

УДК 547.7/.8+547.551+542.97

## СИНТЕЗ НОВОГО КЛАССА МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ ТРИ- И ДИПЕРОКСИДОВ С УЧАСТИЕМ ЛАНТАНОИДНЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ

© 2020 г. Н. Н. Махмудиярова<sup>1,\*</sup>, И. Р. Ишмухаметова<sup>1</sup>,  
А. Г. Ибрагимов<sup>1</sup>, член-корреспондент РАН У. М. Джемилев<sup>1</sup>

Поступило 05.06.2020 г.  
После доработки 06.07.2020 г.  
Принято к публикации 28.07.2020 г.

Разработан перспективный метод синтеза нового класса макроциклических фосфорсодержащих три- и дипероксидов каталитической реакцией рециклизации гептаоксидиспироалканов, пентаоксаканов и пентаоксидиспироалканов с фенилфосфином и последующим окислением реакционной массы с помощью  $H_2O_2$ .

*Ключевые слова:* катализ, рециклизация, фенилфосфин, гептаоксидиспироалканы, пентаоксаканы, пентаоксидиспироалканы циклические фосфорсодержащие три- и дипероксиды

DOI: 10.31857/S2686953520040044

В мировой литературе опубликованы методы синтеза и изучение биологической активности азотсодержащих ди- и трипероксидов, в молекуле которых атом азота находится непосредственно в пероксидном цикле [1–3], а также имеются данные по получению сера- [4], кремнийсодержащих [5] пероксидов. В качестве пероксидных аналогов фосфорных соединений известны озонид трифенилфосфита [6, 7], фосфодиоксираны [8–10], бис(фосфонил)пероксиды [11], пероксиэфиры фосфорной кислоты [12], которые применяются в качестве источника синглетного кислорода в реакциях окисления олефинов [6]. Повышенный интерес к химии и фармакологии органических пероксидов обусловлен обнаруженной у последних противомаларийной [13] и противоопухолевой [14] активностью. Особое влияние на развитие исследований в этой области оказало широкое практическое применение в терапии малярии природного пероксида — артемизинина [15]. К настоящему времени синтезированы пероксидные соединения различной структуры и широко изучены их биологические свойства: гексаоксонаны [16], тетраоксаны [17], озониды [18], триоксаны [19], которые обладают противомаларийной активностью, сопоставимой или превосходящей активность артемизинина [15].

На момент начала наших исследований сведения о методах синтеза макроциклических фосфорсодержащих три- и дипероксидов в литературе полностью отсутствовали.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Одномерные спектры  $^1H$  и  $^{13}C$  ЯМР, а также двумерные гомо- (COSY) и гетероядерные ( $^1H$ – $^{13}C$  HSQC,  $^1H$ – $^{13}C$  HMBC) спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (500 МГц для ядер  $^1H$ , 126 МГц для ядер  $^{13}C$ , если не указано иначе) в  $CDCl_3$  при 25°C по стандартным методикам фирмы Bruker (Германия), внутренний стандарт TMC. Масс-спектры MALDI TOF/TOF положительных ионов (матрица — синапиновая кислота) записаны на масс-спектрометре Bruker AutoflexTM III Smartbeam. Подготовка проб для регистрации масс-спектров проведена по методике “сухой капли”: в отдельной пробирке смешивали растворы матричного и анализируемого веществ в соотношениях от 50 : 1 до 100 : 1, после этого каплю раствора наносили на мишень и сушили потоком теплого воздуха. Пробу с мишени переводили в газовую фазу с помощью лазерных импульсов (200 импульсов с частотой 100 Гц). В качестве источника лазерного излучения применяли твердотельный УФ-лазер с длиной волны излучения 355 нм. Контроль за ходом реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-В),

<sup>1</sup> Институт нефтехимии и катализа  
Российской академии наук, Уфа, Россия  
\*E-mail: natali-mnn@mail.ru

элюент гексан : EtOAc = 10 : 1, проявление в парах I<sub>2</sub>.

Исходный фенилфосфин (Acros) использовали в виде 60% раствора в гексане. Тетрагидрофуран, гексан, EtOAc, петролейный эфир, Et<sub>2</sub>O (марки "ч.") перегоняли перед использованием. Пероксид водорода марки "тех.", концентрация 31.6%. Реагенты I<sub>2</sub>, MgSO<sub>4</sub> марки "ч.". Синтез гептаоксидиспироалканов **1**, **4**, **5** [2] и пентаоксаканов **8–11** [1] осуществлен согласно описанным методикам.

**Реакция рециклизации гептаоксидиспироалканов и пентаоксаканов с фенилфосфином в присутствии катализатора La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O.** *Общая методика.* В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, в инертной среде загружали ТГФ (5 мл), La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O (0.5 ммоль) и гептаоксидиспироалканы **1**, **4**, **5** (пентаоксаканы **8–11**) (10 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, затем добавляли фенилфосфин (10 ммоль), полученную реакционную массу перемешивали в течение 5 ч при 20°C. Для окисления образовавшихся в условиях реакции циклических трипероксифосфинов добавляли H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5 мл) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали для последующего выделения стабильных при комнатной температуре циклических трипероксифосфиноксидов **3**, **6**, **7** и дипероксифосфиноксидов **12–15**. Продукты реакции очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub>, используя в качестве элюэнта смесь петролейный эфир : Et<sub>2</sub>O = 10 : 1. Ход реакций контролировали с помощью тонкослойной хроматографии, элюэнт – смесь гексан : EtOAc = 5 : 1, визуализацию проводили парами йода.

*16-фенил-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-фосфадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекан 16-оксид 3.* Б/ц масло; 0.34 г (выход 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 1.35–1.37 (м, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.92–2.12 (м, 8H, CH<sub>2</sub>), 3.69–4.12 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.16–7.54 (м, 5H, CH). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 21.9, 26.5, 67.5 (д, J = 27 Гц), 107.5, 128.1 (д, J = 10 Гц), 130.7 (д, J = 10 Гц), 132.47, 157.6. <sup>31</sup>P ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 20.4. MALDI TOF/TOF, m/z: 383 [M–H]<sup>+</sup>.

*3,12-диметил-18-фенил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-фосфадиспиро[5.2.5<sup>9</sup>.7<sup>6</sup>]геникозан 18-оксид 6.* Б/ц масло; 0.29 г (выход 68%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 0.83–0.88 (м, 6H, CH<sub>3</sub>), 1.35–1.40 и 2.10–2.13 (м, 10H, CH<sub>2</sub>, CH), 1.14–1.18 и 1.48–1.54 (м, 8H, CH<sub>2</sub>), 3.89–4.29 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.45–7.74 (м, 5H, CH). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 21.4, 29.1, 30.6, 34.6, 67.7 (д, J = 36 Гц), 107.7, 128.8 (д, J = 11 Гц), 131.0 (д, J =

= 10 Гц), 132.1, 158.2. <sup>31</sup>P ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ = 22.0. MALDI TOF/TOF, m/z: 439 [M–H]<sup>+</sup>.

*20-фенил-8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-фосфадиспиро[6.2.6<sup>10</sup>.7<sup>7</sup>]трикозан 20-оксид 7.* Б/ц масло; 0.34 г (выход 79%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 1.12–1.92 (м, 24H, CH<sub>2</sub>), 3.78–4.21 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.38–7.81 (м, 5H, CH). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 24.1, 30.3, 32.8, 67.6 (д, J = 33 Гц), 106.0, 128.4 (д, J = 11 Гц), 130.5 (д, J = 10 Гц), 132.5, 158.9. <sup>31</sup>P ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 23.2. MALDI TOF/TOF, m/z: 439 [M–H]<sup>+</sup>.

*9-фенил-6,7,11,12-тетраокса-9-фосфаспиро[4.7]до-декан 9-оксид 12.* Б/ц масло; 0.28 г (выход 94%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 1.86–1.94 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.15–2.18 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.74–3.76 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.39–7.49 (м, 2H, CH), 7.55–7.58 (м, 1H, CH), 7.74–7.82 (м, 2H, CH). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 25.5, 33.8, 67.8 (д, J = 30 Гц), 107.3, 128.6 (д, J = 11 Гц), 130.7 (д, J = 11 Гц), 132.9, 163.9. <sup>31</sup>P ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 25.1. MALDI TOF/TOF, m/z: 283 [M–H]<sup>+</sup>.

*10-фенил-7,8,12,13-тетраокса-10-фосфаспиро[5.7]тридекан 10-оксид 13.* Б/ц масло; 0.27 г (выход 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 1.43–1.48 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.54–1.60 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.76–1.89 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.94–4.12 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.46–7.47 (м, 2H, CH), 7.54–7.56 (м, 1H, CH), 7.74–7.78 (м, 2H, CH). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 22.4, 25.3, 29.8, 67.7 (д, J = 30 Гц), 106.1, 128.7 (д, J = 10 Гц), 130.7 (д, J = 11 Гц), 132.9, 163.3. <sup>31</sup>P ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 23.2. MALDI TOF/TOF, m/z: 297 [M–H]<sup>+</sup>.

*3-метил-10-фенил-7,8,12,13-тетраокса-10-фосфаспиро[5.7]тридекан 10-оксид 14.* Б/ц масло; 0.27 г (выход 87%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 0.83–0.93 (м, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40–1.44 и 2.12–2.15 (м, 5H, CH<sub>2</sub>, CH), 1.12–1.21 и 1.54–1.57 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.90–4.06 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.14–7.76 (м, 5H, CH). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 21.4, 29.1, 30.7, 31.6, 67.7 (д, J = 30 Гц), 107.8, 128.7 (д, J = 11 Гц), 130.8 (д, J = 10 Гц), 132.9, 163.0. <sup>31</sup>P ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 24.4. MALDI TOF/TOF, m/z: 311 [M–H]<sup>+</sup>.

*11-фенил-8,9,13,14-тетраокса-11-фосфаспиро[6.7]тетрадекан 11-оксид 15.* Б/ц масло; 0.25 г (выход 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 1.03–1.55 (м, 10H, CH<sub>2</sub>), 1.97–2.11 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.58–3.97 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.05–7.22 (м, 3H, CH), 7.44–7.50 (м, 2H, CH). <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 25°C, δ, м. д.): 24.4, 25.3, 26.8, 41.4, 67.4 (д, J = 30 Гц), 105.7, 128.3 (д, J = 11 Гц), 130.3 (д, J = 10 Гц), 132.9, 163.3. <sup>31</sup>P ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,

**Таблица 1.** Влияние природы катализатора на выход продукта **3** (концентрация катализатора 5 мол. %, 20°C, 6 ч, Et<sub>2</sub>O)

Катализатор	Выход <b>3</b> , %	Катализатор	Выход <b>3</b> , %
La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> · 6H <sub>2</sub> O	90	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> · 6H <sub>2</sub> O	70
Er(OAc) <sub>3</sub> · 4H <sub>2</sub> O	87	BF <sub>3</sub> · 6H <sub>2</sub> O	25
Ho(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> · 5H <sub>2</sub> O	86	CsOH	15
TbCl <sub>3</sub> · 6H <sub>2</sub> O	85	AlCl <sub>3</sub>	<10
PrCl <sub>3</sub> · 6H <sub>2</sub> O	84	I <sub>2</sub>	<10
NdCl <sub>3</sub> · 6H <sub>2</sub> O	83	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	<10
GdCl <sub>3</sub> · 6H <sub>2</sub> O	80	Фосфорномолибденовая кислота	<10
Eu(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> · 6H <sub>2</sub> O	80	HCl	<10
DyCl <sub>3</sub> · 6H <sub>2</sub> O	78	—	0

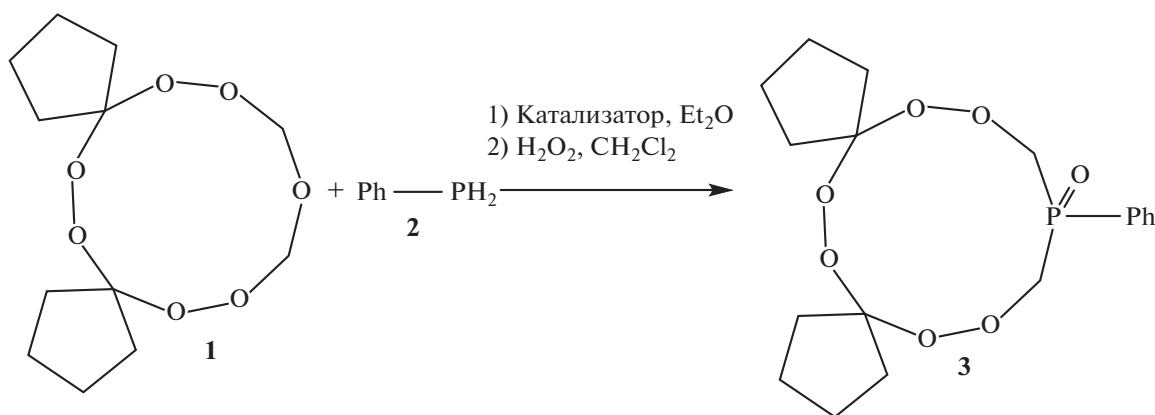
25°C, δ, м. д.): 23.2. MALDI TOF/TOF, m/z: 311 [M–H]<sup>+</sup>.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

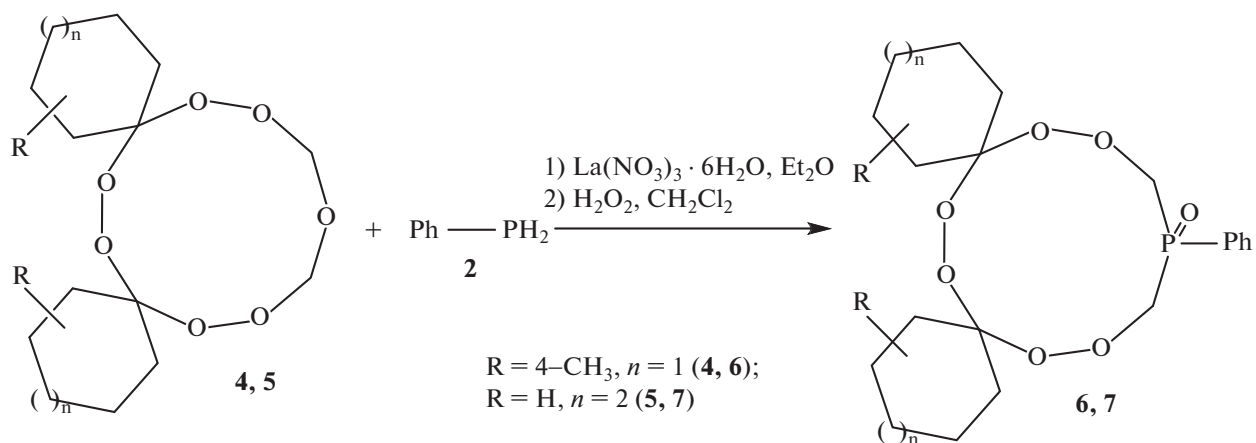
В связи с высокой противомаларийной активностью пероксидных гетероциклов [13, 14], а также отсутствием в литературе сведений о методах синтеза циклических фосфорсодержащих трипероксидов, целью данного исследования являлась разработка селективного метода синтеза неописанных в литературе замещенных гексаоксафосфациклоалканов. В основу исследования положена ранее осуществленная нами реакция рециклизации гептаоксадиспироалканов с первичными ариламинами в присутствии Sm-содержащих катализаторов [2], приводящая к устойчивым азатрипероксидам. Мы предположили, что при замене анилина на фенилфосфин в реакциях с гептаоксадиспироалканами удастся осуществить синтез циклических фосфорсодержащих трипероксидов.

Для проверки этого предположения нами была проведена реакция рециклизации гептаоксадиспироалканов [2] с фенилфосфином с участием Sm-содержащих катализаторов. В результате было установлено, что реакция рециклизации 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекана [2] **1** с фенилфосфином **2** под действием Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O в качестве катализатора в течение 6 ч при комнатной температуре в растворителе Et<sub>2</sub>O и последующим окислением реакционной массы с помощью H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> приводит к образованию циклического 16-фенил-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-фосфадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекана **3** практически с количественным выходом (схема 1).

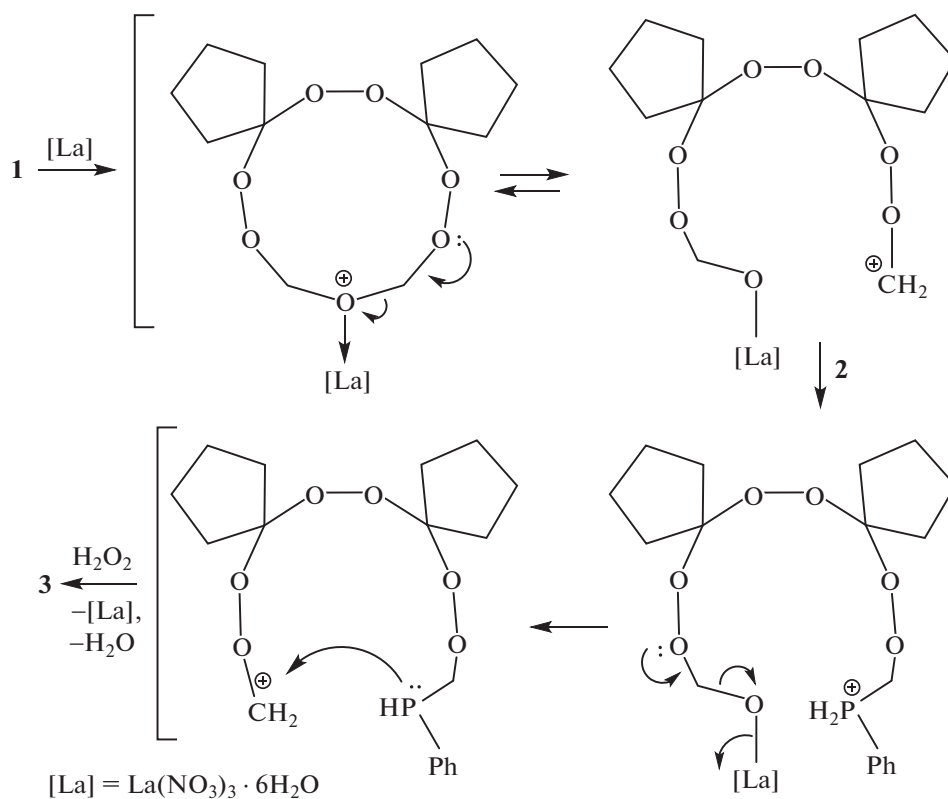
В отсутствие катализатора реакция не проходит (табл. 1). При проведении реакции с участием в качестве катализатора La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O после обработки реакционной массы H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, используемой в качестве окислителя, выход циклического трипероксифосфиноксида **3** составил 90%. Как следует из табл. 1, применение в качестве катали-



**Схема 1.** Синтез соединения **3**. Стадии реакции: 1) – рециклизация, 2) – окисление циклического трипероксифосфина.



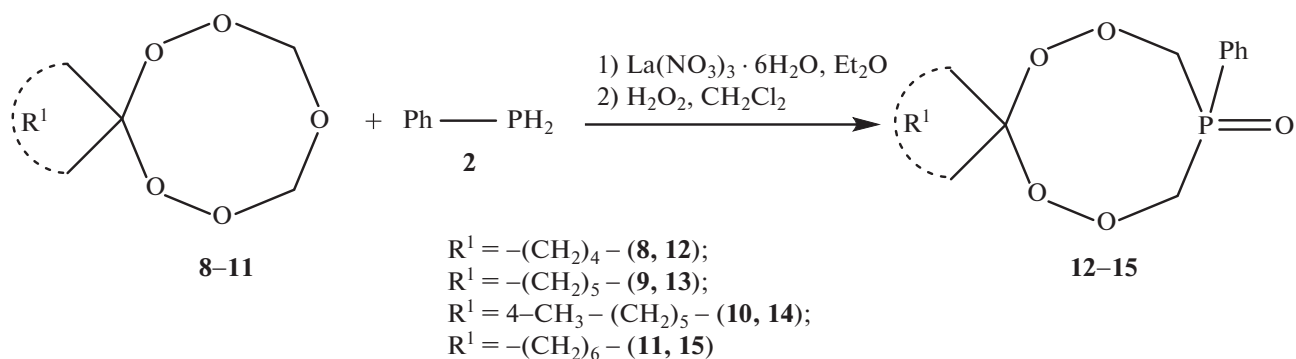
**Схема 2.** Синтез соединения **3**. Условия реакции:  $[\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}] = 5$  мол. %,  $20^\circ\text{C}$ , 6 ч. Стадии реакции: 1) – рециклизация, 2) – окисление циклического трипероксифосфина.



**Схема 3.** Предполагаемый механизм реакции образования соединения **3**.

затов солей лантанидов способствует образованию продукта **3** с выходами 78–87%. Кислоты Льюиса ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BF}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , апротонный  $\text{I}_2$ , фосфорномолибденовая кислота), кислоты Бренстеда ( $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), которые применяются в синтезе циклических пероксидов [5], не проявили высокой каталитической активности при получении

фосфорсодержащего трипероксида **3** (табл. 1). Из числа испытанных катализаторов наибольшую активность проявляет  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (выход соединения **3** составил 90%, табл. 1). Реакцию проводили в  $\text{Et}_2\text{O}$  из-за хорошей растворимости в последнем исходного 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксалиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекана **1**. Данные спектров



**Схема 4.** Реакция рециклизации пентаоксаканов. Условия реакции:  $[\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}] = 5$  мол. %,  $20^\circ\text{C}$ , 6 ч). Стадии реакции: 1) – рециклизация, 2) – окисление циклического трипероксифосфина.

$^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР соединения **3** подтверждают его строение. В частности, мультиплетный сигнал при  $\delta$  3.69–4.12 м. д., а также дублетный сигнал углеродного атома при  $\delta$  67.5 м. д., свидетельствуют о наличии фрагмента  $-\text{P}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$  в цикле. Данные сигналы отражают процесс циклической интерконверсии в растворе, поэтому мы наблюдаем набор сигналов с близкими химическими сдвигами для каждого из индивидуальных соединений. Эффект расщепления сигналов ЯМР атомов цикла обусловлен, очевидно, наличием при комнатной температуре поликомпонентного конформационного равновесия, которое можно предположить на основании литературных данных по идентификации известных трипероксидов [2]. Мультиплеты при  $\delta$  1.35–1.37, 1.92–2.12 и 7.16–7.54 м. д. относятся к циклопентановому и фенильному кольцам 16-фенил-6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-фосфадиспиро[4.2.4<sup>8</sup>.7<sup>5</sup>]нонадекан 16-оксида **3**, а сигнал  $sp^3$ -гибридизованного атома углерода, несущего две кислородные функции, проявляется в области  $\delta$  107.5 м. д. В масс-спектре MALDI-TOF TOF соединения **3** присутствует пик молекулярного иона  $m/z$  383  $[\text{M}-\text{H}]^+$  (55%).

Для синтеза новых спиросочлененных циклических фосфорсодержащих трипероксидов в реакции с фенилфосфином **2** были использованы гептаоксадиспироалканы [2]: 3,12-диметил-7,8,15,16,18,20,21-гептаоксадиспиро-[5.2.5<sup>9</sup>.7<sup>6</sup>]геникозан **4** и 8,9,17,18,20,22,23-гептаоксадиспиро[6.2.6<sup>10</sup>.7<sup>7</sup>]трикозан **5** (схема 2).

Проведение реакции рециклизации гептаоксадиспироалканов **4**, **5** и последующее окисление образовавшихся циклических трипероксифосфинов с помощью  $\text{H}_2\text{O}_2$  позволили осуществить синтез 3,12-диметил-18-фенил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-фосфодиспиро[5.2.5<sup>9</sup>.7<sup>6</sup>]геникозан 18-оксида **6** и 20-фенил-8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-фосфодиспиро[6.2.6<sup>10</sup>.7<sup>7</sup>]трикозан 20-оксида **7** с выходами 68 и 79% соответственно. Продукты выделены в чистом виде фильтрованием реакци-

онной массы через тонкий слой силикагеля и последующим упариванием растворителя. Структуры синтезированных фосфатрипероксидов надежно установлены методами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР, MALDI-TOF/TOF спектроскопии.

Согласно [20, 21] можно предположить, что вероятный механизм реакции образования соединения **3** включает координирование геминального атома кислорода к иону центрального атома катализатора с раскрытием гептаоксаканового цикла. Нуклеофильное присоединение фенилфосфина **2** к образовавшемуся карбокатиону приводит к образованию иона фосфония, последующее отщепление молекулы воды и элиминирование иона металла способствует внутримолекулярной циклизации с формированием после окисления перекисью водорода целевого продукта **3** (схема 3).

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

Установили, что в разработанных условиях выход фосфиноксиддипероксидов **12–15** составил 83–94%.

Таким образом, разработан высокоселективный метод синтеза нового класса макроциклических фосфорсодержащих три- и дипероксидов, представляющих практический интерес для создания современных противомаларийных препаратов. Предложенный метод открывает новые перспективы для разработки методов синтеза других гетероатом- и металлсодержащих три- и дипероксидов многоцелевого назначения.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования синтезированных соединений выполнены в Центре коллективного пользования “Агидель” при Институте нефтехимии и катализа РАН.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект РНФ 18-73-00014).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Makhmudiyarova N.N., Khatmullina G.M., Rakhimov R.Sh., et al.* The first example of catalytic synthesis of N-aryl-substituted tetraoxazaspiroalkanes // *Tetrahedron*. 2016. V. 72. P. 3277–3281. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.04.055>
2. *Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Tyumkina T.V., et al.* Synthesis of N-aryl-hexaozadispiroalkanes using lanthanide catalysts // *Tetrahedron Lett.* 2018. V. 59. P. 3161–3164. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.07.010>
3. *Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., et al.* Synthesis and anticancer activity novel dimeric azatriperoxides // *RSC Adv.* 2019. V. 9. P. 18923–18929. <https://doi.org/10.1039/C9RA02950H>
4. *Makhmudiyarova N., Ishmukhametova I., Dzhemileva L., D'yakonov V., Ibragimov A., Dzhemilev U.* First example of catalytic synthesis of cyclic S-containing di- and triperoxides // *Molecules*. 2020. V. 25. P. 1874. <https://doi.org/10.3390/molecules25081874>
5. *Arzumanyan A.V., Novikov R.A., Terent'ev A.O., et al.* Nature chooses rings: Synthesis of silicon-containing macrocyclic peroxides // *Organometallics*. 2014. V. 33. P. 2230–2246. <https://doi.org/10.1021/om500095x>
6. *Bartlett P.D., Lonsetta C.M.* Successive displacements of phenoxy by methoxy groups in triphenyl phosphite ozonide: Mechanism of the accelerated singlet oxygen formation with pyridine and methanol // *J. Am. Chem. Soc.* 1983. V. 105. P. 1984–1988. <https://doi.org/10.1021/ja00345a054>
7. *Itzstein M., Jenkins I.D.* A novel phosphorus → oxygen phenyl migration: triphenylphosphine dioxide as a reaction intermediate // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1983. P. 164–165. <https://doi.org/10.1039/C19650000587>
8. *Ho D.G., Gao R., Celaje J., et al.* Phosphadioxirane: A peroxide from an ortho-substituted arylphosphine and singlet dioxygen // *Science*. 2003. V. 302. P. 259–263. <https://doi.org/10.1126/science.1089145>
9. *Mardyukov A., Niedek D., Schreiner P.R.* Preparation and characterization of parent phenylphosphinidene and its oxidation to phenyldioxophosphorane, the elusive phosphorous analogue of nitrobenzene // *J. Am. Chem. Soc.* 2017. V. 139. № 14. P. 5019–5022. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b01639>
10. *Zhang D., Gao R., Afzal S., et al.* Intramolecular arene epoxidation by phosphadioxiranes // *Org. Lett.* 2006. V. 8. P. 5125–5128. <https://doi.org/10.1021/ol0622007>
11. *Korth H.-G., Lommes P.* The mechanistic diversity of the thermal and photochemical decomposition of bis(phenylphosphonyl) peroxides: concerted polar, homolytic, and electron-transfer processes on the reactivity of (phenylphosphonyl)oxyl radicals // *Chem. Ber.* 1992. V. 125. P. 2419–2437. <https://doi.org/10.1002/cber.19921251114>
12. *Sosnovsky G., Zaret E.H.* Reactions of tert-butylperoxy esters. VIII. Preparation of dialkyl tert-butylperoxy phosphates // *J. Org. Chem.* 1969. V. 34. P. 968–970. <https://doi.org/10.1021/jo01256a042>
13. *Klayman D.L.* *Artemisia annua*: From weed to respectable antimalarial plant // *ACS Symp. Ser.* 1993. V. 534. P. 242–255. <https://doi.org/10.1021/bk-1993-0534.ch017>
14. *Vil' V.A., Yaremenko I.A., Ilovaisky A.I., Terent'ev A.O.* Synthetic strategies for peroxide ring construction in artemisinin // *Molecules*. 2017. V. 22. P. 117–136. <https://doi.org/10.3390/molecules22010117>
15. *Dong Y., Chollet J., Matile H., et al.* Spiro and dispiro-1,2,4-trioxolanes as antimalarial peroxides: Charting a workable structure-activity relationship using simple prototypes // *J. Med. Chem.* 2005. V. 48. P. 4953–4961. <https://doi.org/10.1021/jm049040u>
16. *O'Neil P.M.* The therapeutic potential of semi-synthetic artemisinin and synthetic endoperoxide antimalarial agents // *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2005. V. 14. P. 1117–1128. <https://doi.org/10.1517/13543784.14.9.1117>
17. *Tang Y., Dong Y., Wittlin S., et al.* Weak base dispiro-1,2,4-trioxolanes: Potent antimalarial ozonides // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. V. 17. 1260–1265. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.12.007>
18. *Dong Y., Wittlin S., Sriraghavan K., et al.* The Structure-activity relationship of the antimalarial ozonide arterolane (OZ277) // *J. Med. Chem.* 2010. V. 53. № 1. P. 481–491. <https://doi.org/10.1021/jm901473s>
19. *Padmanilayam M., Scorneaux B., Dong Y., et al.* Antimalarial activity of N-alkyl amine, carboxamide, sulfonamide, and urea derivatives of a dispiro-1,2,4-trioxolane piperidine // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. V. 16. P. 5542–5545. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.08.046>
20. *Pearson R.G.* Hard and soft acids and bases // *J. Am. Chem. Soc.* 196. V. 85. P. 3533–3539. <https://doi.org/10.1021/ja00905a001>
21. *Denekamp C., Gottlieb L., Tamiri T., et al.* Two separable conformers of TATP and analogues exist at room temperature // *Org. Lett.* 2005. V. 7. P. 2461–2464. <https://doi.org/10.1021/ol050801c>

# SYNTHESIS OF A NEW CLASS OF MACROCYCLIC PHOSPHORUS CONTAINING THREE- AND DIPEROXIDES WITH PARTICIPATION OF LANTANOID CATALYSTS

**N. N. Makhmudiyarova<sup>a,#</sup>, I. R. Ishmukhametova<sup>a</sup>,  
A. G. Ibragimov<sup>a</sup>, and Corresponding Member of the RAS U. M. Dzhemilev<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> *Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation*

<sup>#</sup> *E-mail: natali-mnn@mail.ru*

A promising method has been developed for the synthesis of a new class of macrocyclic phosphorus-containing tri- and diperoxides by catalytic recycling of heptoxadispiroalkanes, pentaoxacanes and pentaoxadispiroalkanes using phenylphosphine catalyzed by lanthanide salts (La, Er, Ho, Tb, Nd, Gd, Eu).

*Keywords:* catalysis, recyclization, phenylphosphine, heptoxadispiroalkanes, pentaoxacanes, pentaoxadispiroalkanes, cyclic phosphorus-containing tri- and diperoxides