

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЦИКЛИЧЕСКИХ И ЦИКЛИЧЕСКИХ АЗАДИПЕРОКСИДОВ С УЧАСТИЕМ Sm-СОДЕРЖАЩИХ КАТАЛИЗАТОРОВ

© 2019 г. Н. Н. Махмудиярова*, Р. Ш. Рахимов, Т. В. Тюмкина, Е. С. Мещерякова,
А. Г. Ибрагимов, У. М. Джемилев

ФГБУН «Институт нефтехимии и катализа РАН»,
450075, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 141
*e-mail: natali-mnn@mail.ru

Поступила в редакцию 26 апреля 2018 г.
После доработки 10 февраля 2019 г.
Принята к публикации 14 февраля 2019 г.

Ациклические диаминодипероксиды и циклические азадипероксиды получены в реакции 1,1-бис(гидроперокси)циклоалканов с формальдегидом и первичными ариламинами с участием Sm-катализаторов. Хемоселективность этой трехкомпонентной реакции зависит от положения заместителя (F, Cl) в бензольном кольце ариламинов. Отнесения сигналов циклических аминопероксидов выполнены с учетом конформационной динамики тетраоксазоканового цикла с двумя жесткими пероксидными связями. Структура ациклических диаминодипероксидов надежно установлена методом РСА. Обнаружена цитотоксическая активность синтезированных ациклических диаминодипероксидов.

Ключевые слова: ациклические диаминодипероксиды, циклические азадипероксиды, ариламины, катализ, гетероциклизация, хемоселективность, конформационный анализ, РСА, противораковая активность.

DOI: 10.1134/S0514749219050082

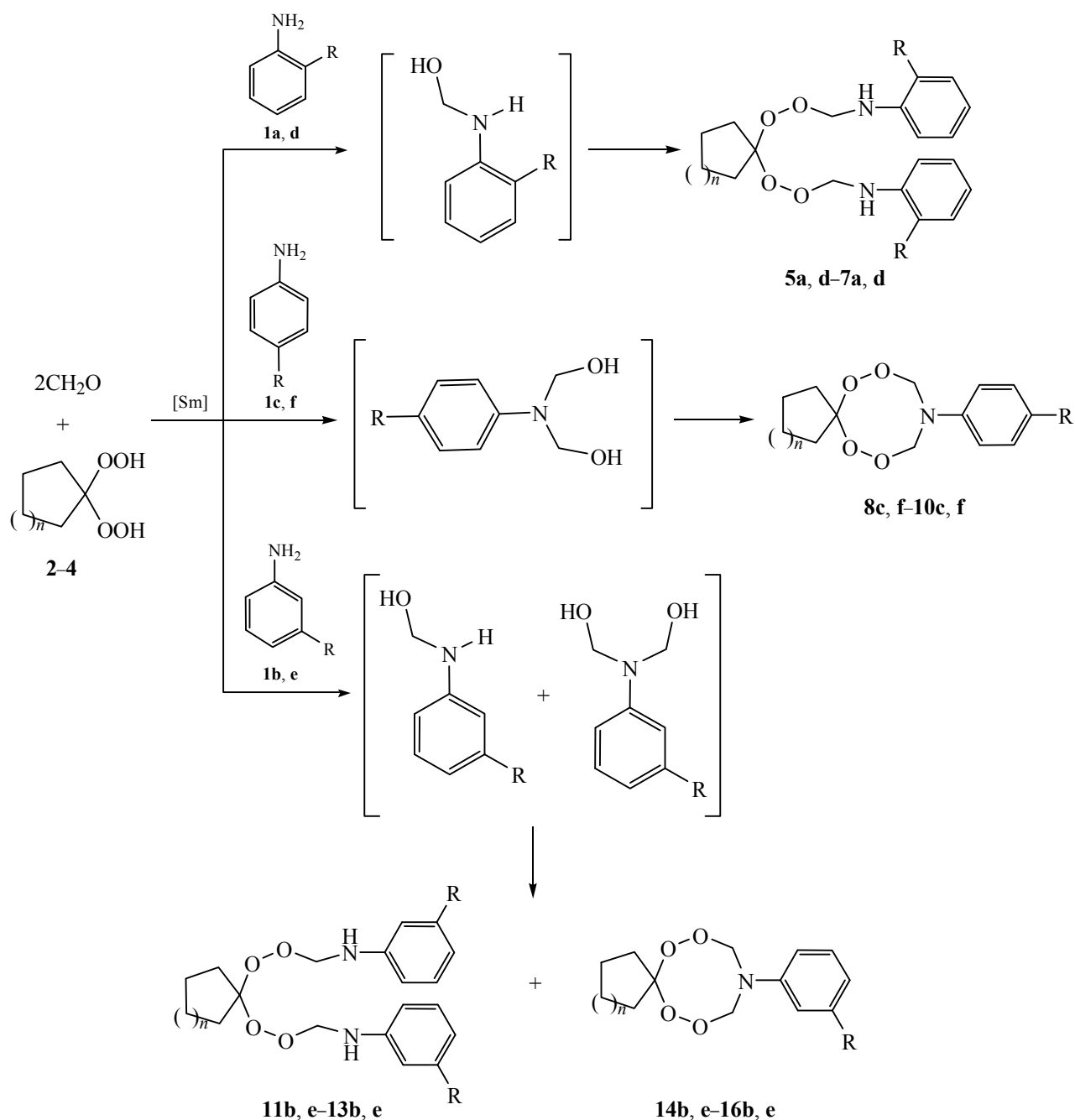
Проявление антималярийной, противораковой, антигельминтной активности соединений пероксидного ряда зависит от структуры молекул, а также от присутствия в структуре пероксидов гетероатомных заместителей [1–13]. Для лечения малярии наиболее перспективны азотсодержащие несимметричные пероксиды.

Задача получения азапероксидов сложна и не всегда разрешима, что связано с низкой устойчивостью пероксигруппы к действию аминов [14]. Ранее [15, 16] нами был разработан селективный метод синтеза аминодипероксидов реакцией рециклизации пентаоксаканов [17] с помощью первичных аминов. В развитие этого исследования, а также с целью разработки эффективного метода синтеза ациклических и циклических аминодипероксидов мы изучили реакцию трехкомпонентной гетероциклизации 1,1-бис(гидроперокси)циклоалканов с формальдегидом и первичными ариламинами с участием Sm-

катализаторов $[\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{SmCl}_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$].

При добавлении при 15–20°C раствора ароматического амина в ТГФ к смеси 1,1-бис(гидроперокси)циклоалкана и формальдегида в присутствии каталитических количеств $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5 мол %) за 2–3 мин образуются аминодипероксиды. Направление реакции зависит от положения заместителя (F, Cl) в бензольном кольце ариламинов **1a–f**. При взаимодействии *o*-хлор-(фтор)анилина **1a, d** с формальдегидом и 1,1-бис(гидроперокси)циклоалканами **2–4** с выходом 63–75% образуются *N,N'*-[циклоалкан-1,1-диил(биспероксиметандиил)дианилины **5a, d–7a, d**. Замена в этой реакции ариламинов **1a, d** на *n*-хлор(фтор)-анилин **1c, f** приводит к циклическим тетра-оксазаспироалканам **8c, f–10c, f** с выходами 75–87%. С участием *m*-хлор(фтор)анилина **1b, e** трехкомпонентная конденсация приводит к смеси ациклических **11b, e–13b, e** и циклических **14b, e–16b, e** аминопероксидов в соотношении 1:1 (схема 1).

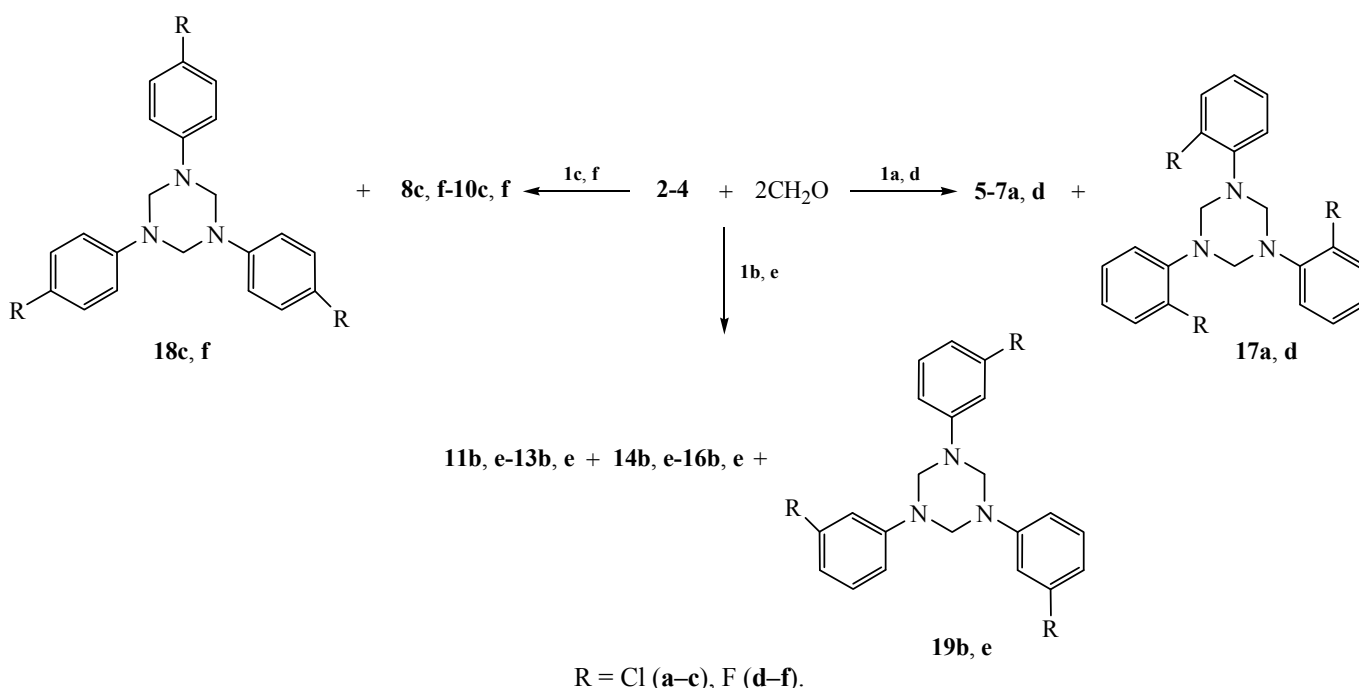
Схема 1.



Вероятно, *орто*-положение заместителя (F, Cl) в бензольном кольце является стерическим препятствием для конденсации анилина **1a-f** с двумя молекулами формальдегида, и в качестве промежуточного продукта образуется аминспирт, который в выбранных условиях вступает в реакцию с 1,1-бис(гидроперокси)циклоалканом с образованием ациклического соединения **5-7**. Если заместитель находится в *пара*-положении,

стерические препятствия отсутствуют, и в качестве промежуточного продукта образуется 2-арил-2-азо-1,3-пропандиол, последующее взаимодействие которого с 1,1-бис(гидроперокси)циклоалканом проходит с формированием циклических пероксидов. В случае *мета*-замещённых анилинов реализуются оба направления реакции с образованием циклических и ациклических аминпероксидов (схема 1).

Схема 2.



В отсутствие катализатора в приведенных выше условиях наряду с образованием циклических и ациклических аминокпероксидов, конкурентно протекает катализируемая 1,1-бис(гидроперокси)-циклоалканами **2–4** слабоосновная конденсация производных анилина **1a–f** с формальдегидом [18], приводящая к симметричным 1,3,5-триарил-1,3,5-триазианам **17a, d**, **18c, f** и **19b, c**. При взаимо-

действии *o*-хлор(фтор)анилина **1a, d** с формальдегидом и 1,1-бис(гидроперокси)циклоалканами **2–4** образуются ациклические *N,N'*-[циклоалкан-1,1-диил(биспероксиметандиил)дианилины **5a, d–7a, d** и 1,3,5-трис(2-галогенофенил)-1,3,5-триазины **17a, d** в соотношении 1:2 (схема 2, табл. 1). Проведение трехкомпонентной конденсации с участием *n*-галогенанилина **1c, f** проходит с

Таблица 1. Выход, %, триазианов **17a, d**, **18c, f**, **19b, e**, ациклических **5a, d–7a, d**, **11b, e–13b, e**, циклических **8c, f–10c, f**, **14b, e–16b, e** аминокпероксидов.

<i>n</i>	R	Триазиан	Ациклический диаминодипероксид	Циклический азадипероксид
1	<i>o</i> -F	50 (17d)	30 (5d)	–
	<i>m</i> -F	45 (19e)	23 (11e)	20 (14e)
	<i>n</i> -F	60 (18f)	–	29 (8f)
	<i>o</i> -Cl	52 (17a)	25 (5a)	–
	<i>m</i> -Cl	55 (19b)	20 (11b)	18 (14b)
	<i>n</i> -Cl	64 (18c)	–	31 (8c)
2	<i>o</i> -F	49 (17d)	24 (6d)	–
	<i>m</i> -F	46 (19e)	19 (15e)	15 (15e)
	<i>n</i> -F	48 (18f)	–	20 (9f)
	<i>o</i> -Cl	62 (17a)	25 (6a)	–
	<i>m</i> -Cl	50 (19b)	25 (15b)	25 (15b)
	<i>n</i> -Cl	53 (18c)	–	20 (9c)
3	<i>o</i> -F	64 (17d)	26 (7d)	–
	<i>m</i> -F	60 (19e)	27 (13e)	22 (16e)
	<i>n</i> -F	58 (18f)	–	23 (10f)
	<i>o</i> -Cl	56 (17a)	22 (7a)	–
	<i>m</i> -Cl	59 (19b)	20 (13b)	26 (16b)
	<i>n</i> -Cl	48 (18c)	–	18 (10c)

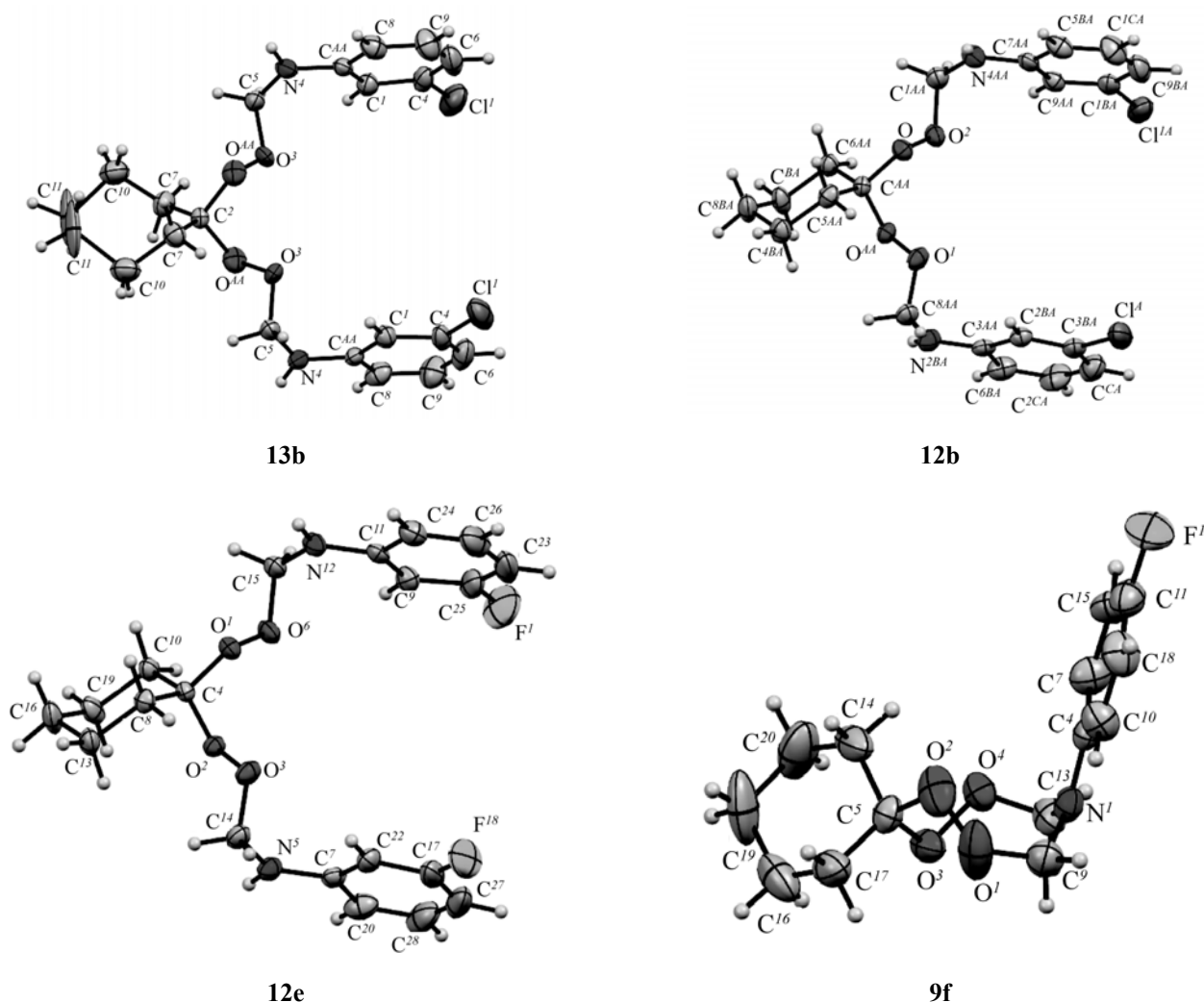


Рис. 1. Структуры аминокпероксидов **13b**, **12b**, **12e** и **9f** согласно рентгеноструктурным данным. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (30%).

образованием циклических тетраоксазаспироалканов **8c**, **f–10c**, **f** и триазинов **18c**, **f**. С участием *m*-хлор(фтор)анилина **1b**, **e** трехкомпонентная конденсация проходит с образованием смеси ациклических 1,1-бис[*N*-(пероксиметил)-*N*-арил-амино]циклоалканов **11b**, **e–13b**, **e**, циклических **14b**, **e–16b**, **e** тетраоксазаспироалканов и 1,3,5-трис-[3-хлор(фтор)фенил]-1,3,5-триазинов **19b**, **e** в соотношениях, указанных в таблице.

Методом монокристаллической рентгеновской дифрактометрии была установлена структура аминокпероксидов **13b**, **12b**, **12e** и **9f** (рис. 1, табл. 2). Сбор дифракционных данных проводили при комнатной температуре (293 К).

Соединения **13b**, **12b** и **9f** формируют кристаллы с орторомбической кристаллической

решеткой, тогда как кристаллическая решетка моноклинной сингонии характерна для соединения **12e**. В кристалле молекула **13b** (рис. 1) занимает частное положение, где она располагается на оси симметрии C_2 проходящей через атом C^2 и середину угла $N^A C^{1A} N^B$. Расположение молекул в кристаллах соединений **12e**, **12b** и **9f** характеризуется как общее. Молекула аминокпероксида **13b** имеет собственную ось симметрии второго порядка C_2 , тогда как в молекулах других аминокпероксидов элементы симметрии отсутствуют, т.е. они обладают только осью первого порядка C_1 . Циклогексановый фрагмент в молекулах **12b**, **12e** и **9f** принимает конформацию *кресло*, а семичленный карбоцикл в соединении **13b** имеет *твист*-конформацию. Информация о длинах связей и углах содержится в cif-файлах.

Таблица 2. Кристаллографические данные и детали уточнения структур **9f**, **12b**, **12e** и **13b**.

Параметр	9f	12b	12e	13b
<i>T</i> , К	293	293	293	293
Брутто-формула	C ₁₄ H ₁₈ FNO ₄	C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₄	C ₂₀ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₄	C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₄
<i>M</i> , Да	283.29	427.31	394.41	441.34
Сингония	Ромбическая	Ромбическая	Моноклинная	Ромбическая
Пространственная группа	<i>P</i> bca (№ 61)	<i>P</i> 212121 (№ 19)	<i>P</i> 21/ <i>n</i> (№ 14)	<i>P</i> 21212 (№ 18)
<i>a</i> , Å	12.4485(6)	5.8964(4)	12.3217(8)	5.6933(12)
<i>b</i> , Å	10.2927(6)	15.0223(9)	5.7679(6)	15.024(3)
<i>c</i> , Å	21.8055(10)	23.2043(18)	27.155(2)	12.615(3)
α , град	90	90	90	90
β , град	90	90	92.820(12)	90
γ , град	90	90	90	90
Объем, Å ³	2793.9(2)	2055.4(2)	1927.6(3)	1079.1(4)
<i>Z</i>	8	4	4	2
<i>d</i> _{расч.} , г/см ³	1.347	1.381	1.359	1.358
μ , мм ⁻¹	0.107	0.344	0.107	0.330
2 θ _{макс} , град	58.06	58.56	62.10	58.40
Число измеренных отражений	14961	13324	4979	6240
Число независимых отражений (<i>R</i> _{int})	3246(<i>R</i> _{int} 0.0522)	4882 (<i>R</i> _{int} 0.0222)	3513 (<i>R</i> _{int} 0.0131)	2342 (<i>R</i> _{int} 0.0366)
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> ≥ 2 σ (<i>I</i>)]	0.0939	0.0527	0.0903	0.09631
<i>wR</i> ₂	0.2702	0.1531	0.3009	0.2441
CCDC	1585916	1575320	1575321	1575319

Аминопероксид **9f** содержит тетраоксазокановый фрагмент, который принимает конформацию «*твист-ванна-кресло*», а *пара*-фторарильный заместитель занимает аксиальное положение относительно указанного фрагмента.

При идентификации циклических аминопероксидов методом спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C установлено, что в растворе при комнатной температуре реализуется поликомпонентное равновесие конформаций с различной пространственной организацией цикла. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C всего ряда синтезированных циклических азапероксидных соединений содержат удвоенный набор сигналов атомов водорода и углерода как в диметилсульфоксиде (ДМСО), так и в хлороформе (CDCl₃) и толуоле (Tol-*d*₆). В неполярных растворителях в

спектрах ЯМР ¹H метиленовые протоны группы NCH₂, например, в спектре соединения **9c** проявляются как две пары дублетов при 5.18 и 5.00 м.д., ²*J* 14.3 Гц, и при 4.94 и 4.89 м.д., ²*J* 12.0 Гц, при соотношении интенсивностей сигналов ~1:2.7 (рис. 2).

По данным HSQC эксперимента, сильно-полярные дублеты большей интенсивности связаны с сильнополярным сигналом атома углерода при 85.1 м.д. При понижении температуры до 243 К происходит коалесценция этого сигнала, а при 218 К он расщепляется на два, и в спектре наблюдаются отдельно три конформера (рис. 2). Одновременно пара дублетов при 4.93 и 5.15 м.д., очевидно, соответствующая усредненным сигналам различных конформеров гетероцикла, также трансформируется до двух пар дублетов (рис. 2).

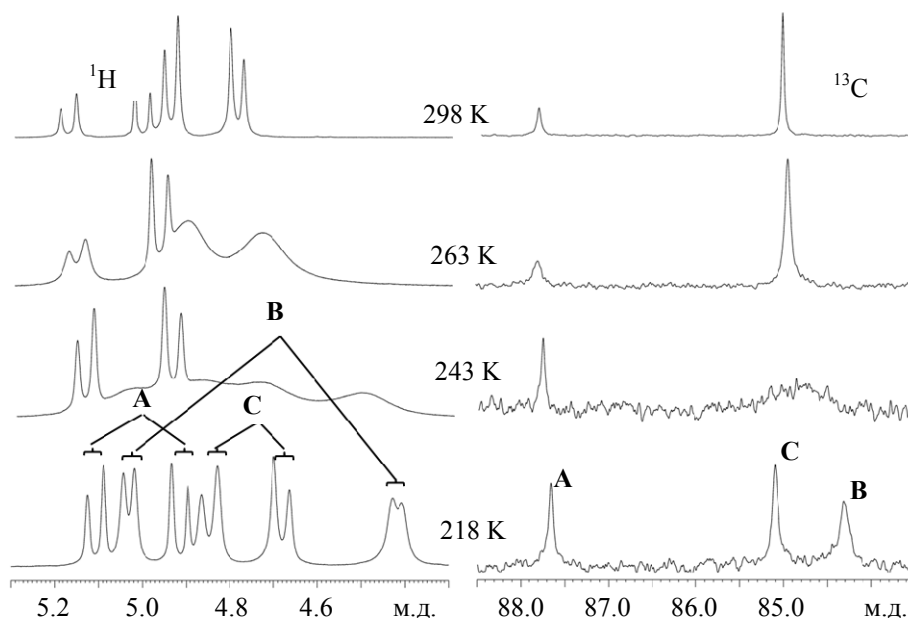


Рис. 2. Фрагменты спектра ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **9c** в толуоле (в области фрагмента NCH_2O).

С целью определения структуры конформеров мы нашли минимумы на поверхности потенциальной энергии (ППЭ) соединения **9c** с помощью квантовохимического метода B3LYP в базисе 6-31G(d,2p) в газовой фазе (программа Gaussian 09). Оказалось, что восьмичленный *N,O*-гетероцикл может принимать конформацию *кресло-кресло* **A**, *твист-кресло* **B** и *ванна-кресло* **C**, причём, для *твист* формы оптимизируется также конформер **B'**, который находится на ППЭ молекулы несколько выше по энергии и отличается двугранными углами оксазоканового цикла (рис. 3). Наиболее выгодны близкие по энергии конформеры **A** и **B**, последний из которых кристаллизуется в твердой фазе.

При соотнесении сигналов конформеров было замечено, что для минорного конформера, сигналы которого находятся в более слабом поле и не изменяются в интервале температур 223–298 К, ярко выражен эффект дезэкранирования сигналов протонов одной из метиленовых групп спироциклогексанового фрагмента, находящейся в α -положении к четвертичному атому углерода. Это позволило из теоретически найденных стабильных конформеров предложить конформацию *кресло-кресло* **A**, в которой сближены арильный и циклогексановый заместители (d_{calc} 2.8 Å). Данная гипотеза была подтверждена NOE экспериментами

(рис. 4) и расчетами химических сдвигов характеристичных атомов углерода (табл. 3).

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сигналы остальных конформеров невозможно отнести с высокой степенью надежности из-за близости спектральных параметров; кроме того, при понижении температуры происходит значительное уширение сигналов циклогексанового фрагмента. По-видимому, сигнал углеродного атома при 84.3 м.д., который в спектре HSQC связан с метиленовыми протонами со значительно различающимися химическими сдвигами ($\Delta\delta$ 0.6 м.д.) и геминальной константой $^2J_{\text{B}}$ 9.8 Гц (рис. 2), соответствует конформеру **B** (или **B+B'**). Поскольку диастереотопность соответствующих протонов в конформерах **A** и **C**, структура которых представляет собой сочетание классических конформаций *кресло* и *ванна*, выражена меньше, значения констант $^2J \sim 14.4$ Гц также близки (рис. 2). Методом динамической низкотемпературной спектроскопии ЯМР были определены барьеры инверсии гетероцикла [ΔG^\ddagger 12.2 ккал/моль (± 0.1 ккал/моль)] между структурами **B** (и/или **B'**) и **C**.

Экстраполируя полученные данные на ряд синтезированных циклических соединений **8c**, **f**, **9f**, **10c**, **f**, а также **14b**, **e–16b**, **e**, в спектрах ЯМР

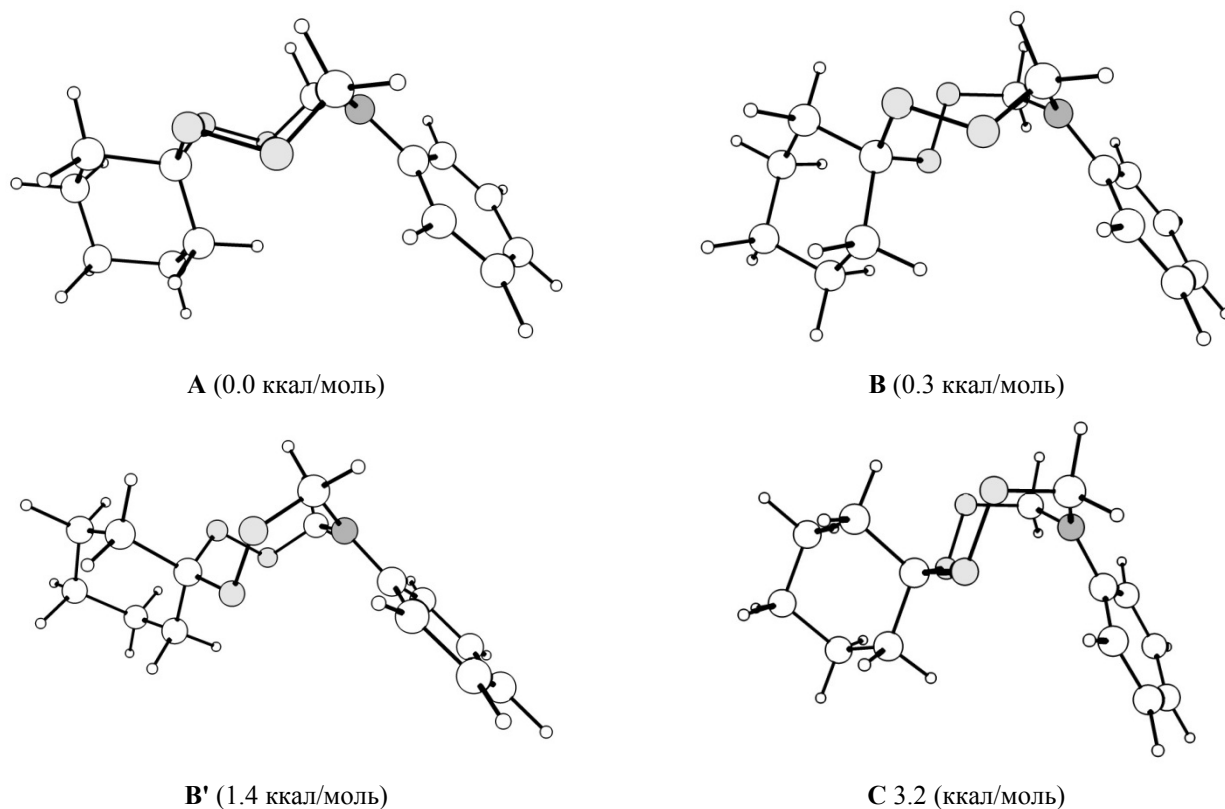


Рис. 3. Устойчивые конформации цикла соединения **9c**.

которых наблюдается аналогичная спектральная картина, мы установили, что при комнатной температуре для восьмичленных аминпероксидов реализуется конформер *кресло-кресло* **A**, в то время как конформеры *ванна-кресло* **C** и *твист-ванна* **B** находятся в равновесной смеси. Следует отметить, что конформационно жесткие пероксидные фрагменты также обуславливают появление ряда синглетов в протонных спектрах линейных дипероксидов.

Масс-спектр положительных ионов химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД) нециклического дипероксида **7a** представлен пиками ионов $[C_7H_7ClN]^+$ и $[C_7H_7ClNO]^+$, образование которых обусловлено разрывом связей C–O, либо O–O.

Исследуемые циклические дипероксиды в условиях ХИАД образуют, главным образом, фрагментные положительно заряженные ионы, появление которых связано с одновременным разрывом связей C–O и O–O, C–O и C–N, C–O и C–O при протонировании молекулы в процессе ионизации.

В масс-спектрах ХИАД соединений **9c**, **9f**, **10f**, **14b**, **15b**, **15e**, **16b** и **16e** наблюдаются пики трех

типов характеристических фрагментных ионов $[C_7H_6HlgN + H]^+$, $[C_7H_6HlgNO + H]^+$ и $[C_8H_8HlgNO_3 + H]^+$, общих для данных соединений, а также пики ассоциатов данных ионов с одной или двумя молекулами растворителя (ацетонитрил).

Кроме этого, в масс-спектрах соединений **9f**, **10f**, **14b**, **15e**, **16b** и **16e** присутствуют пики специфических ионов, характерных для данных соединений. Пики ионов $[C_8H_8FNO + H]^+$, m/z 154, представлены в масс-спектрах соединений **10f** и **16e**, что, вероятно, обусловлено присутствием 7-членного цикла и атома фтора в структуре молекулы (в масс-спектрах соединений **9f** и **15e** с 6-членным циклом, а также хлорзамещенного соединения **16b** пики соответствующих ионов отсутствуют). В масс-спектре соединения **16b** присутствует пик другого, специфического для данного соединения, иона $[C_8H_8ClN + H]^+$, m/z 154. В масс-спектрах соединений **9f**, **14b** и **15e** регистрируются пики молекулярных ионов $[M + H]^+$, m/z 284, 286 и 284 соответственно, что связано с присутствием 6-членного цикла в структуре молекулы (**9f**, **15e**), так как в масс-спектрах соединений **10f** и **16e** с 7-членным циклом данные пики отсутствуют. На стабильность молекулярного

иона, вероятно, также влияет присутствие атома фтора, так как в масс-спектрах соединений **9c** и **15b**, содержащих в структуре атом хлора, молекулярные ионы не фиксируются. Вероятно, образование и устойчивость иона $[M + H]^+$ в условиях ХИАД соединения **14b** обусловлены стабилизирующим влиянием 5-членного цикла в структуре молекулы.

Биологическая активность. Впервые полученные циклические и ациклические аминокпероксиды **10f**, **13b**, **12b** и **12e** оценивали на их противоопухолевую активность *in vitro* (цитотоксичность) по отношению к 60 линиям клеток девяти различных типов рака человека (легкие, толстой кишки, центральной нервной системы, яичника, почек, предстательной железы, опухолей молочных желез, лейкемии и меланомы) согласно протоколам, доступным в Национальном институте рака (NCI, Bethesda, США) [19–24] в концентрации 10^{-5} моль/л. Каждую клеточную линию инокулировали и предварительно инкубировали на микротитровальной планшете, после чего добавляли тестируемое соединение и культуру инкубировали 48 ч. Результаты представлены как процент роста обработанных клеток по сравнению с необработанными контрольными клетками. Согласно критериям NCI (снижение роста любых линий раковых клеток до ~32% или менее), соединение **10f** оказалось неактивным. Соединения **13b**, **12b** и **12e**, ингибирующие рост клеток или убивающие клетки некоторых клеточных линий, идентифицированы как «активные». Ациклический диаминодипероксид **13b** активен в отношении клетки лейкемии SR (5.27%), клеток меланомы LOX IMVI (–85.23%), рака яичников IGROV1 (7.21%), рака почек UO-31 (–47.31%). Соединение **12b** активно в отношении клеток лейкемии K-562 (–40.99%) и SR (–41.42%), рака молочной железы A549/ATCC (3.10%), HOP-92 (–46.34%), NCI-H522 (14.69%), клеток меланомы LOX IMVI (–86.08%), рака яичников IGROV1 (–33.19%), рака почки 786-0 (10.78%) и UO-31 (–73.73%). Аминопероксид **12e** подавляет рост клеток лейкемии SR (31.48%), меланомы LOX IMVI (–68.86%), рака почек UO-31 (–58.17%). По-видимому, соединения **13b**, **12b** и **12e** могут быть перспективными в качестве потенциальных противоопухолевых веществ для более подробных исследований *in vitro*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на

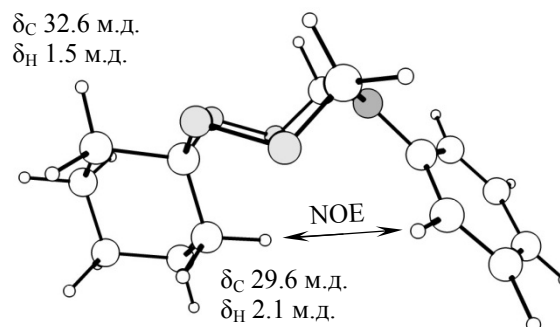


Рис. 4. Отнесение сигналов ЯМР конформера А по данным NOESY эксперимента.

спектрометре Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 и $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт ТМС. Двумерные гомоядерные (COSY) и гетероядерные (HSQC, HMBC) эксперименты проводили по стандартным методикам фирмы Bruker при тех же рабочих частотах. Масс-спектры химической ионизации атмосферы (APCI) соединений были получены на масс-спектрометре ВЭЖХ LCMS-2010EV (Shimadzu) в режиме положительных ионов на потенциале ионизирующего электрода 4.5 кВ. Температура интерфейса APCI 250°C , температура нагревателя и линии десольватации 200 и 230°C . Расход газа распылителя (азота) $1.5 \text{ л}\cdot\text{мин}^{-1}$. Напряжение высокочастотных линз (Q-массив) 5 В, скорость подвижной фазы (ацетонитрил–вода, 83:17) $0.1 \text{ мл}\cdot\text{мин}^{-1}$.

Элементный анализ проводили на анализаторе фирмы Carlo Erba 1106. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-В), элюент – C_6H_{12} –EtOAc, 10:1, проявление парами I_2 . Для колоночной хроматографии использовали силикагель КСК (100–200 мкм).

Сбор дифракционных данных проводили на дифрактометре Xcalibur Gemini Eos, оборудованном EOS CCD пространственным детектором и монохроматизированным источником MoK_α -излучения (графитовый монохроматор, MoK_α -

Таблица 3. Расчётные и экспериментальные химические сдвиги ^{13}C конформеров А, В и С соединения **9f**.

Конформер	$\text{CH}_{2\text{выч.}}$	$\text{CH}_{2\text{эсп.}}$	$\text{C}_{\text{выч.}}$	$\text{C}_{\text{эсп.}}$
А	97.1	87.6	124.6	111.4
В	92.5	84.3	120.6	108.8
С	93.5	85.1	122.3	108.8

излучение, λ 0.71073 Å, ω -сканирование, $2\theta_{\max}$ 62°). Сбор и обработка результатов выполнены с помощью программы CrysAlis^{Pro} Oxford Diffraction Ltd. [25]. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода локализованы в разностном синтезе Фурье и уточнены изотропно. Расчеты выполнены по программе SHELX [26].

Все расчеты проводили с использованием программы Gaussian 09 [27]. Оптимизация геометрических параметров, анализ колебательных частот и расчет энтропии и термодинамических поправок к полной энергии проводили методом V3LYP6-31G(d,p) [28–30]. Термодинамические параметры определены при 298 К. ЯМР сдвиги рассчитывали с использованием метода GIAO [31], который реализован в программе Gaussian 09. Обработку квантовохимических данных проводили с помощью программ ChemCraft [32].

Противораковая активность in vitro. Метод тестирования противоопухолевой активности in vitro соединений в Национальном институте рака США описан в работах [19–24] и на сайте www.dtp.nci.nih.gov.

Гетероциклизация 1,1-бис(гидроперокси)-циклоалканов с формальдегидом и первичными аминами в присутствии катализатора Sm(NO₃)₃·6H₂O (общая методика). В сосуд Шленка, установленный на магнитной мешалке, загружали при ~20°C тетрагидрофуран (5 мл), водный (37%-ный) раствор формальдегида (1.46 мл, 20 ммоль) и соответствующий 1,1-бис(гидроперокси)алкан, добавляли Sm(NO₃)₃·6H₂O [0.022 г, 5 мол. % по отношению к 1,1-бис(гидроперокси)-циклоалкану)] и перемешивали 15 мин, затем добавляли 1 ммоль ариламина. Реакционную смесь перемешивали 6 ч при ~20°C и выпаривали тетрагидрофуран. Добавляли Et₂O (10 мл), смесь промывали водой (4 × 5 мл). Эфирный слой сушили MgSO₄ и концентрировали с целью выделения аминпероксидов, стабильных при хранении при комнатной температуре. Ход реакций контролировали с помощью ТСХ, элюент – C₆H₁₂–EtOAc, 5: 1, проявляли парами I₂.

N,N'-[Циклопентан-1,1-диил(бисперокси-метандиил)]ди(2-хлоранилин) (5a). Выход 0.31 г (75%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.36–1.46 м (4H, H₂C), 1.60–1.72 м (4H, H₂C),

5.24–5.20 м (4H, OH₂CN), 6.74–6.77 м (2H, HC), 6.97–6.99 м (2H, HC), 7.14–7.16 м (2H, HC), 7.28–7.30 м (2H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.7, 30.1, 85.6, 109.4, 115.2, 117.4, 121.6, 130.1, 135.4, 147.7. Найдено, %: C 55.10; H 5.34; Cl 16.97; N 6.76. C₁₉H₂₂Cl₂N₂O₄. Вычислено, %: C 55.22; H 5.37; Cl 17.15; N 6.78.

N,N'-[Циклопентан-1,1-диил(бисперокси-метандиил)]ди(2-фторанилин) (5d). Выход 0.26 г (70%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.57–1.75 м (4H, H₂C), 1.84–1.99 м (4H, H₂C), 5.08 д (4H, OH₂CN, *J* 10 Гц), 5.19 д (4H, OH₂CN, *J* 10 Гц), 6.70–6.96 м (6H, HC), 7.02–7.08 м (4H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 24.5, 33.1, 79.9, 110.1, 113.9, 115.1 д (*J* 15 Гц), 119.0 д (*J* 7 Гц), 124.5, 134.3, 151.6 д (*J* 190 Гц). Найдено, %: C 59.96; H 5.81; F 9.90; N 7.33. C₁₉H₂₂F₂N₂O₄. Вычислено, %: C 59.99; H 5.83; F 9.99; N 7.36.

N,N'-[Циклогексан-1,1-диил(бисперокси-метандиил)]ди(2-хлоранилин) (6a). Выход 0.28 г (67%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.32–1.40 м (6H, H₂C), 1.68–1.76 м (4H, H₂C), 5.24–5.29 м (4H, OH₂CN), 6.58–6.62 м (2H, HC), 6.68–6.71 м (2H, HC), 7.04–7.15 м (2H, HC), 7.26–7.28 м (2H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.5, 25.3, 30.5, 78.4, 109.4, 113.4, 118.9, 119.0, 128.2, 129.5, 142.6. Найдено, %: C 56.20; H 5.63; Cl 16.50; N 6.54. C₂₀H₂₄Cl₂N₂O₄. Вычислено, %: C 56.22; H 5.66; Cl 16.59; N 6.56.

N,N'-[Циклогексан-1,1-диил(бисперокси-метандиил)]ди(2-фторанилин) (6d). Выход 0.29 г (74%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.32–1.46 м (6H, H₂C), 1.67–1.73 м (4H, H₂C), 5.18–5.24 м (4H, H₂C), 6.64–6.68 м (2H, HC), 6.72–6.79 м (4H, HC), 6.94–6.98 м (4H, HC), 7.02–7.06 м (4H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.4, 25.3, 30.5, 78.4, 109.2, 115.1 д (*J* 15 Гц), 118.1 д (*J* 6 Гц), 124.9, 136.3 д (*J* 88 Гц), 151.3 д (*J* 189 Гц). Найдено, %: C 60.88; H 6.11; F 9.57; N 7.07. C₂₀H₂₄F₂N₂O₄. Вычислено, %: C 60.90; H 6.13; F 9.63; N 7.10.

N,N'-[Циклогептан-1,1-диил(бисперокси-метандиил)]ди(2-хлоранилин) (7a). Выход 0.3 г (72%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.41–1.61 м (8H, H₂C), 1.89–1.95 м (4H, H₂C), 5.19–5.22 м (4H, NCH₂O), 6.71–6.80 м (4H, HC), 7.08–7.11 м (2H, HC), 7.30–7.33 м (4H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.7, 30.1, 33.2, 78.1, 113.5, 113.6, 114.2, 118.8, 119.0, 128.2, 129.6, 142.6. Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 197 (36%) [C₇H₆ClNO + H + CH₃CN]⁺, 181 (54%)

$[C_7H_6ClN + H + CH_3CN]^+$, 156 (8%) $[C_7H_6ClNO + H]^+$, 140 (100%) $[C_7H_6ClN + H]^+$. Найдено, %: С 57.12; Н 5.91; Cl 15.97; N 6.32. $C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_4$. Вычислено, %: С 57.15; Н 5.94; Cl 16.06; N 6.35.

***N,N'*-[Циклогептан-1,1-диил(бисперокси-метандиил)ди(2-фторанилин)] (7d)**. Выход 0.27 г (68%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.43–1.69 м (8H, H_2C), 1.88–1.99 м (4H, H_2C), 5.20–5.22 м (4H, H_2C), 6.70–6.79 м (2H, HC), 6.96–6.99 м (2H, HC), 7.04–7.13 м (4H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 22.7, 30.5, 33.5, 78.6, 109.0, 113.94, 114.74 д (*J* 15 Гц), 116.97, 118.46 д (*J* 6 Гц), 124.51, 134.10, 151.68 д (*J* 190 Гц). Найдено, %: С 61.73; Н 6.40; F 9.25; N 6.83. $C_{21}H_{26}F_2N_2O_4$. Вычислено, %: С 61.75; Н 6.42; F 9.30; N 6.86.

9-(4-Хлорфенил)-6,7,11,12-тетраокса-9-азаспиро[4.7]додекан (8с). Выход 0.21 г (75%), светло-желтый порошок, т.пл. 61–62°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.11–2.14 м (2H, H_2C , конформер А), 1.56–1.69 м (4H, H_2C), 1.81–1.91 м (4H, H_2C), 5.35 и 5.74 д (4H, OH_2CN , конформер А, *J* 12 Гц), 5.35–5.38 м (4H, OH_2CN , конформеры В+С), 6.52–6.74 м (2H, HC), 7.04–7.12 м (2H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 24.6, 32.9, 86.0 (конформер А), 87.0 (конформеры В+С), 115.0, 115.9, 116.8, 129.1, 144.7. Масс-спектр (APCI), *m/z* ($I_{отн}$, %): 284 (4%) $[M + H]^+$, 227 (84%) $[C_8H_8FNO_3 + H + CH_3CN]^+$, 186 (24%) $[C_8H_8FNO_3 + H]^+$, 181 (100%) $[C_7H_6FNO + H + CH_3CN]^+$, 165 (51%) $[C_7H_6FN + H + CH_3CN]^+$, 140 (15%) $[C_7H_6FNO + H]^+$, 124 (26%) $[C_7H_6FN + H]^+$. Найдено, %: С 54.63; Н 5.62; Cl 12.37; N 4.87. $C_{13}H_{16}ClNO_4$. Вычислено, %: С 54.65; Н 5.64; Cl 12.41; N 4.90.

9-(4-Фторфенил)-6,7,11,12-тетраокса-9-азаспиро[4.7]додекан (8f). Выход 0.21 г (79%), бесцветные кристаллы, т. пл. 47–49°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.11–2.14 м (2H, H_2C , конформер А), 1.56–1.69 м (4H, H_2C), 1.81–1.91 м (4H, H_2C), 5.35 и 5.74 д (4H, OH_2CN , конформер А, *J* 12 Гц), 5.35–5.38 м (4H, OH_2CN , конформеры В+С), 6.52–6.74 м (2H, HC), 7.04–7.12 м (2H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 24.3, 32.7, 86.4 (конформер А), 87.5 (конформеры В + С), 115.7 д (*J* 18 Гц), 119.12 д (*J* 6 Гц), 119.7, 143.9 д (*J* 8 Гц), 157.58 д (*J* 189 Гц). Найдено, %: С 57.97; Н 5.96; F 7.05; N 5.17. $C_{13}H_{16}FNO_4$. Вычислено, %: С 57.99; Н 5.99; F 7.06; N 5.20.

10-(4-Хлорфенил)-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан (9с). Выход 0.23 г (79%),

белый порошок, т.пл. 93–94°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.41–1.45 м (4H, H_2C), 1.50–1.61 м (4H, H_2C), 1.65–1.81 м (4H, H_2C), 2.03 уш.с (4H, H_2C , конформер А), 5.30 и 5.62, д (4H, OH_2CN , конформер А, *J* 12 Гц), 5.39 д (4H, OH_2CN , конформеры В+С, *J* 12 Гц), 7.01–7.04 м (2H, HC), 7.25–7.28 м (4H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 22.6, 25.2, 30.1, 85.9, 109.3, 118.6, 129.1, 145.5 (конформер А), 22.7, 25.1, 29.5, 88.7, 113.0, 119.9, 129.3, 145.5 (конформеры В+С). Масс-спектр (APCI), *m/z* ($I_{отн}$, %): 243 (100%) $[C_8H_8ClNO_3 + H + CH_3CN]^+$, 238 (13%) $[C_7H_6ClNO + H + 2CH_3CN]^+$, 202 (9%) $[C_8H_8ClNO_3 + H]^+$, 197 (47%) $[C_7H_6ClNO + H + CH_3CN]^+$, 181 (27%) $[C_7H_6ClN + H + CH_3CN]^+$, 156 (11%) $[C_7H_6ClNO + H]^+$, 140 (28%) $[C_7H_6ClN + H]^+$. Найдено, %: С 56.07; Н 6.03; Cl 11.80; N 4.63. $C_{14}H_{18}ClNO_4$. Вычислено, %: С 56.10; Н 6.05; Cl 11.83; N 4.67.

10-(4-Фторфенил)-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан (9f). Выход 0.23 г (82%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 50–50°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.35–1.41 м (2H, H_2C), 1.43–1.46 м (4H, H_2C), 1.65–1.66 м (4H, H_2C), 1.90 уш.с (4H, H_2C , конформер А), 5.36 и 5.76 д (4H, OH_2CN , конформер А, *J* 12 Гц), 5.36–5.37 м (4H, OH_2CN , конформеры В+С), 7.07–7.14 м (4H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.7, 25.1, 30.1, 86.1, 108.7, 115.8 д (*J* 17 Гц), 118.7 д (*J* 7 Гц), 143.6, 157.46 д (*J* 188 Гц, конформер А), 22.8, 24.9, 29.5, 88.6, 111.0, 116.2 д (*J* 18 Гц), 119.8 д (*J* 7 Гц), 143.6, 157.5 д (*J* 188 Гц, конформеры В+С). Найдено, %: С 59.33; Н 6.35; F 6.67; N 4.91. $C_{14}H_{18}FNO_4$. Вычислено, %: С 59.36; Н 6.40; F 6.71; N 4.94.

11-(4-Хлорфенил)-8,9,13,14-тетраокса-11-азаспиро[6.7]тетрадекан (10с). Выход 0.27 г (87%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.40–1.59 м (8H, H_2C), 1.85–1.93 м (4H, H_2C), 2.06 уш.с (4H, H_2C , конформер А), 5.24 и 5.36 д (4H, OH_2CN , конформер А, *J* 12 Гц), 5.25–5.30 м (4H, OH_2CN , конформеры В+С), 6.99–7.02 м (2H, HC), 7.15–7.17 м (2H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.7, 30.0, 33.9, 85.9, 114.5, 115.7, 118.6, 128.9, 145.5 (конформер А), 22.8, 30.2, 34.2, 87.4, 114.9, 116.3, 119.0, 129.2, 144.9 (конформеры В+С). Найдено, %: С 57.40; Н 6.39; Cl 11.27; N 4.43. $C_{15}H_{20}ClNO_4$. Вычислено, %: С 57.42; Н 6.42; Cl 11.30; N 4.46.

11-(4-Фторфенил)-8,9,13,14-тетраокса-11-азаспиро[6.7]тетрадекан (10f). Выход 0.25 г (85%),

светло-желтые кристаллы, т.пл. 79–81°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.36–1.58 м (8H, H_2C), 1.94–1.99 м (2H, H_2C), 2.00–2.01 м (4H, H_2C , конформер А), 5.36 и 5.60 д (4H, OH_2CN , конформер А, J 12 Гц), 5.36–5.37 м (4H, OH_2CN , конформеры А+В+С), 7.09–7.12 м (4H, НС). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.6, 29.8, 32.4, 85.9, 113.9, 115.7 д (J 17 Гц), 118.5 д (J 7 Гц), 143.7, 157.4 д (J 188 Гц, конформер А), 22.0, 29.6, 31.1, 85.9, 113.9, 116.2 д (J 17 Гц), 120.3 д (J 7 Гц), 143.7, 157.4 д (J 188 Гц, конформеры В+С). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 227 (71%) [$\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}_3 + \text{H} + \text{CH}_3\text{CN}$] $^+$, 222 (19%) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{FNO} + \text{H} + 2\text{CH}_3\text{CN}$] $^+$, 186 (18%) [$\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}_3 + \text{H}$] $^+$, 181 (100%) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{FNO} + \text{H} + \text{CH}_3\text{CN}$] $^+$, 165 (67%) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{FN} + \text{H} + \text{CH}_3\text{CN}$] $^+$, 154 (15%) [$\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO} + \text{H}$] $^+$, 140 (10%) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{FNO} + \text{H}$] $^+$, 124 (39%) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{FN} + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 60.57; Н 6.76; F 6.36; N 4.69. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{FNO}_4$. Вычислено, %: С 60.60; Н 6.78; F 6.39; N 4.71.

***N,N'*-[Циклопентан-1,1-диил(бисперокси-метандиил)]ди(3-хлоранилин) (11b)**. Выход 0.18 г (44%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.45–1.48 м (4H, H_2C), 1.56–1.63 м (4H, H_2C), 5.11–5.12 м (4H, NCH_2O), 6.95–6.99 м (2H, СН, J 10 Гц), 7.05–7.07 м (2H, НС), 7.26–7.29 м (4H, НС). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 24.3, 32.9, 75.6, 115.4, 116.6, 119.9, 120.8, 130.9, 134.0, 148.4. Найдено, %: С 55.20; Н 5.34; Cl 17.12; N 6.75. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 55.22; Н 5.37; Cl 17.15; N 6.78.

***N,N'*-[Циклопентан-1,1-диил(бисперокси-метандиил)]ди(3-фторанилин) (11e)**. Выход 0.19 г (50%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.45–1.48 м (4H, H_2C), 1.56–1.64 м (4H, H_2C), 5.13–5.14 м (4H, NCH_2O), 6.71–74 м (2H, НС), 6.91–6.94 м (4H, НС), 7.26–7.30 м (2H, НС). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 24.3, 33.9, 78.5, 103.1 д (J 25 Гц), 107.2 д (J 21 Гц), 112.7, 119.2, 130.1 д (J 17 Гц), 148.1, 162.7 д (J 191 Гц). Найдено, %: С 59.96; Н 5.80; F 9.97; N 7.34. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 59.99; Н 5.83; F 9.99; N 7.36.

***N,N'*-[Циклогексан-1,1-диил(бисперокси-метандиил)]ди(3-хлоранилин) (12b)**. Выход 0.22 г (55%), бесцветные кристаллы, т.пл. 98–99°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.33–1.41 м (6H, H_2C), 1.66–1.68 м (4H, H_2C), 5.11–5.13 м (4H, NCH_2O), 6.64–6.73 м (4H, НС), 6.84–6.85 м (2H, НС), 7.07–7.12 м (2H, НС). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.4, 25.3, 30.5, 78.4, 109.2,

112.3, 112.8, 117.5, 130.8, 134.0, 148.5. Найдено, %: С 56.20; Н 5.63; Cl 16.57; N 6.53%. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 56.22; Н 5.66; Cl 16.59; N 6.56.

***N,N'*-[Циклогексан-1,1-диил(бисперокси-метандиил)]ди(3-фторанилин) (12e)**. Выход 0.17 г (45%), бесцветные кристаллы, т.пл. 118–119°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.33–1.40 м (4H, H_2C), 1.66–1.67 м (6H, H_2C), 5.10–5.12 м (4H, NCH_2O), 6.42–6.58 м (6H, НС), 7.09–7.23 м (4H, НС). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.4, 25.3, 30.6, 78.5, 100.1, 104.2 д (J 17 Гц), 109.2, 109.8, 130.7 д (J 8 Гц), 149.1, 163.6 д (J 191 Гц). Найдено, %: С 60.87; Н 6.11; F 9.60; N 7.07. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 60.90; Н 6.13; F 9.63; N 7.10.

***N,N'*-[Циклогептан-1,1-диил(бисперокси-метандиил)]ди(3-хлоранилин) (13b)**. Выход 0.18 г (43%), бесцветные кристаллы, т.пл. 83–84°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.39–1.42 м (8H, H_2C), 1.76–1.78 м (4H, H_2C), 5.11–5.12 м (4H, NCH_2O), 6.65–6.67 м (2H, НС), 6.83–6.84 м (2H, НС), 7.09–7.12 м (2H, НС), 7.20–7.23 м (2H, НС). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.6, 30.3, 33.3, 78.3, 112.3, 112.9, 114.5, 117.5, 130.8, 134.0, 148.6. Найдено, %: С 57.13; Н 5.91; Cl 16.03; N 6.32. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 57.15; Н 5.94; Cl 16.06; N 6.35.

***N,N'*-[Циклогептан-1,1-диил(бисперокси-метандиил)]ди(3-фторанилин) (13e)**. Выход 0.18 г (47%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.39–1.47 м (4H, H_2C), 1.59–1.63 м (4H, H_2C), 1.75–1.76 м (4H, H_2C), 5.09–5.12 м (4H, NCH_2O), 6.40–6.44 м (2H, НС), 6.54–6.58 м (2H, НС), 7.08–7.13 м (2H, НС), 7.20–7.22 м (2H, НС). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.6, 30.2, 33.2, 78.4, 100.1, 104.1 д (J 17 Гц), 109.7, 114.4 д (J 20 Гц), 130.7 д (J 9 Гц), 149.7 д (J 8 Гц), 163.7 д (J 190 Гц). Найдено, %: С 61.73; Н 6.39; F 9.27; N 6.83. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 61.75; Н 6.42; F 9.30; N 6.86.

9-(3-Хлорфенил)-6,7,11,12-тетраокса-9-азаспиро[4.7]додекан (14b). Выход 0.15 г (56%), бесцветные кристаллы, т.пл. 70–71°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.45–1.48 м (4H, H_2C), 1.56–1.63 м (4H, H_2C), 1.98–2.01 м (4H, H_2C , конформер А), 5.44 и 5.81 д (4H, OH_2CN , конформер А, J 12 Гц), 5.43–5.46 д (4H, OH_2CN , конформеры В+С), 6.95–6.99 м (1H, НС), 7.05–7.07 м (1H, НС), 7.15–7.16 м (1H, НС), 7.26–7.29 м (1H, НС). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 24.3, 33.0, 85.6 (конформер А), 87.6 (конформеры В+С), 115.4, 116.6, 119.9, 120.0,

130.9, 134.0, 148.4. Масс-спектр (APCI), m/z (I , %): 286 (17%) [$M + H$]⁺, 243 (81%) [$C_8H_8ClNO_3 + H + CH_3CN$]⁺, 238 (14%) [$C_7H_6ClNO + H + 2CH_3CN$]⁺, 202 (37%) [$C_8H_8ClNO_3 + H$]⁺, 197 (100%) [$C_7H_6ClNO + H + CH_3CN$]⁺, 190 (22%) [$C_7H_6ClNO + Cl$]⁻, 181 (93%) [$C_7H_6ClN + H + CH_3CN$]⁺, 156 (19%) [$C_7H_6ClNO + H$]⁺, 154 (100%) [$C_7H_6ClNO - H$]⁻, 140 (53%) [$C_7H_6ClN + H$]⁺. Найдено, %: С 54.63; Н 5.62; Cl 12.39; N 4.87. $C_{13}H_{16}ClNO_4$. Вычислено, %: С 54.65; Н 5.64; Cl 12.41; N 4.90.

9-(3-Фторфенил)-6,7,11,12-тетраокса-9-азаспиро[4.7]додекан (14e). Выход 0.13 г (50%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.45–1.48 м (4H, H₂C), 1.56–1.64 м (4H, H₂C), 1.98–2.01 м (4H, H₂C, конформер А), 5.44 и 5.81 д (4H, OH₂CN, конформер А, *J* 12 Гц), 5.43–5.46 м (4H, OH₂CN, конформеры В+С), 6.71–6.74 м (1H, HC), 6.91–6.94 м (2H, HC), 7.26–7.30 м (1H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 24.3, 33.0, 85.6 (конформер А), 87.6 (конформеры В+С), 103.9 д (*J* 20 Гц), 107.4 д (*J* 20 Гц), 112.6, 119.9, 130.8 д (*J* 8 Гц), 148.9 д (*J* 8 Гц), 163.3 д (*J* 191 Гц). Найдено, %: С 57.97; Н 5.96; F 7.03; N 5.17. $C_{13}H_{16}FNO_4$. Вычислено, %: С 57.99; Н 5.99; F 7.06; N 5.20.

10-(3-Хлорфенил)-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан (15b). Выход 0.13 г (45%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.35–1.42 м (6H, H₂C), 1.55–1.64 м (4H, H₂C), 1.84–1.85 м (4H, H₂C, конформер А), 5.35 и 5.84 д (4H, OH₂CN, конформер А, *J* 12 Гц), 5.39–5.44 м (4H, OH₂CN, конформеры В+С), 6.94–6.99 м (1H, HC), 7.01–7.06 м (1H, HC), 7.14–7.15 м (1H, HC), 7.26–7.30 м (1H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 22.7, 25.1, 30.0, 85.4, 108.9, 115.2, 116.3, 120.7, 130.9, 134.0, 148.3 (конформер А); 22.8, 24.9, 29.4, 87.7, 111.0, 115.9, 117.1, 121.5, 131.3, 134.0, 148.3 (конформеры В+С). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{отн}$, %): 243 (45%) [$C_8H_8ClNO_3 + H + CH_3CN$]⁺, 238 (12%) [$C_7H_6ClNO + H + 2CH_3CN$]⁺, 202 (14%) [$C_8H_8ClNO_3 + H$]⁺, 197 (100%) [$C_7H_6ClNO + H + CH_3CN$]⁺, 181 (67%) [$C_7H_6ClN + H + CH_3CN$]⁺, 156 (18%) [$C_7H_6ClNO + H$]⁺, 140 (47%) [$C_7H_6ClN + H$]⁺. Найдено, %: С 56.07; Н 6.02; Cl 11.80; N 4.62. $C_{14}H_{18}ClNO_4$. Вычислено, %: С 56.10; Н 6.05; Cl 11.83; N 4.67.

10-(3-Фторфенил)-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан (15e). Выход 0.15 г (55%), светло-желтый порошок, т.пл. 48–49°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.35–1.44 м (6H, H₂C), 1.55–1.66 м (4H, H₂C), 1.84–1.85 м (4H, H₂C, кон-

формер А), 5.36 и 5.83 д (4H, OH₂CN, конформер А, *J* 12 Гц), 5.39–5.44 м (4H, OH₂CN, конформеры В+С), 6.70–6.77 м (1H, HC), 6.88–6.94 м (2H, HC), 7.26–7.32 м (1H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 21.7, 25.1, 30.1, 85.3, 103.6 д (*J* 21 Гц), 107.3 д (*J* 17 Гц), 108.8, 112.4, 130.8 д (*J* 8 Гц), 148.9, 163.3 д (*J* 197 Гц, конформер А); 22.7, 24.9, 29.4, 87.6, 103.6 д (*J* 21 Гц), 107.3 д (*J* 17 Гц), 108.8, 113.2, 130.8 д (*J* 8 Гц), 148.9, 163.3 д (*J* 197 Гц, конформеры В+С). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{отн}$, %): 284 (7%) [$M + H$]⁺, 227 (56%) [$C_8H_8FNO_3 + H + CH_3CN$]⁺, 186 (40%) [$C_8H_8FNO_3 + H$]⁺, 181 (100%) [$C_7H_6FNO + H + CH_3CN$]⁺, 165 (71%) [$C_7H_6FN + H + CH_3CN$]⁺, 140 (32%) [$C_7H_6FNO + H$]⁺, 124 (50%) [$C_7H_6FN + H$]⁺. Найдено, %: С 59.34; Н 6.38; F 6.68; N 4.91. $C_{14}H_{18}FNO_4$. Вычислено, %: С 59.36; Н 6.40; F 6.71; N 4.94.

11-(3-Хлорфенил)-8,9,13,14-тетраокса-11-азаспиро[6.7]тетрадекан (16b). Выход 0.17 г (57%), светло-желтый порошок, т.пл. 60–61°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.35–1.48 м (8H, H₂C), 1.55–1.56 м (4H, H₂C), 1.92–2.00 м (4H, H₂C, конформер А), 5.34 и 5.79 д (4H, OH₂CN, конформер А, *J* 12 Гц), 5.37–5.41 м (4H, OH₂CN, конформеры В+С), 6.94–6.96 м (1H, HC), 7.03–7.05 м (1H, HC), 7.13–7.14 м (1H, HC), 7.25–7.29 м (1H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 22.7, 29.8, 32.4, 85.1, 115.2, 116.4, 120.7, 130.9, 134.0, 136.3, 148.04. Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{отн}$, %): 243 (61%) [$C_8H_8ClNO_3 + H + CH_3CN$]⁺, 238 (17%) [$C_7H_6ClNO + H + 2CH_3CN$]⁺, 202 (23%) [$C_8H_8ClNO_3 + H$]⁺, 197 (100%) [$C_7H_6ClNO + H + CH_3CN$]⁺, 181 (66%) [$C_7H_6ClN + H + CH_3CN$]⁺, 156 (12%) [$C_7H_6ClNO + H$]⁺, 154 (23%) [$C_8H_8ClN + H$]⁺, 140 (39%) [$C_7H_6ClN + H$]⁺. Найдено, %: С 57.39; Н 6.39; Cl 11.27; N 4.44. $C_{15}H_{20}ClNO_4$. Вычислено, %: С 57.42; Н 6.42; Cl 11.30; N 4.46.

11-(3-Фторфенил)-8,9,13,14-тетраокса-11-азадиспиро[6.7]тетрадекан (16e). Выход 0.15 г (53%), белый порошок, т.пл. 66–68°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.35–1.48 м (8H, H₂C), 1.54–1.56 м (4H, H₂C), 1.93–1.98 м (4H, H₂C, конформер А), 5.35 и 5.78 д (4H, OH₂CN, конформер А), 5.35–5.40 м (4H, OH₂CN, конформеры В+С), 6.68–6.72 м (1H, HC), 6.89–6.91 м (2H, HC), 7.25–7.29 м (1H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 22.6, 29.8, 32.4, 85.1 (конформер А), 87.56 (конформеры В+С), 103.7 д (*J* 20 Гц), 107.2 д (*J* 17 Гц), 112.5, 114.0, 130.8 д (*J* 8 Гц), 148.9 д (*J* 8 Гц), 163.3 д (*J* 191 Гц). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{отн}$, %): 227 (40%) [$C_8H_8FNO_3 + H + CH_3CN$]⁺, 222 (10%)

$[C_7H_6FNO + H + 2CH_3CN]^+$, 186 (29%) $[C_8H_8FNO_3 + H]^+$, 181 (100%) $[C_7H_6FNO + H + CH_3CN]^+$, 165 (84%) $[C_7H_6FN + H + CH_3CN]^+$, 140 (17%) $[C_7H_6FNO + H]^+$, 154 (22%) $[C_8H_8FNO + H]^+$, 124 (42%) $[C_7H_6FN + H]^+$. Найдено, %: С 60.57; Н 6.76; F 6.36; N 4.68. $C_{15}H_{20}FNO_4$. Вычислено, %: С 60.60; Н 6.78; F 6.39; N 4.71.

1,3,5-Триарил-1,3,5-триазинаны (17a, d), (18c, f), и (19b, e). Спектральные данные (ЯМР 1H , ЯМР ^{13}C) согласуются с описанными в литературе [18].

БЛАГОДАРНОСТИ

Структурные исследования соединений проводились с использованием уникального оборудования в центре коллективного пользования «Агидель». Масс-спектры АРСИ соединений регистрировали на оборудовании, установленном в Центре коллективного использования химии «Химия» Уфимского института химии УНЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДРЕЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект РФФИ № 16-29-10687 офм_м).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Amewu R.K., Chadwick J., Hussain A., Panda S., Rinki R., Jannah O., Ward S.A., Miguel C., Burrell-Saward H., Vivas L., O'Neill P.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7392. doi 10.1016/j.bmc.2013.09.047
- Tang Y., Dong Y., Karle J.M., DiTusa C.A., Vennerstrom J.L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6470. doi 10.1021/jo040171c
- Dong Y., Chollet J., Matile H., Charman S.A., Chiu F.C.K., Charman W.N., Scoreaux B., Urwyler H., Tomas J.S., Scheurer C., Snyder C., Dorn A., Wang X., Karle J.M., Tang Y., Wittlin S., Brun R., Vennerstrom J.L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4953. doi 10.1021/jm049040u
- Dong Y., Tang Y., Chollet J., Matile H., Wittlin S., Charman S.A., Charman W.N., Tomas J.S., Scheurer C., Snyder C., Scoreaux B., Bajpai S., Alexander S.A., Wang X., Padmanilayam M., Cheruku S.R., Brun R., Vennerstrom J.L. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6368. doi 10.1016/j.bmc.2006.05.041
- Tang Y., Dong Y., Wittlin S., Charman S.A., Chollet J., Chiu F.C.K., Charman W.N., Matile H., Urwyler H., Dorn A., Bajpai S., Wang X., Padmanilayam M., Karle J.M., Brun R., Vennerstrom J.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1260. doi 10.1016/j.bmcl.2006.12.007
- Zheng W., Wojtas L., Antilla J.C. *Angew Chem., Int Ed.* **2010**, *49*, 6589. doi 10.1002/anie.201002972
- Blumenthal H., Liebscher J. *Arkivoc.* **2009**, *xi*, 204. doi 10.3998/ark.5550190.0010.b18
- Kienle M., Argyrakis W., Baro A., Laschat S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1971. doi 10.1016/j.tetlet.2008.01.090
- Rebek J., McCready R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5602. doi 10.1021/ja00537a033
- Rebek J. *Heterocycles* **1981**, *15*, 517. doi 10.3987/S-1981-01-0517
- Schmidt U., Hausler J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1976**, *15*, 497. doi 10.1002/anie.197604971
- Casteel D.A. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 55. doi 10.1039/A705725C
- Chung L.W., Hayashi S., Lundberg M., Nakatsu T., Kato H., Morokuma K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12880. doi 10.1021/ja8052464
- Oliveira R., Guedes R.C., Meireles P., Albuquerque I.S., Goncalves L.M., Pires E., Bronze M.R., Gut J., Rosenthal P.J., Prudencio M., Moreira R., O'Neill P.M., Lopes F. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 4916. doi 10.1021/jm5004528
- Makhmudiyarova N.N., Khatmullina G.M., Rakhimov R.Sh., Meshcheryakova E.S., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 3277. doi 10.1016/j.tet.2016.04.055
- Tyumkina T.V., Makhmudiyarova N.N., Kiyamutdinova G.M., Meshcheryakova E.S., Bikmukhamev K.Sh., Abdullin M.F., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron.* **2018**, *74*, 1749. doi 10.1016/j.tet.2018.01.045
- Makhmudiyarova N.N., Khatmullina G.M., Rakhimov R.Sh., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Arkivoc.* **2016**, 427. doi 10.24820/ark.5550190.p009.565
- Giumanini A.G., Verardo G., Zangrando E., Lassiani L. *Z. Prakt. Chem. (Leipzig)* **1987**, *329*, 1087. doi 10.1002/prac.19873290619
- Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A., Hursey M.L., Czerwinski M.J., Fine D.L., Abbott B.J., Mayo J.G., Shoemaker R.H., Boyd M.R. *Cancer Res.* **1988**, *48*, 589.
- Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A. *Semin Oncol.* **1992**, *19*, 622.
- Boyd M.R., Paull K.D. *Drug. Dev. Res.* **1995**, *34*, 91. doi 10.1002/ddr.430340203
- Shoemaker R.H. *Nat. Rev.* **2006**, *6*, 813. doi 10.1038/nrc1951

23. Weinstein J.N., Myers T.G., O'Connor P.M., Friend S.H., Fornace A.J.Jr., Kohn K.W., Fojo T., Bates S.E., Rubinstein L.V., Anderson N.L., Buolamwini J.K., van Osdol W.W., Monks A.P., Scudiero D.A., Sausville E.A., Zaharevitz D.W., Bunow B., Viswanadhan V.N., Johnson G.S., Wittes R.E., Paull K.D. *Science*. **1997**, 5298, 343. doi 10.1126/science.275.5298.343
24. Monks A., Scudiero D., Skehan P., Shoemaker R., Paull K., Vistica D., Hose C., Langley J., Cronise P., Vaigro-Wolff A., Gray-Goodrich M., Campbell H., Mayo J., Boyd M.J. *Nat. Cancer. Inst.* **1991**, 83, 757. doi 10.1093/jnci/83.11.757
25. Technologies. A. *CrysAlis PRO*. **2012**, Yarnton, Oxfordshire, England.
26. Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* **2008**, A64, 112. doi 10.1107/S0108767307043930
27. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peralta Jr.J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. *Gaussian 09, Revision D.01*. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.
28. Becke A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648. doi 10.1063/1.464913
29. Lee C., Yang W., Parr R.G. *Phys. Rev. B*. **1988**, 37, 785. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
30. Stephens P.J., Devlin F.J., Chabalowski C.F., Frisch M.J. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623. doi 10.1021/j100096a001
31. Wolf S.K., Ziegler T. *J. Chem. Phys.* **1998**, 109, 895. doi <https://doi.org/10.1063/1.476630>
32. Zhurko G.A., Zhurko D.A. *ChemCraft*. **2009**.

Synthesis and Biological Activity of Acyclic and Cyclic Azadiperioxides with the Presence of Sm-Containing Catalysts

N. N. Makhmudiyarova*, R. Sh. Rakhimov, T. V. Tyumkina, E. S. Meshcheryakova,
A. G. Ibragimov, and U. M. Dzhemilev

*Institute of Petrochemistry and Catalysis, RAS,
450075, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, prosp. Oktyabrya 141
e-mail: natali-mnn@mail.ru

Received January 26, 2018; revised February 10, 2019; accepted February 14, 2019

The synthesis of acyclic diaminodiperioxides and cyclic azadiperioxides has been carried out with the reaction of 1,1-bis(hydroperoxy)cycloalkanes with formaldehyde and primary arylamines in the presence of Sm-containing catalysts ($\text{SmCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{SmCl}_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$). Chemoselectivity of this three-component reaction depends on the position of a substituent (F, Cl) in the phenyl ring of the primary arylamines. Signals of the cyclic aminoperoxides were assigned considering the conformation dynamics of the tetraoxazocane cycle with two rigid peroxide bonds. The structure of acyclic diaminodiperioxides has been reliably determined by X-ray diffraction method. Anticancer activity of the synthesized acyclic diaminodiperioxides was discovered.

Keywords: acyclic diaminodiperioxides, cyclic azadiperioxides, arylamines, catalysis, heterocyclization, chemoselectivity, conformational analysis, X-ray diffraction, anticancer activity