- и трипероксидных макроциклов с участием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов.
4. Разработка новых методов синтеза бензаннелированных 10-, 13- и 14-членных макроциклических ди- и трипероксидов с участием катализаторов на основе лантаноидов.
5. Изучение цитотоксической активности синтезированных макроциклических пероксидов.

**Степень достоверности и апробации результатов.** Высокая достоверность полученных результатов достигнута в результате применения для идентификации продуктов реакции одномерной ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и современных физико-химических методов исследований структуры синтезированных соединений. Материалы диссертации представлены на Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2016), Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2018), V Международной молодежной научно-практической школе-конференции «Актуальные вопросы современного химического и биохимического материаловедения» (Уфа, 2018), XII Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2018), VI Международной молодежной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современного материаловедения» (Уфа, 2019), III Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2019) (Екатеринбург, 2019), XXX Российской молодежной научной конференции с международным участием, посвященной 100-летию Уральского федерального университета «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2020).

**Личный вклад автора.** Определение темы диссертационной работы, цели и задач исследования проводились автором совместно с научным руководителем к.х.н. Махмудияровой Н.Н.

Личный вклад автора состоит в анализе литературных данных, планировании и непосредственном проведении экспериментальных работ, обсуждении и оформлении результатов исследований, подготовке статей и апробации работы. В совместных публикациях автору принадлежат все результаты и выводы, посвященные синтезу новых типов азот-, сера-, фосфор- и кремнийсодержащих циклических пероксидов.

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК и включенных в базу данных Web of Science и Scopus, и тезисы 10 докладов конференций. Получены 3 патента.

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 175 страницах, включает введение, литературный обзор на тему «Методы синтеза циклических пероксидов», обсуждение результатов, состоящее из 6 глав, экспериментальную часть, выводы, список литературы (222 наименования).

**Благодарности.** Автор выражает глубокую благодарность члену-корреспонденту РАН У.М. Джемилеву за выбор направления исследования, новые идеи, обсуждение результатов и постоянную поддержку в ходе выполнения работы. Автор благодарит зав. лабораторией гетероатомных соединений Института нефтехимии и катализа д.х.н., проф. А.Г. Ибрагимову за внимание к работе, ценные рекомендации и помощь при ее выполнении и написании, плодотворные дискуссии и всестороннюю поддержку.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** дана общая характеристика работы, обоснована актуальность диссертационного исследования, поставлена цель, определены задачи исследования. Также сформулированы основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

**Первая глава** (литературный обзор) содержит обзор современного состояния исследований в области синтеза циклических пероксидов, содержащих шесть и более атомов в пероксидном кольце, а также мостиковых бициклических пероксидов.

**Вторая глава** (обсуждение результатов) включает методы синтеза *N*-содержащих трипероксицикланов реакцией рециклизации гептаоксадиспироалканов с первичными аминами (ариламины,  $\alpha,\omega$ -алкандиамины, замещенные гидразины), а также взаимодействием 1,2-бис-(4-метоксибензилиден)гидразина с 1,1'-перокси-бис-(1-гидропероксициклоалканами) с участием Sm-содержащих катализаторов. Во втором и третьем подразделах описываются способы получения *S*- и *P*-содержащих ди- и трипероксицикланов рециклизацией пентаоксаканов и гептаоксадиспироалканов с сероводородом и фенилфосфином под действием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов. Четвертый подраздел посвящен изучению реакции бис(метоксиметил)дифенилсилана с гем-бисгидропероксидами или 1,1'-перокси-бис-(1-гидропероксициклоалканами) в присутствии лантанидных катализаторов в синтезе кремнийсодержащих циклопероксидов. В пятом подразделе представлены результаты исследования по циклоконденсации фенола, пирокатехина, резорцина и гидрохинона с бис-гидропероксидами и формальдегидом под действием лантанидных катализаторов. В последнем подразделе рассматриваются данные по цитотоксической активности впервые синтезированных гетероатомсодержащих ди- и трипероксидов.

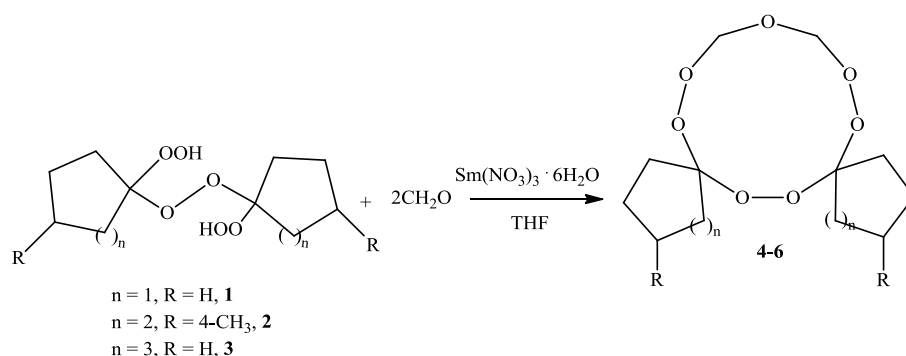
**Третья глава** (экспериментальная часть) посвящена изложению методик получения аза(окса, тиа, фосфа, кремний)ди- и трипероксидных макрогетероциклов. Представлены данные спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии синтезированных соединений.

### 1.1. Синтез *N*-арил-гексаоксазидиспироалканов с использованием лантанидных катализаторов

В настоящей работе впервые изучена реакция циклических гептаоксидиспироалканов с арилами с использованием наиболее активного селективно действующего катализатора в подобных превращениях –  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . К моменту начала наших исследований в мировой литературе отсутствовали сведения по синтезу циклических азатрипероксидов.

Приступая к разработке метода получения 11-членных азатрипероксикарбоциклов нами предварительно были синтезированы спиросочлененные гептаоксидиспироалканы **4-6** реакцией конденсации 1,1'-пероксибис(1-гидропероксициклоалканов) **1-3** с формальдегидом в тетрагидрофуране в присутствии  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (5 мол. %) в качестве катализатора при температуре  $\sim 20^\circ\text{C}$  за 6 ч (схема 1). Размер карбоциклов в исходных дигидропероксидах **1-3** существенно не влияет на выход гептаоксидиспироалканов **4-6** (79–82 %).

Схема 1



Синтез циклических 11-членных азатрипероксидов осуществлен реакцией рециклизации гептаоксидиспироалканов **4-6** с первичными аминами с участием  $\text{Sm}$ -содержащих катализаторов. Установили, что целевой 16-фенил-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекан **8a** может быть получен рециклизацией 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксидиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекана **4** с анилином **7a** в присутствии  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в качестве катализатора за 6 ч при комнатной температуре в растворителе ТГФ с выходом 85 % (схема 2). Без катализатора целевой продукт **8a** не образуется. Другие соли лантанидов катализируют данную реакцию с получением целевого азатрипероксида **8a** с выходом 62–85 %. Природа противоиона (нитрат, хлорид, карбонат, сульфат или фторид) металла в составе лантанидной соли не оказывает влияние на выход продукта (таблица 1).

Схема 2

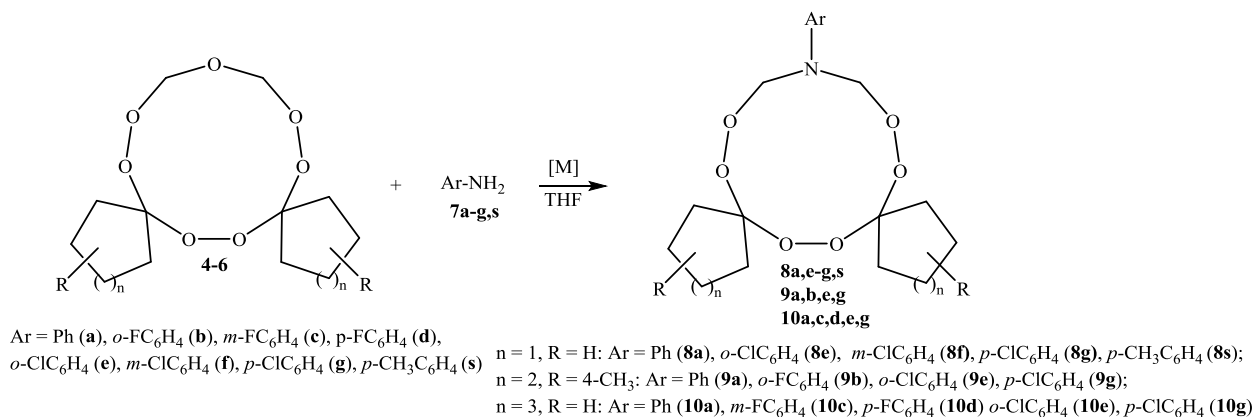


Таблица 1 – Влияние природы катализатора на выход **8a**

№	[M]	Выход, %	№	[M]	Выход, %
1	Eu(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	83	6	TbCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	74
2	EuCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	80	7	CeCl <sub>3</sub>	68
3	Eu <sub>2</sub> (CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	79	8	LaCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	62
4	Eu <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	78	9	SmF <sub>3</sub>	75
5	Tb(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	80	10	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	85

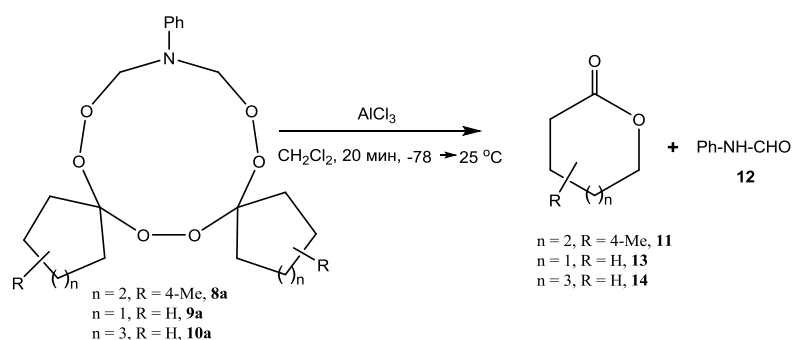
В разработанных условиях [5 мол. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, 20°C, 6ч] рециклизация с 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксациспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадеканом **4** была проведена на примере *N*-арил(*o*-хлорфенил-, *m*-хлорфенил-, *n*-хлорфенил- и *n*-метилфенил)аминов **7b-g,s** с образованием соответствующих 16-арил-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азациспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадеканов **8b-g,s**, выходы которых составили 84–92 %. С целью расширения границ приложения данного метода в реакцию с ариламинами **7a-g** вовлекли также 3,12-диметил-7,8,15,16,18,20,21-гептаоксациспиро[5.2.5<sup>9</sup>.7<sup>6</sup>]геникозан **5** и 8,9,17,18,20,22,23-гептаоксациспиро[6.2.6<sup>10</sup>.7<sup>7</sup>]трикозан **6**. В результате с использованием катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O [мольное соотношение гептаоксациспироалкан : ариламин : Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O = 1:1:0.05] синтезировали 3,12-диметил-18-арил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азациспиро[5.2.5<sup>9</sup>.7<sup>6</sup>]геникозаны **9a,b,e,g** и 20-арил-8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азациспиро[6.2.6<sup>10</sup>.7<sup>7</sup>]трикозаны **10a,c,d,e,g** с выходами 75–82 %.

Структуры синтезированных азатрипероксидов надежно установлены методами ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, ГХ-МС спектроскопии. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C синтезированных циклических азатрипероксидов **4-6** ожидаемо наблюдаются сигналы *N*-ароматического заместителя и циклоалкановых фрагментов. Четвертичные атомы углерода 11-членного гетероцикла проявляются в области 113–115 м.д. Характеристичными для данных аминокпероксидных систем являются сигналы метиленового фрагмента, проявляющиеся в областях 4.8–5.7 м.д. и 82–85 м.д. в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, соответственно. Данные сигналы отражают процесс циклической интерконверсии в растворе, поэтому мы наблюдаем набор сигналов с близкими химическими сдвигами для каждого из индивидуальных соединений. Эффект расщепления сигналов ЯМР атомов цикла обусловлен, очевидно, наличием при комнатной температуре поликомпонентного конформационного равновесия, которое можно предположить на основе литературных данных по идентификации известных трипероксидов. Конформационный состав и динамика циклической инверсии зависят от природы растворителя, поскольку в растворителе DMSO спектры упрощаются за счет слияния ряда сигналов в уширенные мультиплеты.

Таким образом, рециклизация гептаоксациспироалканов с ариламинами в разработанных условиях с участием в качестве катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O является эффективным способом синтеза *N*-арилгексаоксазациспироалканов.

В ходе изучения химических трансформаций азатрипероксидов была показана возможность трансформации гексаоксазациспироалканов в лактоны **11, 13-14** с расширением спиросочлененного алифатического цикла (схема 3).

Схема 3





На первом этапе наших исследований была проведена оптимизация условий превращения 11-членных пероксидов в соответствующие лактоны на примере модельной реакции, а на следующем этапе исследовали применимость данного превращения к родственным *N*-пероксидам. Оптимизация условий реакции проводилась с использованием разных растворителей и различных кислот Льюиса и Бренстеда: SnCl<sub>4</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O и TsOH (таблица 2).

**Таблица 2** – Влияние природы кислоты Льюиса и Бренстеда на выход продукта **11**

Кислота	SnCl <sub>4</sub>	AlCl <sub>3</sub>	TiCl <sub>4</sub>	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	ZnCl <sub>2</sub>	TsOH
Выход <b>11</b> , %	37	85	0	0	0	0

Установили, что селективная трансформация пероксида в 4-метил-бутилоксепан-2-он **11** происходит при добавлении двух мольных эквивалентов AlCl<sub>3</sub> к раствору *N*-пероксида **8a** в хлористом метиле при температуре -78 °С, а затем происходит медленный (естественный) нагрев реакционной массы до комнатной температуры в течение 20 минут. Были использованы другие растворители ТГФ, Et<sub>2</sub>O и MeCN, однако в этих условиях лактон **11** не образуется.

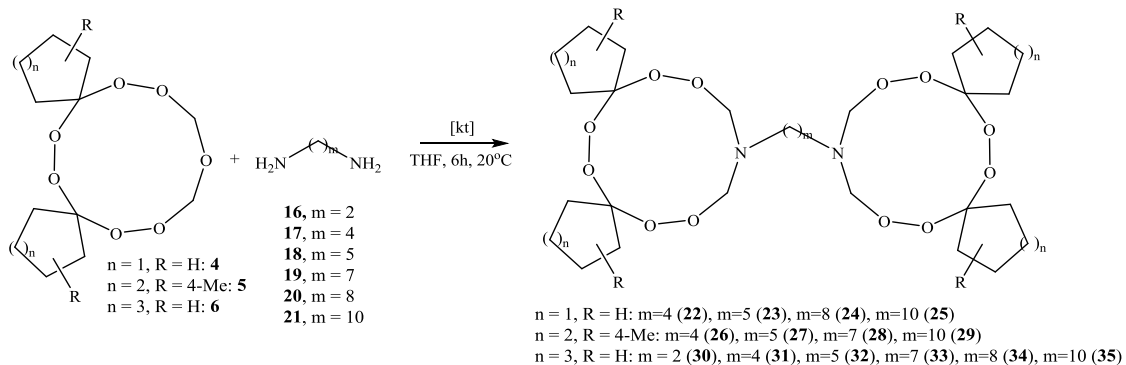
Под действием SnCl<sub>4</sub> целевой продукт **11** образуется с выходом 37 %, а в присутствии таких кислот Льюиса как ZnCl<sub>2</sub>, TiCl<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O и TsOH в реакционной среде мы не обнаружили **11**. В реакционной массе с участием AlCl<sub>3</sub> наблюдали продукты превращений циклоазатрипероксида, основным из которых являлся 4-метил-циклогексанон. Интересно, что мольное соотношение AlCl<sub>3</sub> и трипероксида влияет на селективность формирования целевого продукта. При уменьшении концентрации AlCl<sub>3</sub> лактон **11** образуется в смеси с олигоэфирами.

В разработанных условиях с использованием двух мольных эквивалентов AlCl<sub>3</sub> были осуществлены превращения азатрипероксидов, содержащих спиросочлененные C5, C7-циклоалкильные кольца в лактоны **13**, **14** (схема 3).

## 1.2. Эффективный каталитический метод синтеза α,ω-бис[3,6-ди(спироциклоалкан)гексаоксазациклоундекан-10-ил]алканов

В развитие проводимых исследований в области синтеза новых спироциклоалканзамещенных α,ω-ди(1,2,4,5,7,8-гексаокса-10-азацклоундекан-10-ил)алканов мы осуществили реакцию рециклизации гептаоксадиспироалканов с α,ω-алкандиаминами. С учетом полученных результатов установили, что целевые спироциклоалканзамещенные α,ω-ди(1,2,4,5,7,8-гексаокса-10-азацклоундекан-10-ил)алканы **22-35** могут быть получены с высокими выходами и селективностью реакцией гептаоксадиспироалканов **4-6** с α,ω-алкандиаминами **16-21** под действием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов (схема 4).

**Схема 4**



Наилучшие результаты получили при использовании в качестве катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, а также Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, закрепленного на поверхности γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (содержание Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> составляет 11 масс. %).

**Таблица 3** – Влияние природы центрального атома катализатора на выход 1,4-ди-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекан-16-ил)бутана **22**.

Условия опытов: мольное соотношение **4**:**17**:**[M]** = 1:1:0.05, 20°C, 6ч, растворитель – THF

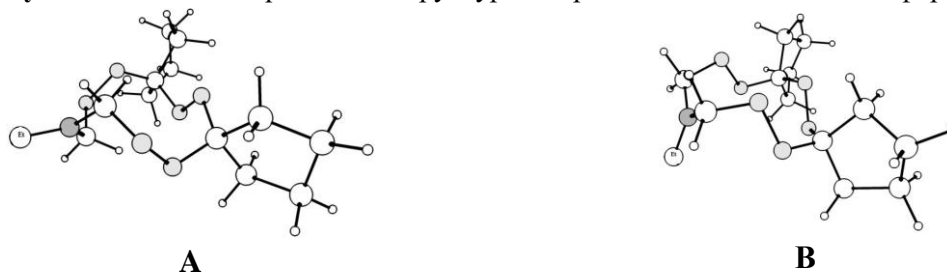
№ п/п	Катализатор	Выход <b>22</b> , %	№ п/п	Катализатор	Выход <b>22</b> , %
1	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> /γ-Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	89	8	NdCl <sub>3</sub>	60
2	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	84	9	InCl <sub>3</sub>	46
3	SnCl <sub>4</sub>	68	10	ZnCl <sub>2</sub>	45
4	La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	66	11	AlCl <sub>3</sub>	40
5	Ho(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·5H <sub>2</sub> O	64	12	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	33
6	TbCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	60	13	CuCl <sub>2</sub> ·5H <sub>2</sub> O	30
7	DyCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	60	14	-	-

Установили, что взаимодействие 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекана **4** с эквимольным количеством бутан-1,4-диамина **17** в условиях (~20°C, THF, 6ч) с участием 5 мол. % катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O приводит к образованию 1,4-ди-(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекан-16-ил)бутана **22** с выходом 84 %, а при участии гетерогенного катализатора 5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> выход целевого продукта **22** составляет 89 %. При повторном (трехкратном) применении катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> выход **22** не изменяется. Растворитель THF в данной реакции обусловлен хорошей растворимостью в последнем исходного 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекана **4**. Замена катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O на другие соли и комплексы лантаноидов (таблица 3) приводит к снижению выхода 1,4-ди-(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекан-16-ил)бутана **22** до 60–66 % (таблица 3).

В разработанных условиях [5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 20°C, 6ч] получили 1,5-ди-(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекан-16-ил)пентан **23** реакцией гептаоксадиспироалкана **4** с пентан-1,5-диамином **18**. С целью исследования данной реакции на примере других гептаоксадиспироалканов взаимодействие α,ω-диаминов **16-21** было проведено также с участием 3,12-диметил-7,8,15,16,18,20,21-гептаоксадиспиро[5.2.5<sup>9</sup>.7<sup>6</sup>]геникозана **5** и 8,9,17,18,20,22,23-гептаоксадиспиро[6.2.6<sup>10</sup>.7<sup>7</sup>]трикозана **6**. Таким образом, при участии в качестве катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [мольное соотношение α,ω-диамин : гептаоксадиспироалкан : Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 1:2:0.05] позволяет получить α,ω-бис-(3,12-диметил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5<sup>9</sup>.7<sup>6</sup>]геникозан-18-ил)алканы **26-29** и α,ω-ди-(8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6<sup>10</sup>.7<sup>7</sup>]трикозан-20-ил)алканы **30-35** с выходами 75–82 %.

Масс-спектры макрогетероциклов **22-35** содержат соответствующие пики молекулярных ионов. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H наблюдаются сигналы в областях спектра 0.8–2.4 м.д., 2.6–3.5 м.д., а также 4.6–5.5 м.д., что соответствует алкильному, N-CH<sub>2</sub> и N-CH<sub>2</sub>O фрагментам. Для соединений **26-29** сигналы протонов представляют собой сложные мультиплеты, а в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C наблюдается увеличенное количество сигналов, что связано с наличием многокомпонентного конформационного равновесия. Данное предположение ранее подтверждено на примере ариламинопероксидов. Следует отметить, что для соединений **30-35**, в структуре которых содержатся объемные спирогептациклические фрагменты, в ЯМР спектрах при комнатной температуре преобладает два типа конформеров, поскольку метиленовые атомы водорода между гетероатомами N и O в 11-членных циклах проявляются как два дублета при 4.6 и 5.0 м.д. с геминальными константами J=10.0 Гц. На основе теоретического конформационного анализа предложены структуры наиболее энергетически выгодных симметричных конформеров **A** и **B**, которые могут наблюдаться в спектрах ЯМР в результате смещения конформационного равновесия (рисунок 1).

Рисунок 1 – Оптимизированные структуры энергетически выгодных конформеров

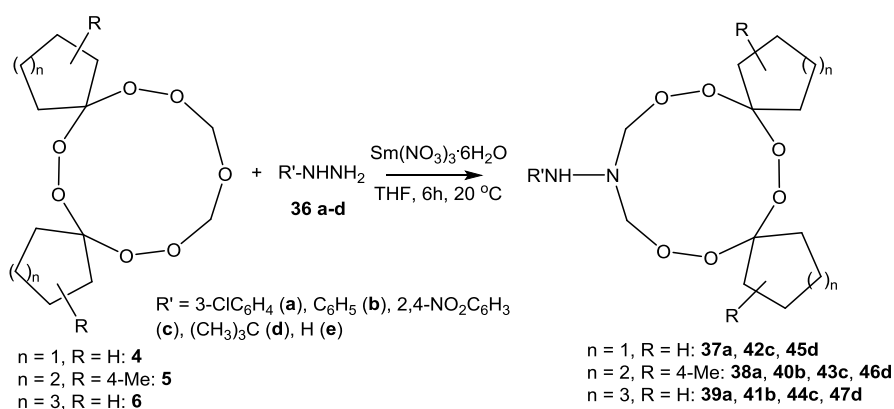


Таким образом, впервые осуществлена катализируемая соединениями Sm реакция рециклизации гептаоксадиспироалканов с  $\alpha,\omega$ -диаминами, приводящая к получению  $\alpha,\omega$ -бис-[3,6-ди(спироциклоалкан)гексаоксазациклоундекан-10-ил]алканов с высокими выходами.

### 1.3. Гидразины в синтезе макроциклических спироочлененных аза(диаза)трипероксидов

Нами показана возможность синтеза азатрипероксидов каталитической реакцией гептаоксадиспироалканов с первичными аминами. В развитие проводимых исследований в области синтеза новых азотсодержащих пероксидов, а также с целью разработки способа получения ранее не описанных гексаоксазациклоундеканаминов, мы изучили реакцию гептаоксадиспироалканов с замещенными гидразинами в условиях катализа. Проведенные эксперименты позволили установить, что при взаимодействии гептаоксадиспироалканов **4-6** с 1-замещенными гидразинами (3-хлорфенилгидразин, фенилгидразин, 2,4-динитрофенилгидразин, *трет*-бутилгидразин) **36a-e** с участием  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в качестве катализатора образуются спироциклоалканзамещенные 1,2,4,5,9,10-гексаоксазациклоундеканамины **37-47** (схема 5).

Схема 5



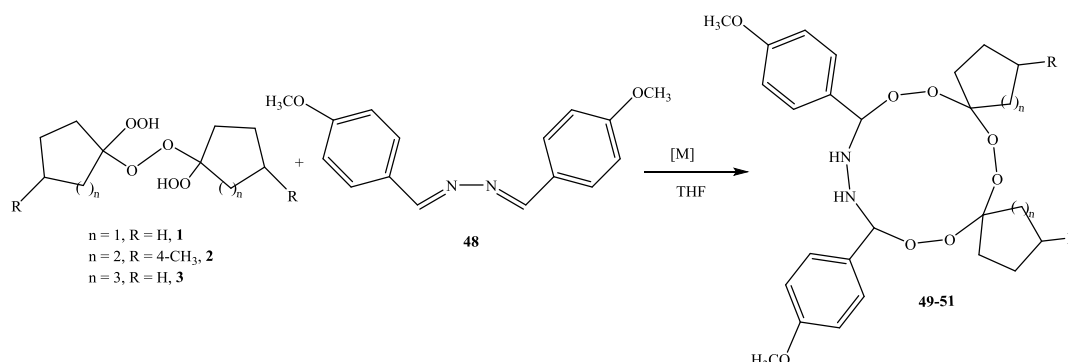
Показано, что реакция 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекана **4** с 3-хлорфенилгидразином **36a** (~20°C, растворитель – ТНФ, 6ч) в присутствии катализатора 5 мол. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  приводит к формированию *N*-(3-хлорфенил)-*N*-(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекан)-16-амина **37a** с выходом 82 %. Вероятно, что маршрут каталитической рециклизации 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекана **4** с 3-хлорфенилгидразином **36a** начинается с координации атома кислорода в соединении **4** с ионом центрального атома катализатора с дальнейшим смещением электронной плотности и приводит к образованию карбокатиона. Последующее нуклеофильное присоединение  $-\text{NH}_2$  группы гидразина **29a** к карбокатиону приводит к формированию связи C-N с образованием целевого продукта **37a**.

В условиях [5 мол. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 20°C, 6ч] реакция гептаоксадиспироалкана **4** с 2,4-динитрофенилгидразином **36c** и *трет*-бутилгидразином **36d** приводит к соответствующим *N*-замещенным 6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекан-16-аминам **42c**, **45d** с выходами 86 и 80 %. Взаимодействие с производными гидразинов **36a-d** было проведено также с участием 3,12-диметил-7,8,15,16,18,20,21-гептаоксадиспиро[5.2.5<sup>9</sup>.7<sup>6</sup>]геникозана **5** и

8,9,17,18,20,22,23-гептаоксацидиспиро[6.2.6<sup>10</sup>.7<sup>7</sup>]трикозана **6** под действием катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Данная реакция проходит с образованием 3,12-диметил-*N*-арил-(*трет*-бутил)-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5<sup>9</sup>.7<sup>6</sup>]геникозан-18-аминов **38a**, **40b**, **43c**, **46d** и *N*-арил-(*трет*-бутил)-8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6<sup>10</sup>.7<sup>7</sup>]трикозан-20-аминов **39a**, **41b**, **44c**, **47d** с выходами 75–82 %.

Полученные результаты свидетельствуют, что производные гидразина с двумя нуклеофильными центрами вступают в реакцию с гептаоксацидиспироалканами по  $-\text{NH}_2$  группе без вовлечения менее нуклеофильного  $\text{NH}$  центра. Мы попытались вовлечь в разработанную реакцию с гептаоксацидиспироалканами **4-6** симметричный гидразин гидрат **36e** с одинаковыми нуклеофильными центрами. Попытки проведения данной реакции в условиях [5 мол. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 20°C, 6ч] оказались безуспешными. Наряду с симметричным гидразином **36e** был испытан альдазин **48**, который нам не удалось вовлечь в реакцию с гептаоксацидиспироалканами **4-6**. Однако симметричный альдазин **48** вовлекается в каталитическую реакцию гетероциклизации с 1,1'-перокси-*бис*-(1-гидропероксициклоалканами) **1-3** с образованием ранее не описанных макроциклических спиро-сочлененных диазотрипероксидов (схема 6).

Схема 6



Реакция 1,1'-перокси-*бис*-(1-гидропероксициклопентана) **1** с эквимольным количеством 1,2-*бис*-(4-метоксибензилиден)гидразина **48** в условиях (~20°C, THF, 6ч) с участием в качестве катализатора 5 мол. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  приводит к гексаоксадиазадиспироалкану **49** с выходом 84 %. При использовании в качестве катализаторов других солей и комплексов лантаноидов выход целевого продукта **49** не превышает 60–66 % (таблица 4).

**Таблица 4** – Влияние природы центрального атома катализатора на выход 15,18-*бис*-(4-метоксифенил)-6,7,13,14,19,20-гексаокса-16,17-диазадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.8<sup>5</sup>]икозана **49**

(условия опытов: мольное соотношение **48**:**1**: $[\text{M}] = 1:1:0.05$ , 20°C, 6ч, растворитель – THF)

п/п	Катализатор	Выход <b>49</b> , %	п/п	Катализатор	Выход <b>49</b> , %
1	$\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	84	8	$\text{InCl}_3$	46
2	$\text{SnCl}_4$	68	9	$\text{ZnCl}_2$	45
3	$\text{La}(\text{NO}_3)_3$	66	10	$\text{AlCl}_3$	40
4	$\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	64	11	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	33
5	$\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	60	12	$\text{CuCl}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	30
6	$\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	60	13	-	-
7	$\text{NdCl}_3$	60			

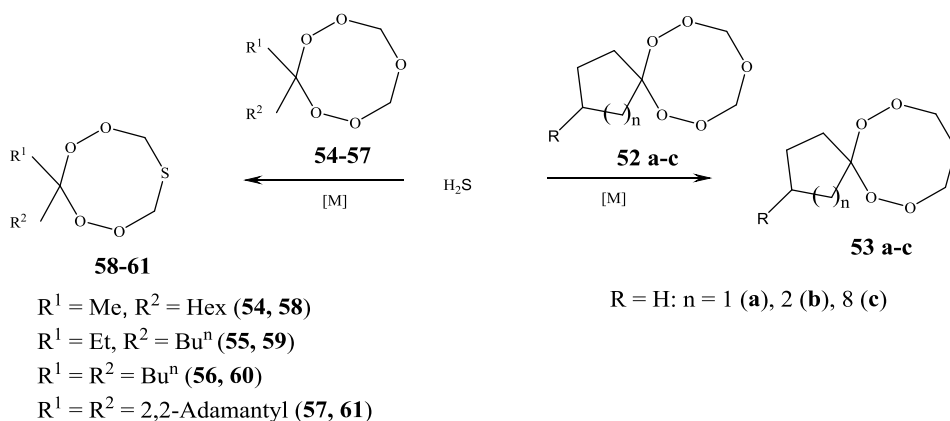
В разработанных условиях [5 масс. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 20°C, 6ч] 1,1'-перокси-*бис*-(1-гидропероксициклоалканы) **2**, **3** взаимодействуют с 1,2-*бис*-(4-метоксибензилиден)-гидразином **48** с образованием диазадиспироалканов **50**, **51** с выходами 68 и 73 %, соответственно.

На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что реакции гептаоксацидиспироалканов с 1-замещенными гидразинами с участием  $\text{Sm}$ -содержащих катализаторов являются эффективным способом получения ранее не описанных гексаоксадиазадиспироалканаминов, а в опытах с альдазином – макроциклических гексаоксадиазадиспироалканов.

#### 1.4. Каталитический метод синтеза циклических S-содержащих ди- и трипероксидов

Имеющиеся сведения о гетероатомсодержащих пероксидах с высокой фармакологической активностью позволяют сделать предположение о применении S-содержащих пероксидов для разработки антималярийных и противобактериальных агентов. Описанные в литературе циклические S-содержащие пероксиды представлены исключительно тиоозонидами, полученными путем фотоокисления при температуре  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . В большинстве случаев эти вещества нестабильны даже при  $0^{\circ}\text{C}$ . К моменту начала наших исследований сведения о стабильных S-содержащих циклических дипероксидах в литературе отсутствовали. В связи с вышеизложенным, а также опираясь на приобретенный опыт в рамках диссертации по синтезу азапероксидов различной структуры мы предположили, что разработанная нами синтетическая идеология по применению реакций рециклизации может быть с успехом использована для получения циклических серасодержащих пероксидов. Тем более, одним из классических примеров получения циклических тиоэфиров является рециклизация фуранов под действием сероводорода по реакции Юрьева, осуществляемая при температуре  $550\text{ }^{\circ}\text{C}$  в присутствии  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Поэтому мы попытались осуществить синтез тридипероксидов рециклизацией пентаоксаканов с помощью  $\text{H}_2\text{S}$ , катализируемой  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Предварительные эксперименты показали, что целевой 7,8,12,13-тетраокса-10-тиаспиро[5.7]тридекан **53a** образуется при проведении реакции 7,8,10,12,13-пентаоксаспиро[5.7]тридекана **52a** с  $\text{H}_2\text{S}$  с участием катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  за 6 ч при комнатной температуре в растворе ТГФ с выходом 98 % (схема 7). Без катализатора реакция не идет.

Схема 7

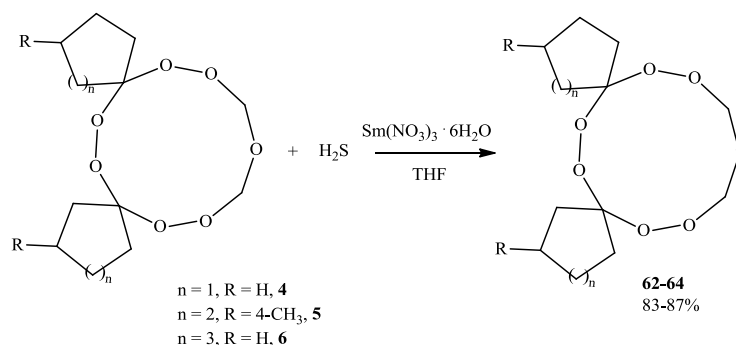


В разработанных условиях (5 мол. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 6 ч) прослеживается зависимость выхода целевого продукта **53a** от природы растворителя: ТГФ (98 %) >  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (85 %) >  $\text{Et}_2\text{O}$  (79 %) >  $\text{C}_6\text{H}_{12}$  (15 %) >  $\text{EtOAc}$  (10 %) >  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (7 %). Наряду с растворителями были проверены катализаторы ряда лантанидов на основе Ho, Tb, Dy, Nd, La. В выбранных условиях в зависимости от природы катализатора удается получить 7,8,12,13-тетраокса-10-тиаспиро[5.7]тридекан **53a** с выходами 84 % ( $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) > 72 % ( $\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) > 67 % ( $\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) > 61 % ( $\text{NdCl}_3$ ) > 58 % ( $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ ). Взаимодействие пентаоксаспироалканов **52b,c** с  $\text{H}_2\text{S}$  (5 мол. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , ТГФ,  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 6 ч) приводит к селективному образованию тетраоксатиаспироалканов **53b,c** с выходами 90 и 65 %, соответственно.

Разработанная реакция является удобным синтетическим инструментом для синтеза тетраоксатиоканов. Таким образом, катализируемой реакцией пентаоксаканов с сероводородом синтезированы 3,3-дизамещенные тетраоксатиоканы. Показано, что в катализируемой  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  реакции пентаоксаканов **54-57** с  $\text{H}_2\text{S}$  выход целевых 1,2,4,5,7-тетраоксатиоканов **58-61** снижается при переходе от 3,3-диметил-1,2,4,5,7-тетраоксатиокана **58** (98 %) к 3,3-дибутил-1,2,4,5,7-тетраоксатиокану **60** (63 %) и 3-(адамантил-2-ил)-1,2,4,5,7-тетраоксатиокану **54** (53 %). При синтезе 3-(адамантил-2-ил)-1,2,4,5,7-тетраоксатиокана **61** продолжительность реакции составила 8ч.

С целью расширения границ применимости разработанного нами метода синтеза циклических *S*-содержащих пероксидов были синтезированы спиросочлененные гексаоксатиодиспираолканы **62-64** взаимодействием гептаоксадиспираолканов **4-6** с сероводородом в ТГФ с участием  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (5 мол. %) в качестве катализатора при температуре  $\sim 20^\circ\text{C}$  за 6 ч (схема 8).

Схема 8



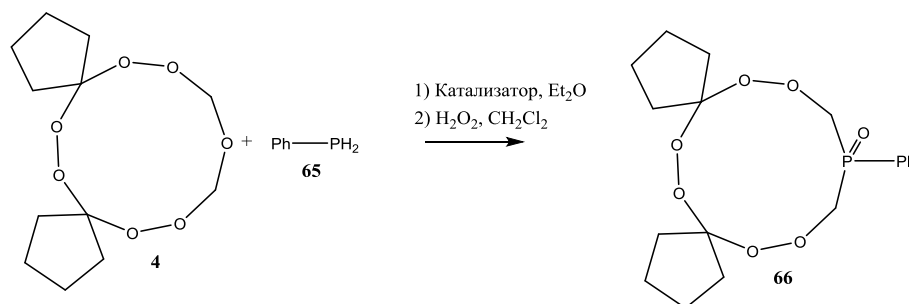
В результате впервые осуществлен селективный способ синтеза новых классов стабильных тетраоксатиаспириолканов, тетраоксатиоканов и гексаоксатиадиспираолканов с использованием лантанидных катализаторов [ $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NdCl}_3$ ,  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ ].

### 1.5. Каталитический метод синтеза циклических фосфорсодержащих ди- и трипероксидов

В связи с отсутствием в литературе сведений о методах синтеза циклических фосфорсодержащих пероксидов нами был разработан селективный метод синтеза неописанных в литературе замещенных гексаоксафосфациклоалканов. В основу исследования положена ранее осуществленная нами реакция рециклизации гептаоксадиспираолканов с первичными ариламинами в присутствии Sm-содержащих катализаторов, приводящая к устойчивым азатрипероксидам. Мы предположили, что при замене анилина на фенилфосфин в реакциях с гептаоксадиспираолканами удастся осуществить синтез циклических фосфорсодержащих трипероксидов.

Для проверки этого предположения провели реакцию рециклизации гептаоксадиспираолканов с фенилфосфином с участием Sm-содержащих катализаторов. Установили, что реакция рециклизации 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксадиспиро[4.2.4<sup>8.7</sup>5]нонадекана **4** с фенилфосфином **65** под действием  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в качестве катализатора в течение 6 ч при комнатной температуре в растворителе  $\text{Et}_2\text{O}$  и последующим окислением реакционной массы с помощью  $\text{H}_2\text{O}_2$  приводит к образованию циклического 16-фенил-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-фосфадиспиро[4.2.4<sup>8.7</sup>5]нонадекан-16-оксида **66** с выходом 70 % (схема 9).

Схема 9



В отсутствие катализатора реакция не проходит (таблица 5). Как следует из таблицы 5, применение в качестве катализаторов солей лантанидов способствует образованию продукта **66** с выходами 78–87 %. Кислоты Льюиса ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BF}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , апротонный  $\text{I}_2$ , фосфорномолибденовая кислота), кислоты Бренстеда ( $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), которые применяются в синтезе циклических перокси-

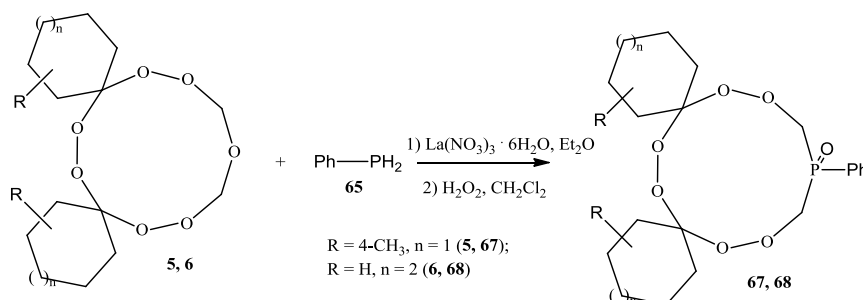
дов, не проявили высокой каталитической активности при получении фосфорсодержащего трипероксида **66**. Из числа испытанных катализаторов наибольшую активность проявляет  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (выход соединения **66** составил 90 %). Реакцию проводили в  $\text{Et}_2\text{O}$  из-за хорошей растворимости в последнем исходного 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксаспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекана **4**. Данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **66** подтверждают его строение. В частности, мультиплетный сигнал при  $\delta$  3.69-4.12 м. д., а также дублетный сигнал углеродного атома  $\delta$  67.5 м. д., свидетельствуют о наличии фрагмента  $-\text{P}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$  в цикле. Данные сигналы отражают процесс циклической интерконверсии в растворе, поэтому мы наблюдаем набор сигналов с близкими химическими сдвигами для каждого из индивидуальных соединений. Эффект расщепления сигналов ЯМР атомов цикла обусловлен, очевидно, наличием при комнатной температуре поликомпонентного конформационного равновесия, которое можно предположить на основании литературных данных по идентификации известных трипероксидов. Мультиплеты при  $\delta$  1.35–1.37, 1.92–2.12 и  $\delta$  7.16–7.54 м. д. относятся к циклопентановому и фенильному кольцу 16-фенил-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-фосфадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекан-16-оксида **66**, а  $sp^3$ -гибридизованный атом углерода, несущий две кислородные функции проявляется в области  $\delta$  107.5 м. д. В масс-спектре MALDI-TOF/TOF соединения **66** присутствует пик молекулярного иона  $m/z$  383  $[\text{M}-\text{H}]^+$  (55 %).

**Таблица 5** – Влияние природы катализатора на выход **66** (5 мол. % [M], 20°C, 6ч,  $\text{Et}_2\text{O}$ )

[M]	Выход <b>66</b> , %	[M]	Выход <b>66</b> , %
$\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	90	$\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	70
$\text{Er}(\text{OAc})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	87	$\text{BF}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	25
$\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	86	$\text{CsOH}$	15
$\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	85	$\text{AlCl}_3$	<10
$\text{PrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	84	$\text{I}_2$	<10
$\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	83	$\text{H}_2\text{SO}_4$	<10
$\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	80	Фосфорномолибденовая кислота	<10
$\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	80	$\text{HCl}$	<10
$\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	78	-	0

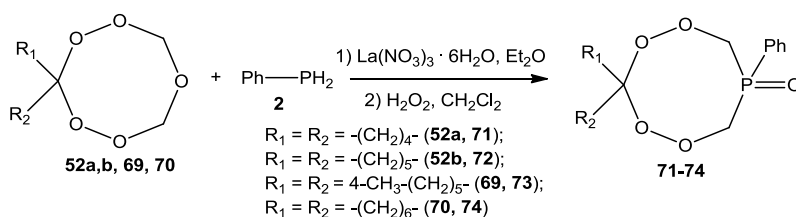
Для синтеза новых спиросочлененных циклических фосфорсодержащих трипероксидов в реакцию с фенилфосфином **65** в условиях (5 мол. %  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 20°C, 6ч,  $\text{Et}_2\text{O}$ ) были вовлечены гептаоксаспироалканы: 3,12-диметил-7,8,15,16,18,20,21-гептаоксаспиро[5.2.5<sup>9</sup>.7<sup>6</sup>]геникозан **5** и 8,9,17,18,20,22,23-гептаоксаспиро[6.2.6<sup>10</sup>.7<sup>7</sup>]трикозан **6** (схема 10).

**Схема 10**



Проведение реакции рециклизации гептаоксаспироалканов **5**, **6** и последующее окисление образовавшихся циклических трипероксифосфинов с помощью  $\text{H}_2\text{O}_2$  позволили осуществить синтез 3,12-диметил-18-фенил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-фосфодиспиро[5.2.5<sup>9</sup>.7<sup>6</sup>]геникозан-18-оксида **67** и 20-фенил-8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-фосфодиспиро[6.2.6<sup>10</sup>.7<sup>7</sup>]трикозан-20-оксида **68** с выходами 68 и 79 %, соответственно. Структуры синтезированных фосфатрипероксидов надежно установлены методами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , MALDI-TOF/TOF спектроскопии.

В оптимальных условиях (таблица 5, схема 11) был осуществлен синтез тетраоксаспироалканфенилоксидов **71-74** с выходами 82–94%.

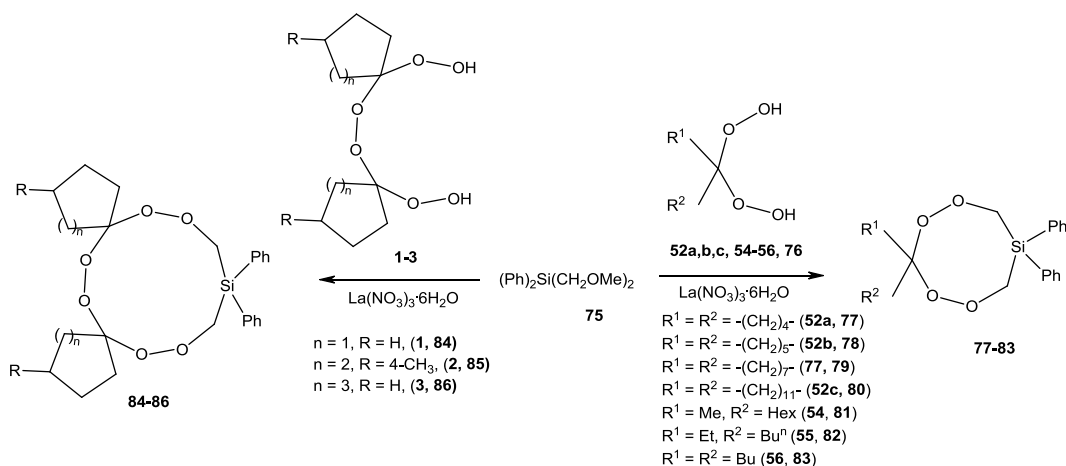


Таким образом, разработан высокоселективный метод синтеза нового класса макроциклических фосфорсодержащих ди- и трипероксидов с высокими выходами, представляющих практический интерес для создания современных противомаларийных препаратов. Предложенный метод открывает хорошие перспективы для разработки методов синтеза новых гетероатом- и металлсодержащих ди- и трипероксидов многоцелевого назначения.

### 1.6. Синтез циклических кремнийсодержащих ди- и трипероксидов с участием лантанидных катализаторов

Кремнийсодержащие органические пероксиды широко применяются при получении полимеров, в качестве реагентов гидроксилирования, пероксидирования и окисления. Хорошо известными подходами к получению линейных пероксидов с фрагментами Si-O-O являются реакции хлорсиланов с гидропероксидами в присутствии оснований, пероксидирования непредельных соединений, окисления силиленолятов синглетным кислородом и силанов озонем. Синтезу циклических пероксисиланов посвящено меньшее число работ, из которых привлекают внимание исследования А. О. Терентьева с сотрудниками по синтезу кремнийсодержащих макроциклических пероксидов взаимодействием *гем*-бисгидропероксидов с дихлор- и тетрахлордисиланами в присутствии оснований.

Ранее осуществленный нами синтез азапероксидов позволил предположить, что циклические Si-содержащие пероксиды могут быть также получены реакцией рециклизации пентаоксагетероциклов с силанами под действием лантанидных катализаторов. Однако проведенная реакция рециклизации 6,7,9,11,12-пентаокса Spiro[4.7]додекана с дифенилсиланом с участием в качестве катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  не привела к ожидаемому в качестве целевого продукта 9,9-дифенил-6,7,11,12-тетраокса-9-силаспиро[4.7]додекану. Одновременно ранее была показана возможность синтеза азапероксидов взаимодействием *гем*-бисгидропероксидов с *N*-арил(гетарил)-*N,N*-бис(метоксиметил)аминами в присутствии  $\text{EuCl}_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  в качестве катализатора. По аналогии с осуществленной реакцией взаимодействием *бис*(метоксиметил)дифенилсилана **75** с эквимолярным количеством *гем*-дигидропероксициклопентана **52a** (~20 °С, ТГФ, 6 ч) под действием 5 мол. % катализатора  $\text{EuCl}_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  был синтезирован ожидаемый 9,9-дифенил-6,7,11,12-тетраокса-9-силаспиро[4.7]додекан **77** с выходом 61 %.



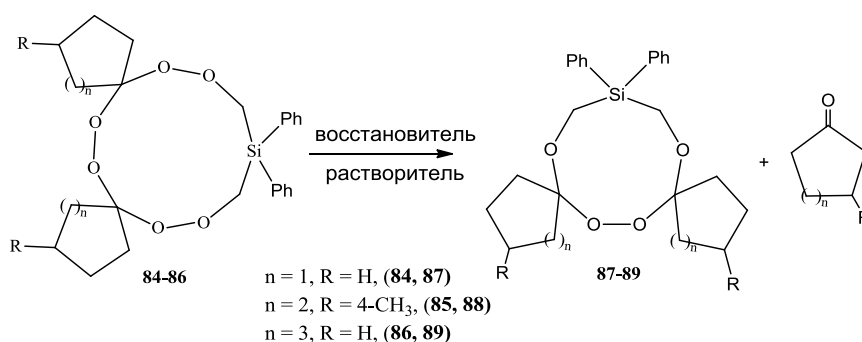


В отсутствие катализатора реакция не проходит. Наибольший выход (76 %) Si-содержащего пероксида **77** наблюдали при катализе  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . В связи с этим последующие эксперименты проводили с участием  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в качестве катализатора (схема 12).

В условиях 5 мол. %  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 20 °С, ТГФ, 6ч реакцией *бис*(метоксиметил)дифенилсилана **75** с *гем*-бисгидропероксидами циклогексана **52b**, циклооктана **77** и циклододекана **52c** синтезированы дифенилтetraоксасиласпироалканы **78-80** с выходами 77, 75 и 88 %. Для расширения применимости данной реакции к другим *гем*-бисгидропероксидам алканового ряда мы в качестве исходных соединений использовали 2,2-дигидропероксиоктан **54**, 3,3-дигидропероксигептан **55** и 5,5-дигидропероксинонан **56**. В результате с участием в качестве катализатора  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (5 мол. %) синтезировали Si-содержащие дипероксиды **81-83** с выходами 70–82 %. Проведение реакции 1,1'-перокси-*бис*-(1-гидропероксициклоалканов) **1-3** с *бис*(метоксиметил)дифенилсиланом **75** (5 мол. %  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 20 °С, ТГФ, 6 ч) позволило осуществить синтез диспиросоочлененных Si-содержащих трипероксидов **84-86** с высокими выходами и селективностью.

Восстановление 11-членных дифенилгексаоксасиладиспироциклоалканов **84-86** с помощью  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NH}_2\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$  приводит к 9-членным дифенилтetraоксасиладиспироалканам **87-89** (схема 13). Реакции проводили в  $\text{Et}_2\text{O}$ , THF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (таблица 6).

Схема 13



**Таблица 6** – Влияние природы восстановителя и растворителя на выход 15,15-дифенил-6,7,13,17-тетраокса-15-силадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.5<sup>5</sup>]гептадекана **87** (20–22 °С, 8 ч)

Растворитель	Восстановитель		
	$\text{PPh}_3$ , %	$\text{LiAlH}_4$ , %	$\text{NH}_2\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ , %
$\text{Et}_2\text{O}$	74	48	0
THF	54	0	0
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	< 5	0	0

Установили, что трифенилфосфин в растворе  $\text{Et}_2\text{O}$  наиболее эффективно восстанавливает  $\text{OOSi}$ -фрагмент в пероксиде **84** с образованием 15,15-дифенил-6,7,13,17-тетраокса-15-силадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.5<sup>5</sup>]гептадекана **87** с выходом 74 %. Восстановление в ТГФ и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  проходит с образованием **87** с выходами 54 % и 5 %, соответственно (табл. 6). При применении  $\text{LiAlH}_4$  в качестве побочного продукта наблюдается образование циклопентанона. Под действием тиомочевины в качестве восстановителя **87** не образовывался, во всех опытах получили циклопентанон. В условиях (восстановитель –  $\text{PPh}_3$ , растворитель –  $\text{Et}_2\text{O}$ , 20–22 °С, 8 ч) циклосила трипероксиды **85, 86** превращаются в соответствующие дифенилтetraоксасиладиспироалканы **88, 89**.

Таким образом, впервые осуществлен синтез циклических 8- и 11-членных кремнийсодержащих ди- и трипероксидов с высокими выходами и селективностью реакцией *гем*-бисгидропероксидов с *бис*(метоксиметил)дифенилсиланом с участием  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в качестве катализатора. Найдено, что 11-членные дифенилгексаоксасиладиспироциклоалканы восстанавливаются с получением дифенилтetraоксасиладиспироалканов.

### 1.7. Каталитический метод синтеза бензаннелированных макроциклических трипероксидов на основе фенолов

Химия циклических пероксидов тесно связана с синтезом, выделением и идентификацией встречающихся в природе бициклических эндопероксидов. В литературном обзоре подробно описаны методы синтеза бициклических пероксидов с одной или в исключительных случаях с двумя и тремя пероксидными группами. В литературе отсутствуют методы получения бензаннелированных макроциклических ди- и трипероксидов.

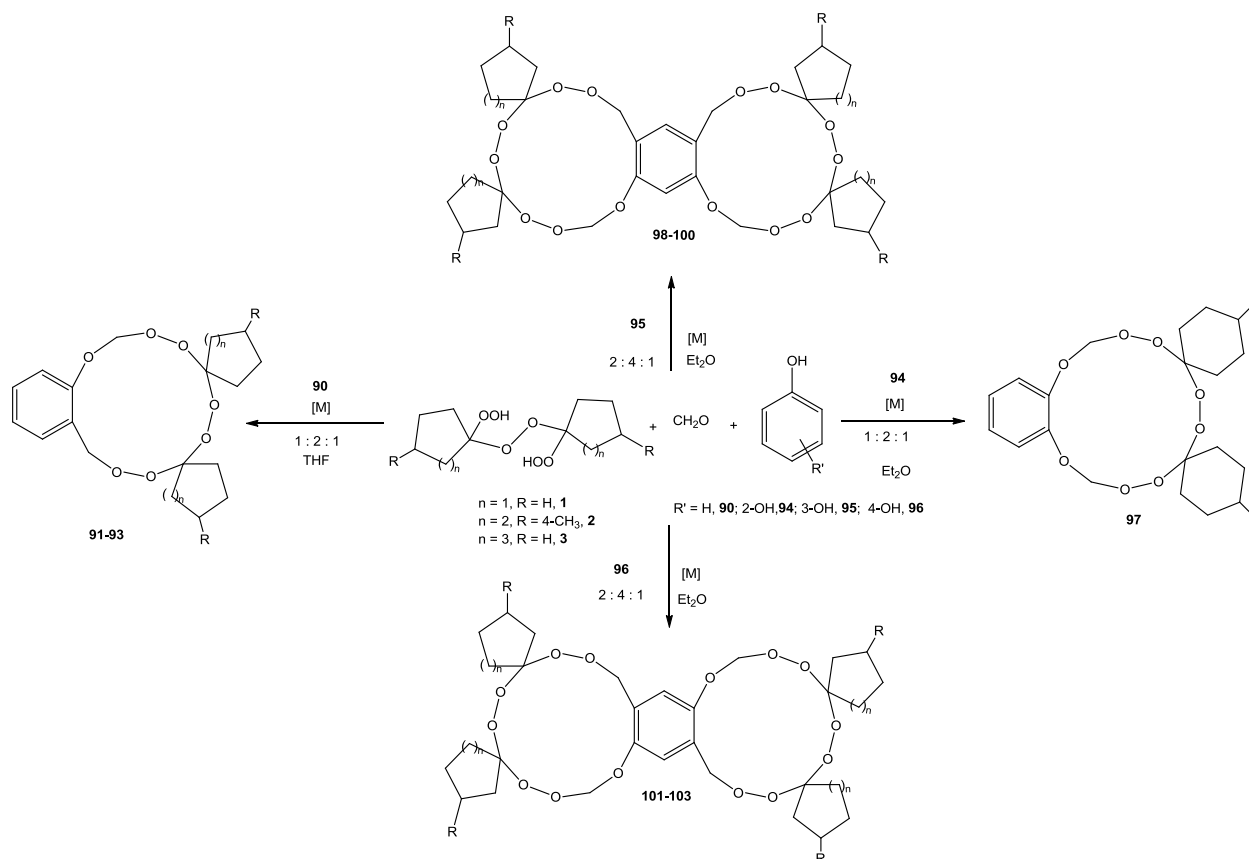
Одним из эффективных методов синтеза гетероциклических соединений различной структуры в одну стадию с хорошими выходами являются каталитические многокомпонентные реакции. В связи с этим для синтеза бензаннелированных макроциклических пероксидов мы применили трехкомпонентную реакцию *бис*-гидропероксидов с формальдегидом и фенолами (фенол, пирокатехин, резорцин и гидрохинон) с участием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов (схема 14).

На примере взаимодействия 1,1'-перокси**бис**-(1-гидропероксициклопентана) **1** с фенолом **90** и формальдегидом установили, что в присутствии в качестве катализатора  $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (5 мол. %) в растворе  $\text{Et}_2\text{O}$  за 5 ч при  $20^\circ\text{C}$  с выходами выше 80 % селективно образуется 11'*H*-диспиро[циклопентан-1,5'-бензо[*k*][1,2,4,5,7,8,10]гептаоксациклотридецен-8',1''-циклопентан] **91** (схема 14). Из числа испытанных в качестве катализатора солей и комплексов на основе Ni, Fe, Co, Al, Cu, Sm, La, Ce, Nd, Gd, Dy наиболее высокую активность (80-88 %, таблица 7) проявляют соли лантанидов (таблица 7).

**Таблица 7** – Влияние природы центрального атома катализатора и природы растворителя на выход **91** ( $20^\circ\text{C}$ , 5 ч)

№ п/п	[M], 5 мол %	Р-ль	Выход, <b>91</b> %	№ п/п	[M], 5 мол %	Р-ль	Выход, <b>91</b> %
1	$\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{Et}_2\text{O}$	88	11	-/-	$\text{C}_6\text{H}_6$	-
2	$\text{AlCl}_3$	$\text{Et}_2\text{O}$	26	12	-/-	$\text{EtOAc}$	81
3	$\text{CoCl}_2$	$\text{Et}_2\text{O}$	21	13	-/-	$\text{H}_2\text{O}$	-
4	$\text{CuCl}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	$\text{Et}_2\text{O}$	20	14	$\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	$\text{Et}_2\text{O}$	80
5	$\text{Ni}(\text{acac})_2$	$\text{Et}_2\text{O}$	18	15	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	$\text{Et}_2\text{O}$	83
6	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{Et}_2\text{O}$	15	16	$\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{Et}_2\text{O}$	85
7	$\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{Et}_2\text{O}$	88	17	$\text{PrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{Et}_2\text{O}$	84
8	$\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{EtOH}$	44	18	$\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{Et}_2\text{O}$	86
9	-/-	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	56	19	$\text{HoCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{Et}_2\text{O}$	82
10	-/-	$\text{C}_6\text{H}_{12}$	-	20	-	$\text{Et}_2\text{O}$	-

Применение в реакции гетероциклизации катализаторов на основе таких переходных металлов как Ni, Fe, Co, Al и Cu, приводит к целевому пероксиду **91** с выходом, не превышающим 26 % (таблица 7). В отсутствие катализатора продукт **91** не образуется. Как следует из таблицы 7 на выход гетероцикла **91** влияет как природа катализатора, так и растворимость исходных 1,1'-перокси**бис**-(1-гидропероксициклопентана) **1** и фенола **90** в соответствующем растворителе. Из-за низкой растворимости исходных реагентов **1** и **90** в бензоле, гексане и воде образование целевого трипероксида **91** не наблюдается. В условиях [5 мол. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 6ч] реакция фенола **90** с 1,1'-перокси**бис**-(1-гидропероксициклоалканами) **2**, **3** и формальдегидом проходит с получением соответствующих бензаннелированных макроциклических трипероксидов **92**, **93** с выходами 70 и 88 %, соответственно (схема 14).



Наряду с фенолом **90** в разработанную реакцию были вовлечены пирокатехин **94**, резорцин **95** и гидрохинон **96**. В разработанных условиях 5 мол. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , р-ль,  $20^\circ\text{C}$ , 5ч реакция резорцина **95** и гидрохинона **96** с 1,1'-пероксибис-(1-гидропероксициклоалканами) **1-3** и формальдегидом проходит по схеме [2+4+1]-гетероциклизации с образованием бензаннелированных макроциклических трипероксидов **98-103** с выходами 74–87 % (схема 14). Выбор растворителя в этих реакциях обусловлен растворимостью исходных резорцина и гидрохинона. В выбранных условиях (5 мол. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 5ч) реакцией 1,1'-пероксибис(1-гидроперокси-4-метилциклогексана) **2** с формальдегидом и пирокатехином **94** получен 14-членный макроциклический трипероксид **97** с выходом 69 % (схема 14). Вероятно, вицинальное расположение гидроксильных групп в пирокатехине способствует [1+2+1]-циклоконденсации с получением **97**.

Таким образом, циклоконденсация фенола, пирокатехина, резорцина и гидрохинона с бис-гидропероксидами и формальдегидом проходит под действием лантанидных катализаторов по схеме [1+2+1]- или [2+4+1]-гетероциклизации с образованием бензаннелированных 13- и 14-членных макроциклических трипероксидов с высокими выходами и селективностью. Предложенный нами способ открывает хорошие перспективы в направленном синтезе ранее труднодоступных спиросочлененных бензаннелированных макроциклических пероксидов.

### 1.8. Цитотоксическая активность циклотрипероксидов

Пероксидные соединения составляют основу ряда противоопухолевых препаратов. В связи с этим нами изучена цитотоксическая активность *in vitro* ранее неописанных 3,6-ди(спироциклоалкан)замещенных 1,2,4,5,7,8,10-гептаоксациклоундеканов **4-6** и  $\alpha,\omega$ -ди(1,2,4,5,7,8-гексаокса-10-азациклоундекан-10-ил)алканов **25, 29, 35**, азапероксидов **37a, 39a, 47d, 50, 51**, S-содержащих пероксидных циклов **53a-c, 59-64** и 10-, 13- и 14-членных макроциклических ди- и трипероксидов **91-103, 108-112** по отношению к клеточным линиям опухолевых культур Jurkat, K562, U937,

HL60, Fibroblasts и условно нормальной клеточной линии Нек293 (таблица 8). Результаты исследованной цитотоксической активности синтезированных соединений приведены в таблице 8.

Как видно из таблицы 8, независимо от заместителя исходные 3,6-ди(спироциклоалкан)замещенные 1,2,4,5,7,8,10-гептаоксациклоундеканы **4-6** имеют практически одинаковую цитотоксичность для линий Jurkat, K562, U937, а значения  $IC_{50}$  находятся в интервале – 5.93-8.12  $\mu\text{M}$ , тогда как для клеток линии Нек293  $IC_{50}$  составляет 14.29-18.26  $\mu\text{M}$ , соответственно.

Для синтезированных димерных пероксидов –  $\alpha,\omega$ -ди(1,2,4,5,7,8-гексаокса-10-азациклоундекан-10-ил)алканов **25, 29, 35** цитотоксичность возросла от 2 до 4 раз, по сравнению с исходными молекулами **4-6**. Наибольшая цитотоксичность у димера **35**, построенного из двух молекул **6** и 1,10-декандиамина **21**. Сильную цитотоксическую активность проявили пероксиды **47d** и **51**, в структуре которых два спирогептановых заместителя и структурные фрагменты *трет*-бутилгидразина и гидразина. Было показано, что синтезированные S-содержащие ди- **53a-c**, **59-61** и трипероксиды **62-64** проявляют цитотоксический эффект против ряда суспензионных опухолевых клеточных линий (Jurkat, K562, U937, HL60) в диапазоне 2,24-65,81  $\mu\text{M}$  и нормального фибробласта 79,17-195,87  $\mu\text{M}$ . Синтезированные соединения имеют довольно высокий индекс селективности ( $SI = IC_{50}$  фибробласты /  $IC_{50}$  раковые клетки) для опухолевых клеток Jurkat, HL60 и K562 в диапазоне от 8 до 35, в то время как для культуры U937 индекс селективности варьировался от 3 до 7. Наибольшая цитотоксическая активность (2,24-11,79  $\mu\text{M}$ ) была характерна для трипероксидов **63, 92, 97, 102**, а также ряда дипероксидов **53a-c, 59-61**.

**Таблица 8** – Цитотоксическая активность *in vitro* пероксидов в отношении опухолевых культур Jurkat, K562, U937, HL60, Fibroblasts и условно нормальной клеточной линии Нек293

Соед.	Jurkat ( $IC_{50}$ , $\mu\text{M}$ )	K562 ( $IC_{50}$ , $\mu\text{M}$ )	U937 ( $IC_{50}$ , $\mu\text{M}$ )	НЕК293 ( $IC_{50}$ , $\mu\text{M}$ )	HL60 ( $IC_{50}$ , $\mu\text{M}$ )	Fibroblasts ( $IC_{50}$ , $\mu\text{M}$ )
<b>4</b>	6.33±0.12	6.04±0.18	5.93±0.21	18.26±0.31		
<b>25</b>	3.24±0.24	3.44±0.17	3.02±0.13	15.27±0.29		
<b>5</b>	7.62±0.14	8.12±0.34	7.41±0.11	14.29±0.54		
<b>29</b>	3.12±0.25	3.27±0.15	2.98±0.17	12.25±0.48		
<b>6</b>	7.18±0.17	7.49±0.21	6.88±0.27	16.37±0.28		
<b>35</b>	1.56±0.16	1.74±0.11	1.41±0.13	5.42±0.37		
<b>39a</b>	109.53±4.12	79.24±3.29	82.24±2.73			429.59±4.67
<b>47d</b>	4.88±0.46	26.97±0.61	24.43±0.39			31.18±0.28
<b>37a</b>	145.84±3.99	80.17±1.58	83.37±2.25			327.43±3.47
<b>50</b>	22.56±0.37	39.82±0.41	45.13±0.53			189.49±3.57
<b>51</b>	4.56±0.28	5.69±0.43	6.77±0.21			49.28±1.13
<b>53a</b>	5.26±0.57	7.15±0.64	24.13±1.87		4.59±0.38	118.61±8.74
<b>53b</b>	4.91±0.43	6.83±0.59	21.17±2.11		4.14±0.34	97.88±6.81
<b>53c</b>	3.52±0.31	5.77±0.46	15.24±1.26		2.67±0.21	81.42±5.12
<b>59</b>	4.45±0.49	6.29±0.57	19.89±1.57		3.91±0.33	85.93±5.47
<b>60</b>	10.21±0.87	14.37±0.96	35.24±2.65		8.56±0.69	142.17±9.76
<b>61</b>	9.61±0.79	11.97±0.91	32.81±2.89		8.22±0.74	129.23±8.92
<b>62</b>	17.11±1.24	21.75±1.59	46.67±3.76		14.96±0.97	188.36±12.91
<b>63</b>	2.81±0.37	4.37±0.31	11.79±0.99		2.24±0.29	79.17±5.41
<b>64</b>	23.94±1.67	28.26±1.48	65.81±4.84		19.61±1.12	195.87±14.67
<b>92</b>	2.45±0.19	12.87±0.86	6.09±0.49			114.84±8.93
<b>97</b>	5.86±0.42	23.69±1.71	17.63±1.24			176.51±10.33
<b>102</b>	10.23±0.88	27.43±2.09	6.79±0.46			96.34±7.85

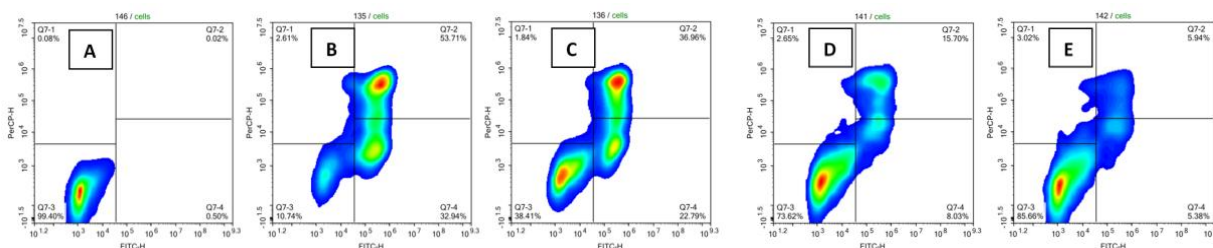
В развитие этих исследований проведены эксперименты по индукции апоптоза и влиянию на клеточный цикл изучаемых соединений, что отчасти позволяет понять по какому пути происходит гибель клеток – по апоптотическому или пути некроза. Индукция апоптоза изучалась посредством проточной цитофлуориметрии с использованием красителей, содержащих Annexin V и

7-аминоактиномицин D (7AAD). Использование аннексина V в комбинации с 7AAD позволяет одновременно определять жизнеспособные клетки (отрицательные по аннексину V и по 7AAD), клетки на ранних стадиях апоптоза (положительные по аннексину V и отрицательные по 7AAD), клетки в позднем апоптозе (положительные и по аннексину V, и по 7AAD) и/или некрозе (положительные только по 7AAD).

Для исследования индукции апоптоза было выбрано соединение **35**, проявившее наибольшую цитотоксичность в отношении использованных клеточных линий (рисунок 2).

**Рисунок 2** – Данные проточной цитометрии после обработки соединением **35** клеточной линии:

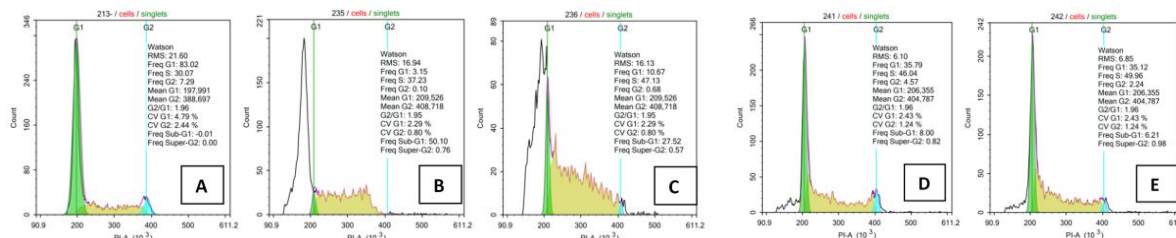
A – контроль (без соединения), B – (3,0  $\mu\text{M}$ ), C – (1,5  $\mu\text{M}$ ), D – (0,75  $\mu\text{M}$ ), E – (0,375  $\mu\text{M}$ )



С учетом полученных результатов по цитотоксичности синтезированных соединений мы более подробно исследовали апоптозиндуцирующую активность соединения **35** на клетках Т-клеточной лейкемии. Наиболее высокий процент раннего и позднего апоптоза при добавлении соединения **35** к культуре клеток Jurkat наблюдался при концентрации 3  $\mu\text{M}$  и составил 32,94 % и 53,71 %, соответственно (рисунок 2, B и G). Процент некротических клеток почти не зависел от концентрации исследуемого соединения и составил, приблизительно 2–3 % в экспериментах с добавлением соединения **35** в концентрациях от 3  $\mu\text{M}$  до 0,375  $\mu\text{M}$ .

**Рисунок 3** – Фазы клеточного цикла клеток Jurkat, обработанных соединением **35**.

A – Контроль, B – (3,0  $\mu\text{M}$ ), C – (1,5  $\mu\text{M}$ ), D – (0,75  $\mu\text{M}$ ), E – (0,375  $\mu\text{M}$ )



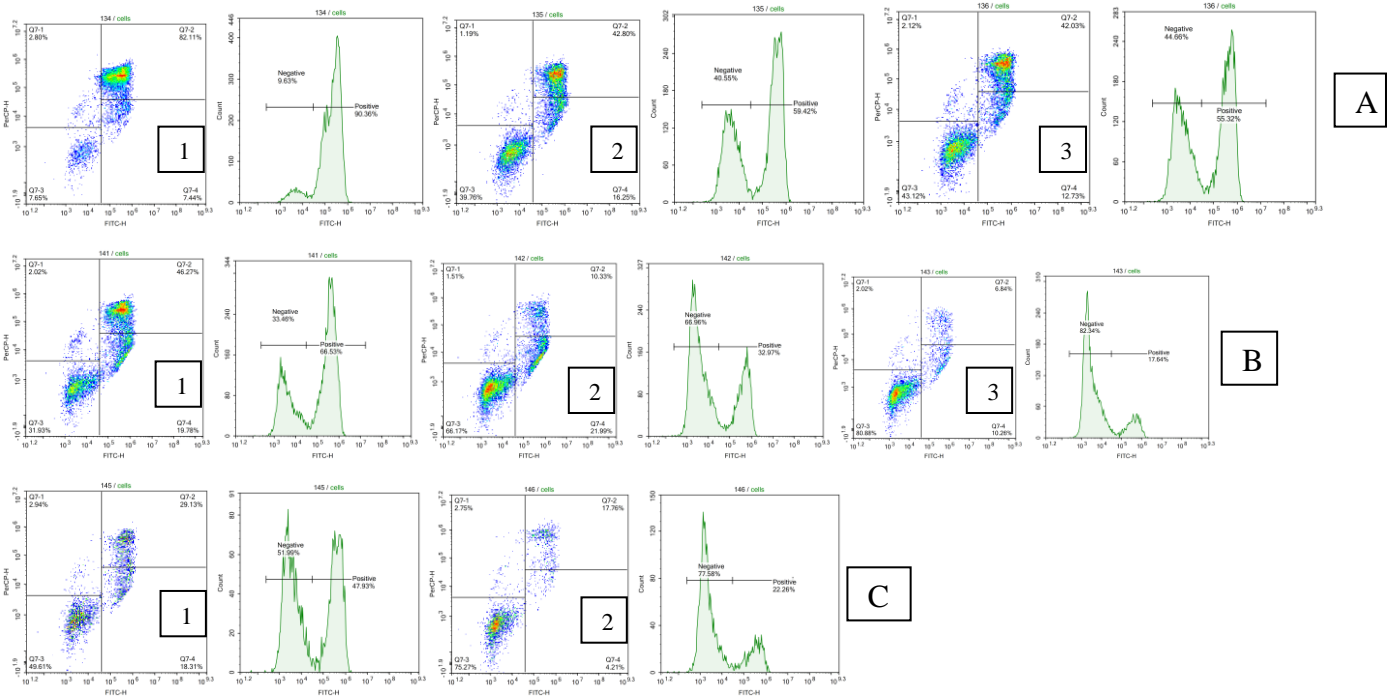
Показатели клеточного цикла в культуре Jurkat в образцах, обработанных соединением **35** в концентрации 3.0  $\mu\text{M}$ , характеризовались значительным преобладанием клеток, находящихся в фазе G0 (интервал sub-G0-G1), выраженным уменьшением популяции G1, G2 и наличием накопления клеток в S-фазе. Данный эффект был дозозависимым и тенденция к накоплению клеток в S-фазе сохранялась даже при уменьшении концентрации исследуемого соединения **35**. Таким образом, можно сделать вывод о высоком противораковом потенциале соединения **35**, поскольку оно является эффективным апоптозиндуцирующим агентом, а также, вероятно, вызывает чекпойнт-зависимое торможение клеточного цикла на всех его фазах (рисунок 3).

Таким образом, синтезированные димерные молекулы проявляют высокую цитотоксическую активность в отношении опухолевых культур Jurkat, K562, U937 и условно нормальной клеточной линии Нек293, а также являются индукторами апоптоза и вызывают арест клеточного цикла, влияя на все его фазы, что открывает перспективы разработки для практической медицины эффективных противораковых препаратов на основе циклических гетероатомсодержащих ди- и трипероксидов различной структуры.

Используя данные по цитотоксичности синтезированных пероксидов **92**, **97** и **102** нами была проанализирована апоптозиндуцирующая способность данных соединений по отношению к

опухолевым клеткам линии Jurkat. Идентификация процессов раннего и позднего апоптоза была проведена с использованием рекомбинантного белка – аннексина V, обладающего высоким сродством к фосфотидилсерину, конъюгированному с флуорохромом Alexa Fluor 488. Причем использование аннексина V в комбинации с 7AAD позволяет одновременно определять жизнеспособные клетки (- по аннексину V и - по 7AAD), клетки, находящиеся на ранних стадиях апоптоза (+ по аннексину V и - по 7AAD), и клетки, находящиеся в позднем апоптозе (+ по аннексину V, и + по 7AAD).

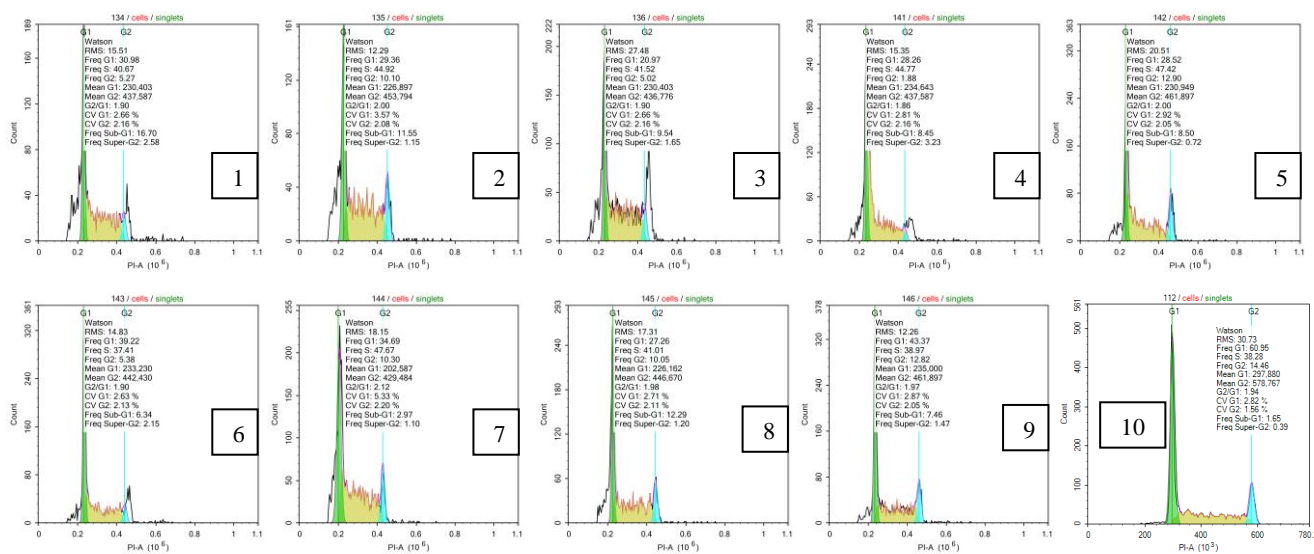
**Рисунок 4** – Цитофлуориметрический анализ апоптоз-индуцирующей активности в раковых клетках Jurkat под действием (A, **92**) 4  $\mu\text{M}$  (A1), 2  $\mu\text{M}$  (A2), 1  $\mu\text{M}$  (A3); (B, **102**) 10  $\mu\text{M}$  (B1), 5  $\mu\text{M}$  (B2), 2,5  $\mu\text{M}$  (B3); (C, **97**) 5  $\mu\text{M}$  (C1), 2,5  $\mu\text{M}$  (C2). Клетки окрашивали аннексином V/7AAD. Время инкубации – 24 часа. Гистограммы показывают скорость апоптоза (%)



Наиболее высокий процент клеток, находящихся в апоптозе, при добавлении пероксида **92** к культуре клеток Jurkat, наблюдался при концентрации 4  $\mu\text{M}$  и составил 82,11 % (рисунок 4). Схожая картина наблюдается и для двух других соединений **102** и **97** (процент апоптоза составил 46 и 29 %, соответственно) (рисунок 4, B1 и C1).

Опухолевые клетки, неспособные останавливать клеточный цикл в сверхочных точках для репарации повреждений ДНК, либо запускают программу апоптоза, либо пролиферируют с генетическими дефектами, повышая генетическую и опухолевую гетерогенность популяции. Из литературы известно, что повреждение ДНК в клетках приводит к активации p53 и инициации апоптоза. В частности, такие цитотоксические соединения, как митоксантрон, камптотecin, этопозид, стауроспорин и т.д. блокируют клеточный цикл как в нормальных клетках, так и в опухолевых. Результаты проточной цитометрии при изучении распределения клеток по фазам клеточного цикла при окраске пропидием йодидом показали, что при действии всех трех исследуемых пероксидов при инкубации клеток с ними в течении 24 ч в зависимости от экспонированной концентрации исследуемого соединения появляется гиподиплоидный пик ДНК (рисунок 5, гистограммы 1-9), что свидетельствует о неспособности останавливать цикл деления в сверхочных точках, и в конечном итоге приводит к клеточной гибели. Также исследуемые пероксиды, исходя из данных цитометрии, являются эффективными ингибиторами S и M2 фаз клеточного цикла (рисунок 5, гистограммы 1-9).

**Рисунок 5** – Фазы клеточного цикла для клеток Jurkat, обработанных пероксидами в различных концентрациях: (1-3, **92**) 4  $\mu\text{M}$  (1), 2  $\mu\text{M}$  (2), 1  $\mu\text{M}$  (3); (4-6, **102**) 10  $\mu\text{M}$  (4), 5  $\mu\text{M}$  (5), 2,5  $\mu\text{M}$  (6); (7-9, **97**) 7,5  $\mu\text{M}$  (7), 5  $\mu\text{M}$  (8), 2,5  $\mu\text{M}$  (9). Контроль (10); Время инкубации пероксидов с клетками составляло 24 ч



## ВЫВОДЫ

**1.** В рамках диссертационной работы разработаны перспективные для практического применения однореакторные методы синтеза новых классов макроциклических ди- и трипероксидов, содержащих такие гетероатомы как кислород-, азот-, сера-, фосфор- и кремний с использованием в качестве катализаторов в этих реакциях солей *d*- и *f*-элементов.

**2.** Разработан препаративно эффективный метод синтеза спиросочлененных гептаоксидиспироалканов – прекурсоров в синтезе соответствующих *N*-, *O*-, *S*-, *P*- и Si-содержащих трипероксидов реакцией 1,1'-пероксибис-(1-гидропероксициклоалканов) с формальдегидом в растворе ТГФ в присутствии катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

**3.** Впервые осуществлены синтезы *N*-арилгексаоксазидиспироалканов и димерных  $\alpha, \omega$ -ди(1,2,4,5,7,8-гексаокса-10-азациклоундекан-10-ил)алканов с выходами 75–89 % рециклизацией гептаоксидиспироалканов с ариламинами и  $\alpha, \omega$ -алкандиаминами с использованием катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Впервые показано, что гексаоксазидиспироалканы под действием  $\text{AlCl}_3$  в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при температуре  $-78$ - $25^\circ\text{C}$  достаточно легко трансформируются в соответствующие лактоны с одновременным расширением спиросочлененного алифатического цикла.

**4.** Впервые получены и спектрально охарактеризованы *N*-замещенные гексаоксазидиспироалканы рециклизацией 3,6-ди(спироалкан)замещенных гептаоксациклоундеканов с помощью замещенных гидразинов (3-хлорфенилгидразин, фенилгидразин, 2,4-динитрофенилгидразин, трет-бутилгидразин) под действием катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

**5.** Разработан эффективный метод синтеза нового класса макроциклических диазатрипероксидов с достаточно высокими выходами реакцией 1,2-бис-(4-метоксибензилиден)гидразина с 1,1'-перокси-бис-(1-гидропероксициклоалканами в условиях (ТГФ,  $20^\circ\text{C}$ ) с участием Sm-содержащих катализаторов.

**6.** Синтезированы новые классы серасодержащих макроциклических ди- и трипероксидов – тетраоксатиоканов, тетраоксатиспироалканов и гексаоксатидиспироалканов рециклизацией соответствующих пентаоксаканов, пентаоксаспироалканов и гептаоксидиспироалканов с сероводородом с использованием катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

7. Впервые проведен синтез циклических фосфорсодержащих ди- и трипероксидов рециклизацией пентаоксаканов, пентаоксаспироалканов и гептаоксадиспироалканов с фенилфосфином с участием солей лантанидов в качестве катализатора.

8. Впервые осуществлен синтез циклических 8- и 11-членных кремнийсодержащих ди- и трипероксидов с высокими выходами и селективностью взаимодействием гем-бисгидропероксидов с бис(метоксиметил)дифенилсианом с участием  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в качестве катализатора. Показано, что 11-членные дифенилгексаоксасиладиспироциклоалканы восстанавливаются с помощью трифенилфосфина, давая дифенилтетраоксасиладиспироалканы.

9. Установлено, что циклоконденсация фенола, пирокатехина, резорцина и гидрохинона с бис-гидропероксидами и формальдегидом проходит под действием лантанидных катализаторов по схеме [1+2+1]- или [2+4+1]-гетероциклизации с образованием бензаннелированных 13- и 14-членных макроциклических трипероксидов с высокими выходами и селективностью.

10. Впервые синтезированные 3,6-ди(спироциклоалкан)замещенные 1,2,4,5,7,8,10-гептаоксациклоундеканы, и  $\alpha,\omega$ -ди(1,2,4,5,7,8-гексаокса-10-азацклоундекан-10-ил)алканы, *N*-замещенные гексаоксазаспироалканы, макроциклические аза(диаза)трипероксиды, тетраоксатиоканы, тетраоксатиспироалканы, гексаоксатиспироалканы и 10-, 13- и 14-членные макроциклические ди- и трипероксиды проявляют высокую цитотоксическую активность в отношении опухолевых культур Jurkat, K562, U937, Fibroblasts и условно нормальной клеточной линии Hek293, а также являются индукторами апоптоза и вызывают арест клеточного цикла, влияя на все его фазы.

#### Материалы диссертации изложены в следующих публикациях:

1. Makhmudiyarova, N.N. Synthesis of *N*-aryl-hexaoxazadispiroalkanes using lanthanide catalysts / N.N. Makhmudiyarova, **I.R. Ishmukhametova**, T.V. Tyumkina, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // Tetrahedron Letters. – 2018. – V. 50. – P. 3161-3164.

2. Makhmudiyarova, N.N. Synthesis and anticancer activity novel dimeric azatriperoxides / N.N. Makhmudiyarova, **I.R. Ishmukhametova**, L.U. Dzhemileva, T.V. Tyumkina, V.A. D'yakonov, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // RSC Advances. – 2019. – V. 9. – P. 18923-18929.

3. Makhmudiyarova, N.N. First Example of Catalytic Synthesis of Cyclic S-Containing Di- and Triperoxides / N.N. Makhmudiyarova, **I.R. Ishmukhametova**, L.U. Dzhemileva, V.A. D'yakonov, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // Molecules. – 2020. – V. 25. – P. 1874.

4. Махмудиярова, Н.Н. Гидразины в синтезе *N*-арил(алкил)-*N*-(гексаоксазаспироалканил)аминов, обладающих цитотоксической активностью / Н.Н. Махмудиярова, **И.Р. Ишмухаметова**, Л.У. Джемилева, В.А. Дьяконов, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – № 5. – С. 746-752.

5. Махмудиярова, Н.Н. Синтез циклических Si-содержащих ди- и трипероксидов с участием лантанидных катализаторов / Н.Н. Махмудиярова, **И.Р. Ишмухаметова**, А.Г. Ибрагимов // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – № 7. – С. 1495-1501.

6. Махмудиярова, Н.Н. Синтез нового класса фосфорсодержащих три- и дипероксидов с участием лантаноидных катализаторов / Н.Н. Махмудиярова, **И.Р. Ишмухаметова**, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // Доклады академии наук. – 2020. – Т. 491. – № 4. – С. 93-100.

7. Makhmudiyarova, N.N. Catalytic synthesis of benzannelated macrocyclic di- and triperoxides based on phenols / N.N. Makhmudiyarova, **I.R. Ishmukhametova**, K.R. Shangaraev, L.U. Dzhemileva, V.A. D'yakonov, A.G. Ibragimov and U.M. Dzhemilev // New Journal of Chemistry. – 2021. – V. 45 – P. 2069-2077.

8. Махмудиярова, Н.Н. Синтез *N*-замещенных тетра(гекса)-оксазаспироалканов с участием аминокислот и Sm-содержащих катализаторов. / Н.Н. Махмудиярова, **И.Р. Ишмухаметова**, К.Р.



Шангараев, Е.С. Мещерякова, А.Г. Ибрагимов // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 57. – № 1. – С. 83-91.

9. Патент на изобретение RUS 2664651. 21.08.2018. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Махмудиярова Н.Н., **Ишмухаметова И.Р.**, Григорьева Н.Г.. Способ получения 16-арил-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4.7]нонадеканов. Зарегистрирован 31.03.2017. Бюл. №24.

10. Патент на изобретение RUS 2726126. 09.07.2020. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Махмудиярова Н.Н., **Ишмухаметова И.Р.** Способ получения 2-(8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6.7]трикозан-20-ил)уксусных кислот. Зарегистрирован 09.07.2020. Бюл. № 9.

11. Патент на изобретение RUS 2739314. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Махмудиярова Н.Н., **Ишмухаметова И.Р.** Способ получения гексаоксатиодиспироалканов. Зарегистрирован 22.12.2020. Бюл. № 36.

12. Киямутдинова, Г.М. Эффективный метод синтеза *N*-арилзамещенных тетраоксазаспироалканов / Г.М. Киямутдинова, Н.Н. Махмудиярова, **И.Р. Ишмухаметова**, Д.Ф. Зиннуров, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев. // Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений»: сб. тезисов докладов. Уфа, 16-19 ноября 2016, С. 32-33.

13. **Ишмухаметова, И.Р.** Первый пример синтеза *N*-арил-гексаоксазадиспироалканов под действием лантанидных катализаторов / **И.Р. Ишмухаметова**, Л.С. Королева, Н.Н. Махмудиярова, А.Г. Ибрагимов // Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки: сб. тезисов докладов. Уфа, 16-19 мая 2018, С. 140-141.

14. Махмудиярова, Н.Н. Каталитические методы синтеза, молекулярная структура и конформация новых пероксикарбоциклов / Н.Н. Махмудиярова, **И.Р. Ишмухаметова**, Р.Ш. Рахимов, Л.С. Королева, М.Ш. Бахтияров, А.Г. Ибрагимов // V Международная молодежная научно-практическая школа-конференция «Актуальные вопросы современного химического и биохимического материаловедения»: сб. тезисов докладов. Уфа, 4-5 июня 2018, С. 173-174.

15. **Ишмухаметова, И.Р.** Эффективный каталитический метод синтеза  $\alpha,\omega$ -бис[3,6-ди(спироциклоалкан)гексаоксазациклоундекан-10-ил]алканов / **И.Р. Ишмухаметова**, Л.С. Королева, Н.Н. Махмудиярова, А.Г. Ибрагимов // XII Всероссийская научная интернет-конференция «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии»: сб. тезисов докладов. Уфа, 26-27 ноября 2018, С. 28-29.

16. Махмудиярова, Н.Н. Первый пример каталитического синтеза циклических S-содержащих ди- и трипероксидов / Н.Н. Махмудиярова, К.Р. Шангараев, **И.Р. Ишмухаметова**, Л.С.Королева // VI международная молодежная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения»: сб. тезисов докладов. Уфа, 30 октября 2019, С.231-234.

17. Махмудиярова, Н.Н. Новый метод синтеза *N*-замещенных спиросочлененных терпеновых азадипероксидов / Н.Н. Махмудиярова, Л.С. Королева, **И.Р. Ишмухаметова**, К.Р. Шангараев, Е.С. Мещерякова, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // III Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2019): сб. тезисов докладов. Екатеринбург, 13-16 ноября 2019, С. 35.

18. Махмудиярова, Н.Н. Новый метод синтеза спиро-тетраоксепандиаминов и тетраоксазаспиробициклоалканов / Н.Н. Махмудиярова, К.Р. Шангараев, Л.С. Королева, **И.Р. Ишмухаметова**, Е.С. Мещерякова, Л.У. Джемилева, В.А. Дьяконов, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // III Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2019): сб. тезисов докладов. Екатеринбург, 13-16 ноября 2019, С. 36.

**19.** Махмудиярова, Н.Н. Первый пример каталитического синтеза циклических S-содержащих ди- и трипероксидов / Н.Н. Махмудиярова, **И.Р. Ишмухаметова**, К.Р. Шангараев, Л.С. Королева, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // III Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2019): сб. тезисов докладов. Екатеринбург, 13-16 ноября 2019, С. 41.

**20.** Махмудиярова, Н.Н. Синтез и противоопухолевая активность димерных азатрипероксидов / Н.Н. Махмудиярова, **И.Р. Ишмухаметова**, К.Р. Шангараев, Л.С. Королева, Л.У. Джемилева, В.А. Дьяконов, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // III Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2019): сб. тезисов докладов. Екатеринбург, 13-16 ноября 2019, С. 59.

**21. Ишмухаметова, И.Р.** Синтез аза(тия)трипероксимакроциклов с участием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов / **И.Р. Ишмухаметова**, Н.Н. Махмудиярова, А.Г. Ибрагимов // Материалы XXX Российской молодежной научной конференции с международным участием, посвященной 100-летию Уральского федерального университета «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург, 6-9 октября 2020, С. 391.