

Белякова Юлия Юрьевна

«Синтез и превращения аминопероксидов»

Шифр специальности – 1.4.3 – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 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/>

03 апреля 2023 года

Дата приема к защите

06 апреля 2023 года

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

07 апреля 2023 года

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

на правах рукописи



БЕЛЯКОВА ЮЛИЯ ЮРЬЕВНА

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ АМИНОПЕРОКСИДОВ

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2023

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 РУКОВОДИТЕЛЬ **Терентьев Александр Олегович,**
член-корреспондент РАН, доктор химических наук,
заведующий Лабораторией исследования
гомомолитических реакций №13 ФГБУН Института
органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ **Приходченко Петр Валерьевич,**
доктор химических наук, заведующий Лабораторией
пероксидных соединений и материалов на их основе
ФГБУН Института общей и неорганической химии им.
Н.С. Курнакова РАН

Чусов Денис Александрович
доктор химических наук, заведующий лабораторией
стереохимии металлоорганических соединений ФГБУН
Института элементоорганических соединений им. А.Н.
Несмеянова РАН

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ФГБУН Федеральный исследовательский центр
химической физики им. Н.Н. Семенова РАН

Защита диссертации состоится «21» июня 2023 г. в 12³⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН 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 разослан «___» _____ 2023 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



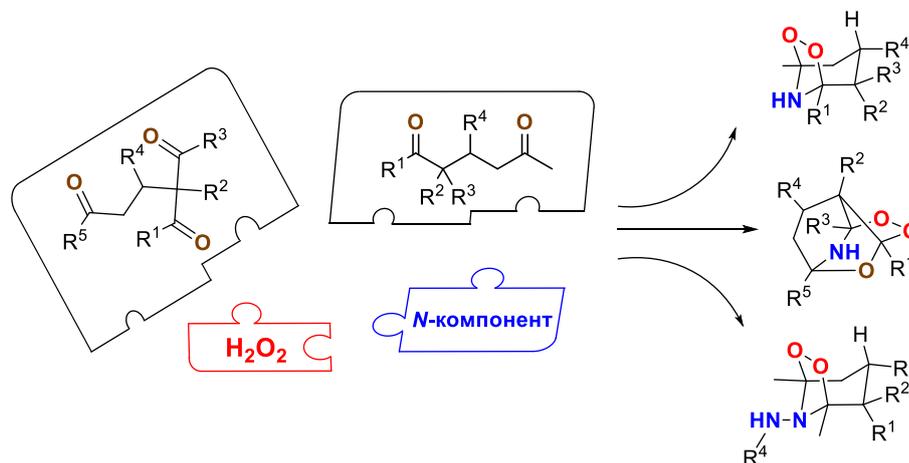
Г.А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Диссертационная работа направлена на развитие химии стабильных циклических аминокпероксидов – уникальных структур, содержащих в своем составе как окислительный (пероксидная группа), так и восстановительный фрагмент (амино-группа) (рисунок 1). Несмотря на значительные успехи и достижения в химии органических пероксидов, аминокпероксиды остаются одним из наименее изученных классов, зарекомендовавших себя как нестабильные и имеющие склонность к самораспаду соединения.

Наиболее доступными и удобными стартовыми реагентами для синтеза различных классов органических пероксидов являются карбонильные соединения. Но, даже кажущаяся на первый взгляд простая реакция карбонильных соединений с пероксидом водорода может приводить к образованию пероксидов различных классов как линейного, так и циклического строения. Для синтеза аминокпероксидов из карбонильных соединений нужно участие двух конкурентных нуклеофилов (*N*-компонент и пероксид водорода). Наличие двух или трех электрофильных центров (карбонильные группы) резко увеличивает число возможных маршрутов реакций, что может приводить к образованию сложной, практически неразделимой смеси продуктов, как пероксидного, так и непероксидного строения.

Рисунок 1. Синтез стабильных ди- и трициклических аминокпероксидов – основная идея работы



Органические пероксиды в значительной степени открывают неизведанное химическое пространство для поиска новых биологически активных веществ с широким набором активностей: противомаларийной, антигельминтной, противораковой, фунгицидной, противотуберкулезной и противовирусной.

Артемизинин, природный пероксид, отмеченный Нобелевской премией по медицине в 2015 году, а также его производные, и синтетический озонид артеролан, являются важными противомаларийными препаратами (рисунок 2). Недавние исследования показали, что пероксиды проявляют активность в отношении α -коронавируса NL63 и β -коронавирусов OC43 и SARS-CoV-2.

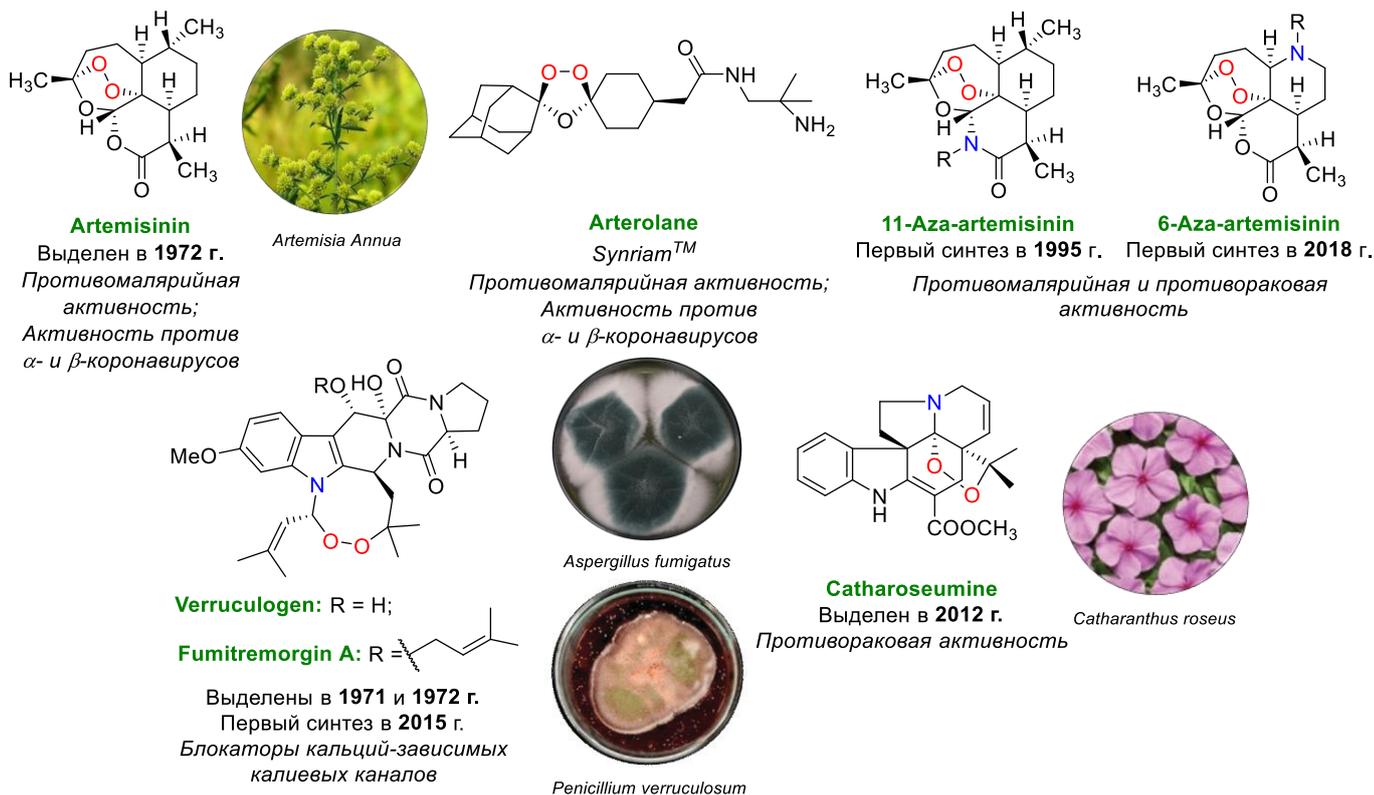
Значительный рост интереса в области медицинской химии органических пероксидов привел к разработке подходов для синтеза различных классов циклических структур, таких как 1,2-диоксаны, 1,2-диоксоланы, 1,2,4-триоксаны, 1,2,4-триоксоланы (озониды), биспероксиды и трипероксиды.

Введение атома азота в структуру артемизинина привело к высоко эффективным против малярии и опухолевых клеток 11-аза-артемизинину и 6-аза-артемизинину, что демонстрирует

Автор выражает особую благодарность соруководителю диссертационной работы к.х.н. Ярёмко Ивану Андреевичу за неоценимую помощь и поддержку на каждом этапе научного исследования.

потенциал аминокпероксидов в медицинской химии (рисунок 2). На сегодняшний момент известны только три природных аминокпероксида: катарозеумин (Catharoseumine), выделенный из *Catharanthus roseus* в 2012 году, проявляющий противораковую активность, а также веррукулоген (verruculogen) и фумитреморгин А (fumitremorgin A) (выделены из *Penicillium verruculosum* и *Aspergillus fumigatus* соответственно в 1970-х, рисунок 2). Первый полный синтез последних двух аминокпероксидов был разработан в 2015 году группой Барана и включал 11 и 12 стадий соответственно.

Рисунок 2. Биологически активные циклические пероксиды



Цель работы. Нахождение принципиальной возможности сборки циклических структур на основе трехкомпонентной конденсации ди- или трикетонов с *N*-компонентом и пероксидом водорода. Обоснование стабильности полученных соединений и возможности их селективного синтеза. Поиск биологически активных веществ на основе аминокпероксидов.

Научная новизна и практическая значимость работы. Осуществлена непредсказуемая и неочевидная сборка элегантных каркасных структур из простых реагентов. Удивительно, что путь к сложным циклическим аминокпероксидам избирательно обходит множество возможных альтернативных путей, которые могут приводить к различным продуктам пероксидного и непероксидного строения, а также к димерным и полимерным структурам.

Открыты подходы к созданию стабильных циклических аминокпероксидов посредством трехкомпонентной конденсации дикетонов / трикетонов, *N*-компонента и пероксида водорода.

Предложен метод синтеза мостиковых аминокпероксидов на основе конденсации ациклических δ -дикетонов с H_2O_2 и источником NH-группы (аммиак, соли аммония).

Разработан подход к синтезу *N*-замещенных аминокпероксидов из ациклических δ -дикетонов, H_2O_2 и гидридов.

Обнаружена перегруппировка аминокпероксидов с сохранением пероксидного фрагмента. Поскольку связь O-O, как правило, является «самым слабым звеном» в молекуле, большинство пероксидных перегруппировок протекает через разрыв связи O-O. Перегруппировка пероксидов с сохранением пероксидной группы представляет собой очень редкое явление.

Установлено, что аминогруппа в аминокпероксидах обладает исключительно низкой нуклеофильностью и не участвует в обычных реакциях алкилирования и ацилирования аминов.

Разработан селективный метод синтеза трициклических аминокпероксидов на основе реакции β,δ' -трикетонс с H_2O_2 и источником NH-группы (аммиак, соли аммония).

Выявлены факторы, влияющие на стабильность аминокпероксидов.

Установлено, что аминокпероксиды проявляют активность против хлорохин-устойчивого малярийного плазмодия *Plasmodium falciparum* (K1), селективную цитотоксическую активность по отношению к раковым клеткам печени (HepG2) и легких (A549). Аминокпероксиды являются перспективным классом для создания лекарственных веществ.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 5 статей в ведущих международных журналах и 10 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем «ChemSci-2019» (Москва, 2019), VIII Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2019), The International Conference «Catalysis and Organic Synthesis» (ICCOS 2019, Москва), Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней, МГУ «WSOC 2020» (Красновидово, 2020), Первая всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии «MEDCHEMSCHOOL 2021» (Новосибирск, 2021), Всероссийская конференция с международным участием «СПОХ-2021» (Новосибирск, 2021), XII International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2021» (Санкт-Петербург, 2021), IX Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2021), Всероссийская молодёжная научная школа-конференция «АПОХ-2022» (Новосибирск, 2022), VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium (NCOCS-2022, Ставрополь).

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 267 страницах и состоит из введения, обзора литературы «Синтез соединений с фрагментом -N-C-O-O-», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список состоит из 355 наименований.

Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 21-43-04417, грант 21-13-00205).

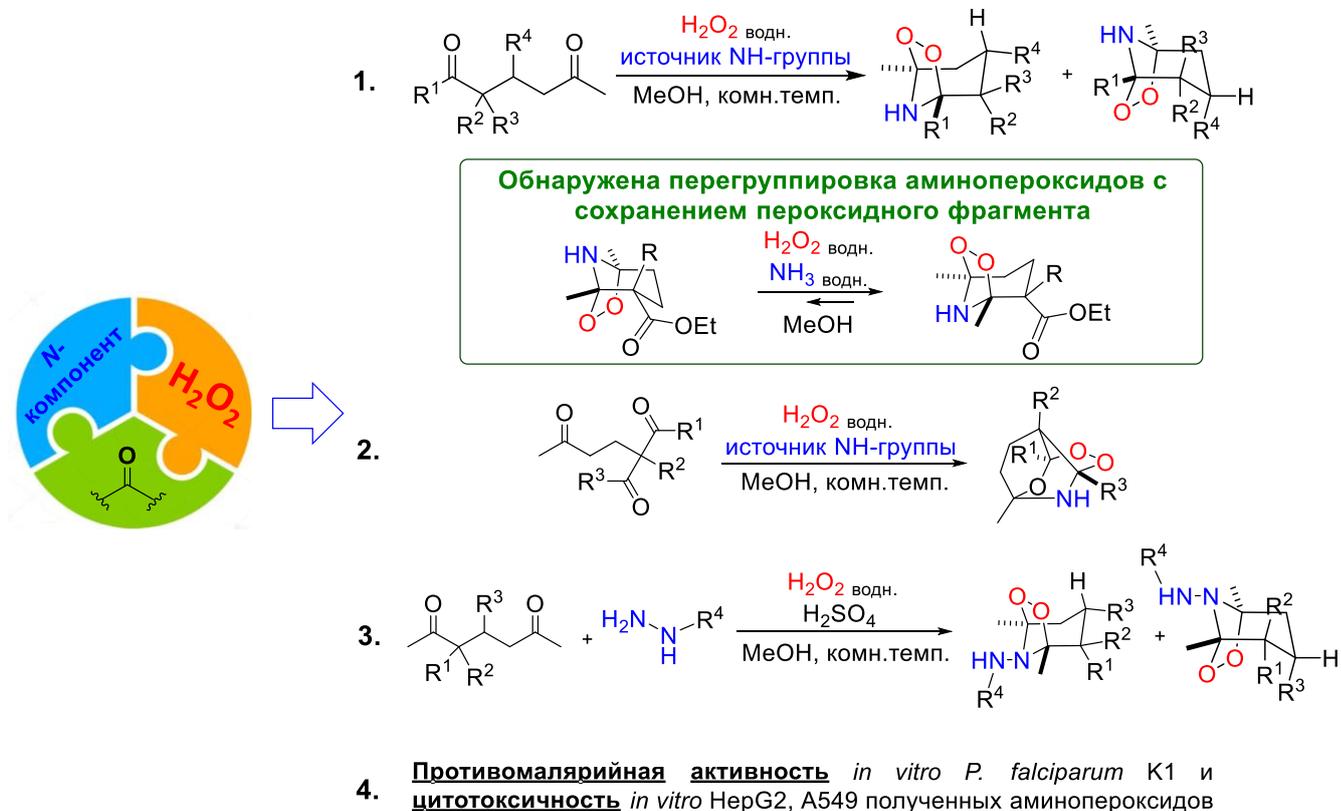
Автор выражает искреннюю признательность и благодарность научному руководителю чл.-корр. РАН, проф. РАН, д.х.н. Терентьеву Александру Олеговичу и соруководителю к.х.н. Ярёмченко Ивану Андреевичу за неоценимую помощь и поддержку по ходу выполнения работы, за создание условий для самостоятельного научного творчества и интересную тему работы, советнику РАН, член-корр. РАН, д.х.н. Никишину Геннадью Ивановичу за ценные советы, предложения и конструктивную критику в ходе выполнения исследования, д.х.н. проф. Алабугину Игорю Владимировичу за ценные рекомендации в ходе выполнения работы, к.х.н. Новикову Роману Александровичу за регистрацию и интерпретацию двумерных спектров ЯМР, к.ф.-м.н. Медведеву Михаилу Геннадьевичу и Кривошапову Николаю Владиславовичу за проведение квантово-химических расчетов, к.х.н. Иловайскому Алексею Игоревичу, к.х.н. Радулову Петру Сергеевичу и аспиранту Фоменкову Дмитрию Игоревичу за полезные дискуссии, советы и консультирование в процессе выполнения научного исследования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Содержание диссертационной работы представлено в четырех главах (схема 1). В первой главе описывается предложенный общий метод синтеза функционализированных мостиковых аминокпероксидов на основе трехкомпонентной конденсации ациклических δ -дикетонс, пероксида

водорода и источника NH-группы, а также открытие первой перегруппировки в классе аминокпероксидов с сохранением пероксидного фрагмента. Во второй главе представлена эффективная сборка стабильных мостиковых трициклических аминокпероксидов на основе трехкомпонентной конденсации β,δ' -трикетонс с пероксидом водорода и источником NH-группы. В третьей главе описывается подход к селективной сборке *N*-замещенных аминокпероксидов. В четвертой главе представлена биологическая активность полученных соединений.

Схема 1. Общий план диссертационной работы

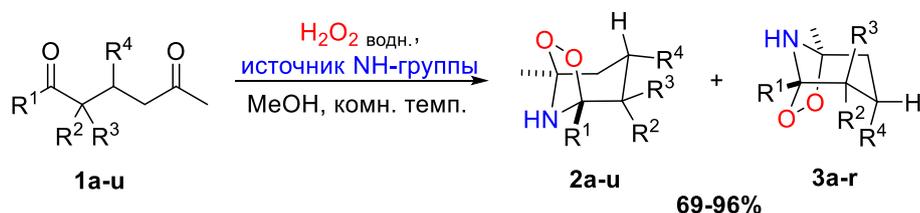


1. Синтез аминокпероксидов на основе ациклических δ -дикетонс

Нестабильность аминокпероксидов, сложность их синтеза, выделения и очистки накладывают существенные ограничения на разработку методов синтеза соединений такого класса. Селективный синтез аминокпероксидов из дикетонс является сложной задачей, поскольку в реакции участвуют два электрофильных центра и два нуклеофила, что способствует образованию сложной смеси продуктов как пероксидного, так и непероксидного строения.

Нами предложен селективный, технологичный, атом-экономичный подход к синтезу функционализированных мостиковых аминокпероксидов **2a-u** и **3a-r** на основе трехкомпонентной конденсации ациклических δ -дикетонс **1a-u**, пероксида водорода и источника NH-группы (NH_3 водн., NH_4OAc , HCOONH_4 , $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$) (схема 1.1).

Схема 1.1. Синтез аминокпероксидов из δ -дикарбонильных соединений, H_2O_2 и источника NH-группы

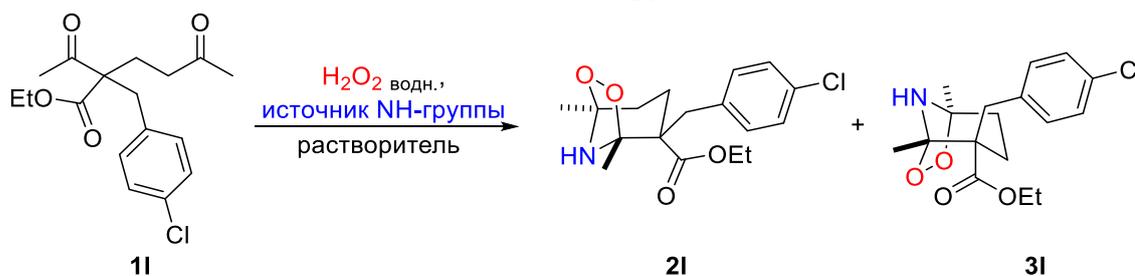


$\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{C}(\text{O})\text{OEt}$, $\text{C}(\text{O})\text{OAd}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, алкил, аллил, Bn, $-\text{CH}_2\text{Ar}$; $\text{R}^4 = \text{H}$, Ar
источник NH-группы = NH_3 водн., $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, NH_4OAc , HCOONH_4

Поиск оптимальных условий реакции аминопероксидирования проводился на примере этил-2-ацетил-2-(4-хлорбензил)-5-оксогексаноата **11** (таблица 1.1). Предварительная процедура конденсации дикетона **11** с H_2O_2 и источником NH-группы была следующей: 22% водн. NH_3 и 34% водн. H_2O_2 последовательно добавляли к раствору дикетона **11** (0.300 г; 0.92 ммоль) в метаноле при комнатной температуре. Мольное соотношение дикетон **11** : H_2O_2 : NH_3 = 1 : 1.5 : 10. После завершения реакции растворитель, избыток аммиака и пероксида водорода удаляли в вакууме мембранного насоса при 40 – 50 °С. Оказалось, что несмотря на большое число возможных маршрутов протекания трехкомпонентной конденсации, все-таки возможно селективно осуществить сборку аминопероксидов. В результате удалось осуществить синтез каркасных аминопероксидов **21** + **31** в виде смеси двух диастереоизомеров с общим выходом 85% и соотношением **21** : **31** = 85 : 15 (опыт 1, таблица 1.1). Выход **21** + **31** и мольное соотношение **21** : **31** были определены из данных ^1H ЯМР анализа. Далее изучалось влияние природы и количества NH-компонента, пероксида водорода, растворителя и времени реакции на выход стереоизомерных мостиковых аминопероксидов **21** и **31**. Оптимальное мольное соотношение для конденсации δ -дикетона **11** с H_2O_2 и NH_3 оказалось равным **11** : H_2O_2 : NH_3 = 1 : 1.5 : 5, оптимальное время реакции - 1,5 часа (опыт 10, таблица 1.1).

^1H ЯМР-мониторинг конденсации δ -дикетона **11**, H_2O_2 водн. и NH_3 водн. в CD_3OD при 25 °С в течение 36 часов показал, что через 1,5 ч после начала реакции соотношение **21** : **31** составило 37 : 63, а не 87 : 13 как ожидалось из результатов опыта 10 таблицы 1.1. Мы предположили, что аминопероксид **31** является продуктом кинетического контроля, а аминопероксид **21** – продуктом термодинамического контроля. Учитывая полученный результат, мы решили изменить методику выделения аминопероксидов из реакционной смеси. А именно, экстракция аминопероксидов непосредственно из реакционной смеси хлороформом позволила получить целевые аминопероксиды **21** + **31** с выходом 94% и соотношением 33 : 67 по данным ЯМР (опыт 15, таблица 1.1).

Таблица 1.1. Синтез стереоизомерных мостиковых аминопероксидов **21** и **31** путем конденсации δ -дикетона **11** с H_2O_2 и источником NH-группы^[a]



| № | Экв. H_2O_2 / экв. 11 | Источник NH-группы (экв. / экв. 11) | Растворитель | Время, ч | Выход по ЯМР 21 + 31 , % (на выделенный продукт) | Соотношение 21 : 31 |
|----|--|---|------------------------|----------|--|-----------------------------------|
| 1 | 1.5 | NH_3 водн. (10) | MeOH | 3 | 85 | 85:15 |
| 2 | 1.5 | NH_3 водн. (10) | DMF | 5 | 54 | 61:39 |
| 3 | 1.5 | NH_3 водн. (10) | THF | 5 | 60 | 63:37 |
| 4 | 1.5 | NH_3 водн. (10) | CH_3CN | 5 | - | - |
| 5 | 1.5 | NH_3 водн. (10) | CHCl_3 | 5 | - | - |
| 6 | 1.5 | NH_3 водн. (10) | MeOH | 1 | 87 | 75:25 |
| 7 | 1.5 | NH_3 водн. (10) | MeOH | 1.5 | 95 | 81:17 |
| 8 | 1.5 | NH_3 водн. (10) | MeOH | 2 | 92 | 87:13 |
| 9 | 1.5 | NH_3 водн. (3) | MeOH | 1.5 | 85 | 85:15 |
| 10 | 1.5 | NH_3 водн. (5) | MeOH | 1.5 | 94 (66) ^[c] (88) ^[d] | 87:13 95:5 92:8 |

| | | | | | | |
|-------------------|-----|---|------|-----|---------------------------|----------------|
| 11 | 1.5 | NH ₃ водн. (8) | MeOH | 1.5 | 95 | 85:15 |
| 12 | 3 | NH ₃ водн. (5) | MeOH | 1.5 | 95 (65) ^[c] | 89:11 97:3 |
| 13 | 5 | NH ₃ водн. (5) | MeOH | 1.5 | 95 (65) ^[c] | 89:11 96:4 |
| 14 | 10 | NH ₃ водн. (5) | MeOH | 1.5 | 95 (64) ^[c] | 89:11 95:5 |
| 15 ^[b] | 1.5 | NH ₃ водн. (5) | MeOH | 1.5 | 94 (88) ^[d] | 33:67 34:66 |
| 16 ^[b] | 1.5 | NH ₄ OAc (5) | MeOH | 1.5 | 95 (83) ^[d] | 52:48 52:48 |
| 17 ^[b] | 1.5 | HCOONH ₄ (5) | MeOH | 1.5 | 94 (85) ^[d] | 75:25 75:25 |
| 18 ^[b] | 1.5 | (NH ₄) ₂ CO ₃ (5) | MeOH | 3 | 95 (88) ^[d] | 36:64 34:66 |

^[a] Растворитель, избыток аммиака и пероксида водорода удаляли в вакууме мембранного насоса при 40 – 50°C.

^[b] Аминопероксиды **2I** + **3I** экстрагировали из реакционной смеси CHCl₃. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса при 20 – 25°C.

^[c] Смесь аминопероксидов **2I** и **3I** выделяли колоночной хроматографией на SiO₂, используя в качестве элюента ПЭ : ЭА = 20:1.

^[d] Смесь аминопероксидов **2I** и **3I** выделяли колоночной хроматографией на SiO₂, используя в качестве элюента 1% of Et₃N в CHCl₃.

Выделение аминопероксидов в индивидуальном виде из реакционной смеси оказалось не совсем тривиальной задачей. При использовании колоночной хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира и этилацетата в качестве элюента (опыт 10, таблица 1.1) аминопероксиды **2I** + **3I** удавалось получать с выходом не превышающим 66% и соотношением **2I** : **3I** = 95 : 5. Потеря выхода целевого выделенного продукта с разницей в 30% по сравнению с выходом по ЯМР позволяет сделать вывод о том, что аминопероксиды чувствительны к кислой природе силикагеля и разлагаются во время колоночной хроматографии. Однако использование 1 об.% Et₃N в CHCl₃ в качестве элюента позволило выделить **2I** + **3I** с выходами 83 – 88% без значительных изменений первоначального соотношения **2I** : **3I**, определенного ¹H ЯМР анализом реакционных смесей (опыты 10, 15-18, таблица 1.1).

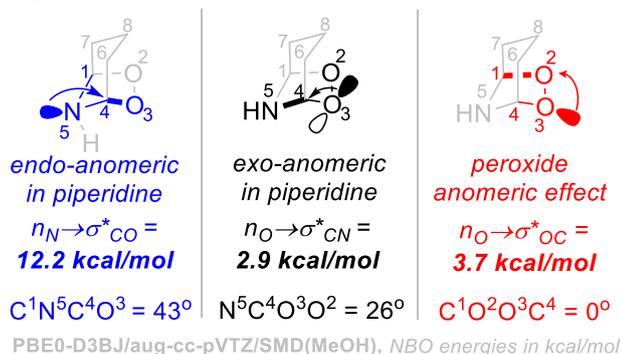
В качестве источника NH-группы можно использовать не только водный аммиак, но также соли аммония, такие как ацетат аммония, формиат аммония и карбонат аммония. При использовании NH₄OAc и (NH₄)₂CO₃ аминопероксиды **2I** + **3I** были получены с выходами 83% и 88% на выделенный продукт соответственно (опыты 16 и 18, таблица 1.1). В случае (NH₄)₂CO₃ полное превращение дикетона **1I** было достигнуто за 3 часа, а для NH₄OAc за 1,5 часа. В случае формиата аммония аминопероксиды **2I** + **3I** были получены с выделенным выходом 85% в соотношении **2I** : **3I** = 75 : 25 (опыт 17, таблица 1.1). Условия опыта 16 таблицы 1.1 были выбраны как оптимальные при использовании солей аммония в качестве источника NH-группы.

На следующем этапе исследования мы применили оптимизированные условия для оценки общего характера сборки аминопероксидов путем введения заместителей R¹ - R⁴ в различные положения δ-дикарбонильного соединения **1a-u** (схема 1.2). Представленный подход открывает синтетический доступ к мостиковым аминопероксидам с различными функциональными группами, такими как двойная связь, тройная связь, сложноэфирная и цианогруппа. Синтез легко масштабируется и открывает практический доступ к граммовому синтезу целевых аминопероксидов. Примечательно, что аминопероксиды могут храниться при комнатной температуре в течение нескольких месяцев без разложения.

использованием методов 2D-корреляционной спектроскопии (COSY, NOESY, HSQC и HMBC) позволяет надежно отличить **2** от **3**. Также структуры аминокпероксидов **2i** и **2t** были однозначно подтверждены данными рентгеноструктурного анализа.

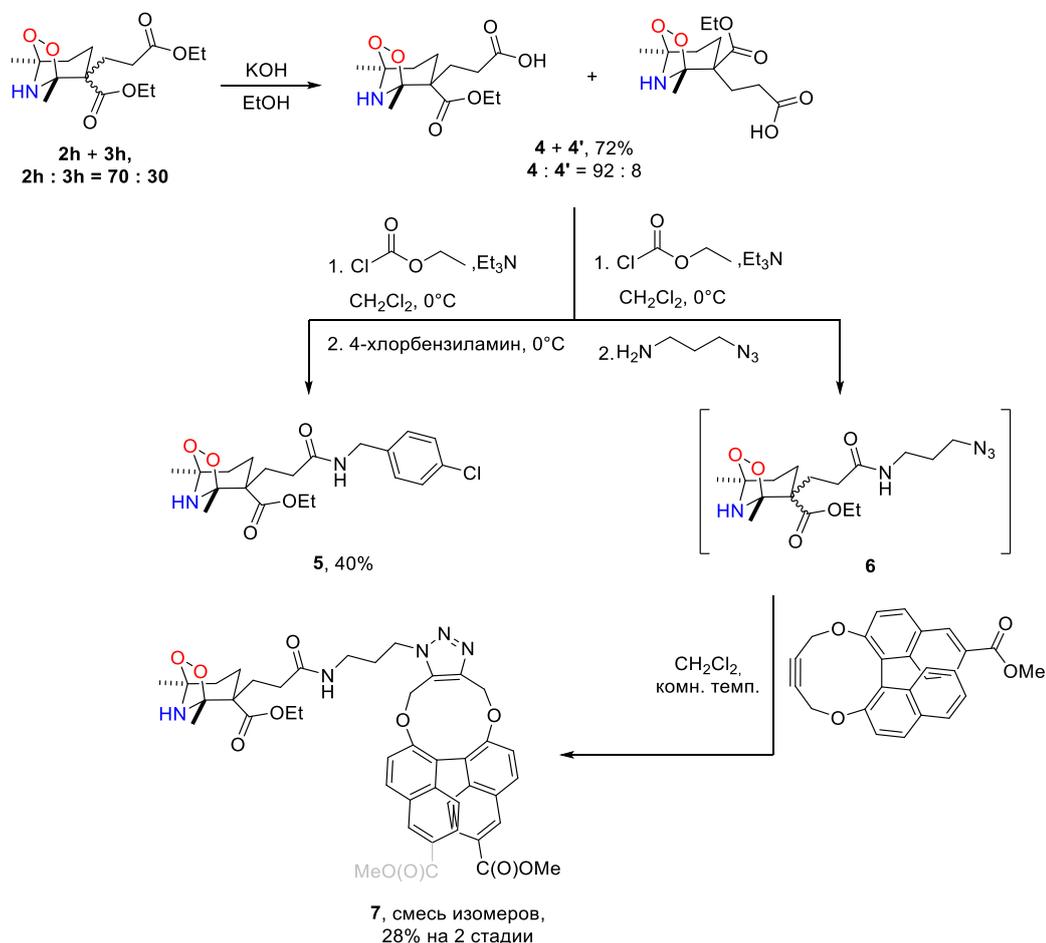
Квантово-химические расчеты показали, что наибольший вклад в стабильность аминокпероксидов вносит сопряжение неподеленной пары атома азота и σ -разрыхляющей орбитали C-O связи (12.2 ккал/моль). Существенно меньший эффект вносят сопряжение неподеленной пары атома кислорода и σ -разрыхляющей орбитали C-N связи (2.9 ккал/моль) и σ -разрыхляющей орбитали O-C связи (3.7 ккал/моль) (рисунок 1.1).

Рисунок 1.1. Вклад различных взаимодействий в стабильность аминокпероксидов



Стабильность мостиковых аминокпероксидов открывает возможности для их модификаций (схема 1.3). В частности, из аминокпероксидов **2h** + **3h** получена кислота **4**, которая далее превращена в амиды **5** и **6**. Из азидоаминокпероксида **6** получен триазол-аминокпероксид **7**. Важной особенностью этих реакций является то, что они представляют собой первые превращения аминокпероксидов с сохранением аминокпероксидного цикла.

Схема 1.3. Трансформация аминокпероксидов **2h+3h** с сохранением аминокпероксидного цикла

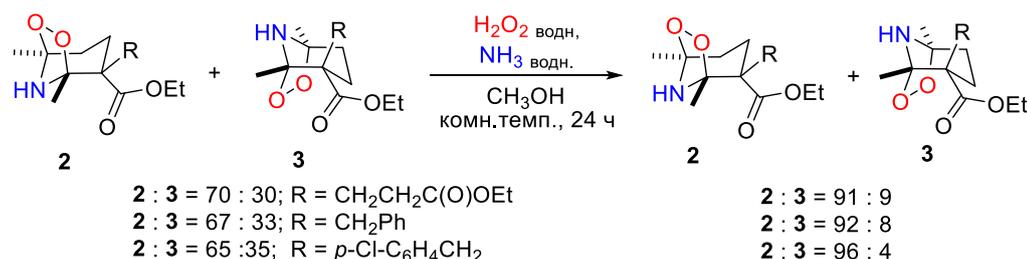


Примечательно, что аминогруппа не реагирует с этилхлорформиатом, что необычно для незащищенного вторичного амина. Причиной такого поведения также является сопряжение $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ (рисунок 1.1), вследствие этого аминогруппа теряет нуклеофильность и приобретает амидный характер.

Переэтирование мостиковых аминокпероксидов

Открыта первая переэтирование в классе аминокпероксидов с сохранением пероксидного фрагмента (схема 1.4). Для изучения переэтирования были синтезированы смеси диастереоизомерных аминокпероксидов **2+3**, которые помещали в условия синтеза аминокпероксидов. Установлено, что в присутствии водного раствора пероксида водорода и водного раствора аммиака происходит переэтирование аминокпероксида **3** в аминокпероксид **2**. При этом устанавливается равновесие с минорным содержанием аминокпероксида **3**. В отсутствие либо аммиака, либо пероксида водорода переэтирование стереоизомера **3** в стереоизомер **2** не наблюдалась. Полученные результаты показывают, что аминокпероксид **3** – продукт кинетического контроля, а аминокпероксид **2** – 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. В данном случае вновь образуется пероксид, но уже другой диастереоизомер (схема 1.4).

Схема 1.4. Первая переэтирование в классе аминокпероксидов с сохранением пероксидной группы



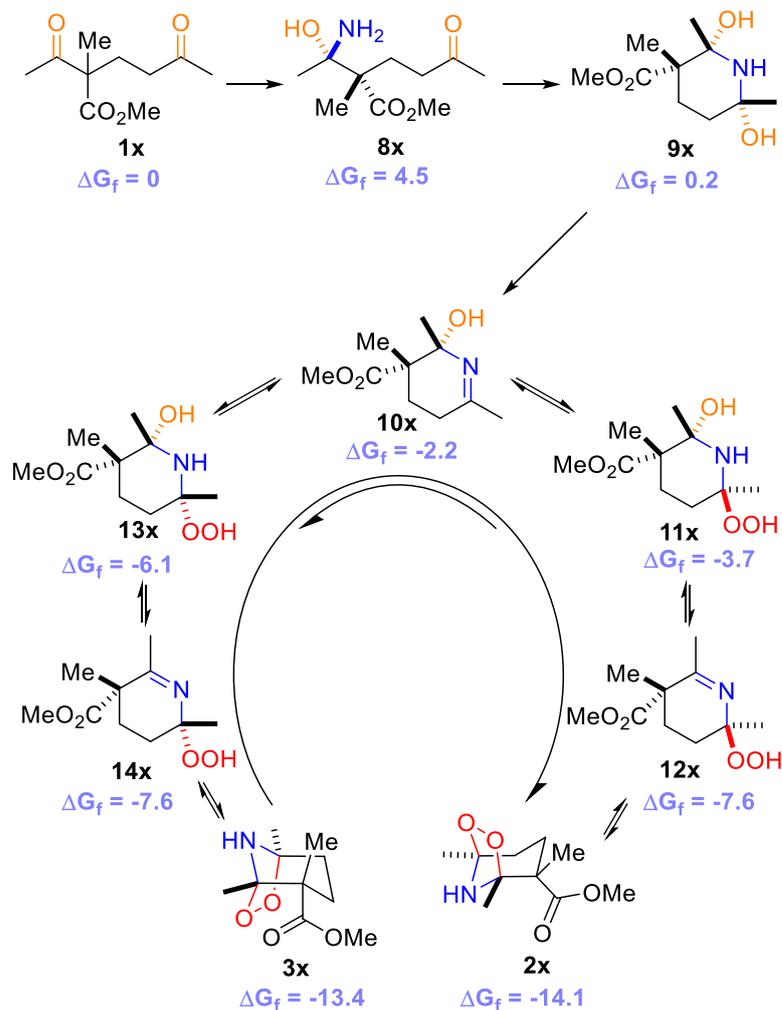
Предполагаемый механизм сборки и переэтирования аминокпероксидов

На основе квантово-химических расчетов был предложен наиболее вероятный маршрут сборки аминокпероксидов, представленный на схеме 1.5. Моделирование путей реакции образования аминокпероксидов было выполнено с использованием соединения **1x**, упрощенной версии **1a** с группой CO_2Et , замененной на CO_2Me для уменьшения конформационной гибкости. Термодинамический анализ включал в себя взаимодействие двух нуклеофилов – NH_3 и H_2O_2 с двумя электрофильными центрами дикетона. 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 **8x** с образованием циклического промежуточного соединения **9x**. Эта молекула подвергается серии стадий отщепления/присоединения: сначала молекула воды элиминирует из **9x** при протонировании OH -группы, а затем образующийся имин **10x** подвергается нуклеофильному присоединению молекулы H_2O_2 с одной из двух сторон. Далее происходит

отщепление воды в промежуточных соединениях **11x** или **13x**, что приводит к имину **12x** или **14x**, который, подвергается внутримолекулярной нуклеофильной атаке иминного атома углерода группой ООН, в результате чего образуется аминокпероксид **2x** или **3x**.

Также мы предлагаем вероятный маршрут наблюдаемой перегруппировки аминокпероксидов (схема 1.5). Перегруппировка начинается с раскрытия пероксидного фрагмента аминокпероксида **3x** с образованием имина **14x**. Это соединение подвергается серии стадий отщепления/присоединения: сначала происходит нуклеофильное присоединение молекулы воды, затем отщепление молекулы H_2O_2 от **13x** с образованием **10x** и снова нуклеофильное присоединение молекулы H_2O_2 к **10x**, но уже с другой стороны. Далее происходит отщепление воды в промежуточном соединении **11x**, что приводит к имину **12x**, который подвергается внутримолекулярной нуклеофильной атаке иминного атома углерода группой ООН, в результате чего образуется аминокпероксид **2x**.

Схема 1.5. Предполагаемый механизм сборки и перегруппировки аминокпероксидов **2x** и **3x**



2. Синтез трициклических аминокпероксидов из β, δ' -трикетонов, аммиака и пероксида водорода

Синтез аминокпероксидов из трикетонов представляет еще большую проблему: два конкурентных нуклеофила взаимодействуют с молекулой, содержащей три электрофильных центра. Не только аммиак и пероксид водорода конкурируют за электрофильный центр, но и окислительная природа пероксида водорода может еще больше усложнять ситуацию. В частности, пероксид водорода может взаимодействовать с аммиаком и/или окислять азотсодержащие промежуточные соединения.

Несмотря на присущую сложность, в найденных нами условиях селективной сборки бициклических аминпероксидов, трехкомпонентная конденсация β,δ' -трикетонов **15** с пероксидом водорода и источником NH-группы приводит к селективной сборке стабильных мостиковых трициклических аминпероксидов **16** (схема 2.1).

Схема 2.1. Синтез аминпероксидов из β,δ' -трикетонов, H_2O_2 и источника NH-группы



В качестве модельного субстрата для исследования реакции с пероксидом водорода и источником NH-группы был выбран β,δ' -трикетон **15a**. Нашей первоначальной целью было оценить влияние количества и природы пероксида водорода и источников NH-группы, а также роль растворителя и времени реакции на выход аминпероксида **16a** (таблица 2.1). Наилучший результат наблюдался для системы H_2O_2 / NH_4OAc в MeOH при оптимальном мольном соотношении β,δ' -трикетон **15a** : H_2O_2 : NH_4OAc = 1 : 3 : 3. В этих условиях образовывался трициклический аминпероксид **16a** с выходом 87% на выделенный продукт (опыт 14, таблица 2.1). Использование формиата аммония или карбоната аммония приводит к образованию аминпероксида **16a** с несколько меньшими выходами, чем в случае NH_4OAc (75 и 77% соответственно против 87%, опыты 16, 17 и 14). Конденсация трикетона **15a** с 7М метанольным раствором NH_3 и 3.7 М эфирным раствором H_2O_2 в безводных условиях приводит к продукту **16a** с более низким выходом (69%, опыт 7, таблица 2.1).

Таблица 2.1. Синтез трициклического аминпероксида **16a** конденсацией β,δ' -трикетона **15a** с H_2O_2 и источником NH-группы^[a]



| № | Экв. H_2O_2 / экв. 15a | Источник NH-группы (экв./экв. 15a) | Растворитель | Время, ч | Выход, % |
|----------------|---|--|---------------|----------|----------|
| 1 | 1.5 | NH_3 водн. (1) | MeOH | 2 | 56 |
| 2 | 1.5 | NH_3 водн. (2) | MeOH | 2 | 64 |
| 3 | 1.5 | NH_3 водн. (3) | MeOH | 2 | 63 |
| 4 | 2 | NH_3 водн. (2) | MeOH | 2 | 66 |
| 5 | 3 | NH_3 водн. (2) | MeOH | 2 | 73 |
| 6 | 3 | NH_3 водн. (3) | MeOH | 2 | 68 |
| 7 ^b | 3 | NH_3 MeOH (2) | MeOH | 2 | 69 |
| 8 | 3 | NH_3 водн. (2) | DMF | 8 | 38 |
| 9 | 3 | NH_3 водн. (2) | THF | 2 | 36 |
| 10 | 1.5 | NH_4OAc (1) | MeOH | 2 | 55 |
| 11 | 1.5 | NH_4OAc (3) | MeOH | 2 | 73 |
| 12 | 1.5 | NH_4OAc (5) | MeOH | 2 | 77 |
| 13 | 2 | NH_4OAc (3) | MeOH | 2 | 70 |
| 14 | 3 | NH_4OAc (3) | MeOH | 2 | 87 |
| 15 | 3 | NH_4OAc (5) | MeOH | 2 | 84 |
| 16 | 3 | HCOONH_4 (3) | MeOH | 3 | 75 |

| | | | | | |
|----|---|---|------|-----|----|
| 17 | 3 | (NH ₄) ₂ CO ₃ (3) | MeOH | 3 | 77 |
| 18 | 3 | NH ₄ OAc (3) | EtOH | 1.5 | 77 |
| 19 | 3 | NH ₄ OAc (3) | TFE | 24 | 47 |
| 20 | 3 | NH ₄ OAc (3) | DMF | 2 | 65 |
| 21 | 3 | NH ₄ OAc (3) | THF | 7 | 75 |

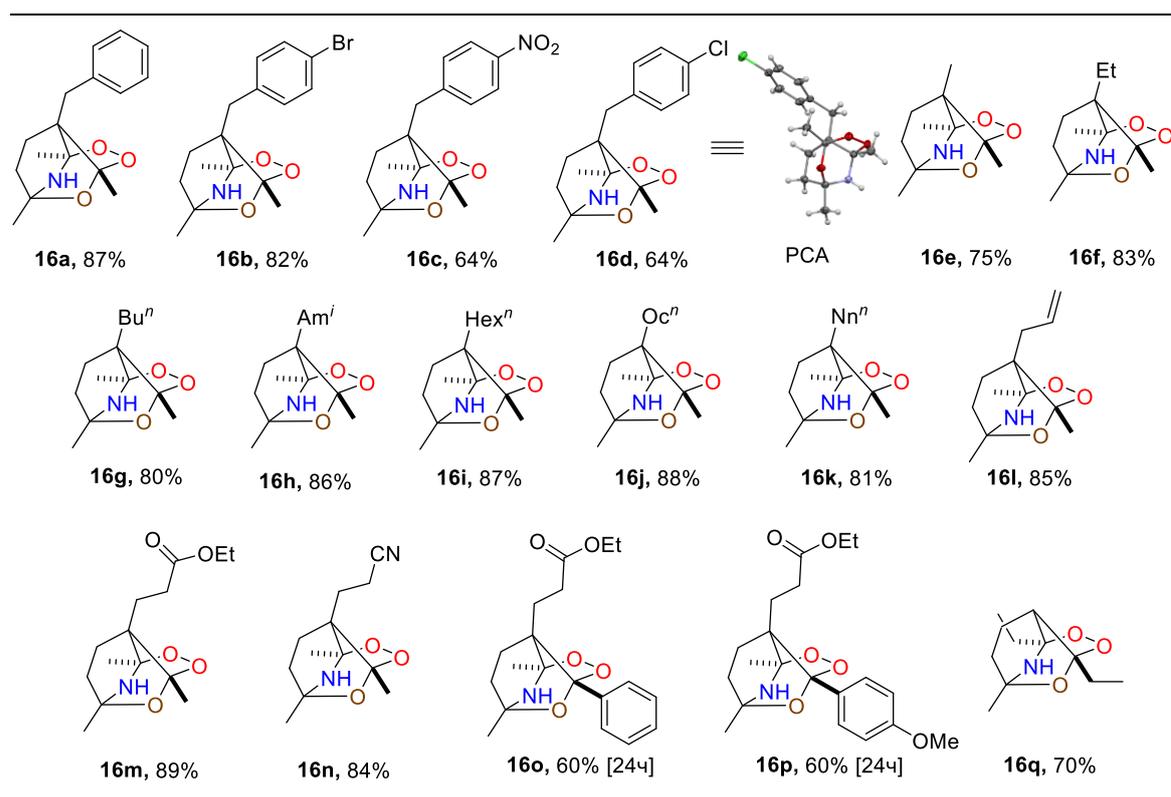
^[a] 22% NH₃ (водн.) (1.5 – 3 моль NH₃ / 1 моль **15a**), NH₄OAc (1 – 5 моль NH₄OAc / 1 моль **15a**), HCOONH₄ (3 моль на 1 моль **15a**) или (NH₄)₂CO₃ (3 моль на 1 моль **15a**) и 35% водн. раствор H₂O₂ (1.5 – 3 моль H₂O₂ / 1 моль **15a**) успешно добавляли при перемешивании к раствору 0.300 г (1.15 ммоль; 1 экв.) β,δ'-трикетона **15a** в MeOH, EtOH, TFE, DMF или THF (10 мл) при 20 – 25 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °С в течение 1.5 – 24 часов. Выход на выделенный продукт.

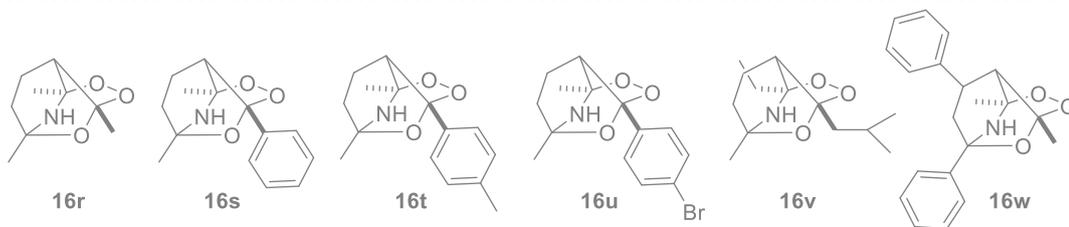
^[b] 3.7 М эфирный раствор H₂O₂, 7М метанольный раствор NH₃

На следующем этапе мы применили оптимизированные условия (опыт 14, таблица 2.1) для оценки общего характера сборки трициклических аминпероксидов **16**, путем введения заместителей в различные положения трикетона. Как показано на схеме 2.2, ряд трициклических аминпероксидов, содержащих различные функциональные группы, такие как двойная связь **16l**, нитрильная **16n**, сложноэфирная **16m**, **16o**, **16p**, ароматическое ядро **16a-d**, **16o**, **16p** может быть получен с выходами от хороших до высоких. Размер заместителя в α-положении незначительно влияет на выход аминпероксидов **16**. Выходы находятся в диапазоне от 64 до 89%.

Получены также аминпероксиды с арильным заместителем вблизи пероксидной группы, например, **16o**, **16p**, несмотря на возможность процессов распада по типу реакции Удриса-Сергеева-Кружалова / Хока (Hock), Дакина (Dakin) и родственных им процессов в этих молекулах. В оптимальных условиях реакции были получены пероксиды **16o** и **16p** с хорошими выходами. В случае β,δ'-трикетонов **15q-w**, где R² = H, в индивидуальном виде выделен только аминпероксид **16q**. В индивидуальном виде выделить аминпероксиды **16r-w** не удалось. Однако образование аминпероксидов **16r-w** подтверждено методом ЯМР, в спектрах ¹³C ЯМР присутствуют характерные сигналы для фрагментов OOCNH и OOCO при 96 и 108 м.д. соответственно.

Схема 2.2. Структура и выходы на выделенный продукт циклических аминпероксидов **16**, синтезированных из β,δ'-трикетонов **15**^[a]



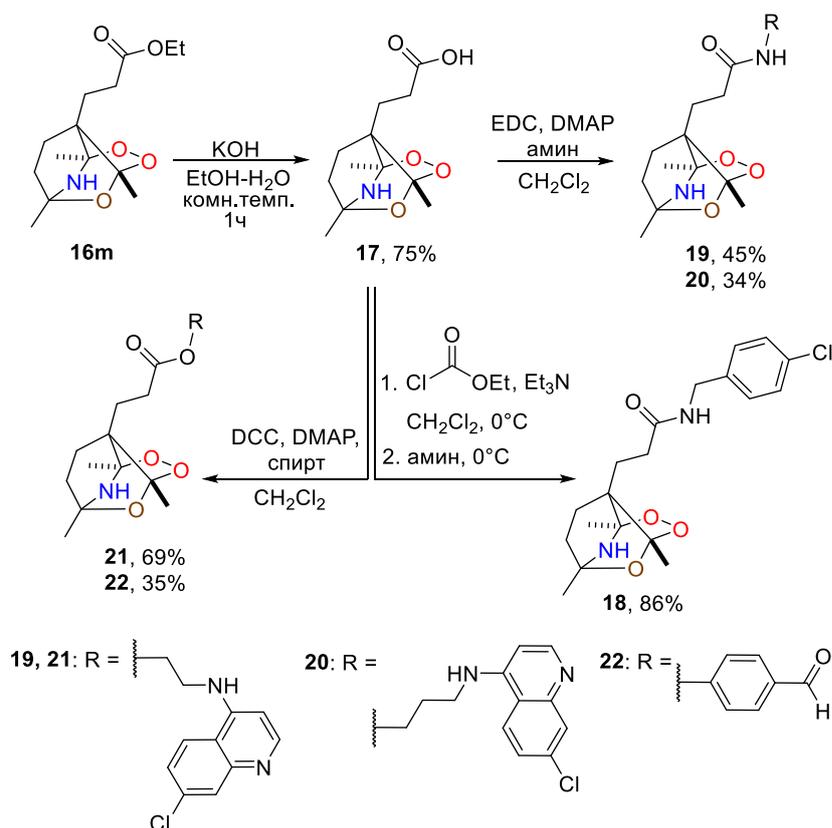


^[a] NH₄OAc (3 моль NH₄OAc / 1 моль β,δ'-трикетона **15a-w**) и 35% водн. раствор H₂O₂ (3.0 моль H₂O₂ / 1 моль β,δ'-трикетона **15a-w**) последовательно добавляли при перемешивании к раствору 0.300 г (0.88 – 1.63 ммоль) β,δ'-трикетона **15a-w** в MeOH. (10 мл) при 20 – 25 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °С в течение 2 часов. Выходы на выделенный продукт. В скобках указано время реакции.

Строение трициклических аминопероксидов установлено методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N, 2D-корреляционной спектроскопии (COSY, NOESY, HSQC и HMBC). Строение **16d** дополнительно подтверждено рентгеноструктурным анализом. Несимметричные аминопероксиды **16o** и **16p** образовались в виде единственного изомера. Хотя они не были кристаллическими, региоизомерные положения заместителей Me и Ar были однозначно подтверждены с помощью 2D-спектров ЯМР ¹H-¹⁵N HMBC.

Все синтезированные трициклические аминопероксиды **16a-q** являются стабильными соединениями, которые могут храниться не менее года при температуре 20 °С без разложения. Стабильность трициклических аминопероксидов в основных условиях позволяет проводить их модификацию с сохранением аминопероксидного цикла, что демонстрирует щелочной гидролиз эфира **16m** с образованием кислоты **17**, из которой далее получены амиды **18-20** и сложные эфиры **21** и **22** (схема 2.3). Примечательно, что NH-группа не реагирует с этилхлорформиатом, а химические сдвиги ЯМР ¹⁵N для трициклических аминопероксидов намного ближе к химическим сдвигам, характерным для амидов (98.8 для **16d**, 98.1 для **16o** и 106.4 – 108.4 и 102.2 – 104.2 м.д. для *N*-метилформамида и *N*-метилацетамида соответственно). Таким образом, NH-группа имеет амидный, а не аминный характер, как и в случае вышепредставленных аминопероксидов.

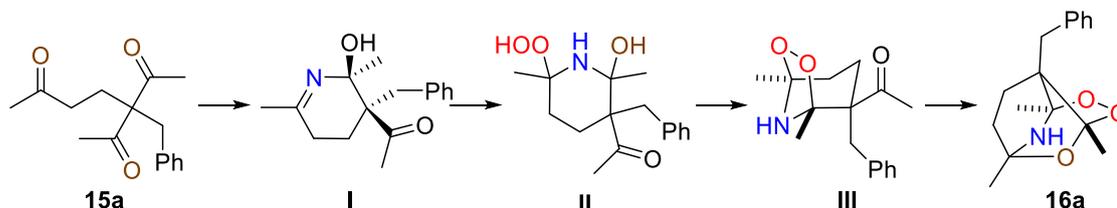
Схема 2.3. Трансформации аминопероксидов с сохранением аминопероксидного цикла



Определение наиболее вероятного маршрута сборки аминпероксидов 16

Априори, трициклические аминпероксиды могут быть собраны из β,δ' -трикетонов огромным количеством возможных путей. К счастью, с использованием ЯМР-исследований удалось выявить три интермедиата реакции для продукта **16a**: моноциклический имин **I**, амингидропероксид **II** и бициклический кето-азазонид **III** (схема 2.4).

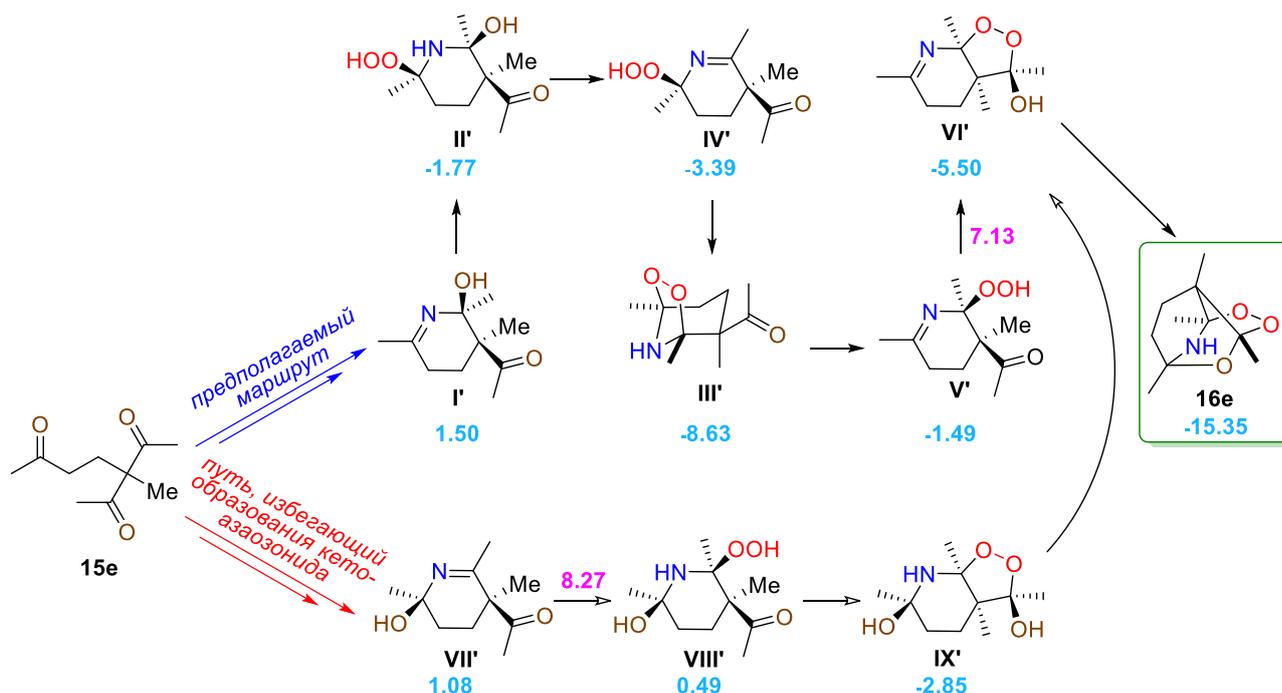
Схема 2.4. Экспериментально установленные интермедиаты реакции при сборке трициклического аминпероксида **16a**



Результаты ЯМР-экспериментов вместе 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 нам сузить число рассматриваемых путей и предложить маршрут, показанный на схеме 2.5.

Путь реакции был смоделирован для субстрата **15e** ($R = \text{CH}_3$) вместо **15a** ($R = \text{CH}_2\text{Ph}$), чтобы упростить квантово-химические расчеты за счет уменьшения числа атомов и конформационной гибкости. Согласно квантово-химическим расчетам (схема 2.5), присоединение пероксида водорода к **I'** приводит к амингидропероксиду **II'** с последующим отщеплением воды и внутримолекулярным присоединением OOH -группы к имину, что приводит к промежуточному азазониду **III'**. Далее азазонидное кольцо раскрывается с другой стороны с образованием имина **V'**. После этого серия из двух стадий внутримолекулярного присоединения приводит к трициклическому аминпероксиду **16e**.

Схема 2.5. Возможные пути образования аминпероксида **16e**^a



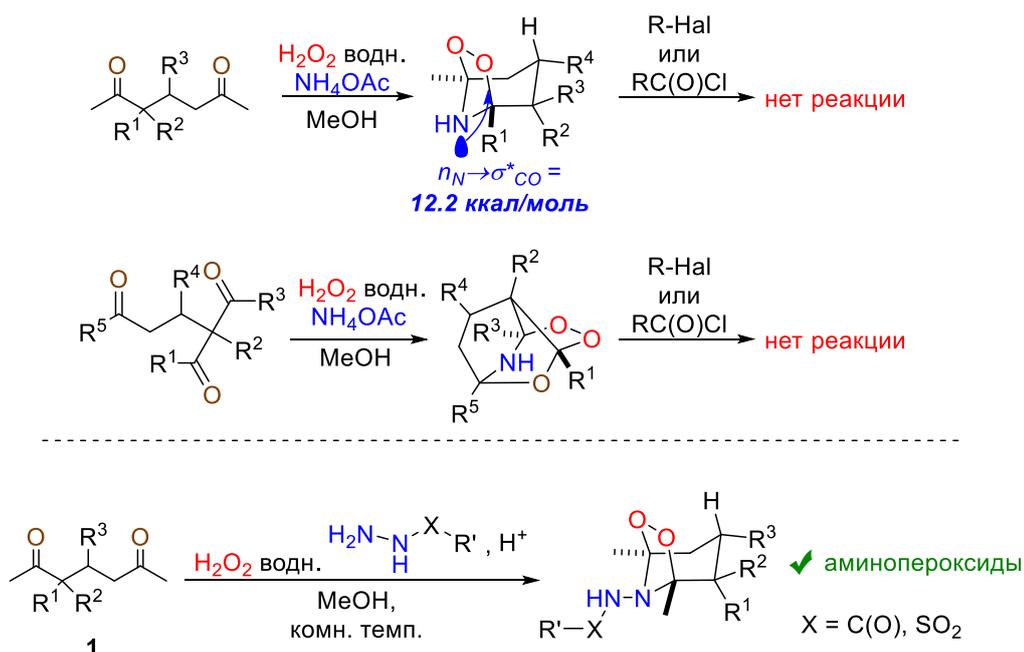
^a Свободные энергии интермедиатов и переходных состояний относительно исходного β,δ' -трикетона приведены ниже их структур в ккал/моль. Свободные энергии, выделенные синим цветом, относятся к интермедиатам, а розовые – к переходным состояниям.

Мы также рассматривали альтернативные пути к **16e** в обход кето-азаозонида **III'**. Наиболее благоприятный из них показан на схеме 2.5. Стоит отметить, что самое высокоэнергетическое переходное состояние имеет относительную энергию 8.27 ккал/моль, тогда как самое высокоэнергетическое переходное состояние кето-азаозонидного пути составляет всего 7.13 ккал/моль. Следовательно, как по результатам расчетов, так и по результатам ЯМР, переход через кето-азаозонид **III'** предпочтительнее прямых путей к **16e**. Квантово-химические расчеты показали, что другие возможные продукты циклизации либо менее энергетически выгодны, либо их образование должно протекать через энергетически невыгодные интермедиаты.

3. Синтез мостиковых *N*-замещенных аминокпероксидов

В результате трехкомпонентной конденсации ди- или трикарбонильных соединений с использованием аммиака и солей аммония в качестве *N*-компонента образуются аминокпероксиды, в которых, как оказалось, пероксидный фрагмент не окисляет NH-группу, а обеспечивает внутримолекулярную защиту NH-фрагмента от электрофилов и окислителей посредством стереоэлектронных взаимодействий $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-O}$. В связи с этим NH-группа теряет свойства амина и приобретает амидный характер. В результате алкилирование или ацилирование NH-группы не приводит к успеху (схема 3.1). Таким образом, создание *N*-замещенных аминокпероксидов оказалось нетривиальной задачей и серьезным вызовом.

Схема 3.1. Синтез *N*-замещенных мостиковых аминокпероксидов



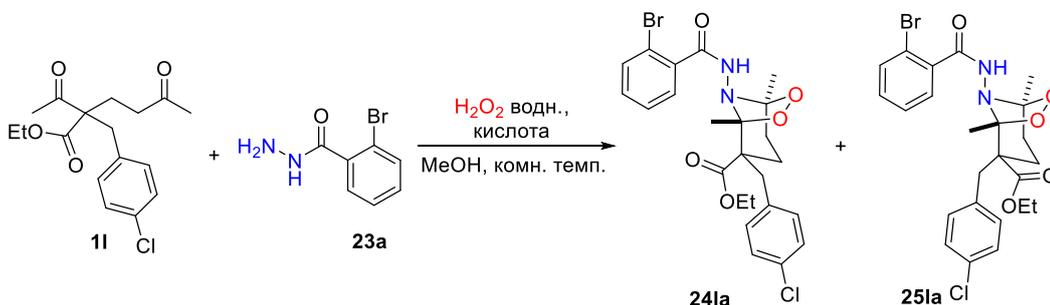
Реакции δ -дикетонов **1** с H_2O_2 , метиламином, *n*-бутиламином или 4-хлорбензиламином не приводили к сборке циклических *N*-замещенных аминокпероксидов. Использование в этой реакции гидразингидрата также не увенчалось успехом.

Однако, к нашему удивлению, когда мы еще больше снизили нуклеофильность RNH_2 , используя гидразиды (т.е. ацилированные гидразины), то сборка *N*-замещенного аминокпероксида произошла. А именно, трехкомпонентная конденсация гидразида 2-бромбензойной кислоты **23a** с δ -дикетоном и H_2O_2 в присутствии кислоты привела к образованию *N*-замещенных аминокпероксидов.

Для установления оптимальных условий сборки мостиковых *N*-замещенных аминокпероксидов в качестве модельной реакции была выбрана конденсация этилового эфира 2-

ацетил-2-(4-хлорбензил)-5-оксогексаноата **11** с гидразидом 2-бромбензойной кислоты **23a** и пероксидом водорода. Влияние относительных количеств **23a** и пероксида водорода, а также времени реакции на выход стереоизомерных *N*-замещенных аминпероксидов **24la+25la** показано в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Оптимизация условий реакций^[a]



| № | Моль 23a / моль 11 | Моль H ₂ O ₂ / моль 11 | Кислота (моль кислоты / моль 11) | Время, ч | Выход (%) ^[b] 24la+ 25la (соотношение 24 : 25) |
|----|-------------------------------------|--|--|----------|--|
| 1 | 1 | 3 | - | 24 | - |
| 2 | 1 | 1 | H ₂ SO ₄ (2) | 0.5 | 60 (78:22) |
| 3 | 1 | 1.5 | H ₂ SO ₄ (2) | 0.5 | 65 (77:23) |
| 4 | 2 | 1.5 | H ₂ SO ₄ (2) | 0.5 | 65 (78:22) |
| 5 | 1 | 3 | H ₂ SO ₄ (2) | 0.5 | 62 (78:22) |
| 6 | 1 | 5 | H ₂ SO ₄ (1.5) | 0.5 | 60 (78:22) |
| 7 | 1 | 5 | H ₂ SO ₄ (1) | 1 | 60 (78:22) |
| 8 | 1 | 5 | H ₂ SO ₄ (2) | 0.5 | 64 (78:22) |
| 9 | 1 | 5 | H ₂ SO ₄ (3) | 0.5 | 60 (78:22) |
| 10 | 1 | 1.5 | <i>p</i> -TsOH (2) | 0.5 | 53 (79:21) |
| 11 | 1 | 1.5 | HClO ₄ (2) | 0.5 | 54 (79:21) |
| 12 | 1 | 1.5 | HBF ₄ (2) | 0.5 | 48 (79:21) |
| 13 | 1 | 1.5 | HCl (2) | 0.5 | 62 (78:22) |
| 14 | 1 | 1.5 | BF ₃ ·Et ₂ O (2) | 0.5 | 34 (78:22) |

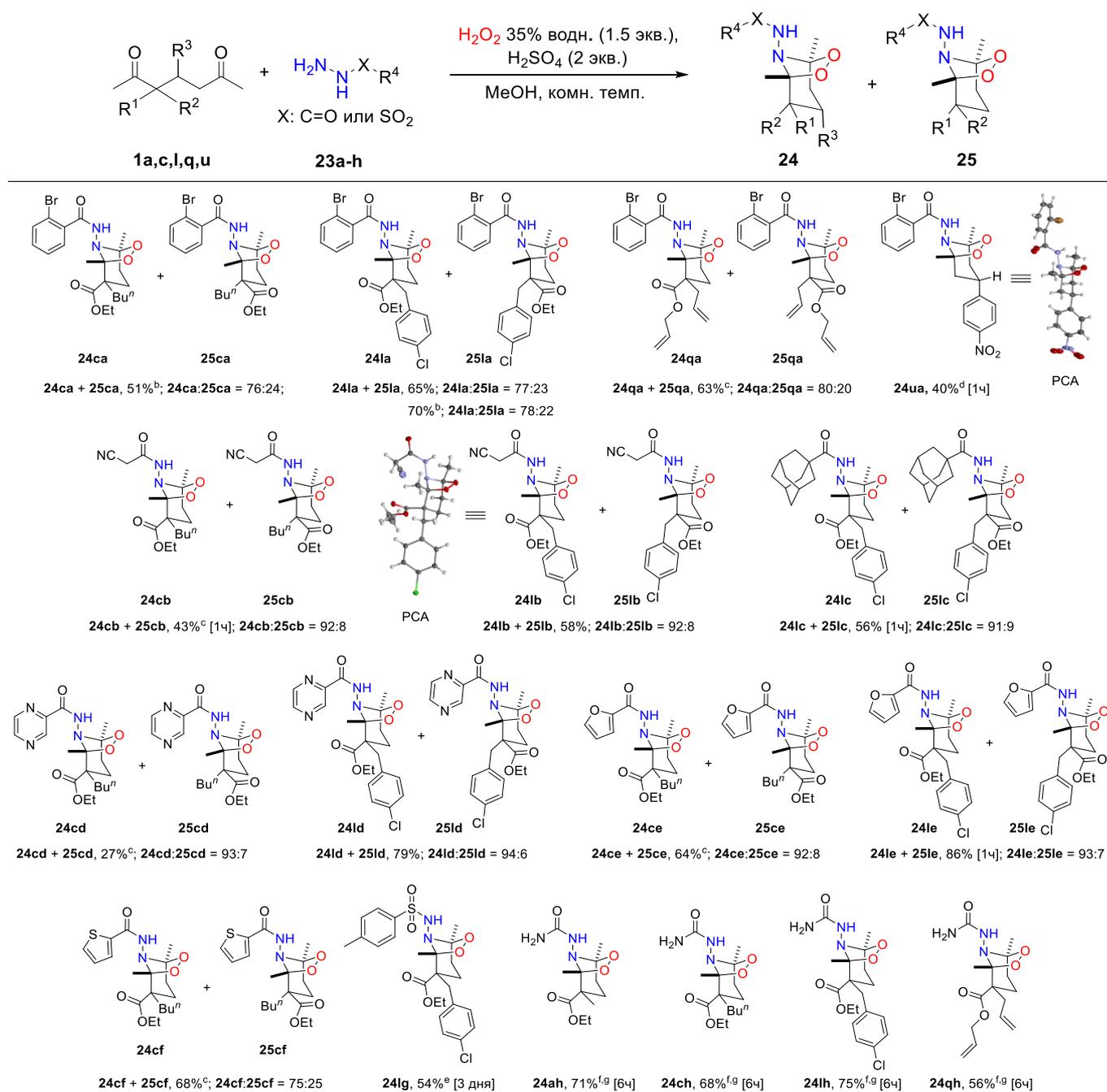
^[a] 2-Ацетил-2-(4-хлорбензил)-5-оксогексаноат (**11**) (0.200 г, 0.61 ммоль), MeOH (2.0 мл), 35% водн. H₂O₂.

^[b] Выход на выделенный продукт.

Процедура конденсации дикетона **11** с H₂O₂ и **23a** была следующей: к раствору 0.200 г (0.61 ммоль) дикетона **11** в MeOH при комнатной температуре добавляли кислоту, гидразид **23a** и водный раствор H₂O₂. Реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, а затем петролейным эфиром. Установлено, что ключевым фактором успешного синтеза *N*-замещенных аминпероксидов является их осаждение из реакционной смеси. Для этого использовали такое минимальное количество растворителя, которое позволяло полностью растворить исходный δ-дикетон **11**. В случае отсутствия образования осадка (более 2 мл MeOH) выделить *N*-замещенные аминпероксиды **24la+25la** из реакционной смеси в чистом виде методом колоночной хроматографии не удавалось. В отсутствие кислоты сборка целевых *N*-замещенных аминпероксидов не наблюдалась (таблица 3.1, опыт 1). Однако под действием H₂SO₄ *N*-замещенные аминпероксиды **24la+25la** образовывались с относительно высоким выходом (до 65%, таблица 3.1, опыт 3-4). Наиболее оптимальными условиями синтеза *N*-замещенных аминпероксидов **24la+25la** оказались условия опыта 3 таблица 3.1. Также *N*-замещенные аминпероксиды могут быть синтезированы с несколько меньшим выходом с использованием и таких кислот как *p*-TsOH, 60% водн. HClO₄, 48% водн. HBF₄, 37% водн. HCl или BF₃·Et₂O (таблица 3.1, опыты 10-14).

На следующем этапе мы применили оптимизированные условия для оценки общего характера сборки *N*-замещенных аминпероксидов **24** и **25** путем введения в реакцию δ -дикетон **1a,c,l,q,u** и различных гидразидов, таких как 2-аминоацетогидразид **23b**, адамантан-1-карбогидразид **23c**, пиразин-2-карбогидразид **23d**, фуран-2-карбогидразид **23e**, тиофен-2-карбогидразид **23f**, 4-метилбензолсульфоногидразид **23g** и семикарбазид гидрохлорид **23h** в трехкомпонентную реакцию с H_2O_2 (схема 3.2). Во всех случаях *N*-замещенные аминпероксиды были получены с выходом от хорошего до высокого. В случае гидразида **23e** были получены *N*-замещенные аминпероксиды **24le+25le** с выходом 86%. Когда в качестве *N*-компонента использовали семикарбазид гидрохлорид **23h**, количество MeOH увеличивали до полного растворения гидразида **23h**.

Схема 3.2. Структура и выход полученных *N*-замещенных аминпероксидов **24** и **25**^[a]

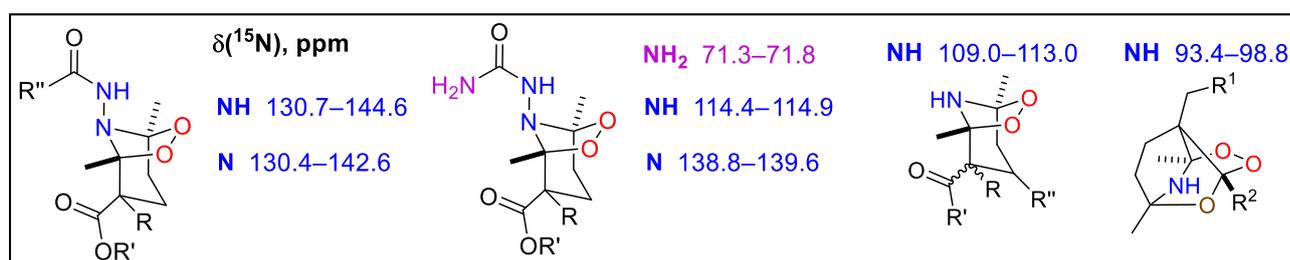


[a] Общая методика: 98% раствор H_2SO_4 (2 экв.), гидразид **23** (1 экв.), 35% водн. H_2O_2 (1.5 экв.) и δ -дикетон **1** (0.200 г, 0.50 – 0.88 ммоль, 1 экв.) в 2 мл MeOH перемешивали при 20 – 25 °С. В скобках указано время реакции. [b] На 1 ммоль **11** [c] 1.0 мл MeOH . [d] 1.5 мл MeOH . [e] 10 мл MeOH , [f] 18 – 24 мл MeOH . [g] Семикарбазид гидрохлорид **23h** (3 экв.), 35 % водн. H_2O_2 (2.0 экв.).

Структуры *N*-замещенных аминокпероксидов **24** и **25** были установлены с помощью ^1H , ^{13}C и ^{15}N ЯМР-спектроскопии, а также двумерной корреляционной спектроскопии (COSY, NOESY, HSQC и HMBC). Диастереомеры *N*-замещенных аминокпероксидов имеют характерные химические сдвиги ^{15}N , поэтому их можно легко различить с помощью экспериментов ^1H - ^{15}N HSQC и HMBC. Стереохимические и ЯМР-соотнесения были дополнительно подтверждены рентгеноструктурным анализом монокристаллов **24lb** и **24ua**.

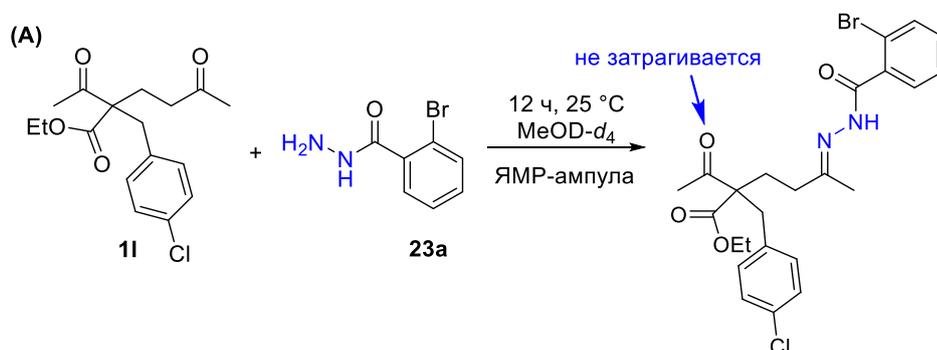
Химические сдвиги ЯМР ^{15}N обоих атомов азота для *N*-замещенных аминокпероксидов близки и находятся в диапазоне 114 – 145 м.д. (рисунок 3.1), что соответствует области химических сдвигов амидов и гидразидов (100 – 150 м.д.). Таким образом, формально «аминоподобные» N- и NH-группы имеют ярко выраженный амидный характер, подобно бициклическим и трициклическим аминокпероксидам.

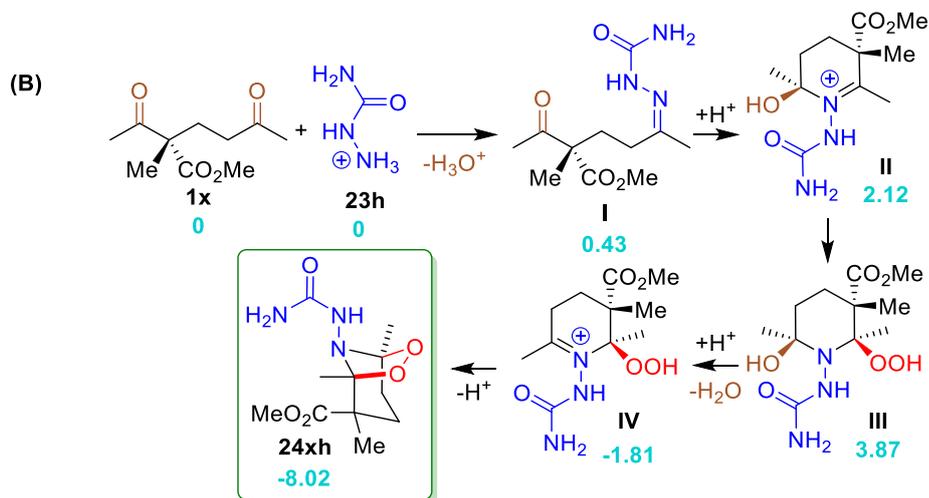
Рисунок 3.1. Обобщенные данные и общие закономерности значений химического сдвига ^{15}N для различных типов аминокпероксидов



Как мы показали ранее, сборка полициклических аминокпероксидов обычно начинается с образования циклического имина, атакуемого молекулой H_2O_2 по связи $\text{C}=\text{N}$. В соответствии с этими выводами мы предполагаем, что *N*-замещенные аминокпероксиды собираются по аналогичному пути, представленному на схеме 3.3. Согласно данным ЯМР (схема 3.3А), реакция начинается с образования основания Шиффа **I** и последующего внутримолекулярного присоединения иминного азота к оставшейся свободной карбонильной группе. Полученный циклический иминиевый катион **II** затем подвергается нуклеофильной атаке пероксидом водорода с образованием *N*-замещенного пиперидина **III**, который при протонировании отщепляет молекулу воды. Внутримолекулярное присоединение фрагмента OOH к связи $\text{C}=\text{N}$ катиона иминия **IV** замыкает второй цикл *N*-замещенного аминокпероксида **24xh** (схема 3.3В). Свободная энергия ключевых промежуточных соединений по отношению к исходным веществам была рассчитана для упрощенного δ -дикетона **1x** и семикарбазида **23h**.

Схема 3.3. Предполагаемый маршрут сборки *N*-замещенных аминокпероксидов





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

4. Исследование биологической активности циклических аминокпероксидов

Изучение противомаларийной активности аминокпероксидов *in vitro* по отношению к *Plasmodium falciparum* K1

Мостиковые аминокпероксиды **2a+3a** - **2n+3n** были испытаны на противомаларийную активность по отношению к хлорохин-устойчивому штамму *P. falciparum* K1. Ряд полученных соединений, в частности аминокпероксиды **2l+3l**, **2m+3m** и **2n+3n** проявили умеренную противомаларийную активность (IC_{50} 10 – 15 мкМ) (таблица 4.1).

Таблица 4.1. Противомаларийная активность аминокпероксидов **2a+3a** – **2n+3n** по отношению к штамму *P. falciparum* K1

| Соединение | IC_{50}^a [мкМ] (SD) | S.I. |
|---------------------|------------------------|------------|
| 2a+3a | >300 | 0.33 |
| 2b+3b | 182.48 (± 12.69) | 0.54 |
| 2c+3c | 179.44 (± 6.27) | 0.55 |
| 2d+3d | 67.34 (± 13.26) | 1.48 |
| 2e+3e | 89.11 (± 12.65) | 1.12 |
| 2f+3f | 40.58 (± 3.63) | 2.46 |
| 2g+3g | >300 | 3.52 |
| 2h+3h | 143.35 (± 7.41) | 0.69 |
| 2i+3i | 92.70 (± 7.86) | 1.07 |
| 2j+3j | 139.22 (± 13.63) | 0.71 |
| 2k+3k | 40.99 (± 7.13) | 2.43 |
| 2l+3l | 10.94 (± 1.88) | 5.71 |
| 2m+3m | 14.84 (± 2.11) | 6.73 |
| 2n+3n | 12.89 (± 3.95) | 7.75 |
| Хлорохин | 0.15118 (± 0.001) | 325 |
| Дигидроартемизинин | 0.00376 (± 0.000) | нет данных |
| Артемизинин | 0.0041 | нет данных |
| Артесуновая кислота | 0.00326 | |

^[a] S.I. Индекс селективности (IC_{50} для цитотоксичности печени/ IC_{50} для противомаларийной активности), пятидесятипроцентная ингибирующая концентрация (значение IC_{50}) со стандартным отклонением (SD) рассчитывались по меньшей мере из 3 экспериментов.

Изучение цитотоксической активности аминокпероксидов *in vitro* по отношению к раковым клеткам печени (HepG2) и легкого (A549)

Была проведена оценка цитотоксичности аминокпероксидов по отношению к клеточным линиям рака печени и легкого человека (HepG2 и A549 соответственно), а также по отношению к бессмертным нормальным клеточным линиям печени и легкого (LO2 и BEAS-2B соответственно). В качестве веществ сравнения использовали природный пероксид артемизинин, артезуновую кислоту и хлорохин, а также широко применяемый паклитаксел (таблица 4.2). Аминокпероксиды **2g+3g** и **2l+3l** обладают хорошей активностью (IC₅₀ 9.1 мкМ и 7.9 мкМ соответственно) с селективностью (SI 2.97 и 2.10 соответственно) по отношению к раковым клеткам легкого линии A549.

Таблица 4.2. Цитотоксичность аминокпероксидов **2a+3a – 2n+3n** по отношению к раковым клеткам печени HepG2 и легкого A549, по отношению к бессмертным нормальным клеткам печени LO2 и легкого BEAS-2B.

| Соединение | BEAS-2B | A549 | S.I. | LO2 | HepG2 | S.I. |
|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|------|--------------------------------|--------------------------------|------|
| | IC ₅₀ [мкМ] (SD) | IC ₅₀ [мкМ] (SD) | | IC ₅₀ [мкМ] (SD) | IC ₅₀ [мкМ] (SD) | |
| 2a+3a | >100 | 100 | – | >100 | 100 | – |
| 2b+3b | >100 | 100 | – | >100 | 100 | – |
| 2c+3c | >100 | 100 | – | >100 | 100 | – |
| 2d+3d | >100 | 100 | – | >100 | 100 | – |
| 2e+3e | >100 | 62.5 (± 1.1) | 1.6 | >100 | 100 | – |
| 2f+3f | 63.4 (± 1.2) | 24.9 (± 1.3) | 2.54 | >100 | 59.8 (± 2.1) | 1.67 |
| 2g+3g | 27.1 (± 2.3) | 9.1 (± 0.4) | 2.97 | 85 (± 1.6) | 31.4 (± 1.2) | 2.70 |
| 2h+3h | >100 (± 0.7) | >100 | – | >100 | >100 | – |
| 2i+3i | >100 | >100 | – | >100 | 87.32 (± 1.2) | 1.14 |
| 2j+3j | >100 | >100 | – | >100 | 100 | – |
| 2k+3k | >100 | >100 | – | >100 | 100 | – |
| 2l+3l | 16.7 (± 0.6) | 7.94 (± 2.1) | 2.10 | 62.5 (± 2.6) | 21.23 (± 0.5) | 2.93 |
| 2m+3m | 32.8 (± 1.3) | 13.5 (± 0.6) | 2.42 | 100 | 92.95 (± 1.3) | 1.07 |
| 2n+3n | 75.1 (± 1.2) | 26.7 (± 1.3) | 2.81 | 100 | 66.47 (± 0.7) | 1.50 |
| Артемизинин | 100 | 100 | – | >100 | >100 | – |
| Артезуновая кислота | 7.53 | 9.85 | 0.76 | 8.25 | 4.09 | 2.01 |
| Хлорохин | 3.07 | 100 | 0.03 | 15 | 49.02 | 0.30 |
| Паклитаксел | 0.1 | 0.003 | 33.2 | <0.1 | 0.19 | 0.52 |

^[a] S.I. Индекс селективности (IC₅₀ для нормальных клеток / IC₅₀ для раковых клеток); SD – стандартное отклонение

ВЫВОДЫ

1. Несмотря на присущие сложности и неочевидность сборки циклических структур, трехкомпонентная конденсация ди- или трикетонов с пероксидом водорода и *N*-компонентом приводит к эффективной сборке стабильных циклических аминокпероксидов. Эта избирательность особенно интересна тем, что в отличие от обычных многокомпонентных реакций, где реагенты обычно совместимы друг с другом и могут взаимодействовать последовательно и предсказуемо, настоящая система содержит конкурентные реагенты.

- Предложен атом-экономичный метод синтеза мостиковых аминокпероксидов на основе конденсации ациклических δ -дикетонов с H_2O_2 и источником NH-группы (аммиак, соли аммония).
- Открыт подход к синтезу *N*-замещенных аминокпероксидов из ациклических δ -дикетонов, H_2O_2 и гидразидов.
- Обнаружен очень редкий процесс в пероксидной химии – перегруппировка с сохранением пероксидной группы.
- Разработан атом-экономичный подход к селективной сборке трициклических аминокпероксидов на основе β,δ' -трикетонов, источника NH-группы (аммиак, соли аммония) и пероксида водорода.
- Осуществлена трансформация функциональных групп в полученных соединениях с сохранением аминокпероксидного цикла.
- Показано, что наибольший энергетический вклад в образование и стабилизацию аминокпероксидов вносит сопряжение $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-O}}$.
- Установлено, что аминокпероксиды обладают исключительно низкой нуклеофильностью и приобретает амидный характер. Причиной такого поведения также является сопряжение $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-O}}$.
- Установлено, что аминокпероксиды обладают селективной цитотоксичностью *in vitro* в отношении линий раковых клеток печени HepG2 и легких A549, а также проявляют активность против малярийного плазмодия *Plasmodium falciparum* (K1).

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

- 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. – Issue 16. – P. 7264–7282.
- 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. – Issue 17. – P. 6634–6648.
- 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. – Issue 36. – P. 6582–6587.
- 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., Uthaipibull C., Wong V.K.W., Terent'ev A.O. Antimalarial and anticancer activity evaluation of bridged ozonides, aminoperoxides and tetraoxanes / *Chem. Med. Chem.* – **2022**. – Vol. 17, e202200328.
- Belyakova Yu.Yu.**, Radulov P.S. Synthesis of cyclic aza-peroxides (microreview) // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2021**. – Vol. 57. – Issue 9. – P. 908–910.
- Yaremenko I.A. How to build rigid oxygen-rich heterocycles? // Yaremenko I.A., **Belyakova Yu.Yu.**, Radulov P.S., Tsogoeva S.B., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. // *Book of abstracts of the «VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium NCOCS-2022»*, Stavropol – **2022**. – С. 140.
- Ярёменко И.А. Синтез каркасных пероксидов / Ярёменко И.А., **Белякова Ю.Ю.**, Радулов П.С., Цогоева С.Б., Терентьев А.О. // *Материалы Всероссийской молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии»*, Шерегеш – **2022**. – С. 50.

8. Белякова Ю.Ю. Синтез азотсодержащих пероксидов на основе трехкомпонентной конденсации / **Белякова Ю.Ю.**, Радулов П.С., Ярёмченко И.А., Терентьев А.О. // *Материалы IX Молодёжной конференции ИОХ РАН*, Москва – **2021**. – С. 14.
9. Yaremenko I.A. How to combine peroxide and nitrogen in a heterocycle? / Yaremenko I.A., **Belyakova Yu.Yu.**, Radulov P.S., Medvedev M.G., Tsogoeva S.B., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. // *Book of abstracts of the XII International Conference on Chemistry for Young Scientists. Mendeleev*, St. Petersburg – **2021**. – С. 682.
10. Ярёмченко И.А. Как объединить пероксидный и азотный гетероциклы в одной молекуле? / Ярёмченко И.А., **Белякова Ю.Ю.**, Радулов П.С., Терентьев А.О. // *Материалы Всероссийской конференции с международным участием «СПОХ-2021»*, Новосибирск – **2021**. – С. 63.
11. Ярёмченко И.А. Циклические пероксиды в медицинской химии / Ярёмченко И.А., **Белякова Ю.Ю.**, Радулов П.С., Цогоева С.Б., Терентьев А.О. // *Материалы Первой всероссийской школы для молодых ученых по медицинской химии «MEDCHEMSCHOOL 2021»*, Новосибирск – **2021**. – С. 144.
12. Белякова Ю.Ю. Синтез азотсодержащих пероксидов / **Белякова Ю.Ю.**, Радулов П.С., Ярёмченко И.А., Терентьев А.О. // *Материалы Всероссийской научной конференции «Марковниковские Чтения»*, Красновидово – **2020**. – С. 36.
13. Belyakova Yu.Yu. Synthesis of nitrogen-containing peroxides / **Belyakova Yu.Yu.**, Yaremenko I.A., Radulov P.S., Terent'ev A.O. // *Book of abstracts of The International Conference «Catalysis and Organic Synthesis»*, Moscow – **2019**. – С. 89.
14. Белякова Ю.Ю. Синтез аминпероксидов на основе карбонильных соединений, аммиака и пероксида водорода / **Белякова Ю.Ю.**, Радулов П.С., Терентьев А.О., Ярёмченко И.А., Виликотский А.Е. // *Материалы VIII Молодежная конференция ИОХ РАН*, Москва – **2019**. – С. 87.
15. Белякова Ю.Ю. Синтез стабильных аминпероксидов методом трехкомпонентной конденсации / **Белякова Ю.Ю.**, Радулов П.С., Виликотский А.Е., Ярёмченко И.А., Терентьев А.О. // *Материалы конференции «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (ChemSci)*, Москва – **2019**. – С. 36.