

ФИО соискателя: Ярёменко Иван Андреевич

Название диссертации: Циклические пероксиды: решение проблемы селективного пероксидирования ди- и трикетонов

Шифр специальности – 1.4.3 – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета: 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

17 декабря 2025 года

Дата приема к защите

24 декабря 2025 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

29 декабря 2025 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

на правах рукописи



Ярёменко Иван Андреевич

**ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПЕРОКСИДЫ:
РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ СЕЛЕКТИВНОГО ПЕРОКСИДИРОВАНИЯ
ДИ- И ТРИКЕТОНОВ**

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Лаборатории исследования гомолитических реакций №13
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ**Терентьев Александр Олегович**

академик РАН, доктор химических наук, заведующий
Лабораторией исследования гомолитических реакций №13
ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ**Бермешев Максим Владимирович**

член-корреспондент РАН, доктор химических наук, заместитель
директора по научной работе Института синтетических
полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН

Федоров Алексей Юрьевич

член-корреспондент РАН, профессор, доктор химических наук,
заведующий кафедрой органической химии Химического
факультета Национального исследовательского
Нижегородского государственного университета им. Н.И.
Лобачевского

Васильев Александр Викторович

доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой
химии, директор Института химической переработки биомассы
дерева и техносферной безопасности Федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный
лесотехнический университет им. С.М. Кирова»

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт элементоорганических соединений им. А.Н.
Несмеянова РАН» (ИНЭОС РАН)

Защита диссертации состоится «08» апреля 2026 г. в 11⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>. Автореферат размещен на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 24.1.092.01 ИОХ РАН
доктор химических наук

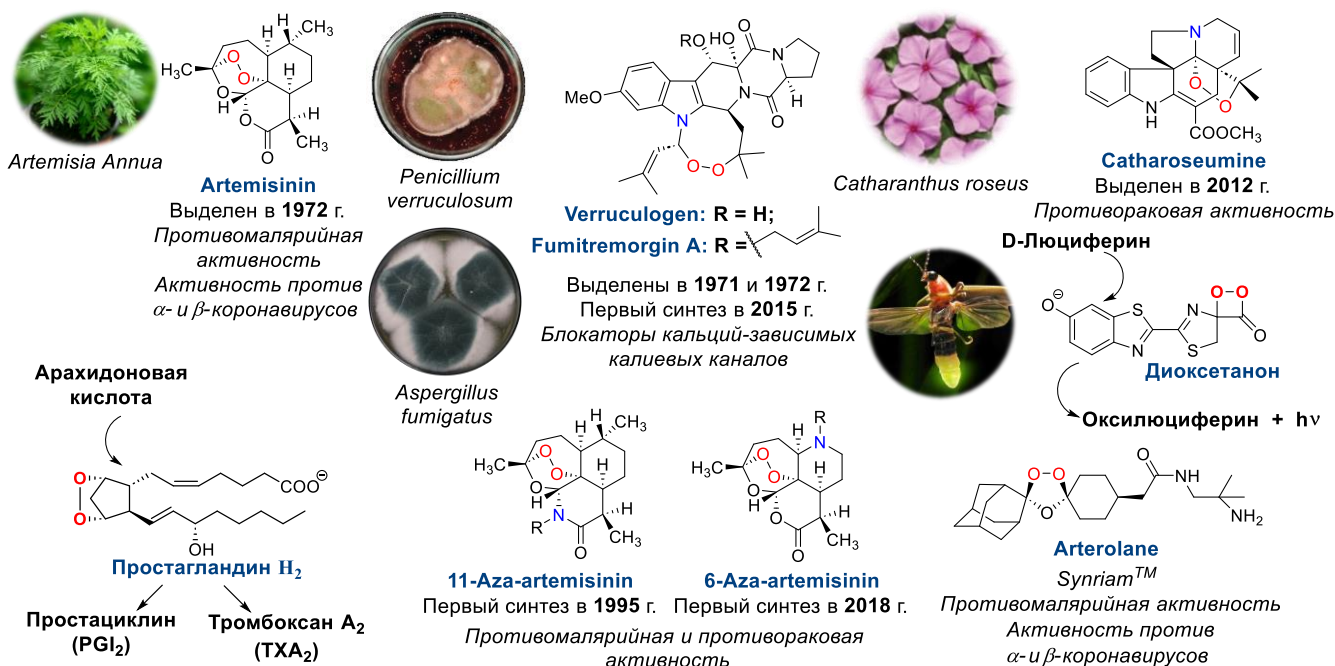
Г.А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Химия органических пероксидов имеет более чем вековую историю. Органические пероксиды представляют собой важный класс соединений, которые используются как эффективные окислители и источники свободных радикалов. Благодаря этим свойствам они находят широкое применение в процессах радикальной полимеризации, а также являются важными реагентами для процессов лабораторного и промышленного синтеза. Органические пероксиды различного строения применяются в полимерной промышленности в качестве инициаторов и сшивающих агентов для полимеризации этилена, стирола, бутадиена, хлорвинила и акрилатов. Вместе с тем, на протяжении многих десятилетий органические пероксиды рассматривались как потенциально неустойчивые и склонные к взрыву соединения.

Значительный вклад в развитие химии пероксидов внесло открытие стабильных природных циклических пероксидов, обладающих биологической активностью. Ярким примером является природный пероксид артемизинин, на основе которого созданы эффективные противомалярийные препараты. Открытие артемизинина, за которое китайский ученый Ту Юю была удостоена Нобелевской премии в 2015 году, стало ключевым событием в развитии химии пероксидов. Выдающаяся стабильность и противомалярийная активность артемизинина, а также высокая стоимость его получения стимулировали поиск новых активных аналогов - как полусинтетических, так и полностью синтетических циклических пероксидов (Рисунок 1).

Рисунок 1. Важные циклические пероксиды.



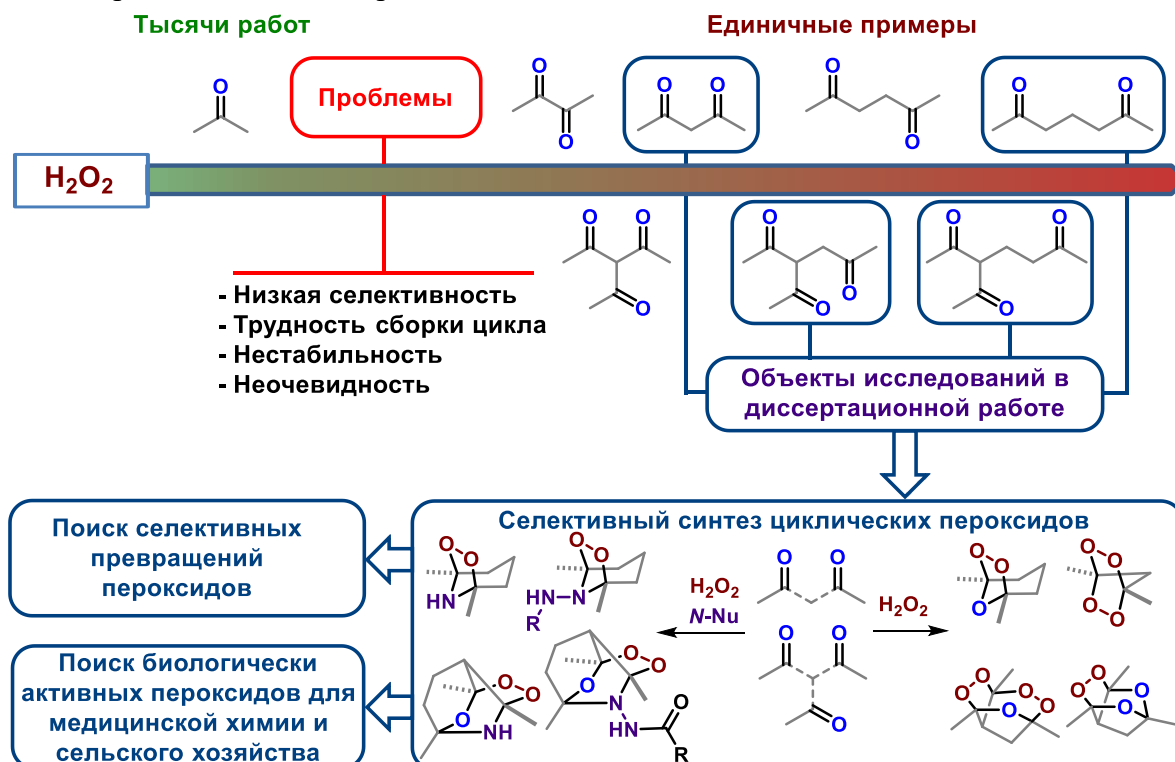
Наибольший потенциал для разработки биологически активных веществ представляют 1,2,4-триоксоланы (озониды), 1,2-диоксоланы, 1,2-диоксаны и 1,2,4,5-тетраоксаны. Данные классы соединений демонстрируют широкий спектр биологической активности, что сделало их объектами интенсивных исследований. На основе синтетического озонида артеролана разработан и внедрен в медицинскую практику современный противомалярийный препарат synriam. Однако потенциал циклических пероксидов этим не ограничивается: они демонстрируют цитотоксическое действие на раковые клетки, обладают антигельминтной активностью и активны в отношении возбудителя туберкулеза. Кроме того, последние исследования демонстрируют противовирусный потенциал синтетических пероксидов в борьбе с коронавирусами, такими как OC43, NL63 и SARS-CoV-2.

В природе пероксидные соединения играют важную роль в биохимических процессах. Так, у светлячков D-люциферин при окислении превращается в пероксид диоксетанон, распад которого приводит к образованию окислюциферина в возбужденном состоянии и излучению кванта света –

этот механизм лежит в основе биоллюминесценции. В организме человека арахидоновая кислота под действием циклооксигеназы окисляется с образованием простагландина G₂, который в своем составе содержит пероксидный цикл (мостиковый 1,2-диоксан) и гидропероксидную группу. Под действием пероксидазы простагландин G₂ превращается в простагландин H₂. Происходит замена ООН-группы на ОН-группу, но мостиковый 1,2-диоксанный фрагмент сохраняется. Простагландин H₂ является предшественником для множества простаноидов и тромбоксанов. За открытие простагландинов и родственных соединений в 1982 году была присуждена Нобелевская премия (Самуэльсон, Бергстрём, Вейн). Выраженный фармакологический потенциал циклических пероксидов послужил мощным стимулом для активного поиска и разработки методов синтеза соединений, содержащих не только пероксидную связь О–О, но и более сложные гетероатомные фрагменты типа N–C–O–O. Особый интерес представляет структурная модификация артемизинина, связанная с внедрением атома азота в его структуру. Такой подход позволил синтезировать 6-аза- и 11-аза-производные артемизинина, которые обладают улучшенными противомаларийными свойствами в сравнении с артемизинином. Циклические аминокпероксиды сложного строения также встречаются в природе. Из грибов *Aspergillus fumigatus* и *Penicillium verruculosum* были выделены фумитреморгин А и веррукулоген, соответственно. Из растения *Catharanthus roseus* был выделен алкалоид катарозеумин, обладающий противораковой активностью. Таким образом, пероксиды представляют собой перспективный, но всё ещё практически неизученный класс соединений для создания веществ с ценными биологическими свойствами, поэтому разработка селективных методов их синтеза остаётся актуальной проблемой современной органической химии.

Главная фундаментальная идея диссертационной работы заключается в решении проблемы селективного синтеза стабильных циклических пероксидов на основе ди- и трикетонов – соединений, содержащих несколько электрофильных центров (Рисунок 2). Успешное решение этой проблемы позволит получать сложные молекулы за минимальное количество стадий из доступных реагентов. Это открывает новые возможности как для расширения арсенала методов органического синтеза, так и для целенаправленного поиска биологически активных соединений для медицины и сельского хозяйства.

Рисунок 2. Основная идея диссертационной работы – решение проблемы селективного синтеза циклических пероксидов из ди- и трикетонов.



Наиболее удобными и технологичными исходными соединениями для синтеза пероксидов являются карбонильные соединения и пероксид водорода. Внимание исследователей долгое время было сосредоточено преимущественно на реакциях с участием монокетонов. Несмотря на более чем вековую историю химии пероксидов, пероксидирование ди- и трикетонов изучено лишь фрагментарно. Причина этого заключается в особенностях исходных соединений: наличие в их структуре нескольких карбонильных (электрофильных) центров приводит к возрастанию вероятности побочных процессов, включая конденсацию, полимеризацию и образование сложных смесей линейных и циклических продуктов различной природы – как пероксидной, так и непероксидной; в этой связи получение индивидуальных пероксидов с высокой селективностью представляет большую проблему. Другой важной проблемой является конструирование стабильных циклических пероксидов, содержащих атом азота в составе пероксидного цикла. Для получения аминопероксидов, содержащих как окислительный (пероксидная группа), так и склонный к окислению азотсодержащий фрагмент, необходимо участие двух различных по природе конкурирующих нуклеофилов - пероксида водорода и азотсодержащего реагента (*N*-компонента), что усложняет управление протекающими процессами. В то же время включение атома азота в пероксидный цикл способно повлиять как на реакционную способность пероксидов, так и на спектр их биологической активности, а также расширить возможности взаимодействия таких соединений с биологическими мишенями. Это делает подобные производные перспективными для дальнейшего поиска на их основе соединений с фармакологической активностью и агрохимических агентов, однако известные в литературе примеры по синтезу аминопероксидов немногочисленны и, в основном, базируются на использовании монокетонов и высокореакционноспособных дикетонов или на внедрении атома азота в пероксидный цикл. Таким образом, создание эффективных и селективных методов пероксидирования ди- и трикарбонильных соединений с выходом на разнообразные пероксиды и аминопероксиды остаётся актуальной, во многом нерешённой проблемой современной органической химии и малоизученной областью.

Цель работы. Главной целью работы является решение проблемы селективного синтеза стабильных циклических пероксидов из ди- и трикетонов, включающей в себя открытие новых типов пероксидов и аминопероксидов; разработку методов получения циклических пероксидов в условиях гетерогенного катализа; осуществление селективных трансформаций пероксидов под действием солей металлов переменной валентности; поиск биологически активных соединений с антипаразитарной и противораковой активностью; создание нового научно-прикладного направления в агрохимии – применение органических пероксидов в качестве средств защиты растений.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1) Разработка селективных методов синтеза циклических пероксидов, основанных на конденсации дикетонов и трикетонов с пероксидом водорода. Поиск эффективных каталитических систем и оптимальных параметров проведения реакций, обеспечивающих технологичность процесса, высокую селективность и выход пероксидов.

2) Создание эффективных методов синтеза циклических аминопероксидов на основе трехкомпонентной конденсации дикетонов, трикетонов с H_2O_2 и азотсодержащими компонентами. Важно отметить, что при реализации синтеза пероксидов создаваемые селективные методологии должны основываться на доступности и технологичности исходных реагентов, что является существенным фактором с точки зрения производства.

3) Поиск селективных превращений пероксидов под действием металлов переменной валентности. Эта задача имеет сложный и комплексный характер. Как правило, взаимодействие пероксидов с солями металлов переменной валентности протекает экзотермично и неселективно. В связи с этим поиск селективных трансформаций представляет собой серьезную проблему. Разработка таких селективных превращений позволит открыть новые возможности в органическом синтезе для

получения функционализированных соединений. Кроме того, изучение взаимодействия пероксидов с солями металлов переменной валентности важно для изучения механизма действия пероксидов против малярийного плазмодия, а также механизма гибели клеток в результате ферроптоза.

4) Поиск соединений на основе органических пероксидов, обладающих выраженной антипаразитарной и противораковой активностью, представляющих интерес для медицинской химии, а также соединений с фунгицидными свойствами, перспективных для применения в сельском хозяйстве.

Научная новизна. В диссертационной работе решена актуальная научно-прикладная задача селективного синтеза стабильных циклических пероксидов из карбонильных соединений – β -, δ -дикетонов и β,γ' -, β,δ' -трикетонов. Установлено, что возможно проводить селективное пероксидирование дикетонов и трикетонов, содержащих в своем составе несколько конкурирующих электрофильных центров, вопреки образованию ожидаемых сложных смесей продуктов.

Предложена методология селективного конструирования озонидов из ациклических δ -дикетонов и пероксида водорода без использования озона. Озони́ды представляют собой наиболее перспективный класс пероксидов для создания на их основе лекарственных средств. Определены ключевые стерические и стереоэлектронные факторы, определяющие эффективность сборки и стабилизацию озонидного цикла.

Показана принципиальная возможность сборки сложных каркасных пероксидов в условиях гетерогенного катализа. Впервые в химии пероксидов осуществлен селективный синтез озонидов из δ -дикетонов и мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов из β -дикетонов в гетерогенных условиях. Ранее подобные превращения реализовались исключительно в гомогенных условиях. Синтез пероксидов в гетерогенных условиях является научно и технологически сложной задачей из-за склонности таких соединений к распаду на поверхности катализатора. Полученные результаты открывают новые возможности для дальнейшего развития методов синтеза органических пероксидов в гетерогенных условиях.

Открыта первая перегруппировка озонидов с сохранением фрагмента O-O. Как правило, раскрытие пероксидного цикла сопровождается перегруппировками с образованием сложных смесей продуктов без сохранения O-O фрагмента.

Разработан метод селективного пероксидирования β,γ' -трикетонов в присутствии кислот. Открыты новые классы трициклических моно- и дипероксидов. Установлено, что контринтуитивное применение большого избытка кислоты способствует кислотно-катализируемой сборке пероксидных циклов, а не реакции полимеризации и распаду пероксидов.

Установлены закономерности формирования трициклических пероксидов на основе β,γ' -трикетонов и пероксида водорода: для α -дизамещённых β,γ' -трикетонов каскадное превращение может быть остановлено на стадии образования монопероксида. В случае α -монозамещённых β,γ' -трикетонов каскадное превращение невозможно остановить на стадии образования монопероксида и происходит сборка дипероксида. В то же время внедрения третьего пероксидного мостика в трициклическую систему не происходит вследствие совокупного влияния аномерного и обратного α -эффектов. Селективность пероксидирования определяется размером заместителя R в β,γ' -трикетоне: дипероксид образуется в случае незатруднённого R, тогда как для более объёмного R селективность смещается в сторону монопероксида.

Разработаны подходы к селективной сборке N-незамещённых и N-замещённых аминокпероксидов, основанные на трёхкомпонентной конденсации линейных δ -дикетонов и β,δ' -трикетонов с пероксидом водорода и азотсодержащими субстратами (NH-компонентами). Предложенные методы позволяют целенаправленно формировать стабильные каркасные аминокпероксидные структуры.

Установлены факторы, влияющие на устойчивость аминокпероксидов, а также выявлена природа инертности NH-фрагмента, проявляющаяся в отсутствии ожидаемой реакционной способности в процессах алкилирования и ацилирования.

Показано, что под действием солей металлов переменной валентности возможно проводить селективные превращения каркасных циклических пероксидов с образованием функционализированных соединений вместо ожидаемых сложных смесей. Обнаружено, что трициклические монопероксиды под действием FeSO_4 образуют α -гидрокси- δ -дикетоны. Озонида под действием галогенидов железа (II) превращаются в α -галогензамещенные- δ -кетозфиры.

Открыты нестандартные перегруппировки аминокпероксидов с сохранением брутто-формулы. Аминокпероксиды под действием FeCl_2 селективно перегруппировываются в замещенные тетрагидрофураны, содержащие амидную, ацетильную или сложноэфирную функциональную группу в зависимости от строения исходного аминокпероксида. Реализован первый пример построения тетрагидрофуранового цикла из 1,5-дикетона через стадию образования аминокпероксида.

Открыто новое направление в агрохимии – применение органических пероксидов в качестве активных компонентов средств защиты растений в борьбе с фитопатогенными грибами.

Практическая значимость работы.

Разработаны эффективные и технологически удобные методы синтеза стабильных мостиковых озонидов из линейных δ -дикетонов и H_2O_2 , исключая использование озона. Такие подходы дают возможность получать озониды, содержащие функциональные группы, чувствительные к действию озона.

Заложены основы для выработки общих принципов и рекомендаций для сборки жестких полициклических пероксидных каркасов из трикетонов и пероксида водорода. Установлены ключевые факторы, влияющие на формирование и стабильность пероксидных циклов. Полученные закономерности позволяют прогнозировать возможность образования и устойчивость новых типов пероксидов в ранее неизученных реакциях.

Разработаны подходы для селективного гетерогенного синтеза озонидов и мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов, обеспечивающие высокий выход и обладающие потенциалом для масштабирования.

Разработан атом-экономичный селективный метод пероксидирования β,γ' -трикетонов, позволяющий с высоким выходом получать новые классы структурно сложных трициклических моно- и дипероксидов.

Разработаны эффективные и технологичные методы селективного аминокпероксидирования линейных δ -дикетонов, β,δ' -трикетонов с образованием аминокпероксидов. Впервые показано, что в качестве источника NH-группы можно использовать не только аммиак, но и соли аммония, такие как ацетат, формиат, карбонат аммония.

Реализована селективная конденсация линейных δ -дикетонов, β,δ' -трикетонов с H_2O_2 и гидразидами с образованием N-замещенных аминокпероксидов. Это открывает новые пути к дизайну биологически активных соединений на основе пероксидов.

Открыта реакция селективного превращения мостиковых озонидов в α -галогензамещенные- δ -кетозфиры, протекающая под действием солей железа (II). Альтернативные методы синтеза таких соединений не были известны.

Открыта перегруппировка аминокпероксидов под действием солей железа (II) в функционализированные тетрагидрофураны, альтернативные методы синтеза которых не были известны.

Предложены эффективные подходы к модификации функциональных групп в циклических пероксидах с сохранением пероксидного цикла, что расширяет номенклатуру циклических пероксидов для поиска биологически активных веществ на их основе.

Исследована противомаларийная и антишистосомная активность синтезированных пероксидов. Выявлены соединения-лидеры с высокой противомаларийной активностью в отношении хлорохин-устойчивого *Plasmodium falciparum* (K1) и хлорохин-чувствительного *Plasmodium falciparum* (3D7) штаммов малярийного плазмодия.

Проведено исследование цитотоксической активности синтезированных соединений в отношении клеточных линий рака печени (HepG2), простаты (PC3 и DU145) и лёгкого (A549). Получены соединения, обладающие выраженной активностью и избирательным действием, что позволяет рассматривать их как перспективные кандидаты для дальнейших исследований.

Сформировано новое научно-практическое направление – использование органических пероксидов в агрохимии. Впервые показано, что циклические пероксиды способны проявлять фунгицидную активность, что открывает перспективы их применения в качестве средств защиты растений. Выявлены соединения-лидеры, проявляющие высокую фунгицидную активность в отношении различных фитопатогенных грибов, наносящих большой ущерб сельскому хозяйству, а также высокоактивные пероксиды против аскоффероза – грибкового заболевания, вызывающего гибель пчелосемей.

Основные положения и результаты, выносимые на защиту.

- Методы селективного кислотно-катализируемого синтеза мостиковых 1,2,4-триоксоланов (озонидов) из линейных δ -дикетонов и H_2O_2 , трициклических моно- и дипероксидов из β,γ' -трикетонс и H_2O_2 . Закономерности формирования каркасных пероксидных циклов и факторы, определяющие их устойчивость.
- Методы селективного пероксидирования линейных δ -дикетонов, β,γ' -трикетонс и β,δ' -трикетонс в условиях гетерогенного катализа с образованием озонидов, тетраоксанов, трициклических моно- и дипероксидов. Эффективное получение стабильных циклических пероксидов на поверхности твёрдых катализаторов без разрушения пероксидных связей.
- Методы селективного аминпероксидирования линейных δ -дикетонов, β,δ' -трикетонс с образованием циклических аминпероксидов с использованием различных источников NH-группы.
- Методы селективной конденсации линейных δ -дикетонов, β,δ' -трикетонс с H_2O_2 и гидразидами с образованием N-замещенных аминпероксидов.
- Контролируемые направленные трансформации циклических пероксидных систем под действием солей металлов переменной валентности. Реакции озонидов, трициклических монопероксидов и аминпероксидов, приводящие к селективному образованию функционализированных продуктов - α -галогензамещенных- δ -кетсэфиров, α -гидроксид- δ -дикетонов и замещенных тетрагидрофуранов.

Апробация результатов. Основные результаты работы были представлены на международных и российских конференциях и симпозиумах: Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017), V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018), Markovnikov Congress on Organic Chemistry (Москва-Казань, 2019), Шестой междисциплинарный научный форум с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии» (Москва, 2020), Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2021), XII Международная конференция молодых ученых «Менделеев 2021» (Санкт-Петербург, 2021), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021), Первая всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии «MedChemSchool 2021» (Новосибирск, 2021), VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium (NCOCS-2022) (Ставрополь, 2022), Всероссийская молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2022), I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с

международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 2023), Восьмая Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Санкт-Петербург, 2023), VI Всероссийская конференция по органической химии (Москва, 2024), Третья Всероссийская школа-конференция по медицинской химии для молодых ученых с международным участием (Уфа, 2025), New Emerging Trends in Chemistry (Ереван, 2025), II Сибирский химический симпозиум (Томск, 2025).

Публикации по теме диссертации. Результаты проведенных исследований опубликованы в 31 статье (в том числе в 6 обзорах) в ведущих международных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 6 патентах и 21 тезисах докладов на российских и международных научных конференциях.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в выборе темы, определении направлений исследований, постановке задач и определении методов их решения. Все выводы работы основаны на результатах, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Автор руководил научно-исследовательскими и выпускными квалификационными работами студентов РХТУ им. Д.И. Менделеева, МГУ им. М.В. Ломоносова, осуществлял со-руководство научно-исследовательскими работами аспирантов ИОХ РАН. Под руководством и со-руководством автора по теме данной работы подготовлены и защищены 11 дипломных работ, а также 3 диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук: П.С. Радулов «Синтез циклических пероксидов из β -дикетоннов, δ -дикетоннов, β,γ' -трикетоннов и H_2O_2 », Москва, 2020 г.; Ю.Ю. Белякова «Синтез и превращения аминопероксидов», Москва, 2023 г.; Д.И. Фоменков «Синтез органических пероксидов с применением озона и пероксида водорода. Свободнорадикальные превращения гидропероксидов», Москва, 2024 г. Автором лично написана большая часть текстов статей и обзоров по теме диссертации.

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 512 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 380 наименований. Материал диссертации включает 169 схем, 37 таблиц и 41 рисунок.

Диссертационное исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 16-29-10678 и 18-53-15010) и Российского научного фонда (гранты 14-23-00150, 17-73-10364, 18-13-00027, 21-43-04417, 21-13-00205, 24-43-00111 и 24-13-00310), а также Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2024-531).

Автор выражает искреннюю признательность и глубокую благодарность своему учителю - научному консультанту академику РАН, профессору РАН, д.х.н. Терентьеву Александру Олеговичу за бесценный опыт, неоценимую помощь и поддержку при выполнении работы, за создание условий для самостоятельного научного творчества; советнику РАН, член-корр. РАН, д.х.н. Никишину Геннадию Ивановичу за ценные советы и предложения в ходе выполнения исследований; профессору Алабугину Игорю Владимировичу за ценные рекомендации и научные обсуждения в ходе выполнения работы.

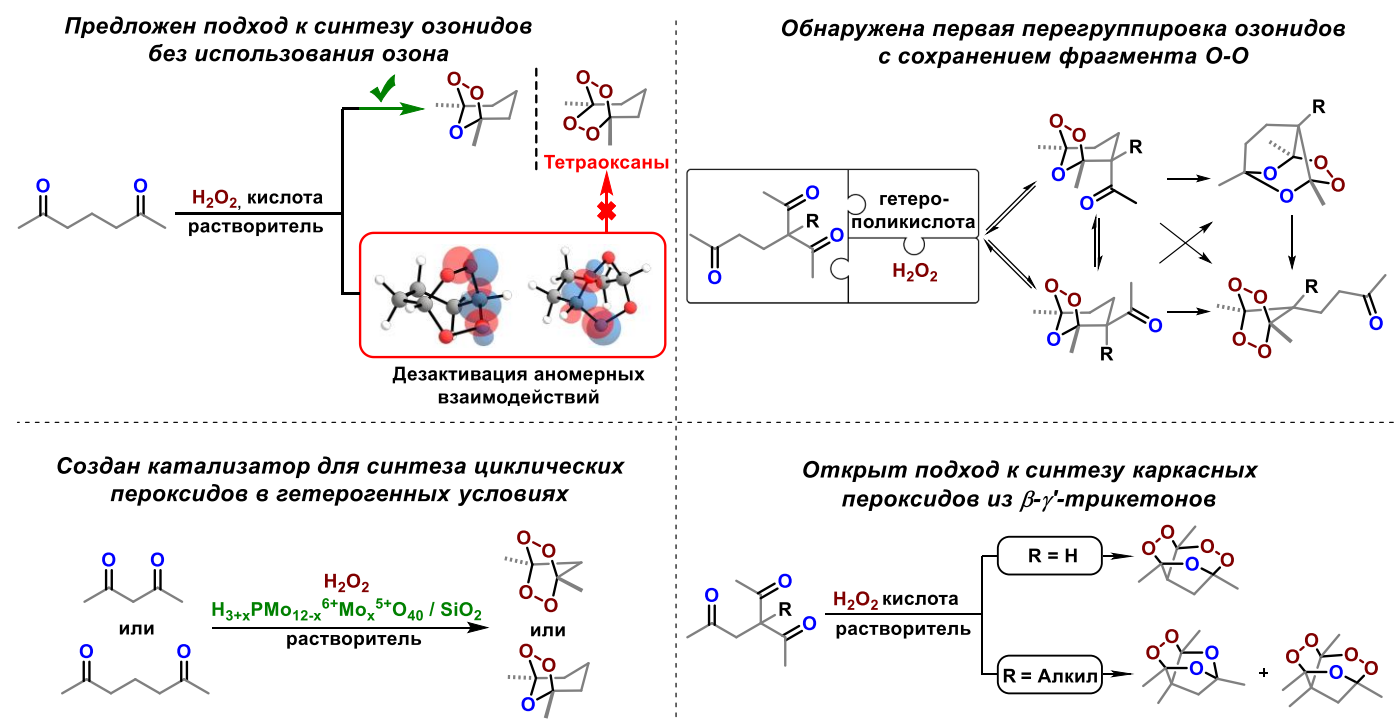
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Содержание диссертационной работы представлено в четырех главах (Схема 1). В первой главе рассмотрены теоретические предпосылки и экспериментальные решения проблемы селективного синтеза стабильных циклических пероксидов на основе β -, δ -дикетоннов, а также β,γ' - и β,δ' -трикетоннов с использованием H_2O_2 . Во второй главе изложены результаты, связанные с разработкой подходов к селективному аминопероксидированию линейных δ -дикетоннов, β,δ' -трикетоннов с

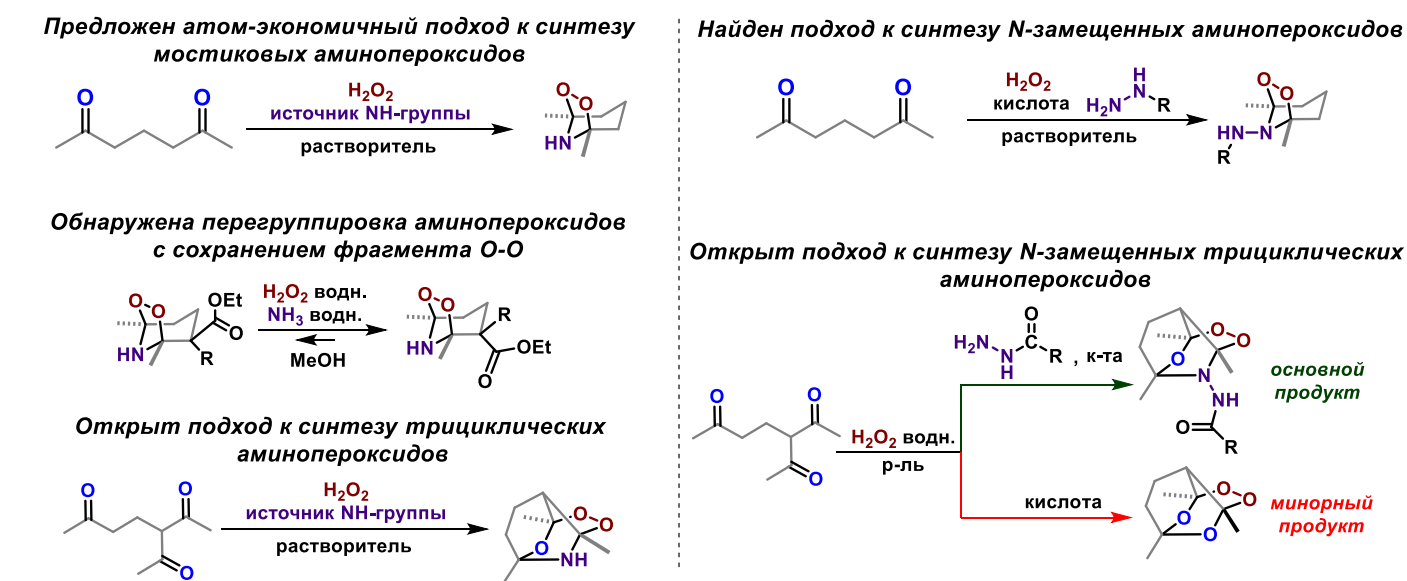
образованием аминокпероксидов, а также к селективной конденсации линейных δ -дикетонов, β,δ' -трикетонс с H_2O_2 и гидразидами с образованием N -замещенных аминокпероксидов. В третьей главе представлены результаты изучения селективных превращений и перегруппировок трициклических монопероксидов, мостиковых озонидов и аминокпероксидов в реакциях с солями металлов переменной валентности. Четвертая глава обобщает результаты исследований биологической активности синтезированных соединений, включая их антипаразитарные, противомаларийные, противораковые и фунгицидные свойства, а также рассматривает возможности практического применения полученных веществ в медицинской химии и агрохимии.

Схема 1. Основное содержание работы.

1. Решение проблемы селективного синтеза циклических пероксидов

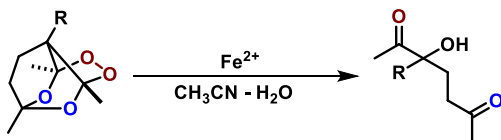


2. Решение проблемы селективного синтеза циклических аминокпероксидов

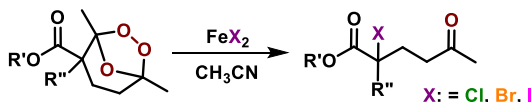


3. Поиск селективных превращений пероксидов под действием металлов переменной валентности

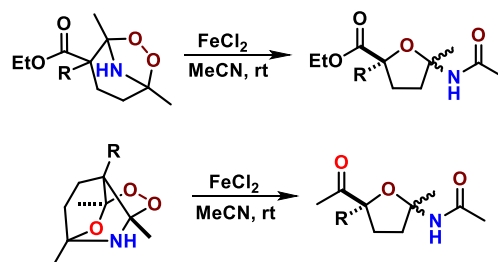
Найден подход к синтезу α -гидрокси- δ -дикетонов



Найден подход к синтезу α -галогензамещенных- δ -кетозфиров

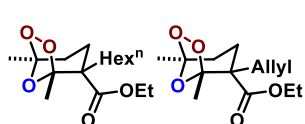


Открыты перегруппировки аминпероксидов с образованием замещенных тетрагидрофуранов

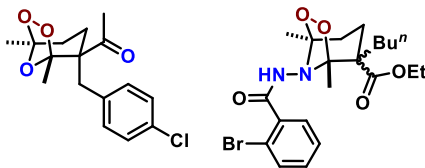


4. Поиск биологически активных пероксидов для медицинской химии и сельского хозяйства

Пероксиды с высокой цитотоксичностью и селективностью по отношению к раковым клеткам печени HepG2

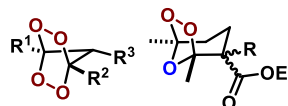


Пероксиды с высокой антишистосомной и противомалярийной активностью



Открыто новое направление в агрохимии. Органические пероксиды как средства защиты растений

Создан новый класс фунгицидов для борьбы с фитопатогенными грибами



1. Решение проблемы селективного синтеза циклических пероксидов

В диссертационном исследовании решена проблема селективного синтеза циклических пероксидов из ди- и трикетонов. Химия органических пероксидов в значительной степени основана на реакциях кетонов и альдегидов с пероксидом водорода и гидропероксидами. Важно отметить, что пероксидирование монокетонов изучено наиболее подробно и насчитывает более тысячи публикаций, в то время как взаимодействие ди- и трикетонов с пероксидом водорода изучено в значительно меньшей степени. Это прежде всего связано с тем, что такие реакции протекают неселективно и сопровождаются образованием смеси продуктов различного строения, поскольку исходные кетоны содержат несколько электрофильных центров. В данной работе предложены и разработаны подходы к селективному синтезу стабильных циклических пероксидов из β -, δ -дикетонов и β, γ' -, β, δ' -трикетонов.

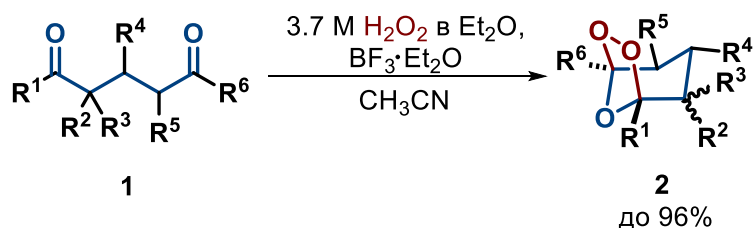
1.1. Селективный синтез мостиковых 1,2,4-триоксоланов (озонидов) из δ -дикетонов и пероксида водорода без использования озона

Классическим способом получения 1,2,4-триоксоланов (озонидов) является озонлиз алкенов. Кросс-озонлиз *O*-метил-оксимов с карбонильными соединениями (Griesbaum Coozonolysis) позволяет получать как симметричные, так и несимметричные озониды. Применение таких подходов ограничено рядом факторов: озон является высокотоксичным и нестабильным реагентом, требующим контроля концентрации и работы при низких температурах; для синтеза озонидов требуются алкены, которые в большинстве случаев являются труднодоступными; в зависимости от строения исходного алкена, озонлиз часто протекает с низкой селективностью и приводит к смеси продуктов, что связано протекаем реакции через образование реакционноспособного интермедиата Криге. Если сравнивать озон с пероксидом водорода, то последний обладает очевидными преимуществами – он дешевле, значительно менее токсичен и удобнее в обращении. Поэтому разработка методов получения озонидов с использованием H_2O_2 имеет как фундаментальное, так и практическое значение. Более того, озониды представляют собой перспективный класс пероксидов для создания на их основе лекарственных средств. Это подтверждается тем, что противомалярийный

препарат последнего поколения содержит в качестве действующего вещества синтетический озонид артеролан.

В данной диссертационной работе разработан метод селективной сборки озонидов, основанный на взаимодействии пероксида водорода с δ -дикетонами (Схема 2). Было изучено влияние типа и количества кислоты, типа и количества пероксида водорода (водный раствор, раствор в диэтиловом эфире, комплекс с мочевиной), времени проведения реакции. В качестве растворителя использовался ацетонитрил, поскольку в нем хорошо растворяются исходные дикетоны; он также смешивается с диэтиловым эфиром и водой, что позволяет избежать разделения фаз в реакционной смеси.

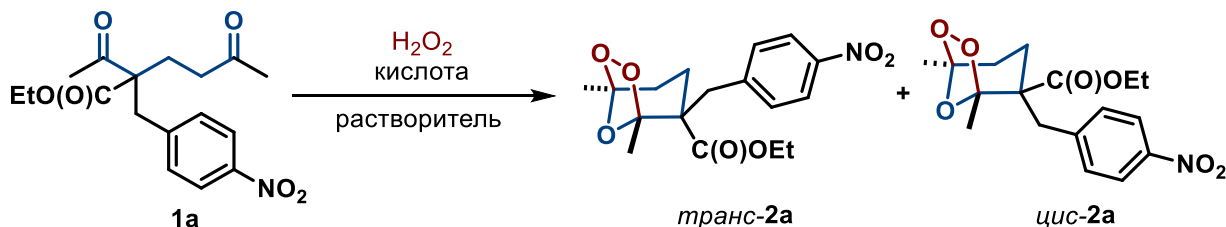
Схема 2. Подход к синтезу озонидов из δ -дикетонов и пероксида водорода.



$R^1 = \text{H, алкил}; R^2 = \text{C(O)OEt, C(O)OBu}^t; R^3 = \text{H, алкил, аллил, Bn, -CH}_2\text{Ar};$
 $R^4 = \text{H, Ph}; R^5 = \text{H, алкил}; R^6 = \text{алкил}$

Установлено, что оптимальными условиями для сборки озонидов являются: 3.7 М H_2O_2 в Et_2O (0.5 моль H_2O_2 / 1 моль исходного δ -дикетона), использование в качестве кислоты $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.5 моль кислоты / 1 моль исходного δ -дикетона), время проведения реакции – 1 ч при 20-25 °С. (Таблица 1). В зависимости от строения исходного δ -дикетона, целевые озониды **2** могут быть получены с выходом до 96% на выделенный продукт. Диастереоизомерные озониды **2** могут быть разделены методом обычной колоночной хроматографии на SiO_2 . С немного меньшим выходом озониды **2** могут быть получены и при использовании 98% H_2SO_4 водн., p -TsOH, 50% водн. HBF_4 , однако в данном случае требуется использовать большой избыток кислот по отношению к исходному δ -дикетону. При использовании H_2SO_4 , в отличие от других вышеприведенных кислот, выход озонидов **2** проходил через максимум при увеличении мольного соотношения кислота : дикетон. В качестве кислотного катализатора для синтеза озонидов можно также использовать SnCl_4 . Данный результат оказался неожиданным, поскольку под действием SnCl_4 образующиеся пероксиды потенциально могут претерпевать превращения с разрывом связи О–О. Таким образом, нами было открыто новое направление для применения SnCl_4 в химии пероксидов.

Таблица 1. Условия для синтеза озонидов.

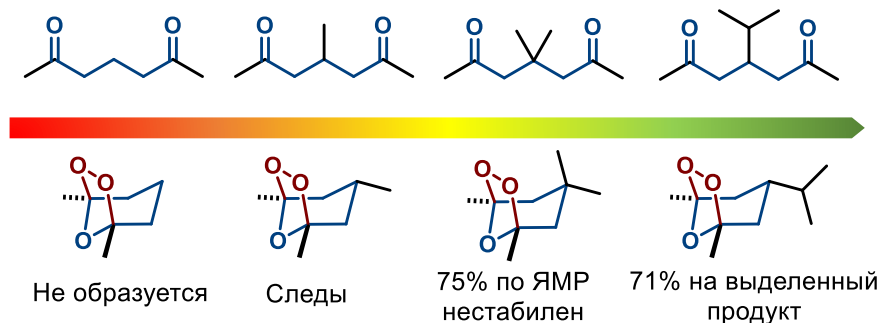


№	Моль H_2O_2 / моль 1a ; тип H_2O_2	Кислота (моль к-ты / моль 1a)	Температура, °С	Время, ч	Выход 2a , %	Соотношение транс- 2a : цис- 3a ^c
1	1.5; 3.7 М в Et_2O	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.5)	20-25	1	95 ^a ; 90 ^b	1.6 : 1.0
2	1.5; 35% водн.	98% H_2SO_4 (5.0)	20-25	1	84 ^a	3.9 : 1.0
3	1.5; 35% водн.	p -TsOH (10.0)	20-25	1	88 ^a	2.2 : 1.0
4	1.5; 35% водн.	50% HBF_4 (12.0)	20-25	1	62 ^a	1.8 : 1.0
5	1.5; 5.1 М в Et_2O	SnCl_4 (5.0)	0-5→20-25	24	66 ^b	1.6 : 1.0

^a Выход по данным ЯМР. ^b Выход на выделенный продукт. ^c Соотношение **2a**:**3a** было определено по данным ЯМР спектроскопии с использованием методов 2D корреляции – COSY, NOESY, editing-HSQC и HMBC.

Установлено, что ключевым фактором, определяющим эффективность сборки озонидов, является наличие объемного заместителя между карбонильными группами, что свидетельствует о важном вкладе эффекта Торпе-Ингольда в образование цикла. Так, в случае 2,5-гептандиона образование озонидов не наблюдалось. В случае 4-метил-2,6-гептандиона целевой озонид был зафиксирован только в следовом количестве с помощью ЯМР-спектроскопии. Пероксидирование 4,4-диметил-2,6-гептандиона привело к образованию озонида с выходом 75% по данным ЯМР, однако продукт оказался нестабильным и выделить его не удалось. В случае 4-изопропил-2,6-гептандиона целевой озонид был получен с выходом 71% (Рисунок 3).

Рисунок 3. Влияние заместителя на сборку озонидного цикла.

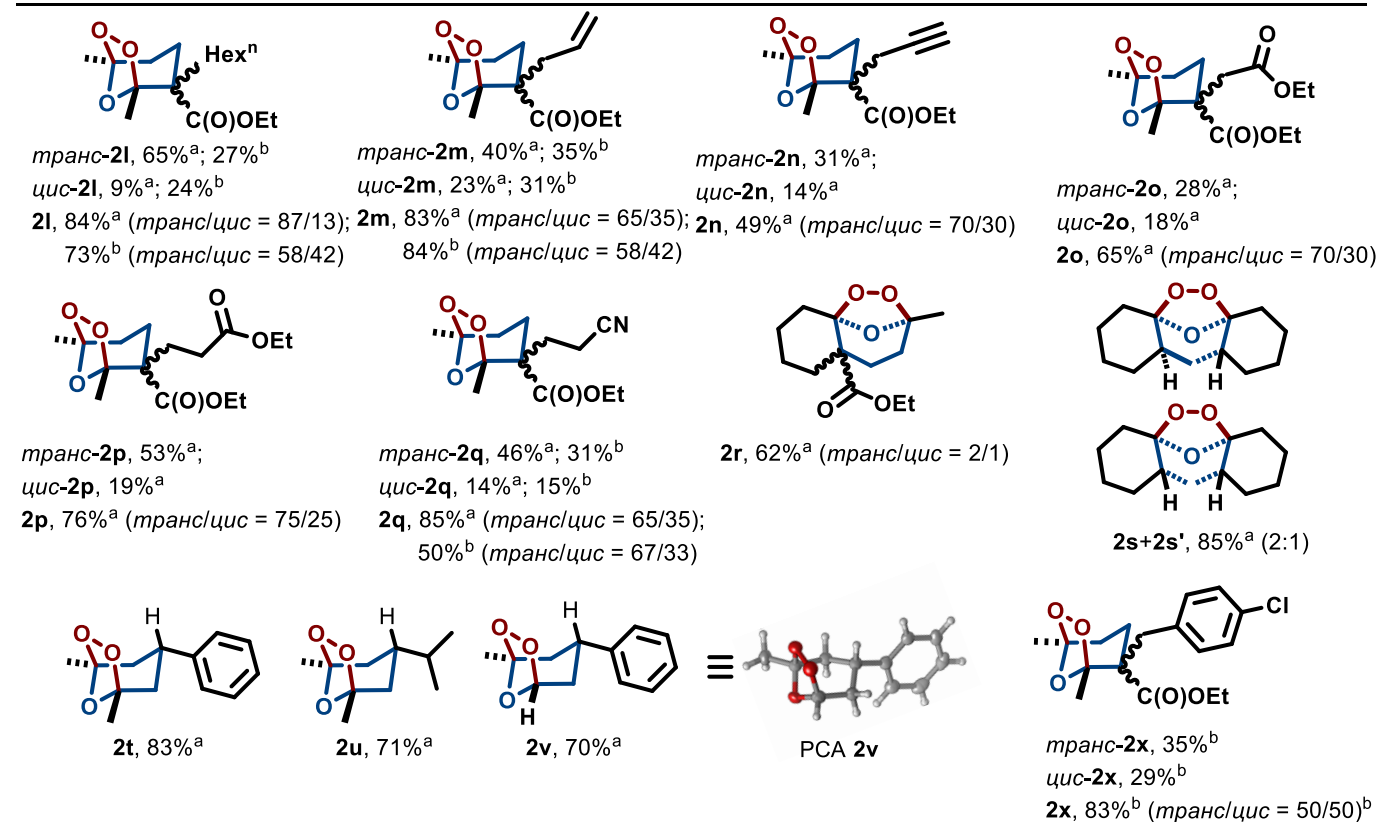


С использованием найденных оптимальных условий (опыты 1 и 5, Таблица 1) был синтезирован широкий ряд озонидов с различными заместителями, включающими такие функциональные группы CN, C(O)OEt, а также кратные связи C=C, C≡C. Стоит отметить, что в условиях реакции C=C и C≡C связи не подвергались окислению. Озониды были получены как в виде смесей диастереоизомеров, так в виде индивидуальных диастереоизомеров. Диастереоизомеры были разделены обычной колоночной хроматографией на SiO₂. Структуры и выходы озонидов **2a-x** представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Структуры и выходы озонидов **2a-x**.

<p><i>транс-2a</i>, 54%^a; 30%^b <i>цис-2a</i>, 30%^a; 22%^b 2a, 90%^a (<i>транс/цис</i> = 65/35); PCA <i>транс-2a</i> 66%^b (<i>транс/цис</i> = 62/38)</p>	<p>PCA <i>транс-2a</i> PCA <i>цис-2a</i></p>	<p><i>транс-2b</i>, 43%^a; 22%^b <i>цис-2b</i>, 26%^a; 18%^b 2b, 83%^a (<i>транс/цис</i> = 60/40); 60%^b (<i>транс/цис</i> = 55/45)</p>	<p><i>транс-2c</i>, 55%^a; 32%^b <i>цис-2c</i>, 25%^a; 28%^b 2c, 90%^a (<i>транс/цис</i> = 65/35); 80%^b (<i>транс/цис</i> = 52/48)</p>
<p><i>транс-2d</i>, 30%^a; 17%^a 2d, 70%^a (<i>транс/цис</i> = 70/30)</p>	<p><i>транс-2e</i>, 24%^a; 33%^b <i>цис-2e</i>, 25%^a; 27%^b 2e, 70%^a (<i>транс/цис</i> = 55/45); 75%^b (<i>транс/цис</i> = 61/39)</p>	<p><i>транс-2f</i>, 20%^a; 12%^b <i>цис-2f</i>, 48%^a; 25%^b 2f, 68%^a (<i>транс/цис</i> = 30/70); 65%^b (<i>транс/цис</i> = 19/81)</p>	<p><i>транс-2g</i>, 5%^a; 15%^a 2g, 23%^a (<i>транс/цис</i> = 30/70)</p>
<p><i>транс-2h</i>, 24%^a; 34%^a 2h, 63%^a (<i>транс/цис</i> = 40/60)</p>	<p><i>транс-2i</i>, 37%^a; 20%^a 2i, 71%^a (<i>транс/цис</i> = 65/35)</p>	<p><i>транс-2j</i>, 52%^a; 31%^b <i>цис-2j</i>, 9%^a; 13%^b 2j, 66%^a (<i>транс/цис</i> = 85/15); 70%^b (<i>транс/цис</i> = 90/10)</p>	<p><i>транс-2k</i>, 40%^a; 37%^b <i>цис-2k</i>, 25%^a; 24%^b 2k, 87%^a (<i>транс/цис</i> = 70/30); 75%^b (<i>транс/цис</i> = 68/32)</p>

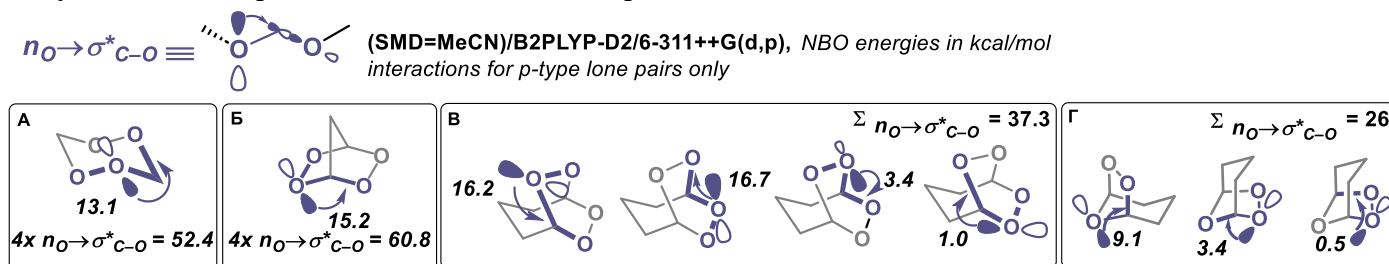
a) с использованием BF₃•Et₂O b) с использованием SnCl₄



a) с использованием $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ b) с использованием SnCl_4

Во всех случаях происходила селективная сборка озонидов, в то время как образование ожидаемых мостиковых тетраоксанов (продуктов, содержащих две пероксидные группы) не наблюдалось даже в случае избытка H_2O_2 . Селективность сборки обусловлена тем, что в тетраоксанах, содержащих мостик из трех метиленовых фрагментов, в силу структурных искажений не все аномерные взаимодействия $n\text{O} \rightarrow \sigma^* \text{C-O}$ в должной степени активированы для стабилизации двух фрагментов O—O (Рисунок 4).

Рисунок 4. Аномерные взаимодействия в тетраоксанах и озонидах.

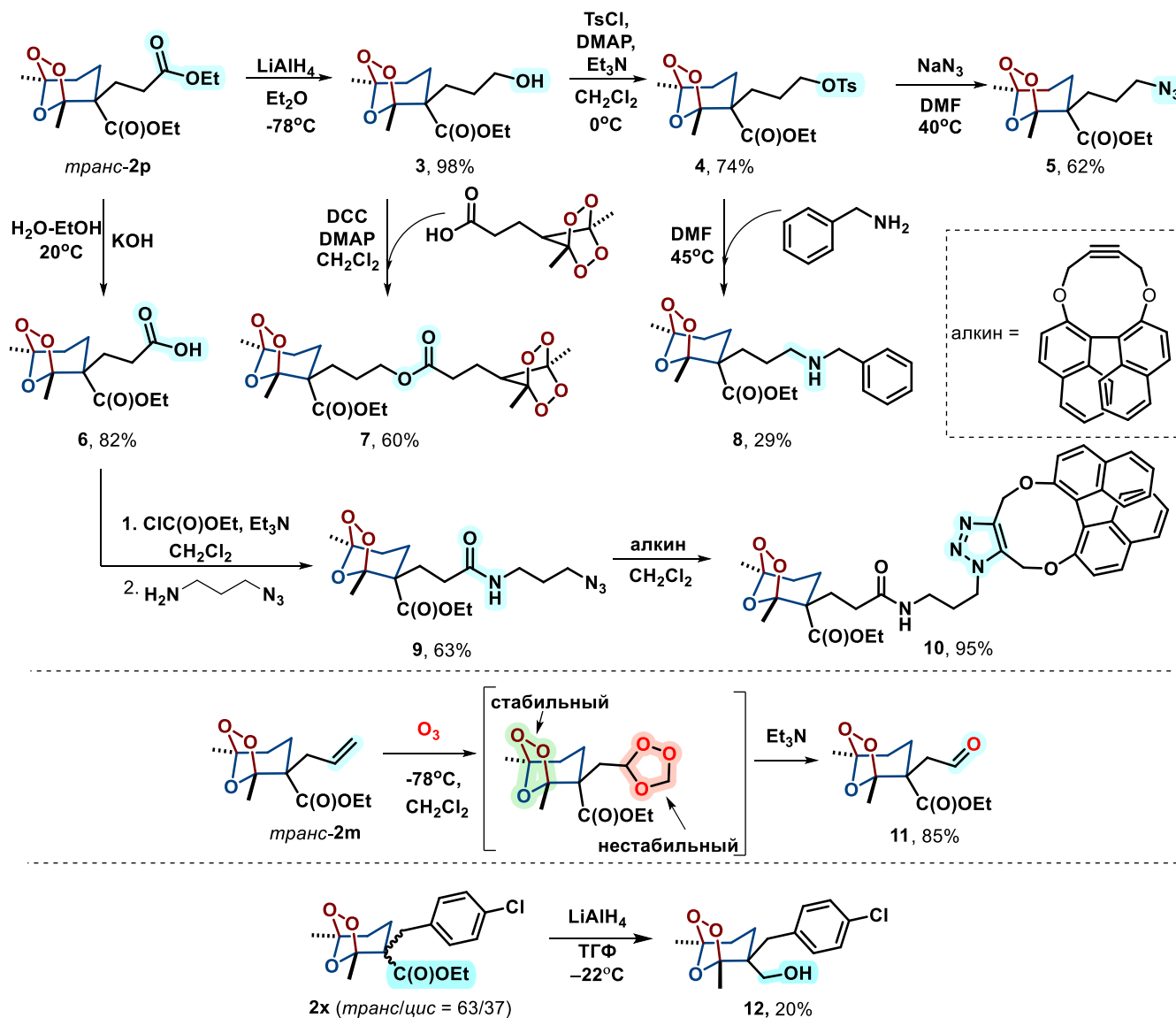


По данным квантово-химических расчетов установлено, что в случае тетраоксанов, образованных из монокетонов или β -дикетонов, активированы все 4 из 4-х аномерных взаимодействия (суммарное взаимодействие составляет 52.4 и 60.8 ккал/моль, соответственно). В случае тетраоксана из δ -дикетонов активированы только 2 из 4-х аномерных взаимодействий, что, вероятно, недостаточно (суммарное взаимодействие составляет 37.3 ккал/моль) для стабилизации двух фрагментов O—O. В случае озонидов сумма аномерных взаимодействий составляет ~25.5 ккал/моль. Несмотря на то, что озониды стабилизируются аномерными взаимодействиями в меньшей степени, чем тетраоксаны, первые обладают по сравнению с ними преимуществом, поскольку содержат лишь одну слабую связь O—O (тогда как бис-пероксиды содержат две).

Осуществлены превращения озонидов с участием функциональных групп и сохранением связи O—O (Схема 3), что открывает новые возможности для поиска биологически активных веществ на основе пероксидов. Озонидный цикл устойчив в условиях щелочного гидролиза, в результате была

получена кислота **6** с выходом 82%. В условиях реакции амидирования был получен амид **9**. Под действием LiAlH_4 при -78°C было осуществлено восстановление сложноэфирной функции озонида *транс*-**2p** с образованием спирта **3** с высоким выходом в 98%. На примере синтеза аминпероксида **8** показана принципиальная возможность получения озонидов, содержащих в молекуле аминогруппу. Такой результат оказался неочевидным, поскольку молекула содержит в своем составе окислительный фрагмент (O–O) и фрагмент, способный к окислению (NH-группа).

Схема 3. Превращения озонидов с сохранением фрагмента O–O.



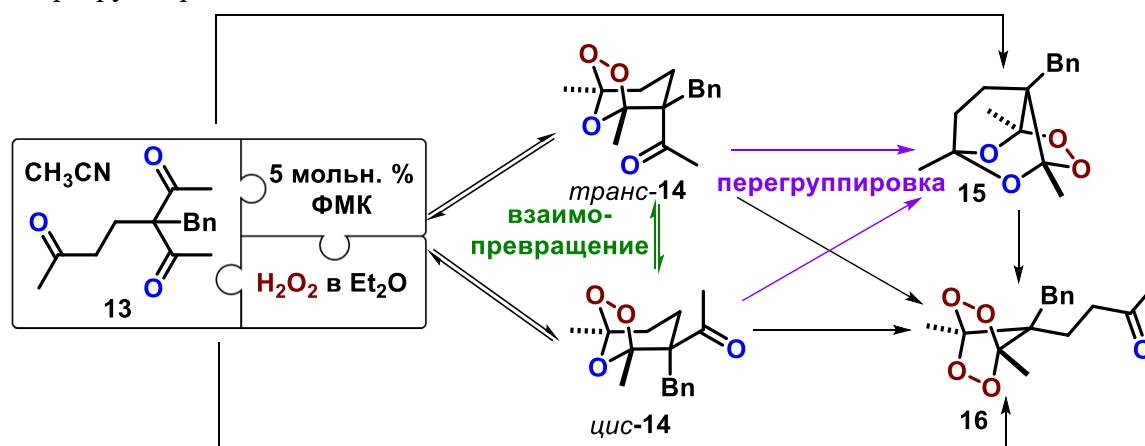
Продemonстрировано, что в составе одной молекулы может содержаться и озонидная и азидная группа, хотя потенциально такие молекулы выглядят взрывонебезопасными. Азидо-озониды **5** и **9** были получены с выходами 62% и 63% соответственно. Азид **9** может быть введен в клик-реакцию с напряженным алкином с образованием триазола **10** с выходом 95%, что является многообещающим для изучения механизма действия озонидов по отношению к раковым клеткам, малярийному плазмодию и т.д. При проведении синтеза амидов было установлено, что мостиковые озониды устойчивы к воздействию Et_3N , в то время как первичные озониды, образованные в результате озонлиза терминального алкена, оказались неустойчивыми. Различие в их стабильности позволило получить озонид **11**, содержащий альдегидную группу. Установлено, что если восстановление сложноэфирной группы в озониде проводить при -20°C , то можно получить озонид, содержащий первичную гидроксильную группу. Пероксидный цикл озонида *транс*-**2x** оказался умеренно устойчив к действию LiAlH_4 в этих условиях, в то время как пероксид *цис*-**2x** проявил высокую

чувствительность. Такая различная чувствительность озонидов позволяет получить спирт **12** в виде одного диастереоизомера.

1.2. Перегруппировка озонидов с сохранением фрагмента O–O

В наших предыдущих исследованиях мы нашли эффективный и простой путь к мостиковым 1,2,4,5-тетраоксанам на основе пероксидирования β -дикетонов в присутствии кислотных катализаторов [А.О. Terent'ev, I.A. Yaremenko, *et.al. Org. Biomol. Chem.* 2013, 11, 2613 – 2623]. Также было показано, что из β,δ' -трикетонов и H_2O_2 в присутствии протонных кислот или $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, несмотря на использование пероксида водорода в более чем эквимольных количествах, селективно образуются трициклические пероксиды, содержащие только одну O–O-группу [А.О. Terent'ev, I. A. Yaremenko, *et.al., J. Org. Chem.* 2012, 77, 1833 – 1842; А.О. Terent'ev, I. A. Yaremenko, *et.al., Synthesis* 2013, 45, 246 – 250]. Таким образом, казалось, что реакция пероксидирования β,δ' -трикетонов имеет единственный путь, приводящий к образованию трициклических монопероксидов. Однако нами было обнаружено, что если применить фосфорномолибденовую (ФМК) или фосфорновольфрамовую кислоту (ФВК) в качестве кислотного катализатора, а в качестве растворителя - CH_3CN или CH_2Cl_2 , то открываются новые возможности в пероксидировании β,δ' -трикетонов, а именно, можно получать структуры трех типов: трициклический монопероксид, тетраоксан и озонид, причем тетраоксаны и озониды содержат карбонильную группу. В настоящей диссертационной работе было продолжено исследование в этой области, и в результате была открыта первая перегруппировка озонидов, протекающая с сохранением фрагмента O–O (Схема 4).

Схема 4. Перегруппировка озонидов.

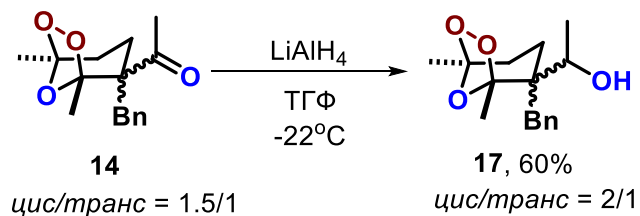


ЯМР-мониторинг пероксидирования трикетона **13** эфирным раствором H_2O_2 в CD_3CN показал, что эта реакция представляет собой сложный процесс. Многогранность механизма реакции обусловлена свойствами ФМК и ФВК, поскольку, с одной стороны, они являются протонными кислотами, а с другой стороны – образуют пероксосоединения с фрагментами M–O–O, которые влияют на направление пероксидирования. Данные ЯМР-мониторинга и контрольных экспериментов демонстрируют, что озонид **14** является промежуточным продуктом в синтезе трициклического пероксида **15**. Взаимодействие озонида *транс*-**14** с H_2O_2 приводит к образованию продуктов *цис*-**14**, **15**, **16**, а также к образованию исходного трикетона **13**. Подобное превращение *транс*-**14** наблюдалось и в отсутствие H_2O_2 . Неожиданное образование в этих условиях тетраоксана **16**, содержащего две пероксидные группы, объясняется тем, что в реакции также участвует пероксид водорода, который образуется в результате распада озонида **14** под действием кислоты. Под действием ФМК как в присутствии, так и в отсутствие H_2O_2 незначительно проходила трансформация пероксида **15** в тетраоксан **16**.

Разработанный подход к получению пероксидов со свободной кетогруппой открывает новые возможности для расширения библиотек пероксидов. Так, например, восстановлением кетогруппы

можно ввести гидроксильную группу. Однако здесь требуется соблюдение баланса, при котором пероксидный цикл будет сохранен, а кетогруппа будет восстановлена. Нам удалось решить эту задачу и получить озонид **17** из **14** с выходом 60% под действием LiAlH_4 в ТГФ при -22°C (Схема 5). Оказалось, что при более низкой температуре конверсии **14** не наблюдается, а при более высокой - происходит распад озонидного цикла.

Схема 5. Синтез озонида **17**.

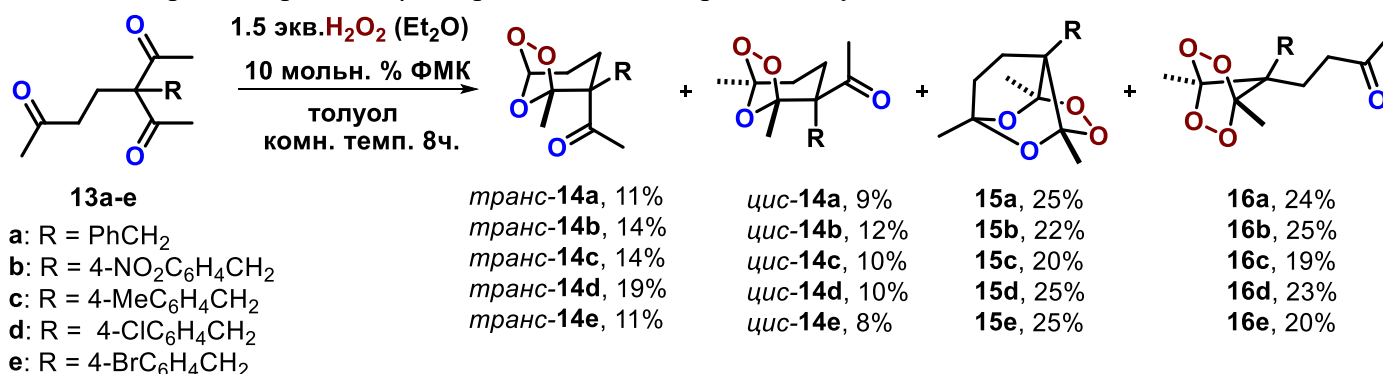


1.3. Разработка катализатора для синтеза циклических пероксидов в гетерогенных условиях

В основном, пероксидирование карбонильных соединений осуществляют в гомогенных условиях. Применение гетерогенных условий с технологической точки зрения выглядит предпочтительным, однако синтез пероксидов в таких условиях представляет собой серьезную проблему. Об этом свидетельствует тот факт, что за более чем вековую историю химии пероксидов известны только единичные примеры синтеза пероксидов в гетерогенных условиях. Это связано прежде всего с тем, что на поверхности катализатора пероксид водорода, а также образующиеся пероксиды склонны к разложению. Кроме того, вместо образования пероксидов, могут протекать побочные окислительные процессы. В связи с этим, необходимы такие катализаторы, которые будут способствовать селективному образованию пероксидов, а не продуктов глубокого окисления, и в то же время не будут инициировать распад пероксида водорода и целевых продуктов.

Обнаружено, что пероксидирование β,δ' -трикетонов, имеющих объемный бензильный заместитель в α -положении, под действием модифицированной ФМК в неполярном растворителе приводит к образованию пероксидов трех типов: озониды, трициклические монопероксиды и мостиковые тетраоксаны (Схема 6). Для получения модифицированной ФМК коммерческую ФМК растворяли в этаноле, этанол удаляли и остаток нагревали в атмосфере воздуха при 120°C в течение 2 часов. В качестве растворителя использовались бензол, толуол и CCl_4 , поскольку в них хорошо растворяется исходный дикетон, но не растворяется ФМК. В оптимальных условиях была получена серия пероксидов, которые разделены колоночной хроматографией на SiO_2 .

Схема 6. Пероксидирование β,δ' -трикетонов в гетерогенных условиях.

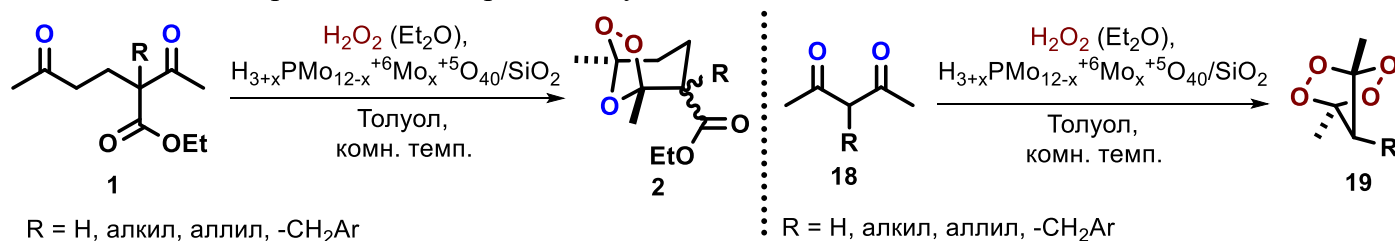


В образовании тетраоксанового цикла участвует β -дикетонный фрагмент, тогда как в образовании озонидного цикла - δ -дикетонный фрагмент исходного трикетона. Удивительно, что одна из трех карбонильных групп в исходном β,δ' -трикетоне осталась не вовлечённой в

пероксидирование, поскольку, как правило, в присутствии кислоты карбонильная группа высокореакционноспособна по отношению к пероксиду водорода.

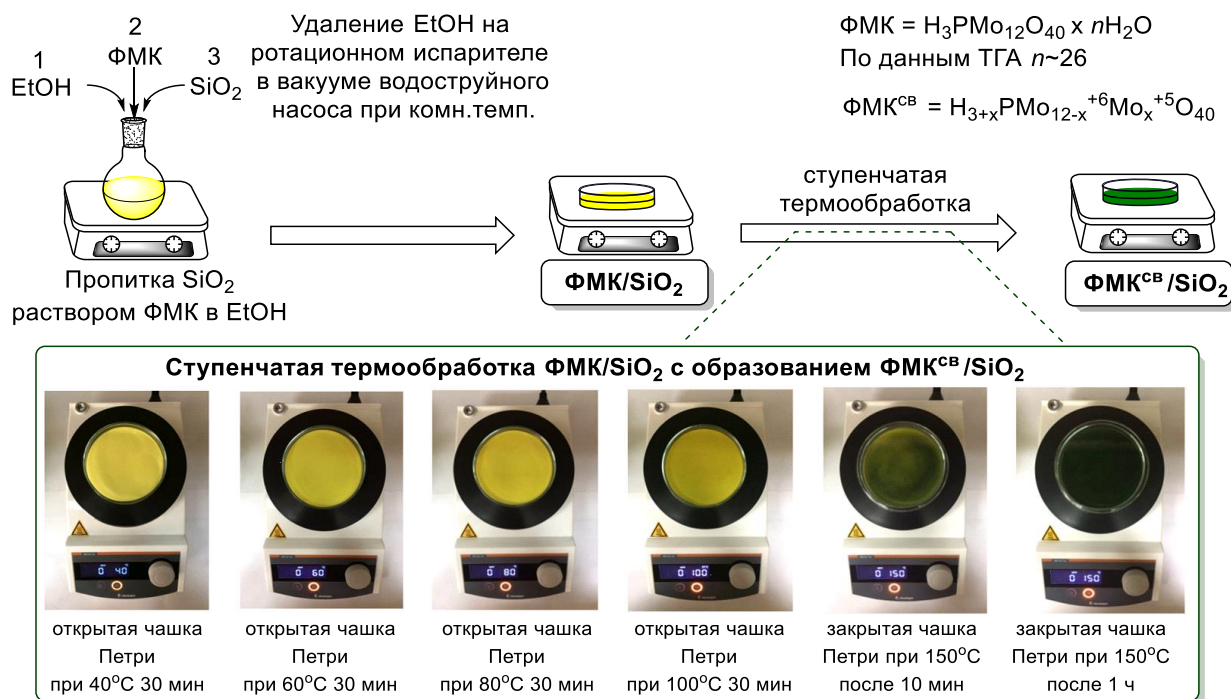
Полученные результаты легли в основу разработки методологии селективного гетерогенного пероксидирования β - и δ -дикетонов. В результате комплексного исследования был разработан катализатор $\text{H}_{3+x}\text{PMo}_{12-x}^{+6}\text{Mo}_x^{+5}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ (ФМК^{св}/SiO₂), позволяющий осуществить взаимодействие β - и δ -дикетонов с H_2O_2 с селективным образованием мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов и мостиковых озонидов (Схема 7). В качестве подложки использовался коммерческий SiO₂ 60 Å (0,060-0,200 мм, $S = 470\text{--}530\text{ м}^2/\text{г}$). Впервые в химии пероксидов удалось селективно осуществить синтез озонидов без использования озона в гетерогенных условиях.

Схема 7. Синтез пероксидов в гетерогенных условиях.



Было установлено, что термическое удаление кристаллизационной воды, как в случае пероксидирования β,δ' -трикетонв, является недостаточным для проведения эффективного гетерогенного пероксидирования δ -дикетонов и требуются другие пути решения. В процессе исследования было обнаружено, что частичное восстановление Mo^{6+} до Mo^{5+} в ФМК, нанесенной на SiO₂, приводит к значительному повышению эффективности катализатора. В результате был разработан катализатор смешанной валентности ФМК^{св}/SiO₂, алгоритм получения которого представлен на схеме 8.

Схема 8. Приготовление катализатора для синтеза пероксидов в гетерогенных условиях.

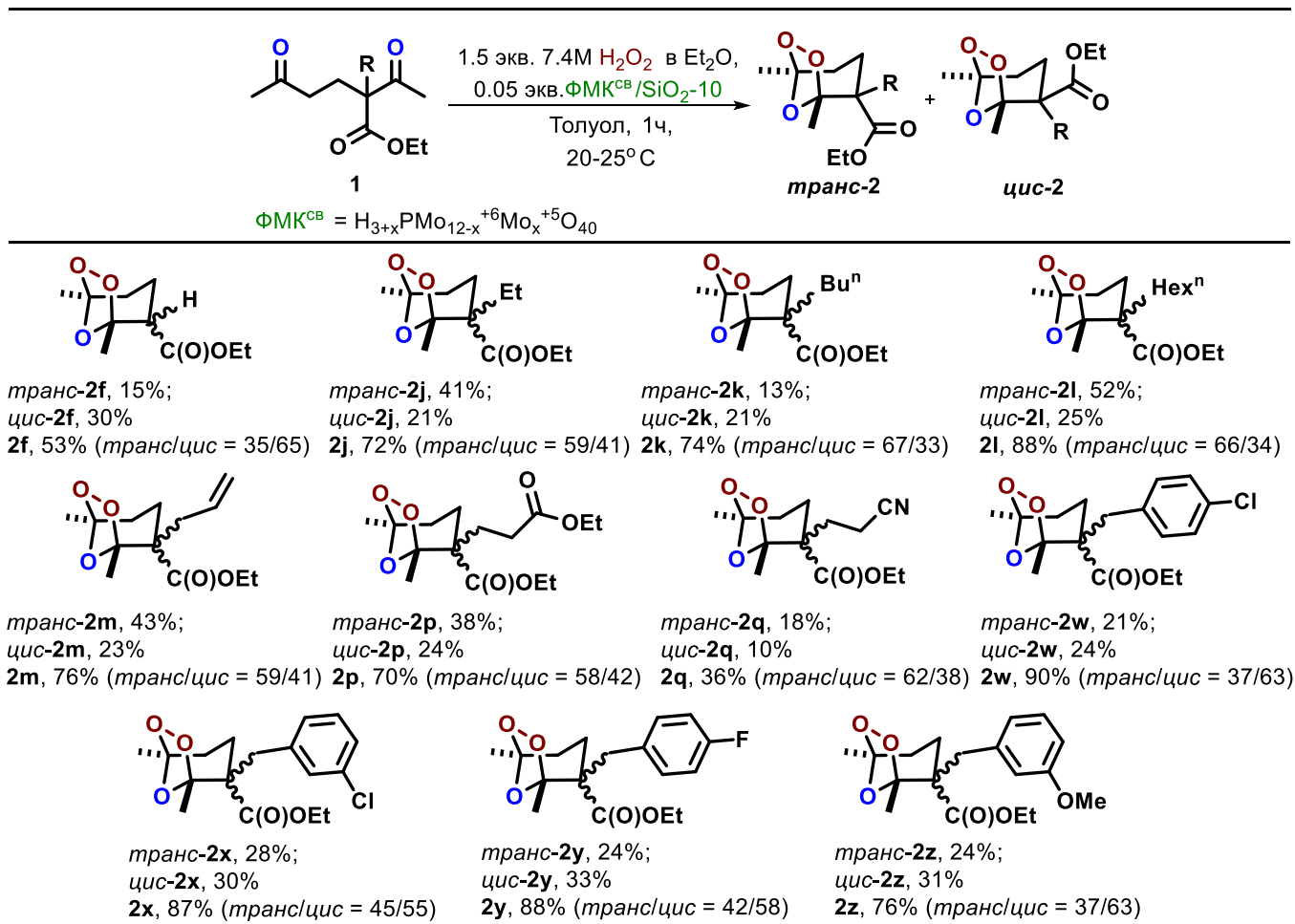


Удивительной находкой оказался тот факт, что при ступенчатой термообработке ФМК/SiO₂ по достижении 150 °С необходимо емкость (в данном случае чашку Петри) накрыть крышкой. Такая контринтуитивная процедура привела к тому, что, с одной стороны, происходит неполное удаление

воды, а с другой – эта процедура способствует удержанию паров этанола, взаимодействие Mo^{6+} с которыми приводит к частичному восстановлению Mo^{6+} до Mo^{5+} .

Установлено, что для синтеза озонидов **2** из δ -дикетонов **1** наиболее эффективным катализатором является $\text{ФМК}^{\text{CB}}/\text{SiO}_2\text{-10}$, при приготовлении которого массовое соотношение исходной $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$: SiO_2 составляло 10 : 90. Для синтеза тетраоксанов **19** из β -дикетонов **18** наиболее эффективным катализатором является $\text{ФМК}^{\text{CB}}/\text{SiO}_2\text{-30}$, при приготовлении которого массовое соотношение исходной $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$: SiO_2 составляло 30 : 70. В найденных оптимальных условиях был синтезирован ряд мостиковых 1,2,4-триоксоланов (озонидов) (Схема 9). Диастереоизомерные озониды **2** были получены как в виде смесей, так и были разделены колоночной хроматографией на SiO_2 .

Схема 9. Структуры и выходы озонидов **2**.

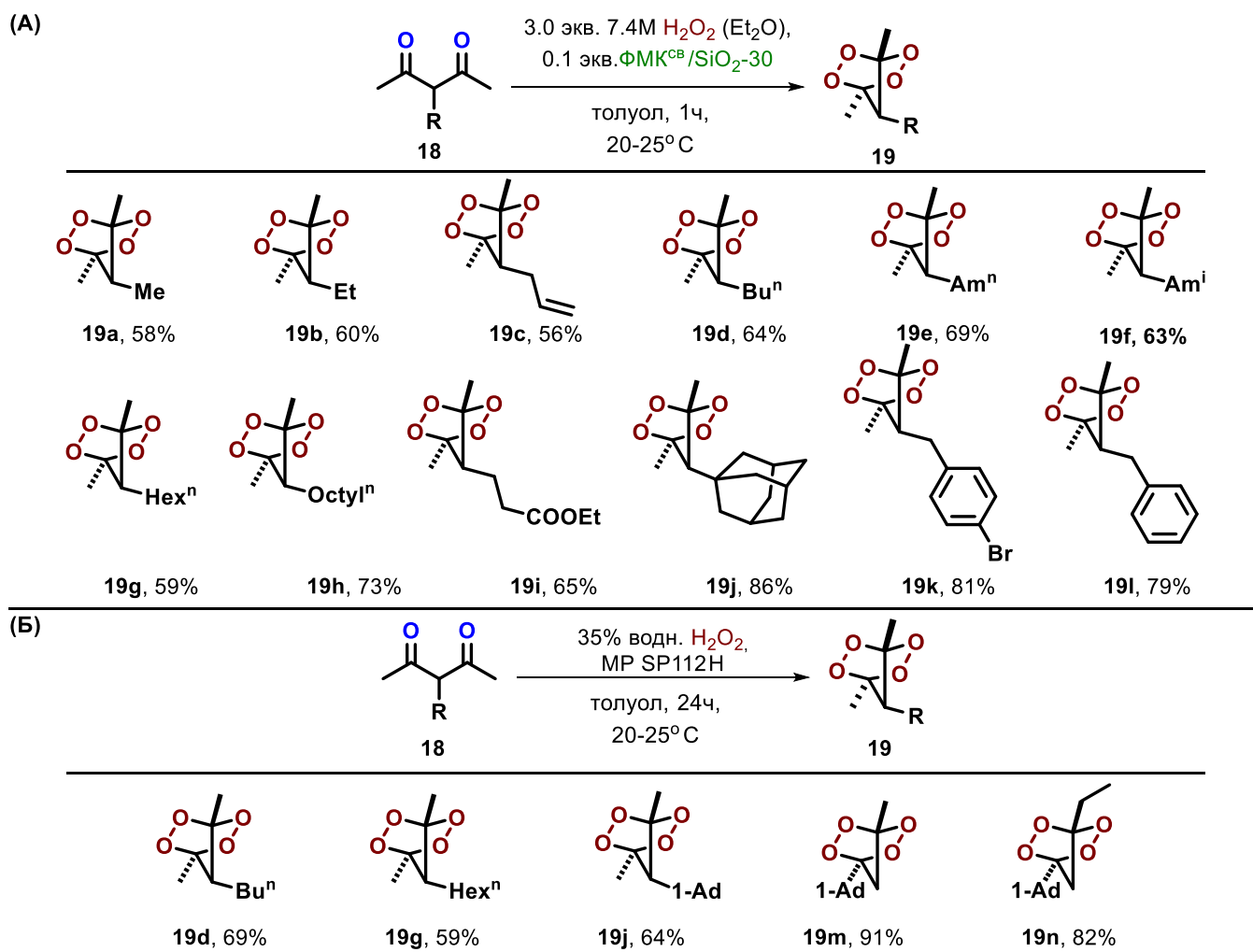


С учетом того, что β -дикетоны **18** существуют в основном в енольной форме, ожидаемым результатом их пероксидирования в гетерогенных условиях представлялось образование эпоксидов, гидроксипроизводных или сложных эфиров вследствие окисления по Байеру-Виллигеру (Baeyer-Villiger). Однако, при использовании $\text{H}_{3+x}\text{PMo}_{12-x}^{+6}\text{Mo}_x^{+5}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ образуются мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны с высокими выходами до 86% (Схема 10 А). Таким образом, полученный нами катализатор – $\text{H}_{3+x}\text{PMo}_{12-x}^{+6}\text{Mo}_x^{+5}\text{O}_{40}$, нанесенная на SiO_2 , позволяет синтезировать мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны и мостиковые озониды из β - и δ -дикетонов с высокими выходами. Удивительно, что система $\text{H}_{3+x}\text{PMo}_{12-x}^{+6}\text{Mo}_x^{+5}\text{O}_{40}/\text{SiO}_2$ способствует сборке циклических пероксидов, а не образованию продуктов окисления дикетонов.

Кроме того разработан удобный и технологичный метод гетерогенного синтеза мостиковых тетраоксанов **19d,g,j,m,n** из соответствующих β -дикетонов **18** с использованием в качестве катализатора ионообменной смолы, а именно сильнокислотного катионита в Н-форме МР SP112Н

(Схема 10Б). Неочевидный результат был получен в случае тетраоксанов **19m,n**: поскольку они склонны к кислотно-катализируемым перегруппировкам, вероятность их образования была крайне мала, однако их удалось получить с выходами 91% и 82% соответственно. Таким образом, разработанные методы гетерогенного синтеза пероксидов вносят вклад в решение сложных задач как в фундаментальной, так и прикладной химии пероксидов.

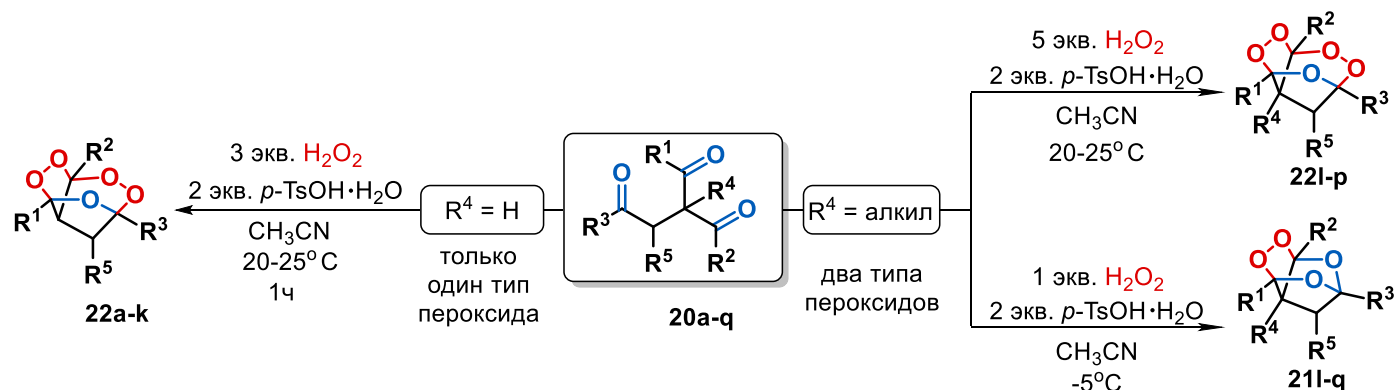
Схема 10. Структуры и выходы тетраоксанов **19**.



1.4. Синтез трициклических пероксидов из β,γ' - трикетонов и H_2O_2

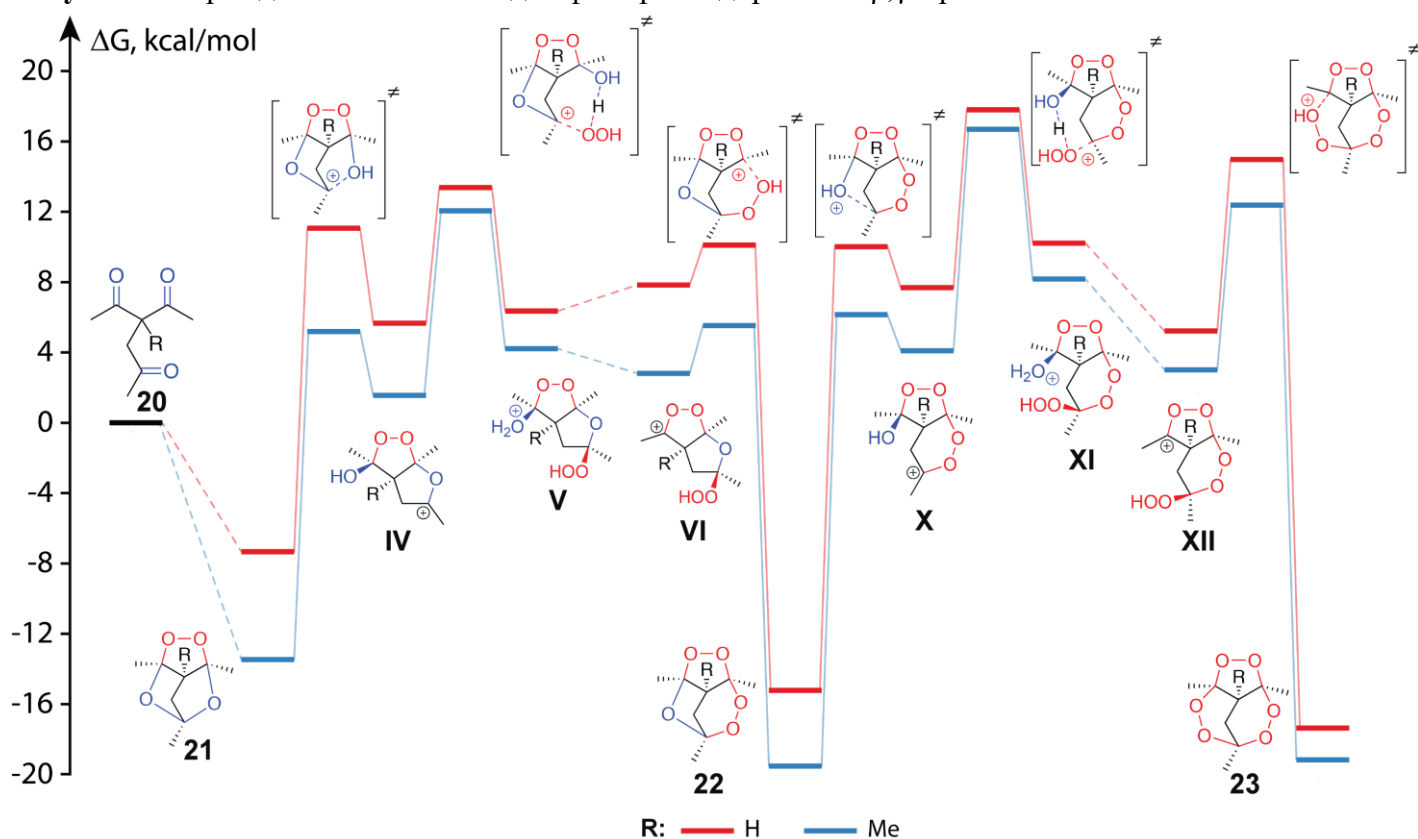
В диссертационной работе открыт атом-экономичный подход к селективному синтезу ранее неизвестных каркасных трициклических моно- и дипероксидов, которые сочетают в себе высокое содержание кислорода и необычную стабильность (Схема 11), а также заложены основы для разработки общих методологических рекомендаций, описывающих сборку жестких полициклических структур из трикетонов и пероксида водорода. Наличие трех карбонильных групп в составе трикетонов изначально делает неочевидным и непредсказуемым их кислотно-катализируемое взаимодействие с пероксидом водорода, поскольку при этом создаются условия для образования сложной смеси продуктов, включающей в себя продукты пероксидной и непероксидной природы мономерного, димерного или полимерного строения, что сводит шансы селективного синтеза практически к нулю. В результате исследования реакции пероксидирования β,γ' - трикетонов было установлено, что в зависимости от условий реакции можно селективно и с высоким выходом получать стабильные каркасные моно- и дипероксиды (**21** и **22** соответственно). Открыт доступ к первым представителям нового типа пероксидов **21**.

Схема 11. Пероксидирование β,γ' -трикетонов.



Данные квантово-химических расчетов демонстрируют, что в каскаде пероксидирования β,γ' -трикетона **20** термодинамически выгодным продуктом является трипероксид **23**, который можно было ожидать в качестве основного продукта (Рисунок 5). Однако энергетический профиль реакции показывает, что образование трипероксида **23** должно протекать через дестабилизированный α -эффekten пероксикарбениевый ион **X**. В результате сборка трипероксидов **23** представляется недостижимой.

Рисунок 5. Термодинамический ландшафт пероксидирования β,γ' -трикетона **20**.



Разработанный подход открывает доступ к получению трициклических монопероксидов **21l-q** и дипероксидов **22a-p** с различными заместителями (Таблица 3). Все полученные трициклические пероксиды **22a-p** и **21l-q** были выделены в индивидуальном виде обычной колоночной хроматографией на SiO₂. Спектроскопия ЯМР ¹H, ¹³C с использованием корреляционных спектроскопических методов 2D позволяет надежно отличить **21** от **22**. Структура пероксидов **21l**, **22l** и **20q** была однозначно установлена рентгеноструктурным анализом. Трициклические пероксиды стабильны и плавятся при относительно высоких температурах (**21l**: 93–95 °C; **22l**: 103–105 °C; **21q**: 190–191 °C).

Таблица 3. Структуры и выходы пероксидов 21l-q и 22a-p.

22a, 90%	22b, 80%	22c, 58%	22d, 60%	22e, 45%	22f, 43%
22g, 37%	22h, 41%	22i, 35%	22j, 35%	22k, 48%	22l, 87%
22m, 47%	22n, 30%	22o, 20%	22p, 55%	22q, не образуется	21l, 85%
21m, 73%	21n, 70%	21o, 62%	21p, 41%	21q, 58%	

На основе полученных результатов были впервые сформулированы основные правила сборки кислородсодержащих систем из β,γ' -трикетонov и пероксида водорода: 1) введение каждого нового пероксидного фрагмента в трициклический каркас становится менее выгодным; 2) в случае α -замещенных β,γ' -трикетонov их каскадное пероксидирование возможно остановить на стадии образования монопероксида, но можно двигаться и дальше к образованию дипероксида. В случае α -незамещенных β,γ' -трикетонov каскадное превращение невозможно прервать после образования монопероксида; 3) трициклическая система с тремя пероксидными группами не образуется. Несмотря на то, что этот шаг термодинамически выгоден, он кинетически блокируется из-за комбинации стабилизации дипероксида (следствие аномерной стабилизации в пероксидах) и отсутствия стабилизации переходного состояния (следствие обратного α -эффекта); 4) селективность пероксидирования определяется размером заместителя R в α -положении β,γ' -трикетона: дипероксид образуется в случае малого объема R, тогда как при большем R селективно получается монопероксид.

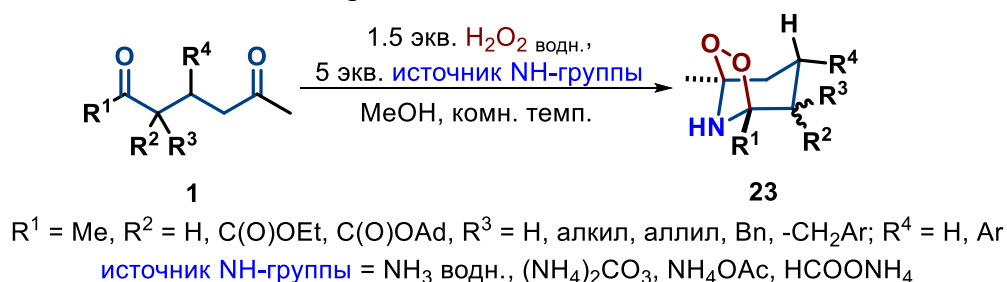
2. Решение проблемы селективного синтеза циклических аминпероксидов

Аминпероксиды — это класс органических соединений, содержащих пероксидную группу ($-O-O-$) и аминогруппу ($-NH_2$, $-NH-$, $-NR-$). Эти соединения представляют большой интерес для органического синтеза и медицинской химии, однако к настоящему времени остаются практически неизученными. Синтез стабильных аминпероксидов, тем более с высокими выходами, остается сложной задачей из-за их высокой реакционной способности. Поскольку в молекуле содержится и окислитель (пероксидная группа) и группа, склонная к окислению (аминогруппа), создаются все условия для их распада, самоокисления и т.д. Нестабильность аминпероксидов, сложность их синтеза, выделения и очистки накладывают существенные ограничения на разработку методов получения соединений данного класса. В диссертации предложены и разработаны селективные методы синтеза аминпероксидов на основе ациклических ди- и трикетонov, которые могут стать ценными инструментами в органическом синтезе и разработке лекарственных средств.

2.1. Атом-экономичный подход к синтезу мостиковых аминопероксидов из δ -дикетонов

Селективный синтез аминопероксидов из дикетонов является сложной задачей, поскольку в реакции участвуют два электрофильных центра и два различных нуклеофила, что способствует образованию сложной смеси продуктов как пероксидного, так и непероксидного строения. Нами предложен селективный, технологичный и атом-экономичный подход к синтезу функционализированных мостиковых аминопероксидов **23** на основе трехкомпонентной конденсации ациклических δ -дикетонов **1**, пероксида водорода и источника NH-группы (NH_3 водн., NH_4OAc , HCOONH_4 , $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$) (Схема 12).

Схема 12. Синтез мостиковых аминопероксидов на основе ациклических δ -дикетонов.



Установлено, что оптимальными условиями для сборки аминопероксидов являются: мольное соотношение **1** : H_2O_2 : источник NH-группы = 1 : 1.5 : 5; растворитель - метанол; температурный режим - 20-25 °C; время реакции – 1.5 ч. Показано, что в качестве источника NH-группы можно использовать не только NH_3 водн., но и соли аммония, такие как NH_4OAc , HCOONH_4 и $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, при этом наиболее удобным и эффективным NH-источником является NH_4OAc . В зависимости от строения исходного δ -дикетона **1** целевые аминопероксиды **23** могут быть получены с выходами до 96% на выделенный продукт. Результат оказался впечатляющим: несмотря на то, что исследуемая трехкомпонентная конденсация имеет все возможности протекать по различным маршрутам с образованием сложной смеси продуктов, произошла селективная сборка мостиковых аминопероксидов **23**. С использованием найденных оптимальных условий был синтезирован широкий ряд аминопероксидов **23a-u**, что открывает доступ к мостиковым аминопероксидам с различными заместителями, включающими такие функциональные группы CN, $\text{C}(\text{O})\text{OEt}$, а также кратные связи $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{C}$ (Таблица 4).

Квантово-химические расчеты показали, что наибольший вклад в стабильность аминопероксидов вносит сопряжение неподеленной пары атома азота и σ -разрыхляющей орбитали C-O связи (12.2 ккал/моль), существенно меньше влияют сопряжение неподеленной пары атома кислорода и σ -разрыхляющей орбитали C-N связи (2.9 ккал/моль), а также σ -разрыхляющей орбитали O-C связи (3.7 ккал/моль) (Рисунок 6).

Рисунок 6. Вклад аномерных взаимодействий в стабильность аминопероксидов.

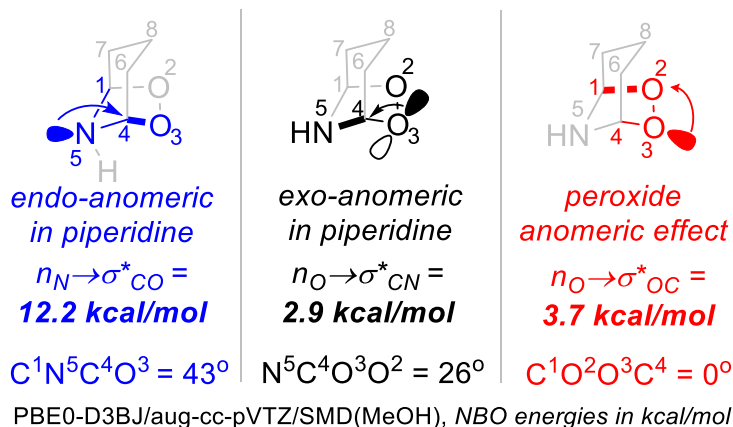
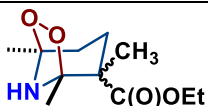

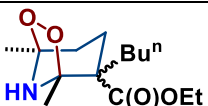
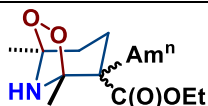
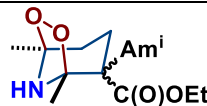
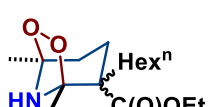
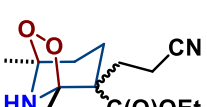


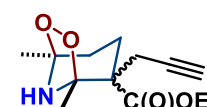
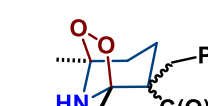
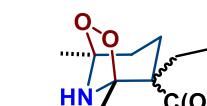
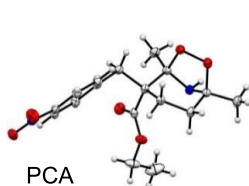

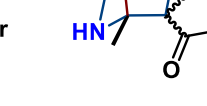
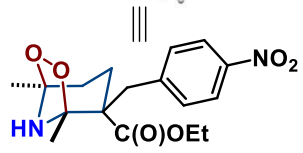
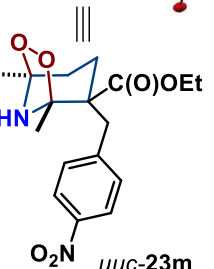
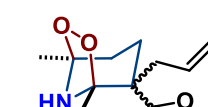
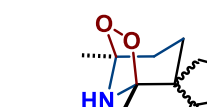

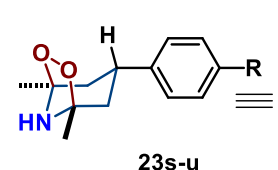
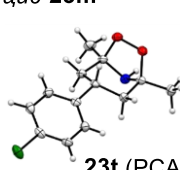


Таблица 4. Структуры и выходы полученных изомерных смесей аминокпероксидов **23a–u**.^a

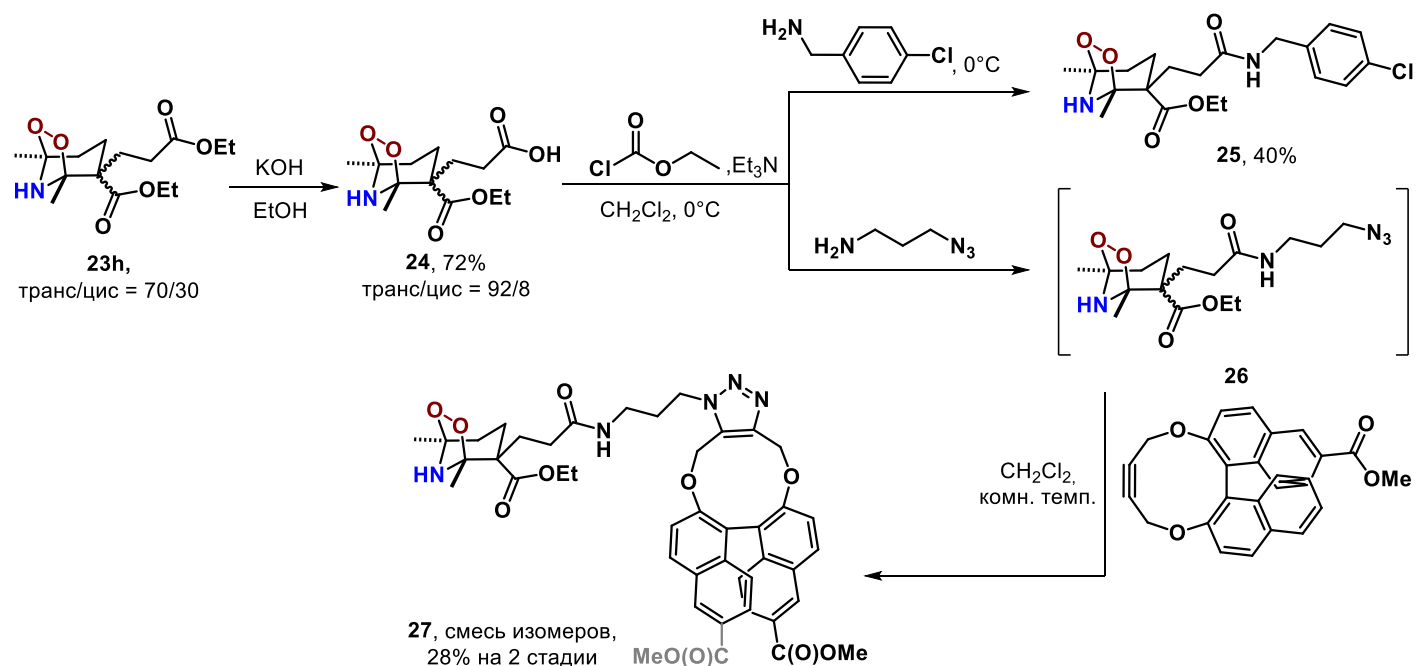
 23a , 91% <i>транс/цис</i> = 79/21; [3.5ч]	 23b , 96%, 93% ^b <i>транс/цис</i> = 98/2; [5ч]	 23c , 95%, 88% ^b <i>транс/цис</i> = 96/4; [3ч]	 23d , 93%, 94% ^b <i>транс/цис</i> = 86/14; [3.5ч]	 23e , 96% <i>транс/цис</i> = 86/14; [3ч]
 23f , 89%, 78% ^b <i>транс/цис</i> = 86/14; [3ч]	 23g , 77% <i>транс/цис</i> = 88/12; [3.5ч]	 23h , 94% ^d , 80% ^b <i>транс/цис</i> = 65/35; [4ч]	 23i , 90% <i>транс/цис</i> = 80/20; [4ч]	 23j , 96% <i>транс/цис</i> = 39/61; [2ч]
 23k , 97% <i>транс/цис</i> = 73/27; [4ч]	 23l , 83%, 86% ^b <i>транс/цис</i> = 52/48	 PCA		
 23n , 88% <i>транс/цис</i> = 85/15; [2ч]	 23o , 95% <i>транс/цис</i> = 49/51; [1.5ч]	 транс-23m 90%; <i>транс/цис</i> = 58/42; [3ч]		
		 цис-23m		
 23p , 88% <i>транс/цис</i> = 55/45; [2ч]	 23q , 80% <i>транс/цис</i> = 55/45; [2ч]	 23r , 69% <i>транс/цис</i> = 94/6; [2ч]	 23s-u s, R = H; 37%; [1ч] t, R = Cl; 78%; [10 мин] u, R = NO ₂ ; 60%; [10 мин]	
			 23t (PCA)	

^[a] В скобках приведено время реакции. Соотношение *транс/цис* - среднее значение результатов трех экспериментов. ^[b] Масштабированный синтез на 1.0 г δ -дикетона **22**.

Диастереоизомерные аминокпероксиды **23**, в отличие от озонидов **2** не удается разделить методом обычной колоночной хроматографии на SiO₂, однако спектроскопия ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁵N с использованием методов 2D-корреляционной спектроскопии (COSY, NOESY, HSQC и HMBC) позволяет надежно отличить *транс-23* от *цис-23*. Структуры аминокпероксидов *транс-23m*, *цис-23m* и **23t** были однозначно установлены данными рентгеноструктурного анализа (*транс-23m* и *цис-23m* были разделены колоночной хроматографией).

На примере аминокпероксида **23h** экспериментально установлено, что аминокпероксиды *транс-23* устойчивы к KOH, NH₃водн., NH₄OAc, но не устойчивы к действию H₂SO₄. Аминокпероксиды *цис-23* относительно устойчивы к NH₃водн., но не устойчивы к H₂SO₄, KOH и NH₄OAc. Необычная стабильность мостиковых аминокпероксидов в основных условиях открывает возможности для их модификаций (Схема 13). Примечательно, что NH-группа не реагирует с этилхлорформиатом, что необычно для незащищенного вторичного амина. Причиной такого поведения является сопряжение nN→σ* C–O (Рисунок 6), вследствие этого аминогруппа теряет нуклеофильность. Важной особенностью этих реакций является то, что они представляют собой первые превращения аминокпероксидов с сохранением аминокпероксидного цикла.

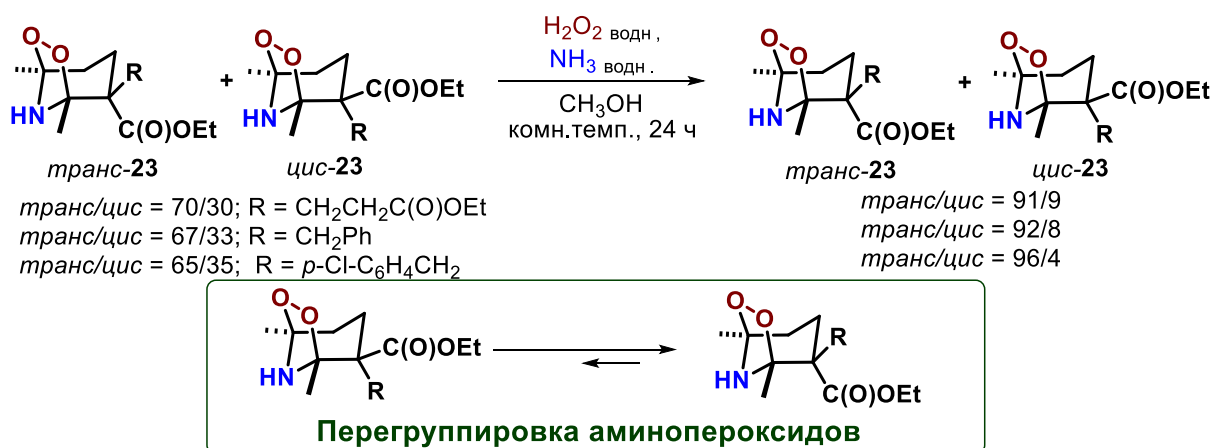
Схема 13. Трансформации аминопероксидов с сохранением аминопероксидного цикла.



Перегруппировка мостиковых аминопероксидов

Обнаружен удивительный процесс – впервые открыта перегруппировка в классе аминопероксидов, протекающая с сохранением пероксидного фрагмента. Установлено, что в присутствии водного раствора пероксида водорода и водного раствора аммиака происходит перегруппировка аминопероксида *цис*-**23** в *транс*-**23** (Схема 14). В отсутствие либо аммиака, либо пероксида водорода перегруппировка стереоизомера *цис*-**23** в *транс*-**23** не наблюдалась. Полученные результаты показывают, что стереоизомер *цис*-**23** – продукт кинетического контроля, а *транс*-**23** – продукт термодинамического контроля. Трансформация пероксидов с сохранением связи O-O является очень редким процессом, поскольку как правило, когда разрывается связь C-O или O-O в фрагменте C-O-O, то распад пероксида происходит необратимо.

Схема 14. Перегруппировка аминопероксидов с сохранением пероксидной группы.

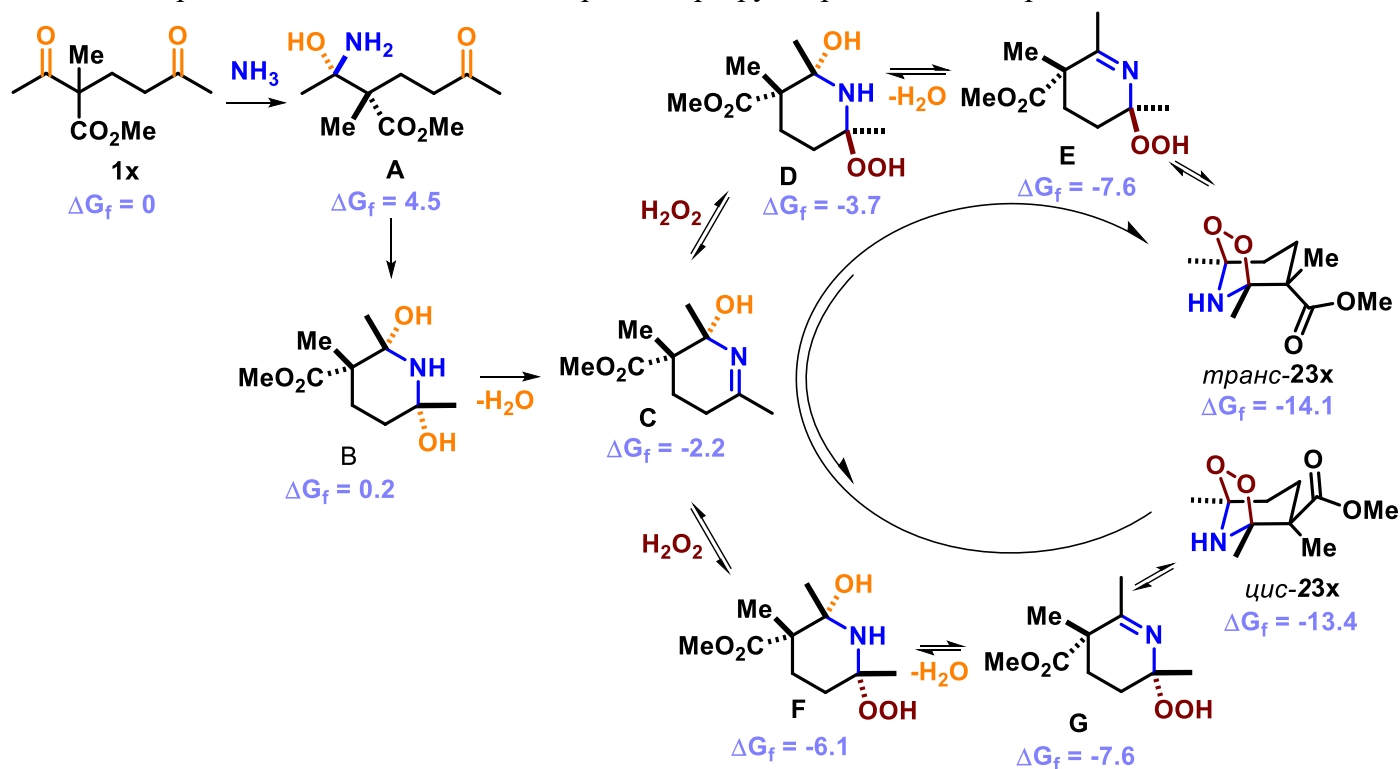


Предполагаемый маршрут сборки и перегруппировки аминопероксидов

На основе квантово-химических расчетов был предложен наиболее вероятный маршрут сборки аминопероксидов (Схема 15). В качестве исходного использовали дикетон **1x**, в котором группа CO₂Et заменена на CO₂Me для уменьшения конформационной гибкости. Термодинамический анализ включал в себя взаимодействие двух нуклеофилов (NH₃ и H₂O₂) с двумя электрофильными центрами

дикетона. Предполагается, что реакция начинается с нуклеофильного присоединения аммиака к карбонильной группе исходного δ -дикетона **1x**. Затем следует внутримолекулярное нуклеофильное присоединение NH_2 -группы к карбонильной группе в промежуточном соединении **A** с образованием пиперидина **B**. Эта молекула подвергается серии стадий отщепления/присоединения: сначала молекула воды элиминирует из **B** при протонировании OH -группы, а затем к образовавшемуся имину **C** присоединяется молекула H_2O_2 с одной из двух сторон. Далее происходит отщепление воды в промежуточных соединениях (**F** или **D**), что приводит к имину (**G** или **E**), который подвергается внутримолекулярной нуклеофильной атаке иминного атома углерода группой OOH , в результате чего образуется аминокпероксид *цис*-**23x** или *транс*-**23x**. Также мы предлагаем вероятный маршрут наблюдаемой перегруппировки аминокпероксидов (Схема 15). Перегруппировка начинается с раскрытия пероксидного фрагмента аминокпероксида *цис*-**23x** с образованием имина **G**. Это соединение подвергается серии стадий отщепления/присоединения: сначала происходит нуклеофильное присоединение молекулы воды, затем отщепление молекулы H_2O_2 от **F** с образованием **C** и снова нуклеофильное присоединение молекулы H_2O_2 к **C**, но уже с другой стороны. Далее происходит отщепление воды в промежуточном соединении **D**, что приводит к имину **E**, который подвергается внутримолекулярной нуклеофильной атаке иминного атома углерода группой OOH , в результате чего образуется термодинамически более стабильный аминокпероксид *транс*-**23x**.

Схема 15. Предполагаемый механизм сборки и перегруппировки аминокпероксидов **23x**.



2.2. Подход к синтезу трициклических аминокпероксидов из β,δ' -трикетонов

Синтез аминокпероксидов из трикетонов представляет собой еще большую задачу: два конкурирующих нуклеофила взаимодействуют с молекулой, содержащей три электрофильных центра. Кроме того, пероксид водорода может окислять азотсодержащие промежуточные соединения.

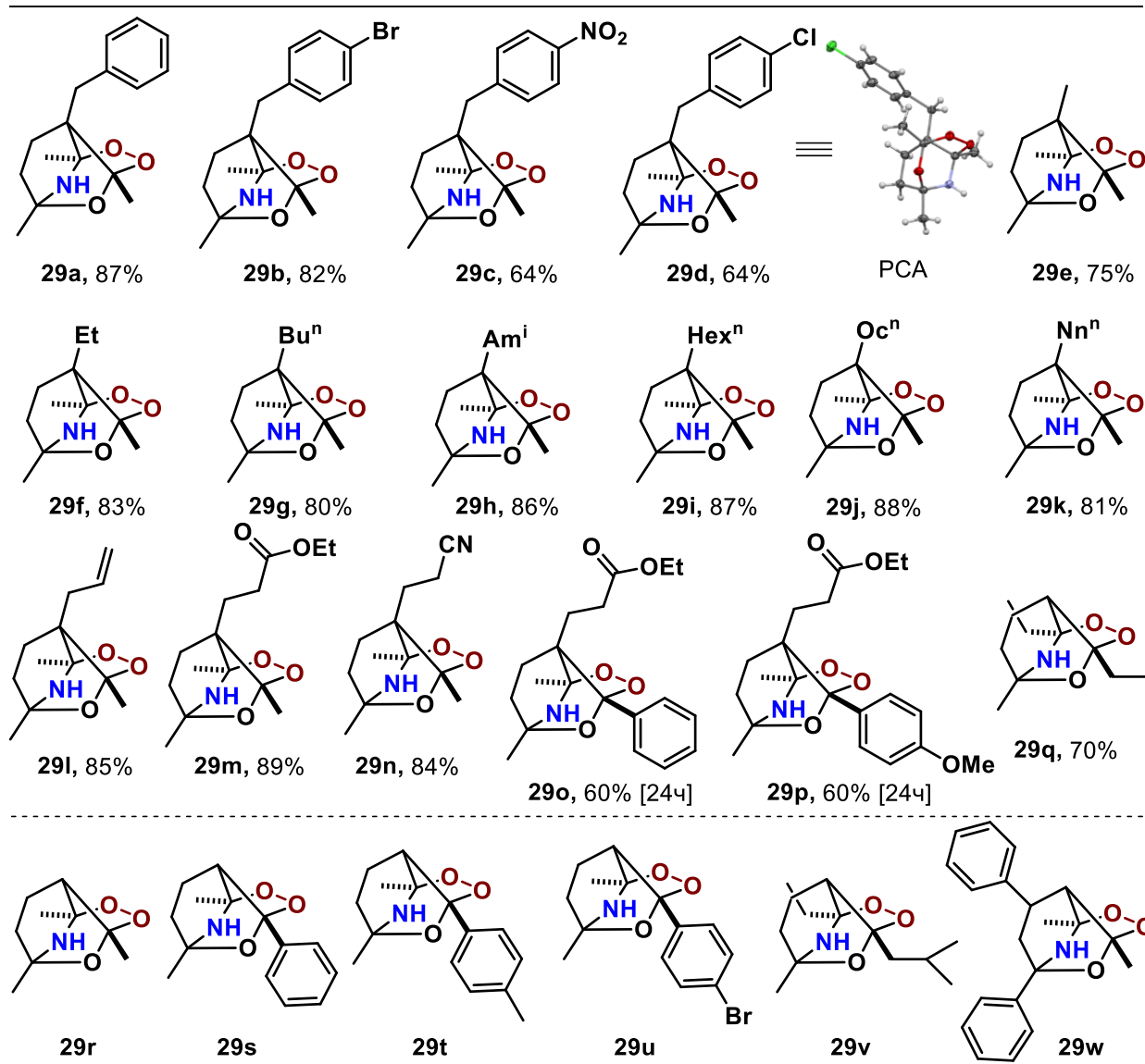
Однако нам удалось найти условия, при которых трехкомпонентная конденсация β,δ' -трикетонов **28** с пероксидом водорода и источником NH -группы приводит к селективной сборке стабильных мостиковых трициклических аминокпероксидов **29** (Схема 16).

Схема 16. Синтез аминопероксидов **29** из β,δ' -трикетонов **28**, H_2O_2 и источника NH-группы.



В процессе поиска оптимальных условий аминопероксидирования β,δ' -трикетонов на примере β,δ' -трикетона **28a** ($\text{R}^1=\text{R}^3=\text{R}^5=\text{Me}$, $\text{R}^4=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) оценивалось влияние количества и природы пероксида водорода, источника NH-группы, а также роль растворителя и времени реакции. Наилучший результат наблюдался для системы H_2O_2 / NH_4OAc в MeOH при оптимальном мольном соотношении β,δ' -трикетон **28a**: H_2O_2 : NH_4OAc = 1 : 3 : 3. Время проведения реакции – 2 ч при 20–25 °С; в этих условиях трициклический аминопероксид **29a** образовывался с выходом 87% на выделенный продукт. Использование $\text{NH}_3\text{водн.}$, HCOONH_4 или $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ также приводило к образованию аминопероксида **29a**, но с несколько меньшими выходами (73, 75 и 77%, соответственно). В случае HCOONH_4 и $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ время проведения реакции составляло 3 ч при 20–25 °С. Конденсация трикетона **28a** с 7 М метанольным раствором NH_3 и 3.7 М эфирным раствором H_2O_2 в безводных условиях приводила к пероксиду **29a** с более низким выходом 69%.

Таблица 7. Структуры и выходы полученных циклических аминопероксидов **29**.

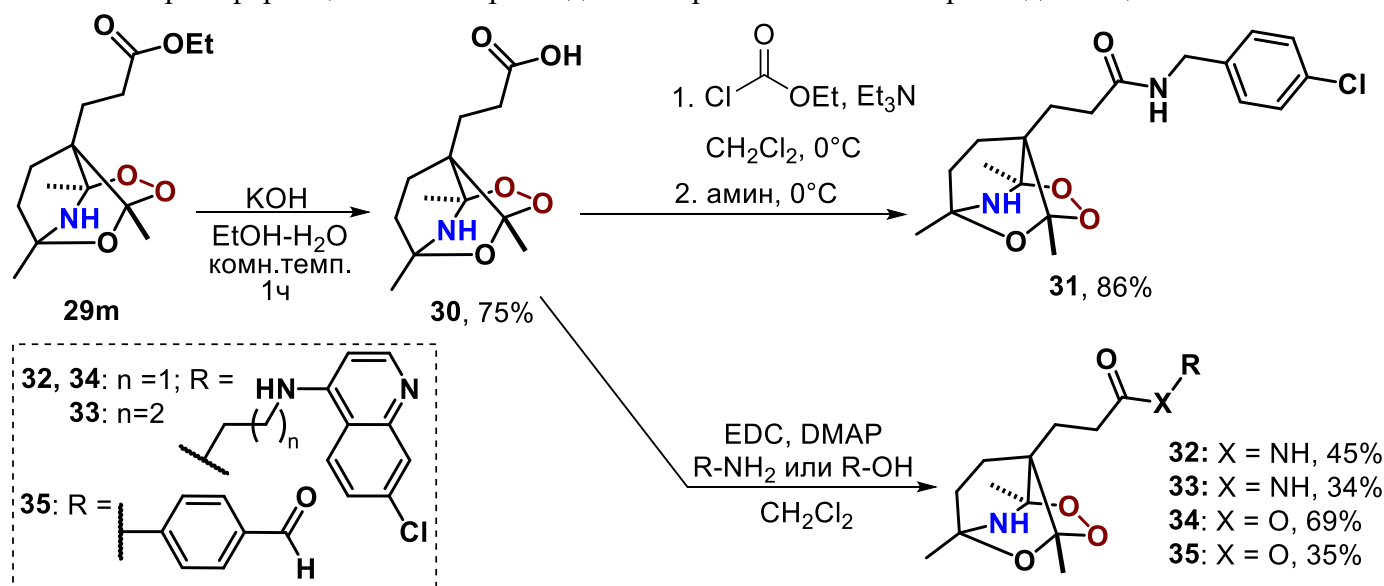


Найденные оптимальные условия для аминопероксидирования трикетона **28a** были применены для оценки общего характера сборки трициклических аминопероксидов **29** путем введения заместителей в различные положения трикетона **28**. Как показано в таблице 7, ряд трициклических аминопероксидов, содержащих заместители с двойной связью **29l** или различные функциональные группы, такие как нитрильная **29n**, сложноэфирная **29m,o,p** и ароматическое ядро **29a-d**, **29o,p**, может быть получен с выходами в диапазоне от 64 до 89%, при этом размер заместителя в α -положении незначительно влияет на выход аминопероксидов **29**.

Получены также аминопероксиды **29o,p** с арильным заместителем у атома углерода, связанного с пероксидной группой, несмотря на высокую вероятность распада таких пероксидов по типу реакции Удриса-Сергеева-Кружалова / Хока (Hock), Дакина (Dakin) и родственных им процессов. В случае β,δ' -трикетонов **29q-w**, где $R^2 = H$, в индивидуальном виде выделен только аминопероксид **29q**. Однако образование аминопероксидов **29r-w** подтверждено методом ЯМР, так в спектрах ^{13}C ЯМР присутствуют характерные сигналы для фрагментов OOCNH и OOCO при 96 и 108 м.д. соответственно.

Строение трициклических аминопероксидов подтверждено методами спектроскопии ЯМР 1H , ^{13}C и ^{15}N , 2D-корреляционной спектроскопии (COSY, NOESY, HSQC и HMBC). Строение **29d** дополнительно доказано рентгеноструктурным анализом. Несимметричные аминопероксиды **29o** и **29p** были получены в виде единственного изомера. Все синтезированные трициклические аминопероксиды **29a-q** являются стабильными соединениями, которые могут храниться не менее года при температуре $-20\text{ }^{\circ}C$ без разложения. Стабильность трициклических аминопероксидов в основных условиях позволяет проводить их модификацию с сохранением аминопероксидного цикла. В результате щелочного гидролиза эфира **29m** была получена кислота **30**, на основе которой получены амиды **31-33** и сложные эфиры **34** и **35** (схема 17). Примечательно, что NH-группа в аминопероксидах **29**, как и в аминопероксидах **23**, не реагирует с этилхлорформиатом, а химические сдвиги атомов азота в спектрах ЯМР ^{15}N для трициклических аминопероксидов намного ближе к химическим сдвигам, характерным для амидов (98.8 для **29d**, 98.1 для **29o** и 106.4 – 108.4 и 102.2 – 104.2 м.д. для *N*-метилформамида и *N*-метилацетамида соответственно).

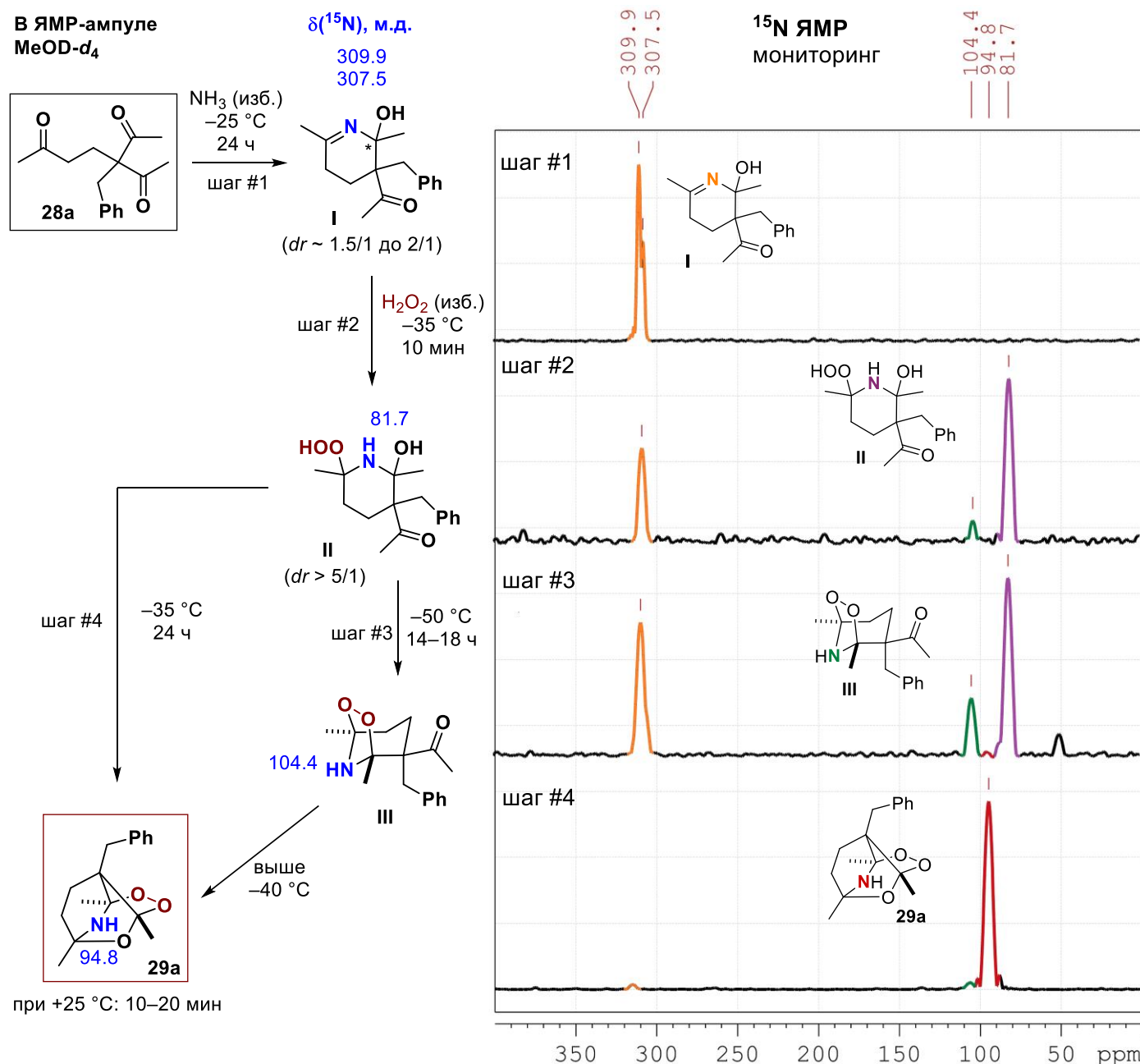
Схема 17. Трансформации аминопероксидов с сохранением аминопероксидного цикла.



Вероятный маршрут сборки аминокпероксидов 29

Несмотря на то, что сборка трициклических аминокпероксидов может происходить через множество маршрутов, с использованием низкотемпературного ЯМР-мониторинга удалось зафиксировать образование трех интермедиатов в процессе аминокпероксидирования трикетона **28a**: циклический имин **I**, аминокпероксид **II** и бициклический кето-аминокпероксид **III** (Схема 18).

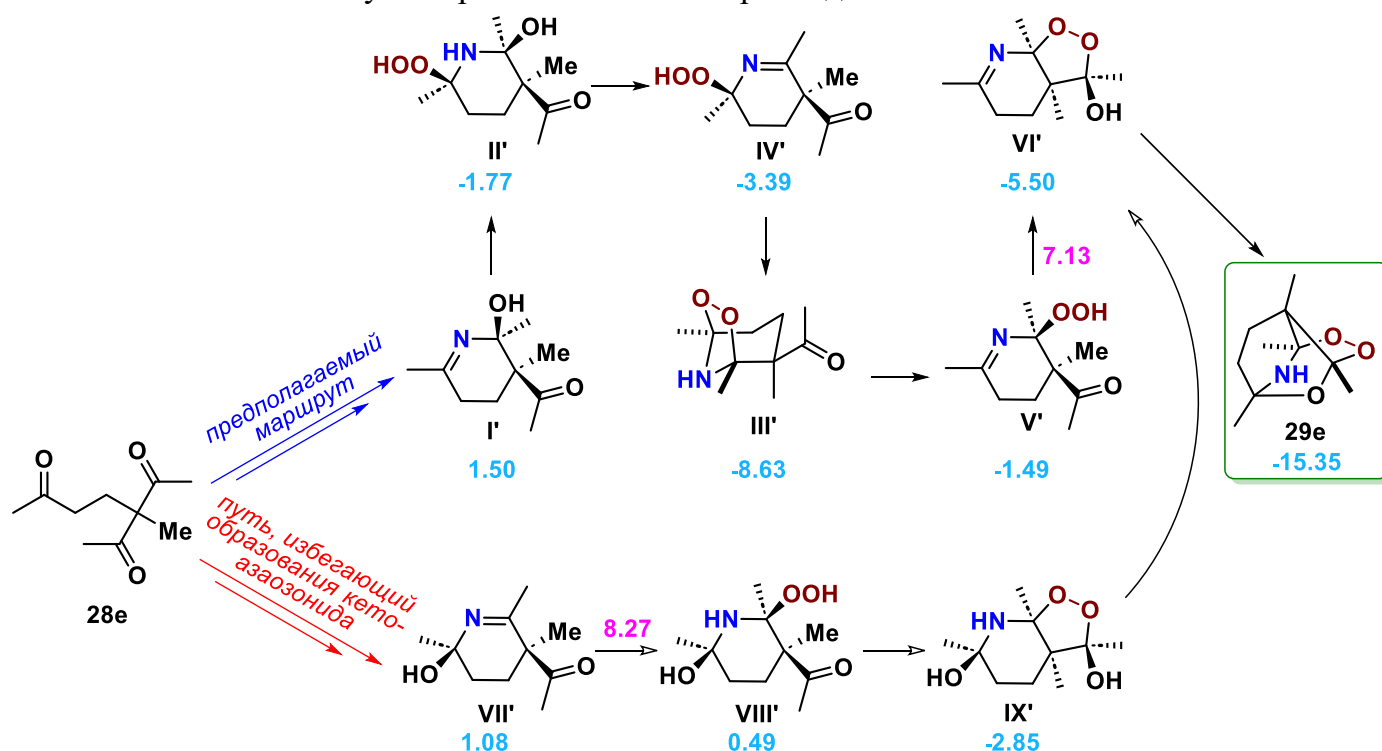
Схема 18. Экспериментально зафиксированные интермедиаты реакции аминокпероксидирования трикетона **28a**.



Результаты ЯМР-экспериментов в совокупности с данными квантово-химических расчетов (все квантово-химические расчеты выполнены с помощью пакета программ Gaussian16 на уровне теории PBE0-D3BJ/6-311++G(d,p)/SMD(MeOH)) позволили сузить число рассматриваемых путей и предложить маршрут реакции, представленный на схеме 19. В качестве модельного субстрата в квантово-химических расчетах использовался трикетон **28e** ($R = \text{CH}_3$) вместо **28a** ($R = \text{CH}_2\text{Ph}$) с целью облегчения расчетов за счет уменьшения числа атомов и конформационной гибкости. Предполагается, что присоединение пероксида водорода к **I'** приводит к аминокпероксиду **II'**. Последующее отщепление воды и внутримолекулярная атака OOH-группы по атому углерода

иминогруппы приводит к аминокпероксиду **III'**. Далее аминокпероксидный цикл раскрывается с образованием имина **V'**, который в результате внутримолекулярной атаки гидропероксидной группы по карбонильному атому углерода превращается в пероксид **VI'**, циклизующийся в трициклический аминокпероксид **29e**. Нельзя исключать и альтернативные пути к **29e** в обход образования кето-аминокпероксида **III'**. Наиболее благоприятный из них показан на схеме 19. Стоит отметить, что самое высокоэнергетическое переходное состояние для альтернативного пути имеет относительную энергию 8.27 ккал/моль, тогда как самое высокоэнергетическое переходное состояние кето-аминокпероксидного пути составляет всего 7.13 ккал/моль. Следовательно, как по результатам расчетов, так и по результатам ЯМР, переход через кето-аминокпероксид **III'** предпочтительнее прямых путей к **29e**.

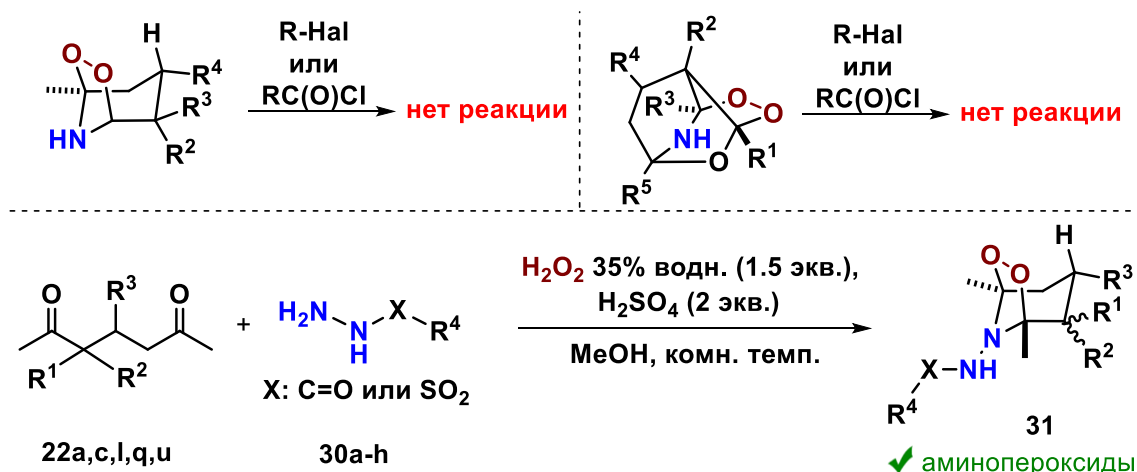
Схема 19. Возможные пути образования аминокпероксида **29e**.^a



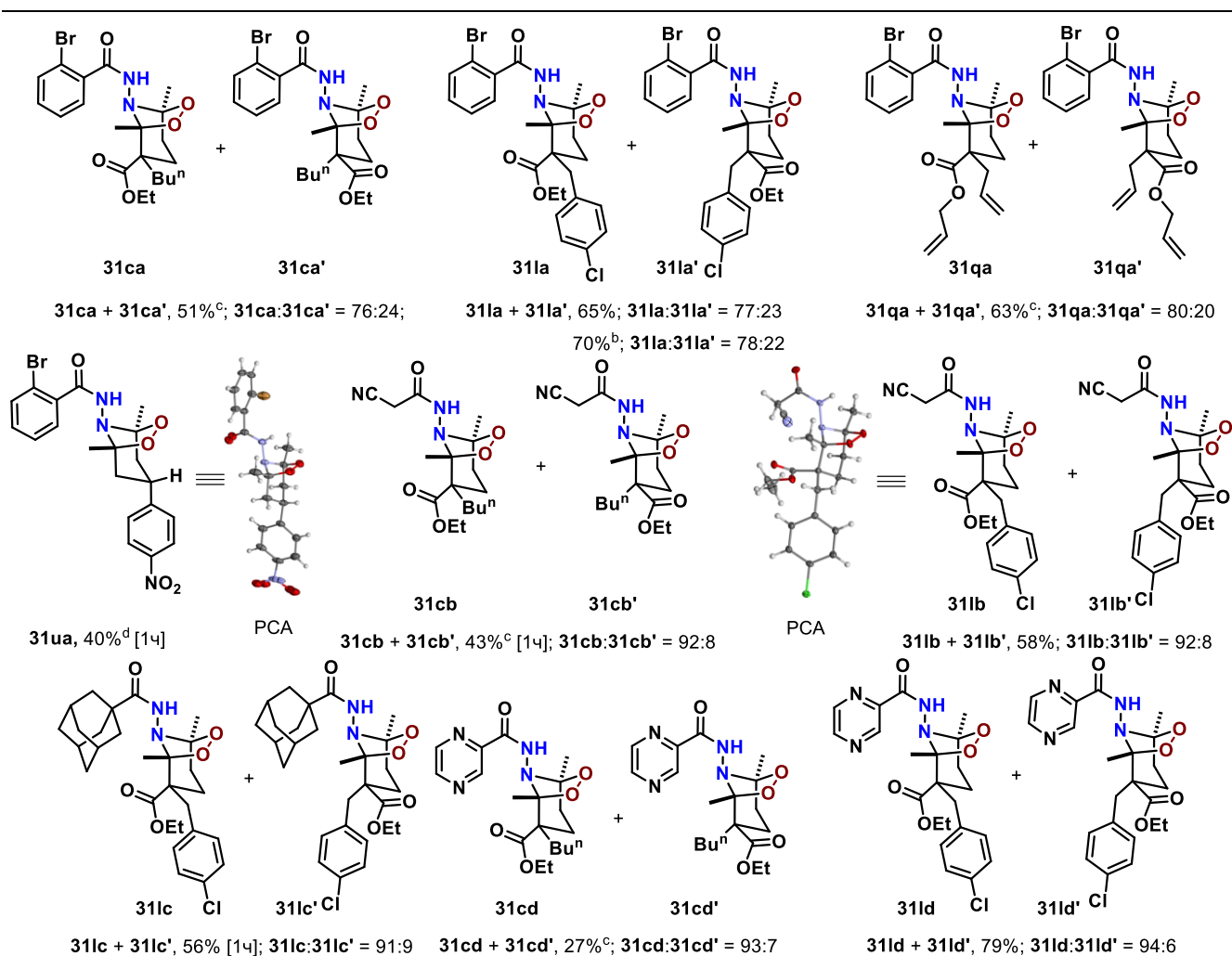
^a Свободные энергии интермедиатов и переходных состояний относительно исходного β,δ'-трикетона приведены в ккал/моль. Свободные энергии, выделенные синим цветом, относятся к интермедиатам, а красные – к переходным состояниям.

2.3. Синтез *N*-замещенных аминокпероксидов из δ-дикетон

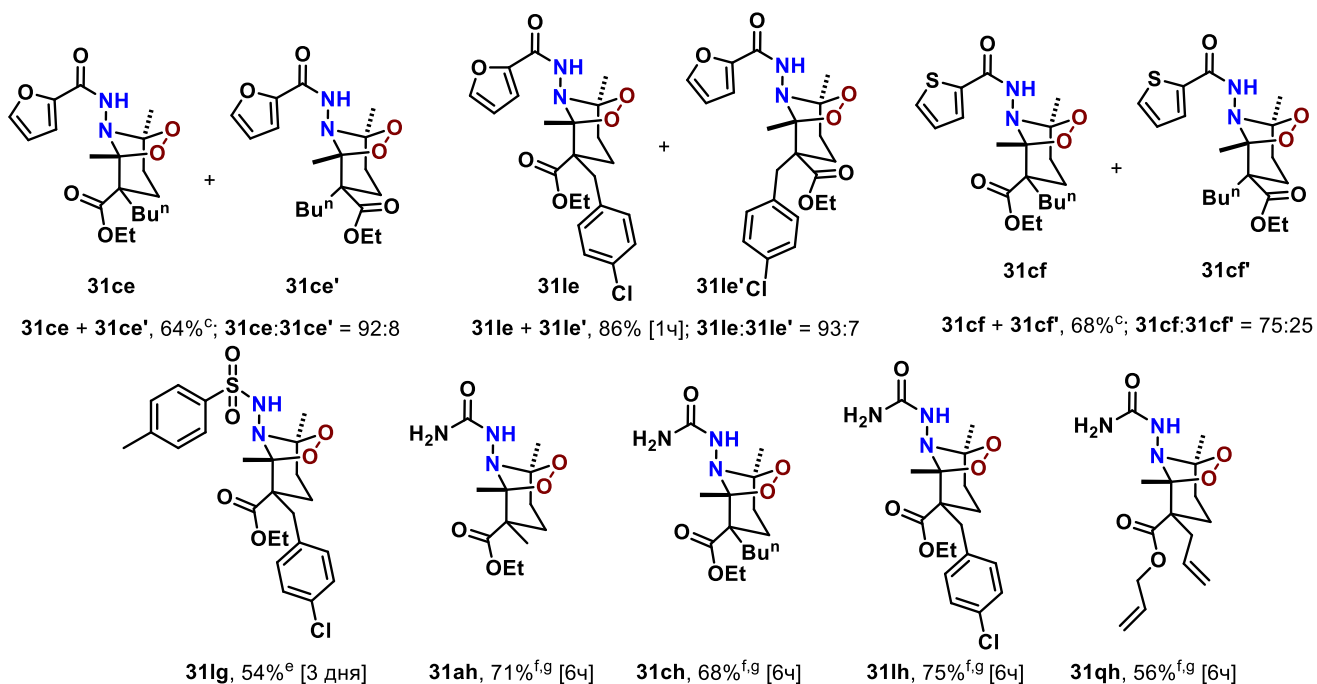
В результате трехкомпонентной конденсации ди- или трикарбонильных соединений с использованием аммиака и солей аммония в качестве *N*-компонента образуются аминокпероксиды, в которых пероксидный фрагмент не окисляет NH-группу. Более того, стереоэлектронное взаимодействие $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ обеспечивает защиту NH-фрагмента от взаимодействия с электрофилами и окислителями. (Схема 20). В качестве альтернативной стратегии для получения *N*-замещенных каркасных аминокпероксидов можно было бы представить взаимодействие δ-дикетон **22** с H_2O_2 и первичными аминами. Известно, что в случае 2,2'-метиленидициклогексанона, первичных аминов и H_2O_2 благодаря эффекту Торпе-Ингольда происходит образование аминокпероксидов. Однако нами было установлено, что при взаимодействии алициклических δ-дикетон **22** с H_2O_2 и первичным амином (метиламином, *n*-бутиламином или 4-хлорбензиламином) циклические аминокпероксиды не образуются. Использование гидразингидрата в этой реакции также не привело к успеху.

Схема 20. Синтез *N*-замещенных аминопероксидов **31**.

Было обнаружено, что при использовании гидразидов **30** в качестве *N*-компонента и добавлении кислоты аминопероксидирование δ -дикетонов **22** приводит к *N*-замещенным аминопероксидам **31**. В качестве кислоты можно использовать H₂SO₄, *p*-TsOH, 60% водн. HClO₄, 48% водн. HBF₄, 37% водн. HCl или BF₃·Et₂O. Наилучший результат был получен при использовании H₂SO₄. В найденных оптимальных условиях была проведена оценка общего характера сборки *N*-замещенных аминопероксидов **31** путем введения δ -дикетонов **22a,c,l,q,u** и различных гидразидов **30** в трехкомпонентную реакцию с H₂O₂ (Таблица 8). Во всех случаях *N*-замещенные аминопероксиды были получены с выходами от хороших до высоких.

Таблица 8. Структуры и выходы полученных *N*-замещенных аминопероксидов **31**.

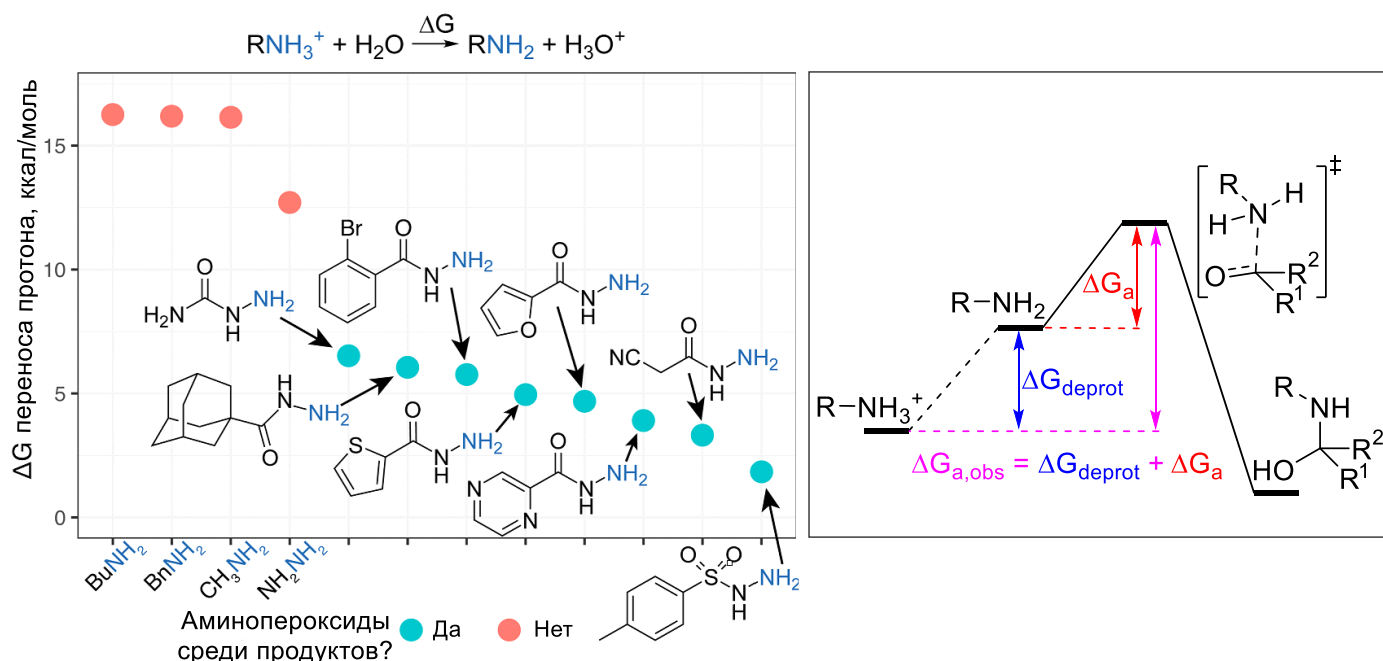
Продолжение таблицы 8.



[a] В скобках указано время реакции. [b] На 1 ммоль **11** [c] 1.0 мл MeOH. [d] 1.5 мл MeOH. [e] 10 мл MeOH, [f] 18 – 24 мл MeOH. [g] Гидрохлорид семикакарбазида **30h** (3 экв.), 35 % водн. H₂O₂ (2.0 экв.).

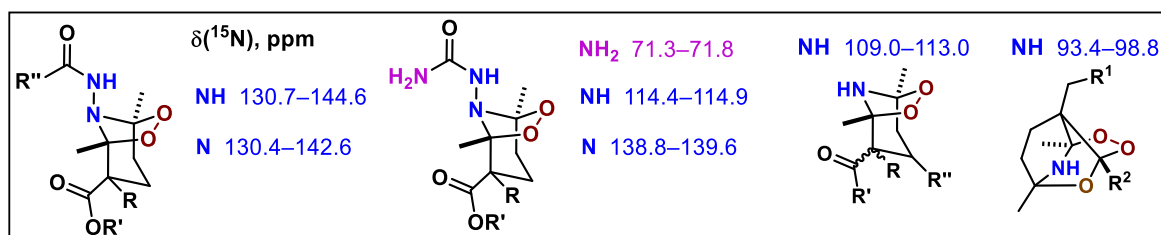
Установлено, что ключевым фактором успешного синтеза *N*-замещенных аминопероксидов является сродство *N*-компонента к протону. Поскольку *N*-компонент проявляет свойства как нуклеофила, так и основания, а для активации карбонильных групп необходим источник H⁺, то *N*-замещенные аминопероксиды образуются только тогда, когда энергия депротонирования *N*-компонента <10 ккал/моль. Таким образом, низкая основность гидразидов и сульфогидразида делает их подходящим источником *N*-компонента для этой реакции (Рисунок 7). Установлено, что для синтеза *N*-замещенных аминопероксидов необходимо использовать такое минимальное количество растворителя, в котором полностью растворяется исходный δ-дикетон **22**, а пероксид **31** выпадает в виде осадка из реакционной среды. Если аминопероксид **31** не выпадает из реакционной смеси, выделить его в чистом виде методом колоночной хроматографии не удастся.

Рисунок 7. Энергии переноса протона для *N*-компонентов.



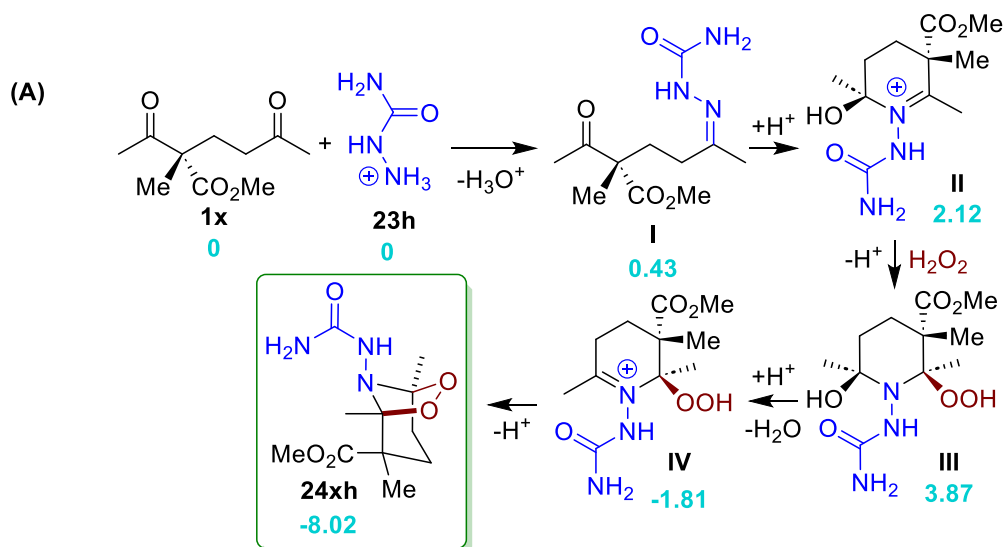
Структуры *N*-замещенных аминопероксидов **31** были подтверждены с помощью ^1H , ^{13}C и ^{15}N ЯМР-спектроскопии, а также 2D корреляционной спектроскопии (COSY, NOESY, HSQC и HMBC). Диастереомеры *N*-замещенных аминопероксидов имеют характерные химические сдвиги ^{15}N , поэтому их можно легко различить с помощью экспериментов ^1H - ^{15}N HSQC и HMBC. Отнесения сигналов в спектрах ЯМР были дополнительно доказаны данными рентгеноструктурного анализа монокристаллов **31lb** и **31ua**. Химические сдвиги ЯМР ^{15}N обоих атомов азота для *N*-замещенных аминопероксидов близки и находятся в диапазоне 114 – 145 м.д. (Рисунок 8), что соответствует области химических сдвигов амидов и гидразидов (100 – 150 м.д.). Таким образом, можно предположить, что N- и NH-группы фактически имеют амидный характер, как и в бициклических и трициклических аминопероксидах.

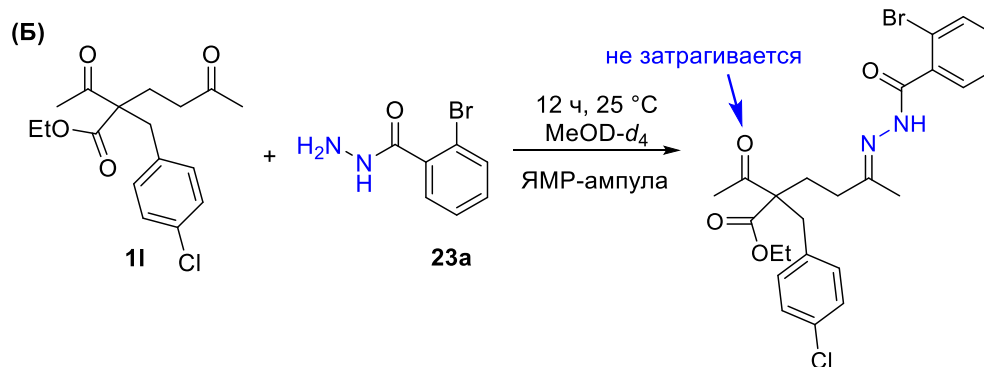
Рисунок 8. Обобщенные данные и общие закономерности значений химического сдвига ^{15}N для различных типов аминопероксидов.



На основе экспериментальных данных и квантово-химических расчетов предложен маршрут сборки *N*-замещенных аминопероксидов (Схема 21). Реакция начинается с образования основания Шиффа **I**, сопровождающегося внутримолекулярным присоединением иминного азота к оставшейся свободной карбонильной группе. Полученный циклический иминиевый катион **II** подвергается нуклеофильной атаке пероксидом водорода с образованием *N*-замещенного пиперидина **III**, который в результате протонирования отщепляет молекулу воды. Внутримолекулярное присоединение фрагмента ООН к связи C=N катиона иминия **IV** замыкает второй цикл *N*-замещенного аминопероксида **24xh**. Свободная энергия ключевых промежуточных соединений по отношению к исходным веществам была рассчитана для δ -дикетона **1x** и семикарбазида **23h**.

Схема 21. Предполагаемый маршрут сборки *N*-замещенных аминопероксидов.



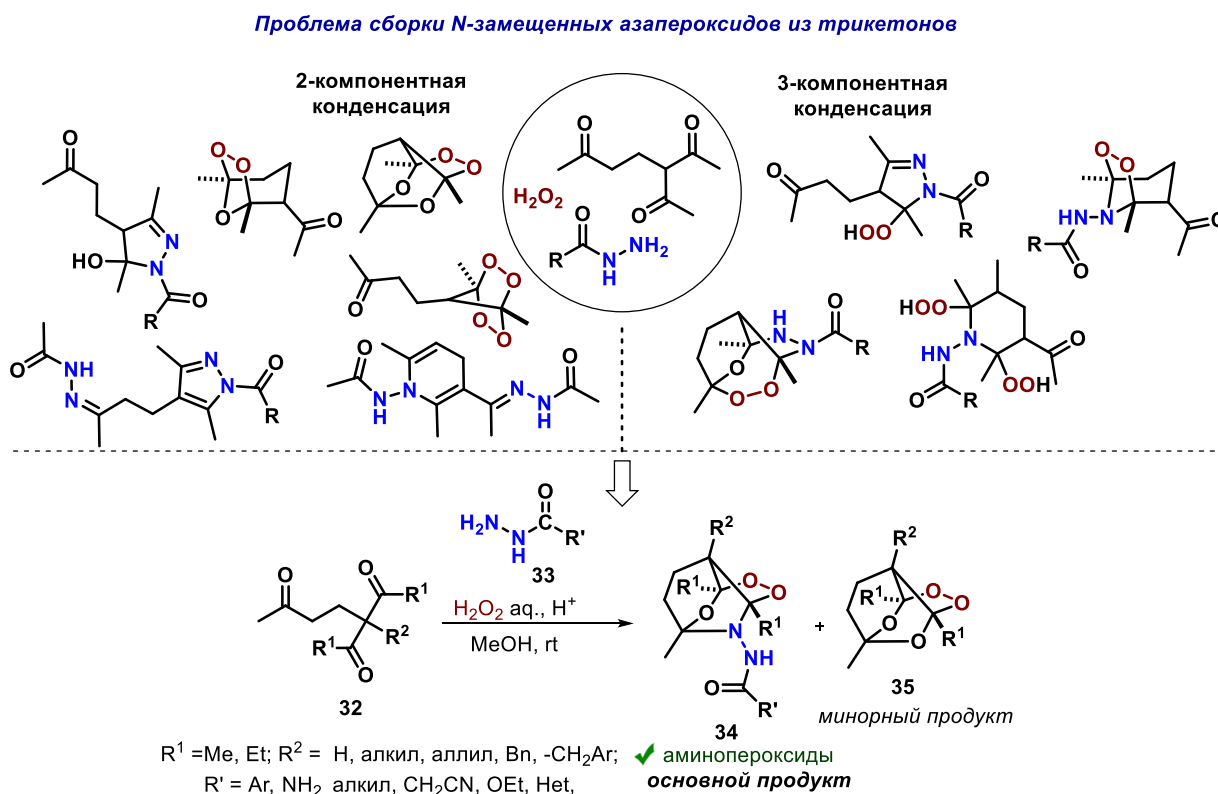


(А) Предполагаемый маршрут. (Б) Экспериментально наблюдаемая стадия (ЯМР-мониторинг). Рассчитанные свободные энергии образования промежуточных продуктов относительно исходных реагентов показаны голубым цветом.

2.4. Подход к синтезу *N*-замещенных трициклических аминопероксидов из β,δ' -трикетонов

В ходе исследования возможностей селективного синтеза циклических аминопероксидов нами открыта кислотно-катализируемая трехкомпонентная конденсация β,δ' -трикетонов с гидразидами и H_2O_2 , позволяющая эффективно собирать трициклические *N*-замещенные аминопероксиды из простых предшественников (Схема 22). В данном случае сама возможность синтеза *N*-замещенных трициклических аминопероксидов из β,δ' -трикетонов была неочевидной. Контроль селективности данной реакции представляет собой еще более сложную задачу, поскольку в реакции участвует молекула с тремя электрофильными центрами и два различных по природе нуклеофила; при этом может происходить как 2-компонентная, так и 3-компонентная конденсация. Вследствие этого, количество возможных продуктов реакции значительно возрастает по сравнению с δ -дикетонами.

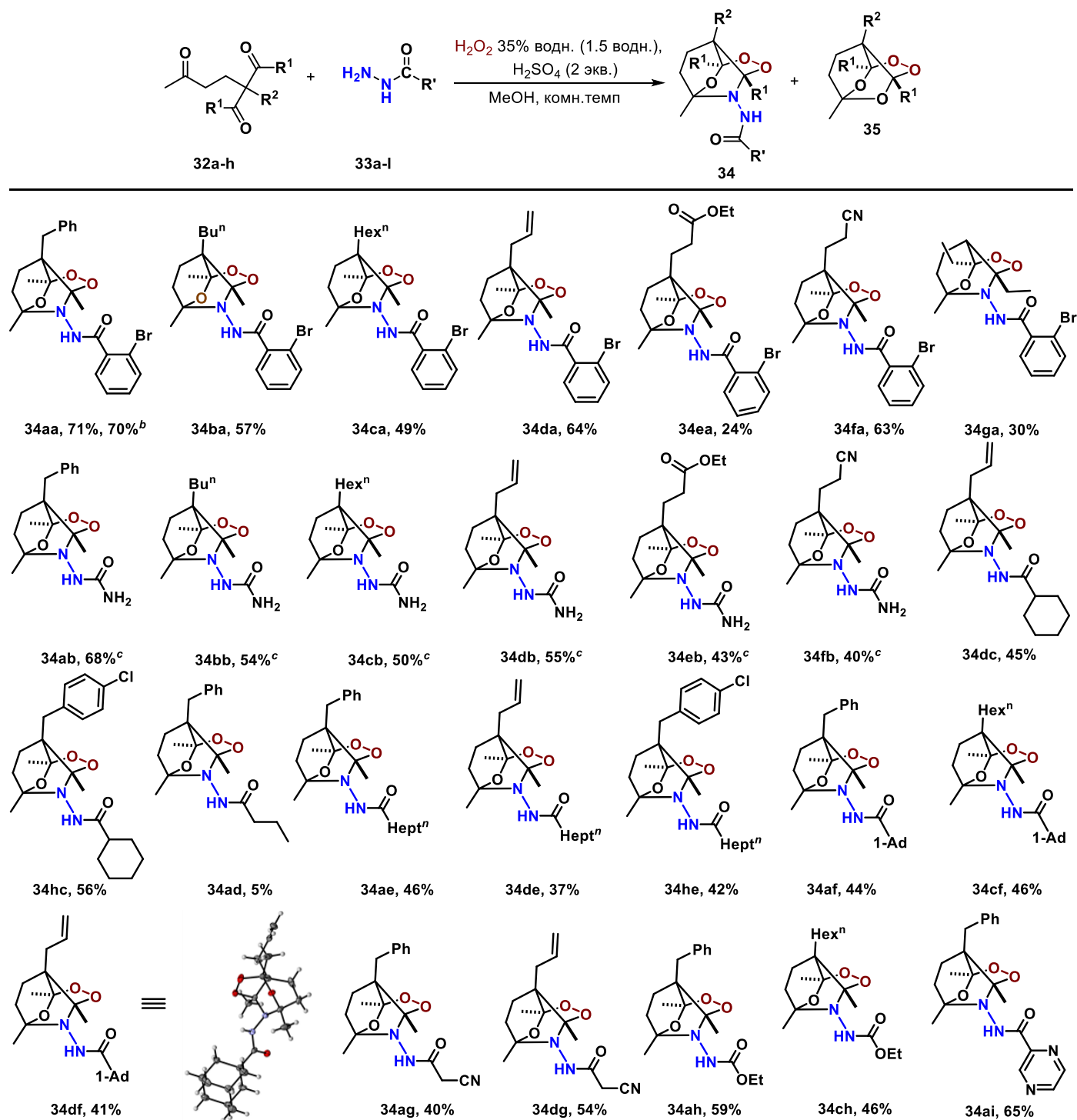
Схема 22. Подход к синтезу *N*-замещенных трициклических аминопероксидов.



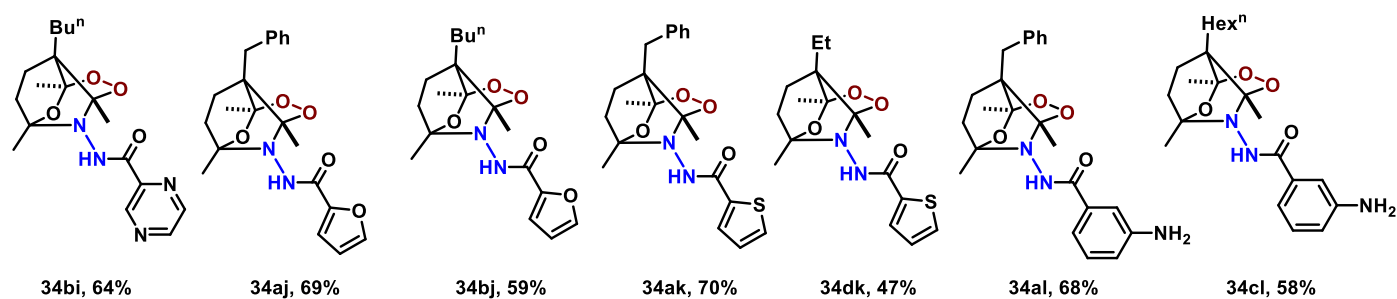
В результате проведенного исследования было установлено, что оптимальными условиями для сборки *N*-замещенных каркасных аминопероксидов являются: использование 35% водн. H_2O_2 (1.5

моль H_2O_2 / 1 моль исходного β,δ' -трикетона), H_2SO_4 в качестве кислоты (2 моль кислоты / 1 моль исходного β,δ' -трикетона), время проведения реакции – 5 ч при 20-25 °С. В зависимости от строения исходного β,δ' -трикетона целевые озониды **2** получены с выходом до 70% на выделенный продукт. В качестве кислоты можно также использовать *p*-TsOH, 60% водн. HClO_4 , 48% водн. HBF_4 , 37% водн. HCl , CH_3COOH или $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Удивительно, но побочный трициклический монопероксид **35** образовывался лишь в незначительных количествах даже при избытке H_2O_2 . Ожидаемые гидразоны, производные пиразола и дигидропиридина не были зафиксированы. С использованием найденных оптимальных условий был синтезирован широкий ряд *N*-замещенных аминопероксидов **34** путем введения в трехкомпонентную реакцию с H_2O_2 различных β,δ' -трикетонов **32a-h** и гидразидов **33a-l** (Таблица 9). Во всех случаях стабильные *N*-замещенные аминопероксиды получены с хорошими выходами (до 71% для **34aa**).

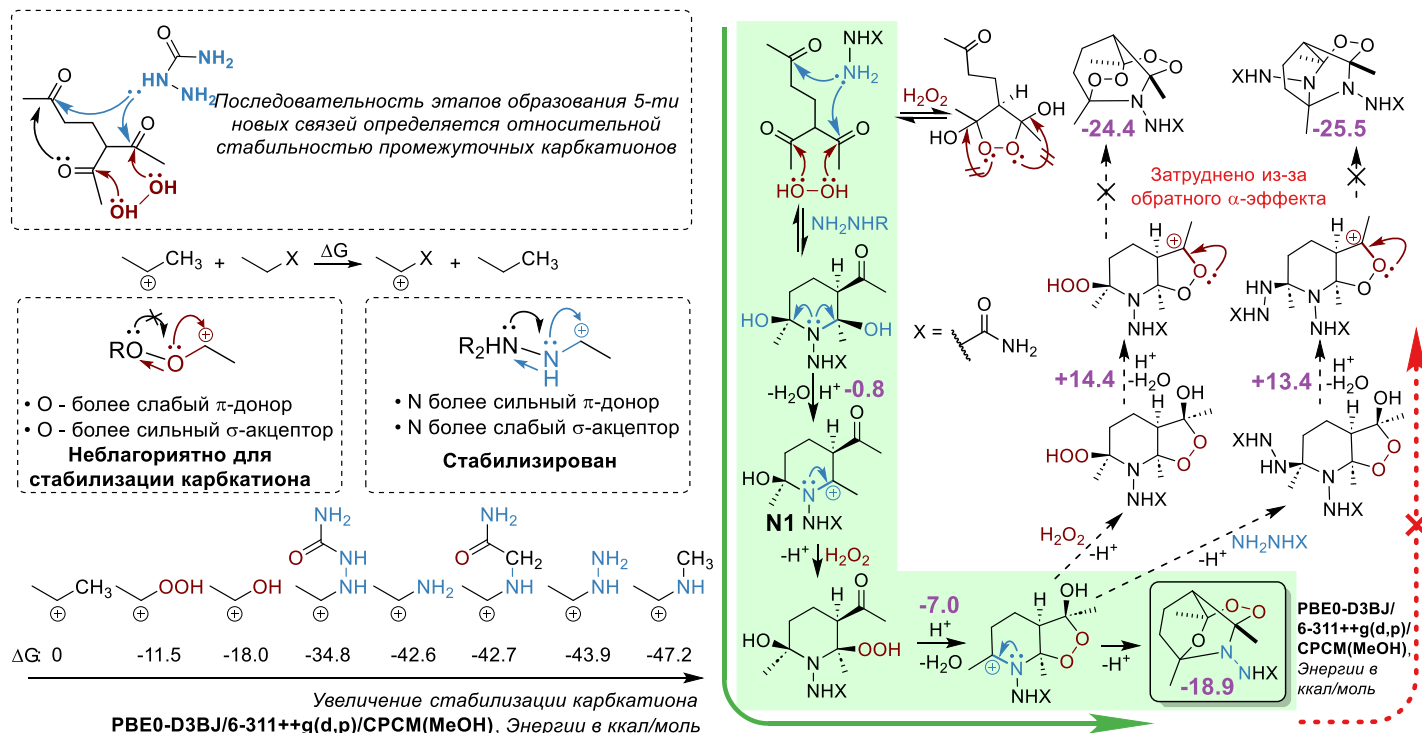
Таблица 9. Структуры и выходы полученных *N*-замещенных аминопероксидов **34**.



Продолжение таблицы 9.



Интересной особенностью обнаруженной трехкомпонентной конденсации является то, что в состав пероксида **34** включаются три типа линкеров между карбонильными атомами углерода (O, O-O и N-компонент) вместо термодинамически более выгодных продуктов с повторяющимися линкерами (O-O, O-O, N-компонент или N-компонент, O-O, N-компонент) (Схема 23). Вероятно, это является следствием конкурирования двух α -эффектов, обеспечивающих стабилизацию карбениевых ионов, которые образуются в ходе реакции. Иерархия обратных α -эффектов приводит к селективному последовательному вхождению каждого из α -нуклеофилов в каскад. Обратный α -эффект в гидразидах слабее, поэтому азотный мостик образуется первым, далее в процесс вовлекается H_2O_2 и образуется пероксидный мостик. Последующая внутримолекулярная нуклеофильная атака гидроксильной группы по азакарбениевому иону приводит к пероксиду **34**. Включение дополнительного пероксидного или азотного мостика становится затруднительным, поскольку оно должно проходить через образование дестабилизированного пероксикарбениевого иона. Таким образом, обратный α -эффект защищает OH-группу от нуклеофильного замещения.

Схема 23. Каскад сборки N-замещенных аминопероксидов **34**.

3. Селективные превращения пероксидов под действием солей металлов переменной валентности

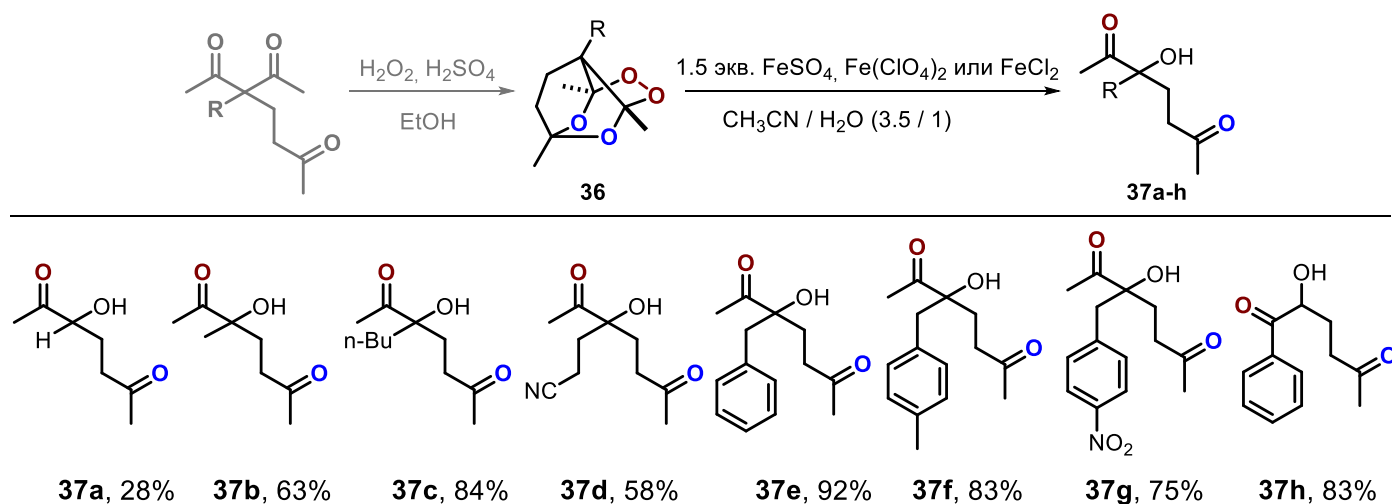
Способность пероксидов распадаться под действием металлов переменной валентности с образованием алкоксильных радикалов, которые подвергаются β -распаду, позволяет O-O-группе действовать как «молекулярная отмычка» для разрыва связи C-C с образованием углерод-

центрированных радикалов. Основной проблемой превращений пероксидов под действием солей металлов является низкая селективность подобных реакций.

3.1. Синтез α -гидрокси- δ -дикетонов

Обнаружено нетривиальное превращение трициклических монопероксидов **36** в α -гидрокси- δ -дикетоны **37** с высоким выходом под действием Fe^{2+} . Учитывая, что трициклические монопероксиды образуются из β,δ' -трикетон ов , данный процесс формально можно рассматривать как окислительное деацилирование β -дикетон $ов$, приводящее к образованию α -гидрокси- δ -дикетон $ов$ (Схема 24).

Схема 24. Превращение трициклических монопероксидов **36** в α -гидрокси- δ -дикетоны **37**.

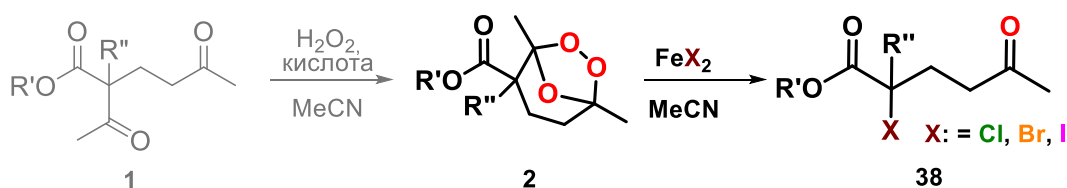


Наилучшие результаты были получены при использовании 1.5-кратного мольного избытка $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ или FeCl_2 . Соли $\text{Fe}(\text{acac})_2$ и FeBr_2 оказались менее эффективны в этой реакции. При использовании других солей металлов переменной валентности, таких как CuBr , CuBr_2 , CoBr_2 , $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, которые часто используются в реакциях с пероксидами, образование целевого дикетона **37** не наблюдалось. Распад монопероксидов **36** приводил к образованию гидроксидикетонов **37a-h** с выходами от 28% до 92%. Наилучшие результаты были получены для гидроксидикетонов, содержащих объемный заместитель в α -положении, гидроксидикетон **37a** без заместителя в α -положении был получен с меньшим выходом.

3.2. Синтез α -галогензамещенных- δ -кетозэфиров

Установлено, что взаимодействие мостиковых озонидов **2** с FeBr₂, FeCl₂ и FeI₂ протекает через последовательные разрывы связей О-О, С-С и введение галогена с образованием α-галогензамещенных-δ-кетозэфиров **38** (Схема 25). Данный метод демонстрирует, как временная установка пероксидной функциональной группы может быть использована для замены ацильной группы в части ацетоуксусного эфира на галоген. α-Галогензамещенные-δ-кетозэфиры образуются селективно и с высокими выходами, несмотря на наличие нескольких потенциальных альтернатив реакции.

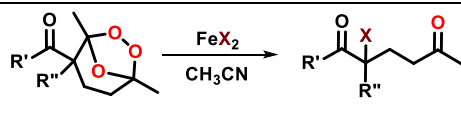
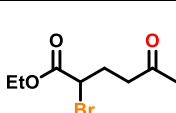
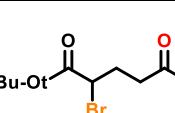
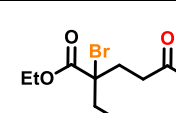
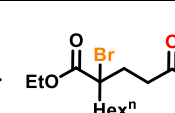
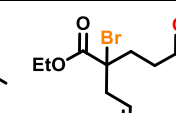
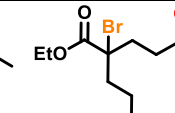
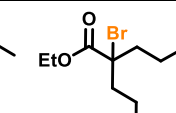
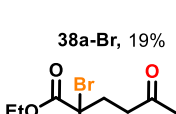
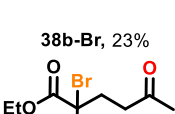
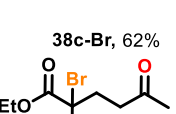
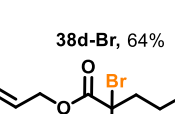
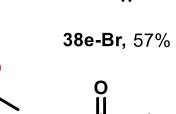
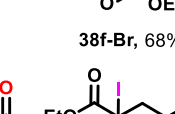
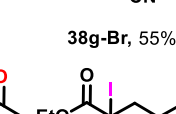
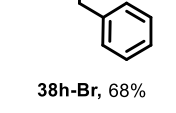
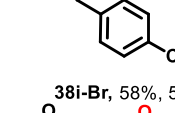
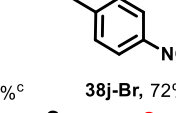
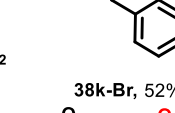
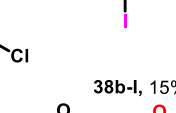
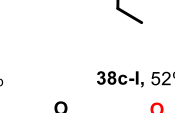
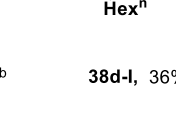
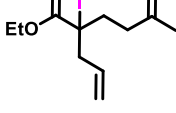
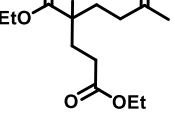
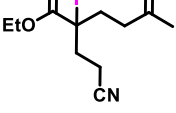
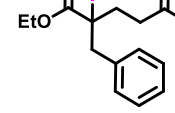
Схема 25. Трансформация озонидов с образованием α -галогензамещенных- δ -кетоефиров **38**.



Важно, что исходные озониды могут быть легко синтезированы из H_2O_2 и δ -дикетонатов, которые являются продуктами присоединения по Михаэлю β -кетозэфиров к метилвинилкетону. Последовательность превращений дикетозэфир \rightarrow озонид \rightarrow кетозэфир протекает с формальной потерей ацетила из $\text{ROC(O)}\text{--C--C(O)Me}$ фрагмента.

На примере озонида **2**, где $\text{R}' = \text{Et}$, $\text{R}'' = \text{CH}_2\text{Ph}$, был проведен поиск оптимальных условий для взаимодействия озонидов с FeX_2 , где $\text{X} = \text{Cl}$, Br , I . Установлено, что оптимальное соотношение FeX_2 :озонид **2** = 1.5:1.0; оптимальный растворитель: CH_3CN ; время реакции: 10 мин.; добавление FeX_2 при комнатной температуре. Выходы α -бром- δ -кетозэфира **38h-Br**, α -хлор- δ -кетозэфира **38h-Cl**, α -иод- δ -кетозэфира **38h-I** составили 68%, 35% и 66% соответственно. Установлено, что трансформацию озонида **2** можно проводить при генерировании FeI_2 *in situ* из железного порошка (Fe^0) и молекулярного иода (I_2). Так, при последовательном добавлении к раствору озонида **2** в CH_3CN железного порошка и молекулярного иода образуются α -иод- δ -кетозэфиры. В случае FeF_2 образование α -фтор- δ -кетозэфиров не наблюдалось. При использовании каталитического количества FeBr_2 и MgBr_2 в качестве источника “Br” конверсия озонида **2** ($\text{R}' = \text{Et}$, $\text{R}'' = \text{CH}_2\text{Ph}$) составляла 33%, а выход α -бром- δ -кетозэфира **38** составил 10%. В случае таких солей как CuBr_2 , CuBr , CuCl и CuI α -галоген- δ -кетозэфиры образовывались в следовых количествах. В оптимальных условиях была получена серия α -галоген- δ -кетозэфиров с использованием FeBr_2 , FeCl_2 и *in situ* генерированным FeI_2 (Таблица 12).

Таблица 12. Структуры и выходы α -галоген- δ -кетозэфиров **38**.

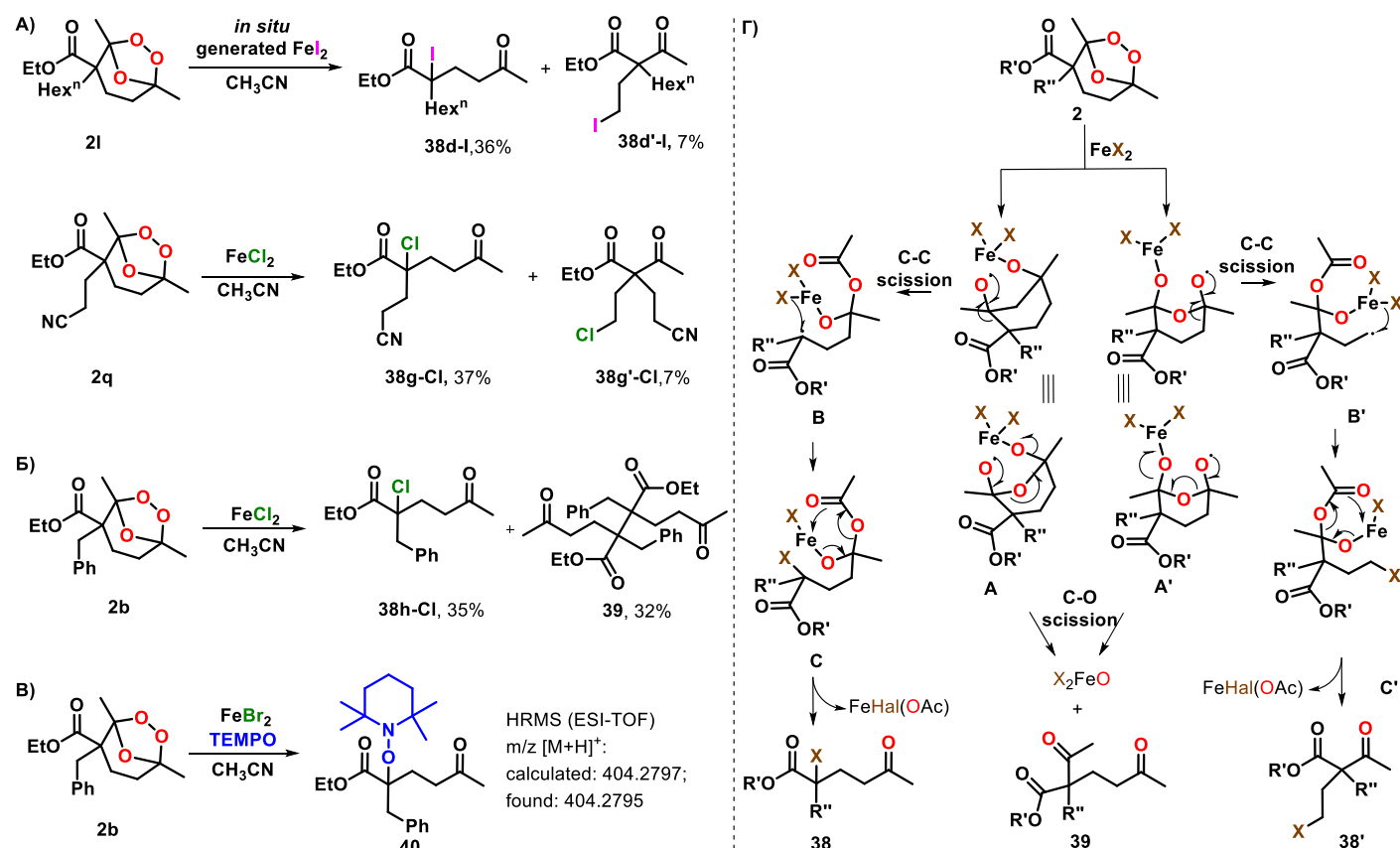
	
 38a-Br , 19%	 38b-Br , 23%
 38c-Br , 62%	 38d-Br , 64%
 38e-Br , 57%	 38f-Br , 68%
 38g-Br , 55%	
 38h-Br , 68%	 38i-Br , 58%, 59% ^c
 38j-Br , 72%	 38k-Br , 52%
 38l-Br , 15% ^b	 38m-Br , 52% ^b
 38n-Br , 36% ^b	
 38o-Br , 45% ^b	 38p-Br , 47% ^b
 38q-Br , 49% ^b	 38r-Br , 50% ^b
 38s-Br , 51% ^b	 38t-Br , 55% ^b
 38u-Br , 51%	
 38v-Br , 37%	 38w-Br , 35%
 38x-Br , 59%	 38y-Br , 54%

Во всех случаях α -галоген- δ -кетозэфиры образуются с хорошими выходами (до 72% для α -бром- δ -кетозэфира **38j-Br**; до 55% для α -иод- δ -кетозэфира **38j-I**; до 51% для α -хлор- δ -кетозэфира **38e-Cl**). Введение озонида **2** в количестве 1.5 г в реакцию с участием FeBr_2 дало α -бром- δ -кетозэфир **38i-Br** с выходом 59%. Выходы **2a-Br**, **2b-Br** и **2b-I** составили 19%, 23% и 15% соответственно. Низкие выходы кетозэфиров **38a-Br**, **38b-Br** и **38b-I** (19%, 23% и 15% соответственно) можно объяснить тем, что их образование, вероятно, происходит через менее устойчивый вторичный C-центрированный

радикал, чем в других случаях, когда образование продуктов происходит через третичный *C*-центрированный радикал. При взаимодействии озонидов **2**, полученных из β,δ' -трикетонов, получены α -бром- δ -дикетоны **38l**, **38m** с выходами 59% и 54% соответственно.

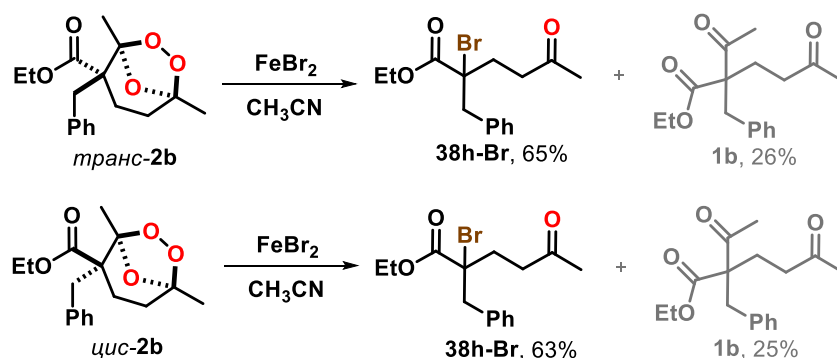
При синтезе δ -кетозэфиров **38g-Cl**, **38d-I** и **38h-Cl** были выделены побочные продукты β -кетозэфиры **38g'-Cl** и **38d'-I**, а также дикетон **39** (с выходом 32%), очевидно, являющийся продуктом рекомбинации третичного *C*-центрированного радикала (Схема 26 А,Б). Радикальный путь превращения озонида, промотируемого галогенидами Fe (II), также подтверждается образованием кетозэфира **40**, который является продуктом перехвата *C*-центрированного радикала ТЕМПО (Схема 25В). На основании экспериментальных наблюдений и литературных данных предложен путь превращения озонидов, представленный на схеме 26Г.

Схема 26. Трансформации озонидов **2** под действием Fe^{2+} .



В результате оценки реакционной способности диастереоизомеров *цис*-**2b** и *транс*-**2b** и их смеси по отношению к Fe^{2+} было установлено, что выходы и соотношения продуктов, образованных из стереоизомеров *цис*-**2b** и *транс*-**2b** по отдельности, близки друг к другу и к выходу продуктов, полученных из смеси диастереомеров **2b** (Схема 27).

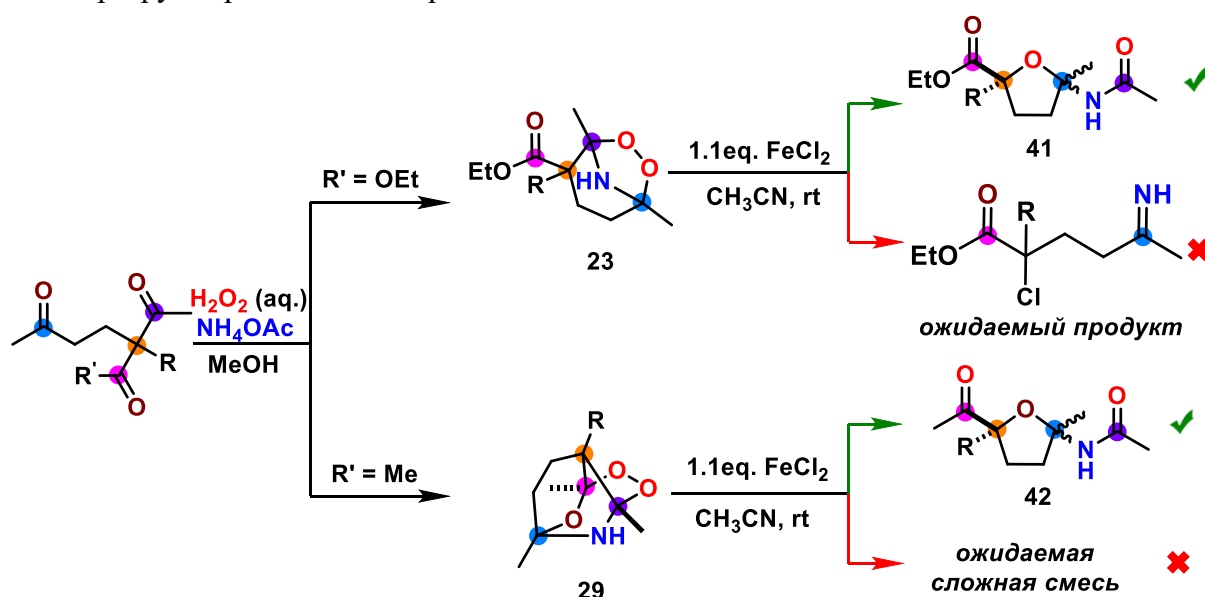
Схема 27. Трансформации озонидов *транс*-**2b** и *цис*-**2b** под действием FeBr_2 .



3.3. Перегруппировки аминопероксидов с образованием замещенных тетрагидрофуранов

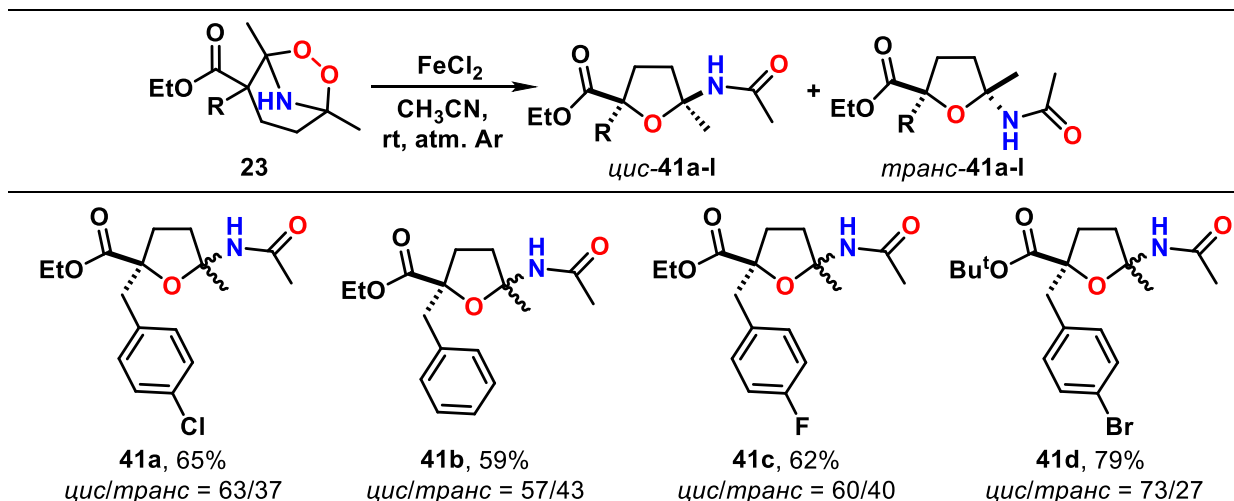
Открыты перегруппировки мостиковых аминопероксидов в дифункционализированные тетрагидрофураны (Схема 28). Аминопероксиды **23**, полученные из δ -дикетонов, NH_4OAc и H_2O_2 , под действием FeCl_2 перегруппировываются в тетрагидрофураны **41**, содержащие сложноэфирную и ацетамидную функциональные группы; в то время как аминопероксиды **29**, полученные из β,δ' -трикетонов, NH_4OAc и H_2O_2 , перегруппировываются в тетрагидрофураны **42**, содержащие ацетильную и ацетамидную функциональные группы. Стоит отметить, что найденные нами каскадные трансформации аминопероксидов, промотируемые FeCl_2 , являются атом-экономичными и открывают новый эффективный синтетический путь к дифункционализированным тетрагидрофуранам. Это первые трансформации пероксидов под действием Fe^{2+} с сохранением брутто-формулы. Таким образом, нами впервые показана возможность синтеза тетрагидрофуранов из 1,5-дикетонов. Замещенные тетрагидрофураны являются важными каркасами в природных и синтетических биологически активных соединениях.

Схема 28. Перегруппировки аминопероксидов **23** и **29**.

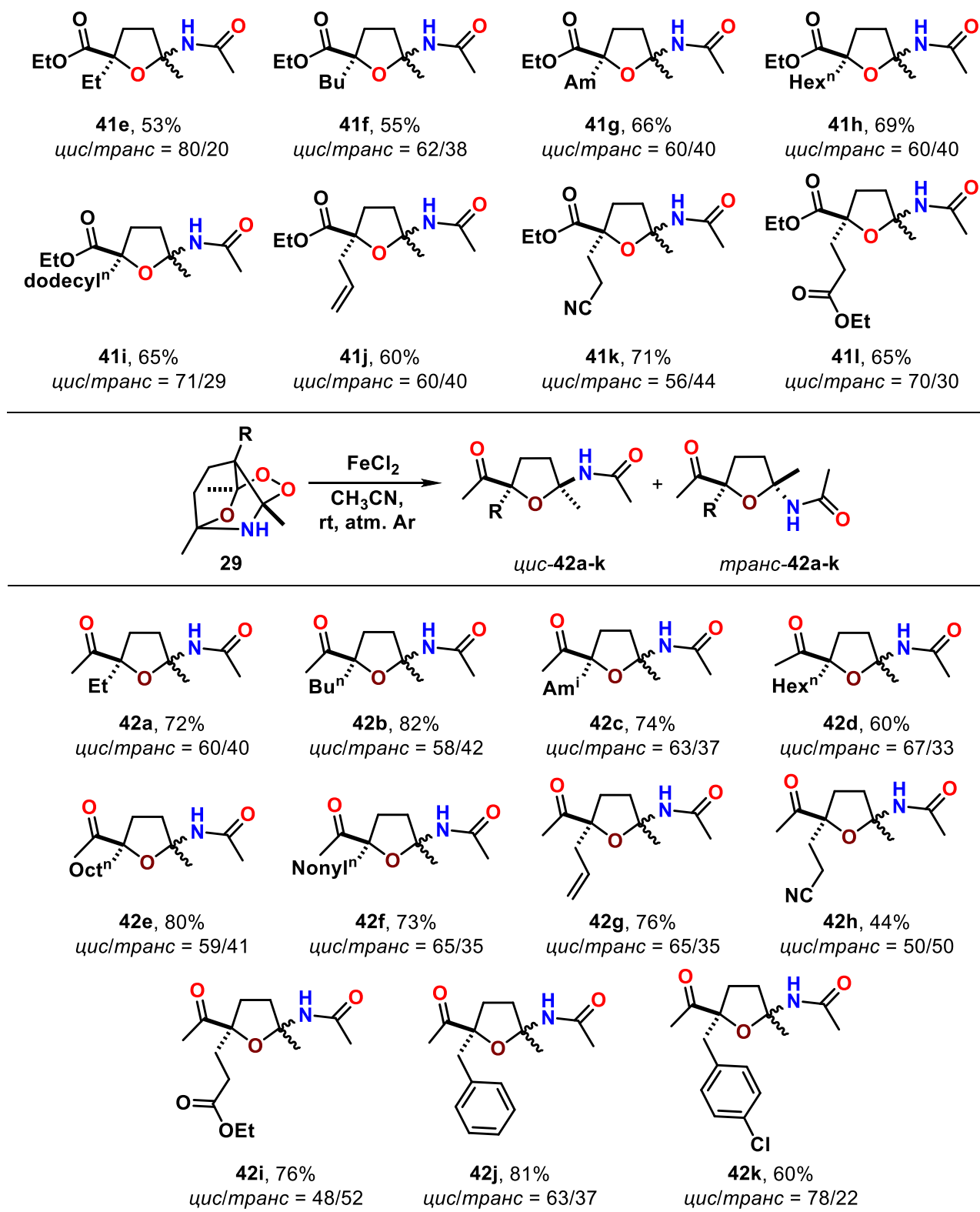


В оптимальных условиях была получена серия тетрагидрофуранов **41** и **42** из аминопероксидов **23** и **29** (Схема 29) с выходами от 44% до 82% на выделенный продукт. Структура тетрагидрофуранов и соотношение стереоизомеров были установлены с помощью серии 2D корреляционных экспериментов ЯМР ^1H - ^1H COSY / TOCSY / NOESY, ^1H - ^{13}C HSQC / HMBC и ^1H - ^{15}N HSQC / HMBC.

Схема 29. Структуры и выходы синтезированных тетрагидрофуранов **41** и **42**.

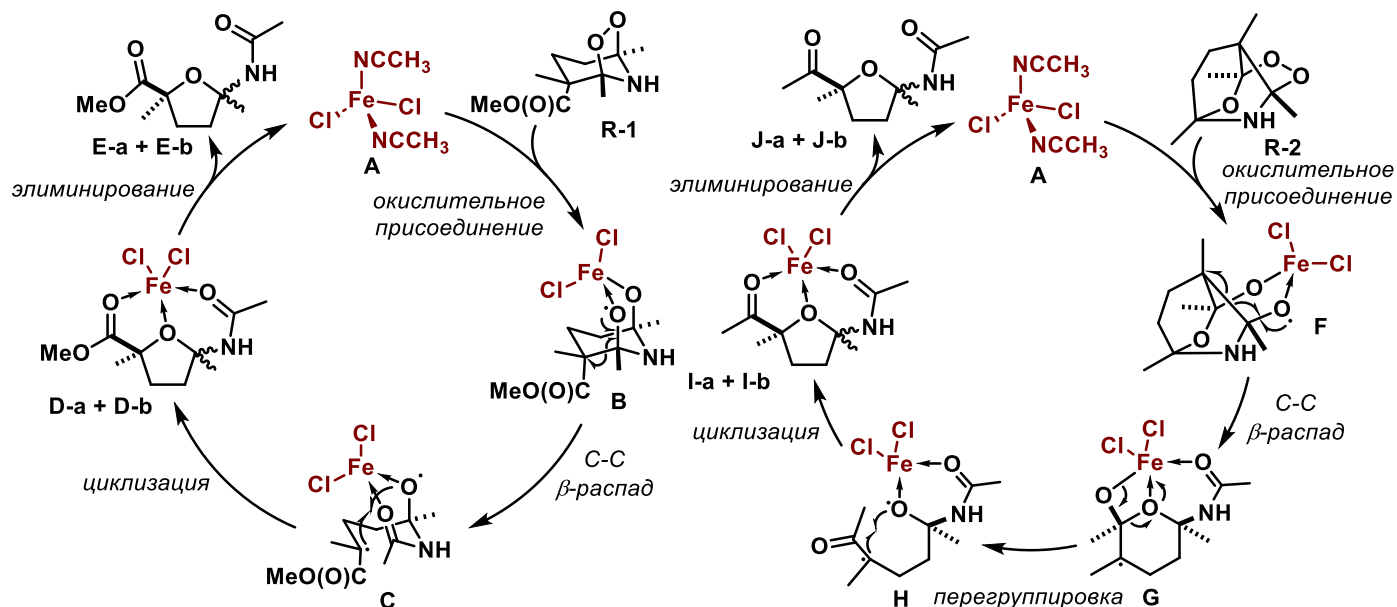


Продолжение схемы 29.



На основе экспериментальных данных и квантово-химических расчетов предложены маршруты перегруппировок аминпероксидов (Схема 30). *O*-Лиганды при Fe-центре имеют достаточно радикальный характер, чтобы способствовать фрагментации связи С–С и последующей циклизации. Стереoeлектронная гибкость кислорода в сочетании со способностью железа стабилизировать множественные реакционноспособные промежуточные продукты в процессе многоступенчатого каскада объясняет эффективность данной атом-экономичной перегруппировки аминпероксидов.

Схема 30. Предполагаемые маршруты перегруппировок аминокпероксидов.

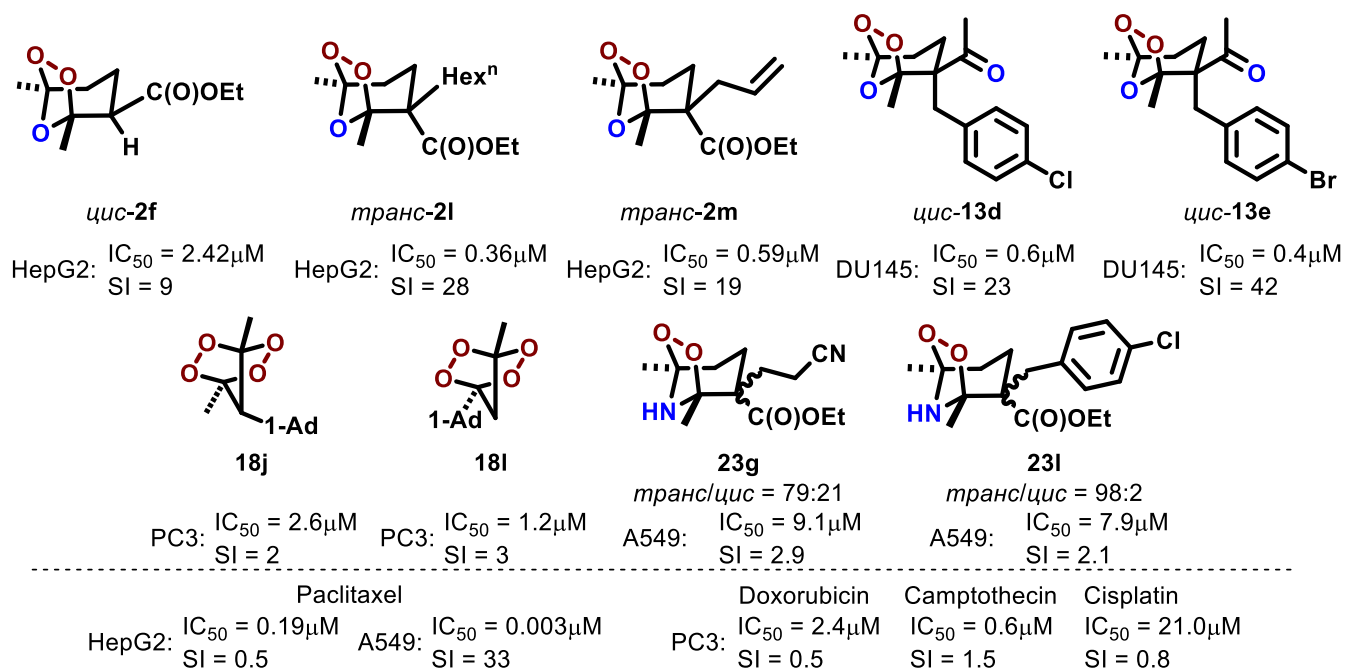


4. Поиск биологически активных пероксидов для медицинской химии и сельского хозяйства

Цитотоксическая активность полученных циклических пероксидов по отношению к раковым клеткам

Синтезированные в работе циклические пероксиды были протестированы на наличие цитотоксичности против раковых клеток линий HepG2 (рак печени), A549 (рак легкого), PC3 и DU145 (рак простаты) в сравнении с контрольными линиями клеток LO₂ (гепатоциты), BEAS-2B (бессмертная, нераковая клеточная линия, полученная из нормального человеческого бронхиального эпителия), PZ-HPV-7 (бессмертная клеточная линия нормального эпителия предстательной железы). Высокая цитотоксичность и селективность по отношению к раковым клеткам печени HepG2 была обнаружена у озонидов *цис*-**2f**, *транс*-**2l** и *транс*-**2m** (IC₅₀ = 2.42 μM, 0.36 μM и 0.59 μM; SI = 9, 28 и 19, соответственно). Озониды *транс*-**2l** и *транс*-**2m** по активности были сопоставимы, а по индексу селективности превосходили противораковый препарат Paclitaxel (Рисунок 12).

Рисунок 12. Соединения лидеры с цитотоксической активностью по отношению к раковым клеткам.



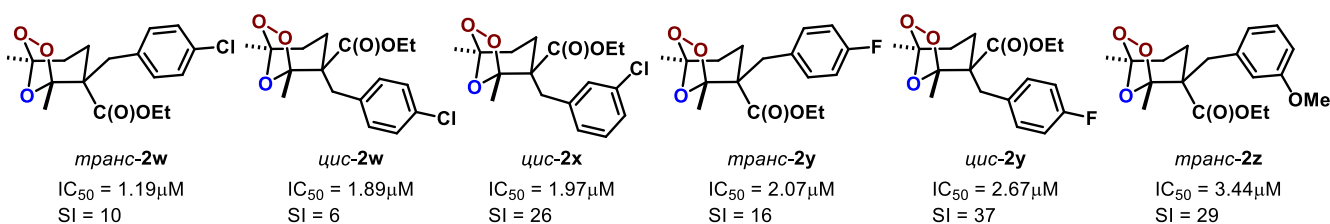
Исследования показали, что озониды *транс-2l* и *транс-2m* индуцируют апоптоз раковых клеток НерG2 и оказывают сильное ингибирующее действие на мембранный белок Р-гликопротеин (P-gp/ABCB5), который гиперэкспрессируется в клетках НерG2. Р-Гликопротеин играет важную роль в развитии фенотипа рака печени с множественной лекарственной устойчивостью. По отношению к клеточной линии рака легкого A549 наилучшие результаты показали аминопероксиды **23g** и **23l** ($IC_{50} = 9.1 \mu M$ и $7.9 \mu M$; SI = 2.9 и 2.1, соответственно). Мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны и мостиковые озониды были исследованы на наличие цитотоксического действия по отношению к гормонезависимым линиям раковых клеток простаты PC3 и DU145. По отношению к линии PC3 наилучший результат проявили тетраоксаны **18j** и **18l** с адамантильным заместителем ($IC_{50} = 2.6 \mu M$ и $1.2 \mu M$, соответственно). Тетраоксаны **18j** и **18l** по активности и индексу селективности превосходили противораковый препарат цисплатин. Кето-озониды *цис-13d* и *цис-13e* продемонстрировали высокую активность и селективность по отношению к клеточной линии DU-145 ($IC_{50} = 0.6 \mu M$ и $0.4 \mu M$; SI = 23 и 42, соответственно).

Антипаразитарная активность пероксидов по отношению к *Plasmodium falciparum* и *Schistosoma mansoni*

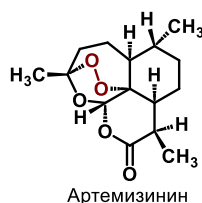
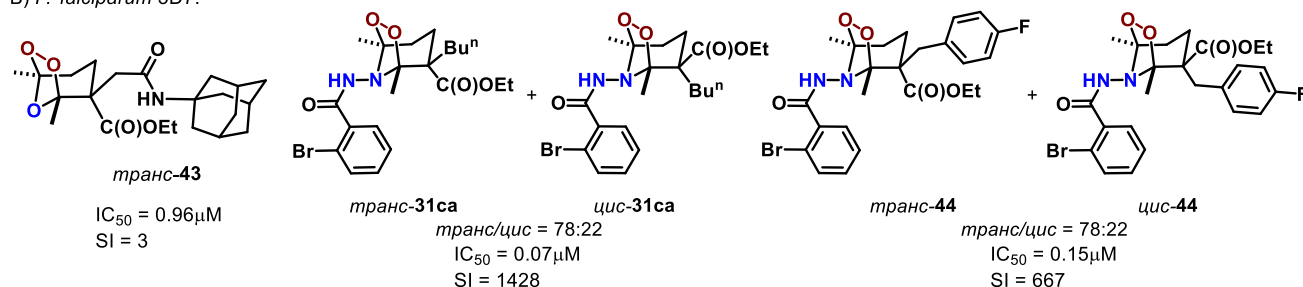
Синтезированные в работе циклические пероксиды были протестированы на наличие антипаразитарной активности по отношению к *Plasmodium falciparum* и *Schistosoma mansoni*. Установлено, что мостиковые озониды, представленные на рисунке 13А, обладают хорошей активностью ($IC_{50} = 1.2 - 3.4 \mu M$) и высокой селективностью (SI = 6 – 37) в тестах *in vitro* по отношению к хлорохин-устойчивому штамму *P. falciparum* K1. По отношению к хлорохин-чувствительному штамму *P. falciparum* 3D7 в тестах *in vitro* наилучшие результаты показали пероксиды, представленные на рисунке 13Б. Стоит отметить, что *N*-замещенный аминопероксид **31ca** хотя и уступает артемизинину, но сопоставим с хлорохином, что является значительным достижением в поиске противомаларийных веществ на основе синтетических пероксидов.

Рисунок 13. Соединения лидеры с противомаларийной активностью *in vitro* по отношению к *P. falciparum*.

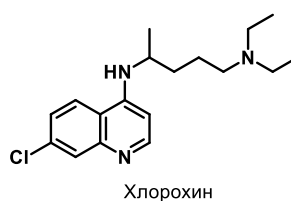
А) *P. falciparum* K1:



Б) *P. falciparum* 3D7:



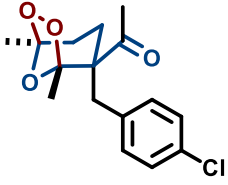
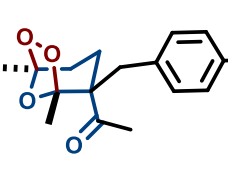
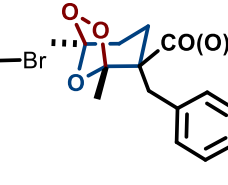
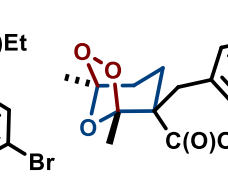
$IC_{50} = 0.004 \mu M$ (*P.f.* 3D7)
 $IC_{50} = 0.004 \mu M$ (*P.f.* K1)



$IC_{50} = 0.013 \mu M$ (*P.f.* 3D7)
 $IC_{50} = 0.15 \mu M$ (*P.f.* K1)

В испытаниях на антигельминтную активность по отношению к *Schistosoma mansoni* хорошие результаты продемонстрировали мостиковые озониды (Рисунок 14). В тестах *in vivo* на мышах при однократном пероральном применении пероксидов *цис*-**13d** *транс*-**13e** паразитарная нагрузка уменьшалась на 43-44%. Озониды *цис*-**2c** и *транс*-**2e** продемонстрировали высокую активность по отношению к ювенильной форме *S. mansoni*. Их полная гибель наблюдалась при использовании озонидов в концентрации 10 μ M.

Рисунок 14. Соединения – лидеры с антигельминтной активностью по отношению к *S. mansoni*.

					
		<i>цис</i> - 13d	<i>транс</i> - 13e	<i>цис</i> - 2c	<i>транс</i> - 2e
<i>in vivo</i>	снижение паразитарной нагрузки <i>S. mansoni</i> взрослая форма	42.9%	44.3%		
<i>in vitro</i>	<i>S. mansoni</i> взрослая форма	IC ₅₀ = 4.2 μ M	IC ₅₀ = 4.2 μ M	76% при 10 μ M	82% при 10 μ M
	<i>S. mansoni</i> ювенильная форма	IC ₅₀ = 2.8 μ M	IC ₅₀ = 2.2 μ M	100% при 10 μ M	100% при 10 μ M


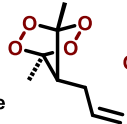
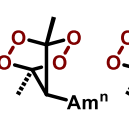
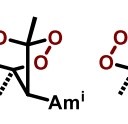
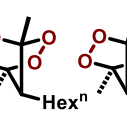
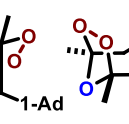
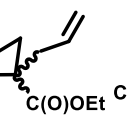
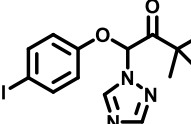
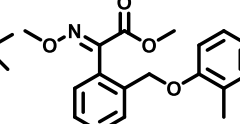
Фунгицидная активность пероксидов по отношению к фитопатогенным грибам

Современное продуктивное растениеводство невозможно представить без использования химических средств защиты растений, в частности, фунгицидов. Ограниченное разнообразие фунгицидов с точки зрения механизма их действия привело к появлению агрессивных резистентных штаммов грибов, что представляет серьезную проблему для продовольственной безопасности страны. В связи с этим чрезвычайно актуальной является разработка новых фунгицидов, в том числе, с новым механизмом действия.

В работе открыто новое направление в агрохимии, а именно, применение пероксидов в качестве средств защиты растений. Синтезированные пероксиды различных классов были испытаны *in vitro* против фитопатогенных грибов различных таксономических классов, наносящих большой ущерб сельскому хозяйству и растениеводству: *Venturia inaequalis* (V.i.), *Rhizoctonia solani* (R.s.), *Fusarium oxysporum* (F.o.), *Fusarium moniliforme* (F.m.), *Bipolaris sorokiniana* (B.s.), *Sclerotinia sclerotiorum* (S.s.), *Phytophthora infestans* (P.i.) и др. Кроме того, пероксиды были протестированы против гриба *Ascosphaera apis*, который вызывает аскосфероз - грибковое заболевание, поражающее расплод пчел, что наносит огромный урон пчелосемьям, а это влияет на урожайность сельскохозяйственных культур, которые не могут давать урожай без опылителей. В качестве эталонов использовались коммерческие фунгициды триадимефон и крезоксим-метил. В таблице 12 представлены наиболее активные соединения.

Фунгицидная активность, превышающая активность триадимефона и крезоксим-метила по отношению к R.s., F.o., F.m была обнаружена у тетраоксанов **18a**, **18c**, **18e–18g**. Тетраоксаны **18e**, **18f** и **18g** более эффективны, чем триадимефон и крезоксим-метил, против V.i. Тетраоксаны **18c** и **18j** проявляют более высокие фунгицидные свойства, чем триадимефон и крезоксим-метил, против B.s. Против S.s. лучше всего проявил себя тетраоксан **18a**. Тетраоксаны продемонстрировали высокую активность и по отношению к P.i.; так, при концентрации 30 мг/л полное ингибирование роста мицелия наблюдалось в случае тетраоксанов **18f**, **18g** и **18l**. Тетраоксаны **18c**, **18e**, **18j** и озонид **2m** по отношению к A.apis превосходят как триадимефон, так и крезоксим-метил.

Таблица 12. Ингибирование роста мицелия грибов при концентрации вещества в 30 мг/л^[a]

									
	18a	18c	18e	18f	18g	18j	2m	триадимефон	крезоксим-метил
<i>V.i.:</i>	88	37	100	100	90	54	-	78	89
<i>R.s.:</i>	100	100	100	100	100	98	-	62	100
<i>F.o.:</i>	99	100	100	97	100	53	-	83	69
<i>F.m.:</i>	100	100	100	97	100	80	-	89	60
<i>B.s.:</i>	66	100	68	68	52	81	-	68	54
<i>S.s.:</i>	96	52	48	31	38	42	-	55	47
<i>P.i.:</i>	-	-	-	100	100	48	-	55	47
<i>A.apis:</i>	-	100	100	66	49	94	94	91	88

[a] Значения, выделенные жирным шрифтом указывают на активность, превосходящую активность контроля

Результаты показывают, что циклические пероксиды можно рассматривать как новый класс фунгицидов, и они представляют большой интерес для дальнейших исследований с целью разработки средств защиты растений следующего поколения.

ВЫВОДЫ

1. Создано новое научное направление по селективному синтезу стабильных циклических пероксидов из простых и доступных ди- и трикетонов и пероксида водорода. Решена фундаментальная проблема селективного синтеза стабильных циклических пероксидов. Определены основные факторы, определяющие селективность образования циклических пероксидов и их стабильность.
2. Предложен метод селективного синтеза мостиковых 1,2,4-триоксоланов (озонидов), исключаящий необходимость применения озона. Процесс основан на кислотно-катализируемом пероксидировании ациклических δ -дикетонов. Установлено, что ключевым фактором, определяющим эффективность сборки озонидов, является наличие объемного заместителя между карбонильными группами, что подтверждает определяющий вклад эффекта Торпе-Ингольда в процесс замыкания цикла.
3. Разработан метод селективного кислотно-катализируемого пероксидирования β,γ' -трикетонов, приводящий к образованию мостиковых трициклических моно- и дипероксидов. Установлено, что контринтуитивное применение большого избытка кислоты способствует эффективной сборке пероксидных циклов, а не реакции полимеризации или распаду пероксидов.
4. Предложена и реализована методология пероксидирования β -, δ -дикетонов, β,δ' -трикетонов в гетерогенных условиях, результатом которой является образование мостиковых озонидов, тетраоксанов и трициклических монопероксидов.
5. Созданы селективные методы получения мостиковых аминопероксидов из ациклических δ -дикетонов, а также каркасных трициклических аминопероксидов из β,δ' -трикетонов; при этом пероксидирующим агентом является пероксид водорода, а источником NH-группы - аммиак или соли аммония. Показано, что такие аминопероксиды стабильны в основной и лабильны в кислой среде.
6. Установлено, что вследствие сопряжения $\text{p}\pi \rightarrow \sigma^*_{\text{C-O}}$ аминогруппа в мостиковых аминопероксидах и трициклических аминопероксидах обладает пониженной нуклеофильностью.

7. Разработан атом-экономичный метод синтеза *N*-замещенных аминопероксидов на основе конденсации ациклических δ -дикетонов / β,δ' -трикетонов с H_2O_2 и гидразидами карбоновых кислот.
8. Установлены факторы, влияющие на формирование и стабилизацию пероксидных циклов:
 - В молекуле пероксида должна присутствовать система $\text{C}(\text{Y})\text{C}(\text{X})$, где $\text{Y} = \text{O}-\text{O}$, $\text{X} = \text{O}$ или N , в которой реализуется стабилизирующее стереоэлектронное взаимодействие $\text{p} \rightarrow \sigma^*_{\text{C}-\text{O}}$, $\text{p} \rightarrow \sigma^*_{\text{C}-\text{N}}$;
 - Формированию циклических пероксидов способствует наличие объемных заместителей между карбонильными группами.
 - Дестабилизация пероксикарбониевого иона в переходном состоянии и структурные ограничения препятствуют формированию циклических пероксидов.
9. Показано, что трициклические монопероксиды, озониды и циклические аминопероксиды способны селективно взаимодействовать с солями железа (II) с образованием функционализированных соединений.
10. Показано, что лидерные мостиковые озониды и *N*-замещенные мостиковые азапероксиды обладают высокой противомалярийной активностью в отношении хлорохин-устойчивого *Plasmodium falciparum* (K1) и хлорохин-чувствительного *Plasmodium falciparum* (3D7) малярийного плазмодия.
11. Показано, что лидерные мостиковые озониды, мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны и мостиковые аминопероксиды проявляют выраженную цитотоксическую активность и демонстрируют селективность в отношении клеточных линий рака печени (HepG2), простаты (PC3 и DU 145) и легкого (A549).
12. Открыто новое направление в агрохимии: впервые установлено, что циклические пероксиды обладают высокой фунгицидной активностью. Показано, что мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны высокоэффективны против широкого спектра фитопатогенных грибов, а также против аскофероза – грибкового заболевания, приводящего к гибели пчел, шмелей. Наиболее активные соединения превосходят по активности коммерческие фунгициды триадимефон и крезоксим-метил, что позволяет рассматривать их как перспективные агенты для сельскохозяйственного применения.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

Обзоры:

1. Yaremenko I. A., Vil' V. A., Demchuk D. V., Terent'ev A. O. Rearrangements of organic peroxides and related processes / *Beilstein J. Org. Chem.* – **2016**. – Vol. 12. – P. 1647–1748.
2. Vil' V. A., Yaremenko I. A., Ilvaysky A. I. Terent'ev A. O. Peroxides with Anthelmintic, Antiprotozoal, Fungicidal and Antiviral Bioactivity: Properties, Synthesis and Reactions / *Molecules* – **2017**. – Vol. 22. – P. 1881.
3. Dembitsky V. M., Yaremenko I. A. Stable and Unstable 1,2-Dioxolanes: Origin, Synthesis, and Biological Activities / *Science of Synthesis Knowledge Updates* – **2020**. – Vol. 2. – P. 277-314.
4. Radulov P. S., Yaremenko I. A. Application of $\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}$ in the synthesis of cyclic organic peroxides / *Chem. Het. Compd.* – **2020**. – Vol. 56. – I. 32. – P. 1146-1148.
5. Alabugin I. V., Kuhn L., Medvedev M. G., Krivoshchapov N. V., Vil' V. A., Yaremenko I. A., Mehaffy P., Yarie M., Terent'ev A. O., Zolfigol M. A. Stereoelectronic power of oxygen in control of chemical reactivity: the anomeric effect is not alone / *Chem. Soc. Rev.* – **2021**. – Vol. 50. – P. 10253-10345.

6. Yaremenko I. A., Radulov P. S., Belyakova Yu. Yu., Fomenkov D. I., Tsogoeva S. B., Terent'ev A. O. Lewis Acids and Heteropoly Acids in the Synthesis of Organic Peroxides / *Pharmaceuticals* – **2022**. – Vol. 15. – I. 4. – P. 472.

Статьи в рецензируемых журналах:

7. Yaremenko I. A., Terent'ev A. O., Vil' V. A., Novikov R. A., Chernyshev V. V., Tafeenko V. A., Levitsky D. O., Fleury F., Nikishin G. I. Approach for the Preparation of Various Classes of Peroxides Based on the Reaction of Triketones with H₂O₂: First Examples of Ozonide Rearrangement. *Chem. Eur. J.* – **2014**. – Vol. 20. – I. 32. – P. 10160-10169.
8. Terent'ev A. O., Yaremenko I. A., Glinushkin A. P., Nikishin G. I. Synthesis of peroxides from β,δ -triketones under heterogeneous conditions / *Russ. J. Org. Chem.* – **2015**. – Vol. 51. – I. 12. – P. 1681–1687.
9. Cowan N., Yaremenko I. A., Krylov I. B., Terent'ev A. O., Keiser J. Elucidation of the in vitro and in vivo activities of bridged 1,2,4-trioxolanes, bridged 1,2,4,5-tetraoxanes, tricyclic monoperoxides, silyl peroxides, and hydroxylamine derivatives against *Schistosoma mansoni* / *Bioorg. Med. Chem.* – **2015**. – Vol. 23. – I. 16. – P. 5175–5181.
10. Terent'ev A. O., Pastukhova Zh. Yu., Yaremenko I. A., Novikov R. A., Demchuk D. V., Bruk L. G., Levitsky D. O., Fleury F., Nikishin G. I. Selective transformation of tricyclic peroxides with pronounced antischistosomal activity into 2-hydroxy-1,5-diketones using iron(II) salts / *Tetrahedron* – **2016**. – Vol. 72. – P. 3421–3426.
11. Gomes G. d. P., Yaremenko I. A., Radulov P. S., Novikov R. A., Chernyshev V. V., Korlyukov A. A., Nikishin G. I., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Stereoelectronic Control in the Ozone-Free Synthesis of Ozonides / *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2017**. – Vol. 56. – I. 18. – P. 4955–4959.
12. Yaremenko I. A., Syroeshkin M. A., Levitsky D. O., Fleury F., Terent'ev A. O. Cyclic peroxides as promising anticancer agents: in vitro cytotoxicity study of synthetic ozonides and tetraoxanes on human prostate cancer cell lines / *Med. Chem. Res.* – **2017**. – Vol. 26. – I. 1. – P. 170–179.
13. Yaremenko I. A., Gomes G. d. P., Radulov P. S., Belyakova Yu. Yu., Vilkotskiy A. E., Vil' V. A., Korlyukov A. A., Nikishin G. I., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Ozone-Free Synthesis of Ozonides: Assembling Bicyclic Structures from 1,5-Diketones and Hydrogen Peroxide / *J. Org. Chem.* – **2018**. – Vol. 83. – I. 8. – P. 4402–4426.
14. Coghi P., Yaremenko I. A., Prommana P., Radulov P. S., Syroeshkin M. A., Wu Y. J., Gao J. Y., Gordillo F. M., Mok S., Wong V. K. W., Uthapibull C., Terent'ev A. O. Novel Peroxides as Promising Anticancer Agents with Unexpected Depressed Antimalarial Activity / *ChemMedChem* – **2018**. – Vol. 13. – I. 9. – P. 902–908.
15. Yaremenko I. A., Coghi P., Prommana P., Qiu C., Radulov P. S., Qu Y., Belyakova Yu. Yu., Zanolini E., Kokorekin V. A., Wu Y. Y. J., Fleury F., Uthapibull C., Wong V. K. W., Terent'ev A. O. Synthetic Peroxides Promote Apoptosis of Cancer Cells by Inhibiting P-Glycoprotein ABCB5 / *ChemMedChem* – **2020**. – Vol. 15. – P. 1118–1127.
16. Vil' V. A., Yaremenko I. A., Fomenkov D. I., Levitsky D. O., Fleury F., Terent'ev A. O. Ion exchange resin-catalyzed synthesis of bridged tetraoxanes possessing *in vitro* cytotoxicity against HeLa cancer cells / *Chem. Heterocycl. Comp.* – **2020**. – Vol. 56. – I. 6. – P. 722–726.
17. Yaremenko I. A., Radulov P. S., Belyakova Yu. Yu., Demina A. A., Fomenkov D. I., Barsukov, D. V., Subbotina I. R., Fleury F., Terent'ev, A. O. Catalyst development for the synthesis of ozonides and tetraoxanes under heterogeneous conditions. Disclosure of an unprecedented class of fungicides for agricultural application / *Chem. Eur. J.* – **2020**. – Vol. 26. – I. 21. – P. 4734-4751.
18. Yaremenko I. A., Syromyatnikov M. Y., Radulov P. S., Belyakova Yu. Yu., Fomenkov D. I., Popov V. N., Terent'ev A. O. Cyclic Synthetic Peroxides Inhibit Growth of Entomopathogenic Fungus *Ascosphaera apis* without Toxic Effect on Bumblebees / *Molecules* – **2020**. – Vol. 25. – I. 8. – P. 1954.

19. Yaremenko I. A., Radulov P. S., Medvedev M. G., Krivoshchapov N. V., Belyakova Yu. Yu., Korlyukov A. A., Ilovaisky A. I., Terent'ev A. O., Alabugin I. V. How to Build Rigid Oxygen-Rich Tricyclic Heterocycles from Triketones and Hydrogen Peroxide: Control of Dynamic Covalent Chemistry with Inverse α -Effect / *J. Am. Chem. Soc.* – **2020**. – Vol. 142. – I. 34. – P. 14588-14607.
20. Yaremenko I. A., Belyakova Yu. Yu., Radulov P. S., Novikov R. A., Medvedev M. G., Krivoshchapov N. V., Korlyukov A. A., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Marriage of peroxides and nitrogen heterocycles: selective three-component assembly, peroxide-preserving rearrangement, and stereoelectronic source of unusual stability of bridged azaozonides / *J. Am. Chem. Soc.* – **2021**. – Vol. 143. – I. 17. – P. 6634–6648. Featured in Spotlights on Recent JACS Publications *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 16, 6023–6024.
21. Yaremenko I. A., Belyakova Yu. Yu., Radulov P. S., Novikov R. A., Medvedev M. G., Krivoshchapov N. V., Korlyukov A. A., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Inverse α -Effect as the Ariadne's Thread on the Way to Tricyclic Aminoperoxides: Avoiding Thermodynamic Traps in the Labyrinth of Possibilities / *J. Am. Chem. Soc.* – **2022**. – Vol. 144. – I. 16. – P. 7264–7282.
22. Coghi P., Yaremenko I. A., Prommana P., Wu J. N., Zhang R. L., Ng J. P. L., Belyakova Yu. Yu., Law B. Y. K., Radulov P. S., Uthapibull C., Wong V. K. W., Terent'ev A. O. Antimalarial and Anticancer Activity Evaluation of Bridged Ozonides, Aminoperoxides, and Tetraoxanes / *ChemMedChem* – **2022**. – Vol. 17. – I. 20. – P. e202200328.
23. Yaremenko I. A., Belyakova Yu. Yu., P.S. Radulov P. S., Novikov R. A., Medvedev M. G., Krivoshchapov N. V., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Cascade assembly of bridged *N*-substituted azaozonides: The counterintuitive role of nitrogen source nucleophilicity / *Org. Lett.* – **2022**. – Vol. 24. – I. 36. – P. 6582–6587.
24. Yaremenko I. A., Belyakova Yu. Yu., Radulov P. S., Medvedev M. G., Krivoshchapov N. V., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Two-Component versus Three-Component Condensations in the Race between Hydrazide, Triketone, and Hydrogen Peroxide-How do All Six Reactive Centers Cooperate to Incorporate the Most Diverse Set of Heteroatomic Bridges in a Tricyclic Frame? / *J. Org. Chem.* – **2023**. – Vol. 88. – I. 19. – P. 13782–13795.
25. Yaremenko I. A., Belyakova Yu. Yu., Demina A. A., Radulov P. S., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Bioinspired Fe(II)-Mediated Halogenative C–C Bond Activation of Ozonides: Temporary Installment of a Peroxide Bridge Allows Selective C–C Scissions for Replacement of a Carbonyl Group by a Halogen / *Adv. Synth. Catal.* – **2023**. – Vol. 365. – I. 23. – P. 4190–4197.
26. Radulov P. S., Yaremenko I. A., Keiser J., Terent'ev A. O. Bridged 1,2,4-Trioxolanes: SnCl₄-Catalyzed Synthesis and an In Vitro Study against *S. mansoni* / *Molecules* – **2023**. – Vol. 28. – P. 4913.
27. Radulov P. S., Yaremenko I. A., Terent'ev A. O. 1-(2-Benzyl-1,5-dimethyl-6,7,8-trioxabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)ethan-1-ol / *Molbank* – **2023**. – Vol. 2023. – P. M1532.
28. Yaremenko I. A., Radulov P. S., Belyakova Yu. Yu., Fomenkov D. I., Vil' V. A., Kuznetsova M. A., Demidova V. N., Glinushkin A. P., Terent'ev A. O. Cyclic Organic Peroxides as New Fungicides against Phytopathogenic Fungi / *Agrochemicals* – **2023**. – Vol. 2. – I. 3. – P. 355–366.
29. Radulov P. S., Belyakova Yu. Yu., Yaremenko I. A., Ilovaisky A. I., Nguyen M. D., Thi T. D., Thanh T. T., Terent'ev A. O. Synthesis of hybrid compounds containing tetraoxane and triazole or imidazole moieties and their fungicidal activity / *Russ. Chem. Bull.* – **2024**. – Vol. 73. – I. 5. – P. 1312–1320. [*Изв. АН, сер. хим.* – **2024**. – Т. 73. – № 5. – С. 1312–1320].
30. Coghi P., Yaremenko I. A., Prommana P., Nasim A. A., Belyakova Yu. Yu., Chen R., Radulov P. S., Uthapibull C., Terent'ev A. O., Wong V. K. W. *N*-Substituted Bridged Azaozonides as Promising Antimalarial Agents / *ChemMedChem* – **2025**. – Vol. 20. – I. 13. – P. e202500181.
31. Belyakova Yu. Yu., Radulov P. S., Novikov R. A., Prolov I. V., Krivoshchapov N. V., Medvedev M. G., Yaremenko I. A., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. FeCl₂-Mediated Rearrangement of

Патенты на изобретения:

32. Патент РФ 2523014. Способ получения кетоозонидов. Терентьев А. О., Ярёменко И. А., Арзуманян А. В., Кулакова А. Н., Вартанян М. М., Никишин Г. И. – 2013111973/04 заявлено 19.09.2013; опубликовано 20.07.2014. Бюл. 20.
33. Патент РФ 2623431. Замещенные 1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октаны, применение их в качестве фунгицидных средств и фунгицидные композиции на их основе. Терентьев А. О., Шарипов М. Ю., Глинушкин А. П., Ярёменко И. А. – 2016143325 заявлено 03.11.2016; опубликовано 26.06.2017. Бюл. 18.
34. Патент РФ 2627309. Применение замещенных 2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептанов в качестве фунгицидных средств и фунгицидная композиция на их основе. Терентьев А. О., Шарипов М. Ю., Радулов П. С., Глинушкин А. П., Ярёменко И. А. – 2016143326 заявлено 03.11.2016; опубликовано 07.08.2017. Бюл. 22.
35. Патент РФ 2752957. Способ получения трициклических дипероксидов. Ярёменко И. А., Радулов П. С., Белякова Ю. Ю., Терентьев А. О. – 2020141056 заявлено 14.12.2020; опубликовано 11.08.2021. Бюл. 23.
36. Патент РФ 2752760. Замещенные трициклические органические монопероксиды и способ их получения. Ярёменко И. А., Радулов П. С., Белякова Ю. Ю., Терентьев А. О. – 2020141055 заявлено 14.12.2020; опубликовано 02.08.2021. Бюл. 22.
37. Патент РФ 2804396. Способ получения N-замещенных мостиковых 1,2,4-диоксазолидинов. Ярёменко И. А., Белякова Ю. Ю., Радулов П. С., Терентьев А. О. – 2023103791 заявлено 20.02.2023; опубликовано 28.09.2023. Бюл. 28.

Материалы конференций и прочие публикации:

По материалам работы опубликовано 21 тезис устных докладов на международных и всероссийских конференциях, конгрессах и симпозиумах (подробный список представлен в диссертации).