

*На правах рукописи*



**МАХМУДИЯРОВА НАТАЛИЯ НАИЛЬЕВНА**

**НОВЫЕ ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПОСТРОЕНИЯ МАКРОГЕТЕРО- И  
МЕТАЛЛАГЕТЕРОЦИКЛОВ С УЧАСТИЕМ КАТАЛИЗАТОРОВ НА  
ОСНОВЕ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ И ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

Уфа – 2021

Работа выполнена в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении ФГБНУ УФИЦ РАН

**Научный консультант:** **Джемилев Усеин Меметович**  
член-корреспондент РАН, доктор химических наук, главный научный сотрудник Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения ФГБНУ 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 «Башкирский государственный университет»

**Зорин Владимир Викторович**  
доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой «Биохимия и технология микробиологических производств» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

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

Защита состоится «26» октября 2021 г. в 14 часов 00 минут на заседании Диссертационного совета 24.1.139.01. 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 24.1.139.01.  
кандидат химических наук



С.В. Афанасьева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Современные тенденции синтетической органической химии требуют перехода от многоступенчатых способов получения целевых молекул к одностадийным реакциям при сохранении общей эффективности и селективности применяемых методов. Такие подходы являются наиболее эффективными для синтеза сложных гетероциклических соединений, обладающих потенциальными биологически активными свойствами (большинство из природных и синтетических лекарственных препаратов и физиологически активных соединений имеют гетероциклическую природу) и комплексом полезных химических свойств. Введение гетероатомов (кислород, азот, сера) в макроциклический скелет способствует их специфическому связыванию с ионами металлов и изменению химических свойств макроциклов. Селективность связывания макроциклами ионов различных металлов и органических ионов регулируется типом, числом и положением гетероатомов в кольце, размером цикла, а также наличием функциональных групп в кольце. К наиболее известным и значимым представителям гетероциклических соединений с широким практическим применением относятся органические пероксиды, гетероатомсодержащие циклофаны, а также *N,S,O*-содержащие макроциклы. Для получения *N,S,O*-содержащих макроциклов, как правило, применяются многоступенчатые синтезы, основанные на комбинации реакций кросс-сочетания, гетероциклизации, рециклизации и этерификации. Большинство из описанных выше реакций многостадийны и имеют низкую селективность. В отличие от термических каталитические способы получения гетероциклов представляют сравнительно новую и постоянно развивающуюся область органического синтеза. Каталитические реакции лежат в основе получения гетероциклов с высокой селективностью нуклеофильным присоединением гетероатомов к карбонильным соединениям, ацетиленам, к ним относятся присоединение по Михаэлю, циклоприсоединение, метатезис олефинов, реакции кросс-сочетания, внедрение карбеноидов по гетероатом-Н связи, раскрытие малых циклов, ацетилен-алленовые перегруппировки. Каталитические методы позволяют эффективно вовлекать в реакции для синтеза гетероциклов малоактивные в обычных условиях малые молекулы, например,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{CO}$  или этилен. Бурное развитие каталитических реакций привело к пониманию необходимости развития эффективных методов построения гетероциклических соединений разнообразной структуры.

Среди большого разнообразия гетероатомных соединений интерес и практическую значимость представляют *N,O*-, *S,N*- и *S,N,O*-содержащие гетероциклы, которые обладают комплексом полезных свойств и зарекомендовали себя в качестве эффективных антиоксидантных, фунгицидных, противомикробных и противовоспалительных агентов, а также сорбентов редких металлов и селективных комплексообразователей. В ряду этих гетероциклических соединений особую ценность и перспективность приобрели фармакозначимые гетероциклы, например, гетероатомсодержащие пероксиды, которые обладают противоопухолевой, противопаразитарной и противотуберкулезной активностью. Настоящий прорыв в данном направлении произошел после открытия антималярийной активности у азотсодержащих пероксидов. Несмотря на большие успехи в химии и фармакологии гетероатомсодержащих пероксидов, до настоящего времени наименее изученными остаются азот-, сера-, фосфор- и кремнийсодержащие циклические пероксиды из-за трудностей их получения и ограниченного количества методов их синтеза. Наличие гетероатомсодержащего пероксидного фрагмента в противомаларийных препаратах, а также природных соединениях, например, артемизинин, *verruculogen* или *dioxetanone*, является стимулом для проведения фундаментальных исследований в области разработки методов синтеза новых гетероатомсодержащих пероксидных соединений.

С учетом перспективности фундаментальных исследований в области синтеза макроциклических гетероатомных соединений и все большим их практическим применением в качестве по-

тенциальных биологически активных веществ и материалов с комплексом полезных свойств, разработка препаративных методов селективного синтеза новых типов *N,O*-, *S,N*- и *O,P*-, *O,S*-, *O,Si*-, *N,S,Al*-содержащих макрогетероциклов в мягких условиях с участием доступных исходных реагентов и катализаторов является важной и актуальной задачей. В связи с этим настоящая диссертационная работа посвящена разработке новых эффективных методов построения макрогетеро(*O,S,N*)- и металла(*Al,Si*)гетеро(*O,S,N*)циклов с участием катализаторов на основе редкоземельных и переходных металлов.

**Цель исследования.** Разработка эффективных методов селективного синтеза перспективных для практического применения новых *N,O*-, *S,N*-, *O,P*-, *O,S*-, *O,Si*- и *N,S,Al*-содержащих гетероциклов с участием катализаторов на основе лантанидных и переходных металлов.

Реализация поставленной цели складывалась из решения следующих взаимосвязанных задач:

1. Осуществить синтез *N,S,P,Si*-содержащих ди- и трипероксидных макроциклов реакцией рециклизации пентаоксаканов и гептаоксадиспираалканов с нуклеофильными соединениями (первичные амины, гидразины, фенилфосфин, сероводород, дихлордифенилсилан) с участием катализаторов на основе лантанидных и переходных металлов.

2. Изучить многокомпонентные реакции *OH*-, *SH*-, *CH*-кислот различной структуры с альдегидами и нуклеофильными соединениями (первичные амины, гидразины) с получением *N,O*-, *S,N*-, *O,P*-, *O,S*-, *O,Si*- и *N,S,Al*-содержащих гетероциклов с использованием катализаторов на основе лантанидных и переходных металлов.

3. Изучение некоторых трансформаций впервые синтезированных макроциклических гетероатомсодержащих ди- и трипероксидов под действием кислот Льюиса, восстановителей и бинуклеофильных агентов.

4. Разработка эффективного метода селективного синтеза новых классов алюминогетероциклов каталитической реакцией алюминирования 1,5,3-дитиазациклоалканов.

5. Изучить цитотоксическую и фунгицидную активность синтезированных гетероатомсодержащих макроциклов. Исследовать возможность применения пероксидных гетероциклов в качестве инициаторов радикальной полимеризации и цетанповышающих присадок.

**Научная новизна.** В рамках данной диссертационной работы выполнены ориентированные фундаментальные исследования по разработке новых эффективных препаративных методов синтеза ранее неописанных *O*-, *N*-, *S*-, *P*-, *Si*- и *Al*-содержащих макрогетеро- и металлгетероциклов, основанных на применении реакций рециклизации, циклотиметилирования и каталитической замены атомов переходных металлов (*Ti*, *Zr*) на атомы алюминия в металлакарбогетероциклах.

Впервые разработан эффективный препаративный метод селективного синтеза пентаоксаспираалканов и пентаоксаканов реакцией циклоконденсации 1,1-*бис*(гидроперокси)циклоалканов и 1,1-*бис*(гидроперокси)алканов с формальдегидом с участием лантанидных катализаторов.

Впервые осуществлен синтез *N*-арилзамещенных тетраоксаспираалканов и тетраоксаканов реакцией рециклизации пентаоксаспираалканов и пентаоксаканов с первичными ариламинами с участием катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

Установлено, что направление трехкомпонентной гетероциклизации 1,1-*бис*(гидроперокси)циклоалканов с формальдегидом и первичными аминами зависит от положения заместителя в арильном кольце исходных ариламинов. Например, *орто*-анилины образуют ациклические аминокпероксиды, *мета*-замещенные анилины дают смесь ациклических и циклических аминокпероксидов, а в случае *пара*-анилинов реакция проходит с образованием исключительно циклических азадипероксидов.

Впервые разработан одnoreакторный метод синтеза 7'-арилспиро{адамantan-[2,3']-(1',2',4',5',7'-тетраоксазоканов)} реакцией рециклизации спиро{адамantan-[2,3']-(1',2',4',5',7'-пентаоксакана)} с первичными аминами в присутствии  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

Разработан эффективный метод синтеза новых спиросочлененных азадипероксидов терпенового ряда реакцией гетероциклизации терпенбисгидропероксидов с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинами в присутствии  $\text{EuCl}_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  в качестве катализатора, а также катализируемой  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  реакцией пентаоксаканов с первичными аминами. В структуре соединений содержатся спиротерпеновые и азотсодержащие пероксидные фрагменты -NCH<sub>2</sub>OO-.

Разработан эффективный метод синтеза новых тетраоксаспирододекандиаминов и тетраоксаспиробициклоалканов реакцией первичных ариламинов с *гем*-дигидропероксидами и  $\alpha,\omega$ -диальдегидами с участием лантанидных катализаторов. Предложен вероятный путь формирования тетраоксаспирододекандиаминов и тетраоксаспиробициклоалканов с участием образующихся в условиях реакции интермедиатных тетраоксаспироалкандиолов.

Впервые осуществлен синтез спиросочлененных гептаоксаспироалканов – исходные соединения для синтеза аза-трипероксидов – реакцией конденсации 1,1'-пероксибис-(1-гидропероксициклоалканов) с формальдегидом в тетрагидрофуране в присутствии  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в качестве катализатора. Разработан эффективный метод синтеза *N*-арилгексаоксазаспироалканов с выходами 75-82% реакцией рециклизации гептаоксаспироалканов с ариламинами с участием в качестве катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

Разработан эффективный метод синтеза спироциклоалканзамещенных  $\alpha,\omega$ -ди(1,2,4,5,7,8-гексаокса-10-азацклоундекан-10-ил)алканов с выходами 75-89% рециклизацией гептаоксаспироалканов с  $\alpha,\omega$ -алкандиаминами (бутан-1,4-, пентан-1,5-, гептан-1,7-, октан-1,8-, декан-1,10-диамины) с участием  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  в качестве катализатора.

Разработан эффективный метод синтеза *N*-замещенных гексаоксазаспироалканов реакцией 3,6-ди(спироалкан)замещенных гептаоксациклоундеканов с производными гидразина (3-хлорфенилгидразин, фенилгидразин, 2,4-динитрофенилгидразин, *трет*-бутилгидразин), а также макроциклических диазатрипероксидов взаимодействием 1,2-бис-(4-метоксибензилиден)-гидразина с 1,1'-перокси-бис-(1-гидропероксициклоалканами) с участием Sm-содержащих катализаторов.

Разработан эффективный метод синтеза тетраоксатиоканов, тетраоксатиспироалканов и гексаоксатидиспироалканов реакцией пентаоксаканов, пентаоксаспироалканов и гептаоксаспироалканов с сероводородом с участием  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в качестве катализатора.

Разработан новый универсальный метод синтеза циклических фосфорсодержащих ди- и трипероксидов рециклизацией пентаоксаканов, пентаоксаспироалканов и гептаоксаспироалканов с фенилфосфином с участием в качестве катализатора солей лантанидов.

Предложен эффективный оригинальный метод синтеза циклических кремнийсодержащих ди- и трипероксидов реакцией бис(метоксиметил)дифенилсилана с *гем*-бисгидропероксидами или 1,1'-перокси-бис-(1-гидропероксициклоалканами) в присутствии лантанидных катализаторов.

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 10-, 13- и 14-членных макроциклических ди- и трипероксидов с высокими выходами и селективностью.

Впервые установлено, что циклоаминометилирование пирокатехинов с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинами в присутствии катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов зависит от положения заместителя в арильном кольце *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов. Заместители в *o*-положении селективно приводят к 7,16,25-триарил-7,8,16,17,25,26-гексагидро-

6*H*,15*H*,24*H*-трибензо[*f,m,t*]-[1.5.8.12.15.19]гексаокса[3.10.17]-триазациклогенэйкозинам, а в *мета*- и *пара*-положениях или их отсутствие позволяют синтезировать 3,8-диарил-2,3,4,7,8,9-гексагидробензо[1.3]оксаино[5.6-*h*][1,3]бензоксаины.

Впервые разработан селективный метод синтеза практически важных 2,9-*бис*(арил)-1,2,3,8,9,10-гексагидро[1,3]оксаино[5.6-*f*][1,3]бензоксаинов и 3,9-*бис*(арил)-3,4,9,10-тетрагидро-2*H*,8*H*-[1.3]оксаино[6.5-*f*][1,3]бензоксаинов циклоаминометилированием *N,N*-*бис*(метоксиметил)-*N*-ариламинов с помощью гидрохинона и резорцина под действием катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O.

Впервые разработан каталитический метод синтеза 3-(*о,м,п*-галогенфенил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*f*][1.5.3]дитиазепинов, 3-(*о,м,п*-фторфенил)-7-метил-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*f*]-[1.5.3]дитиазепинов и 4-(*о,м,п*-галогенфенил)-2,6-дитиа-4-азабицикло[5.3.1]ундека-1(11),7,9-триенов реакцией циклоаминометилирования бензол-1,2-дитиола, 4-метилбензол-1,2-дитиола и бензол-1,3-дитиола с *N,N*-*бис*(метоксиметил)-*N*-ариламинами в присутствии катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O.

Разработан новый одnoreакторный метод селективного синтеза *N*-арилзамещенных 1,15,29-триокса(тиа)-6,10,20,24,34,38-гексатиа[1.5.1.5.1.5]-парацicloфанов и 2,4,8-трита-6-аза-1,3(1,4)-добензоциклооктафанов взаимодействием *N,N*-*бис*(метоксиметил)-*N*-ариламинов с 4,4'-димеркаптодифенилоксидом и 4,4'-димеркаптодифенилсульфидом под действием катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O.

Реакцией циклоаминометилирования α,ω-алкандитиолов (бутан-1,4-, пентан-1,5- и гексан-1,6-дитиолы) с *N,N*-*бис*(метоксиметил)-*N*-ариламинами с участием гетерогенного катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> селективно получены 3-арил-1,5,3-дитиазациклоалканы.

Впервые осуществлен синтез 6-арил-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридеканов циклоаминометилированием 3,6-диокса-1,8-октандитиола с помощью *N,N*-*бис*(метоксиметил)-*N*-ариламинов под действием катализаторов на основе галогенидов Cu.

Разработана оригинальная стратегия синтеза алюминия(*N,S*)гетерокарбоциклов, основанная на взаимодействии *N*-арил-1,5,3-дитиазегетероциклов с EtAlCl<sub>2</sub> в присутствии Ti- и Zr-содержащих комплексных катализаторов.

Разработан новый метод селективного синтеза 4-арил-2,6,8,11-тетраэтил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,11-алюминациклоундеканов взаимодействием 3-арил-1,5,3-дитиазепанов с EtAlCl<sub>2</sub> и Mg (порошок) в присутствии двухкомпонентного катализатора Cr<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> – Cr<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>.

Впервые осуществлен синтез 2,6,8,12-тетраэтил-4-арил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,12-тетраалюминациклододеканов взаимодействием *N*-арил-1,5,3-дитиазоканов с EtAlCl<sub>2</sub> и Mg (порошок) с участием каталитических количеств Cr<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> и Cr<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>.

С использованием современных клеточных технологий установлено, что впервые синтезированные 3,6-ди(спироциклоалкан)замещенные 1,2,4,5,7,8,10-гептаоксациклоундеканы, и α,ω-ди(1,2,4,5,7,8-гексаокса-10-азацicloундекан-10-ил)алканы, *N*-замещенные гексаоксазадиспироалканы, макроциклические аза(диаза)трипероксиды, тетраоксатиоканы, тетраоксатиаспироалканы, гексаоксатиаспироалканы и 10-, 13- и 14-членные макроциклические ди- и трипероксиды проявляют высокую цитотоксическую активность в отношении опухолевых культур Jurkat, K562, U937, HL60, а также эти классы пероксидов являются индукторами апоптоза и вызывают арест клеточного цикла, влияя на все его фазы.

Для солей *N*-арил-1,5,3-дитиазепанов с медным купоросом или щавелевой кислотой исследованы ростостимулирующие и фунгицидные свойства в отношении микроскопических грибов *Fusarium nivale*, *Fusarium graminearum*, *Bipolaris sorokiniana*. Установлено, что (*N*-фенил-1,5,3-дитиазепан-3-иламин)сульфат меди пентагидрат, (*N*-*о*-нитрофенил-1,5,3-

диоксазепанщавелевокислый)сульфат меди пентагидрат и (*N-n*-нитрофенил-1,5,3-диоксазепан)сульфат меди пентагидрат обладают ростостимулирующей активностью, а [*N-трет*-бутил(фенил)-1,5,3-дити(окс)азепан]сульфат меди пентагидраты и [*N*-арил(*m*-нитрофенил, *n*-нитрофенил, *n*-метоксифенил)-1,5,3-дити(окс)азепанщавелевокислый]сульфат меди пентагидраты обладают фунгицидной активностью.

Установлено, что кремнийсодержащие пероксиды могут применяться в качестве инициаторов радикальной полимеризации метилметакрила. Установлено, что при добавлении присадки в количестве 1,0 % масс. дигидропероксициклогексана, 0,9 % масс. пентаоксаспиро[5.7]тридекана, 1,0 % масс. хлорфенил-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекана, увеличивается цетановое число прямогонной дизельной фракции до требуемого значения по ГОСТ (51 пункт).

#### **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.

Разработан новый одностадийный метод синтеза практически важных и труднодоступных, *N,O*- и *N,S,O*-содержащих макрогетероциклов под действием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов.

Разработаны каталитические методы селективного синтеза ранее не описанных алюминмакрогетероциклов путем включения атомов алюминия по связи C-S в дитиазацикланах при их взаимодействии с EtAlCl<sub>2</sub> в условиях генерирования титана- и цирконаценовых интермедиатов.

Синтезированные при выполнении диссертационной работы *N,O*-, *S,N*- и *O,S*-содержащие гетероциклы проявляют высокую цитотоксическую и фунгицидную активность, а также могут применяться в качестве инициаторов радикальной полимеризации и цетанповышающих добавок.

#### **На защиту выносятся следующие положения:**

1. Разработка новых методов синтеза *N*-, *S*-, *P*-, *Si*-содержащих, а так же бензаннылированных 10-, 13- и 14-членных ди- и трипероксидных макроциклов с участием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов.
2. Изучение некоторых трансформаций впервые полученных *N*-, *S*-, *P*-, *Si*-содержащих ди- и трипероксидных макроциклов под действием восстановителей, кислот Льюиса и SH-кислот.
3. Разработка методов синтеза *N,S,O*-содержащих гетероциклов с участием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов.
4. Разработка методов синтеза новых классов алюминма(*N,S*)гетероциклов.
5. Изучение цитотоксической активности синтезированных гетеромакроциклов.
6. Изучение биологической активности, применение в качестве инициаторов радикальной полимеризации и цетанповышающих присадок синтезированных гетеромакроциклов.

Результаты и сформулированные на их основе выводы и положения, выносимые на защиту, полученные в рамках диссертационной работы, являются крупным достижением в органической химии, которое заключается в создании оригинальной стратегии синтеза *N,O*-, *S,N*-, *O,P*-, *O,S*-, *O,Si*- и *N,S,Al*-содержащих гетероциклов в мягких условиях с участием доступных исходных реагентов и катализаторов, а также выявлении их биологических свойств.

**Апробация работы.** Основные результаты исследований представлены на Всероссийской научно-практической конференции (с международным участием) «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефте-

химического возобновляемого сырья» (Уфа, 2011), Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2011), XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград-2011), Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012), II научно-технической конференции магистрантов, аспирантов и молодых ученых «Химия в федеральных университетах» (Екатеринбург, 2014), I Всероссийской конференции молодых ученых «Научное и экологическое обеспечение современных технологий» (Уфа, 2015), International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015» (Moscow, 2015), республиканской конференции молодых ученых «Научное и экологическое обеспечение современных технологий» (Уфа, 2014), международном конгрессе гетероциклической химии «KOST-2015» (Москва, 2015), I Всероссийской школе-конференции (Москва, 2016), XXVI Российской молодежной научной конференции, посвященной 120-летию со дня рождения академика Н.Н. Семенова (Екатеринбург, 2016), XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), VII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2017), 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), II Всероссийской молодежной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН (Уфа, 2021).

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 33 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и включенных в базу данных Web of Science и Scopus, и тезисы 23 докладов конференций. Получены 49 патентов РФ.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается использованием ряда физико-химических методов, таких как: одномерная ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерная (HSQC, HMBC) спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, в том числе высокого разрешения, элементный и рентгеноструктурный анализ.

**Работа выполнена в** лаборатории гетероатомных соединений Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, является частью исследований в соответствии с научным направлением института по государственной бюджетной теме: «Металлокомплексный катализ в синтезе гетероатомных соединений» (№ 01201168016) при финансовой поддержке проектов РФФИ: «Катализаторы на основе редкоземельных и переходных металлов, в том числе закрепленные на поверхности мезопористых и мезопористых металлосиликатов в направленном синтезе макроциклических гетерокарбоциклов – современные противомаларийные, противопаразитарные, антибактериальные и противоопухолевые препараты» № 16-29-10687 офи\_м, «Каталитическая циклоконденсация аминов, амидов и гидразидов карбоновых кислот с  $\alpha,\omega$ -дителиолами и альдегидами – новая методология



синтеза насыщенных азот- и серасодержащих гетероциклов» №14-03-00240-а, «Оригинальный подход к синтезу дитиазоканов, дитиазонанов, дитиазеканов с участием diaзосоединений и комплексных катализаторов» №14-03-31420 мол\_a, при финансовой поддержке проекта РФФ: «Новые азот-, фосфор- и серасодержащие циклоди(три)пероксиды – уникальные предшественники противораковых и антибактериальных препаратов» № 18-73-00014. При финансовой поддержке Стипендии президента РФ «Новая стратегия в синтезе тетраоксаазетероциклов в качестве конкурентоспособных антималярийных препаратов» СП-951.2015.4.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 363 страницах, включает 38 рисунков, 47 схем, 31 таблицу и 279 библиографических ссылок. Работа состоит из введения, 4 глав, заключения и приложения. Первая глава посвящена обзору по каталитическим методам синтеза макрогетероциклов. Вторая глава посвящена обсуждению полученных результатов и описанию биологической активности синтезированных соединений. В третьей главе приведено описание экспериментов и спектральные характеристики полученных соединений.

**Личный вклад соискателя.** Выбор темы, формулировка цели, постановка задач исследования и формулирование основных выводов, поиск и анализ литературных данных, обработка и интерпретация результатов эксперимента. Автор внес основной вклад в планирование и проведение химических экспериментов и принял непосредственное участие во всех этапах выполнения исследований. Все результаты, приведенные в диссертации, получены либо лично автором, либо при его непосредственном участии.

Автор выражает особую благодарность и признательность своему учителю – профессору, доктору химических наук Асхату Габдрахмановичу Ибрагимову, без постоянной помощи которого данная работа не могла бы быть представлена в настоящем виде. Выражает признательность и благодарность д.м.н. Лиле Усеиновне Джемилевой, инициировавшей исследования биологической активности пероксидов в ИНК УФИЦ РАН. Автор искренне признателен своим коллегам, принимавшим участие в этой работе на разных ее этапах.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснованы актуальность, сформулирована цель и задачи диссертационной работы, представлены научная новизна проведенных исследований, их теоретическая и практическая значимость.

**Первая глава** диссертации содержит обзор литературных данных по каталитическим методам синтеза от семичленных до макроциклических *S,N,O*-гетероциклов. В обзоре описан синтез различных *N,S,O*-гетероциклов в зависимости от типа катализаторов, подробно рассмотрены методы синтеза гетероциклов нуклеофильным присоединением гетероатомов к карбонильным соединениям, ацетиленам, обсуждается присоединение по Михаэлю, циклоприсоединение, метатезис олефинов, реакции кросс-сочетания, внедрение карбеноидов по гетероатом-Н связи, раскрытие малых циклов, алкин-алленовые перегруппировки. Глава завершается заключением, подчеркивающим актуальность развития каталитических подходов к получению *S,N,O*-гетероциклов с участием катализаторов, а также изучению биологических свойств полученных соединений, что, в целом, является важнейшей задачей химии органических соединений.

**Вторая глава** содержит обсуждение экспериментальных результатов и состоит из четырех разделов. В первом разделе обсуждаются синтетические подходы к синтезу и структурные особенности *N,S,P,Si*-содержащих макроциклических ди- и трипероксидов, а также способ получения *N,S*-гетероциклов из *N*-пероксидных соединений. Второй раздел посвящен синтезу *N,S,O*-гетероциклов и циклофанов. В третьем разделе подробно обсуждаются результаты исследований введения атомов Al по связи C-S гетероциклов с получением Al-содержащих гетероциклов. В чет-

вертом разделе обсуждается цитотоксическая и фунгицидная активность макрогетеро(*O,S,N*)- и метало(*Al,Si*)гетеро(*O,S,N*)циклов.

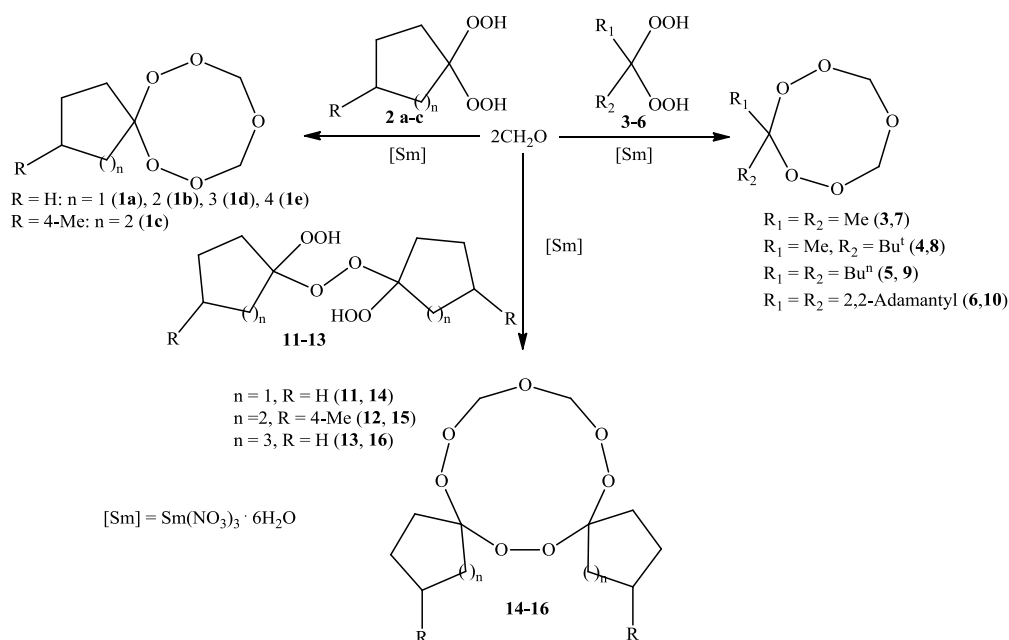
**Третья глава** представляет собой экспериментальную часть, где собраны данные об оборудовании, реактивах и материалах, методиках проведения синтеза новых соединений и методах исследования их физико-химических характеристик.

## Раздел 1. Разработка каталитических методов синтеза *N,S,P,Si*-содержащих пероксидов

### 1.1. Разработка методов синтеза новых *N*-содержащих макроциклических ди- и трипероксидов

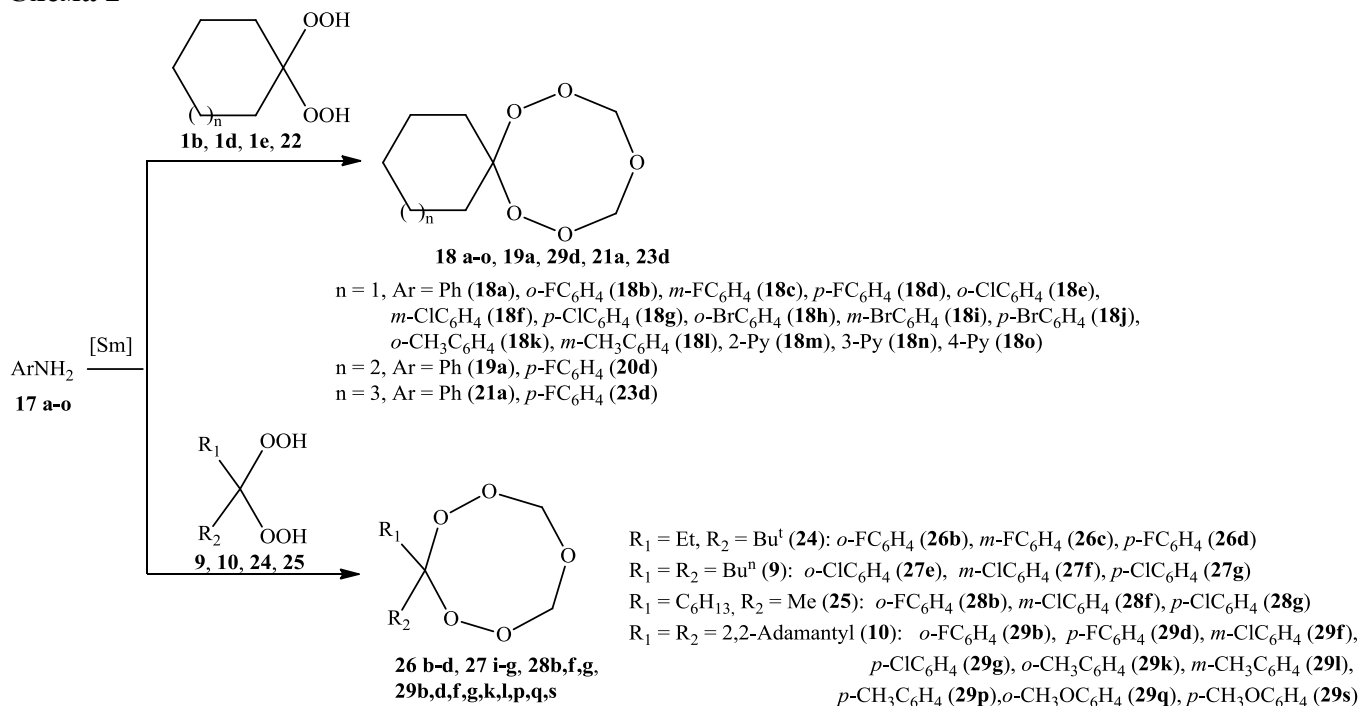
В качестве основы для создания новой методологии построения азотсодержащих макроциклических пероксидов нами использована реакция рециклизации кислородсодержащих пероксидов первичными аминами, которые успешно применяются в органической химии и обеспечивают достаточно легкий доступ к различным макроциклическим соединениям. Ключевой и принципиально важной стадией является разработка удобного и технологичного метода синтеза в качестве исходных реагентов циклических пентаксаканов **7-10**, пентаоксаспироалканов **1a-c** и гептаоксаспироалканов **14-16** циклоконденсацией 1,1-бис(гидроперокси)циклоалканов **2-6** и 1,1'-пероксибис(1-гидропероксициклоалканов) **11-13** с  $\text{CH}_2\text{O}$  в присутствии катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Наряду с  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  мы испытали в упомянутой реакции циклоконденсации в качестве катализатора ряд других соединений на основе солей Ho, Tb, Dy, Nd, La. Реакции проводили при температуре  $\sim 20^\circ\text{C}$  в THF с участием 5 масс. % соответствующего катализатора. В этих условиях в зависимости от природы катализатора наблюдали селективное образование целевых соединений с выходом до 98 % (схема 1).

#### Схема 1



Впервые полученные нами пентаоксаканы позволили осуществить синтез азотсодержащих карбоциклодипероксидов реакцией рециклизации пентаоксаспироциклов с первичными аминами с участием металлокомплексных катализаторов. Установили, что рециклизация пентаоксаспироалканов **1** и **22** с ариламинами **17a-o** под действием  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в качестве катализатора за 6 ч при комнатной температуре в растворителе ТГФ приводит к циклическим азадипероксидам **18-21**, **23** с выходом 70-99% (схема 2). При наличии акцепторных заместителей *o,m,p*-F,Cl,Br в ариламилах независимо от их положения в ароматическом кольце выход целевых 10-арил-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридеканов **18b-j** увеличивается в ряду **18h-j** < **18e-g** < **18b-d**.

Схема 2

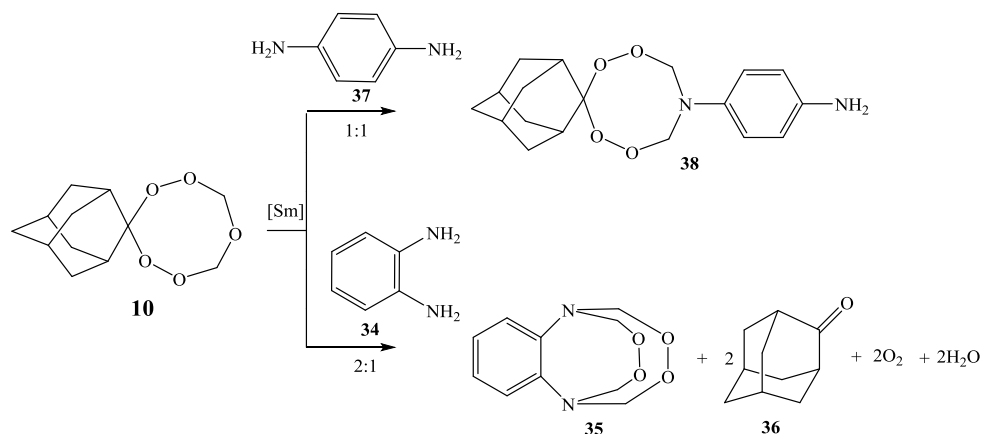


Полученные результаты свидетельствуют о том, что разработан новый универсальный метод синтеза тетраоксазаспираалканов, основанный на катализируемой нитратом самария реакции рециклизации пентаоксазаспираалканов с первичными аминами. Следует отметить, что выход аминопероксидов мало зависит от строения исходных реагентов, что делает прогнозируемым результат использования в этой реакции других близких по структуре соединений. Этим способом были получены 3,3-диалкил-7-(*o,m,n*-галогенфенил)-1,2,4,5,7-тетраоксаканы **26b-d**, **27i-g**, **28b,f,g** с высокими выходами 75-90% (схема 2).

В развитие проводимых исследований по синтезу азадипероксидов нами изучена реакция рециклизации Ad-замещенного пентаоксакана **10** с первичными ариламинами **17** с участием Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O в качестве катализатора. На примере реакции спиро{адамантан-[2,3']-(1',2',4',5',7'-пентаоксакан)} **10** с *o*-фторанилином **17b** установили, что с участием Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (0.5 масс. %) при температуре ~ 20 °C за 6ч в THF образуется 7'-(*o*-фторфенил)спиро{адамантан-[2,3']-(1',2',4',5',7'-тетраоксакан)} **29b** с выходом 95%. В найденных условиях (5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, 20 °C, 6ч, ТГФ) арил(*m,p*-фторфенил, *o,m,p*-хлорфенил, *o,m,p*-метоксиметил, *o,m,p*-метилфенил)амины **17d,f,g,k,l,p,q,s** вступают в реакцию рециклизации со спиро{адамантан-[2,3']-(1',2',4',5',7'-пентаоксаканом)} **10** с образованием 7'-арилспиро{адамантан-[2,3']-(1',2',4',5',7'-тетраоксакан)} **29d,f,g,k,l,p,q,s** с выходами 80-99%.

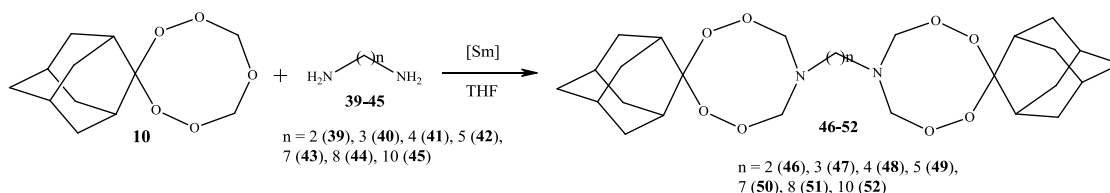
Наряду с ариламинами в каталитическую реакцию рециклизации со спиро{адамантан-[2,3']-(1',2',4',5',7'-пентаоксаканом)} **10** были вовлечены ароматические диамины (*o,m,p*-фенилендиамины). В найденных условиях (5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, 20 °C, 6ч, ТГФ) спиро{адамантан-[2,3']-(1',2',4',5',7'-пентаоксакан)} **10** взаимодействует с *o*-фенилендиамином **34** с образованием адамантанона **36** и 2Н,5Н-1,6-(метандиоксиметано)бензо[е][1,2,4,7]-диоксазоцина **35** (схема 3). При вовлечении в реакцию *m*-фенилендиамина образуется не растворимый в органических растворителях осадок, идентификация которого затруднена. Реакция рециклизации спиро{адамантан-[2,3']-(1',2',4',5',7'-пентаоксакан)} **10** с *p*-фенилендиамином **37** в присутствии Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O приводит к целевому 4-спиро[адамантан-2,3'-[1,2,4,5,7]тетраоксакан]-7'-ил)анилину **38**.

## Схема 3



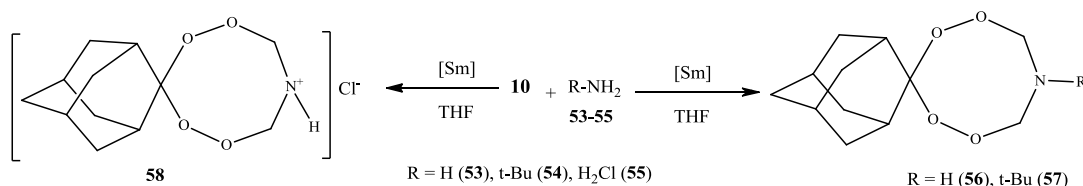
Синтезированные Ад-замещенные *N*-арил-тетраоксаспироалканы **29b-s** являются термически стабильными соединениями с температурой плавления от 78 до 140 °С. Однако при нагревании до температуры 200 °С, например, **29s** претерпевает термическое разложение по связи О-О с образованием 4-метилфенилформаида, адамантанона, идентифицированные с помощью ГХ-МС. В продолжение проводимых исследований в области синтеза азотсодержащих циклических пероксидов, а также с целью разработки метода селективного синтеза неописанных в литературе ди{спиро[адамantan-(1,2,4,5,7-тетраоксазокан-7-ил)]}-алканов нами изучена реакция рециклизации Ад-замещенного пентаоксазокана с первичными  $\alpha,\omega$ -диаминоалканами с участием  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в качестве катализатора с образованием  $\alpha,\omega$ -ди{спиро[адамantan-[2,3']-(1',2',4',5',7'-тетраоксазокан-7'-ил)]}-алканов **46-52** с выходами 80-99% (схема 4).

## Схема 4



Наряду с  $\alpha,\omega$ -алкандиаминами в каталитическую реакцию рециклизации со спиро{адамantan-[2,3']-(1',2',4',5',7'-пентаоксазоканом)} **10** были вовлечены аммиак **53**, хлорид аммония **55** и *трет*-бутиламин **54**. В разработанных условиях спиро{адамantan-[2,3']-(1',2',4',5',7'-пентаоксазокан)} **10** взаимодействует с аммиаком **53** и *трет*-бутиламином **54** с образованием спиро{адамantan-[2,3']-(1',2',4',5',7'-тетраоксазокана)} **56** и 7'-(*трет*-бутил)спиро{адамantan-[2,3']-(1',2',4',5',7'-тетраоксазокана)} **57** с количественным выходом (схема 5). При вовлечении в реакцию хлорида аммония **55** образуется нерастворимый в органических растворителях осадок, идентификация которого была выполнена в дейтерированной воде. Согласно спектрам ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  структура этого осадка соответствует соли спиро{адамantan-[2,3']-(1',2',4',5',7'-тетраоксазокан)}хлорида **58**.

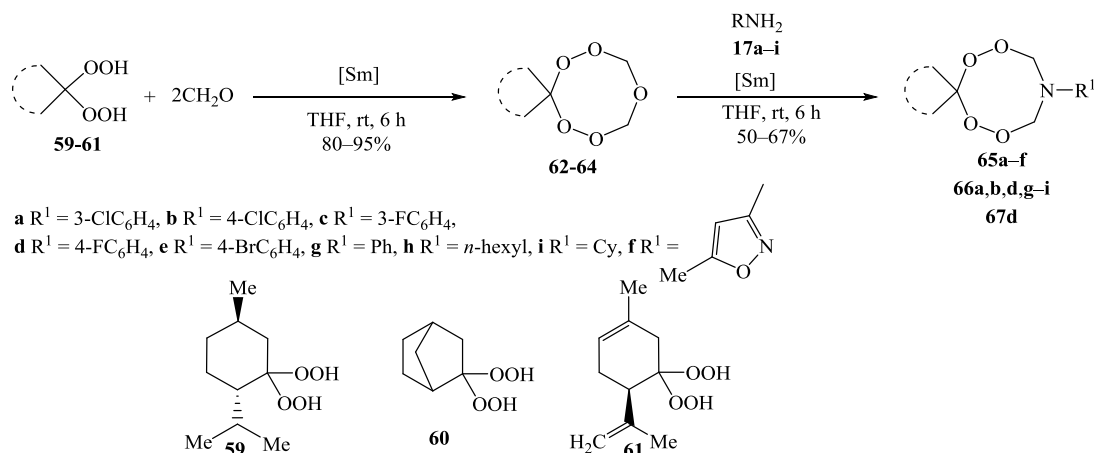
## Схема 5



Аза-дипероксиды терпенового ряда могут быть синтезированы из соответствующих спиро-сочлененных пентаоксазоканов. На первом этапе разработанным нами способом получены *гем*-бисгидропероксиды **59-61** из (-)-ментона **59**, норкамфоры **60** и  $\beta$ -карвона **61**. Реакцией *гем*-бисгидропероксидов **59-61** с формальдегидом с участием в качестве катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

в среде ТГФ синтезировали пентаоксаканы **62-64** с выходами 80-95% (схема 6). С меньшими выходами (32-56%) пентаоксаканы **62-64** были получены при использовании в качестве растворителя MeOH, EtOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOAc или PhH.

### Схема 6

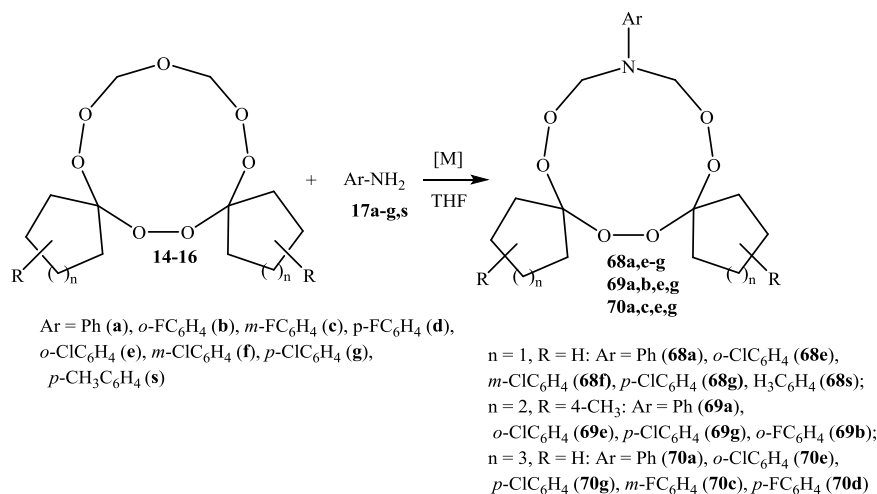


В условиях (5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, 20 °С, 6 ч, ТГФ) (1*S*,4*R*)-1-изопропил-4-метил-7,8,10,12,13-пентаокса Spiro[5.7]тридекан **62** взаимодействовал с первичными ариламинами **17a-e**. В качестве ариламинов в реакцию с (1*S*,4*R*)-1-изопропил-4-метил-7,8,10,12,13-пентаокса Spiro[5.7]тридеканом **62** были вовлечены 3- и 4-галогензамещенные анилины **17a-e**. Независимо от положения заместителя в ароматическом цикле исходных ариламинов **17a-e** с участием в качестве катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (0.5 масс. %) при температуре ~20 °С за 6ч в ТГФ образуются (1*S*,4*R*)-4-метил-1-(пропан-2-ил)-10-арил-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридеканы **65a-e** с выходами до 60%. Для выяснения возможности проведения данной реакции с другими первичными аминами в реакцию с (1*S*,4*R*)-4-метил-1-(пропан-2-ил)-7,8,10,12,13-пентаокса Spiro[5.7]тридеканом **62** был вовлечен 5-метил-(1,2-оксазол)-3-амин **17f**. В результате с участием в качестве катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O был синтезирован (1*S*,4*R*)-4-метил-10-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-1-(пропан-2-ил)-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан **65f** с выходом 55% (схема 6). Полученные результаты по каталитическому синтезу тетраоксазоканов **65a-e** позволили вовлечь в реакцию со Spiro[бидикло[2.2.1]гептан-2,3'-[1,2,4,5,7]пентаоксаканом] **63** 3- и 4-хлоранилины **17a,b**, 4-фторанилин **17d**, анилин **17g**, гексилламин **17h** и циклогексиламин **17i**. В условиях (5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, 20 °С, 6 ч, ТГФ) арил-, алкил- и циклоалкиламины **17a,b,d,g-i** вступают в реакцию рециклизации со Spiro[бидикло[2.2.1]гептан-2,3'-[1,2,4,5,7]пентаоксаканом] **63** с образованием *N*-замещенных спиротерпеновых тетраоксазоканов **66a,b,d,g,h,i** с выходами 55-69%. 3-Фторанилин **17d** взаимодействует с (*R*)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-7,8,10,12,13-пентаокса Spiro[5.7]тридец-2-еном **64** с образованием (*R*)-10-(3-фторфенил)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)-7,8,10,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекана **67d** с выходом 60% (схема 6).

Синтез циклических 11-членных азатрипероксидов осуществлен реакцией рециклизации гептаоксадиспираолканов **14-16** с первичными аминами с участием Sm-содержащих катализаторов по аналогии с каталитической реакцией пентаоксаканов с ариламинами, приводящей к циклическим азадипероксидам. Установили, что рециклизация 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекана **14** с анилином **17a** под действием Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O в качестве катализатора за 6 ч при комнатной температуре в растворителе ТГФ приводит к целевому 16-фенил-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекану **68a** с выходом 85% (схема 7). В отсутствие катализатора не происходит образования целевого продукта **68a** (таблица 1). Другие соли лантанидов катализируют данную реакцию с получением целевого азатрипероксида **68a** с

выходом 62-85%. Выход продукта не зависит от противоиона (нитрат, хлорид, карбонат, сульфат или фторид) металла в составе лантанидной соли (таблица 1).

### Схема 7



**Таблица 1** – Влияние природы катализатора на выход 16-фенил-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекана **68a**

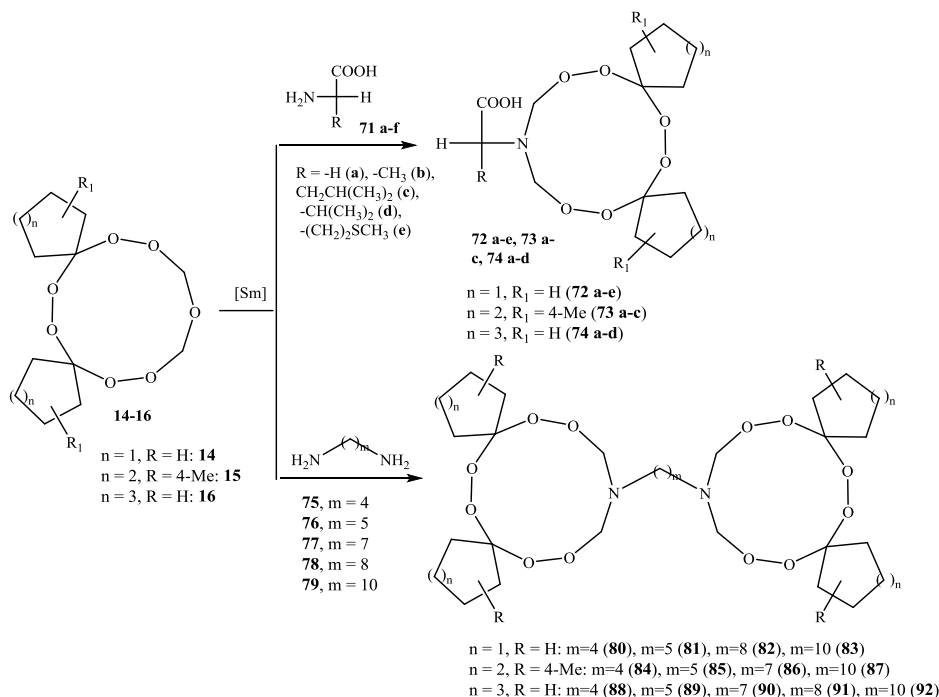
№	[M]	Выход, %	№	[M]	Выход, %
1	Eu(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> · 6H <sub>2</sub> O	83	6	TbCl <sub>3</sub> · 6H <sub>2</sub> O	74
2	EuCl <sub>3</sub> · 6H <sub>2</sub> O	80	7	CeCl <sub>3</sub>	68
3	Eu(CO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	79	8	LaCl <sub>3</sub> · 2H <sub>2</sub> O	62
4	Eu <sub>2</sub> (SO <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 реакцию рециклизации с 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадеканом **14** были вовлечены *N*-арил(*o*-фторфенил-, *n*-фторфенил-, *o*-хлорфенил-, *m*-хлорфенил-, *n*-хлорфенил- и *n*-метилфенил)амины **17a-g,s** с получением соответствующих 16-арил-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадеканов **68a-g,s** с выходами 84-92%. Для расширения границ приложения данного метода в реакцию с ариламины **17a-g** были вовлечены 3,12-диметил-7,8,15,16,18,20,21-гептаоксадиспиро[5.2.5<sup>9</sup>.7<sup>6</sup>]геникозан **15** и 8,9,17,18,20,22,23-гептаоксадиспиро[6.2.6<sup>10</sup>.7<sup>7</sup>]трикозан **16**. В результате с участием катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O синтезировали 3,12-диметил-18-арил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5<sup>9</sup>.7<sup>6</sup>]геникозаны **69a,b,e,g** и 20-арил-8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6<sup>10</sup>.7<sup>7</sup>]трикозаны **70a,c,e,g** с выходами 75-82%.

С целью разработки методов синтеза азатрипероксидов, содержащих карбоксильные группы, в реакцию рециклизации гептаоксадиспироалканов в приведенных выше условиях нами были вовлечены аминокислоты. При взаимодействии глицина **71a** с эквимольным количеством 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекана **14** в условиях ~ 20 °С, ТГФ, 6 ч с участием 5 масс. % катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O образуется 2-(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекан-16-ил)уксусная кислота **72a** с выходом 80%. В отсутствие катализатора реакция не проходит. При катализе реакции с помощью 5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> выход макрогетероцикла **72a** удастся повысить до 84%. В условиях 5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 20 °С, 6ч в реакцию с 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадеканом **14** были вовлечены аланин **71b**, лейцин **71c**, валин **71d**, триптофан **71e** с получением соответствующих 6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекан-16-илуксусных кислот **72 b-e** с выходами 84-92%. Для выяснения возможности проведения данной реакции с участием других гептаоксадиспироалканов в реакцию с аминокислотами **71 a-e** в разработанных условиях были вовлечены 3,12-диметил-7,8,15,16,18,20,21-гептаоксадиспиро[5.2.5<sup>9</sup>.7<sup>6</sup>]геникозан **15** и 8,9,17,18,20,22,23-

гептаоксадиспиро[6.2.6<sup>10</sup>.7<sup>7</sup>]трикозан **16**. В результате с участием катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  удалось синтезировать 2-алкил-(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)уксусные кислоты **73 a-c** и 2-алкил-(8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6<sup>10</sup>.7<sup>7</sup>]трикозан-20-ил)уксусные кислоты **74 a-d** с выходами 76-90% (схема 8).

### Схема 8



Разработанный нами подход к синтезу азатрипероксидов успешно применили для синтеза спироциклоалканзамещенных  $\alpha,\omega$ -ди(1,2,4,5,7,8-гексаокса-10-азациклоундекан-10-ил)алканов **80-92** с высокими выходами и селективностью взаимодействием гептаоксадиспироалканов **14-16** с  $\alpha,\omega$ -алкандиаминами (бутан-1,4-, пентан-1,5-, гептан-1,7-, октан-1,8-, декан-1,10-диаминами) **75-79** с участием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов (схема 8). В качестве катализаторов нами были выбраны  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , закрепленный на поверхности  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  (содержание  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3$  на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  составляет 11 масс. %). Наряду с указанными катализаторами мы испытали  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NdCl}_3$ .

Установили, что при взаимодействии 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекана **14** с эквимольным количеством бутан-1,4-диамина **75** в условиях ( $\sim 20^\circ\text{C}$ , THF, 6 ч) с использованием в качестве катализатора 5 мол. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , образуется 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)бутан **80** с выходом 84%, а в опытах с гетерогенным катализатором 5 масс. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  выход целевого продукта **80** составляет 89%. Повторное (трехкратное) применение гетерогенного катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  не приводит к существенному снижению выхода целевого продукта **80**. Реакцию проводили в THF из-за хорошей растворимости в последнем исходного 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекана **14**. При замене катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  на другие соли и комплексы лантаноидов [ $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NdCl}_3$ ] 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 **80** составляет 60-65% (таблица 2).

**Таблица 2** – 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 **80**

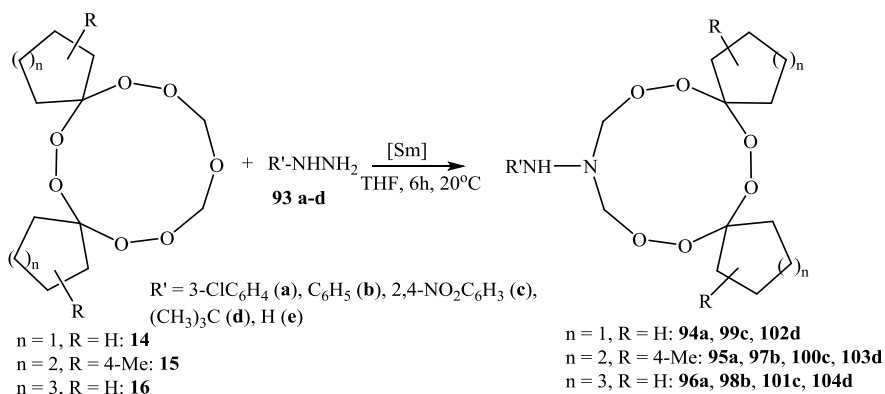
№ п/п	[M]	Выход ( <b>80</b> ), %	№ п/п	[M]	Выход ( <b>80</b> ), %
1	$\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$	89	8	$\text{NdCl}_3$	60
2	$\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	84	9	$\text{InCl}_3$	46

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	-	-

В разработанных условиях [5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 20 °С, 6 ч] реакцией гептаоксацидиспироалкана **14** с пентан-1,5-диамином **76** получен 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 **81** с выходом 86%. В реакцию с α,ω-диаминами **75-79** вовлечены 3,12-диметил-7,8,15,16,18,20,21-гептаоксацидиспиро[5.2.5<sup>9</sup>.7<sup>6</sup>]геникозан **15** и 8,9,17,18,20,22,23-гептаоксацидиспиро[6.2.6<sup>10</sup>.7<sup>7</sup>]трикозан **16**. В результате с участием в качестве катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> синтезировали 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 **84-87** 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 **88-92** с выходами 75-82%.

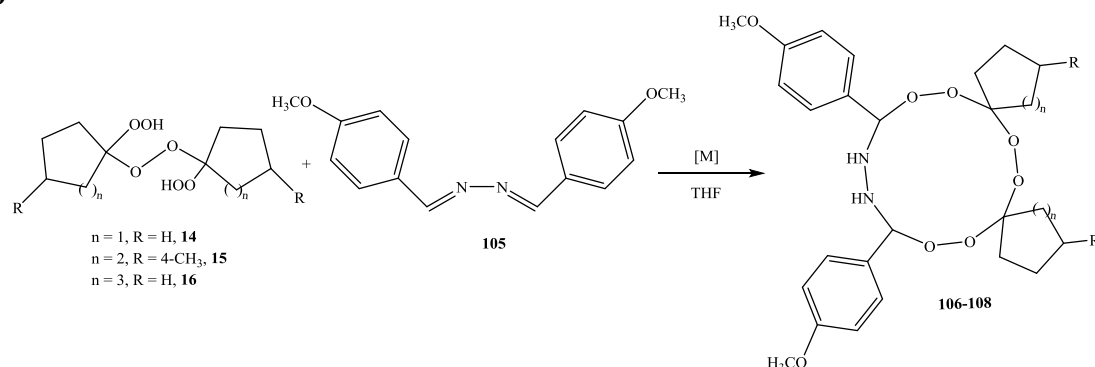
Производные гидразина с двумя нуклеофильными центрами также вступают в реакцию с гептаоксацидиспироалканами по -NH<sub>2</sub> группе. Так, при взаимодействии гептаоксацидиспироалканов **14-16** с 1-замещенными гидразинами (3-хлорфенилгидразин, фенилгидразин, 2,4-динитрофенилгидразин, *трет*-бутилгидразин) **93a-e** с участием Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O в качестве катализатора образуются спироциклоалканзамещенные 1,2,4,5,9,10-гексаоксазациклоундеканамины **94-104** с выходами 75-86% (схема 9).

### Схема 9



Мы попытались вовлечь в разработанную реакцию с гептаоксацидиспироалканами **14-16** симметричный гидразин гидрат с одинаковыми нуклеофильными центрами. Однако, все попытки проведения данной реакции в условиях [5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, 20 °С, 6 ч] оказались безуспешными. Наряду с симметричным гидразином был получен альдазин **105**, который также не удалось вовлечь в реакцию с гептаоксацидиспироалканами **14-16**. Найдено, что симметричный альдазин **105** вовлекается в каталитическую реакцию гетероциклизации с 1,1'-перокси-бис-(1-гидропероксициклоалканами) **14-16** с образованием ранее не описанных макроциклических спироочлененных диазотрипероксидов **106-108** (схема 10).

### Схема 10





Реакция 1,1'-перокси-*бис*-(1-гидропероксициклогексана) **14** с эквимольным количеством 1,2-*бис*-(4-метоксибензилиден)гидразина **105** в условиях (~ 20 °С, THF, 6 ч) под действием катализатора 5 масс. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  приводит к 15,18-*бис*-(4-метокси)-6,7,13,14,19,20-гексаокса-16,17-диазадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.8<sup>5</sup>]икозану **106** с выходом 84%. При замене катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  на другие соли и комплексы лантаноидов [ $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NdCl}_3$ ] выход целевого продукта **106** снижается до 60-65% (таблица 3).

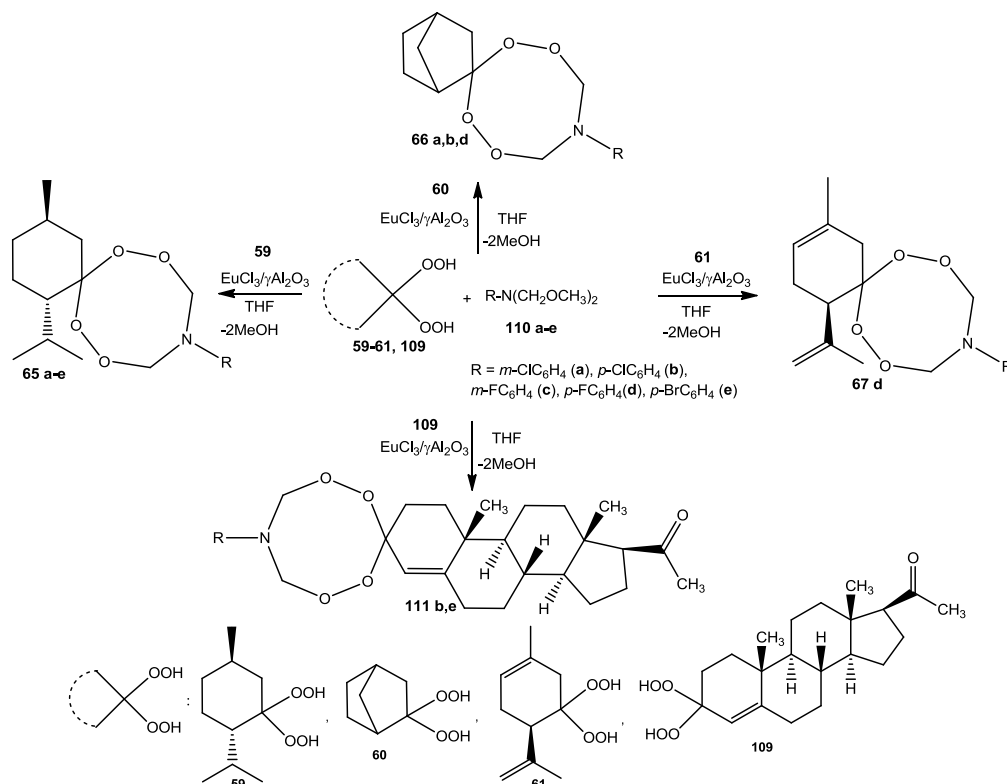
**Таблица 3** – Влияние природы центрального атома катализатора на выход 15,18-*бис*-(4-метокси)-6,7,13,14,19,20-гексаокса-16,17-диазадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.8<sup>5</sup>]икозана **106**

№ п/п	[M]	Выход ( <b>106</b> ), %	№ п/п	[M]	Выход ( <b>106</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 °С, 6 ч] 1,1'-перокси-*бис*-(1-гидропероксициклоалканы) **15**, **16** взаимодействуют с 1,2-*бис*-(4-метоксибензилиден)гидразином **105** с образованием диазадиспироалканов **107**, **108** с выходами 68 и 73%, соответственно.

Необычная реакция 1,1'-перокси-*бис*-(1-гидропероксициклоалканов) с альдазинами способствовала разработке нового метода синтеза азадипероксидов заменой исходных 1,1'-перокси-*бис*-(1-гидропероксициклоалканов) и альдазинов на *гем*-бисгидропероксиды **59-61**, **109** и *N*-арил(гетарил)-*N,N*-*бис*(метоксиметил)амины **110** (схема 11). В качестве катализатора нами был выбран  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Выбор этого катализатора обусловлен его высокой селективностью действия в синтезе аза-дипероксидов. Наряду с указанным катализатором мы испытали  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NdCl}_3$ ,  $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . При взаимодействии *N,N*-*бис*(метоксиметил)-*N*-(3-хлорфенил)амин **110a** с эквимольным количеством (2*S*,5*R*)-1,1-дигидроперокси-2-изопропил-5-метилциклогексана **59** (~20 °С, ТГФ, 6 ч) с использованием 5 масс. % катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  образуется (1*S*,4*R*)-1-изопропил-4-метил-10-(3-хлорфенил)-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан **65a** с выходом 30%. В отсутствие катализатора реакция не проходит. При катализе реакции с помощью  $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  выход гетероцикла **65a** удается повысить до 80%, а в опытах с гетерогенным катализатором  $\text{EuCl}_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  (5 масс. %) выход азадипероксида **65a** составил 87%. Повторное (трехкратное) использование регенерированного гетерогенного катализатора  $\text{EuCl}_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  не приводит к существенному снижению выхода соединения **65a**. При замене катализатора  $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  на другие соли и комплексы лантаноидов ( $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NdCl}_3$ ) выход аза-пероксида **65a** не превышал 40%. Реакцией циклоаминометилирования (2*S*,5*R*)-1,1-дигидроперокси-2-изопропил-5-метилциклогексана **59** с фтор- или бромзамещенными *N,N*-*бис*(метоксиметил)аминами **110b-e** получены соответствующие (1*S*,4*R*)-10-арил-1-изопропил-4-метил-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридеканы **65b-e** с выходами 77-88%. Реакция *N*-арил(алкил,циклоалкил)-*N,N*-*бис*(метоксиметил)аминов **110a-e** с *бис*гидропероксидами на основе норкамфоры **60**,  $\beta$ -карвона **61** и прогестерона **109** с участием катализатора  $\text{EuCl}_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  (5 мол. %) позволила осуществить синтез аза-дипероксидов терпенового ряда **65a,b,d**, **67d** и **111b,e** с выходами 70-92%.

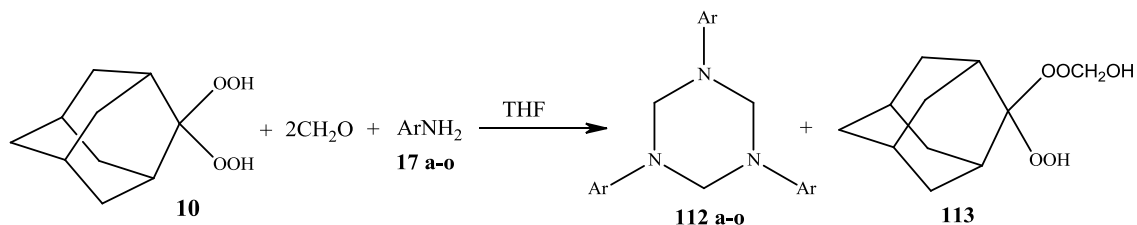
## Схема 11



## 1.2. Реакция Манниха в синтезе азапероксидов и бензаннелированных пероксидов

Для выяснения возможности синтеза азадипероксидов по реакции Манниха мы осуществили трехкомпонентную конденсацию 2,2'-дигидропероксиадамантана **6** с формальдегидом и ароматическими аминами **17 а-о**. Установили, что в условиях известной реакции Манниха не происходит образования целевых 7'-арилспиро{адамантан-[2,3']-(1',2',4',5',7'-тетраоксазоканов)} **29b-s**. В ходе реакции конденсации образуются триазины **112 а-о** и ((2-гидропероксиадамантан-2-ил)перокси)метанол **113** в соотношении 1:2 (схема 12). Эти реакции проводили при температуре 15-20 °С в ТГФ, прибавляя за 2-3 минуты раствор амина к раствору 2,2'-дигидропероксиадамантана **6** и формальдегида. Возможно, 2,2'-дигидропероксиадамантан **6** как слабое основание выступает в качестве катализатора в образовании симметричных триазинов **112 а-о** в результате конденсации первичных аминов **17 а-о** с формальдегидом.

## Схема 12

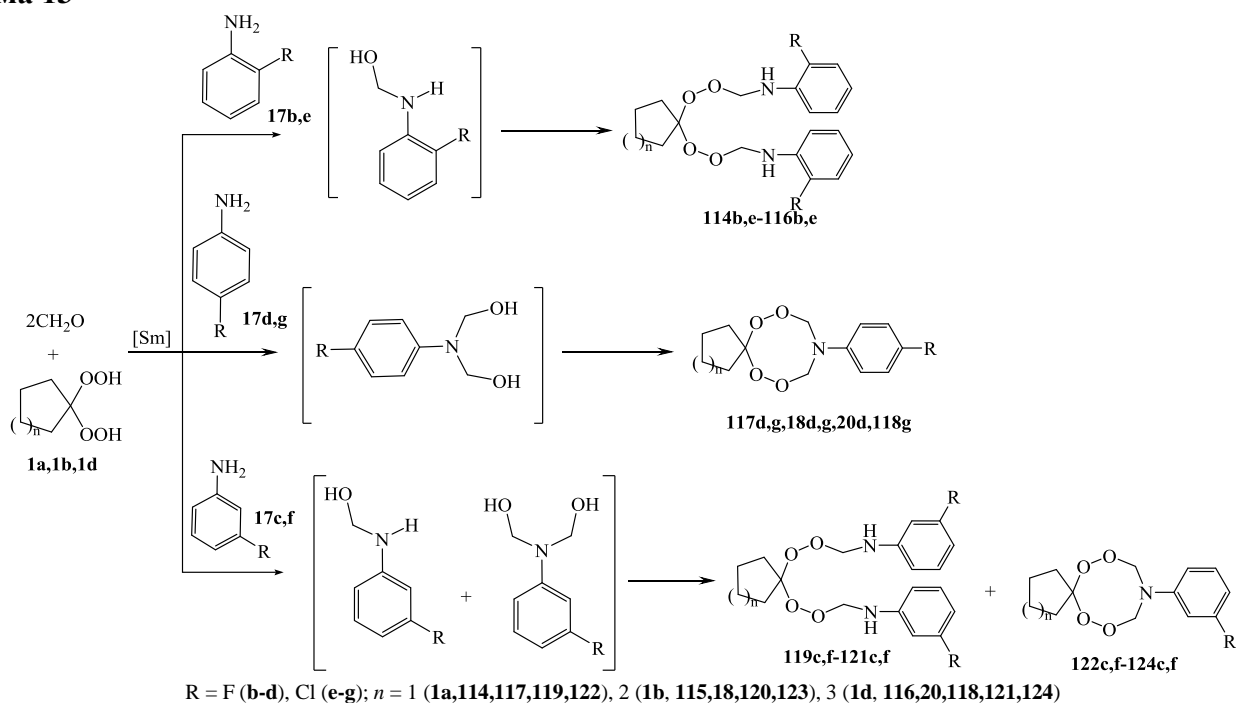


В продолжение исследования применимости реакции Манниха в синтезе ациклических и циклических азадипероксидов мы изучили трехкомпонентную гетероциклизацию 1,1-бис(гидроперокси)циклоалканов с формальдегидом и первичными ариламинами с применением Sm-катализаторов [ $\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{SmCl}_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ ].

При добавлении при 15-20 °С раствора ароматического амина в ТГФ к смеси 1,1-бис(гидроперокси)циклоалкана и формальдегида в присутствии каталитических количеств  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (5 мол. %) за 2–3 мин образуются амино(аза)дипероксиды. Направление реакции зависит от положения заместителя (F, Cl) в бензольном кольце ариламинов **17b-d**. При взаимодействии *o*-хлор(фтор)анилина **17b,c** с формальдегидом и 1,1-бис(гидроперокси)циклоалканами **1a,b,d**

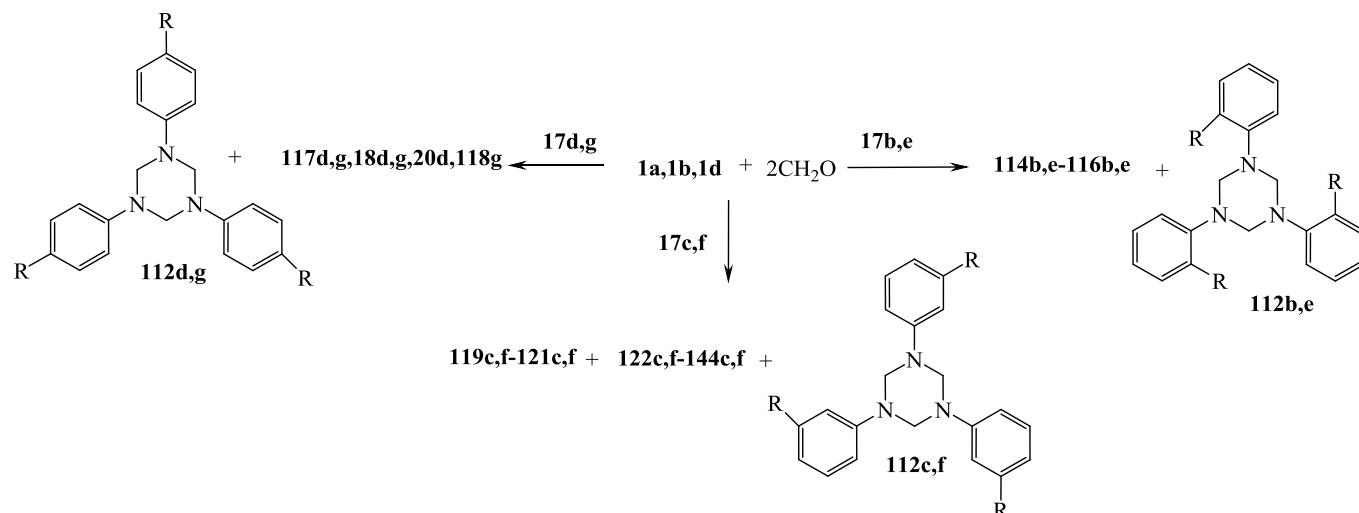
образуются с выходом 63-75% *N,N'*-[циклоалкан-1,1-диил(биспероксиметандиил)-дианилины **114b,e-116b,e**. Замена в этой реакции ариламинов **17b,c** на *n*-хлор(фтор)анилин **17c,f** приводит к циклическим тетраоксазаспироалканам **117d,g, 18d,g, 20d, 118g** с выходами 75-87%. С участием *m*-хлор(фтор)анилина **17c,f** трехкомпонентная конденсация приводит к смеси ациклических **119c,f-121c,f** и циклических **122c,f-124c,f** аминпероксидов в соотношении 1 : 1 (схема 13). Вероятно, *орто*-положение заместителя (F, Cl) в бензольном кольце является стерическим препятствием для конденсации анилина **17b,d** с двумя молекулами формальдегида и в качестве промежуточного продукта образуется аминспирт, который в выбранных условиях вступает в реакцию с 1,1-*бис*(гидроперокси)циклоалканом с образованием ациклического соединения **115-116**. Если заместитель находится в *пара*-положении, стерические препятствия отсутствуют и в качестве промежуточного продукта образуется 2-арил-2-аза-1,3-пропандиол, последующее взаимодействие которого с 1,1-*бис*(гидроперокси)циклоалканом проходит с формированием циклических пероксидов. В случае *мета*-замещённых анилинов реализуются оба направления реакции с образованием циклических и ациклических аминпероксидов (схема 13).

### Схема 13



В отсутствие катализатора в приведенных выше условиях наряду с образованием циклических и ациклических аминпероксидов конкурентно протекает катализируемая 1,1-*бис*(гидроперокси)циклоалканами **1a,b,d** слабоосновная конденсация производных анилина **17b-d** с формальдегидом, приводящая к симметричным 1,3,5-триарил-1,3,5-триазианам **112b,e, 112d,g** и **112c,f**. При взаимодействии *о*-хлор(фтор)анилина **17b,e** с формальдегидом и 1,1-*бис*(гидроперокси)циклоалканами **1a,b,d** образуются ациклические *N,N'*-[циклоалкан-1,1-диил(биспероксиметандиил)дианилины **114b,i-116b,i** и 1,3,5-трис(2-галогенофенил)-1,3,5-триазианы **112b,e** в соотношении 1:2 (схема 14). Проведение трехкомпонентной конденсации с участием *n*-галогенанилина **17d,g** проходит с образованием циклических тетраоксазаспироалканов **117d,g, 18d,g, 20d, 118g** и триазианов **112d,g**. С участием *m*-хлор(фтор)анилина **17c,f** трехкомпонентная конденсация проходит с образованием смеси ациклических 1,1-*бис*[*N*-(пероксиметил)-*N*-ариламино]циклоалканов **119c,f-121c,f**, циклических **122c,f-124c,f**, тетраоксазаспироалканов и 1,3,5-трис[3-хлор(фтор)фенил]-1,3,5-триазианов **112c,f**.

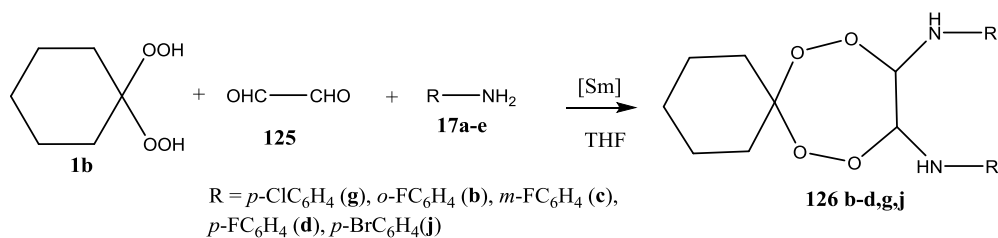
## Схема 14



R = F (b-d), Cl (e-g)

В развитие указанных выше исследований нами разработан новый подход к синтезу тетраоксаспироалканов, содержащих в качестве заместителей в  $\alpha$ -положении к пероксидным группам вторичные амины, а также тетраоксазациклоалканов реакцией первичных ариламинов с *гем*-дигидропероксидами и  $\alpha,\omega$ -диальдегидами по реакции Манниха с участием лантанидных катализаторов. При взаимодействии 1,1-*бис*(гидроперокси)циклогексана **1b** с эквимольным количеством этан-1,2-диаля **125** и *n*-хлоранилином **17g** в условиях ( $\sim 20$  °C, ТГФ, 6 ч) под действием 5 масс. % катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  образуется *N,N'*-*бис*(4-хлорфенил)-7,8,11,12-тетраоксаспиро[5.6]додекан-9,10-диамин **126a** с выходом 87% (схема 15). В отсутствие катализатора в данной реакции наряду с целевым продуктом **126a** (10%) образуются *N*-(4-хлорфенил)формамид (70%) и циклогексанон (10%). С участием в реакции других лантанидных катализаторов выход *N,N'*-*бис*-(4-хлорфенил)-7,8,11,12-тетраоксаспиро[5.6]додекан-9,10-диамина **126a** уменьшается в ряду  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (80%) >  $\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (73%) >  $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (60%) >  $\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (51%) >  $\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (50%).

## Схема 15

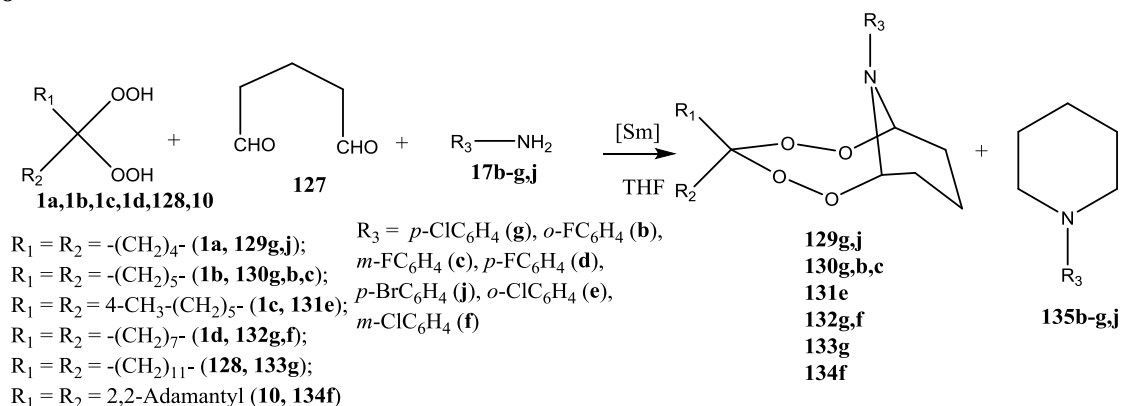


В условиях [5 масс. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 20 °C, 6 ч] в реакцию с этан-1,2-диалем **125** и 1,1-*бис*(гидроперокси)циклогексаном **1b** удалось вовлечь ариламины (*m,p*-фторанилины, *p*-броманилин) **17b-d,j** с получением соответствующих *N,N'*-*бис*(галогенфенил)-7,8,11,12-тетраоксаспиро[5.6]додекан-9,10-диаминов **126 b-d,j** с выходами 84-90% (схема 15).

С целью расширения границ применимости разработанного способа синтеза тетраоксаспиро[5.6]додекан-9,10-диаминов в реакциях с *гем*-бисгидропероксидами и первичными аминами использовали пентан-1,5-диаль **127**. Обнаружили, что в найденных для циклоконденсации этан-1,2-диаля **125** условиях (5 масс. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 20 °C, THF, 6 ч) пентан-1,5-диаль **127** вступает в реакцию с *гем*-бисгидропероксидами и первичными аминами (1 : 1 : 1) с образованием тетраоксаспиробициклоалканов (схема 16). В качестве *гем*-бисгидропероксидов в реакцию были вовлечены 1,1-*бис*(гидроперокси)циклоалканы на основе циклогексана **1b**, цикlopentана **1a**, 4-метилциклогексана **1c**, циклооктана **1d**, циклододекана **128** и адамантана **10**, а в качестве первичных аминов использовали ариламины **17b-d,j**. Полученные в условиях циклоконденсации резуль-

таты свидетельствуют о том, что разработанный метод является эффективным для селективного синтеза бициклических тетраоксазаспиробициклоалканов **129-134** (71-93%) (схема 16). *N*-арилпиперидины **135 b-d,j** были выделены в качестве побочных продуктов реакции с выходом, не превышающим 25%.

### Схема 16



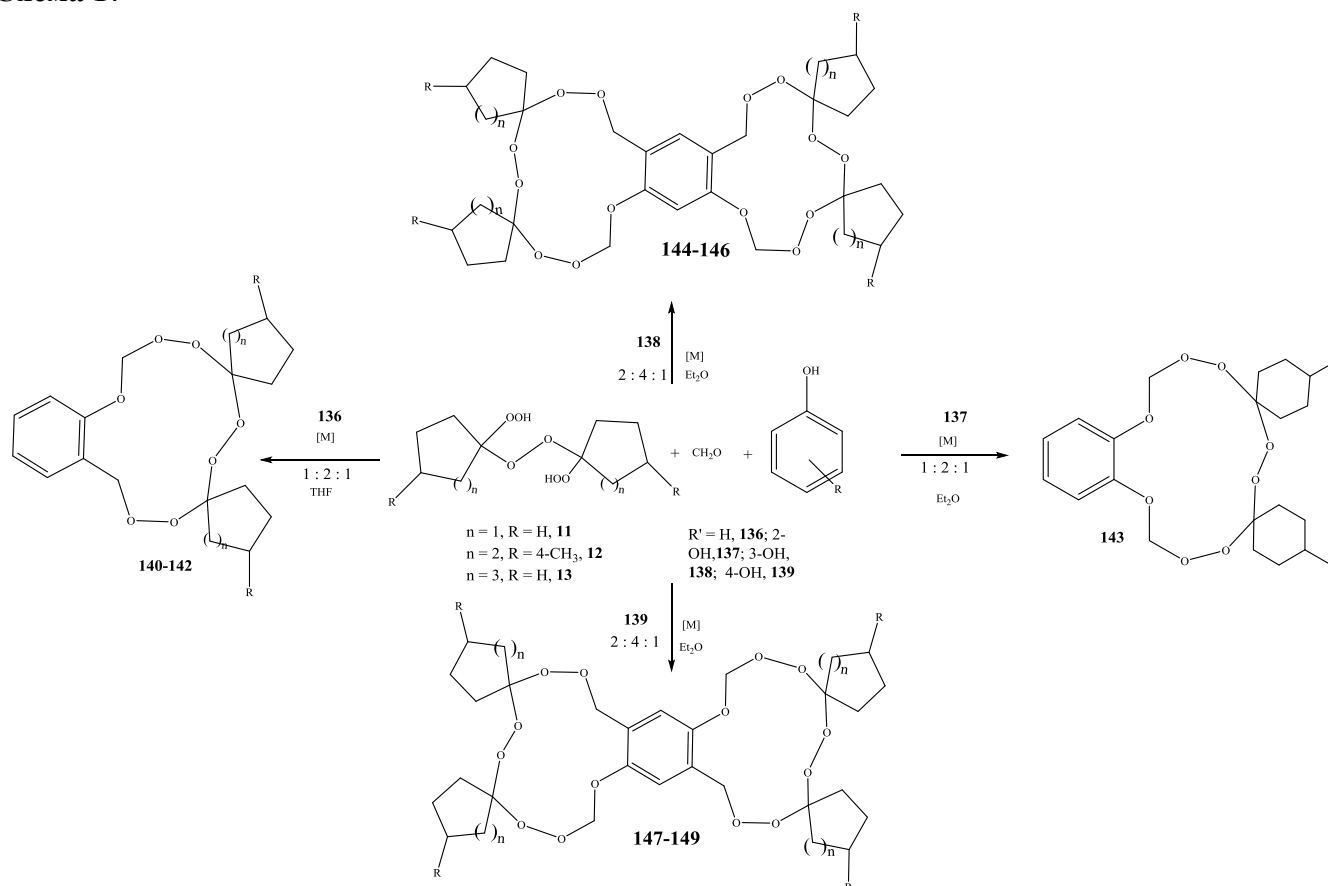
Полученные результаты свидетельствуют, что эффективным методом синтеза азапероксидов различной структуры в одну препаративную стадию с хорошими выходами является каталитическая многокомпонентная циклоконденсация по типу реакции Манниха. В связи с этим для синтеза бензаннелированных макроциклических ди- и трипероксидов в выше упомянутой трехкомпонентной реакции первичные амины, выступающие в качестве NH-кислот, мы заменили на OH-кислоты (фенол, пирокатехин, резорцин и гидрохинон).

На примере взаимодействия 1,1'-пероксибис-(1-гидропероксициклопентана) **11** с фенолом **136** и формальдегидом установили, что в присутствии в качестве катализатора  $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (5 масс. %) в растворе  $\text{Et}_2\text{O}$  за 5 ч при 20 °C с выходом от 80% селективно образуется 11'*H*-диспиро[циклопентан-1,5'-бензо[*k*][1,2,4,5,7,8,10]гептаоксацикло-тридецен-8',1''-циклопентан] **140** (схема 17). 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 4) проявляют соли лантанидов.

Применение в реакции гетероциклизации катализаторов на основе таких переходных металлов как Ni, Fe, Co, Al, Cu приводит к целевому продукту **140** с выходом, не превышающим 26% (таблица 4). В отсутствие катализатора продукт **140** не образуется. Как следует из таблицы 4 на выход гетероцикла **140** влияет как природа катализатора, так и растворимость исходных 1,1'-пероксибис(1-гидропероксициклопентана) **11** и фенола **136** в соответствующем растворителе. Из-за низкой растворимости исходных реагентов **11** и **136** в бензоле, гексане и воде образование целевого продукта **140** не наблюдается. В условиях [5 масс. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 20 °C, 6 ч] реакция фенола **136** с 1,1'-пероксибис-(1-гидропероксициклоалканами) **12**, **13** и формальдегидом проходит с получением соответствующих бензаннелированных макроциклических трипероксидов **141**, **142** с выходами 70, 88%. Наряду с фенолом **136** в разработанную реакцию были вовлечены пирокатехин **137**, резорцин **138** и гидрохинон **139**. В разработанных условиях 5 масс. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , р-ль, 20 °C, 5 ч реакция резорцина **138** и гидрохинона **139** с 1,1'-пероксибис-(1-гидропероксициклоалканами) **11-13** и формальдегидом проходит по схеме [2+4+1]-гетероциклизации с образованием бензаннелированных макроциклических трипероксидов **144-149** с выходами 74-87% (схема 17). Выбор растворителя в этих реакциях обусловлен хорошей растворимостью в  $\text{Et}_2\text{O}$  исходных резорцина и гидрохинона. В этих же условиях (5 масс. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 20 °C, 5 ч) реакцией 1,1'-пероксибис(1-гидроперокси-4-метилциклогексана) **11** с формальдегидом и пирокатехином получен 14-членный макроциклический трипероксид **143**

с выходом 69%. Вероятно, вицинальное расположение гидроксильных групп в пирокатехине способствует [1+2+1]-циклоконденсации.

### Схема 17

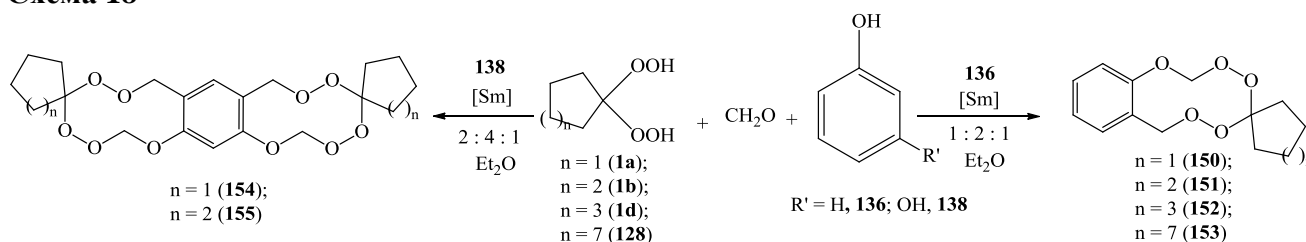


**Таблица 4** – Влияние природы центрального атома катализатора и природы растворителя на выход (**140**) (20 °С, 5 ч)

№ п\п	[M], 5 масс. %	Р-ль	Выход, <b>140</b> %	№ п\п	[M], 5 масс. %	Р-ль	Выход, <b>140</b> %
1	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	88	11	SmCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	-
2	AlCl <sub>3</sub>	Et <sub>2</sub> O	26	12	SmCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	EtOAc	81
3	CoCl <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> O	21	13	SmCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	-
4	CuCl <sub>2</sub> ·5H <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	20	14	LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	80
5	Ni(acac) <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> O	18	15	CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	83
6	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	15	16	NdCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	85
7	SmCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	88	17	PrCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	84
8	SmCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	EtOH	44	18	GdCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	86
9	SmCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	56	19	HoCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	Et <sub>2</sub> O	82
10	SmCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	-	20	-	Et <sub>2</sub> O	-

Особенностью разработанной реакции является возможность регулирования размера пероксидного макроцикла с помощью исходного бис-гидропероксида. Так, при взаимодействии 1,1-дигидропероксициклоалканов **1a**, **1b**, **1d**, **128** с фенолом **136** и резорцином **138** получены 10-членные бензаннелированные дипероксиды **150-155** с выходом 75-83% (схема 18).

### Схема 18



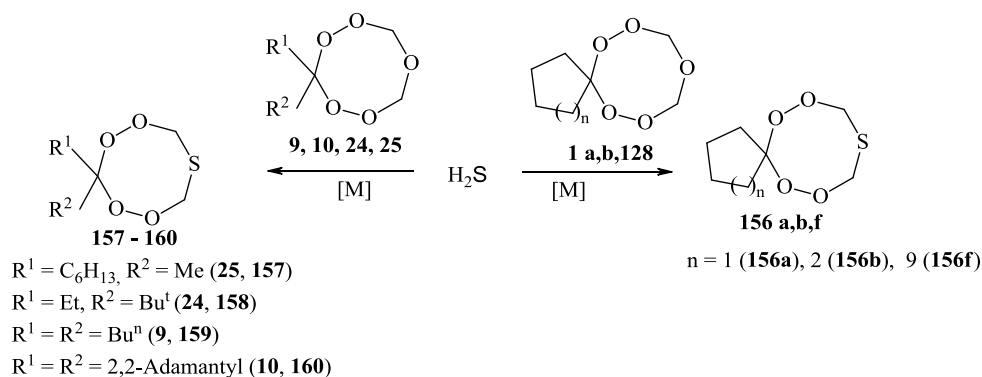
Таким образом, циклоконденсация фенола, пирокатехина, резорцина и гидрохинона с бис-гидропероксидами и формальдегидом проходит под действием лантанидных катализаторов по схеме [1+2+1]- или [2+4+1]-гетероциклизации с образованием бензаннелированных 10-, 13- и 14-членных макроциклических ди- и трипероксидов с высокими выходами и селективностью. Разработанный способ открывает перспективы в направленном синтезе ранее труднодоступных спирочлененных бензаннелированных макроциклических пероксидов.

## 1.2. Каталитический синтез циклических S-содержащих ди- и трипероксидов

В настоящей главе обсуждается разработанный нами новый каталитический метод синтеза циклических S-содержащих ди- и трипероксидов с высокими выходами и селективностью.

Синтез циклических тиадипероксидов осуществлен реакцией пентаоксаканов с сероводородом по аналогии с ранее осуществленным нами синтезом циклических аза-дипероксидов реакцией пентаоксаканов с первичными аминами. Предварительными экспериментами установили, что реакция 7,8,10,12,13-пентаоксаспиро[5.7]тридекана **1a** с H<sub>2</sub>S под действием катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O за 6 ч при комнатной температуре в растворителе ТГФ приводит к 7,8,12,13-тетраокса-10-тиаспиро[5.7]тридекану **156a** с выходом 98% (схема 19).

### Схема 19



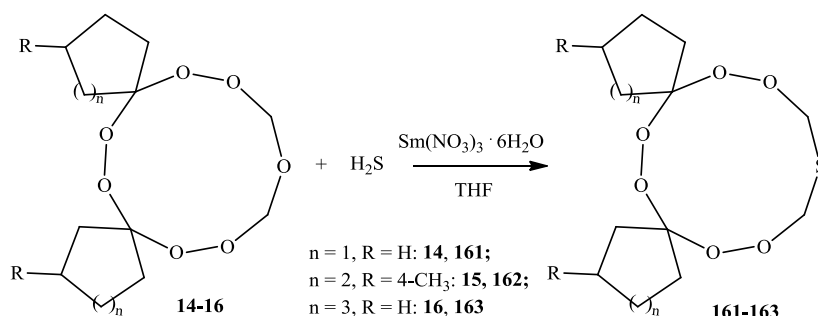
Показано, что в условиях (5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, 20 °С, 6 ч) выход целевого продукта **156a** зависит от растворителя и снижается в следующем ряду: ТГФ (98%) > CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (85%) > Et<sub>2</sub>O (79%) > C<sub>6</sub>H<sub>12</sub> (15%) > EtOAc (10%) > C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (7%). Для выяснения зависимости выхода продукта **156a** от природы центрального атома лантанидного катализатора наряду с Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O мы испытали в приведенной выше реакции ряд других солей и комплексов лантанидов на основе Ho, Tb, Dy, Nd, La. Реакции проводили при температуре ~ 20 °С в ТГФ с участием 5 масс. % соответствующего катализатора. В этих условиях в зависимости от природы катализатора наблюдали селективное образование 7,8,12,13-тетраокса-10-тиаспиро[5.7]тридекана **156a** с выходами 84% (Ho(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O) > 72% (TbCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O) > 67% (DyCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O) > 61% (NdCl<sub>3</sub>) > 58% (La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

В разработанных условиях (5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, ТГФ, 20 °С, 6 ч) реакция пентаоксаспироалканов **1b**, **128** с H<sub>2</sub>S селективно приводит к тетраоксатиаспироалканам **156b,f** с выходами 90% и 65%, соответственно.

Разработанная реакция является удобным синтетическим инструментом для получения тетраоксатиоканов. Этим способом катализируемой реакцией пентаоксаканов с сероводородом осуществлен синтез 3,3-дизамещенных тетраоксатиоканов. Показано, что в катализируемой Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O реакции пентаоксаканов **9,24,25** с H<sub>2</sub>S выход целевых 1,2,4,5,7-тетраоксатиоканов **157-160** снижается при переходе от 3-гексил-3-метил-1,2,4,5,7-тетраоксатиокана **157** (98%) к 3,3-дибутил-1,2,4,5,7-тетраоксатиокану **159** (63%) и 3-(адамантил-2-ил)-1,2,4,5,7-тетраоксатиокану **160** (53%). При получении 3-(адамантил-2-ил)-1,2,4,5,7-тетраоксатиокана **160** продолжительность реакции составила 10 ч.

С целью расширения границ применимости разработанного нами метода синтеза циклических *S*-содержащих пероксидов нами получены спиросочлененные гексаоксатиадиспираолканы **161-163** реакцией гептаоксатидиспираолканов **14-16** с сероводородом в тетрагидрофуране с участием  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (5 масс. %) в качестве катализатора при температуре  $\sim 20^\circ\text{C}$  за 6 ч (схема 20).

### Схема 20



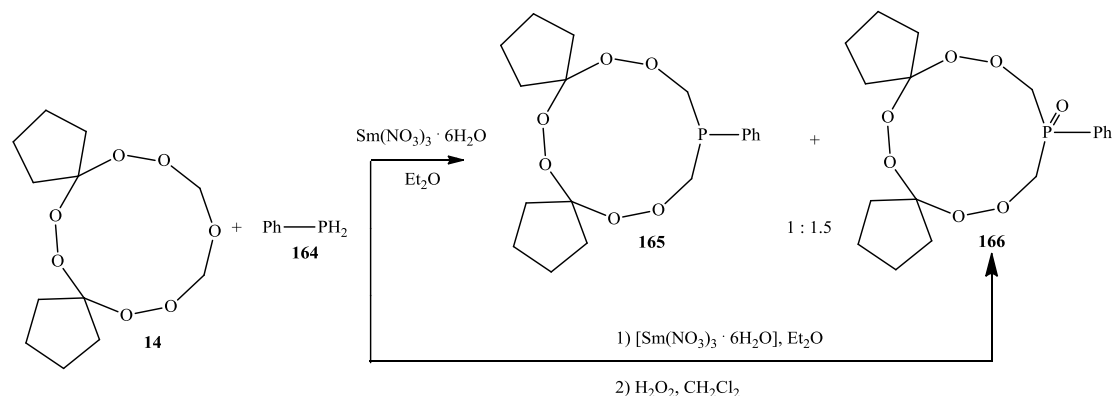
Из вышеизложенного следует, что нами впервые разработан селективный метод синтеза новых классов стабильных тетраоксатиаспириолканов, тетраоксатиаоканов и гексаоксатиадиспириолканов реакцией пентаоксаспириолканов, пентаоксаканов и гептаоксатидиспириолканов с сероводородом с участием лантанидных катализаторов [ $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NdCl}_3$ ,  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ ].

### 1.3. Каталитический синтез циклических фосфорсодержащих ди- и трипероксидов

На момент начала наших исследований сведения о методах синтеза макроциклических фосфорсодержащих ди- и трипероксидов в литературе полностью отсутствовали. В связи с этим нами был разработан селективный метод синтеза не описанных в литературе замещенных гексаоксафосфациклоалканов. В основу исследования положена ранее осуществленная нами реакция рециклизации гептаоксатидиспириолканов с первичными ариламинами в присутствии *Sm*-содержащих катализаторов (см. главу 1.1), приводящая к устойчивым азатрипероксидам. Мы предположили, что при замене первичных ариламинов на фенилфосфин в реакциях с гептаоксатидиспириолканами удастся осуществить синтез циклических фосфорсодержащих трипероксидов.

Для проверки этого предположения провели реакцию рециклизации гептаоксатидиспириолканов с фенилфосфином с участием *Sm*-содержащих катализаторов. Установили, что рециклизация 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксатидиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекана **14** с фенилфосфином **164** под действием  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в качестве катализатора за 6 ч при комнатной температуре в растворителе  $\text{Et}_2\text{O}$  приводит к циклическому трипероксифосфину **165** в смеси с его окисленной формой 16-фенил-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-фосфадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекан-16-оксидом **166** с общим выходом 70% (схема 21). Окисление реакционной массы с помощью  $\text{H}_2\text{O}_2$  позволило с высокой селективностью осуществить синтез циклического фосфиноксидтрипероксида **166** с выходом 70%.

### Схема 21





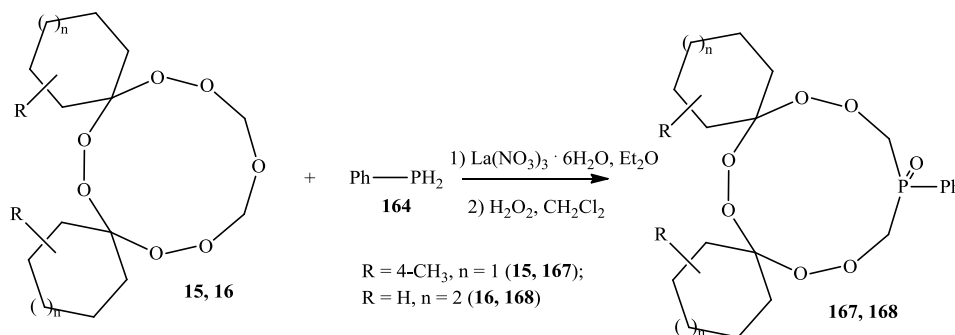
В отсутствие катализатора реакция не проходит. При проведении реакции с участием в качестве катализатора  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  после обработки реакционной массы с помощью  $\text{H}_2\text{O}_2$ , используемой в качестве окислителя, выход циклического трипероксифосфиноксида **166** составил 90 %. Как следует из таблицы 5 применение в качестве катализаторов других солей лантанидов способствует образованию продукта **166** 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 пероксидов, не проявили высокой активности при получении фосфорсодержащего трипероксида **166**. Следовательно, из числа испытанных катализаторов наибольшую активность проявляет  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (выход 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 **14**.

Таблица 5 – Влияние природы катализатора на выход продукта **166**

[M]	Выход <b>166</b> , %	[M]	Выход <b>166</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

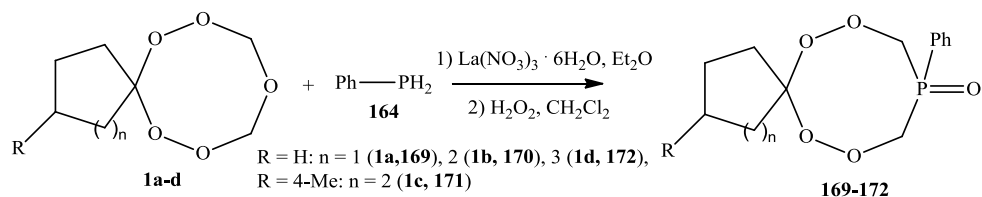
Для синтеза новых спиросочлененных циклических фосфорсодержащих трипероксидов в реакцию с фенилфосфином **164** в условиях (5 масс. %  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 20 °С, 6 ч,  $\text{Et}_2\text{O}$ ) были вовлечены гептаоксаспироалканы: 3,12-диметил-7,8,15,16,18,20,21-гептаоксаспиро[5.2.5<sup>9</sup>.7<sup>6</sup>]геникозан **15** и 8,9,17,18,20,22,23-гептаоксаспиро[6.2.6<sup>10</sup>.7<sup>7</sup>]трикозан **16** (схема 22). Проведение реакции рециклизации гептаоксаспироалканов **15,16** 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 **167** 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 **168** с выходами 68 и 79 %, соответственно (схема 22). Продукты выделены в чистом виде фильтрованием реакционной массы через тонкий слой силикагеля и последующим упариванием растворителя.

### Схема 22



Для расширения области применения разработанного метода синтеза тетраоксафосфациклоалканов изучили влияние строения исходных пентаоксаканов на реакцию рециклизации. В качестве пентаоксаканов использовали 6,7,9,11,12-пентаоксаспиро[4.7]додекан **1a**, 7,8,10,12,13-пентаоксаспиро[5.7]тридекан **1b**, 4-метил-7,8,10,12,13-пентаоксаспиро[5.7]тридекан **1c**, 8,9,11,13,14-пентаоксаспиро[6.7]тетрадекан **1d** (схема 23).

## Схема 23



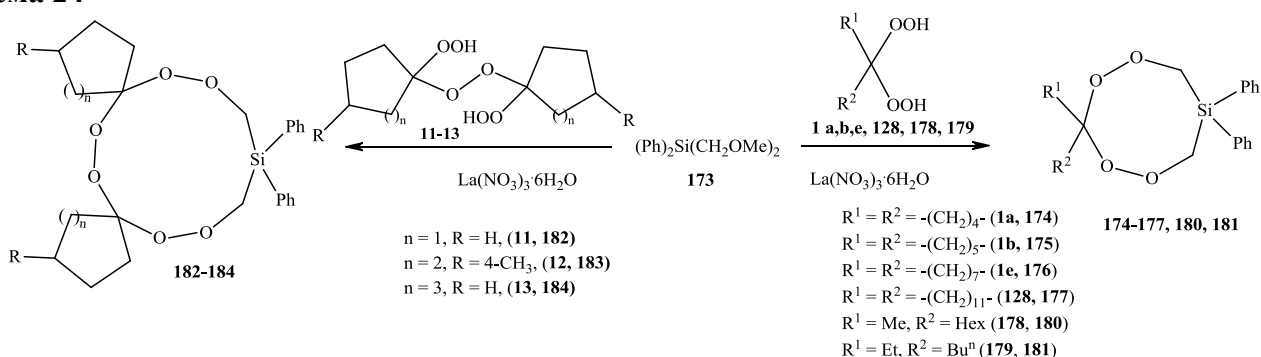
Установили, что в разработанных условиях (5 масс. %  $La(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ , 20 °С, 6 ч,  $Et_2O$ ) выход фосфинодипероксидов **169-172** составляет 82-94%.

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.

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

Опираясь на положительные результаты по синтезу аза-, тиа-, фосфопероксидов, мы выдвинули предположение о возможности получения кремнийсодержащих пероксидов реакцией пентаоксагетероциклов с силанами под действием лантанидных катализаторов. Однако проведенная реакция рециклизации 6,7,9,11,12-пентаоксаспиро[4.7]додекана с дифенилсиланом с участием в качестве катализатора  $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$  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  $EuCl_3/\gamma-Al_2O_3$  в качестве катализатора. По аналогии с осуществленной реакцией взаимодействием *бис*(метоксиметил)дифенилсилана **173** с эквимолярным количеством *гем*-дигидропероксициклопентана **1a** (~20 °С, ТГФ, 6 ч) под действием 5 масс. % катализатора  $EuCl_3/\gamma-Al_2O_3$  был синтезирован ожидаемый 9,9-дифенил-6,7,11,12-тетраокса-9-силаспиро[4.7]додекан **174** с выходом 61 % (схема 24). В отсутствие катализатора реакция не проходит. При замене катализатора  $EuCl_3/\gamma-Al_2O_3$  на другие соли и комплексы лантаноидов ( $La(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ ,  $TbCl_3 \cdot 6H_2O$ ,  $Ho(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ ,  $DyCl_3 \cdot 6H_2O$ ,  $NdCl_3$ ) наибольший выход (76%) Si-содержащего пероксида **174** наблюдали при катализе  $La(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ . В связи с этим последующие эксперименты проводили с участием  $La(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$  в качестве катализатора.

## Схема 24



В условиях 5 масс. %  $La(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ , 20°С, ТГФ, 6 ч реакцией *бис*(метоксиметил)дифенилсилана **173** с *гем*-бисгидропероксидами циклогексана **1b**, циклооктана **1e** и циклододекана **128** синтезированы дифенилтetraоксасиласпироалканы **174-177** с выходами 77, 75 и 88%. С целью выяснения возможности проведения данной реакции с участием *гем*-бисгидропероксидов алканового ряда в реакцию с *бис*(метоксиметил)дифенилсиланом **173** были вовлечены 2,2-дигидропероксиоктан **178** и 3,3-дигидропероксигептан **179**. В результате с участием

в качестве катализатора  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (5 масс. %) синтезировали Si-содержащие дипероксиды **180**, **181** с выходами 70 и 82 %. Проведение реакции 1,1'-перокси-бис-(1-гидропероксициклоалканов) **11-13** с бис(метоксиметил)дифенилсианом **173** (5 масс. %  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 20 °С, ТГФ, 6 ч) позволило осуществить синтез диспиросочлененных Si-содержащих трипероксидов **182-184** с высокими выходами (65-74%) и селективностью (схема 24).

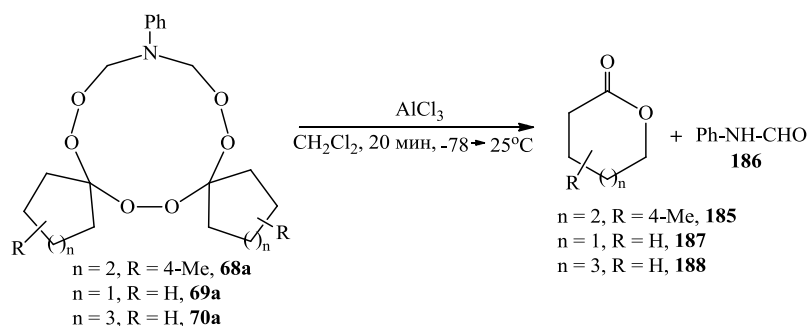
В результате проведенных исследований нам удалось разработать одnoreакторный метод синтеза ранее неописанных кремнийсодержащих циклических пероксидов.

### 1.5. Необычные трансформации гетероатомсодержащих ди(три)пероксидов

Разработанные высокоселективные методы синтеза широкого ассортимента новых аза-, тиа-, фосфор- и кремнийсодержащих ди- и трипероксидов позволили нам изучить некоторые химические трансформации этих пероксидов.

В ходе изучения химических трансформаций азатрипероксидов нами была установлена возможность превращения гексаоксазидиспироалканов в лактоны **185**, **187**, **188** с расширением спиросочлененного алифатического цикла (схема 25).

#### Схема 25



На первом этапе наших исследований была проведена оптимизация условий превращения 3,12-диметил-18-фенил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5<sup>9</sup>.7<sup>6</sup>]геникозана **68a** в соответствующий 5-метилокспан-2-он **185**, а на следующем этапе исследовали применимость данного превращения к другим родственным *N*-пероксидам. Оптимизация условий реакции проводилась с использованием разных растворителей и различных кислот Льюиса и Бренстеда:  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  и  $\text{TsOH}$  (таблица 6).

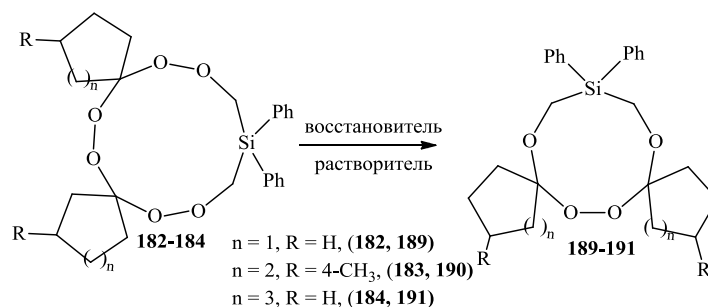
**Таблица 6** – Влияние природы кислоты Льюиса и Бренстеда на выход продукта **185**

Кислота	$\text{SnCl}_4$	$\text{AlCl}_3$	$\text{TiCl}_4$	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	$\text{ZnCl}_2$	$\text{TsOH}$
Выход <b>11</b> , %	37	85	0	0	0	0

Установили, что селективная трансформация пероксида в 4-метил-бутилокспан-2-он **185** происходит при добавлении двух мольных эквивалентов  $\text{AlCl}_3$  к раствору *N*-пероксида **68a** в хлористом метиле при температуре -78 °С с последующим медленным (естественным) нагревом реакционной массы до комнатной температуры. Реакции проводились и в таких растворителях как ТГФ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{MeCN}$ , однако в этих растворителях лактон **185** не образуется. Под действием  $\text{SnCl}_4$  целевой лактон **185** получен с выходом 37%, а в присутствии таких кислот Льюиса как  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  и  $\text{TsOH}$  в реакционной среде мы не обнаружили **185**. В реакционной массе, полученной с участием циклоазатрипероксида **68a** и  $\text{AlCl}_3$ , наряду с целевым лактоном **185** наблюдали минорные продукты превращений, основным из которых являлся 4-метил-циклогексанон. Мольное соотношение  $\text{AlCl}_3$  и трипероксида влияет на селективность формирования целевого продукта. При уменьшении концентрации  $\text{AlCl}_3$  лактон **185** образуется в смеси с олигоэфирами. В разработанных условиях с использованием двух мольных эквивалентов  $\text{AlCl}_3$  были осуществлены трансформации азатрипероксидов **69a**, **70a** в лактоны **187**, **188** (схема 25).

Восстановление 11-членных дифенилгексаоксасиладиспироциклоалканов **182-184** с помощью  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NH}_2\text{C(S)NH}_2$  приводит к 9-членным дифенилтетраоксасиладиспироалканам **189-191** (схема 26). Реакции проводили в  $\text{Et}_2\text{O}$ , THF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (таблица 7).

### Схема 26



**Таблица 7** – 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 **189**

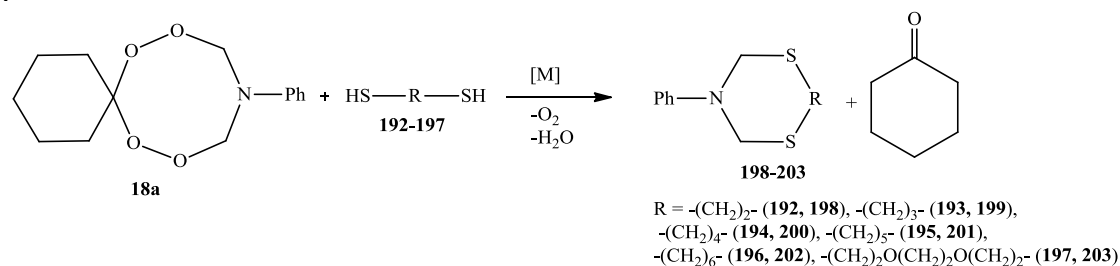
Растворитель	Восстановитель		
	$\text{PPh}_3$ , %	$\text{LiAlH}_4$ , %	$\text{NH}_2\text{C(S)NH}_2$ , %
$\text{Et}_2\text{O}$	74	48	0
THF	54	0	0
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	< 5	0	0

Установили, что трифенилфосфин в растворе  $\text{Et}_2\text{O}$  наиболее эффективно восстанавливает  $\text{OOC}_2\text{Si}$ -фрагмент в пероксиде **182** с образованием 15,15-дифенил-6,7,13,17-тетраокса-15-силадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.5<sup>5</sup>]гептадекана **189** с выходом 74%. Восстановление с помощью  $\text{PPh}_3$  в ТГФ и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  приводит к целевому монопероксиду **189** с выходами 54 и 5%, соответственно (таблица 7). При применении  $\text{LiAlH}_4$  или тиомочевин в качестве восстановителей продукт **189** не образовывался, в реакционной массе идентифицирован циклопентанон. В условиях (восстановитель –  $\text{PPh}_3$ , растворитель –  $\text{Et}_2\text{O}$ , 20-22 °С, 8 ч) циклосилатрипероксиды **183**, **184** превращаются в соответствующие дифенилтетраоксасиладиспироалканы **190**, **191**.

Разработка эффективных способов синтеза новых гетероциклоди(три)пероксидов способствовала активному изучению их превращений. В результате было показано, что восстановление силатрипероксициклоалканов **182-184** с помощью  $\text{PPh}_3$  приводит к силадипероксициклоалканам **189-191**, реакция спиро{адамтан-[2,3']-(пентаоксакана)} **10** с *o*-фенилендиамином **34** позволяет осуществить синтез бензодиоксазона **35**. Осуществленное превращение пентаоксакана **10** с *o*-фенилендиамином в бензодиксазон **35** позволило предположить, что циклические *N*-содержащие пероксиды могут быть вовлечены в реакции с бинуклеофильными реагентами, в частности,  $\alpha,\omega$ -дитиолами с формированием новых гетероциклов.

Предварительными экспериментами установили, что реакция 10-фенил-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекана **18a** с этан-1,2-дитиолом **192** в отсутствие катализатора не проходит. Реакция азадипероксида **18a** с этан-1,2-дитиолом **192** с участием катализаторов  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  или  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  в ТГФ в качестве растворителя проходит образование 3-фенил-1,5,3-дитиазепана **198** с выходом 10-15% (схема 27, таблица 8). Обнаружено, что на выход 3-фенил-1,5,3-дитиазепана оказывает влияние природа катализатора. При проведении реакции в полярном растворителе (MeOH) в присутствии каталитических количеств  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  или  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  выход целевого продукта **198** увеличивается до 30%. При использовании в качестве катализатора  $\text{Co}(\text{OAc})_2$  выход гетероцикла **198** составил 85%. Под действием в качестве катализатора  $\text{AlCl}_3$  или  $\text{CuCl}$  выходы гетероцикла **198** составляют 55 и 75 %, соответственно (таблица 8). В условиях данной реакции образуется циклогексанон и выделяется  $\text{O}_2$  (схема 27). Все реакции проводили при комнатной температуре в течение 20 ч.

## Схема 27



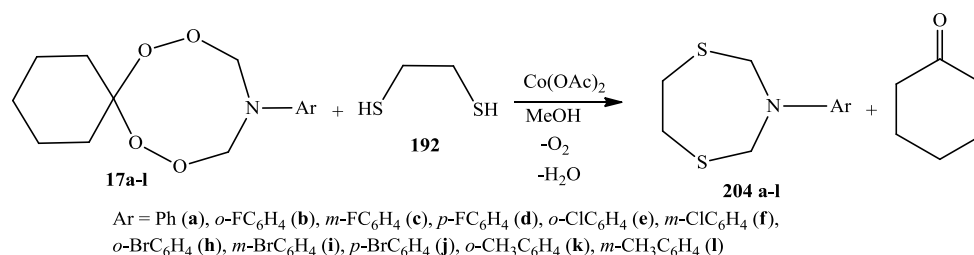
**Таблица 8** – Влияние природы катализатора и растворителя на выход 3-арил-1,5,3-дителиазациклов

№	Соед.	[M]	Р-ль	Выход, %
1	<b>198</b>	AlCl <sub>3</sub>	ТГФ	45
2	<b>198</b>	AlCl <sub>3</sub>	MeOH	55
3	<b>198</b>	Co(OAc) <sub>2</sub>	ТГФ	79
4	<b>198</b>	Co(OAc) <sub>2</sub>	MeOH	85
5	<b>198</b>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	ТГФ	15
6	<b>198</b>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	MeOH	30
7	<b>198</b>	CuCl	ТГФ	68
8	<b>198</b>	CuCl	MeOH	75
9	<b>198</b>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ТГФ	13
10	<b>198</b>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	MeOH	25
11	<b>198</b>	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	ТГФ	10
12	<b>198</b>	-//-	MeOH	20
13	<b>198</b>	-	ТГФ	-
14	<b>198</b>	-	MeOH	-
15	<b>199</b>	Co(OAc) <sub>2</sub>	MeOH	87
16	<b>200</b>	Co(OAc) <sub>2</sub>	MeOH	79
17	<b>201</b>	Co(OAc) <sub>2</sub>	MeOH	83
18	<b>202</b>	Co(OAc) <sub>2</sub>	MeOH	89
19	<b>203</b>	Co(OAc) <sub>2</sub>	MeOH	91

В условиях (5 масс. % Co(OAc)<sub>2</sub>, 20 °С, MeOH, 20 ч) в реакцию с 10-фенил-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридеканом **18a** вовлекли пропан-1,3- **193**, бутан-1,4- **194**, пентан-1,5- **195**, гексан-1,6- **196** и 3,6-диокса-1,8-октан- **197** дитиолы с получением соответствующих 3-фенил-1,5,3-дителиазациклоалканов **199-202** и 6-фенил-1,11-диокса-4,8-дителиа-6-азациклотридекана **203** с выходами 83-91% (таблица 8).

В обнаруженную нами реакцию рециклизации с этан-1,2-дитиолом **192** удалось вовлечь 10-арил-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридеканы **17a-l** с получением 3-арил-1,5,3-дителиазепанов **204 a-l** с выходами 76-90% (схема 28).

## Схема 28



Полученные результаты свидетельствуют, что осуществленные нами трансформации пероксидов различной структуры с использованием реакций восстановления и рециклизации ди(три)пероксидов позволяет получить широкий ряд практически важных гетероциклических соединений.

## Раздел 2. Каталитический синтез *N,O*- и *N,S,O*-содержащих макрогетероциклов

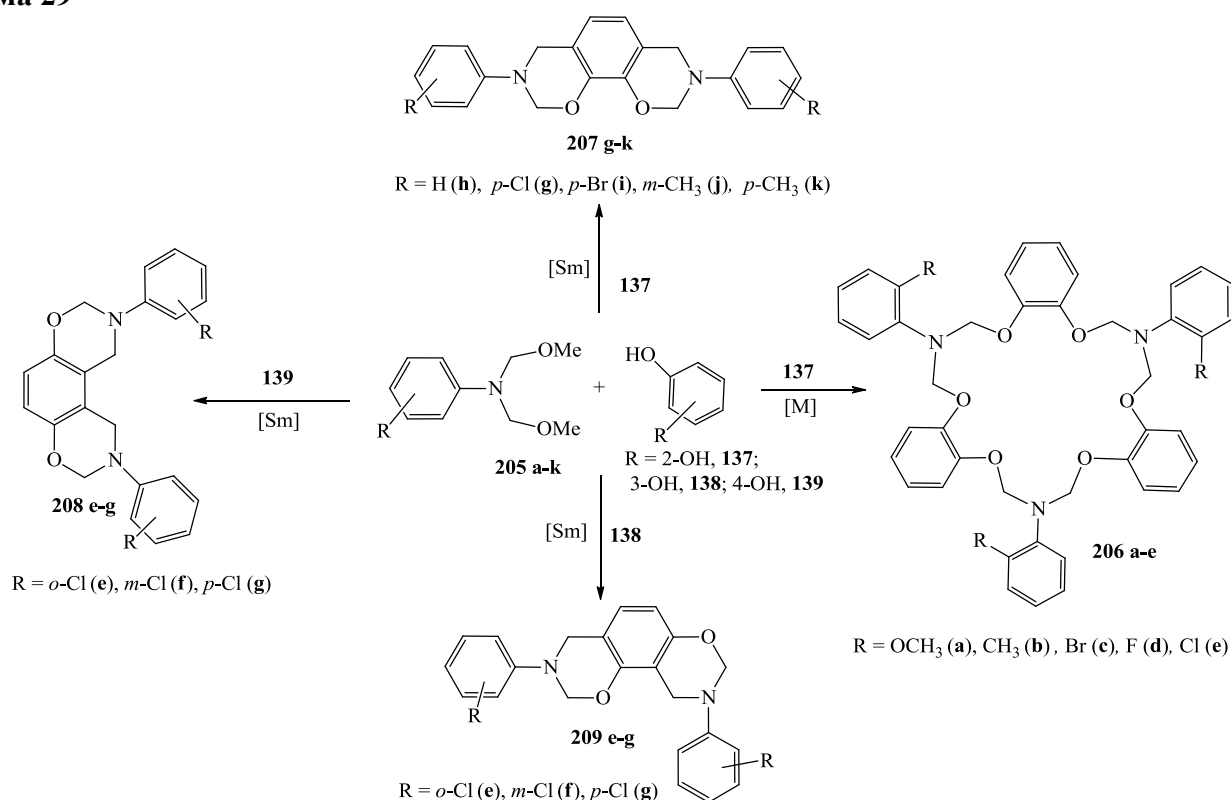
Приобретенный опыт в области синтеза циклических гетероатомсодержащих пероксидов различной структуры позволил нам в дальнейшем разработать реакции конструирования ранее труднодоступных и практически важных *N,O*- и *N,S,O*-содержащих макроциклических соединений, в том числе циклофанового ряда с использованием реакций циклоаминометилирования.

### 2.1 Циклоаминометилирование двухатомных фенолов с участием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов

Нами впервые изучена реакция гетероциклизации пирокатехина, резорцина и гидрохинона с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинами с участием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов. Выбор *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов в качестве аминометилирующего реагента обусловлен их высокой реакционной способностью в каталитических реакциях циклоаминометилирования бис-гидропероксидов (см. главу 1.1). Данный реагент и катализаторы позволяют проводить эти реакции по типу [1+1]-гетероциклизации с селективным образованием *N*-замещенных азициклодипероксидов.

На примере взаимодействия *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-(*o*-метоксифенил)амин **205a** с пирокатехином **137** установили, что из числа испытанных в качестве катализатора солей и комплексов на основе Ni, Fe, Co, Al, Cu, Sm наиболее высокую активность проявляет  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (5 масс. %) в растворе EtOAc за 5 ч при 20 °С. В этих условиях с выходом 88% селективно образуется 7,16,25-три(*o*-метоксифенил)-7,8,16,17,25,26-гексагидро-6*H*,15*H*,24*H*-трибензо[*f,m,t*]-[1,5,8,12,15,19]гексаокса[3,10,17]-триазациклогенэйкозин **206a** (схема 29). Применение в реакции гетероциклизации катализаторов на основе таких переходных металлов как Ni, Fe, Co, Al, Cu приводит к целевому продукту **206a** с выходом, не превышающим 26% (таблица 9). Как следует из таблицы 9 на выход гетероцикла **206a** влияет как природа катализатора, так и растворимость исходных *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-(*o*-метоксифенил)амин **205a** и пирокатехина **137** в соответствующем растворителе. Из-за низкой растворимости исходных реагентов **205a** и **137** в бензоле, гексане и воде образование целевого макрокарбогетероцикла **206a** в этих растворителях не наблюдалось.

#### Схема 29



**Таблица 9** – Влияние природы центрального атома катализатора и природы растворителя на выход **206a** (20 °С, 5 ч)

№ п/п	[M]	Р-ль	Выход, <b>206a</b> %	№ п/п	[M]%	Р-ль	Выход, <b>206a</b> %
1	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	EtOAc	88	7	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	EtOH	85
2	AlCl <sub>3</sub>	EtOAc	26	8	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	81
3	CoCl <sub>2</sub>	EtOAc	21	9	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	-
4	CuCl <sub>2</sub> ·5H <sub>2</sub> O	EtOAc	20	10	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	-
5	Ni(acac) <sub>2</sub>	EtOAc	18	11	-	EtOAc	-
6	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	EtOAc	15	12	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	-

В условиях [5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, 20 °С, 6 ч] циклоаминометилирование пирокатехина **137** с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-арил(*o*-метилфенил-, *o*-хлорфенил-, *o*-бромфенил-, *o*-фторфенил)аминами **205 b-e** проходит с получением соответствующих 7,16,25-триарил-7,8,16,17,25,26-гексагидро-6*H*,15*H*,24*H*-трибензо[*f,m,t*]-[1,5,8,12,15,19]-гексаокса[3,10,17]-триаза-циклогенэйкозинов **206 b-e** с выходами 70-88%. Заместители в *m*- или *n*-положении или отсутствие заместителей в ароматическом кольце *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов **205 a-e** способствуют циклоаминометилированию пирокатехина по схеме [1+2]-гетероциклизации с образованием 3,8-диарил-2,3,4,7,8,9-гексагидробензо[1,3]оксазино[5,6-*h*][1,3]бензоксазинов **207 g-k** с выходами 74-87% (схема 29).

В описанных выше условиях в реакции *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-арил(*o*-хлорфенил-, *m*-хлорфенил-, *p*-хлорфенил)аминов **205 e-g** с гидрохиноном **137** независимо от положения заместителя в ароматическом кольце исходных *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов **205 e-g** образуются 2,9-бис(арил)-1,2,3,8,9,10-гексагидро[1,3]оксазино[5,6-*f*][1,3]бензоксазины **208 e-g** с выходом 60-69% (схема 29). Без катализатора в найденных условиях реакция не идет. Циклоаминометилирование резорцина **139** с помощью *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-арил(*o*-хлорфенил-, *m*-хлорфенил-, *n*-хлорфенил)аминов **205 e-g** приводит к 3,9-бис(арил)-3,4,9,10-тетрагидро-2*H*,8*H*-[1,3]оксазино[6,5-*f*][1,3]бензоксазинам **209 e-g** с выходом 62, 65 и 70%, соответственно (схема 29).

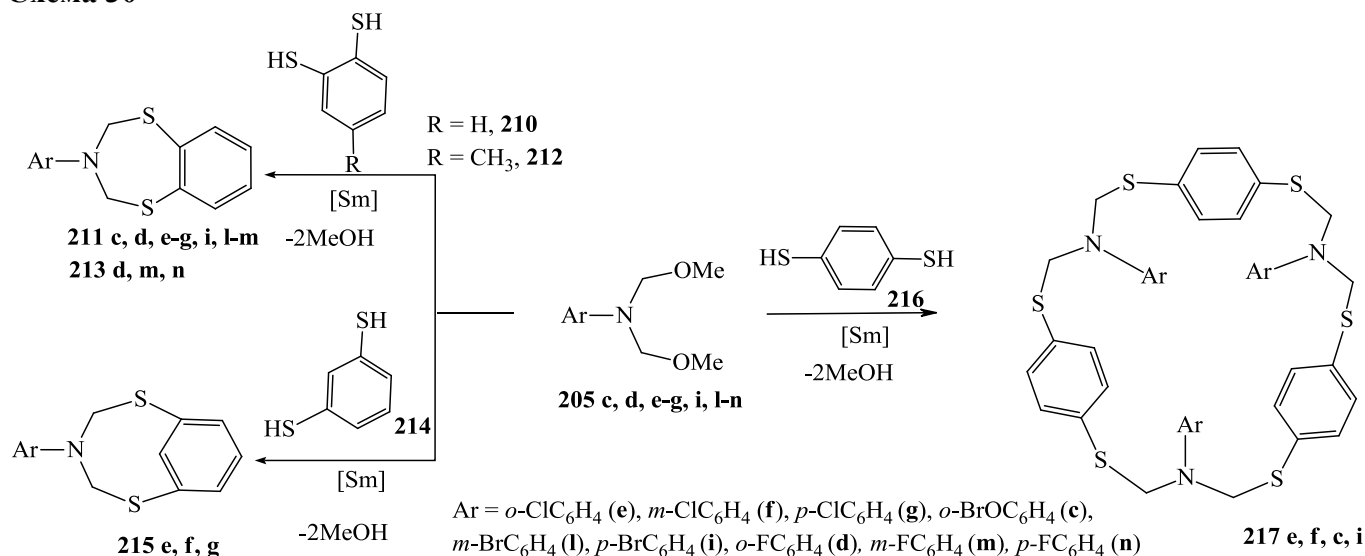
Таким образом, независимо от положения заместителя в ароматическом кольце исходных *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов циклоаминометилирование пирокатехина проходит по схеме [1+2]- или [3+3]-гетероциклизации. В опытах с резорцином и гидрохиноном реакции проходят селективно с получением исключительно соединений по типу [1+2]-гетероциклизации, что открывает перспективы применения циклоаминометилирования двухатомных фенолов под действием катализаторов на основе соединений самария для синтеза ранее труднодоступных и практически важных гетероциклических соединений различной структуры.

## 2.2. Эффективный синтез *S,N*- и *S,N,O*-содержащих макрокарбогетероциклов циклоаминометилированием бензолдителиолов с участием Sm-содержащих катализаторов

В реакцию циклоаминометилирования с помощью *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов успешно вовлечены бензолдителиолы. В отличие от реакций с двухатомными фенолами гетероциклизация проходит по типу [1+1] и [3+3]. В условиях [5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, EtOAc, 20 °С, 6 ч] циклоаминометилированием бензол-1,2-дителиола **210** с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-арил(*o,m,p*-хлорфенил-, *o,m,p*-бромфенил-, *m,p*-фторфенил)аминами **205 c,d,e,g,i,l-m** осуществлен синтез соответствующих 3-(*o,m,p*-галогенфенил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*f*][1,5,3]дитиазепинов **211 c,d,e,g,i,l-m** с выходами 72-85% (схема 30). Реакция *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов **205** с 4-метилбензол-1,2-дителиолом **212** и бензол-1,3-дителиолом **214** проходит по типу [1+1] и приводит к 3-(*o,m,n*-фторфенил)-7-метил-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*f*][1,5,3]дитиазепинам **213 d,m,n** с выходами 80-94% и 4-(*o,m,n*-галогенфенил)-2,6-дитиа-4-азабицикло[5.3.1]ундека-1(11),7,9-триенам **215 e,f,g**. Выхода последних зависят от положения заместителя в арильном кольце исходных *N,N*-

бис(метоксиметил)-*N*-ариламинол. Так, при взаимодействии бензол-1,3-дитиола **214** с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинами **205e** с заместителями в *орто*-положении наблюдается образование 4-(*о*-хлорфенил)-2,6-дитиа-4-азабицикло[5.3.1]ундека-1(11),7,9-триенов **215e** с выходом 75%, тогда как выход 4-(*м,р*-хлорфенил)-2,6-дитиа-4-азабицикло[5.3.1]ундека-1(11),7,9-триенов **2158 f,g** не превышает 47% (схема 30).

### Схема 30



Установили, что в условиях (5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, EtOAc, 20 °C, 5 ч) гетероциклизация *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинол **205 e,f,c,i** с бензол-1,4-дитиолом **215** проходит по схеме [3+3]-циклоконденсации и приводит к 4,10,16-триарил-2,6,8,12,14,18-гексатиа-4,10,16-триаза-1,7,13(1,4)-трибензоциклооктадекафанам **217 e,f,c,i** с выходами 74-87% (схема 30).

Особенностью реакции циклоаминометилирования бензолдитиолов является зависимость [n+n]-циклоконденсации от положения тиольного заместителя в ароматическом кольце исходных бензолдитиолов, направление реакции циклоаминометилирования зависит от природы дитиолов. Бис-фениленразделенные дитиолы, в отличие от метиленразделенных, ввиду их конформационной жесткости и удаленности второй тиольной группы, формируют циклофаны по типу [3+3]-циклоконденсации. С целью расширения области применения разработанного нами метода, а также селективного синтеза новых *S,N*-содержащих циклофанов мы осуществили каталитическую гетероциклизацию *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинол с 4,4'-димеркаптодифенилсульфидом **218** и димеркаптодифенилоксидом **219** (схема 31). Проведенные эксперименты позволили установить, что реакция циклоаминометилирования 4,4'-димеркаптодифенилсульфида с *N,N*-

### Схема 31

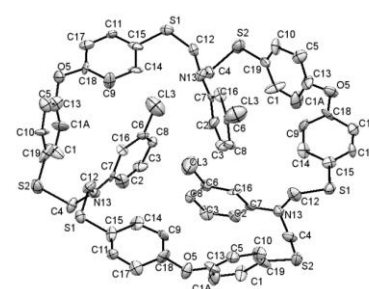
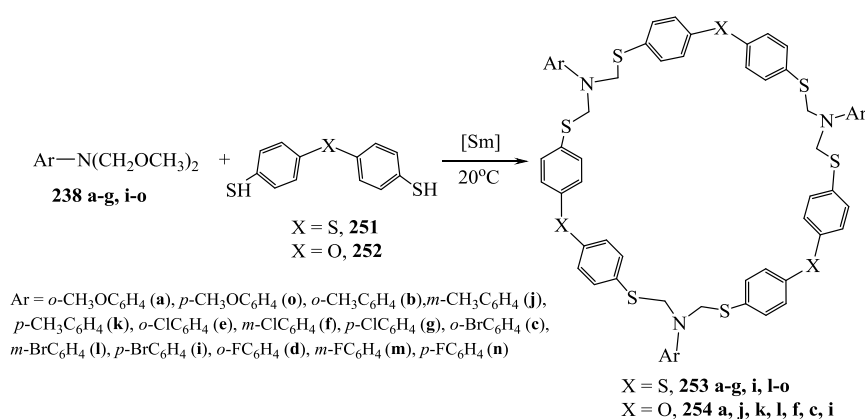


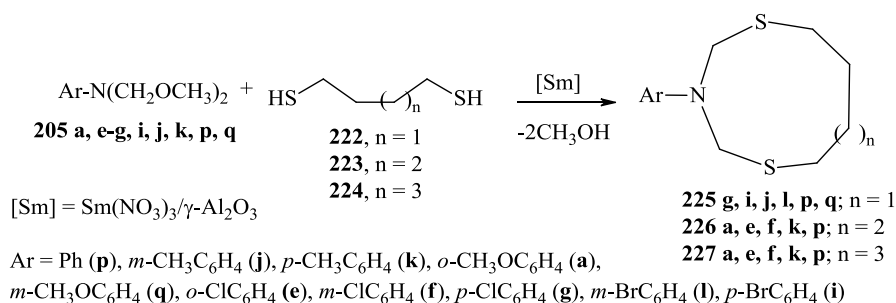
Рис. 1 – Геометрия структуры соединения **221 m** в представленный атомов тепловыми эллипсоидами колебаний ( $p=50\%$ ) по данным PCA



*бис*(метоксиметил)-*N*-ариламинами с участием  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в качестве катализатора приводит к целевым 6,14,22-триарил-2,4,8,10,12,16,18,20,24-нонатиа-6,14,22-триаза-1,3,9,11,17,19(1,4)-гексабензоциклотетра-козафанам **220 a-g, i, l-o** с выходами 65-81% (схема 31). С учетом накопленного выше опыта предложен эффективный одnoreакторный метод селективного синтеза *N*-арилзамещенных 1,15,29-триокса(тиа)-6,10,20,24,34,38-гексатиа[1.5.1.5.1.5]-парацicloфанов **221 a,j,k,e,f,c,i** с выходами 65-81% взаимодействием *N,N*-*бис*(метоксиметил)-*N*-ариламинов **205 a,j,k,e,f,c,i** с 4,4'-димеркаптодифенилоксидом **219** с участием в качестве катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (схема 31).

Разработанный нами метод каталитической гетероциклизации также применим для синтеза *N*-арилзамещенных 1,5,3-дитиазонанов, 1,5,3-дитиазеканов, 1,5,3-дитиазацicloундеканов. Синтез целевых 3-арил-1,5,3-дитиазацicloалканов **225-227** с наиболее высокими выходами и селективностью могут быть осуществлены циклоаминометилированием  $\alpha,\omega$ -дитиолов (бутан-1,4-, пентан-1,5, гексан-1,6-дитиолы) с помощью *N,N*-*бис*(метоксиметил)-*N*-ариламинов с участием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов (схема 32).

### Схема 32



В качестве катализаторов нами были выбраны  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , а также  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , закрепленный на поверхности  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  (содержание  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3$  на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  составляет 14.5%). Наряду с указанными катализаторами мы испытали соли и комплексы на основе Fe, In, Zn, Pb, Tb, Sn, La, Ho, Cu, Dy, Nd.

Установили, что при взаимодействии *N,N*-*бис*(метоксиметил)-*N*-фениламина **205p** с эквивалентным количеством бутан-1,4-дитиола **222** в условиях ( $\sim 20^\circ\text{C}$ , EtOAc, 6 ч) с использованием 5 масс. % катализатора  $\text{CuCl}_2$  образуется 3-фенил-1,5,3-дитиазонан **225p** с выходом 30%. В отсутствие катализатора реакция не проходит (таблица 10).

**Таблица 10** – Влияние природы центрального атома катализатора на выход 3-фенил-1,5,3-дитиазонана **225p**

Катализатор	Выход <b>225p</b> , %	Катализатор	Выход <b>225p</b> , %
$\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$	89	$\text{SnCl}_4$	38
$\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	84	$\text{La}(\text{NO}_3)_3$	36
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	55	$\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	34
$\text{InCl}_3$	46	$\text{CuCl}_2$	30
$\text{ZnCl}_2$	45	$\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	30
$\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	40	$\text{NdCl}_3$	30
$\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	40	-	-

При катализе реакции с помощью  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  выход макрогетероцикла **225p** удается повысить до 84%, а в опытах с гетерогенным катализатором  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  выход соединения **225p** составляет 89%. При замене катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  на другие соли и комплексы лантаноидов [ $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NdCl}_3$ ] выход 3-фенил-1,5,3-дитиазонана **225p** не превышает 55% (таблица 10). При повышении температуры от 20 до  $60^\circ\text{C}$  в присутствии катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  выход **225p** увеличивается с 84 до 90%.

В разработанных нами условиях [5 масс. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 6 ч] в реакцию циклоаминометилирования с бутан-1,4-дитиолом **222** были вовлечены *N,N*-*бис*(метоксиметил)-*N*-

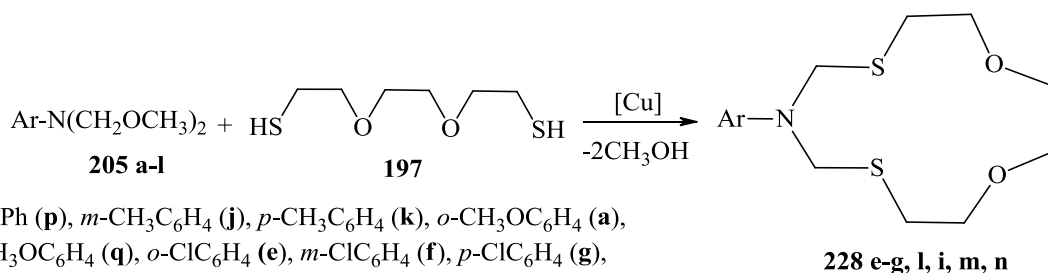
арил(*m*-метилфенил-, *m*-метоксифенил-, *p*-хлорфенил-, *m*-бромфенил- и *p*-бромфенил)амины **205 g,i,j,l,q** с получением соответствующих 3-арил-1,5,3-дитиазонанов **225 g,i,j,l,q** с выходами 84-90%. В реакцию с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинами **205** были вовлечены пентан-1,5- **223** и гексан-1,6-дитиолы **224**. В результате с участием в качестве катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  удалось синтезировать 3-арил-1,5,3-дитиазеканы **226** и 3-арил-1,5,3-дитиазациклоундеканы **227** с выходами 75-82%. Выбор растворителя в этих реакциях гетероциклизации обусловлен растворимостью как исходных реагентов **205**, так и целевых макрогетероциклов **258-260** (таблица 11).

**Таблица 11** – Влияние природы растворителя на выход гетероциклов **225 - 227**

№ п\п	Р-ль	Соед.	Выход, %	№ п\п	Р-ль	Соед.	Выход, %
1	EtOAc + CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>258o</b>	84	8	EtOAc	<b>259e</b>	78
2	EtOAc + EtOH	<b>258q</b>	90	9	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>259f</b>	81
3	EtOAc	<b>258g</b>	89	10	EtOAc	<b>260p</b>	85
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>258l</b>	88	11	EtOAc + CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>260k</b>	82
5	EtOAc	<b>259p</b>	75	12	EtOAc + EtOH	<b>260a</b>	85
6	EtOAc + CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>259k</b>	76	13	EtOAc	<b>260e</b>	90
7	EtOAc + EtOH	<b>259a</b>	82	14	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>260g</b>	86

Разработанный нами метод синтеза *N,S*-содержащих макрогетероциклов успешно применили для селективного синтеза краун-подобных макрогетеро(*O,S,N*)циклов гетероциклизацией *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов с 3,6-диокса-1,8-октандитиолом **197**. Обнаружили, что в разработанных для  $\alpha,\omega$ -алкандитиолов условиях (5 мол. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ , 20 °С, 6 ч) 3,6-диокса-1,8-октандитиол **197** не вступает в гетероциклизацию с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-фениламино **205p**, и исходные реагенты возвращаются из реакции неизменными. Не удалось вовлечь в каталитическую гетероциклизацию с 3,6-диокса-1,8-октандитиолом *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-(*m,n*-метил- и *o,m*-метоксифенил)амины. Положительные результаты были получены лишь при проведении данной реакции с участием  $\alpha,\omega$ -дитиола **197** и *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-галогенфениламинов **205 e-g,l,i,d,m,n**. Так, при циклоаминометилировании 3,6-диокса-1,8-октандитиола **230** с помощью *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-(*m*- и *n*-хлорфенил)аминов **205 f,g** в присутствии 5 мол. %  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  образуются 6-(*m*- и *n*-хлорфенил)-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридеканы **228 f,g** с выходами, не превышающими 20% (схема 33).

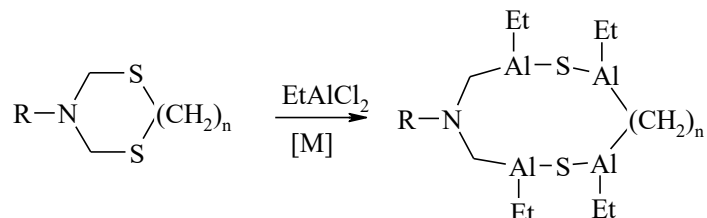
### Схема 33



Выход 6-(*m*- и *n*-хлорфенил)-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридеканов **228 f,g** удается повысить до 91% при проведении данной реакции в присутствии 5 масс. % CuCl. Выход 6-(*m*-хлорфенил)-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридекана **228f** изменяется в следующем ряду Cu-содержащих катализаторов (5 мол. %) CuCl (91%) > CuI (70%) > CuCl<sub>2</sub> (65%) > CuCl<sub>2</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (60%) > CuSO<sub>4</sub> · 6H<sub>2</sub>O (48%). При применении в качестве катализатора 5 мол. % CuCl (20 °С, 6 ч) в реакции циклоаминометилирования 3,6-диокса-1,8-октандитиола **197** с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-галогеном (*m*- и *n*-бром, *m*- и *n*-фтор)фениламинов **205 l,i,m,n** удается получить индивидуальные 6-(*m*- и *n*-галогенфенил)-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридеканы **228 l,i,m,n** с выходами 84, 88, 86 и 82%, соответственно (схема 33).

### Раздел 3. Синтез макроалюминагетеро(*N,S*)циклов с участием металла(*Ti, Zr*)ценовых катализаторов

Разработанные нами каталитические методы гетероциклизации с получением макрогетероциклов положены в основу синтеза ранее не описанных макроалюминагетероциклов. Мы предположили, что при взаимодействии  $\text{EtAlCl}_2$  с дитиазацикланами под действием катализаторов на основе солей и комплексов переходных металлов станет возможным включение атомов алюминия по связи C-S с формированием соответствующих алюминагетероциклов по схеме:



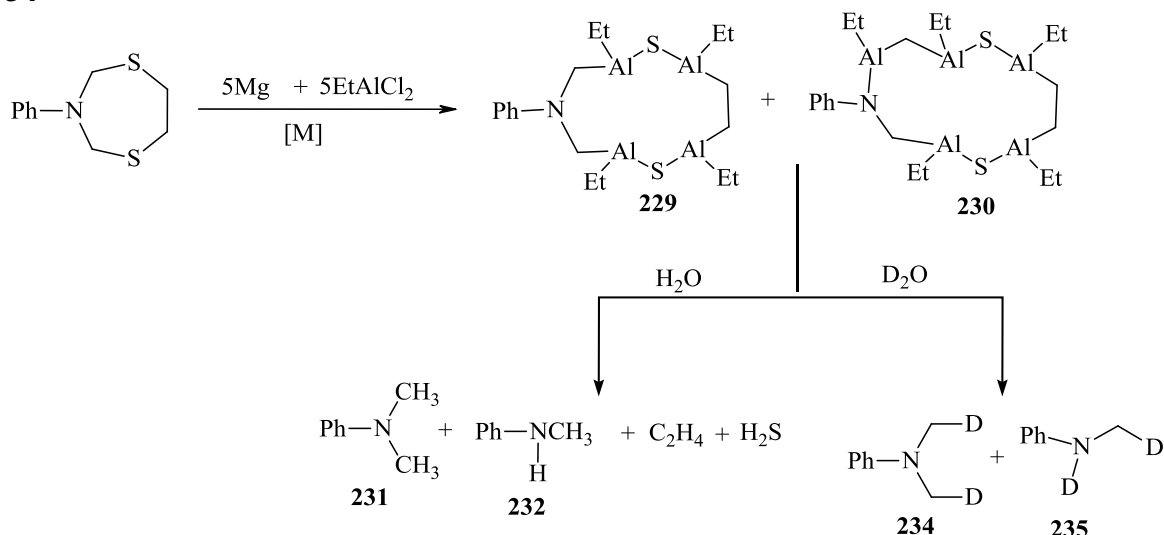
Выдвинутая нами идея синтеза алюминагетероциклов основана на известной реакции включения титанацена « $\text{Cr}_2\text{Ti}$ » по связи C-S в замещенных аллилсульфанилбензолах. Мы предположили, что при генерировании *in situ* титанацена восстановлением  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$  с помощью металлического магния в растворе *N,S*-содержащего гетероцикла станет возможным окислительное внедрение « $\text{Cr}_2\text{Ti}$ » по связи C-гетероатом исходного гетероцикла с образованием титанагетероциклов. Последние, как мы предположили, при переметаллировании с помощью  $\text{EtAlCl}_2$  могут быть превращены в соответствующие Al-содержащие гетероциклы.

Для реализации выдвинутой идеи мы на примере модельной реакции 3-фенил-1,5,3-дитиазепана с  $\text{EtAlCl}_2$  в присутствии металлического магния (порошок) изучили влияние природы катализатора ( $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$ ,  $\text{Cr}_2\text{ZrCl}_2$ ) и структуры эфирного растворителя ( $\text{Et}_2\text{O}$ , ТГФ), температуры (0-40 °С), а также соотношения исходных реагентов на выход образующихся металлгетероциклов.

Установили, что в отсутствие катализатора или металлического магния (порошок) реакция не проходит. С участием в качестве катализатора  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$  при мольном соотношении 3-фенил-1,5,3-дитиазепан :  $\text{EtAlCl}_2$  : Mg :  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$ , равном 1 : 5 : 5 : 0.05, образуется смесь алюминагетероциклов, состоящая из 2,6,8,11-тетраэтил-4-фенил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,11-тетраалюминациклоундекана **229** и 2,4,7,9,12-пентаэтил-5-фенил-1,8-дитиа-5-аза-2,4,7,9,12-пентаалюминациклододекана **230** (схема 34) в соотношении 55:54 с общим выходом 54% (таблица 12). При применении в качестве катализатора 5 мол. %  $\text{Cr}_2\text{ZrCl}_2$  общий выход алюминагетероциклов **229** и **230** не превышает 5%. Осуществление реакции с участием смешанного катализатора, а именно, 5 мол. %  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$  и 5 мол. %  $\text{Cr}_2\text{ZrCl}_2$ , выход макроалюминагетероциклов **229** и **230** составляет 78% при соотношении 94:6, соответственно. Следует заметить, что при закреплении  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$  и  $\text{Cr}_2\text{ZrCl}_2$  на  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  и применении последних в качестве катализаторов указанной выше реакции выходы **229** и **230** не превышают 5%. Содержание  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$  и  $\text{Cr}_2\text{ZrCl}_2$  в составе гетерогенного катализатора составляет соответственно 19.4 масс. % (таблица 12). Выход и соотношение алюминагетероциклов **229** и **230** определяли по продуктам гидролиза **231**, **232**.

Проведение указанной выше реакции при мольном соотношении 3-фенил-1,5,3-дитиазепан :  $\text{EtAlCl}_2$  : Mg :  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$  :  $\text{Cr}_2\text{ZrCl}_2$ , равном 1 : 5 : 5 : 0.05 : 0.05 в смеси растворителей  $\text{Et}_2\text{O}$  – ТГФ (1 : 1, объемн.) и температуре 40 °С приводит к получению смеси 2,6,8,11-тетраэтил-4-фенил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,11-тетраалюминациклоундекана **229** и 2,4,7,9,12-пентаэтил-5-фенил-1,8-дитиа-5-аза-2,4,7,9,12-пентаалюминациклододекана **230** в соотношении 94 : 6 с общим выходом 78% (таблица 13).

Схема 34



**Таблица 12** – Влияние природы катализатора и соотношения исходных реагентов на выход макроалюминагетероциклов **229** и **230**. Условия реакции: растворитель ТГФ – Et<sub>2</sub>O, температура 40 °С, 8 ч

N-фенил-1,5,3-дитиазепан : EtAlCl <sub>2</sub> :Mg:[M], ммоль	[M]	Соотношение продуктов		Общий выход <b>229+230</b> ,%
		<b>229</b>	<b>230</b>	
1 : 1 : 0 : 0	-	-	-	-
1 : 5 : 0 : 0	-	-	-	-
1 : 5 : 5 : 0	-	-	-	-
1 : 1 : 1 : 0.05	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	-	-	-
1 : 2 : 2 : 0.05	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	-	-	-
1 : 3 : 3 : 0.05	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	-	-	-
1 : 4 : 4 : 0.05	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	-	-	-
1 : 5 : 0 : 0.05	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	-	-	-
1 : 5 : 5 : 0.05	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	55	45	54
1 : 5 : 5 : 0.05	Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub>	61	39	8
1 : 5 : 5 : 0.05 : 0.05	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub> + Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub>	94	6	78
1 : 5 : 5 : 0.05 : 0.05	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub> /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> + Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub> /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	55	45	5

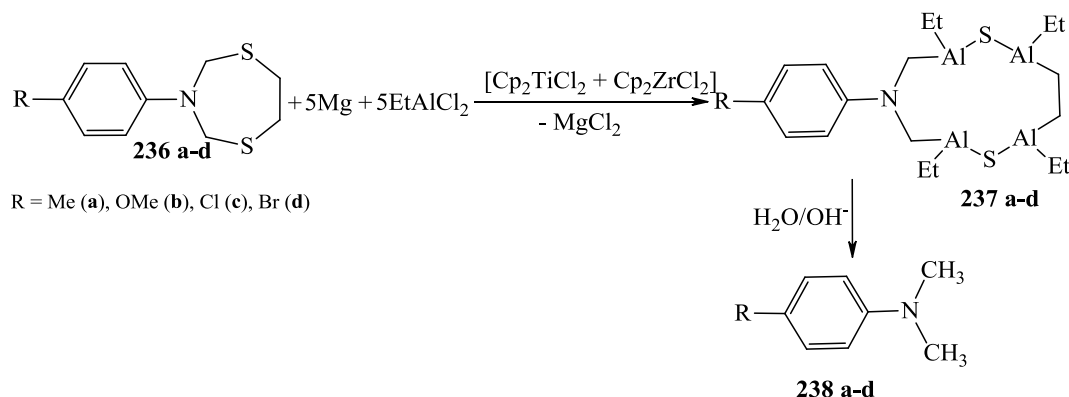
**Таблица 13** – Влияние природы эфирного растворителя и температуры на выход N-фенилалюминагетероциклов **229** и **230** (3-фенил-1,5,3-дитиазепан : EtAlCl<sub>2</sub> : Mg : Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> : Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> = 1 : 5 : 5 : 0.05 : 0.05, 8 ч)

Растворитель	Т, °С	Соотношение продуктов		Общий выход <b>229+230</b> ,%
		<b>229</b>	<b>230</b>	
ТГФ	0	46	54	50
ТГФ	20	65	35	57
ТГФ	50	71	29	68
Et <sub>2</sub> O	0	48	52	32
Et <sub>2</sub> O	20	55	45	41
Et <sub>2</sub> O	35	86	14	55
ТГФ - Et <sub>2</sub> O	0	54	46	44
ТГФ - Et <sub>2</sub> O	20	59	41	59
ТГФ - Et <sub>2</sub> O	40	94	6	78

Для выяснения возможности вовлечения в реакцию других 3-арил-1,5,3-дитиазепанов мы изучили внедрение атомов алюминия в молекулы 3-[4-метил(метокси, хлор, бром)фенил]-1,5,3-дитиазепанов **236 a-d** с помощью EtAlCl<sub>2</sub> и Mg с участием двухкомпонентного катализатора

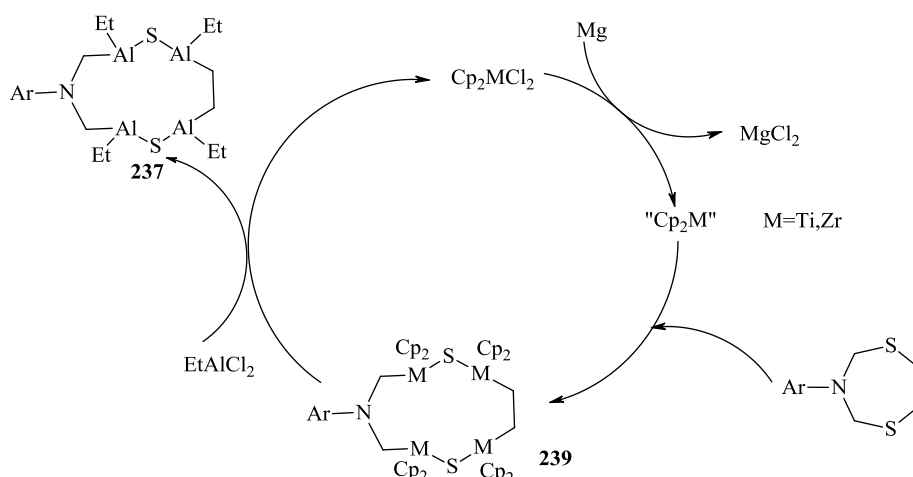
$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2 - \text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (1 : 1, мол.) в смеси растворителей  $\text{Et}_2\text{O} - \text{ТГФ}$  (1:1, объем.) при температуре  $40^\circ\text{C}$ . Нашли, что в выбранных условиях *para*-замещенные 3-арил-1,5,3-дитиазепаны реагируют с  $\text{EtAlCl}_2$ , давая соответствующие 4-арил-2,6,8,11-тетраэтил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,11-тетраалюминациклоундеканы **237 a-d** с выходами 73-88%. Выход 4-арил-2,6,8,11-тетраэтил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,11-тетраалюминациклоундеканов **237 a-d** определяли по продуктам гидролиза **238 a-d** (схема 35).

### Схема 35



Полученные экспериментальные результаты и литературные данные по каталитическому циклоалюминированию неперелечных соединений позволили предложить вероятную схему формирования целевых *S,N*-содержащих алюминогетероциклов. В соответствии с предложенной схемой на первой стадии происходит восстановление двухкомпонентного катализатора ( $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2 + \text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ ) с помощью металлического Mg до « $\text{Cp}_2\text{Ti}$ » и « $\text{Cp}_2\text{Zr}$ ». Последующее внедрение генерируемого *in situ* металлацина « $\text{Cp}_2\text{M}$ » по активной C-S связи 3-арил-1,5,3-дитиазепана дает макрогетероцикл **239**. Каталитическое переметаллирование металлгетероцикла **239** с помощью  $\text{EtAlCl}_2$  приводит к 4-арил-2,6,8,11-тетраэтил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,11-тетраалюминациклоундекану **237** с одновременной регенерацией исходных металлациндихлоридов (схема 36).

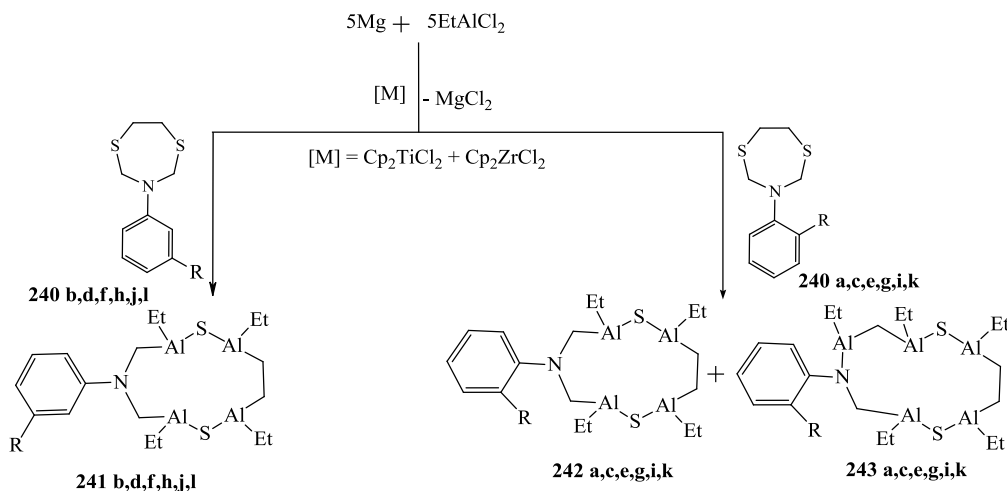
### Схема 36



Для расширения области применения открытой нами реакции, а также с целью разработки эффективного метода синтеза новых алюминогетероциклов, исследовали циклометаллирование *N*-арил-1,5,3-дитиазепанов **240** с помощью  $\text{EtAlCl}_2$  и Mg с участием двухкомпонентного катализатора  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2 - \text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (1:1, мол.) в смеси растворителей  $\text{Et}_2\text{O} - \text{ТГФ}$  (1:1, объем.) при температуре  $40^\circ\text{C}$  (схема 37). Установили, что хемоселективность изучаемой реакции зависит от структуры арильного заместителя. Так, *орто*-изомеры **240** наряду с 2-арил-2,6,8,11-тетраэтил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,11-тетраалюминациклоундеканами **242 a,c,e,g,i,k** образуют 2-арил-2,4,7,9,12-пентаэтил-1,8-дитиа-5-аза-2,4,7,9,12-пентаалюминациклододеканы **243 a,c,e,g,i,k** в соотношении и выходами, представленными в таблице 14. В разработанных условиях *мета*-замещенные 3-арил-1,5,3-

дитиазепаны реагируют с  $\text{EtAlCl}_2$ , селективно давая 2-арил-2,6,8,11-тетраэтил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,11-тетраалюминациклоундеканы **241 b,d,f,h,j,l** с выходами 73-88%. Выход алюминагетероциклов **241**, **242**, **243** определяли по продуктам гидролиза.

### Схема 37



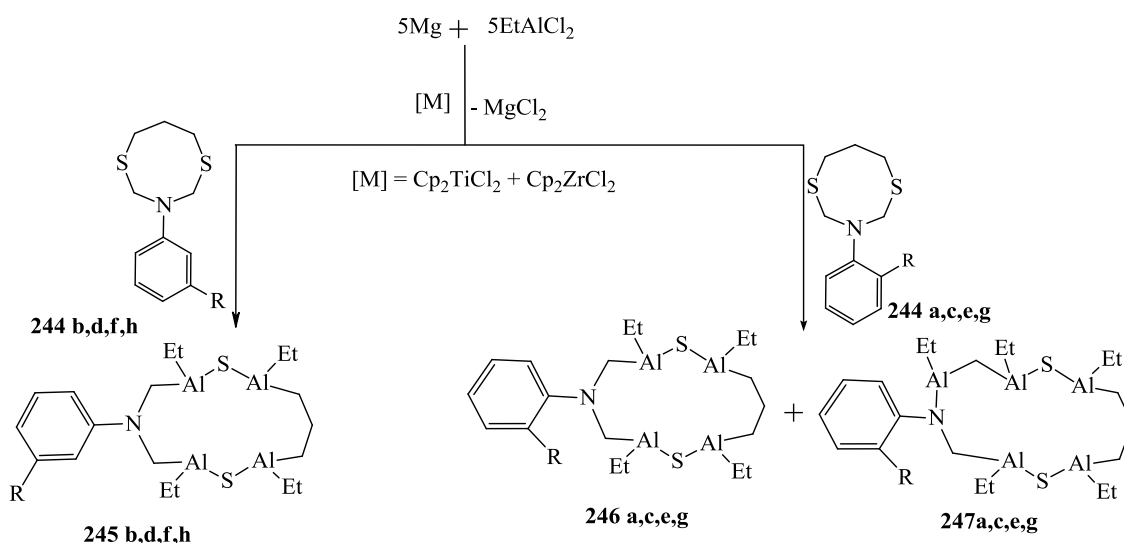
R = *o*-Me (a), *m*-Me (b), *o*-OMe (c), *m*-OMe (d), *o*-NO<sub>2</sub> (e), *m*-NO<sub>2</sub> (f), *o*-F (g), *m*-F (h), *o*-Cl (i), *m*-Cl (j), *o*-Br (k), *m*-Br (l)

**Таблица 14** – Выход и соотношение алюминагетероциклов **242** и **243**

R	Соотношение продуктов		Общий выход <b>242</b> + <b>243</b> , %
	<b>242</b>	<b>243</b>	
<i>o</i> -Me	67	33	65
<i>o</i> -OMe	58	42	59
<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	70	30	70
<i>o</i> -F	85	15	76
<i>o</i> -Cl	90	10	64
<i>o</i> -Br	69	31	80

Для выяснения возможности вовлечения в данную реакцию других синтезированных нами гетероциклов изучили взаимодействие *N*-(*o,m*-анизидин, толуидин, хлорфенил, бромфенил)-1,5,3-дитиазоканов **244** с  $\text{EtAlCl}_2$  в присутствии Mg и каталитических количеств  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  и  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (схема 38).

### Схема 38



R = *o*-Me (a), *m*-Me (b), *o*-OMe (c), *m*-OMe (d), *o*-Cl (e), *m*-Cl (f), *o*-Br (g), *m*-Br (h)

В результате, в условиях (3-арил-1,5,3-дитиазокан :  $\text{EtAlCl}_2$  : Mg :  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  :  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ , равном 1 : 5 : 5 : 0.05 : 0.05, в смеси растворителей  $\text{Et}_2\text{O}$  – ТГФ (1 : 1, объемн.) и температуре 40 °С)

селективно получены 4-фенил-2,6,8,12-тетраэтил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,12-тетраалюминациклододеканы **245 b,d,f,h** в случае *мета*-изомеров, а при вовлечении в реакцию *N*-*о*-арил-1,5,3-дитиазоканов **244 a,c,e,g** наряду с тетраалюминагетероциклами **246 a,c,e,g** получены продукты включения атомов алюминия по связи C-S и C-N – 2,4,7,9,13-пентаэтил-5-фенил-1,8-дитиа-5-аза-2,4,7,9,13-пентаалюминациклотридеканы **247 a,c,e,g** (схема 38, таблица 15).

**Таблица 15** – Выход и соотношение алюминагетероциклов **246** и **247**

R	Соотношение продуктов		Общий выход <b>246+247</b> , %
	<b>246</b>	<b>247</b>	
<i>o</i> -Me	75	25	82
<i>o</i> -OMe	68	32	79
<i>o</i> -Cl	75	25	83
<i>o</i> -Br	77	23	74

Таким образом, разработанная нами реакция селективного синтеза алюминамакрогетероциклов путем каталитического включения атомов Al по C-S связи в 3-арил-1,5,3-дитиазепанах и 3-арил-1,5,3-дитиазоканах с помощью EtAlCl<sub>2</sub> с участием двухкомпонентного катализатора на основе Cr<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> и Cr<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> может служить эффективным методом синтеза новых классов металлокарбоциклов различной структуры.

#### Раздел 4. Цитотоксическая, фунгицидная и ростостимулирующая активность циклотрипероксидов и *N,S,O*-гетероциклов

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 **14-16** и  $\alpha,\omega$ -ди(1,2,4,5,7,8-гексаокса-10-азациклоундекан-10-ил)алканов **83, 87, 92**, азапероксидов **94a, 96a, 104d, 107, 108**, *S*-содержащих пероксидных циклов **156a-c, 158-163** и 10-, 13- и 14-членных макроциклических ди- и трипероксидов **140-149** по отношению к клеточным линиям опухолевых культур Jurkat, K562, U937, HL60, нормальных Fibroblasts и условно нормальных клеточных линий Hek293 (таблица 16). Результаты исследованной цитотоксической активности синтезированных соединений приведены в таблице 16. Как видно из таблицы **16**, независимо от заместителя исходные 3,6-ди(спироциклоалкан)замещенные 1,2,4,5,7,8,10-гептаоксациклоундеканы **14-16** имеют практически одинаковую цитотоксичность для линий Jurkat, K562, U937, а значения CC<sub>50</sub> находятся в интервале 5.93-8.12  $\mu$ M, тогда как для клеток линии Hek293 IC<sub>50</sub> составляет 14.29-18.26  $\mu$ M, соответственно.

Для синтезированных димерных пероксидов  $\alpha,\omega$ -ди(1,2,4,5,7,8-гексаокса-10-азациклоундекан-10-ил)алканов **83, 87, 92** цитотоксичность возросла от 2 до 4 раз по сравнению с исходными молекулами **14-16**. Наибольшая цитотоксичность выявлена у димера **92**, построенного из двух молекул трипероксида и 1,10-декандиамина. Сильную цитотоксическую активность проявили пероксиды **104d** и **108**, в структуре которых два спирогептановых заместителя и структурные фрагменты *трет*-бутилгидразина и гидразина. Показано, что синтезированные *S*-содержащие ди- **156a-c, 158-160** и трипероксиды **161-163** проявляют цитотоксический эффект против ряда суспензионных опухолевых клеточных линий (Jurkat, K562, U937, HL60) в диапазоне 2,24-65,81  $\mu$ M и нормальных фибробластов 79,17-195,87  $\mu$ M. Синтезированные соединения имеют довольно высокий индекс селективности (SI = CC<sub>50</sub> фибробласты / CC<sub>50</sub> опухолевые 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  $\mu$ M) была характерна для трипероксидов **162, 141, 143, 148**, а также ряда дипероксидов **156a-c, 158-160**.

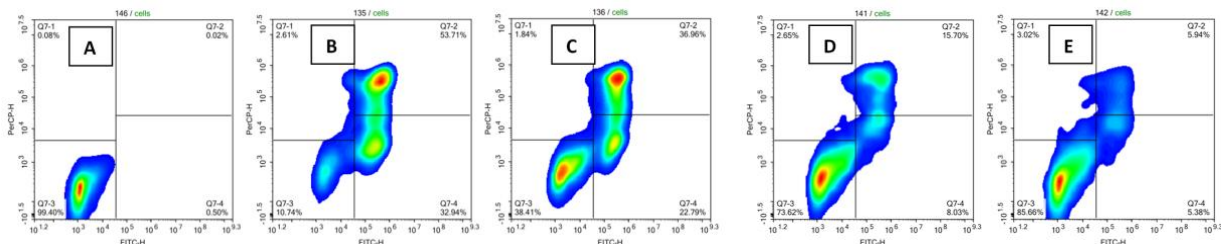
**Таблица 16** – Цитотоксическая активность *in vitro* пероксидов в отношении опухолевых культур Jurkat, K562, U937, HL60, Fibroblasts и условно нормальной клеточной линии Hek293

Соед.	Jurkat (CC <sub>50</sub> , μM)	K562 (CC <sub>50</sub> , μM)	U937 (CC <sub>50</sub> , μM)	HEK293 (CC <sub>50</sub> , μM)	HL60 (CC <sub>50</sub> , μM)	Fibroblasts (CC <sub>50</sub> , μM)
14	6.33±0.12	6.04±0.18	5.93±0.21	18.26±0.31		
83	3.24±0.24	3.44±0.17	3.02±0.13	15.27±0.29		
15	7.62±0.14	8.12±0.34	7.41±0.11	14.29±0.54		
87	3.12±0.25	3.27±0.15	2.98±0.17	12.25±0.48		
16	7.18±0.17	7.49±0.21	6.88±0.27	16.37±0.28		
92	1.56±0.16	1.74±0.11	1.41±0.13	5.42±0.37		
96a	109.53±4.12	79.24±3.29	82.24±2.73			429.59±4.67
104d	4.88±0.46	26.97±0.61	24.43±0.39			31.18±0.28
94a	145.84±3.99	80.17±1.58	83.37±2.25			327.43±3.47
107	22.56±0.37	39.82±0.41	45.13±0.53			189.49±3.57
108	4.56±0.28	5.69±0.43	6.77±0.21			49.28±1.13
188a	5.26±0.57	7.15±0.64	24.13±1.87		4.59±0.38	118.61±8.74
188b	4.91±0.43	6.83±0.59	21.17±2.11		4.14±0.34	97.88±6.81
188f	3.52±0.31	5.77±0.46	15.24±1.26		2.67±0.21	81.42±5.12
190	4.45±0.49	6.29±0.57	19.89±1.57		3.91±0.33	85.93±5.47
191	10.21±0.87	14.37±0.96	35.24±2.65		8.56±0.69	142.17±9.76
192	9.61±0.79	11.97±0.91	32.81±2.89		8.22±0.74	129.23±8.92
193	17.11±1.24	21.75±1.59	46.67±3.76		14.96±0.97	188.36±12.91
194	2.81±0.37	4.37±0.31	11.79±0.99		2.24±0.29	79.17±5.41
195	23.94±1.67	28.26±1.48	65.81±4.84		19.61±1.12	195.87±14.67
141	2.45±0.19	12.87±0.86	6.09±0.49			114.84±8.93
143	5.86±0.42	23.69±1.71	17.63±1.24			176.51±10.33
148	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 **92**, проявившее наибольшую цитотоксичность в отношении использованных клеточных линий (рисунок 2).

**Рисунок 2** – Данные проточной цитометрии после обработки соединением **92** клеточной линии Jurkat: А – контроль (без соединения), В – (3,0 μM), С – (1,5 μM), D – (0,75 μM), E – (0,375 μM)



С учетом полученных результатов по цитотоксичности синтезированных соединений мы более подробно исследовали апоптозиндуцирующую активность соединения **92** на клетках Т-клеточной лейкемии. Наиболее высокий процент раннего и позднего апоптоза при добавлении соединения **92** к культуре клеток Jurkat наблюдался при концентрации 3 μM и составил 32,94 % и

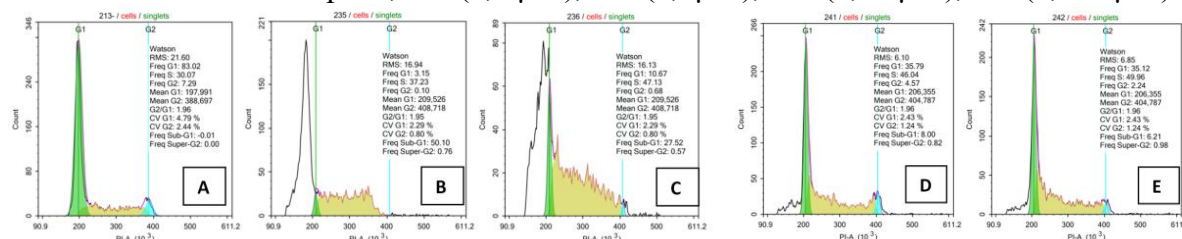


53,71 %, соответственно (рисунок 2, В). Процент некротических клеток почти не зависел от концентрации исследуемого соединения и составил приблизительно 2-3% в экспериментах с добавлением соединения **92** в концентрациях от 3  $\mu\text{M}$  до 0,375  $\mu\text{M}$ .

Показатели клеточного цикла в культуре Jurkat в образцах, обработанных соединением **92** 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 **92**. Таким образом, можно сделать вывод о высоком противоопухолевом потенциале соединения **92**, поскольку оно является эффективным апоптоз-индуцирующим агентом, а также, вероятно, вызывает чекпойнт-зависимое торможение клеточного цикла на всех его фазах (рисунок 3).

**Рисунок 3** – Фазы клеточного цикла клеток Jurkat, обработанных соединением **92**.

А – Контроль, В – (3,0  $\mu\text{M}$ ), С – (1,5  $\mu\text{M}$ ), D – (0,75  $\mu\text{M}$ ), E – (0,375  $\mu\text{M}$ )

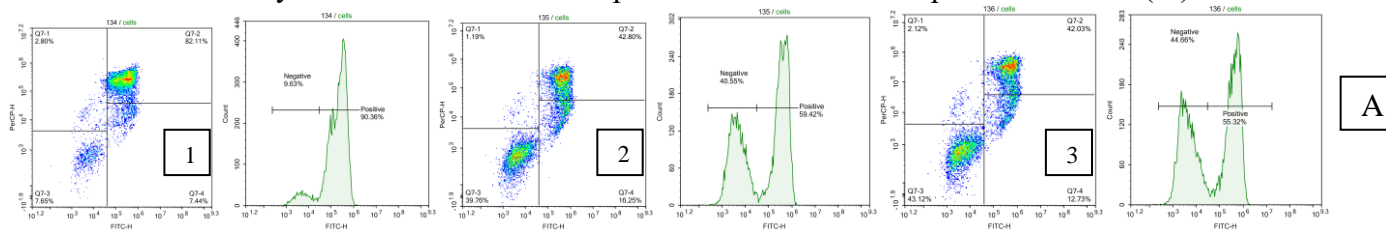


Таким образом, синтезированная димерная молекула **92** проявляет высокую цитотоксическую активность в отношении опухолевых культур Jurkat, K562, U937 и условно нормальной клеточной линии Нек293, а также является индуктором апоптоза и вызывает арест клеточного цикла, влияя на все его фазы, что открывает перспективы разработки для практической медицины эффективных противоопухолевых препаратов на основе циклических гетероатомсодержащих ди- и трипероксидов различной структуры.

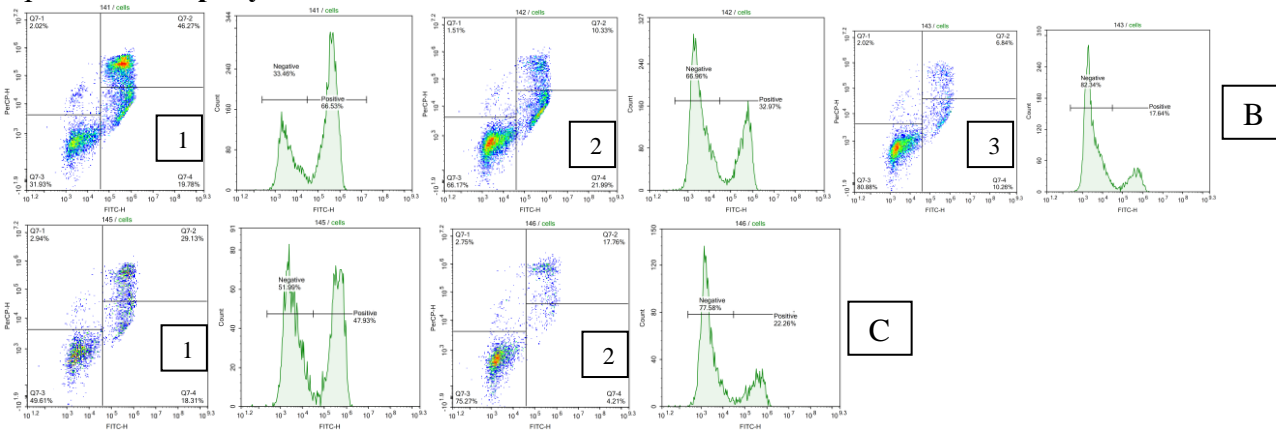
Используя данные по цитотоксичности синтезированных пероксидов **141**, **143** и **148** нами была проанализирована апоптоз-индуцирующая способность данных соединений по отношению к опухолевым клеткам линии Jurkat. Идентификация процессов раннего и позднего апоптоза была проведена с использованием рекомбинантного белка – аннексина V, обладающего высоким сродством к фосфотидилсерину, конъюгированному с флуорохромом Alexa Fluor 488.

Наиболее высокий процент клеток, находящихся в апоптозе при добавлении пероксида **141** 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 **148** и **143** (процент апоптоза составил 46 и 29%, соответственно) (рисунок 4, В1 и С1).

**Рисунок 4** – Цитофлуориметрический анализ апоптоз-индуцирующей активности в раковых клетках Jurkat под действием (А, **141**) 4  $\mu\text{M}$  (A1), 2  $\mu\text{M}$  (A2), 1  $\mu\text{M}$  (A3); (В, **148**) 10  $\mu\text{M}$  (B1), 5  $\mu\text{M}$  (B2), 2,5  $\mu\text{M}$  (B3); (С, **143**) 5  $\mu\text{M}$  (C1), 2,5  $\mu\text{M}$  (C2). Клетки окрашивали аннексином V/7AAD. Время инкубации – 24 часа. Гистограммы показывают скорость апоптоза (%)

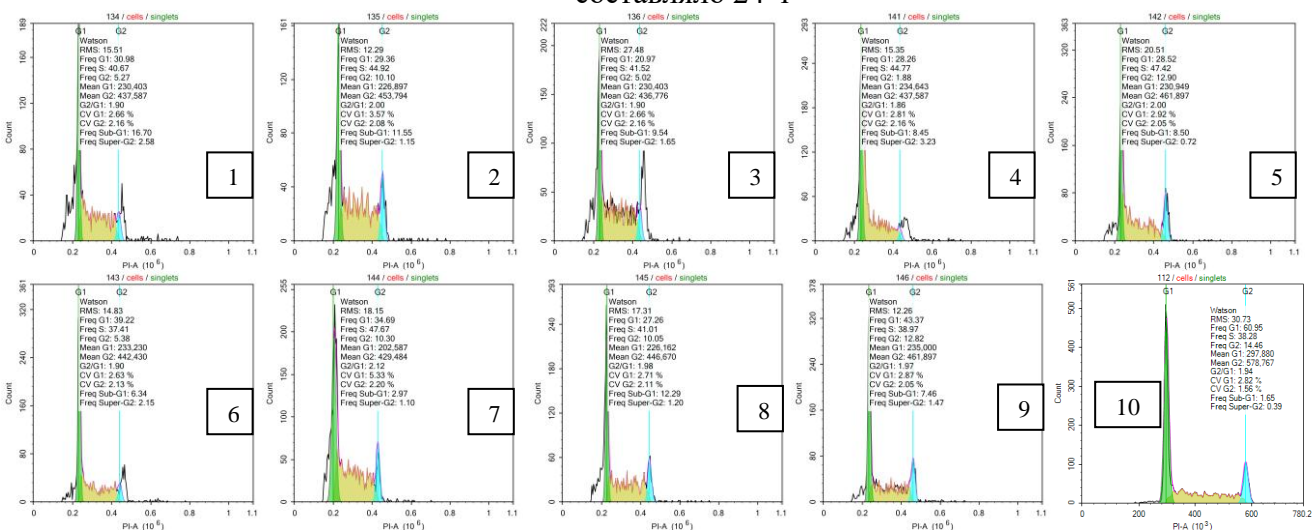


## Продолжение рисунка 4



Опухолевые клетки, неспособные останавливать клеточный цикл в сверхточных 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 сверхточных 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, **141**) 4  $\mu\text{M}$  (1), 2  $\mu\text{M}$  (2), 1  $\mu\text{M}$  (3); (4-6, **148**) 10  $\mu\text{M}$  (4), 5  $\mu\text{M}$  (5), 2,5  $\mu\text{M}$  (6); (7-9, **143**) 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



Семичленные *O,S,N*-гетероциклы обладают широким спектром биологической активности и находят применение как в медицине, так и в сельском хозяйстве для получения препаратов, обладающих анальгетической, антипиритической, седативной, противораковой и фунгицидной активностью. В этой связи совместно с БашНИИСХ УФИЦ РАН (г. Уфа) в лаборатории защиты рас-

тений была изучена биологическая активность солей *N*-арил-1,5,3-дити(окс)азепанов с медным купоросом и щавелевой кислотой к фитопатогенам яровой пшеницы.

В результате проведенных испытаний обнаружена высокая ростостимулирующая активность. Из изученных солей наибольшую активность проявляют (*N*-фенил-1,5,3-дитиазепан-3-амино)сульфат меди пентагидрат, (*N*-*o*-нитрофенил-1,5,3-диоксазепанщавелевокислый)сульфат меди пентагидрат и (*N*-*n*-нитрофенил-1,5,3-диоксазепан)сульфат меди пентагидрат. Соединения показали высокую биологическую активность по отношению к возбудителям корневых гнилей зерновых культур. Все соли дали хорошие результаты по содержанию белка, а также наблюдалось заметное увеличение содержания лектина при минимальном содержании белка.

Проведенные испытания свидетельствуют о том, что соли *N*-арил-1,5,3-дити(окс)азепанов с медным купоросом или щавелевой кислотой обладают выраженной росторегулирующей активностью с высокой биологической эффективностью к почвенным фитопатогенам яровой пшеницы.

### Раздел 5. Пероксидные гетероциклы в качестве инициаторов радикальной полимеризации и цетанповышающих добавок

Совместно с ООО НТП «Экойл» (г. Уфа) нами были проведены испытания 9,9-дифенил-6,7,11,12-тетраокса-9-силаспиро[4.7]додекана **207** в качестве инициатора радикальной полимеризации метилметакрилата и пероксидов **2b**, **1b** и **18g** в качестве цетанповышающих добавок дизельных топлив.

Исследована радикальная полимеризация метилметакрилата в массе при 60, 80 и 90 °С до глубоких степеней превращения в присутствии пероксида **175**. Обнаружено, что полимеризация протекает до 95-98%-ой конверсии мономера при изученных температурах за 50, 12 и 5 часов, соответственно. При этом гель-эффект “сглаженный”, а полученный полиметилметакрилат однородный и прозрачный. Начальная скорость полимеризации ( $W_0$ ) метилметакрилата в присутствии 9,9-дифенил-6,7,11,12-тетраокса-9-силаспиро[4.7]додекана **175** составляет  $17.3 \cdot 10^3$  моль/(л·мин). Рассчитанные порядки по инициатору составили примерно 0.5 во всем исследованном диапазоне температур, что косвенно свидетельствует в пользу радикального механизма процесса. По температурным зависимостям определена эффективная энергия активации полимеризации  $E_{\text{акт}}$ , значение которой равно  $70 \pm 5$  кДж/моль. Скорость реакции инициирования полимеризации  $W_{\text{ин}}$  в присутствии 9,9-дифенил-6,7,11,12-тетраокса-9-силаспиро[4.7]додекана **175** при 80°C составляет  $7.3 \cdot 10^9$  моль/л·сек, и отношение константы скорости реакции роста цепи  $k_p$  к константе реакции обрыва цепи  $k_o$  составляет 0.1, эффективность инициирования  $f$  близка к 1.0. Установлено, что среднемассовая и среднечисленная молекулярные массы закономерно увеличиваются с ростом конверсии. Коэффициенты полидисперсности  $M_w/M_n$  практически не меняются в ходе полимеризации и составляют 1.9-2.2, что характерно для классической радикальной полимеризации. На основании полученных данных можно заключить, что предложенный 9,9-дифенил-6,7,11,12-тетраокса-9-силаспиро[4.7]додекан **175** является эффективным инициатором радикальной полимеризации метилметакрилата.

В настоящее время во всем мире спрос увеличивается на дизельные топлива высокого качества в связи с ростом выпуска автомобилей с дизельными двигателями. Производство топлива высокого качества предполагает добавки цетаноповышающих присадок. Эффект цетанповышающих присадок заключается в экономии топлива, уменьшении нагарообразования в камере сгорания и коксоотложения на распылителях форсунок, уменьшении дымности и токсичности выхлопа. Исследование проходило путем подбора пероксидных добавок с целью корректировки показателя «цетановое число» до требуемых параметров. Для исследования были выбраны органические пероксиды: дигидропероксициклогексан **2b**, пентаоксаспиро[5.7]тридекан **1b**, 10-(4-хлорфенил)-тетраокса-азаспиро[5.7]тридекан **18g**. В качестве объекта исследования был выбран образец пря-

могонной дизельной фракции ОАО «Татнефть» НГДУ «Елховнефть» ЕНПУ с низким цетановым числом, который не удовлетворял требованиям ГОСТ Р52368. Для данной фракции были определены физико-химические и эксплуатационные показатели, входящие в ГОСТ с целью выявления несоответствия требованиям. Основной показатель – ЦЧ соответствует 45 пунктам. Эксперименты проводились при комнатной температуре на анализаторе качества нефтепродуктов SHATOX-300. Проведенные эксперименты показали эффективность применения органических пероксидов в различных концентрациях. Было подобрано оптимальное количество присадки, при добавлении которой цетановое число прямогонной дизельной фракции достигало требований ГОСТ. Наибольшую эффективность показывает присадка в количестве 1,0 % масс. дигидропероксициклогексана **2b**, 0,9 % масс. пентаоксаспиро[5.7]тридекана **1b**, 1,0 % масс. хлорфенил-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекана **18g**, которые увеличивает цетановое число прямогонной дизельной фракции до требуемого значения по ГОСТ (51 пункт), и, кроме того, проявляют стабильность при хранении в течение 4 недель.

## ВЫВОДЫ

Настоящая работа представляет собой целенаправленное исследование, посвященное разработке перспективных для практического применения однореакторных методов синтеза *N,O*-, *S,N*-, *O,P*-, *O,S*-, *O,Si*- и *N,S,Al*-содержащих макроциклических гетерокарбо- и карбометаллогетероциклов уникальной структуры с использованием катализаторов на основе лантанидных и переходных металлов.

1. В результате проведенного исследования развито новое научное направление в химии гетероциклических соединений, а именно: гетероатомсодержащие циклические ди- и трипероксиды и металлоциклы – синтез, свойства, применение. В рамках исследования по данному направлению получены следующие результаты и решены следующие задачи:

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

– Разработан эффективный метод синтеза *N*-замещенных тетраоксаспироалканов, тетраоксаканов реакцией рециклизации пентаоксаспироалканов и пентаоксаканов с первичными аминами (алкил-, арил-, гетариламины,  $\alpha,\omega$ -диамины, аминокислоты, замещенные гидразины) с участием катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Установлены общие закономерности протекания реакций, изучены возможности и ограничения разработанных методов, исследованы строение и свойства полученных соединений.

– Синтезирован обширный ряд новых азот-, серу-, фосфор-, кремнийсодержащих ди- и трипероксидов, с помощью спектральных методов и РСА надежно установлено строение впервые полученных циклопероксидов.

– Разработана эффективная методология получения гетеро(*N,O*)атомсодержащих пероксидов на основе двух- и трехкомпонентных реакций с участием лантанидных катализаторов, что позволило осуществить простые в препаративном исполнении синтезы новых ациклических и циклических азапероксидов, а также бензаннелированных циклических ди- и трипероксидов.

– Изучены трансформации впервые синтезированных *N,Si*-содержащих макроциклических пероксидов под действием кислот Льюиса и Бренстеда, восстановителей и  $\alpha,\omega$ -дитиолов, приводящие к получению лактонов, дифенилтetraоксасиладиспироалканов и различных по своей структуре 1,5,3-дитиазациклоалканов.

2. Разработаны новые методы и оригинальные подходы к синтезу *N,O*- и *S,N*-содержащих макрогетероциклов циклоаминометилированием *OH*- и *SH*-кислот *N,N*-*бис*(метоксиметил)-*N*-ариламинами с участием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов. Установлены общие закономерности протекания осуществленных реакций гетероциклизации, изучены возможности и ограничения разработанных методов, исследовано строение полученных соединений.

– Предложен метод селективного синтеза *N*-арилзамещенных циклофанов реакцией [3+3]-, [1+2]-, [1+1]-циклоконденсации двухатомных фенолов и бензолдитиолов, определены факторы, определяющие направление реакций и выходы целевых продуктов, изучено действие различных каталитических систем.

– Разработан эффективный способ конструирования 42-членных *N*-арилзамещенных пара-циклофанов в мягких условиях взаимодействием *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов с 4,4'-димеркаптодифенилоксидом (сульфидом) по схеме [3+3]-гетероциклизации с участием в качестве катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

– Впервые осуществлен селективный синтез 3-арил-1,5,3-дитиазациклоалканов и 6-арил-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-аза-циклоотридеканов циклоаминометилированием  $\alpha,\omega$ -алкандитиолов (бутан-1,4-дитиол, пентан-1,5-дитиол, гексан-1,6-дитиол, 3,6-диокса-1,8-октандитиол) с помощью *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов с участием катализаторов на основе соединений Sm и Cu.

3. Разработаны методы синтеза новых алюминагетероциклов включением атомов Al по связи C-S различных *N,S*-содержащих гетероциклов, основанные на взаимодействии *N*-арил-1,5,3-дитиазегетероциклов с  $\text{EtAlCl}_2$  в присутствии Ti- и Zr-содержащих комплексных катализаторов.

– Разработан новый метод селективного синтеза 4-арил-2,6,8,11-тетраэтил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,11-алюминациклоундеканов включением атомов Al по связи C-S в 3-арил-1,5,3-дитиазепанах с помощью  $\text{EtAlCl}_2$  в присутствии акцептора иона хлора Mg с участием двухкомпонентного катализатора на основе  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$  и  $\text{Cr}_2\text{ZrCl}_2$  в условиях ( $\text{Et}_2\text{O}$  – ТГФ 1:1, 40 °С) с выходами 73-88%.

– Найдено, что взаимодействием *N*-арил-1,5,3-дитиазоканов с  $\text{EtAlCl}_2$  в присутствии каталитических количеств смеси  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$  и  $\text{Cr}_2\text{ZrCl}_2$  (1:1) могут быть селективно получены 2,6,8,12-тетраэтил-4-арил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,12-тетраалюминациклододеканы ( $\text{Et}_2\text{O}$  – ТГФ 1:1, 40 °С) с высокими выходами 70-85%.

4. С использованием современных клеточных технологий изучены цитотоксическая активность впервые синтезированных 3,6-ди(спироциклоалкан)замещенных 1,2,4,5,7,8,10-гептаокса-циклоундеканов,  $\alpha,\omega$ -ди(1,2,4,5,7,8-гексаокса-10-аза-циклоундекан-10-ил)алканов, *N*-замещенных гексаоксадиспироалканов, макроциклических аза(диаза)трипероксидов, тетраоксатиоканов, тетраоксатиспироалканов, гексаоксатидиспироалканов и 10-, 13- и 14-членных макроциклических ди- и трипероксидов, которые проявляют высокую цитотоксическую активность в отношении опухолевых культур Jurkat, K562, U937, а также являются индукторами апоптоза и вызывают арест клеточного цикла, влияя на все его фазы.

5. Показана росторегулирующая активность с высокой биологической эффективностью к почвенным фитопатогенам яровой пшеницы солей *N*-арил-1,5,3-дители(окс)азепанов с медным купоросом или щавелевой кислотой.

6. Показано, что 9,9-дифенил-6,7,11,12-тетраокса-9-силаспиро[4.7]додекан является эффективным инициатором радикальной полимеризации метилметакрилата. Установлено, что пероксидные соединения могут использоваться в качестве присадок, которые увеличивают цетановое число прямогонной дизельной фракции до требуемого значения по ГОСТ (51 пункт).

## ПУБЛИКАЦИИ

1. Niatshina, Z.T. Efficient method for a synthesis of *N*-substituted dithiazinanes via transamination of *N*-methyl-1,3,5-dithiazinane with arylamines and hydrazines / Z.T. Niatshina, **N.N. Murzakova (Makhmudiyarova)**, I.V. Vasilieva, E.B. Rakhimova, V.R. Akhmetova, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // *Arkivoc.* – 2011. – V.8. – P. 141-148.

2. **Murzakova (Makhmudiyarova), N.N.** A new method for the synthesis of *N*-substituted 1,3,5-dithiazinanes via the catalytic recyclization of 1,3,5-trithiane with aryl(benzyl)hydrazines and aryl amines / **N.N. Murzakova (Makhmudiyarova)**, E.B. Rakhimova, I.V. Vasilieva, K.I. Prokof'yev, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // *Tetrahedron letters.* – 2011. – V. 52. – P. 4090-4092.

3. **Мурзакова (Махмудиярова), Н.Н.** Синтез *N*-арил-1,5,3-дитиазепинов и *N*-арил-1,5,3-дитиазоцианов с участием Sm- и Co-содержащих катализаторов / **Н.Н. Мурзакова (Махмудиярова)**, К.И. Прокофьев, Т.В. Тюмкина, А.Г. Ибрагимов // *Журнал органической химии.* – 2012. – Т. 48. – № 4. – С. 588-593.

4. **Махмудиярова, Н.Н.** Эффективный синтез *N*-арил(гетарил)-1,5,3-диоксазепанов с участием Sm- и Co-содержащих катализаторов / **Н.Н. Махмудиярова**, К.И. Прокофьев, Л.В. Мударисова, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // *Журнал органической химии.* – 2013. – Т. 49. – № 5. – С. 767-770.

5. **Махмудиярова, Н.Н.** Гидразины в синтезе *N*-замещенных 1,3,5-дитиазокан-3-аминов с участием Ti и Zr-содержащих катализаторов / **Н.Н. Махмудиярова**, К.И. Прокофьев, Л.В. Мударисова, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49. – № 5. – С. 674-676.
6. **Махмудиярова, Н.Н.** Синтез 3-гетарил-1,5,3-дитиазепанов и 3-гетарил-1,5,3-дитиазоканов с участием катализаторов на основе переходных металлов / **Н.Н. Махмудиярова**, К.И. Прокофьев, Л.В. Мударисова, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49. – № 5. – С. 677-681.
7. **Махмудиярова, Н.Н.** Гидразины в синтезе производных 1,5,3-дитиазепана и 1,5,3-дитиазокана с участием катализаторов на основе d- и f-элементов / **Н.Н. Махмудиярова**, Р.Ш. Рахимов, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50 – № 2. – С. 198-200.
8. **Makhmudiyarova, N.N.** Efficient catalytic method for the synthesis of N-aryl-substituted 1,5,3-dithiazamacroheterocycles / **N.N. Makhmudiyarova**, L.V. Mudarisova, E.S. Meshcheryakova, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // Tetrahedron. – 2015. – V. 71. – P. 259-265.
9. **Makhmudiyarova, N.N.** First examples of the synthesis of macroaluminahetero(N,S)cycles with the participation of metallo(Ti,Zr)cene catalysts / **N.N. Makhmudiyarova**, L.V. Mudarisova, T.V. Tyumkina, V.M. Yanybin, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // Tetrahedron Letters. – 2015. – V. 56. – P. 1112-1115.
10. **Makhmudiyarova, N.N.** Samarium(III) nitrate-catalyzed one-pot synthesis of 42-membered N,S,O-containing cyclophanes / **N.N. Makhmudiyarova**, G.M. Khatmullina, E.S. Meshcheryakova, L.M. Khalilov, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // Arkivoc. – 2016. – iii. – P. 48-57.
11. **Makhmudiyarova, N.N.** The first example of catalytic synthesis of N-aryl-substituted Tetraoxazaspiroalkanes / **N.N. Makhmudiyarova**, G.M. Khatmullina, R.Sh. Rakhimov, E.S. Meshcheryakova, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // Tetrahedron. – 2016. – V. 72. – P. 3277-3281.
12. **Махмудиярова, Н.Н.** Эффективный синтез циклофанов, включающих атомы S, N, циклоаминометилированием бензолдитиолов с участием катализаторов на основе Sm / **Н.Н. Махмудиярова**, Г.М.Киямутдинова, Е.С.Мещерякова, А.Г.Ибрагимов, У.М.Джемилев // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – № 10. – С. 1419-1426.
13. **Makhmudiyarova, N.N.** Synthesis of pentaoxaspiroalkanes and pentaoxocanes catalyzed by lanthanide compounds / **N.N. Makhmudiyarova**, G.M. Khatmullina, R.Sh. Rakhimov, A.G. Ibragimov, and U.M. Dzhemilev // Arkivoc. – 2016. – V. 16. – P. 9565BP.
14. **Махмудиярова, Н.Н.** Циклоаминометилирование двухатомных фенолов с участием катализаторов на основе d- и f-элементов. / **Н.Н. Махмудиярова**, Г.М. Киямутдинова, Ибрагимов, У.М. Джемилев // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – № 4. – С. 604.
15. **Махмудиярова, Н.Н.** Эффективный синтез N-арилзамещенных нонатиатриза-(1,4)-гексабензоциклотетракозафанов / **Н.Н. Махмудиярова**, Г.М. Киямутдинова, Л.С. Королева, А.Г. Ибрагимов // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – № 11. – С. 1649.
16. **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. 59. – P. 3161-3164.
17. Tyumkina, T.V. Synthesis, molecular structure, conformation and biological activity of Ad-substituted N-aryl-tetraoxaspiroalkanes / **N.N. Makhmudiyarova**, G.M. Kiyamutdinova, E.S Meshcheryakova., K.Sh. Bikmukhametov, M.F. Abdullin, L.M. Khalilov, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // Tetrahedron. – 2018. – V. 74. – P. 1749-1758.
18. Tulyabaev, A.R. What is responsible for conformational diversity in single-crystal tetraoxazaspiroalkanes? X-Ray, DFT, and AIM approaches / A.R. Tulyabaev, K.Sh. Bikmukhametov, E.S. Meshcheryakova, **N.N. Makhmudiyarova**, R.Sh. Rakhimov, L.M. Khalilov // Cryst.Eng.Comm. – 2018. – V. 20. – P. 3207-3217.
19. **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.
20. **Makhmudiyarova, N.N.** New synthesis of tetraoxaspirododecane-diamines and tetraoxazaspirobicycloalkanes / **N.N. Makhmudiyarova**, K.R. Shangaraev, L.U. Dzhemileva, T.V. Tyumkina, E.S. Meshcheryakova, V.A. D'yakonov, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // RSC Advances. – 2019. – V. 9. – P. 29949-29958.
21. **Махмудиярова, Н.Н.** Синтез и биологическая активность ациклических и циклических азапероксидов с участием Sm-содержащих катализаторов / **Н.Н. Махмудиярова**, Р.Ш. Рахимов, Т.В. Тюмкина, Е.С. Мещерякова, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // Журнал органической химии. – 2019. – С. 55. – № 5. – С. 713-727.
22. **Махмудиярова, Н.Н.** Новый метод синтеза N-замещенных спиросочлененных терпеновых азадипероксидов / **Н.Н. Махмудиярова**, К.Р. Шангараев, Е.С. Мещерякова, Т.В. Тюмкина, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // Химия гетероциклических соединений. – 2019. – Т. 55. – С. 1111-1119.

23. Khalilov, L.M. How the oxazole fragment influences the conformation of the tetraoxazocane ring in a cyclohexanespiro-3'-(1,2,4,5,7-tetraoxazocane): singlecrystal X-ray and theoretical study / L.M. Khalilov, E.S. Mescheryakova, K.Sh. Bikmukhametov, **N.N. Makhmudiyarova**, K.R. Shangaraev, A.R. Tulyabaev // *Acta Cryst.* – 2019. – С. 75.
24. **Makhmudiyarova, N.N.** Cyclic and Acyclic Azaperoxides / **N.N. Makhmudiyarova** and A.G. Ibragimov // *Biomed J Sci & Tech Res.* – 2019. – V. 21. – P. 15650-15667 (Обзор).
25. **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.
26. **Махмудиярова, Н.Н.** Эффективный каталитический метод синтеза адамантанзамещенных  $\alpha,\omega$ -ди(тетраоксазокан-7-ил)алканов / **Н.Н. Махмудиярова**, Л.С. Королева, Е.С. Мещерякова, А.Г. Ибрагимов // *Журнал органической химии.* – 2020. – С. 56. – № 3. – С. 360-367.
27. **Махмудиярова, Н.Н.** Гидразины в синтезе *N*-арил(алкил)-*N*-(гексаоксазadisпираалкил)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.
28. **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.
29. **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.
30. Khalilov, L.M. Twist-chair conformation of the tetra-oxepane ring remains unchanged in tetraoxaspirododecane diamines / L.M. Khalilov, E.S. Mescheryakova, K.S. Bikmukhametov, **N.N. Makhmudiyarova**, K.R. Shangaraev, A.R. Tulyabaev // *Acta Cryst.* – 2020. – V. 76. – P. 276-286.
31. **Makhmudiyarova, N.N.** Catalytic synthesis of benzannulated 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.
32. **Махмудиярова, Н.Н.** Синтез *N*-замещенных тетра(гекса)-оксазаспираалканов 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.* – 2021. – Т. 57. – № 1. – С. 83-91.
33. **Makhmudiyarova, N.N.** Catalyzed ring transformation of cyclic *N*-aryl-azadiperoxides with participation of  $\alpha,\omega$ -dithiols / **N.N. Makhmudiyarova**, K.R. Shangaraev, I.R. Ishmukhametova, A.G. Ibragimov, and U.M. Dzhemilev // *RSC Advances.* – 2021. – V. 11. – P. 4235 – 4236.
34. Патент РФ №2478624. Джемилев У.М., **Мурзакова (Махмудиярова) Н.Н.**, Прокофьев К.И., Ахметова В.Р., Ибрагимов А.Г., Коржова Л.Ф. Способ получения 3-(*o*-,*m*-,*p*-нитрофенил)-1,5,3-дитиазепанов. Опубликовано 10.04.2013. Бюл. № 10.
35. Патент РФ №2467003. Джемилев У.М., **Мурзакова (Махмудиярова) Н.Н.**, Прокофьев К.И., Ахметова В.Р., Ибрагимов А.Г., Коржова Л.Ф. Способ получения 3(*m*-,*p*-метилфенил)-тетрагидро-2Н,6Н-1,5,3-дитиазоцинов. Опубликовано 20.11.2012. Бюл. № 32.
36. Патент РФ № 2490262. Джемилев У.М., **Мурзакова (Махмудиярова) Н.Н.**, Прокофьев К.И., Ахметова В.Р., Ибрагимов А.Г., Коржова Л.Ф. Способ получения 3(*o*-,*m*-,*p*-нитрофенил)-тетрагидро-2Н-1,5,3-диоксазепинов. Опубликовано 20.08.2013. Бюл. № 23.
37. Патент РФ № 2466998. Джемилев У.М., **Мурзакова (Махмудиярова) Н.Н.**, Прокофьев К.И., Ахметова В.Р., Ибрагимов А.Г., Коржова Л.Ф. Способ получения 3-(*o*-,*m*-,*p*-метоксифенил)-1,5,3-дитиазепанов. Опубликовано 20.11.2012. Бюл. № 32.
38. Патент РФ № 2490263. Джемилев У.М., **Мурзакова (Махмудиярова) Н.Н.**, Прокофьев К.И., Ахметова В.Р., Ибрагимов А.Г., Коржова Л.Ф. Способ получения 3-(*m*-,*p*-метилфенил)-тетрагидро-2Н-1,5,3-диоксазепинов. Опубликовано 20.08.2013. Бюл. № 23.
39. Патент РФ № 2466996. Джемилев У.М., **Мурзакова (Махмудиярова) Н.Н.**, Прокофьев К.И., Ибрагимов А.Г., Коржова Л.Ф. Способ получения *N*-арил-1,5,3-дитиазепанов. Опубликовано 20.11.2012. Бюл. № 32.
40. Патент РФ № 2466997. Джемилев У.М., **Мурзакова (Махмудиярова) Н.Н.**, Прокофьев К.И., Ибрагимов А.Г., Коржова Л.Ф. Способ получения 3-арил-1,5,3-дитиазепанов. Опубликовано 20.11.2012. Бюл. № 32.
41. Патент РФ № 2467000. Джемилев У.М., **Мурзакова (Махмудиярова) Н.Н.**, Прокофьев К.И., Ибрагимов А.Г., Коржова Л.Ф. Способ получения 3-арил-тетрагидро-2Н,6Н-1,5,3-дитиазоцинов. Опубликовано 20.11.2012. Бюл. № 32.

42. Патент РФ № 2467002. Джемилев У.М., **Мурзакова (Махмудиярова) Н.Н.**, Прокофьев К.И., Ибрагимов А.Г., Ахметова В.Р., Коржова Л.Ф. Способ получения 3-(о-,м-,п-нитрофенил)-тетрагидро-2Н,6Н-1,5,3-дителиазоцинов. Опубликовано 20.11.2012. Бюл. № 32.
43. Патент РФ № 2467001. Джемилев У.М., **Мурзакова (Махмудиярова) Н.Н.**, Прокофьев К.И., Ибрагимов А.Г., Ахметова В.Р., Коржова Л.Ф. Способ получения 3-(о-,м-,п-метоксифенил)-тетрагидро-2Н,6Н-1,5,3-дителиазоцинов. Опубликовано 20.11.2012. Бюл. № 32.
44. Патент РФ № 2529502. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Прокофьев К.И., Мударисова Л.В. Способ получения 3-гетарил-1,5,3-дителиазепианов. Опубликовано 05.08.2014. Бюл. № 13.
45. Патент РФ № 2529507. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Прокофьев К.И., Мударисова Л.В. Способ получения 3-арил-1,5,3-диоксазепанов. Опубликовано 05.08.2014. Бюл. № 27.
46. Патент РФ № 2536408. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Прокофьев К.И., Мударисова Л.В. Способ получения 3-арил-1,5,3-дителиазоканов. Опубликовано 23.10.2014. Бюл. № 35.
47. Патент РФ № 2529507. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Прокофьев К.И., Мударисова Л.В. Способ получения 3-арил-1,5,3-диоксазепанов. Опубликовано 05.08.2014. Бюл. № 27.
48. Патент РФ № 2536149. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Прокофьев К.И., Мударисова Л.В. Способ получения 3-арил-1,5,3-дителиазепанов. Опубликовано 22.10.2014. Бюл. № 35.
49. Патент РФ № 2536132. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Прокофьев К.И., Мударисова Л.В. Способ получения 3-арил-1,5,3-дителиазепанов. Опубликовано 22.10.2014. Бюл. № 35.
50. Патент РФ № 2538600. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Прокофьев К.И., Мударисова Л.В. Способ получения 3-арил-1,5,3-дителиазоканов. Опубликовано 21.11.2014. Бюл. № 18.
51. Патент РФ № 2529502. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Прокофьев К.И., Мударисова Л.В. Способ получения 3-гетарил-1,5,3-дителиазепианов. Опубликовано 05.08.2014. Бюл. № 13.
52. Патент РФ № 2536261. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Прокофьев К.И., Мударисова Л.В. Способ получения 3-гетарил-1,5,3-дителиазоцианов. Опубликовано 23.10.2014. Бюл. № 12.
53. Патент РФ № 2532923. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Прокофьев К.И., Мударисова Л.В. Способ получения 3-пиридинил-1,5,3-дителиазепианов. Опубликовано 16.09.2014. Бюл. № 32.
54. Патент РФ № 2536231. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Прокофьев К.И., Мударисова Л.В. Способ получения 3-пиридинил-1,5,3-дителиазоцианов. Опубликовано 23.10.2014. Бюл. № 35.
55. Патент РФ № 2561498. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Хатмуллина Г.М., Мещерякова Е.С. Способ получения 4,18,32-трис(о,м,п-галогенфенил)-11,25,39-триокса-2,6,16,20,30,34-гексатиа-4,18,32-триазагептацикло[38.2.2.2<sup>7,10</sup>.2<sup>12,15</sup>.2<sup>21</sup>.2<sup>24</sup>.2<sup>26,29</sup>.2<sup>35,38</sup>]тетрапентакон-та-1(43),7(54),8,10(53),12(52),13,15(51),21(50),22,24(49),26(48),27,29(47),35(46),36,38(45),40,441-оксадекаенов. Опубликовано 03.08.2015. Бюл. № 24.
56. Патент РФ № 2561735. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Хатмуллина Г.М., Тюмкина Т.В. Способ получения 4,18,32-трис-арил-11,25,39-триокса-2,6,16,20,30,34-гексатиа-4,18,32-триазагептацикло[38.2.2.2<sup>7,10</sup>.2<sup>12,15</sup>.2<sup>21,24</sup>.2<sup>26,29</sup>.2<sup>35,38</sup>]тетрапентакон-та-1(43),7(54),8,10(53),12(52),13,15(51),21(50),22,24(49),26(48),27,29(47),35(46),36,38(45),40,41-октадекаенов. Опубликовано 05.08.2015. Бюл. № 25.
57. Патент РФ № 2565786. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Мударисова Л.В., Хатмуллина Г.М. Способ получения 6-(м,п-галогенфенил)-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азапентадеканов. Опубликовано 23.09.2015. Бюл. № 29.
58. Патент РФ № 2559361. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Веклов В.А. Способ получения N-арил-1,5,3-дителиазонанов. Опубликовано 14.07.2015. Бюл. № 22.
59. Патент РФ № 2570206. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Талипова Р.Р., Ишмухаметова И.Р. Способ получения N-арил-1,5,3-дителиазеканов. Опубликовано 10.11.2015. Бюл. № 34.
60. Патент РФ № 25700207. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Талипова Р.Р., Абдуллин М.Ф. Способ получения N-арил-1,5,3-дителиазапентадеканов. Опубликовано 10.11.2015. Бюл. № 34.
61. Патент РФ № 2584686. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Мударисова Л.В., Тюмкина Т.В. Способ совместного получения 2,6,8,11-тетраэтил-4-фенил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,11-тетраалюминациклоундекана и 2,4,7,9,12-пентаэтил-5-фенил-1,8-дитиа-5-аза-2,4,7,9,12-пентаалюминациклододекана. Опубликовано 26.04.2016. Бюл. № 14.
62. Патент РФ № 2584950. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Рахимов Р.Ш. Способ получения 10-арил-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридеканов. Опубликовано 27.04.2016. Бюл. № 14.
63. Патент РФ № 2594560. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Мударисова Л.В., Тюмкина Т.В. Способ получения 2,6,8,11-тетраэтил-4-арил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,11-тетраалюминациклоундеканов. Опубликовано 26.07.2016. Бюл. № 16.
64. Патент РФ № 2601315. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Рахимов Р.Ш., Якупова Л.Р. Способ получения пентаоксаспироалканов. Опубликовано 10.10.2016. Бюл. № 31.



65. Патент РФ № 2605445. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Рахимов Р.Ш. Способ получения 10-галогенфенил-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридеканов. Опубликовано 29.11.2016. Бюл. № 16.
66. Патент РФ № 2605430. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Хатмуллина Г.М., Тюмкина Т.В., Абдуллин М.Ф. Способ получения 6-галогенфенил-2,4,8-тритиа-6-аза-1,3(1,4)-добензоциклооктафанов. Опубликовано 28.11.2016. Бюл. № 35.
67. Патент РФ № 2605429. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Хатмуллина Г.М., Тюмкина Т.В., Абдуллин М.Ф. Способ получения 6-арил-2,4,8-тритиа-6-аза-1,3(1,4)-добензоциклооктафанов. Опубликовано 28.11.2016. Бюл. № 35.
68. Патент РФ № 2609026. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Рахимов Р.Ш., Якупова Л.Р. Способ получения 1,1-бис[N-пероксиметил]N-ариламино]циклоалканов. Опубликовано 30.01.2017. Бюл. № 4.
69. Патент РФ № 2626006. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Хатмуллина Г.М. Способ получения 4-(о,м,п-галогенфенил)-2,6-дитиа-4-азабицикло[5.3.1]ундека-1(11),7,9-триенов. Опубликовано 21.07.2017. Бюл. № 21.
70. Патент РФ № 2632661. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Хатмуллина Г.М. Способ получения 3-(о,м,п-галогенфенил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[f][1,5,3]дитиазепинов. Опубликовано 09.10.2017. Бюл. № 28.
71. Патент РФ № 2632664. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Хатмуллина Г.М. Способ получения 3-(о,м,п-фторфенил)-7-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[f][1,5,3]дитиазепинов. Опубликовано 09.10.2017. Бюл. № 28.
72. Патент РФ № 2640202. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Хатмуллина Г.М. Способ получения 3,8-диарил-2,3,4,7,8,9-гексагидробензо[1,3]оксазино[5,6-h][1,3]бензоксазинов. Опубликовано 27.12.2017. Бюл. № 36.
73. Патент РФ № 2632665. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Хатмуллина Г.М. Способ получения 10,14-бис-(3-хлорфенил)-12-галогенфенил-7,8,16,17-тетраокса-10,12,14-триазаспиро[5.11]гептадеканов. Опубликовано 09.10.2017. Бюл. № 28.
74. Патент РФ № 2632666. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Хатмуллина Г.М. Способ получения 7,16,25-триарил-7,8,16,17,25,26-гексагидро-6Н,15Н,24Н-трибензо[f,m,t][1,5,8,12,15,19]гексаокса[3,10,17]триазациклохениказинов. Опубликовано 09.10.2017. Бюл. № 28.
75. Патент РФ № 2632667. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Хатмуллина Г.М. Способ получения 10,14-бис-(о,м,п-галогенфенил)-7,8,12,16,17-пентаокса-10,14-диазаспиро[5.11]гептадеканов. Опубликовано 09.10.2017. Бюл. № 28.
76. Патент РФ № 2664649. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Хатмуллина Г.М. Способ получения 11-арил-8,9,13,14-тетраокса-11-азаспиро[6.7]тетрадеканов. Опубликовано 21.08.2018. Бюл. № 24.
77. Патент РФ № 2664647. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Киямутдинова Г.М. Способ получения 3,3-диалкил-7-арил-1,2,4,5,7-тетраоксазозоканов. Опубликовано 21.08.2018. Бюл. № 24.
78. Патент РФ № 2726405. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Шангараев К.Р. Способ получения (1S,4R)-1-изопропил-4-метил-10-арил-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридеканов. Опубликовано 14.07.2020. Бюл. № 20.
79. Патент РФ № 2726798. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Шангараев К.Р. Способ получения тетраоксатиоспироалканов. Опубликовано 15.07.2020. Бюл. № 20.
80. Патент РФ № 2727139. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Королева Л.С. Способ получения  $\alpha,\omega$ -ди-(спиро[адамantan-2,3'-[1,2,4,5,7]тетраоксазозокан]-7'-ил)алканов. Опубликовано 21.07.2020. Бюл. № 21.
81. Патент РФ № 2726126. 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. Опубликовано 09.07.2020. Бюл. № 9.
82. Патент РФ № 2726617. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., **Махмудиярова Н.Н.**, Шангараев К.Р. Способ получения 3,3-дизамещенных 1,2,4,5,7-тетраоксатиооканов. Опубликовано 15.07.2020. Бюл. № 20.
83. **Мурзакова (Махмудиярова), Н.Н.** Трехкомпонентная гетероциклизация гидразинов и аминов с альдегидами и 1,2-этанди(ти)олом / **Н.Н. Мурзакова (Махмудиярова)**, К.И. Прокофьев, А.Г. Ибрагимов, В.Р. Ахметова // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического возобновляемого сырья»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2011. – С. 179-183.

84. **Murzakova (Makhmudiyarova), N.N.** Efficient method for the synthesis of *N*-substituted dithiazinanes by transamination of *N*-methyl-1,3,5-dithiazinane with aryl hydrazine / **N.N. Murzakova (Makhmudiyarova), K.I. Prokofyev, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev** // Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования»: сб. тезисов докладов. Москва, 2011. – С. 219.
85. **Murzakova (Makhmudiyarova), N.N.** New approaches to selective synthesis of *N*-aryl-1,5,3-dithiazepinanes, dioxazepinanes and dithiazocinanes / **N.N. Murzakova (Makhmudiyarova), K.I. Prokofyev, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev** // «XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии»: сб. тезисов докладов. Волгоград, 2011. – Т. 1. – С. 314.
86. Прокофьев, К.И. Новые методы синтеза *N*-замещенных 1,5,3-диоксазепанов с участием Sm- и Co-содержащих катализаторов / К.И. Прокофьев, **Н.Н. Махмудиярова**, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // Всероссийская конференция «Органический синтез: химия и технология»: сб. тезисов докладов. Екатеринбург, 2012. – С. 89.
87. **Махмудиярова, Н.Н.** Синтез алюминагетеро(N,S)циклов с участием комплексов Ti и Zr / **Н.Н. Махмудиярова**, Л.В. Мударисова, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // II научно-техническая конференция магистрантов, аспирантов и молодых ученых «Химия в федеральных университетах»: сб. тезисов докладов. Екатеринбург, 2014. – С. 134-136.
88. Хатмуллина (Киямутдинова), Г.М. Синтез 3-арил-1,5,3-дитиазононанов, 3-арил-1,5,3-дитиазеканов и 3-арил-1,5,3-дитиазациклоундеканов с участием Sm-содержащих катализаторов / Г.М. Хатмуллина (Киямутдинова), Р.Ш. Рахимов, И.Р. Ишмухаметова, **Н.Н. Махмудиярова**. XI республиканская конференция молодых ученых «Научное и экологическое обеспечение современных технологий»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2014. – С. 50 (устный).
89. Ismagilov, R.A. Catalytic method for the synthesis of *N*-aryl-1,5,3-dithiazamacroheterocycles / R.A. Ismagilov, G.M. Khatmullina, L.V. Mudarisova, **N.N. Makhmudiyarova**, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015»: сб. тезисов докладов. Moscow, 2015. – P. 303 (постер).
90. Нафикова, З.В. Синтез 42-членных N,S,O-содержащих циклофанов с участием Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O в качестве катализатора / З.В. Нафикова, Г.М. Хатмуллина, И.Р. Ишмухаметова, **Н.Н. Махмудиярова** // I Всероссийская конференция молодых ученых «Научное и экологическое обеспечение современных технологий»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2015. – С. 106 (устный).
91. **Махмудиярова, Н.Н.** Каталитический метод синтеза 6-арил-2,4,8-триаза-6-аза-1,3(1,4)-добензоциклооктафанов / **Н.Н. Махмудиярова**, Г.М. Киямутдинова, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // I Всероссийская школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования». Москва, 2016. – С. 150.
92. **Махмудиярова, Н.Н.** Синтез пентаоксаканов и пентаоксаспироалканов с участием лантанидных катализаторов / **Н.Н. Махмудиярова**, Г.М. Киямутдинова, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // Проблемы теоретической и экспериментальной химии. Сборник тезисов XXVI Российской молодежной научной конференции, посвященной 120-летию со дня рождения академика Н.Н. Семенова. Екатеринбург, 2016. – С. 475.
93. Kiyamutdinova, G.M. The first example of catalytic synthesis of *N*-aryl-substituted tetraoxaspiroalkanes / G.M. Kiyamutdinova, **N.N. Makhmudiyarova**, A.G. Ibragimov, U.M. Dzhemilev // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: сб. тезисов докладов. Екатеринбург, 2016. – С. 218.
94. Киямутдинова, Г.М. Эффективный метод синтеза *N*-арилзамещенных тетраоксаспироалканов / 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, 2016. – С. 32.
95. Киямутдинова, Г.М. Селективный метод синтеза адамантилтетраоксазаконов / Г.М. Киямутдинова, Д.Ф. Зиннуров, **Н.Н. Махмудиярова**, А.Г. Ибрагимов, У.М. Джемилев // VII Молодежная конференция ИОХ РАН: сб. тезисов докладов. Москва, 2017. – С. 103.
96. Ишмухаметова, И.Р. Первый пример синтеза *N*-арил-гексаоксазаспироалканов 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, 2018. – С. 140-141.
97. **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, 2018. – С. 173-174.
98. Ишмухаметова, И.Р. Эффективный каталитический метод синтеза α,ω-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, 2018. – С. 28-29.

99. **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, 2019. – С. 231-234.

100. **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, 2019. – С. 35.

101. **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, 2019. – С. 36.

102. **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, 2019. – С. 41.

103. **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, 2019. – С. 59.

104. 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, 2020. – С. 391.

105. Каталитический синтез бензаннелированных макроциклических трипероксидов / И.Р. Ишмухаметова, **Н.Н. Махмудиярова**, К.Р. Шангараев, А.А. Зарипов, А.Г. Ибрагимов // Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых: Материалы II Всероссийской молодежной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Уфа, 2021. – С. 26-28.