

**Радулов Петр Сергеевич**

«Синтез циклических пероксидов из  $\beta$ -дикетонов,  $\delta$ -дикетонов,  
 $\beta,\gamma'$ -трикетонов и  $H_2O_2$ »

02.00.03 – Органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 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/>

29 сентября 2020 года

Дата приема к защите

30 сентября 2020 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК [vak2.ed.gov.ru](http://vak2.ed.gov.ru)

2 октября 2020 года

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



*на правах рукописи*

**Радулов Петр Сергеевич**

**СИНТЕЗ ЦИКЛИЧЕСКИХ ПЕРОКСИДОВ ИЗ  $\beta$ -ДИКЕТОНОВ,  
 $\delta$ -ДИКЕТОНОВ,  $\beta,\gamma'$ -ТРИКЕТОНОВ И  $H_2O_2$**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2020

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

**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

**Перекалин Дмитрий Сергеевич,**  
доктор химических наук, заведующий Лабораторией  
функциональных органических соединений  
ФГБУН Института элементоорганических соединений  
им. А.Н. Несмеянова, РАН

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ** ФГБУН Институт химической физики им. Н.Н.  
Семенова, РАН

Защита диссертации состоится «9» декабря 2020 г. в 12<sup>30</sup> часов на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 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 «21» октября 2020 г.

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

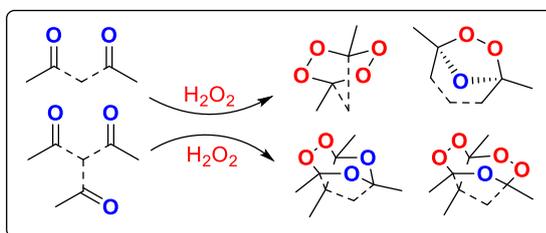
Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
Д 002.222.01 ИОХ РАН  
доктор химических наук

Г.А. Газиева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Диссертационная работа направлена на развитие химии стабильных циклических пероксидов (Рисунок 1), которая открывает новое неизведанное пространство для поиска лекарств и средств защиты растений. Несмотря на более чем вековую историю химии пероксидов, до сих пор стоит проблема их селективного синтеза. В настоящее время существует ряд методов синтеза пероксидов простого строения, как циклических, так и ациклических, на основе монокарбонильных соединений и пероксида водорода. Карбонильные соединения являются доступными и привлекательными субстратами для синтеза циклических пероксидов. Наличие нескольких карбонильных групп в одной молекуле приводит к образованию сложной смеси продуктов как пероксидного, так и не пероксидного строения, что значительно усложняет или делает практически невозможным их разделение и установление структуры. Селективный синтез пероксидов из ди- и трикарбонильных соединений является очень сложной задачей и остается малоизученной областью в химии.

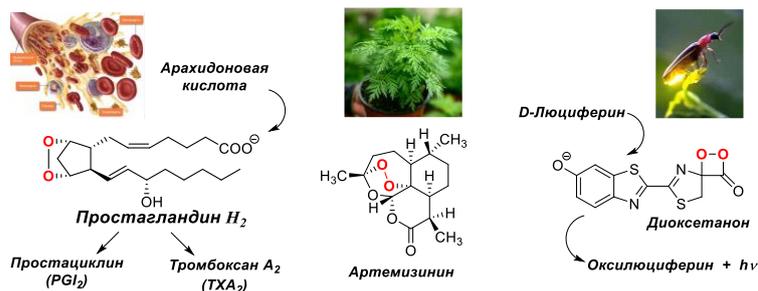
**Рисунок 1.** Синтез ди- и трициклических пероксидов – основная идея диссертационной работы



Органические пероксиды нашли свое широкое применение в низкотемпературной полимеризации: стирола, бутадиена, хлорвинила, акрилатов и этилена. Несмотря на успех использования пероксидов в полимерной промышленности, только недавно химики и фармакологи начали обращать на них внимание, как на фармацевтически значимые молекулы. Это прежде всего связано с тем, что применение их в качестве основы для лекарственных средств не представлялось возможным в виду низкой стабильности существующих пероксидов и отсутствия подходов к получению стабильных структур со связью О-О. Кроме того, биологическую активность органических пероксидов часто связывают с образованием активных форм кислорода, а также неселективным взаимодействием образующихся в ходе разрыва пероксидного фрагмента О-центрированных радикалов с биологическими мишенями, что не в полной мере соответствует действительности

Органические пероксиды играют важную роль в синтезе Простагландинов из Арахидоновой кислоты в организме человека. Так, циклический пероксид Простагландин  $H_2$ , является предшественником для таких регуляторов гемостаза как Простаглицлин ( $PGI_2$ ) и Тромбоксан ( $TXA_2$ ). В 1982 году Бенгт Самуэльсон, Суне Бергстрём и Джон Вейн были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за открытие «простагландинов и связанных с ними биологически активных веществ» (Рисунок 2).

**Рисунок 2.** Выдающиеся циклических пероксидов

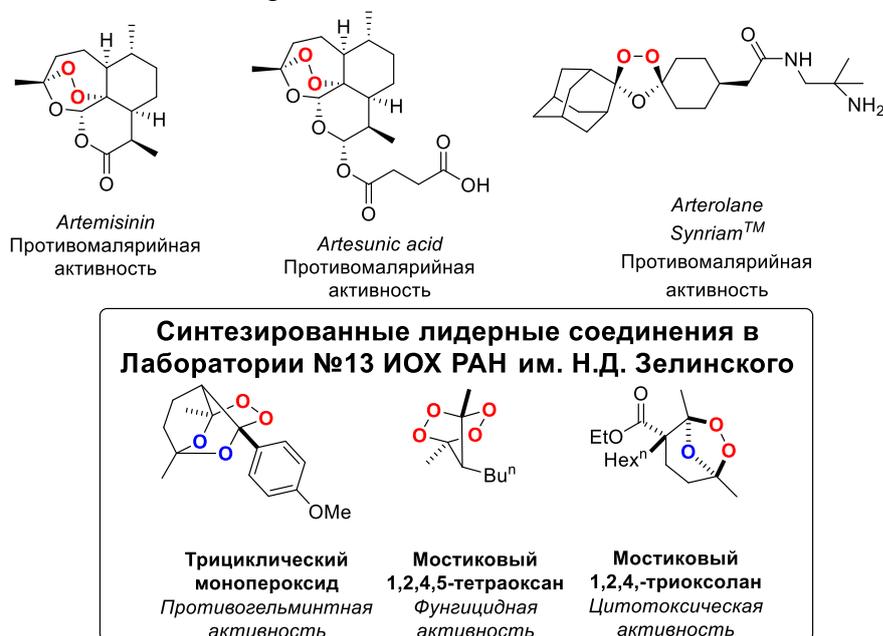


Открытие стабильного природного пероксида – Артемизинина, обладающего противомаларийным действием, придало мощный импульс развитию медицинской химии пероксидов. Артемизинин и его полусинтетические аналоги в настоящее время являются эффективным препаратами для лечения малярии. В 2015 году китайскому ученому Юю Ту была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины за открытие «новой терапии против малярии».

Хемилюминесценция – это процесс, при котором высвобождающаяся энергия в ходе химической реакции выделяется в виде света. Люциферин в организме насекомого при окислении превращается в пероксид с диоксетановым циклом. Его распад приводит к оксилуциферину в возбужденном состоянии, который переходит в основное состояние с излучением света.

На сегодняшний день установлено (со значительным вкладом нашей лаборатории), что циклические органические пероксиды могут быть стабильными и обладают широким спектром биологической активности, а именно, противомаларийной, противогельминтной, противораковой, противотуберкулезной, рострегуляторной и фунгицидной (Рисунок 3).

**Рисунок 3.** Циклические пероксиды с высокой биологической активностью



**Цель работы.** Открытие новых типов стабильных циклических пероксидов на основе дикетонов, трикетонов и пероксида водорода. Решение проблемы их селективного синтеза. Развитие гетерогенного катализа в области химии пероксидов. Создание веществ, обладающих цитотоксическим действием с высокой селективностью по отношению к раковым клеткам и активностью против малярийного плазмодия. Открытие новой области применения циклических пероксидов – в сельском хозяйстве, в качестве средств защиты растений.

**Научная новизна и практическая значимость работы.**

Открыты подходы к созданию новых типов стабильных циклических пероксидов из дикетонов, трикетонов и пероксида водорода, обладающих полезными прикладными свойствами.

Разработан общий метод синтеза мостиковых 1,2,4-триоксоланов (озонидов) без использования озона на основе кислотно-катализируемой реакции 1,5-дикетонов с  $H_2O_2$ . Озонида являются одним из перспективных классов пероксидов для создания лекарственных средств.

Создан катализатор  $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}/SiO_2$  для синтеза мостиковых 1,2,4-триоксоланов и мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов в гетерогенных условиях.

Разработан метод селективной конденсации  $\beta,\gamma'$ -трикетонов и пероксида водорода, открывающий путь к ранее неизвестным стабильным трициклическим моно- и дипероксидам. Установлены факторы, влияющие на их селективную сборку и стабильность.

Открыт новый класс фунгицидов – циклические органические пероксиды. Ни один из коммерчески применяемых фунгицидов не содержит в своем составе связь О-О.

Установлено, что мостиковые озониды проявляют активность против малярийного плазмодия *Plasmodium falciparum* (3D7), цитотоксическую активность и высокую селективность по отношению к раковым клеткам печени (HepG2) и легких (A549). Мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны проявляют высокую фунгицидную активность по отношению к фитопатогенным грибам, поражающим сельскохозяйственные культуры.

**Публикации.** По результатам проведенных исследований опубликовано 7 статей в ведущих международных журналах и 13 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены на WSOC 2017. (Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней, МГУ, Красновидово, 2017), VII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2017), WSOC 2018. Марковниковские чтения. Органическая химия: от марковникова до наших дней, (МГУ, Красновидово, 2018), V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии (Владикавказ, 2018), «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (ChemSci-2019, Москва, 2019), VIII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2019), the International Conference "Catalysis and Organic Synthesis" ICCOS-2019 (Москва, 2019), WSOC 2020. (Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней, МГУ, Красновидово, 2020)

**Структура и объем работы.** Материал диссертации изложен на 232 страницах и состоит из введения, обзора литературы «Синтез органических пероксидов с использованием кислот Льюиса», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список состоит из 296 наименований.

Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 14-23-00150) и Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 16-29-10678 и 18-53-15010).

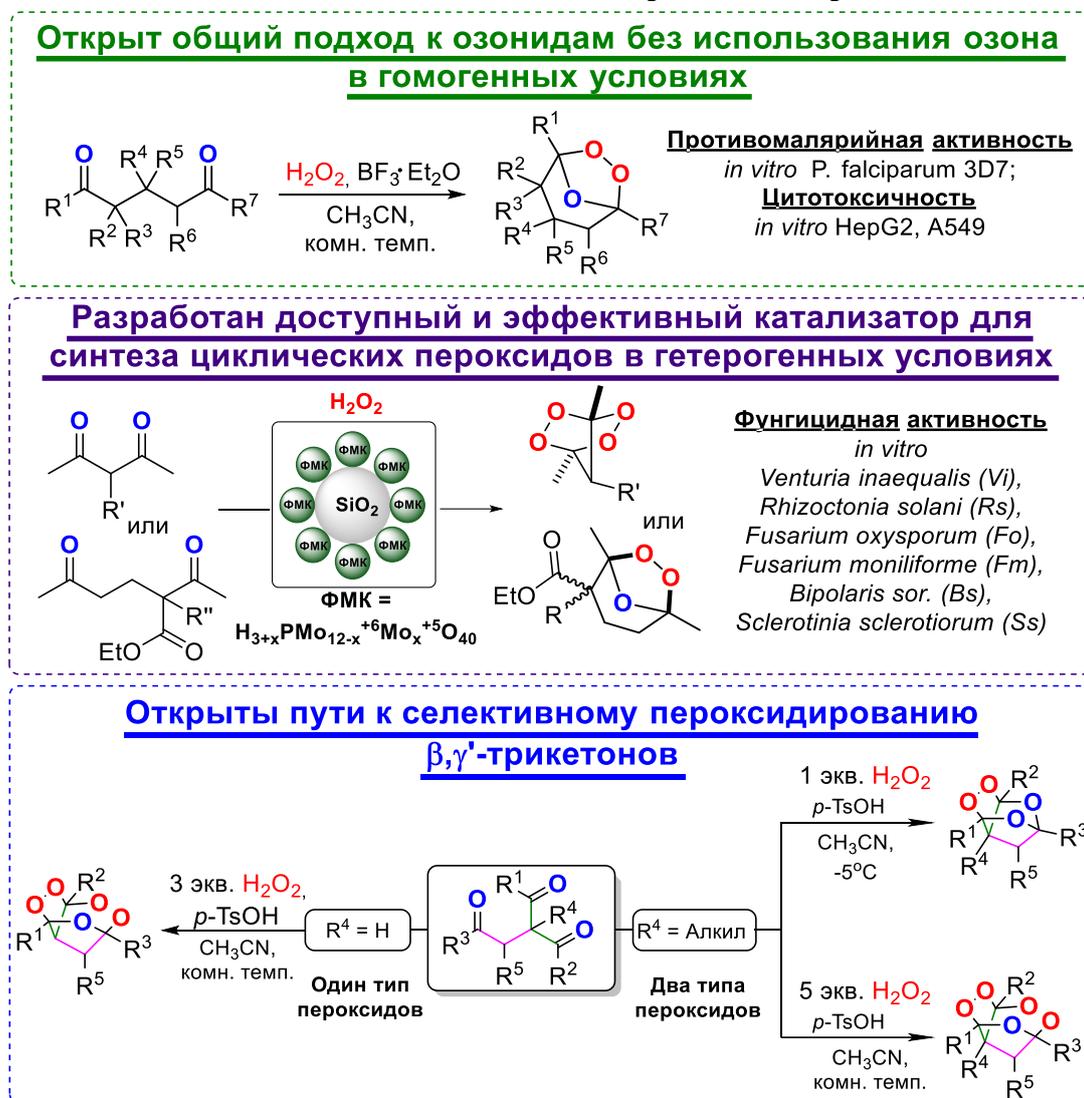
*Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю чл.-корр. РАН, проф. РАН, д.х.н. Терентьеву Александру Олеговичу и к.х.н. Ярёмко Ивану Андреевичу за предоставленную интересную тему работы, за всемерную помощь и поддержку по ходу выполнения работы, за создание условий для самостоятельного научного творчества, советнику РАН, чл.-корр. РАН, д.х.н. Никишину Геннадию Ивановичу, за ценные советы и предложения по ходу выполнения работы, д.х.н. проф. Алабугину Игорю Владимировичу за ценные рекомендации и консультирование в ходе выполнения работы, д.х.н. проф. Субботиной Ирине Рудольфовне, к.х.н. Иловайскому Алексею Игоревичу, аспиранту Беляковой Юлии Юрьевне за полезные советы и плодотворный научный диалог.*

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Содержание диссертационной работы представлено в четырех главах (Схема 1). В первой главе (глава 2.1) описывается открытие по синтезу мостиковых 1,2,4-триоксоланов (озонидов) без использования озона из 1,5-дикетонов и пероксида водорода. В главе 2.2 представлена разработка катализатора для синтеза мостиковых 1,2,4-триоксаланов (озонидов) и 1,2,4,5-тетраоксанов в гетерогенных условиях. В главе 2.3 демонстрируется открытие в области создания нового химического

пространства для разработки трициклических О-О содержащих структур, родственных природному пероксиду Артемизинину. В главе 2.4 описывается практическая значимость сделанных в диссертационной работе открытий.

Схема 1. Общий план диссертационной работы



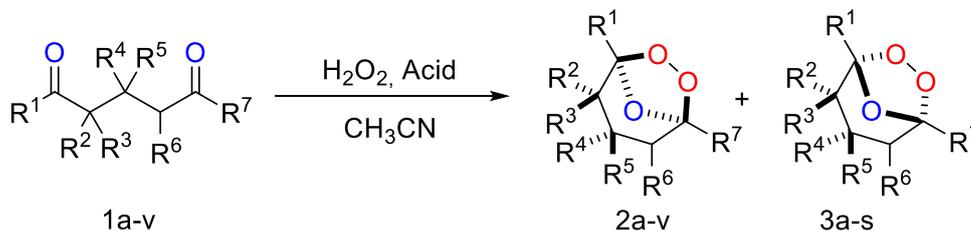
## 1. Синтез 1,2,4-триоксоланов (озонидов) из 1,5-дикетонов и $\text{H}_2\text{O}_2$ в гомогенных условиях

Традиционным подходом к синтезу 1,2,4-триоксоланов (озонидов) является озонлиз алкенов и реакция взаимодействия *O*-метилированных оксимов с кетонами в присутствии озона (Griesbaum coozonolysis). Однако озон значительно уступает  $\text{H}_2\text{O}_2$  по таким показателям как стоимость, удобство применения и токсичность. Следовательно, разработка синтетических подходов к озонидам с использованием  $\text{H}_2\text{O}_2$  представляет собой важную фундаментальную и практическую задачу. Озониды являются одним из перспективных классов пероксидов, поскольку именно на основе синтетического озонида Аретеролана разработан противомалярийный препарат последнего поколения Synriam®.

В диссертационной работе разработан метод селективного синтеза 1,2,4-триоксоланов (озонидов) из 1,5-дикетонов и  $\text{H}_2\text{O}_2$ , который не требует использования токсичного озона. С использованием таких кислот как  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , 98%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , *p*-TsOH или 50% водн.  $\text{HBF}_4$  удалось

осуществить пероксидирование 1,5-дикетонов **1a-v** с образованием мостиковых озонидов **2a-v** и **3a-s** с высоким выходом на выделенный продукт.

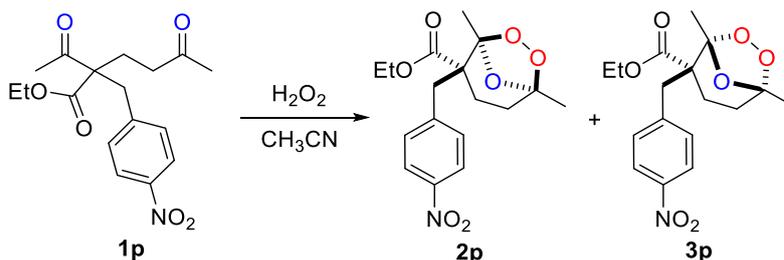
**Схема 1.1** Синтез стереоизомерных озонидов **2a-v** и **3a-s** из 1,5-дикетонов **1a-v** и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>



R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = C(O)OEt, C(O)OBu<sup>n</sup>; R<sup>3</sup> = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Bu<sup>n</sup>, Hex<sup>n</sup>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OEt, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OEt, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 4-BrC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-BrC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; R<sup>4</sup> = H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H; R<sup>7</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = R<sup>6</sup> + R<sup>7</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>;

На примере пероксидирования 1,5-дикетона **1p** изучали влияние природы, количества катализатора (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, 98% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> водн., *p*-TsOH, 50% водн. HBF<sub>4</sub>), времени проведения реакции и влияния природы H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (водный раствор, эфирный раствор и комплекс с мочевиной) на выход озонидов **2p** и **3p** (Таблица 1.1). В качестве растворителя был выбран ацетонитрил, поскольку в нем растворяются все исходные 1,5-дикетоны, а также он смешивается с водой и диэтиловым эфиром. В таблице 1.1 приведены наиболее репрезентативные результаты из полной оптимизации.

**Таблица 1.1** Синтез озонидов **2p** и **3p** из дикетона **1p** и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> <sup>[a]</sup>



№	Моль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / моль <b>1p</b> ; тип H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Кислота (моль к-ты / моль <b>1p</b> )	Время, ч	Выход по ЯМР <b>2p</b> + <b>3p</b> , % <sup>[b]</sup>	Соотношение <b>2p</b> : <b>3p</b> <sup>[b]</sup>
1	1.0; 3.7 М в Et <sub>2</sub> O	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (0.5)	1	74	8.75 : 1.0
2	3.0; 3.7 М в Et <sub>2</sub> O	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (0.5)	1	42	1.1 : 1.0
3	1.5; 3.7 М в Et <sub>2</sub> O	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.0)	1	93	2.6 : 1.0
4	1.5; 3.7 М в Et <sub>2</sub> O	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (2.0)	1	95	5.2 : 1.0
5	1.5; 3.7 М в Et <sub>2</sub> O	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (0.5)	1	95	1.6 : 1.0
6	1.5; 35% водн.	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.0)	1	58	1.4 : 1.0
7	1.5; H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : мочевиной	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (0.5)	1	11	1.75 : 1.0
8	1.5; 35% водн.	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1.0)	1	30	1.0 : 1.0
9	1.5; 35% водн.	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (3.0)	1	81	1.6 : 1.0
10	1.5; 35% водн.	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (5.0)	1	84	3.9 : 1.0
11	1.5; 35% водн.	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (11.0)	1	73	4.5 : 1.0
12	3.0; 35% водн.	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (3.0)	1	50	1.0 : 1.0
13	1.5; 35% водн.	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1.0)	5	69	1.2 : 1.0
14	1.5; 35% водн.	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (3.0)	5	86	3.5 : 1.0
15	1.5; 35% водн.	<i>p</i> -TsOH (10.0)	1	88	2.2 : 1.0
16	1.5; 35% водн.	50% водн. HBF <sub>4</sub> (12.0)	1	62	1.8 : 1.0

[a] **Условия реакции:** К раствору 1,5-дикетона **1p** (0,350 г, 1,04 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (5 мл) при перемешивании и 20-25 °С последовательно добавляли H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3.7 М в Et<sub>2</sub>O, 35% водн. или комплекс с мочевиной) и кислоту (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, *p*-TsOH или 50% водн. HBF<sub>4</sub>). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 1 часа.

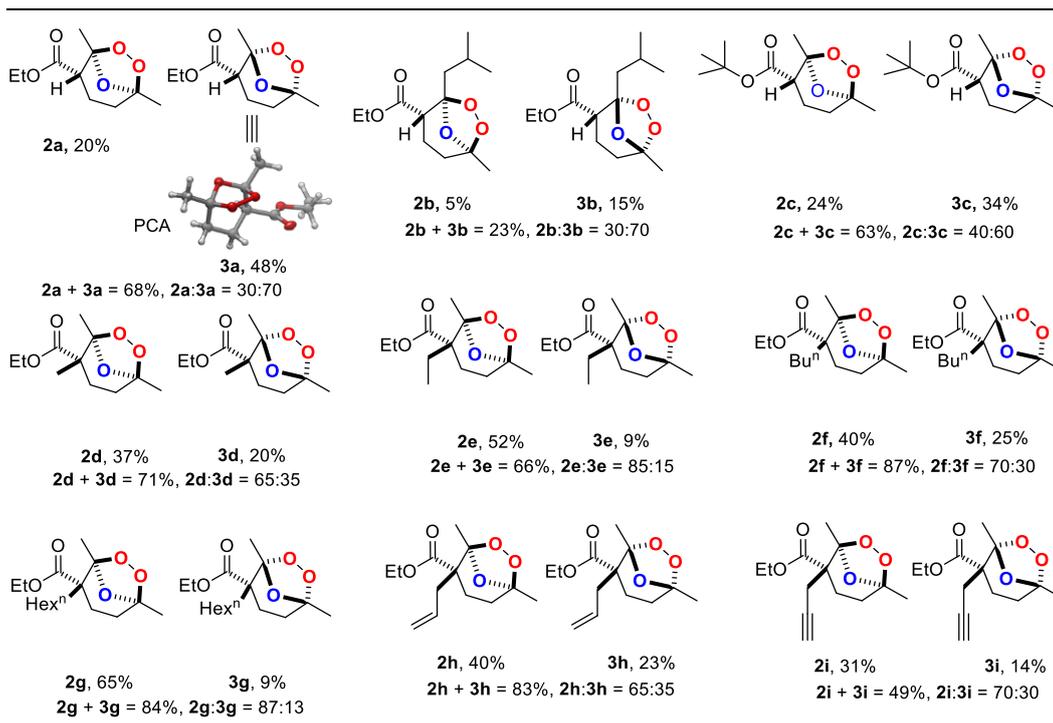
[b] Выход и соотношение изомеров **2p** и **3p** определяли по данным ЯМР спектроскопии с использованием методов 2D корреляции – COSY, NOESY, editing-HSQC и HMBC). Для озонида **2p**, характерными пиками в спектре <sup>1</sup>H ЯМР являются синглеты 1,48 м.д. (с, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>) и 1.79 м.д. (с, 3H, CH<sub>3</sub>CC). Для озонида **3p** – синглеты 1.56 м.д. (с, 3H, CH<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>) и 1.66 м.д. (с, 3H, CH<sub>3</sub>CC).

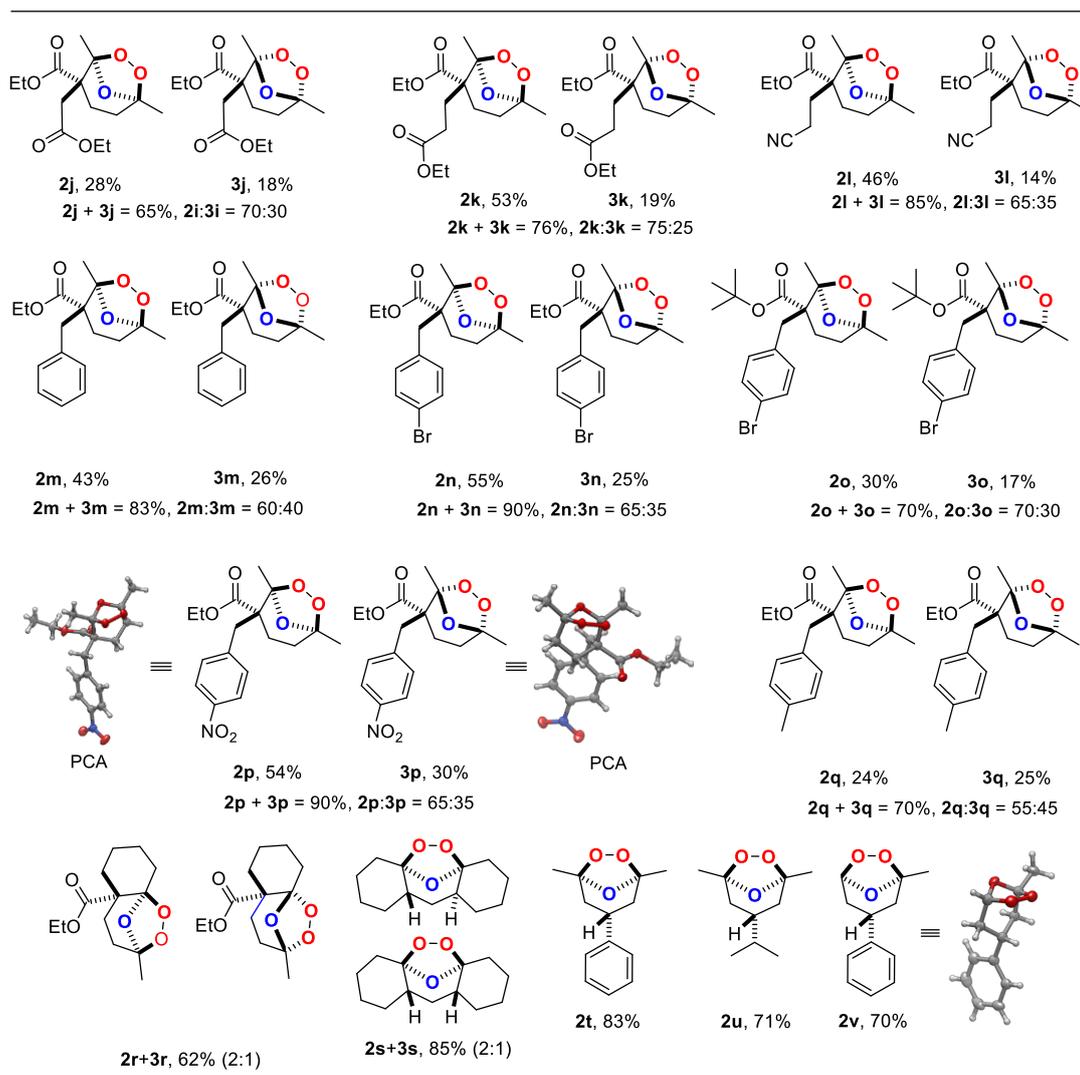
Наилучшие результаты были получены с использованием системы 3.7 М H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в Et<sub>2</sub>O / BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (Опыт 5). Выход озонидов **2p** + **3p** составил 95% с соотношением **2p** : **3p** = 1,6 : 1,0. Использование 35% водн. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> или комплекса с мочевиной также приводило к образованию озонидов, но с более низким выходом (58% и 11% соответственно; Опыты 6 и 7). С высоким выходом озониды **2p** + **3p** были получены и в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, *p*-TsOH или 50% водн. HBF<sub>4</sub> при условии использования их в большом избытке по отношению к **1p**. В случае H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, выход озонидов проходил через максимум при увеличении количества H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> по отношению к дикетону **1p**. Максимальный выход составил 84% при мольном соотношении H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> : **1p** = 5,0 : 1,0 (Опыт 10). Дальнейшее увеличение количества кислоты приводило к падению выхода. В случае *p*-TsOH и 50% водн. HBF<sub>4</sub> выход **2p** + **3p** составил 88% и 62% соответственно (Опыты 15, 16).

В оптимальных условиях (Таблица 1.1, Опыт 5) был осуществлен синтез широкого ряда озонидов **2a-v**, **3a-s** с выходом от 23% до 90% (Таблица 1.2). Разработанный нами подход делает возможным синтез озонидов с различными заместителями, включая C(O)OEt, CN, C=C и C≡C функциональные группы. Интересно, что C=C связь остается неизменной в условиях реакции, а не происходит ее эпоксицирование.

Озониды **2a-v** и **3a-s** (Таблица 1.2) могут быть легко разделены обычной колоночной хроматографией. Спектроскопия ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C с использованием методов 2D-корреляционной спектроскопии (COSY, NOESY, editing-HSQC и HMBC) позволяет надежно отличить **2** от **3**. Структуры озонидов **2p,v**, **3a,r**, **4** и **5** были однозначно установлены методом рентгеноструктурного анализа.

Таблица 1.2 Структуры и выходы озонидов **2a-v**, **3a-s**



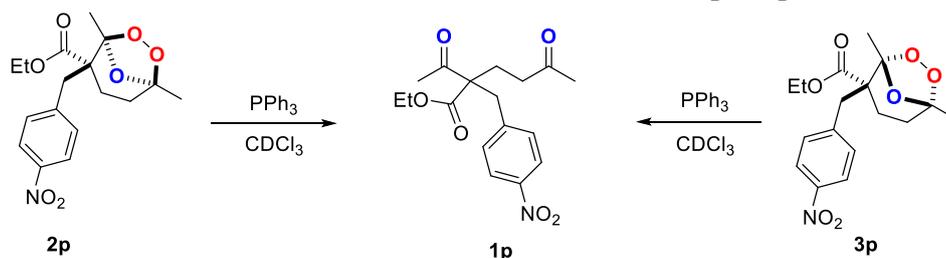


### 1.1 Стабильность и реакционная способность 1,2,4-триоксоланов (озонидов)

Все синтезированные озониды являются стабильными и могут храниться около года в холодильнике при  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  без разложения. Примечательно, что кристаллические озониды плавятся без разложения.

Озониды **2p** и **3p** количественно восстанавливаются трифенилфосфином до исходного diketона **1p** (Схема 1.2). Данные ЯМР мониторинга показали, что через 8 часов после добавления трифенилфосфина к раствору озонида **2p** в  $\text{CDCl}_3$  в спектрах ЯМР наблюдались только сигналы исходного diketона **1p** и трифенилфосфин оксида.

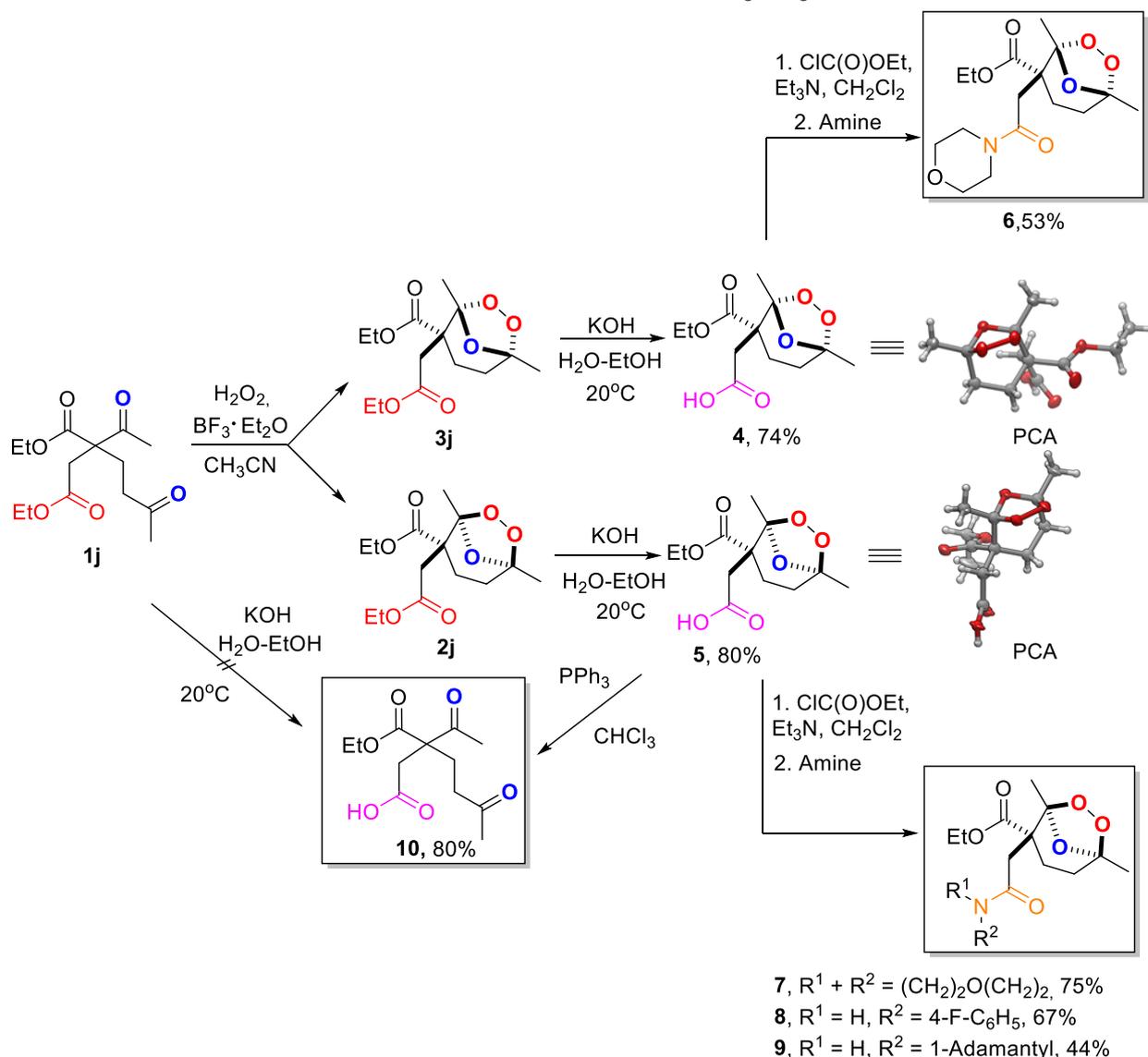
Схема 1.2. Восстановление озонидов **2p** и **3p**



Наличие мостика в структуре 1,2,4-триоксоланового цикла вносит стабильность и позволяет осуществлять трансформации функциональных групп с сохранением пероксидной группы. Так,

озониды устойчивы в условиях щелочного гидролиза, что позволяет синтезировать озониды с  $C(O)OH$  функцией **4** и **5** из соответствующих озонидов **2j** и **3j**. Устойчивость озонидного цикла в условиях реакции амидирования открывает возможность синтеза амидов **6-9**. Озонидный цикл можно использовать в качестве защитной группы для карбонильных групп, удаленных между собой на 3 атома углерода. Прямой синтез кислоты **10** из эфира **1j** невозможен, так как в этом случае образуется сложная смесь продуктов без желаемого продукта. Однако превращение **1j** в **10** возможно, если **1j** перевести в озонид, осуществить гидролиз сложноэфирной группы с последующим восстановлением озонидного цикла трифенилфосфином (Схема 1.3).

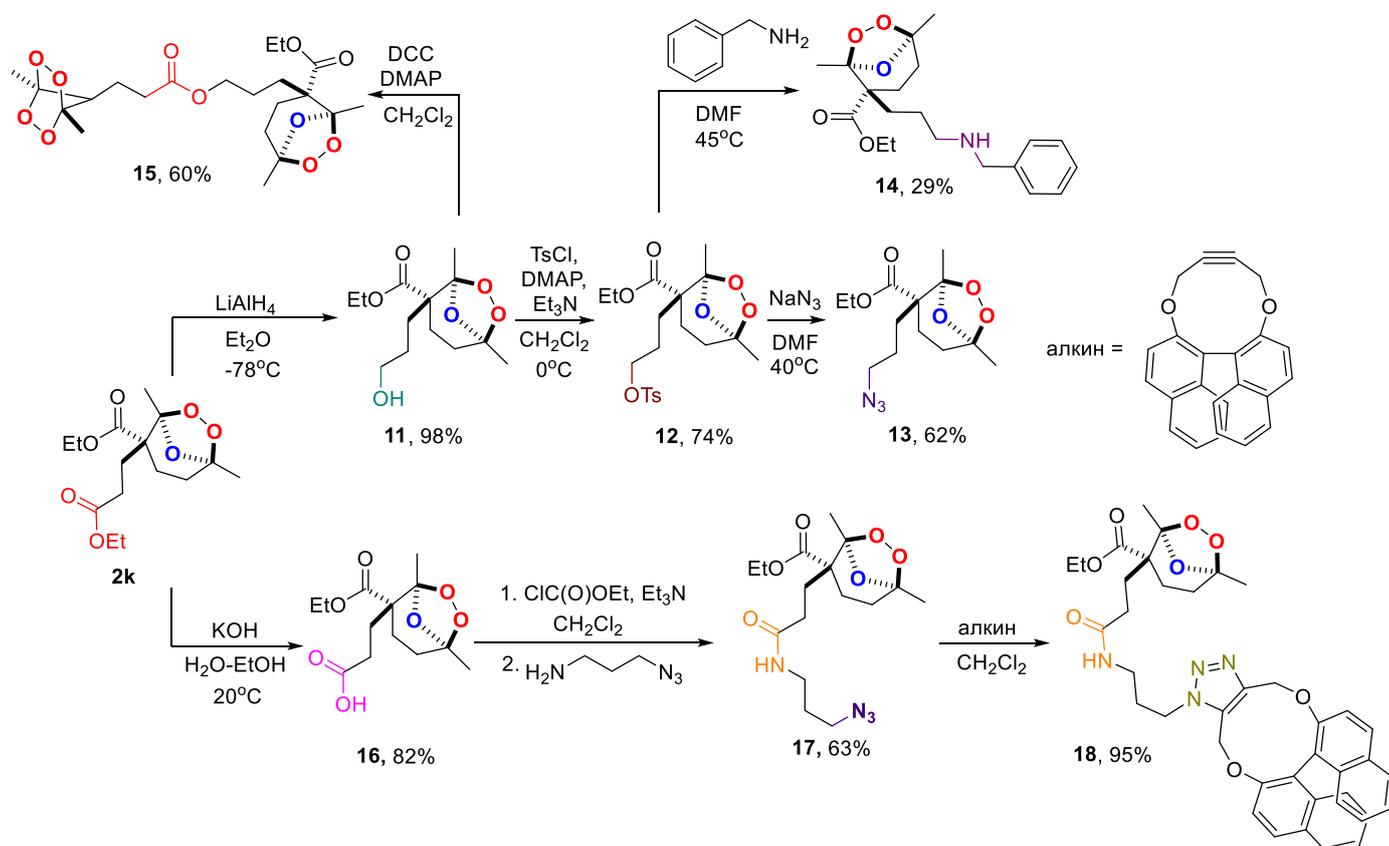
Схема 1.3 Реакции озонидов **2j** и **3j**



На примере озонида **2k** продемонстрирована удивительная стабильность озонидного цикла к  $LiAlH_4$  при  $-78^\circ C$  (Схема 1.4). Это позволило получить озонид **11** с гидроксильной группой (выход 98%), что открыло доступ для модификации озонидов с целью поиска новых соединений, обладающих противопаразитарной активностью в отношении малярии и шистосомоза, фунгицидной активностью в отношении фитопатогенных грибов и цитотоксической активностью в отношении раковых клеток. В результате были получены азидоозонид **13** (выход 62%), аминоозонид **14** (выход 29%) и озонидотетраоксан **15** (выход 60%). Из озонида **2k** успешно был получен азидоозонид **17** с выходом 63% на выделенный продукт, взаимодействие которого с циклическим алкином привело к озонидо-триазолу

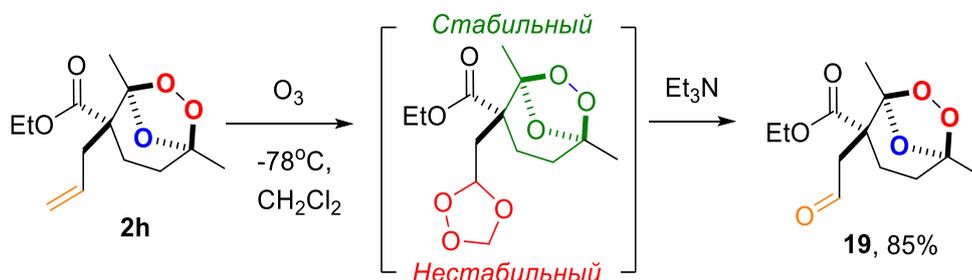
**18** с выходом 95%, представляющему интерес для изучения механизмов биологического действия озонидов.

**Схема 1.4** Реакции озонида **2k** с сохранением озонидного цикла



Комбинация безозонового синтеза озонидов и уникальная стабильность озонидного цикла позволяют проводить озонлиз алкенилзамещенного озонида **2h** с образованием альдегида **19** (Схема 1.5). Эта синтетическая последовательность демонстрирует резко отличающиеся стабильность и реакционную способность моноциклических и бициклических озонидов. В то время, как озонидный цикл, полученный из терминального алкена, легко подвергается фрагментации под действием  $\text{Et}_3\text{N}$ , бициклический озонид остается устойчивым!

**Схема 1.5** Трансформация  $\text{C}=\text{C}$  связи в озониде **2h**.

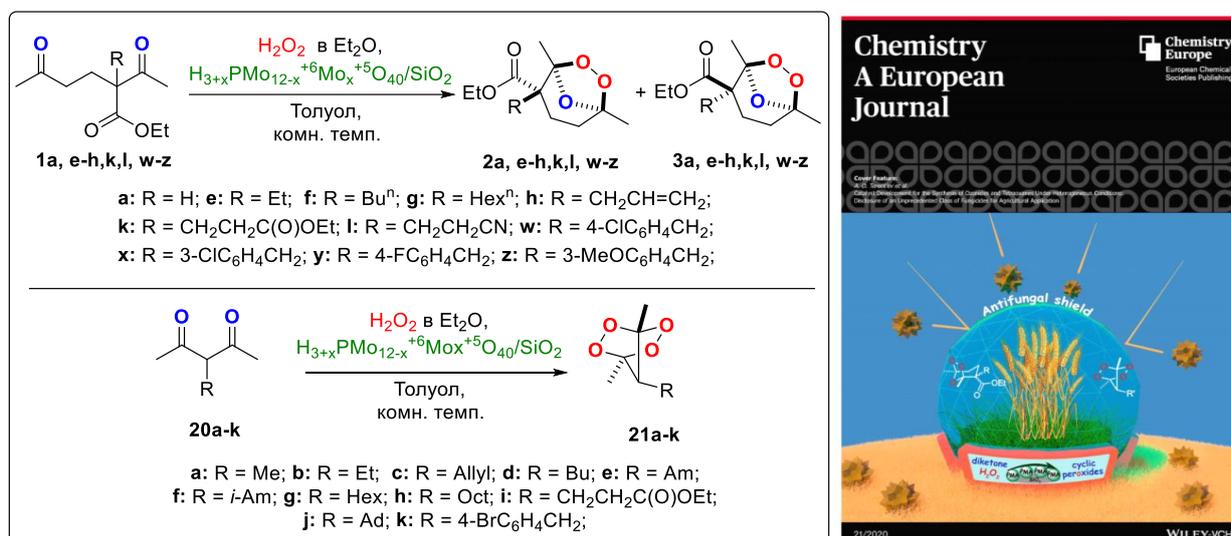


## 2. Синтез 1,2,4-триоксоланов (озонидов) и 1,2,4,5-тетраоксанов в гетерогенных условиях

Несмотря на более чем вековую историю химии пероксидов, их синтез в основном осуществляют в гомогенных условиях. Однако синтез пероксидов в гетерогенных условиях представляет собой

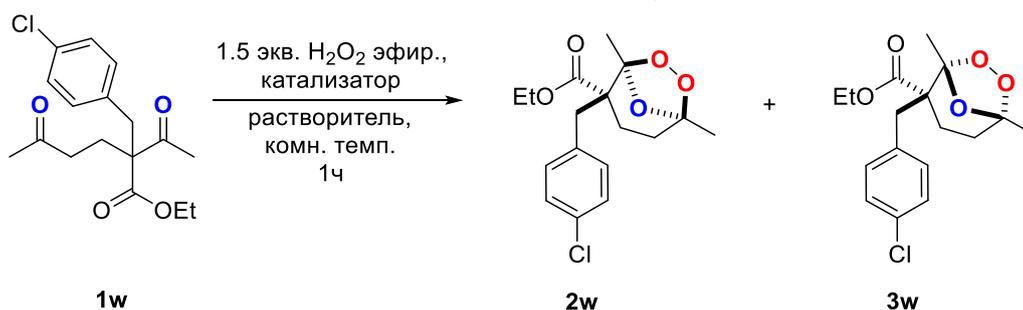
серьезный вызов для этой области химии, поскольку пероксиды имеют тенденцию к разложению на поверхности катализатора в гетерогенных условиях. В диссертационной работе был разработан катализатор ( $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}/SiO_2$ ), который позволяет осуществлять пероксидирование дикетонов с образованием мостиковых 1,2,4-триоксоланов (озонидов) **2a,e-h,k,l,w-z** и **3a,e-h,k,l,w-z** и мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов **21a-k** (Схема 2.1). Синтез озонидов без использования озона в гетерогенных условиях осуществлен впервые.

**Схема 2.1** Синтез 1,2,4-триоксоланов (озонидов) и 1,2,4,5-тетраоксанов



На примере пероксидирования этил-2-ацетил-2-(4-хлорбензил)-5-оксогоксаноата **1w** изучали влияние типа обработки и нанесения ФМК (фосфорномолибденовая кислота) на поверхность SiO<sub>2</sub>, количества H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, количества катализатора, соотношения ФМК : SiO<sub>2</sub> и природы растворителя на выход озонидов **2w** и **3w** (Таблица 2.1). Источником H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> был 7,4 М раствор H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в Et<sub>2</sub>O. В качестве растворителей были выбраны толуол, бензол, CCl<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, поскольку ФМК в них не растворяется.

**Таблица 2.1** Синтез озонидов **2w** и **3w** из 1,5-дикетона **1w** и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>[a]</sup>



№	Катализатор	Растворитель	Масс % ФМК в катализаторе	Моль ФМК / моль <b>1w</b>	Выход <b>2w+3w</b> , %	<b>2w:3w</b> <sup>[b]</sup> Соотношение
1	ФМК	Толуол	-	0.05	0	-
2	ФМК-(А)	Толуол	-	0.05	50	0.72:1.0
3	ФМК-(В)	Толуол	-	0.05	72	1.13:1.0
4	ФМК-(С)	Толуол	-	0.05	18	0.64:1.0
5	ФМК <sup>м</sup> /SiO <sub>2</sub> -(D)	Толуол	10	0.05	26	0.70:1.0
6	ФМК <sup>м</sup> /SiO <sub>2</sub> -(E)	Толуол	10	0.05	90 (57) <sup>[c]</sup>	0.87:1.0
7 <sup>[d]</sup>	ФМК <sup>м</sup> /SiO <sub>2</sub> -(E)	Толуол	10	0.05	61	0.84:1.0

8 <sup>[e]</sup>	ФМК <sup>М</sup> /SiO <sub>2</sub> -( <b>E</b> )	Толуол	10	0.05	79	0.77:1.0
9 <sup>[f]</sup>	ФМК <sup>М</sup> /SiO <sub>2</sub> -( <b>E</b> )	Толуол	10	0.05	77	0.75:1.0
10	ФМК <sup>М</sup> /SiO <sub>2</sub> -( <b>E</b> )	Бензол	10	0.05	60	0.66:1.0
11	ФМК <sup>М</sup> /SiO <sub>2</sub> -( <b>E</b> )	CCl <sub>4</sub>	10	0.05	71	0.73:1.0
12	ФМК <sup>М</sup> /SiO <sub>2</sub> -( <b>E</b> )	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	0.05	82	1.27:1.0
13	ФМК <sup>М</sup> /SiO <sub>2</sub> -( <b>E</b> )	Et <sub>2</sub> O	10	0.05	66	0.65:1.0
14	ФМК <sup>М</sup> /SiO <sub>2</sub> -( <b>F</b> )	Толуол	20	0,05	80	0.8:1.0
15	ФМК <sup>М</sup> /SiO <sub>2</sub> -( <b>G</b> )	Толуол	30	0.15	95 (92) <sup>[c]</sup>	3.27:1.0

[a] **Условия реакции:** К раствору 1,5-дикетона **1w** (0,300 г, 0,92 ммоль) в растворителе (10 мл) при перемешивании и 20-25 °С последовательно добавляли H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3.7 М в Et<sub>2</sub>O) и катализатор (ФМК, ФМК<sup>М</sup>-(**A-C**) или ФМК<sup>М</sup>/SiO<sub>2</sub>-(**D-G**)). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 1 часа.

[b] Соотношение озонидов **2w**: **3w** определяли по данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H.

[c] Масштабированный синтез на 1,0 г 1,5-дикетона **1w**.

[d] Мольное соотношение H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: **1w** = 1,0: 1,0.

[e] Мольное соотношение H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: **1w** = 3,0: 1,0.

[f] Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 0,5 ч.

ФМК- H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> ФМК<sup>М</sup> - H<sub>3+x</sub>PMo<sub>12-x</sub><sup>+6</sup>Mo<sub>x</sub><sup>+5</sup>O<sub>40</sub>

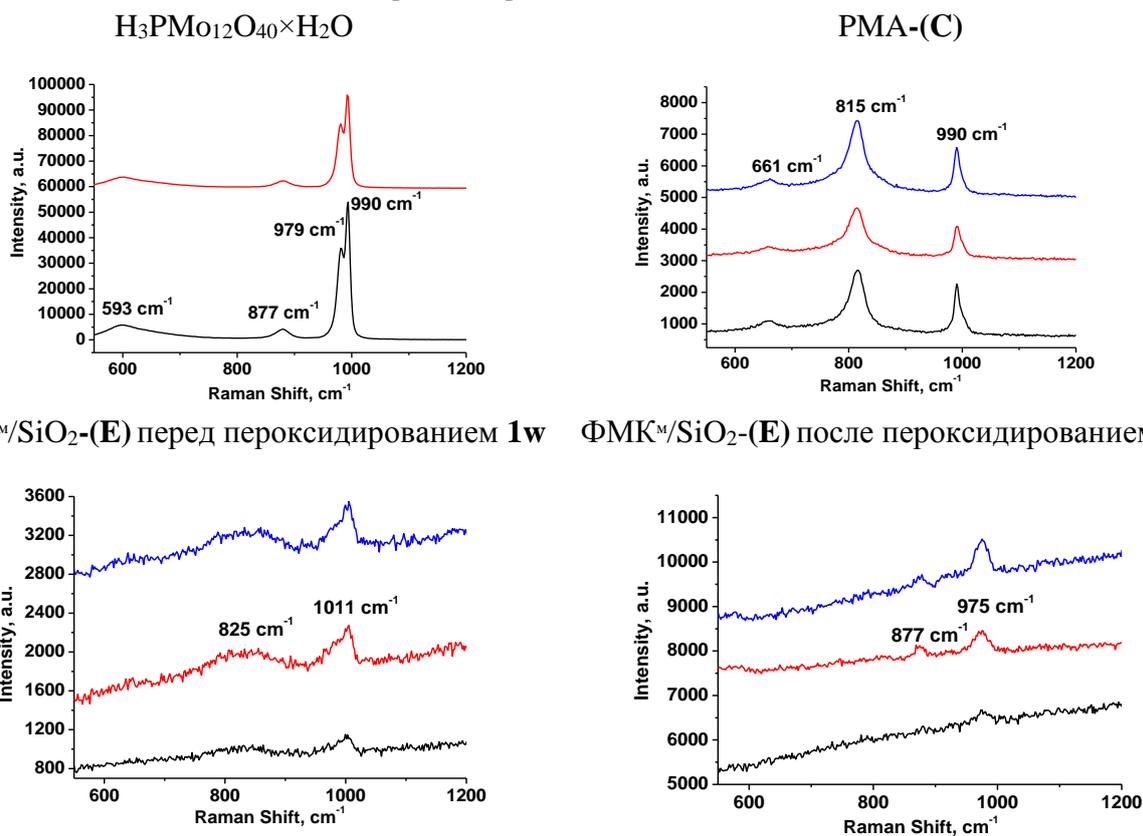
Пероксидирование дикетона **1w** в толуоле в течение 1 часа при комнатной температуре с использованием коммерческого желтого кристаллического твердого вещества ФМК (H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>×H<sub>2</sub>O), при молярном отношении H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : ФМК : 1,5-дикетон = 1,5 : 0,05 : 1,0 сопровождалось образованием целевых озонидов **2w** и **3w** только в следовых количествах (Опыт 1, Таблица 2.1). Полученный результат, вероятно, связан с наличием кристаллизационной воды в ФМК. Проведенный ТГА анализ ФМК показал, что при достижении 150 °С кристаллизационная вода полностью удаляется. Основываясь на полученных результатах, была проведена термообработка ФМК при 150 °С в атмосфере воздуха в течение двух часов при атмосферном давлении. Такой катализатор ФМК-(**A**) позволил получить целевые озониды с выходом до 50% на выделенный продукт с соотношением **2w**: **3w** = 0,72 : 1,0 (Опыт 2, Таблица 2.1). Однако в результате ступенчатой термообработки ФМК до 150 °С (сначала при 40 °С в течение 30 мин, затем при 60 °С - 30 мин.; при 80 °С - 30 мин.; при 100 °С - 30 мин.; а затем при 150 °С в течение одного часа) был получен катализатор ФМК-(**B**), который позволил получить целевые продукты с выходом до 72% с соотношением **2w** : **3w** = 1,13 : 1,0 (Опыт 3, Таблица 2.1). Вероятно, в случае поэтапного нагревания ФМК послойное удаление кристаллизационной воды приводит к образованию более доступных активных каталитических центров, чем в случае приготовления ФМК-(**A**). Для того чтобы удаление воды было более эффективным, H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>×H<sub>2</sub>O растворяли в этаноле, а затем растворитель выпаривали при 150 °С и 1 атм. воздуха, и полученный остаток подвергали термической обработке при 150 °С в течение 1 часа. Полученный катализатор ФМК-(**C**) был применен в синтезе озонидов, но выход их составил только 18% (Опыт 3, Таблица 2.1). Приняв во внимание полученные результаты с использованием катализатора ФМК-(**B**), необходимо было разработать удобный в применении катализатор, поскольку с технологической точки зрения использование ФМК-(**B**) было проблематичным из-за неравномерного распределения ФМК-(**B**) по стеклянным стенкам колбы и трудностей с его регенерацией. Катализатор ФМК<sup>М</sup>/SiO<sub>2</sub>-(**D**) был получен нанесением коммерческой ФМК (H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>×H<sub>2</sub>O) на силикагель SiO<sub>2</sub> 60 Å (0,060-0,200 мм, S = 470-530 м<sup>2</sup>/г) в количестве 10 мас.%. Выход озонидов **2w** и **3w** составил в этом случае 26% (Опыт 5, Таблица 2.1). Если при приготовлении катализатора ФМК<sup>М</sup>/SiO<sub>2</sub>-(**D**) поместить в чашку Петри и накрыть ее крышкой после достижения 150 °С, то это позволяет получить более эффективный катализатор ФМК<sup>М</sup>/SiO<sub>2</sub>-(**E**). Используя ФМК<sup>М</sup>/SiO<sub>2</sub>-(**E**), целевые озониды **2w** и **3w** были синтезированы с выходом 90% (Опыт 6, Таблица 2.1). Приготовление ФМК<sup>М</sup>/SiO<sub>2</sub>-(**E**) с закрытой

чашкой Петри, с одной стороны, привело к неполному удалению воды из образца. С другой стороны, эта процедура способствует удержанию паров этанола, взаимодействие  $\text{Mo}^{6+}$  с которыми привело к частичному восстановлению  $\text{Mo}^{6+}$  до  $\text{Mo}^{5+}$ . Известно, что анион Кеггина (the Keggin anion) ФМК в присутствии восстановителя, включая этанол, может быть восстановлен. Это приводит к образованию отрицательно заряженной восстановленной ФМК и сопровождается изменением цвета с желтого на синий или зеленый. Увеличение масс.% ФМК по отношению к  $\text{SiO}_2$  (катализаторы ФМК<sup>m</sup>/SiO<sub>2</sub>-(F) и ФМК<sup>m</sup>/SiO<sub>2</sub>-(G)) не привело к увеличению выхода озонидов **2w** и **3w**.

В условиях опыта 6 в таблице 2.1 катализатор ФМК<sup>m</sup>/SiO<sub>2</sub>-(E) был протестирован в реакции пероксидирования дикетона **1w** в граммовых количествах. В этом случае выход целевых озонидов **2w** и **3w** составил 57%. Для получения пероксидов с высоким выходом в граммовых количествах необходимо использовать катализатор ФМК<sup>m</sup>/SiO<sub>2</sub>-(G). Кроме того, такой катализатор может быть использован до 3-х раз с незначительным снижением выхода озонидов **2w** и **3w** (92%, 84% и 78% соответственно). При использовании в 4-ый раз выход озонидов снизился до 59%. Вероятно, это связано с отравлением катализатора исходным дикетоном **1w**.

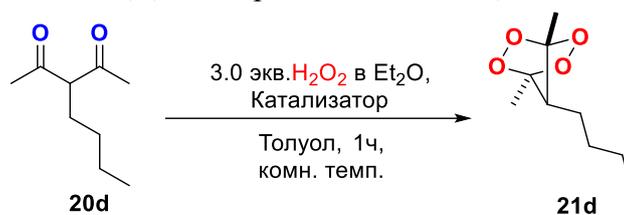
Разработанные катализаторы были исследованы методом рамановской спектроскопии, который является широко применяемым для исследования гетерополикислот со структуры Кеггина. (Рисунок 2.1).

**Рисунок 2.1** Рамановские спектры  $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}\times\text{H}_2\text{O}$ , ФМК-(C), ФМК<sup>m</sup>/SiO<sub>2</sub>-(E) до и после пероксидирования 1,5-дикетона **1w**



В спектре комбинационного рассеяния  $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}\times\text{H}_2\text{O}$  наблюдаются полосы при 990 см<sup>-1</sup> и 979 см<sup>-1</sup>, которые могут быть отнесены к симметричным и асимметричным колебаниям терминальной группы  $\text{Mo}=\text{O}_t$ , соответственно, и менее интенсивные полосы при 877 см<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{as}} \text{Mo}-\text{O}_b-\text{Mo}$ ) и 593 см<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{s}} \text{Mo}-\text{O}_c-\text{Mo}$ ). В случае ФМК<sup>m</sup>/SiO<sub>2</sub>-(E) наблюдается узкая полоса комбинационного рассеяния при 1011 см<sup>-1</sup>, которая соответствует валентным колебаниям связи  $\text{Mo}=\text{O}$  в ФМК и широкая полоса с максимумом 825 см<sup>-1</sup>. Высоочастотный сдвиг первой полосы по сравнению с аналогичной полосой

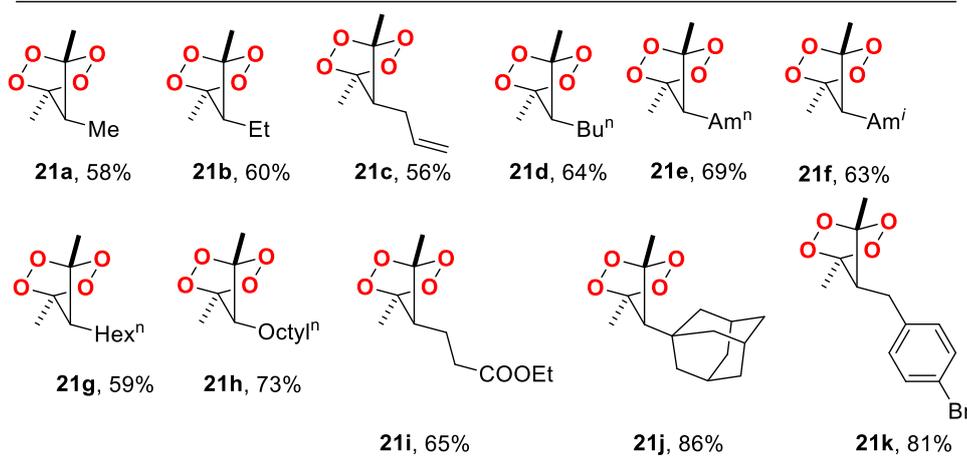


Таблица 2.2 Синтез 1,2,4,5-тетраоксана **21d** из 1,3-дикетона **20d** и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

№	Катализатор	Масс % ФМК в катализаторе	моль ФМК / моль <b>20d</b>	Выход <b>21d</b> по ЯМР, % (выдел.)
1	ФМК/SiO <sub>2</sub> -(E)	10	0.05	65
2	ФМК/SiO <sub>2</sub> -(F)	20	0.05	63
3	ФМК/SiO <sub>2</sub> -(G)	30	0.05	55
4	ФМК/SiO <sub>2</sub> -(E)	10	0.10	67
5	ФМК/SiO <sub>2</sub> -(E)	10	0.15	71
6	ФМК/SiO <sub>2</sub> -(G)	30	0.10	75 (64)

[a] Условия реакции: К раствору 1,3-дикетона **20d** (0,300 г, 1,92 ммоль) в толуоле (10 мл) при перемешивании и 20-25 °С последовательно добавляли H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3.7 М в Et<sub>2</sub>O, 3,0 моль H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / 1,0 моль **20d**) и катализатор (ФМК<sup>m</sup>/SiO<sub>2</sub>-(E-G), 0,10- 0,15 моль H<sub>3+x</sub>PmO<sub>12-x</sub>+<sup>6</sup>Mo<sub>x</sub>+<sup>5</sup>O<sub>40</sub> / 1,0 моль **20d**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 1 часа.

В оптимальных условиях (Опыт 6, Таблица 2.2) был получен широкий ряд мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов **21a-k** (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 Структура и выход мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов **21a-k**

Ожидаемые гидропероксиды или продукты окисления дикетона не были обнаружены. Тетраоксаны **21j** и **21k** были получены с выходом от 56% до 86% на выделенный продукт. Из дикетона **20c** образуется тетраоксан **21c** с хорошим выходом, несмотря на присутствие алкенильного заместителя, так как известно, что система H<sub>3</sub>PmO<sub>12</sub>O<sub>40</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> применяется для получения эпоксидов из алкенов. Тетраоксаны **21e,f,h,k** ранее были неизвестны. В условиях опыта 6 (Таблица 2.2) тетраоксан **21f** синтезировали в масштабе 1,0 грамма на исходный дикетон **20f**. Целевой мостиковый 1,2,4,5-тетраоксан **21f** был получен с выходом 64% на выделенный продукт.

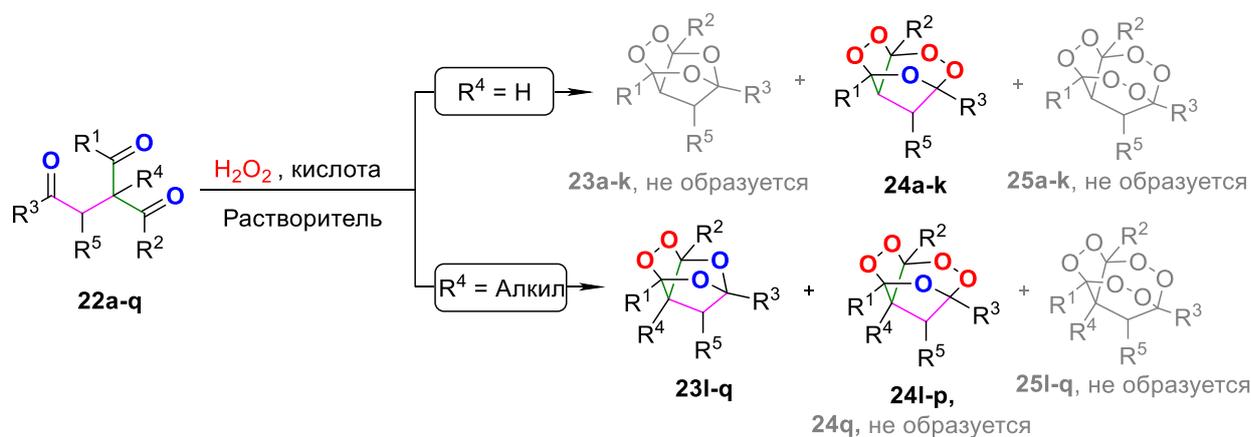
### 3. Сборка трициклических пероксидов из β,γ'- трикетонов и пероксида водорода

В области селективного синтеза циклических пероксидов открыт атом-экономичный подход к селективной сборке трициклических моно- и дипероксидов из β,γ'-трикетонов и пероксида водорода. С одной стороны, трикетоны обладают богатой многофункциональностью, а именно в составе одной молекулы содержатся три карбонильные функции, а также могут служить платформой для создания стабильных каркасных структур пероксидного строения. Но, с другой стороны, такая многофункциональность приводит к непредсказуемости взаимодействия пероксида водорода с

трикетонами. Потенциально может образоваться сложная смесь продуктов мономерного, димерного или полимерного строения пероксидной или не пероксидной природы, что делает шансы на успех минимальными. Реакция карбонильных соединений с пероксидом водорода – это черный ящик, который скрывает непредсказуемость и сложность.

В результате проведенного большого исследования было установлено, что на основе таких простых молекул, как  $\beta,\gamma'$ -трикетон и  $H_2O_2$ , можно селективно и с высоким выходом на выделенный продукт получать стабильные сложные по строению либо моно-, либо дипероксиды, которые представляют большой интерес для создания на их основе биологически активных веществ с антипаразитарным, цитотоксическим, фунгицидным или противовирусным свойством.

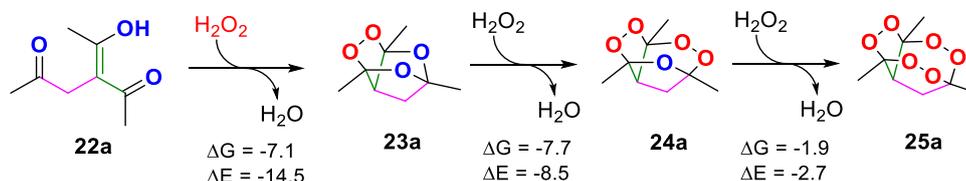
### Схема 3.1 Пероксидирование $\beta,\gamma'$ -трикетонов **22a-q** с образованием трициклических монопероксидов **23l-q** и дипероксидов **24a-p**



	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$		$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$
<b>a:</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	<b>j:</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	
<b>b:</b>	Et	Et	CH <sub>3</sub>	H	H	<b>k:</b>	Et	Et	CH <sub>3</sub>	H	
<b>c:</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	<b>l:</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
<b>d:</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	<b>m:</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Et	H
<b>e:</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	<b>n:</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H
<b>f:</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	<b>o:</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H
<b>g:</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	<b>p:</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H
<b>h:</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		<b>q:</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	H
<b>i:</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H							

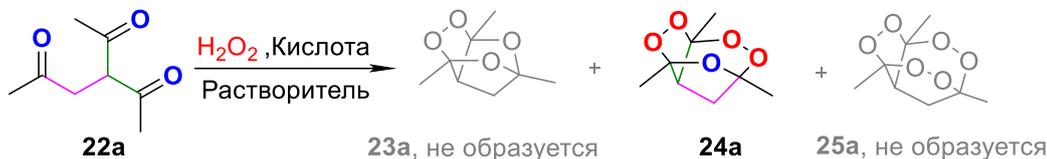
Квантово-химические расчеты демонстрируют, что термодинамически выгодным продуктом в каскаде пероксидирования  $\beta,\gamma'$ -трикетона **22a** является трипероксид **25a** (Схема 3.2). Каждая последующая стадия этого каскада является выгоднее предыдущей. Хотя движущая сила третьей реакции пероксидирования ниже ( $\sim 2$  ккал / моль), чем первой и второй ( $\sim 7-8$  ккал / моль), но ее все еще достаточно, чтобы ожидать трипероксид **25a** в качестве основного продукта.

### Схема 3.2 Общие термодинамические условия для реакции $\beta,\gamma'$ -трикетона **22a** с $H_2O_2$



С целью поиска оптимальных условий для сборки трициклических пероксидов из  $\beta,\gamma'$ -трикетонатов, мы изучили влияние природы и количества кислоты ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , 98%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 70% водн.  $\text{HClO}_4$  50% водн.  $\text{HBF}_4$ ,  $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), природы  $\text{H}_2\text{O}_2$  (водный раствор, раствор в  $\text{Et}_2\text{O}$ ) и времени проведения реакции на пероксидирование  $\beta,\gamma'$ -трикетона **22a** (Таблица 3.1).

**Таблица 3.1** Условия реакции пероксидирования трикетона **22a**.



№	Кислота (моль / моль <b>22a</b> )	Раствори тель	моль $\text{H}_2\text{O}_2$ / моль <b>22a</b> / тип $\text{H}_2\text{O}_2$	Время, ч	Выход по ЯМР <b>24a</b> , %	Выход на выделенный продукт <b>24a</b> , %
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.5)	$\text{CH}_3\text{CN}$	3.0; 6.5 М в $\text{Et}_2\text{O}$	1	76	70
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.5)	$\text{CH}_3\text{CN}$	2.0; 6.5 М в $\text{Et}_2\text{O}$	1	-	53
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.0)	$\text{CH}_3\text{CN}$	3.0; 6.5 М в $\text{Et}_2\text{O}$	1	-	47
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.5)	$\text{CH}_3\text{CN}$	3.0; 6.5 М в $\text{Et}_2\text{O}$	0.5	-	69
5	$\text{H}_2\text{SO}_4$ (1.0)	$\text{EtOH}$	3.0; 35% водн.	1	следы	-
6	$\text{H}_2\text{SO}_4$ (5.0)	$\text{EtOH}$	3.0; 35% водн.	1	-	17
7	$\text{H}_2\text{SO}_4$ (15.0)	$\text{EtOH}$	3.0; 35% водн.	1	71	60
8	$\text{HClO}_4$ (10.0)	$\text{EtOH}$	3.0; 35% водн.	1	53	-
9	$\text{HClO}_4$ (15.0)	$\text{EtOH}$	3.0; 35% водн.	1	64	63
10	$\text{HClO}_4$ (15.0)	$\text{CH}_3\text{CN}$	3.0; 35% водн.	1	90	84
11	$\text{HBF}_4$ (15.0)	$\text{CH}_3\text{CN}$	3.0; 35% водн.	1	91	85
12	$p\text{-TsOH}$ (0.5)	$\text{CH}_3\text{CN}$	3.0; 6.5 М в $\text{Et}_2\text{O}$	1	70	-
13	$p\text{-TsOH}$ (1.0)	$\text{CH}_3\text{CN}$	3.0; 6.5 М в $\text{Et}_2\text{O}$	1	90	-
14	$p\text{-TsOH}$ (2.0)	$\text{CH}_3\text{CN}$	3.0; 6.5 М в $\text{Et}_2\text{O}$	1	95	90

[a] Последовательно добавляли 6,5 М эфирный раствор  $\text{H}_2\text{O}_2$  в  $\text{Et}_2\text{O}$  и кислоту ( $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HClO}_4$ ,  $\text{HBF}_4$  и  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) к перемешиваемому раствору  $\beta,\gamma'$ -трикетона **22a-k** (0,300 г, 1,92 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) при 20-25 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 1 часа.

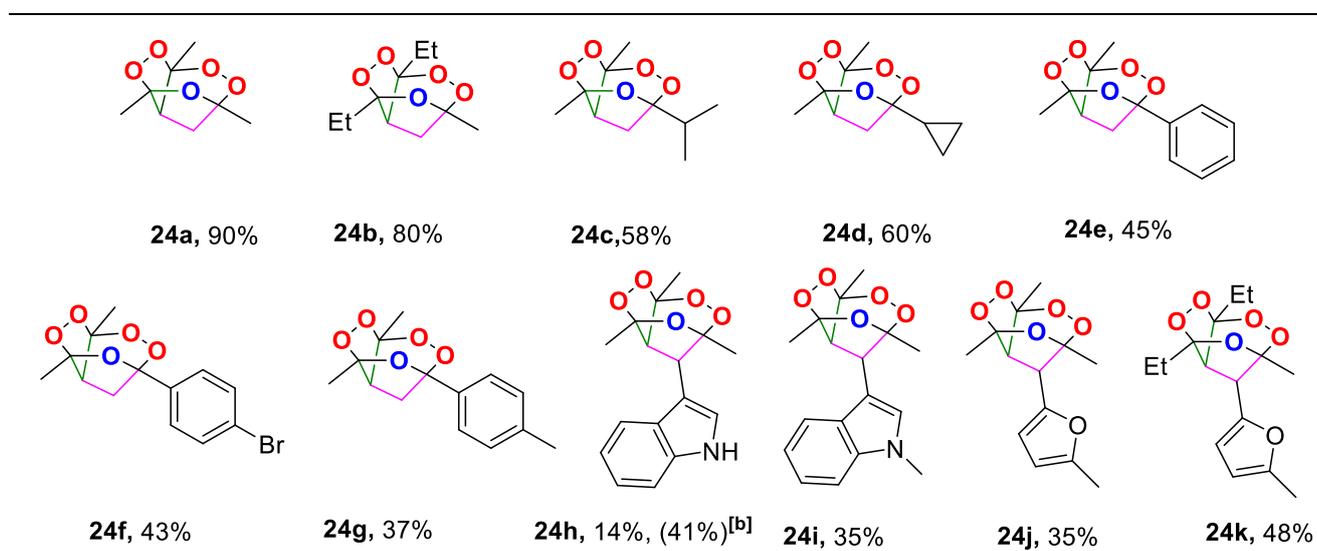
Пероксидирование  $\beta,\gamma'$ -трикетона **22a** первоначально проводили в безводных условиях.  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  использовали в качестве кислотного катализатора, а эфирный раствор пероксида водорода использовали в качестве пероксидирующего агента. Безводный ацетонитрил использовали в качестве растворителя, поскольку в нем растворяются все исходные соединения, а реакционная смесь в всех случаях остается гомогенной. В присутствии 0,5 экв.  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  и 3-кратного мольного избытка  $\text{H}_2\text{O}_2$  в  $\text{Et}_2\text{O}$  по отношению к трикетону **22a** пероксидирование **22a** приводило к сборке лишь дипероксида **24a** (выход 70%, Опыт 1, Таблица 3.1). Ни монопероксида **23a**, ни, что более удивительно, наиболее термодинамически выгодного трипероксида **25a** не наблюдалось.

Увеличение количества  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  приводило лишь к снижению выхода дипероксида **24a** (47%) (Опыт 3, Таблица 3.1). Оптимальное время реакции пероксидирования - 1 час. Хорошие результаты были достигнуты с использованием 98%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в  $\text{EtOH}$  и 70% водн.  $\text{HClO}_4$  или 50% водн.  $\text{HBF}_4$  в  $\text{MeCN}$ , где дипероксид **24a** был получен с 60%, 84% и 85% выходом на выделенный продукт. Однако для успешного пероксидирования требуется их 15-кратный мольный избыток (Опыты 7, 10, 11, Таблица 3.1). Дальнейшее увеличение количества кислот приводило только к снижению выхода дипероксида **24a**. Однако самый лучший результат был получен при использовании 2-кратного мольного избытка  $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  по отношению к  $\beta,\gamma'$ -трикетону **22a**. Дипероксид **24a** был получен с выходом 95% (Опыт 14, Таблица 3.1). Увеличение количества  $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  не приводило к снижению

выхода дипероксида **24a**, в отличие от  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HClO}_4$  или  $\text{HBF}_4$ . Таким образом, оптимальными условиями для получения трициклического дипероксида **24a** из  $\beta,\gamma'$ -трикетона **22a** с  $\text{H}_2\text{O}_2$  являются условия эксперимента 14.

В оптимальных условиях (Опыт 14, Таблица 3.1) был синтезирован широкий ряд трициклических дипероксидов **24a-k** из  $\beta,\gamma'$ -трикетонов **22a-k** (Таблица 3.2). Разработанный подход делает возможным получение дипероксидов **24** с различными заместителями. Пероксидирование  $\beta,\gamma'$ -трикетонов **22a**, **22b** протекало с образованием дипероксидов **24a**, **24b** с высоким выходом (90 и 80% соответственно). Пероксиды **24e-g** оказались настолько стабильными, что вместо кислотно-катализируемой перегруппировки, подобной перегруппировке Хока / Удриса-Сергеева нам удалось получить дипероксиды **24e-g** с арильным заместителем при пероксидной группе с выходом 37-45%.

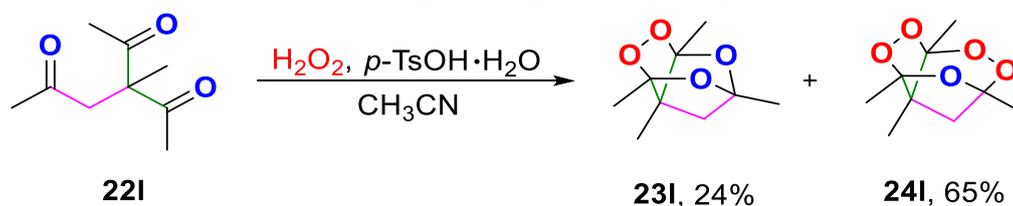
**Таблица 3.2** Структуры и выделенные выходы трициклических дипероксидов **24a-k**, синтезированных из трикетонов **22a-k**<sup>[a]</sup>



[a] 6,5 М эфирный раствор  $\text{H}_2\text{O}_2$  (3,0 моль  $\text{H}_2\text{O}_2$  / 1,0 моль **22a-k**) и  $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (2,0 моль  $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  / 1,0 моль **22a-k**) последовательно добавляли в перемешиваемую смесь раствора  $\beta,\gamma'$ -трикетона **22a-k** (0,300 г, 1,01-1,92 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) при 20-25 °С. Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 1 часа.

К нашему удивлению при пероксидировании  $\alpha$ -дизамещенного  $\beta,\gamma'$ -трикетона **22i** был зафиксирован не только трициклический дипероксид **24i**, но и монопероксид **23i**. Но образование трипероксида так и не наблюдалось. Пероксиды **23i** и **24i** были получены с выходом 24% и 65%, соответственно, по данным ЯМР (Схема 3.2).

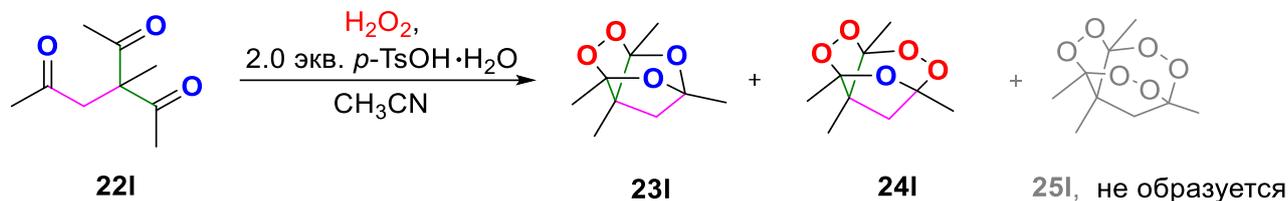
**Схема 3.2** Пероксидирование  $\beta,\gamma'$ -трикетона **22i**



Структуры монопероксида **23i** и дипероксида **24i** были однозначно установлены методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 3.1). Монопероксид **23i** и дипероксид **24i** представляют собой белые кристаллические вещества, которые плавятся без разложения при 93-95 °С и 103-105 °С соответственно.

На следующем этапе были проведены исследования по поиску оптимальных условий для селективного превращения  $\alpha$ -дизамещенных  $\beta,\gamma'$ -трикетонов в монопероксид или дипероксид с использованием трикетона **22I** в качестве модельного субстрата (Таблица 3.3).

**Таблица 3.3** Синтез пероксидов **23I**, **24I** из  $\beta,\gamma'$ -трикетона **22I** и  $\text{H}_2\text{O}_2$ <sup>[a]</sup>



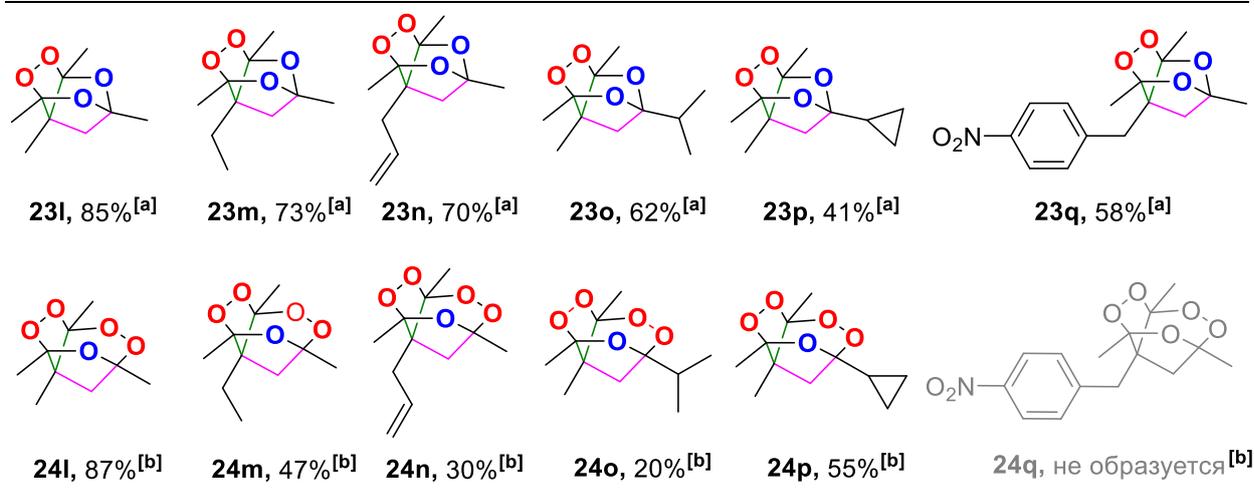
№	экв. $\text{H}_2\text{O}_2$ / экв. <b>22I</b>	Температура, °C	Время, ч	Выход по ЯМР <b>23I</b> , %	Выход по ЯМР <b>24I</b> , %
1	3	комн. темп.	1	24	65
2	2	комн. темп.	1	40	44
3	1	комн. темп.	1	87	5
4	1	-5	1	93	3
5	5	комн. темп.	1	-	95

[a] 6,5 М эфирный раствор  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1,0-5,0 моль  $\text{H}_2\text{O}_2$  / 1,0 моль **22I**) и *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (2,0 моль *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O / 1,0 моль **22I**) последовательно добавляли при перемешивании к раствору  $\beta,\gamma'$ -трикетона **22I** (0,300 г, 1,76 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл) при 20-25 °C или -5 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C или -5 °C в течение 1 часа.

Уменьшение количества пероксида водорода от 3 экв. до 1 экв. по отношению к **22I** привело к ожидаемому снижению выхода дипероксида **24I** с 65% до 5%, однако выход монопероксида **23I** увеличился с 24% до 87% (Опыт 1-3, Таблица 3.3). Максимальный выход монопероксида **23I** был достигнут при -5 °C с использованием 1 экв.  $\text{H}_2\text{O}_2$  (93%, Опыт 4, Таблица 3.3). Напротив, 5-кратный мольный избыток пероксида водорода при комнатной температуре приводил к дипероксиду **24I** с выходом 95%. Образование трипероксида **25I** не наблюдалось.

Оптимальные условия реакции (Таблица 3.3 для монопероксида Опыт 4, для дипероксида Опыт 5) были применены к ряду  $\alpha$ -дизамещенных  $\beta,\gamma'$ -трикетонов **22I-q** (Таблица 3.4). Все синтезированные пероксиды являются стабильными, были выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы физико-химическими методами анализа.

**Таблица 3.4** Структуры и выходы трициклических монопероксидов **23I-q** и трициклических дипероксидов **24I-p**, синтезированных из  $\alpha$ -замещенных  $\beta,\gamma'$ -трикетонов **22I-q**<sup>[a, b]</sup>



[a] 6,5 М эфирный раствор  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1,0 моль  $\text{H}_2\text{O}_2$  / 1,0 моль **221-q**) и  $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (2,0 моль  $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  / 1,0 моль **221-q**) последовательно добавляли к перемешиваемому раствору  $\beta,\gamma'$ -трикетона **221-q** (0,300 г, 1,03-1,76 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) при  $-5^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-5^\circ\text{C}$  в течение 1 часа.

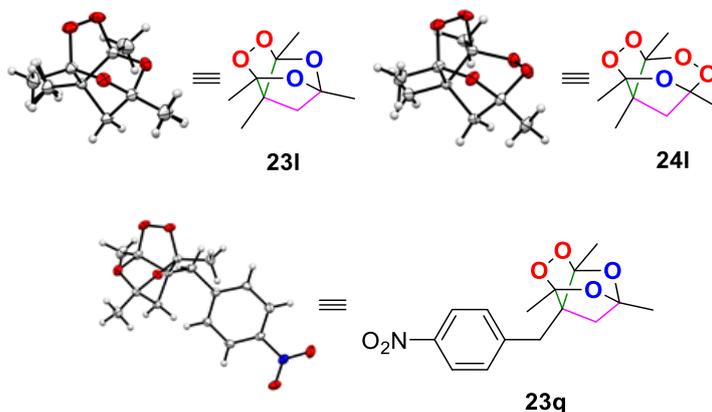
[b] 6,5 М эфирный раствор  $\text{H}_2\text{O}_2$  (5,0 мол.  $\text{H}_2\text{O}_2$  / 1,0 мол. **221-q**) и  $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (2,0 мол.  $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  / 1,0 мол. **221-q**) последовательно добавляли в перемешиваемую смесь раствора  $\beta,\gamma'$ -трикетона **221-q** (0,300 г, 1,03-1,76 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) при  $20\text{-}25^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $20\text{-}25^\circ\text{C}$  в течение 1 часа.

Таким образом, пероксидирование  $\alpha$ -дизамещенных  $\beta,\gamma'$ -трикетонов открыло доступ к первым представителям нового типа пероксидов **231-q**, которые были получены с выходом от умеренного (41% для **23p**) до высокого (85% для **23l**) на выделенный продукт.

Размер заместителя в  $\alpha$ -положении  $\beta,\gamma'$ -трикетонов отрицательно влияет на выход биспероксидов **241-p**. С увеличением размера заместителя выход дипероксидов снизился с 87% для **24l** до 30% для **24n**. Такой результат предварительно можно объяснить влиянием двух факторов. Во-первых, если переходное состояние для образования дипероксида чувствительно к структуре исходного  $\beta,\gamma'$ -трикетона, то введение дополнительной пероксидной группы может стать кинетически неблагоприятным процессом. Вторым фактором может быть побочная кислотно катализируемая трансформация дипероксидов **24m**, **24n** в условиях реакции. Этот фактор может способствовать низкому выходу дипероксида **24o** (20% против 58% дипероксида **24c**).

Все трициклические пероксиды **24a-p** и **231-q** были выделены в индивидуальном виде с помощью метода колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$ . Метод  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектроскопии использованием методов 2D-корреляции позволяет надежно отличить **23** от **24**. Структура пероксидов **23l**, **24l** и **23q** была однозначно установлена с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 3.1). Все пероксиды стабильны и плавятся без разложения (**23l** –  $93\text{-}95^\circ\text{C}$ ; **24l** –  $103\text{-}105^\circ\text{C}$ ; **23q** –  $190\text{-}191^\circ\text{C}$ ).

**Рисунок 3.1.** Молекулярные структуры **23l**, **24l** и **23q**. Атомы представлены как эллипсоиды параметров смещения атомов (ADP) (вероятность 50%).



#### 4. Исследование циклических пероксидов на наличие биологической активности

Синтезированные в работе 1,2,4-триоксаланы (озониды) и 1,2,4,5-тетраоксаны были испытаны на цитотоксичность по отношению к раковым клеткам печени линии HepG2 и легкого линии A549. Озониды **2g-i**, **3a**, **g**, **h** показали высокую цитотоксичность ( $\text{IC}_{50} < 2.5 \mu\text{M}$ ) и селективность (индекс селективности  $S.I. = 28$ ) по отношению к раковым клеткам печени HepG2. Озониды **2o** и **3o** и тетраоксан **21j** продемонстрировали высокую цитотоксичность по отношению к раковым клеткам легкого A549, но к сожалению, индекс селективности был меньше 1 (Таблица 4.1).

**Таблица 4.1** Цитотоксичность 1,2,4,5-тетраоксанов, 1,2,4-триоксанов (озонидов) в отношении раковых клеток печени HepG2 и легкого A549, а также нормальных клеток печени LO2 и легких BEAS-2B

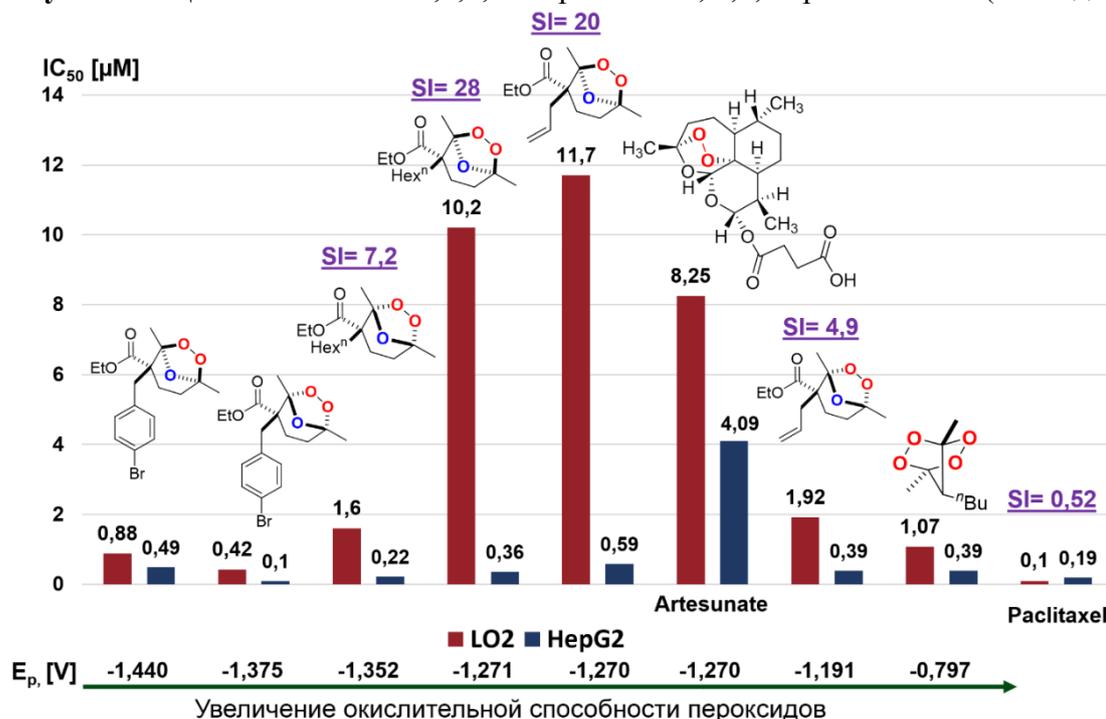
Соединение	BEAS-2B	A549	S.I. <sup>a</sup>	LO <sub>2</sub>	HepG2	S.I. <sup>a</sup>
	IC <sub>50</sub> [μM] (SD)	IC <sub>50</sub> [μM] (SD)		IC <sub>50</sub> [μM] (SD)	IC <sub>50</sub> [μM] (SD)	
<b>3a</b>	13.7 (±1.91)	90.9 (±2.5)	0.15	21.7 (±4.3)	<b>2.42 (±0.3)</b>	<b>8.96</b>
<b>2g</b>	8.25 (±4.21)	7.24 (±0.6)	1.13	10.2 (±3.4)	<b>0.36 (±0.08)</b>	<b>28.33</b>
<b>3g</b>	1.51 (±0.1)	3.85 (±0.4)	0.39	1.6 (±0.1)	<b>0.22 (±0.03)</b>	<b>7.27</b>
<b>2h</b>	13.7 (±3)	20.2 (±1.9)	0.67	11.7 (±2.2)	<b>0.59 (±0.01)</b>	<b>19.83</b>
<b>3h</b>	3.39 (±0.5)	5.01 (±0.2)	0.67	1.92 (±0.1)	<b>0.39 (±0.08)</b>	<b>4.92</b>
<b>2i</b>	8.84 (±0.82)	50.7 (±1.3)	0.17	97 (±9.04)	<b>17.8 (±1.3)</b>	<b>5.44</b>
<b>2o</b>	<0.1	<b>1.14 (±0.1)</b>	0.08	0.352 (±0.04)	2.1 (±1.1)	0.16
<b>3o</b>	0.23 (±0.1)	<b>0.85 (±0.1)</b>	0.28	0.558 (±0.09)	1.57 (±0.2)	0.35
<b>21j</b>	0.82	<b>1.32 (±0.04)</b>	0.62	0.35	0.37 (±0.1)	0.94
Артемизинин	<0.1	33.2	0.003	>100	>100	---
Артесунат	7.53	9.85	0.76	8.25	4.09 (±0.4)	2.01
Хлорохин	3.07	100	0.030	15	49.02 (±0.4)	0.30
Паклитаксел	<0.1	33.2	0.003	<0.1	0.19(±0.4)	0.52

[a] S.I. - Индекс селективности (IC<sub>50</sub> для нормальных клеток / IC<sub>50</sub> для раковых клеток)

SD - стандартное отклонение

Согласно сложившемуся стереотипу биологическую активность органических пероксидов связывают с их окислительной способностью, т.е. пероксид действует как окислитель, и чем выше окислительная способность, тем выше активность. В нашей работе мы установили, что прямая зависимость «окислительная способность циклического пероксида – активность» отсутствует (Рисунок 4.1), что свидетельствует о ином более сложном механизме их действия.

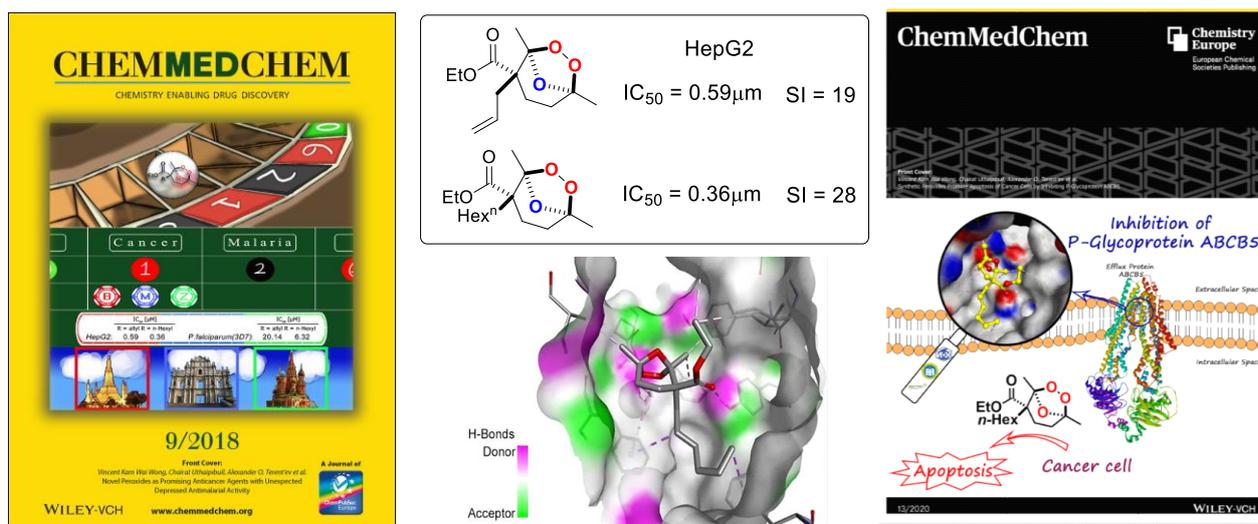
**Рисунок 4.1** Цитотоксичность 1,2,4,5-тетраоксанов, 1,2,4-триоксанов (озонидов)



Результаты предварительных исследований по изучению механизма действия лидерных пероксидов по отношению к раковым клеткам печени демонстрируют, что мостиковые озониды

способствуют апоптозу клеток. Более того, озониды оказывают ингибирующее действие на трансмембранный белок Р-гликопротеин (P-glycoprotein/ABCB5) из семейства трансмембранных АТФ-связывающих белков (Рисунок 4.2), который участвует в удалении ксенобиотиков из клетки. Гиперэкспрессия трансмембранных АТФ-связывающих белков приводит к уменьшению концентрации лекарственного вещества в раковой клетке, что снижает эффективность лекарств и способствует выработке у раковых клеток множественной лекарственной устойчивости (multidrug resistance), которая является серьезной проблемой и препятствует успеху химиотерапии рака. В работе установлено, что синтезированные озониды обладают потенциалом для борьбы с раковыми клетками, обладающими множественной лекарственной устойчивостью.

**Рисунок 4.2** Противораковая активность лидерных 1,2,4-триоксоланов (озонидов)



В диссертационной работе открыта новая область применения циклических пероксидов, а именно применение в сельском хозяйстве в качестве средств защиты растений и сохранения урожая от фитопатогенных грибов. Озониды и тетраоксаны демонстрируют высокую фунгицидную активность по отношению к широкому ряду штаммов фитопатогенных грибов различных таксономических классов.

**Таблица 4.2** Фунгицидная активность 1,2,4-триоксоланов (озонидов) и 1,2,4,5-тетраоксанов.

№	Соединение	Подавление роста мицелия (I) ±(SD), % (C = 30 мг /л)								
		<i>V. i.</i>	<i>R. s.</i>	<i>F. o.</i>	<i>F. m.</i>	<i>B. s.</i>	<i>S. s.</i>	<i>A.</i>	<i>P. sp.</i>	<i>P. e.</i>
1	<b>2a</b>	31±3	26±2	2±2	25±3	17±2	18±2	13±3	9±2	63±4
2	<b>3a</b>	10±2	38±3	2±2	10±2	25±3	14±1	8±2	21±3	57±4
3	<b>2e</b>	33±3	18±1	18±3	14±2	20±2	11±1	8±2	30±3	57±5
4	<b>2f</b>	50±2	14±2	20±2	31±3	17±2	16±2	16±3	43±4	59±4
5	<b>3f</b>	38±2	46±2	13±1	22±2	25±3	17±2	31±4	36±3	40±3
6	<b>2g</b>	3±2	49±3	19±4	45±5	31±5	8±4	20±2	5±4	24±2
7	<b>3g</b>	42±8	53±5	30±4	46±3	21±4	10±3	28±2	15±5	28±2
8	<b>2h</b>	31±3	85±3	53±4	24±3	31±2	31±2	21±2	44±3	28±2
9	<b>3h</b>	45±4	91±2	76±5	50±4	47±3	42±3	32±2	37±5	40±3
10	<b>2l</b>	31±2	12±2	26±4	7±2	18±2	17±3	12±1	47±3	40±1
11	<b>21a</b>	88±5	<b>100</b>	99±1	<b>100</b>	66±3	96±1	56±3	98±1	86±5
12	<b>21b</b>	88±4	<b>100</b>	97±1	<b>100</b>	68±3	69±3	58±3	94	78±6
13	<b>21c</b>	37±7	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	52±3	47±7	<b>100</b>	90±4
14	<b>21d</b>	88±8	<b>100</b>	95±1	<b>100</b>	71±3	71±2	58±6	99±1	76±5

15	<b>21e</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	68±2	48±3	49±3	98±1	71±1
16	<b>21f</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	97±1	97±1	68±3	31±1	32±2	97±1	77±4
17	<b>21g</b>	90±1	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	52±2	38±4	52±2	<b>100</b>	70±3
18	<b>21h</b>	74±6	98±2	71±6	96±2	71±3	42±1	56±4	93±1	<b>100</b>
19	<b>21i</b>	15±5	67±3	39±3	50±3	9±4	25±2	9±2	52±3	5±2
20	<b>21j</b>	54±5	98±1	53±4	80±2	81±2	42±3	53±2	75±4	73±2
21	<b>21k</b>	26±6	<b>100</b>	30±2	98±2	64±2	20±1	29±2	59±4	37±2
22	<b>Триадимефон</b>	78±1	62±2	83±2	89±1	68±2	55±2	39±1	36±1	26±4
23	<b>Крезоксим-метил</b>	89±1	<b>100</b>	69±1	60±2	54±2	47±1	65±2	<b>100</b>	<b>100</b>

Для наиболее активных пероксидов **21a**, **21c**, **21e-g**, было определено значение  $EC_{50}$  в отношении ключевых фитопатогенов, таких как *Venturia inaequalis* (V.i.), *Rhizoctonia solani* (R.s.), *Fusarium oxysporum* (F.o.), *Fusarium moniliforme* (F.m.), *Bipolaris sor.* (B.s.), *Sclerotinia sclerotiorum* (S.s.) (Таблица 4.3).

**Таблица 4.3** Фунгицидная активность 1,2,4,5-тетраоксанов

Соединение	$EC_{50}$ (мг/л)±SD					
	<i>V. i.</i>	<i>R. s.</i>	<i>F. o.</i>	<i>F. m.</i>	<i>B. s.</i>	<i>S. s.</i>
<b>21a</b>	14.2±1.6	5.5±1.2	12.8±2.1	12.3±2.1	5.0±1.0	13.6±0.8
<b>21c</b>	>30.0	6.5±0.8	12.4±2.5	12.1±2.2	12.7±3.1	28.2±1.4
<b>21e</b>	8.9±1.4	3.4±0.9	10.2±1.7	10.5±1.6	2.8±0.4	>30
<b>21f</b>	12.5±1.2	4.8±0.5	12.8±1.1	13.4±0.9	15.0±3.5	>30
<b>21g</b>	15.6±0.9	4.4±0.5	12.3±2.6	7.8±0.6	27.8±2.5	>30
<b>Триадимефон</b>	7.6±0.4	23.2±3.2	2.6±0.2	2.1±0.2	8.7±0.7	18.3±2.2
<b>Крезоксим-метил</b>	2.2±0.1	<0.3	<0.3	7.6±1.3	18.2±1.6	>30.0

1,2,4,5-Тетраоксаны **21a**, **21c**, **21e-g** обладают более сильным фунгицидным действием, чем триадимефон против *R.s.*, но уступают крезоксим-метилу. 1,2,4,5-Тетраоксаны **21a**, **21c** более эффективны, чем крезоксим-метил и триадимефон против *B.s.* 1,2,4,5-Тетраоксан **21a** эффективнее, чем триадимефон и крезоксим-метил, по отношению к *S.s.* Результаты демонстрируют, 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 с принципиально новым механизмом действия по сравнению с применяемыми коммерческими фунгицидами.

## ВЫВОДЫ

1. Открыты пути к созданию новых типов стабильных циклических структур, содержащих в своем составе фрагмент О-О и обладающих полезными прикладными свойствами, из простых и доступных веществ ди-, трикетоны и пероксид водорода.
2. Создан уникальный общий подход к селективному синтезу стабильных мостиковых 1,2,4-триоксоланов (озонидов) без использования озона на основе конденсации  $\delta$ -дикетонов с  $H_2O_2$  в присутствии таких кислот, как  $BF_3 \cdot Et_2O$ ,  $H_2SO_4$ , *p*-TsOH и  $NBF_4$ .
3. Сделана находка в практически незатронутой и неизученной области гетерогенного катализа в химии пероксидов. Разработан доступный и эффективный катализатор  $N_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}/SiO_2$ , позволяющий в гетерогенных условиях синтезировать мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны и мостиковые 1,2,4-триоксоланы (озониды) из  $\beta$ -,  $\delta$ -дикетонов и  $H_2O_2$  с высоким выходом.
4. Открыт атом-экономичный подход к управляемой селективной сборке ранее неизвестных трициклических моно- и дипероксидов на основе  $\beta, \gamma'$ -трикетонов и пероксида водорода.

5. Установлено, что синтетические озониды обладают высокой цитотоксичностью *in vitro* и селективностью в отношении линий раковых клеток печени HepG2 и легкого A549. Выявлено отсутствие прямой зависимости «окислительная способность пероксида – активность».
6. Открыта новая область применения циклических пероксидов – в сельском хозяйстве в качестве средств защиты растений и сохранения урожая от фитопатогенных грибов. Озониды и тетраоксаны демонстрируют высокую фунгицидную активность по отношению к широкому ряду фитопатогенных грибов различных таксономических классов.

### Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Gabriel dos Passos Gomes. Stereoelectronic Control in the Ozone-Free Synthesis of Ozonides / Gabriel dos Passos Gomes, Ivan A. Yaremenko, **Peter S. Radulov**, Roman A. Novikov, Vladimir V. Chernyshev, Alexander A. Korlyukov, Gennady I. Nikishin, Igor V. Alabugin and Alexander O. Terent'ev // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – V. 56. – I. 18. – P. 4955–4959.
2. **Peter S. Radulov**. Metal-based Lewis acids in the synthesis of cyclic organic peroxides (microreview) / Peter S. Radulov, Vera A. Vil' // *Chem. Het. Comp.* – 2020. – V. 56. – I. 3. – P. 299–301.
3. Ivan A. Yaremenko. Ozone-Free Synthesis of Ozonides: Assembling Bicyclic Structures from 1,5-Diketones and Hydrogen Peroxide / Ivan A. Yaremenko, Gabriel dos Passos Gomes, **Peter S. Radulov**, Yulia Yu. Belyakova, Anatoliy E. Vilikotskiy, Vera A. Vil', Alexander A. Korlyukov, Gennady I. Nikishin, Igor V. Alabugin and Alexander O. Terent'ev // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83. – I. 8. – P. 4402–4426.
4. Paolo Coghi. Novel Peroxides as Promising Anticancer Agents with Unexpected Depressed Antimalarial Activity / Paolo Coghi, Ivan A. Yaremenko, Parichat Prommana, **Peter S. Radulov**, Mikhail A. Syroeshkin, Yu Jun Wu, Jia Ying Gao, Floria M. Gordillo, Simon Mok, Vincent Kam Wai Wong, Chairat Uthaiipibull, and Alexander O. Terent'ev // *ChemMedChem* – 2018. – V. 13. – I. 9. – P. 902–908.
5. Ivan A. Yaremenko. Catalyst Development for the Synthesis of Ozonides and Tetraoxanes Under Heterogeneous Conditions: Disclosure of an Unprecedented Class of Fungicides for Agricultural Application / Ivan A. Yaremenko, **Peter S. Radulov**, Yulia Y. Belyakova, Arina A. Demina, Dmitriy I. Fomenkov, Denis V. Barsukov, Irina R. Subbotina, Fabrice Fleury, and Alexander O. Terent'ev // *Chem. Eur. J.* – 2020. – V. 26. – I. 24. – P. 4734–4751.
6. Ivan A. Yaremenko. / Ivan A. Yaremenko, Paolo Coghi, Parichat Prommana, Congling Qiu, **Peter S. Radulov**, Yuanqing Qu, Yulia Yu. Belyakova, Enrico Zanforlin, Vladimir A. Kokorekin, Yuki Yu Jun Wu, Fabrice Fleury, Chairat Uthaiipibull, Vincent Kam Wai Wong, and Alexander O. Terent'ev // *ChemMedChem* – 2020. – V. 15. – I. 13. – P. 1118–1127.
7. Ivan A. Yaremenko, How to Build Rigid Oxygen-Rich Tricyclic Heterocycles from Triketones and Hydrogen Peroxide: Control of Dynamic Covalent Chemistry with Inverse  $\alpha$ -Effect / Ivan A. Yaremenko, **Peter S. Radulov**, Michael G. Medvedev, Nikolai V. Krivoshchapov, Yulia Yu. Belyakova, Alexander A. Korlyukov, Alexey I. Plovaisky, Alexander O. Terent'ev, and Igor V. Alabugin // *J. Am. Chem. Soc.* 2020. – V. 142. – I. 34. – P. 14588–14607.
8. **П. С. Радулов**. Синтез пероксидов из трикетонов и пероксида водорода / **П. С. Радулов**, Ю.Ю. Белякова, И. А. Ярёмченко, А. О. Терентьев // *Материалы Научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней»*, Красновидово, МГУ – 2020. – С. 79.

9. **П. С. Радулов**. Синтез мостиковых пероксидов в гетерогенных условиях / **П. С. Радулов**, А. Е. Виликотский, Ю.Ю. Белякова, И. А. Ярёмченко, А. О. Терентьев // Материалы конференции «VIII молодежная конференция ИОХ РАН», Москва –2019. –С. 33.
10. **Peter S. Radulov**. Synthesis of biologically active ozonides and tetraoxanes under heterogeneous conditions / **Peter S. Radulov**, Belyakova Yulia Yu, Yaremenko Ivan A., Terent'ev Alexander O. // The International Conference "Catalysis and Organic Synthesis" (ICCOS-2019), Russia, Moscow, – 2019. – P. 210.
11. Arina A. Demina Selective synthesis of cyclic triperoxides using SnCl<sub>4</sub> / Arina A. Demina, Yulia Yu Belyakova, **Peter S. Radulov**, Ivan A. Yaremenko, Alexander O. Terent'ev // The International Conference "Catalysis and Organic Synthesis" (ICCOS-2019), Russia, Moscow, – 2019. – P. 110.
12. **П. С. Радулов**. Синтез биологически активных озонидов и тетраоксанов в гетерогенных условиях / **П. С. Радулов**, А.Е. Виликотский, Ю.Ю. Белякова, И.А. Ярёмченко, А.О. Терентьев // «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (ChemSci-2019), Москва –2019. –С. 63.
13. А.Е. Виликотский. Поиск условий для селективного синтеза циклических пероксидов / А.Е. Виликотский, Ю.Ю. Белякова, **П. С. Радулов**, И.А. Ярёмченко, А.О. Терентьев // «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (ChemSci-2019), Москва –2019. –С. 45.
14. **П. С. Радулов**. Поиск методов управления селективностью в реакции дикарбонильных соединений / **П.С. Радулов**, Виликотский А.Е., Белякова Ю.Ю., Ярёмченко И.А., Терентьев А.О. // Материалы *Научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней»*, Красновидово, МГУ –2018. – С. 198.
15. Alexander Terent'ev. Catalysis in Peroxide Synthesis from Carbonyl Compounds and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / Alexander Terent'ev, **Peter S. Radulov**, Velikotsky Anatoly E., Belyakova Yulia Yu. // 2nd International Conference on Catalysis and Chemical Engineering, France, Paris, –2018. –P. 18.
16. **П.С. Радулов**. Противомаларийные и противораковые соединения на основе озонидов / **П.С. Радулов**, А.Е. Виликотский, Ю.Ю. Белякова, И.А. Ярёмченко, А.О. Терентьев // Сборник тезисов *V Всероссийской конференции с международным участием по органической химии*. –2018 –С. 436.
17. **П.С. Радулов**. Синтез озонидов без озона / **П.С. Радулов**, А.Е. Виликотский, Ю.Ю. Белякова, И.А. Ярёмченко, А.О. Терентьев // Материалы Международного научного форума «Ломоносов-2017» № 137 С. -58.
18. **П.С. Радулов**. Синтез озонидов без озона / **П.С. Радулов**, А.Е. Виликотский, Ю.Ю. Белякова, И.А. Ярёмченко, А.О. Терентьев // Материалы конференции «VII молодежная конференция ИОХ РАН», Москва –2017. –С. 34.
19. Ю.Ю. Белякова. Синтез озонидов из 1,5-дикетонов пероксида водорода / Ю.Ю. Белякова, А.Е. Виликотский, **П.С. Радулов**, И.А. Ярёмченко, А.О. Терентьев // Материалы *Международного конгресса молодых ученых по химии и химической технологии МКХТ-2017*, Москва, РХТУ им.Д.И.Менделеева – 2017. – С. 6-8.
20. А.Е. Виликотский. Пероксидование трикарбонильных соединений. Невозможное становится возможным / Ю.Ю. Белякова, А.Е. Виликотский, **П.С. Радулов**, И.А. Ярёмченко, А.О. Терентьев // Материалы *Международного конгресса молодых ученых по химии и химической технологии МКХТ-2017*, Москва, РХТУ им.Д.И.Менделеева – 2017. – С. 11-12.