

ГИДРАЗИНЫ В СИНТЕЗЕ *N*-АРИЛ(АЛКИЛ)-*N*-(ГЕКСАОКСАЗАДИСПИРОАЛКАНИЛ)АМИНОВ, ОБЛАДАЮЩИХ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

© 2020 г. Н. Н. Махмудиярова*, И. Р. Ишмухаметова, Л. У. Джемилева, В. А. Дьяконов, 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 25 декабря 2019 г.

После доработки 27 февраля 2020 г.

Принята к публикации 28 февраля 2020 г.

Разработан эффективный метод синтеза *N*-арил(алкил)-*N*-(гексаоксазациклоундеканов с производными гидразина (3-хлорфенилгидразин, фенилгидразин, 2,4-динитрофенилгидразин, *трет*-бутилгидразин) с участием Sm-содержащих катализаторов. Найдено, что амины с макроциклическими спиросочлененными азатрипероксидными заместителями проявляют высокую цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеточных линий Jurkat, K562, U937 и нормальных фибробластов.

Ключевые слова: катализ, рециклизация, замещенные гидразины, гептаоксадиспираолканы, *N*-арил(алкил)-*N*-(гексаоксазациклоундеканов)амины.

DOI: 10.31857/S0514749220050110

Циклические пероксиды представляют собой важный класс органических пероксидов [1–3]. Большое число природных соединений, содержащих пероксидную группу, проявляют фармакологическую активность [4–7], что стимулирует разработку новых методов синтеза органических пероксидов [8].

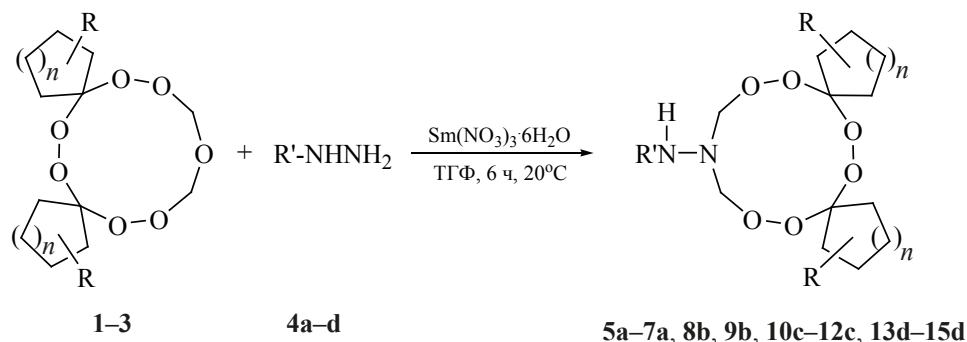
Недавно нами показана возможность синтеза азатрипероксидов каталитической реакцией гептаоксадиспираолканов с первичными аминами [9, 10]. Синтезированные пероксиды являются эффективными индукторами апоптоза в клетках линии Jurkat, K562, U937 и Нек296 [10]. В развитие проводимых исследований в области синтеза новых азотсодержащих пероксидов [11–13], а также с целью разработки способа получения ранее неописанных *N*-арил(алкил)-*N*-

(гексаоксазациклоундеканов)аминов, мы изучили реакцию гептаоксадиспираолканов с замещенными гидразинами в условиях катализа.

Проведенные эксперименты позволили установить, что при взаимодействии гептаоксадиспираолканов **1–3** с 1-замещенными гидразинами (3-хлорфенилгидразин, фенилгидразин, 2,4-динитрофенилгидразин, *трет*-бутилгидразин) **4a–e** с участием Sm(NO₃)₃·6H₂O в качестве катализатора образуются *N*-арил(алкил)-*N*-(1,2,4,5,9,10-гексаоксазациклоундеканов)амины **5–15** (схема 1). Выбор катализатора Sm(NO₃)₃·6H₂O обусловлен его высокой активностью и селективностью действия в осуществленном нами синтезе пероксидных соединений [9, 10].

Показано, что при взаимодействии 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксадиспирао[4.2.4⁸.7⁵]но-

Схема 1.



$R' = 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**a**), C_6H_5 (**b**), $2,4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**c**), $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ (**d**); $n = 1$, $R = \text{H}$ (**1**); $n = 2$, $R = 4\text{-Me}$ (**2**); $n = 3$, $R = \text{H}$ (**3**);
 $n = 1$, $R = \text{H}$ (**5a, 10c, 13d**); $n = 2$, $R = 4\text{-Me}$ (**6a, 8b, 11c, 14d**); $n = 3$, $R = \text{H}$ (**7a, 9b, 12c, 15d**).

надекана (**1**) с эквимольным количеством 3-хлорфенилгидразина (**4a**) (при температуре $\sim 20^\circ\text{C}$, растворитель ТГФ, 6 ч) с участием в качестве катализатора 5 мол % $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ образуется *N*-(3-хлорфенил)-*N*-(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадекан-16-ил)амин (**5a**) с выходом 82%. Можно предположить, что механизм каталитической реакции рециклизации 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксадиспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадекана (**1**) с 3-хлорфенилгидразином (**4a**) включает координацию атома кислорода реагента **1** с ионом центрального атома катализатора [14] со смещением электронной плотности и образованием карбокатиона. Последующее нуклеофильное присоединение NH_2 -группы гидразина **4a** к карбокатиону [15–17] приводит к формированию связи C-N с образованием целевого продукта **5a**.

Использование 5 мол % $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ при 20°C в течение 6 ч в реакции гептаоксадиспироалкана **1** с 2,4-динитрофенилгидразином (**4c**) и *tert*-бутилгидразином (**4d**) приводит к соответствующим *N*-замещенным (6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадекан-16-ил)аминам (**10**) с выходом 86 и 80%. С целью расширения границ приложения разработанного метода в реакцию с производными гидразинов **4a-d** были вовлечены 3,12-диметил-7,8,15,16,18,20,21-гептаоксадиспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан (**2**) и 8,9,17,18,20,22,23-гептаоксадиспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан (**3**). С участием катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ реакция проходит с образованием *N*-арил(*tert*-бутил)-*N*-(3,12-диметил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро-

[5.2.5⁹.7⁶]геникозан-18-ил)аминов **6a, 8b, 11c, 14d** и *N*-арил(*tert*-бутил)-*N*-(8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан-20-ил)аминов **7a, 9b, 12c, 15d** с выходами 75–82%.

Масс-спектр макрогетероциклов **5–15** содержит соответствующие пики молекулярных ионов. В спектрах ЯМР ^1H наблюдаются сигналы в областях 0.8–2.4, 3.9–5.5 и 6.0–7.7 м.д., соответствующих алкильному, N-CH_2 и арильному фрагменту, соответственно. Для соединений **5–15** сигналы протонов представляют собой наложенные друг на друга мультиплеты, а в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдается увеличенное количество сигналов, что связано с наличием многокомпонентного конформационного равновесия. Данный факт подробно описан и подтвержден нами ранее на примере азатрипероксидов [9, 10].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что производные гидразина с двумя нуклеофильными центрами вступают в реакцию с гептаоксадиспироалканами по NH_2 -группе без вовлечения в каталитические превращения менее нуклеофильного NH центра.

Согласно [10], азапероксиды проявляют высокую биологическую активность. В связи с этим впервые полученные амины с циклоазатрипероксидными заместителями исследовали на цитотоксическую активность на примере опухолевых клеточных линий Jurkat, K562, U937 и нормальных фибробластов (см. таблицу).

Было обнаружено, что синтезированные амины с циклоазатрипероксидными заместителями

Цитотоксичная активность *in vitro* аминов с циклоазпероксидными заместителями **5a**, **7a**, **15d**, измеренная на культурах опухолевых клеток Jurkat, K562, U937, Fibroblasts.

Соединение	IC ₅₀ , нМ			
	Jurkat	K562	U937	Fibroblasts
5a	145.84±3.99	80.17±1.58	83.37±2.25	327.43±3.47
7a	109.53±4.12	79.24±3.29	82.24±2.73	429.59±4.67
15d	4.88±0.46	26.97±0.61	24.43±0.39	31.18±0.28

5a, **7a**, **15d** оказывают цитотоксический эффект на все выбранные линии опухолевых клеток в широком диапазоне концентраций от 4.56 до > 500 нМ. Наиболее выраженную цитотоксическую активность проявил амин **15d** с *трет*-бутильным и циклоазтрипероксидным заместителями. Амины **5a**, **7a**, построенные на основе арилгидразинов, проявили меньшую цитотоксичность с выраженным избирательным действием к лимфоцитам линии Jurkat, по сравнению с цитотоксичностью исследуемых соединений к миелоцитарным (K562) и моноцитарным (U937) клеточным культурам.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод о том, что реакция гептаоксадиспироалканов с 1-замещенными гидразинами с участием Sm-содержащих катализаторов является способом получения гексаоксазидиспироалканзамещенных аминов, обладающих высокой цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеточных линий Jurkat, K562, U937 и нормальных фибробластов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Одномерные спектры ЯМР ¹H и ¹³C, а также двумерные гомо- (COSY) и гетероядерные (¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC) спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (500 МГц для ядер ¹H, 126 МГц для ядер ¹³C, если не указано иначе) в CDCl₃ 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 (50:1–100:1), после этого каплю раствора наноси-

ли на мишень и сушили потоком теплого воздуха. Пробу с мишени переводят 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. Элементный анализ выполнен на анализаторе фирмы Carlo Erba 1108. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-В), элюент гексан–этилацетат, 10:1, проявление в парах йода. Для колоночной хроматографии использован силикагель КСК (100–200 мкм).

Исходные реагенты кетоны и монозамещенные гидразины использовали фирмы Acros. Тетрагидрофуран, гексан, EtOAc, петролейный эфир, Et₂O (марки «ч») перегоняли перед использованием. Реагенты I₂, MgSO₄ марки «ч». Синтез гептаоксадиспироалканов **1–3** и 1,1'-перокси-бис-(1-гидропероксициклоалканов) осуществлен согласно описанным методикам [9, 18].

Клеточное культивирование. Клеточные линии (Jurkat, K562, U937, фибробласты) были приобретены в Российской коллекции клеточных культур (Институт цитологии РАН) и культивированы в соответствии со стандартными протоколами и стерильной методикой [19]. Было показано, что клеточные линии свободны от вирусного загрязнения и микоплазмы. Клетки поддерживали в RPMI 1640 (Jurkat, K562, U937) (Gibco) с добавлением 4 мкМ глутамин, 10% FBS (Sigma) и 100 единиц/мл пенициллин-стрептомицина (Sigma). Все типы клеток выращивали в атмосфере 5% CO₂ при 37°C. Клетки пересевали с интервалом в 2–3 дня. Затем клетки высевали в 24-луночные планшеты при 5×10⁴ плотности посева клеток на лунку и инкубировали в течение ночи. Клетки линий Jurkat, K562, U937 пересевали с 2-дневными интервалами

ми с плотностью посева 10^5 клеток на 24-луночные планшеты в RPMI с 10 % FBS.

Анализ цитотоксичности. Оценку жизнеспособности (живая/мертвая) проводили окрашиванием клеток 7-AAD (7-аминоактиномицином D, Biolegend). После обработки клетки собирали, промывали 1–2 раза фосфатно-солевым буфером (PBS) и центрифугировали при 400 г в течение 5 мин. Клеточные осадки ресуспендировали в 200 мкл буфера для окрашивания проточной цитометрией (PBS без Ca^{2+} и Mg^{2+} , 2.5% сыворотка плодов коровы) и окрашивали 5 мкл окрашивающего раствора 7-AAD в течение 15 мин при комнатной температуре в темноте. Образцы получали на системе проточной цитометрии NovoCyte TM 2000 (ACEA), оснащенной 488 нм аргоновым лазером. Детектирование 7-AAD-излучения собирали через фильтр 675/30 нм в канале FL4.

Реакция гептаоксаспирициклоалканов с замещенными гидразинами с применением катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. В сосуд Шленка, установленный на магнитную мешалку, загружали ТГФ (5 мл), $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.5 ммоль), замещенный гидразин (3-хлорфенилгидразин, фенилгидразин, 2,4-динитрофенилгидразин, *трет*-бутилгидразин) (10 ммоль) и гептаоксаспирициклоалкан (10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $\sim 20^\circ\text{C}$ в течение 6 ч и ТГФ упаривали. Затем добавляли Et_2O (10 мл) и смесь промывали водой (4×5 мл). Эфирный слой сушили над MgSO_4 . Растворитель выпаривали и остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (элюент петролейный эфир–диэтиловый эфир, 10:1), получали чистые соединения 5–15.

***N*-(3-Хлорфенил)-*N*-(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадекан-16-ил)амин (5a).** Выход 0.32 г (82%), коричневый порошок, т.пл. $122\text{--}124^\circ\text{C}$. R_f 0.62 (петролейный эфир–диэтиловый эфир, 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.68–1.78 м (8H, H_2C), 2.22–2.27 м (8H, H_2C), 3.92 д (4H, OH_2CN , J 10.0 Гц), 4.41 д (4H, OH_2CN , J 10.0 Гц), 6.80–6.82 м (1H, HC), 6.89–6.91 м (1H, HC), 7.12–7.22 м (2H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.6, 33.5, 79.6, 112.5, 114.7, 119.3, 120.6, 130.2, 134.9, 151.1. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 399 [$M - \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 53.91; H 6.27; Cl 8.81; N 6.97. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 53.93; H 6.29; Cl 8.84; N 6.99.

***N*-(3-Хлорфенил)-*N*-(3,12-диметил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан-18-ил)амин (6a).** Выход 0.38 г (85%), вязкое красное вещество. R_f 0.65 (петролейный эфир–диэтиловый эфир, 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.91–0.97 м (6H, H_3C), 1.28–1.26 и 1.59–1.65 м (8H, H_2C), 1.46–1.49 и 2.15–2.25 м (10H, H_2C , HC), 3.92 д (4H, OH_2CN , J 10.0 Гц), 4.41 д (4H, OH_2CN , J 10.0 Гц), 6.80–6.82 м (1H, HC), 6.87–6.91 м (1H, HC), 7.13–7.22 м (2H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.4, 30.9, 31.6, 79.6, 111.3, 112.5, 114.7, 120.6, 130.2, 134.9, 151.1. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 455 [$M - \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 57.81; H 7.26; Cl 7.73; N 6.10. $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 57.83; H 7.28; Cl 7.76; N 6.13.

***N*-(3-Хлорфенил)-*N*-(8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан-20-ил)амин (7a).** Выход 0.39 г (87%), вязкое коричневое вещество. R_f 0.53 (петролейный эфир–диэтиловый эфир, 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.45–1.73 м (16H, H_2C), 1.90–2.11 м (8H, H_2C), 3.92 д (4H, OH_2CN , J 10.0 Гц), 4.40 д (4H, OH_2CN , J 10.0 Гц), 6.79–6.81 м (1H, HC), 6.86–6.96 м (1H, HC), 7.07–7.23 м (2H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.7, 30.0, 32.9, 79.6, 111.3, 112.4, 114.7, 120.6, 130.2, 134.9, 151.1. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 455 [$M - \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 57.81; H 7.25; Cl 7.74; N 6.10. $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 57.83; H 7.28; Cl 7.76; N 6.13.

***N*-Фенил-*N*-(3,12-диметил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан-18-ил)амин (8b).** Выход 0.36 г (86%), вязкое красное вещество. R_f 0.69 (петролейный эфир–диэтиловый эфир, 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.92–0.95 м (6H, H_3C), 1.21–1.29 и 1.55–1.73 м (8H, H_2C), 1.42–1.54 и 2.17–2.23 м (10H, H_2C , HC), 5.12–5.20 м (4H, OH_2CN), 7.27–7.77 м (5H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.4, 30.6, 34.8, 81.7, 110.1, 122.5, 129.1, 131.2, 145.8. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 455 [$M - \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 62.52; H 8.09; N 6.60. $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 62.54; H 8.11; N 6.63.

***N*-Фенил-*N*-(8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан-20-ил)амин (9b).** Выход 0.35 г (83%), вязкое красное вещество. R_f 0.58 (петролейный эфир–диэтиловый эфир, 10:1).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.58–1.74 м (16H, H_2C), 1.88–2.06 м (8H, H_2C), 4.91–5.30 м (4H, OH_2CN), 6.82–7.72 м (5H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.8, 30.4, 32.5, 81.8, 112.6, 116.1, 119.9, 123.1, 129.3, 141.6. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 421 $[M - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 62.52; H 8.09; N 6.60. $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 62.54; H 8.11; N 6.63.

***N*-(2,4-Динитрофенил)-*N*-(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4⁸.7⁵])нонадекан-16-ил)амин (10с).** Выход 0.36 г (79%), оранжевый порошок, т.пл. 136–138°C. R_f 0.31 (петролейный эфир–диэтиловый эфир, 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.77–1.80 м (8H, H_2C), 2.00–2.07 м (8H, H_2C), 4.37 д (4H, OH_2CN , J 10.0 Гц), 5.01–5.04 м (4H, OH_2CN), 7.15–7.17 м (1H, HC), 7.98–8.00 м (1H, HC), 8.36–8.38 м (1H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 25.6, 33.5, 79.9, 110.5, 116.7, 120.3, 130.6, 135.2, 144.9, 153.1. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 455 $[M - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 47.35; H 5.27; N 12.26. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_{10}$. Вычислено, %: C 47.37; H 5.30; N 12.28.

***N*-(2,4-Динитрофенил)-*N*-(3,12-диметил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5⁹.7⁶])геникозан-18-ил)амин (11с).** Выход 0.39 г (77%), оранжевый порошок, т.пл. 113–115°C. R_f 0.27 (петролейный эфир–диэтиловый эфир, 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.92–0.94 м (6H, H_3C), 1.20–1.26 и 1.56–1.63 м (8H, H_2C), 1.44–1.53 и 2.15–2.22 м (10H, H_2C , HC), 5.12–5.25 м (4H, OH_2CN), 7.15–7.18 м (1H, HC), 7.96–7.98 м (1H, HC), 8.34–8.42 м (1H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.4, 30.6, 34.7, 81.8, 109.9, 110.1, 116.7, 123.3, 130.1, 137.1, 145.9. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 511 $[M - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 51.53; H 6.26; N 10.90. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{10}$. Вычислено, %: C 51.56; H 6.29; N 10.93.

***N*-(2,4-Динитрофенил)-*N*-(8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6¹⁰.7⁷])трикозан-20-ил)амин (12с).** Выход 0.40 г (80%), оранжевый порошок, т.пл. 134–136°C. R_f 0.36 (петролейный эфир–диэтиловый эфир, 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.59–1.74 м (8H, H_2C), 1.88–2.19 м (8H, H_2C), 5.12–5.27 м (4H, OH_2CN), 7.15–7.17 м (1H, HC), 7.98–8.03 м (1H, HC), 8.35–8.38 м (1H, HC). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.7, 30.0, 32.8, 81.8, 112.8, 116.3, 116.7, 123.3, 130.1, 137.0,

143.1. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 511 $[M - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 51.54; H 6.27; N 10.91. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{10}$. Вычислено, %: C 51.56; H 6.29; N 10.93.

***N*-(трет-Бутил)-*N*-(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4⁸.7⁵])нонадекан-16-ил)амин (13d).** Выход 0.26 г (72%), вязкое бесцветное вещество. R_f 0.31 (петролейный эфир–диэтиловый эфир, 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.23–1.37 м (12H, H_3C), 1.70–1.76 м (8H, H_2C), 1.90–2.05 м (8H, H_2C), 5.10–5.21 м (4H, OH_2CN). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.5, 29.2, 33.1, 60.7, 81.9, 107.9. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 345 $[M - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 55.45; H 8.70; N 8.06. $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 55.47; H 8.73; N 8.09.

***N*-(трет-Бутил)-*N*-(3,12-диметил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5⁹.7⁶])геникозан-18-ил)амин (14d).** Выход 0.28 г (70%), вязкое бесцветное вещество. R_f 0.48 (петролейный эфир–диэтиловый эфир, 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.90–0.93 м (6H, H_3C), 1.00–1.02 м (9H, H_3C), 1.19–1.26 и 1.55–1.65 м (8H, H_2C), 1.42–1.48 и 2.18–2.21 м (10H, H_2C , HC), 5.09–5.24 м (4H, OH_2CN). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.4, 29.2, 30.7, 32.0, 34.7, 60.2, 81.8, 109.6. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 401 $[M - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 59.65; H 9.50; N 6.94. $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 59.68; H 9.52; N 6.96.

***N*-(трет-Бутил)-*N*-(8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6¹⁰.7⁷])трикозан-20-ил)амин (15d).** Выход 0.29 г (74%), вязкое светло-желтое вещество. R_f 0.20 (петролейный эфир–диэтиловый эфир, 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.20–1.42 м (9H, H_3C), 1.56–1.71 м (8H, H_2C), 1.91–2.04 м (8H, H_2C), 5.10–5.19 м (4H, OH_2CN). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.7, 24.3, 30.4, 32.7, 59.9, 81.8, 114.7. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 401 $[M - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 59.66; H 9.50; N 6.93. $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 59.68; H 9.52; N 6.96.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследования цитотоксической активности синтезированных соединений проводились в Лаборатории биологического скрининга и молекулярного дизайна Института нефтехимии и ката-
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 56 № 5 2020

лиза РАН. Структурные исследования синтезированных соединений выполнены в Центре коллективного пользования «Агидель» при Институте нефтехимии и катализа РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект РНФ № 18-73-00014).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Adam W., Forschungsgemeinschaft D. *Peroxides Chemistry: Mechanistic and Preparative Aspects of Oxygen Transfer*. Weinheim: Wiley-VCH. **2000**.
- Ando W. *Organic Peroxides*. New York: Wiley. **1992**.
- Jones C.W. *Applications of Hydrogen Peroxides and Derivatives*. Cambridge: Royal Society of Chemistry. **1999**.
- Chaturvedi D., Goswami A., Saikia P.P., Barua N.C., Rao P.G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 435–454. doi 10.1039/b816679j
- O'Brien C., Henrich P.P., Passi N., Fidlock D. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2011**, *24*, 570–577. doi 097/QCO.0b013e32834cd3ed
- Slack R.D., Jacobine A.M., Posner G.H. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 281–297. doi 10.1039/C2MD00277A
- Ansari M.T., Saify Z.S., Sultana N., Ahmed I., Saeedul-Hassan S., Tariq I., Khanum M. *Mini Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1879–1902. doi 10.2174/13895575113136660097
- Ariey F., Witkowski B., Amaratunga C., Beghain J., Langlois A.-C., Khim N., Kim S., Duru V., Bouchier C., Ma L., Lim P., Leang R., Duong S., Sreng S., Suon S., Chuor C.M., Bout D.M., Menard S., Rogers W.O., Genton B., Fandeur T., Miotto O., Ringwald P., Le Bras J., Berry A., Barale J.-C., Fairhurst R. M., Benoit-Vical F., Mercereau-Puijalon O., Menard D. *Nature*. **2014**, *505*, 50–55. doi 10.1038/nature12876
- Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Tyumkina T.V., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3161–3164. doi 10.1016/j.tetlet.2018.07.010
- Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., Tyumkina T.V., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 18923–18929. doi 10.1039/C9RA02950H
- Махмудиярова Н.Н., Рахимов Р.Ш., Тюмкина Т.В., Мещерякова Е.С., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 714–728. [Makhmudiyarova N.N., Rakhimov R.Sh., Tyumkina T.V., Meshcheryakova E.S., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 620–632.] doi 10.1134/S1070428019050075
- Makhmudiyarova N.N., Khatmullina G.M., Rakhimov R.Sh., Meshcheryakova E.S., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 3277–3281. doi 10.1016/j.tet.2016.04.055
- Tyumkina T.V., Makhmudiyarova N.N., Kiyamutdinova G.M., Meshcheryakova E.S., Bikmukhametov K.Sh., Abdullin M.F., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Tetrahedron.* **2018**, *74*, 1749–1758. doi 10.1016/j.tet.2018.01.045
- Кукушкин Ю.Н. *Реакционная способность координационных соединений*. Л.: Химия. **1987**, 228.
- Пирсон Р.Д. *Усп. хим.* **1971**, *40*, 1259–1282. doi 10.1070/RC1971v040n07ABEH003854
- Denekamp C., Gottlieb L., Tamiri T., Tsoglin A., Shilav R., Karon M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2461–2464. doi 10.1021/ol050801c
- Haroune N., Crowson A., Campbell B. *Sci. Justice.* **2011**, *56*, 5150.
- Terent'ev A.O., Platonov M.M., Sonneveld E.J., Peschar R., Chernyshev V.V., Starikova Z.A., Nikishin G.I. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7237–7243. doi 10.1021/jo071072c
- Черкасова Е.И., Брилкина А.А. *Работа с культурами клеток*. Учебно-методическое пособие. Нижний Новгород: Издательство Нижегородского университета, **2015**, 57.

Hydrazins in the Synthesis of *N*-Aryl(alkyl)-*N*-(hexaoxadispiroalkanyl)amines Possessing Cytotoxic Activity

N. N. Makhmudiyarova*, I. R. Ishmukhametova, L. U. Dzhemileva, V. A. D'yakonov, A. G. Ibragimov, and U. M. Dzhemilev

*Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences,
450075, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 141
e-mail: natali-mnn@mail.ru

Received December 25, 2019; revised February 27, 2020; accepted February 28, 2020

An efficient method has been developed for the synthesis of *N*-aryl(alkyl)-*N*-(hexaoxadispiroalkanyl)amines by the reaction of 3,6-di(spiroalkane)substituted heptaoxacycloundecans with hydrazine derivatives (3-chlorophenylhydrazine, phenylhydrazine, 2,4-dinitrophenylhydrazine, *tert*-butylhydrazine) with Sm-containing catalysts. It was found that amines with macrocyclic spiro-linked azatriperoxide substituents exhibit high cytotoxic activity against tumor cell lines Jurkat, K562, U937, and normal fibroblasts.

Keywords: catalysis, recycling, substituted hydrazines, heptaoxadispiroalkanes, *N*-aryl(alkyl)-*N*-(hexaoxadispiroalkanyl) amines