

СИНТЕЗ *N*-ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРА(ГЕКСА)- ОКСАЗАСПИРОАЛКАНОВ С УЧАСТИЕМ АМИНОКИСЛОТ И Sm-СОДЕРЖАЩИХ КАТАЛИЗАТОРОВ

© 2021 г. Н. Н. Махмудиярова*, И. Р. Ишмухаметова, К. Р. Шангараев,
Е. С. Мещерякова, А. Г. Ибрагимов

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

Поступила в редакцию 03.11.2020 г.
После доработки 10.11.2020 г.
Принята к публикации 13.11.2020 г.

Разработан эффективный метод синтеза *N*-замещенных тетра(гекса)оксазаспироалканов реакцией гептаоксадиспироалканов и пентаоксазаспироалканов с аминокислотами (глицин, аланин, лейцин, валин, триптофан) с участием Sm-содержащих катализаторов.

Ключевые слова: катализ, аминокислоты, гептаоксадиспироалканы, пентаоксазаспироалканы, тетра(гекса)-оксазаспироалканы, PCA

DOI: 10.31857/S0514749221010092

ВВЕДЕНИЕ

Каталитическая рециклизация гептаоксаканов и пентаоксаканов с первичными алкил(арил, гетарил)аминами, замещенными гидразинами и α,ω -диаминами является эффективным способом селективного синтеза новых *N*-замещенных тетраоксазаспироалканов [1–3], гексаоксазаспироалканов [4], гексаоксазаспироалканиламинов [5], трипероксициклоундеканов [6], перспективных в качестве биологически активных соединений, обладающих противоопухолевой активностью [2, 3, 5, 7]. Сведения о синтезе *N*-замещенных тетра(гекса)оксазаспироалканов с аминокислотным фрагментом на момент начала наших исследований в литературе отсутствовали.

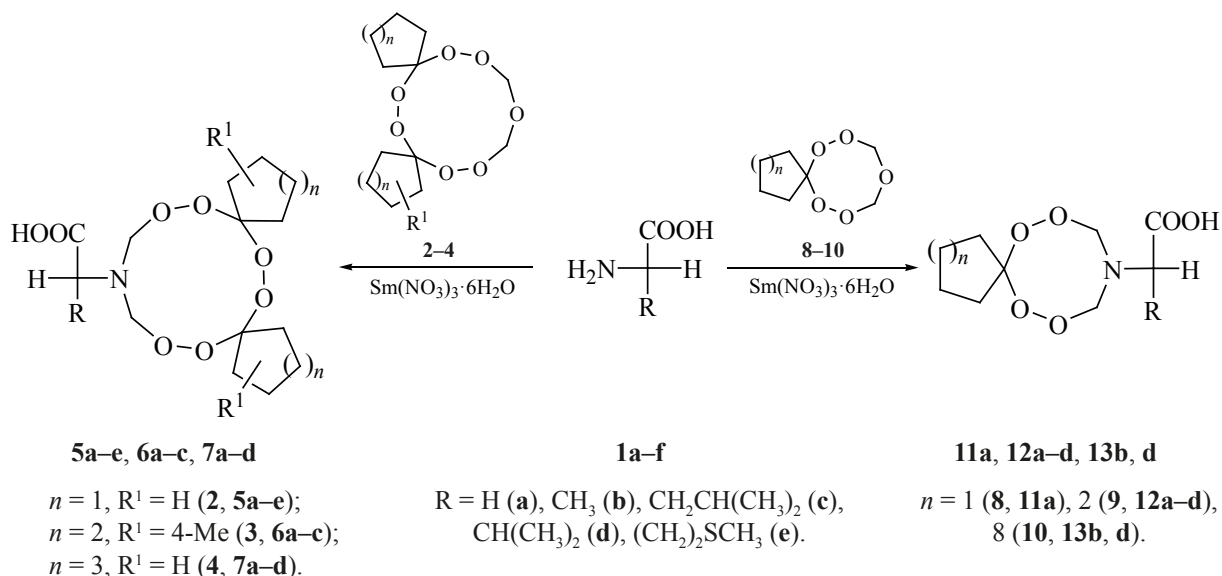
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В развитии проводимых нами исследований в области синтеза новых тетра(гекса)оксазаспироалканов [1–7], мы изучили реакцию аминокислот с гептаоксадиспироалканами и пентаоксазаспи-

роалканами в условиях ранее осуществленных нами каталитических реакций рециклизации. Предварительно проведенные эксперименты позволили установить, что синтез целевых *N*-замещенных гексаоксазаспироалканов 5–7 с наиболее высокими выходами и селективностью могут быть осуществлены реакцией аминокислот (глицин, аланин, лейцин, валин, триптофан) с гептаоксадиспироалканами с участием катализаторов на основе лантаноидов (схема 1). В качестве катализаторов нами были выбраны $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, а также указанная соль, закрепленная на поверхности $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ [содержание $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3$ на Al_2O_3 составляет 11.2%].

Установили, что при взаимодействии глицина **1a** с эквимольным количеством 6,7,13-, 14,16,18,19-гептаоксадиспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадеканом **2** в условиях $\sim 20^\circ\text{C}$, ТГФ, 6 ч с использованием 5 мол % катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ [1] образуется 2-(6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадекан-16-ил)уксусная кисло-

Схема 1.



та **5a** с выходом 80%. В отсутствие катализатора реакция не проходит. При катализе реакции с помощью 5 мол % $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ выход макрогетероцикла **5a** удается повысить до 84%. Повторное (трехкратное) применение гетерогенного катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ не приводит к существенному снижению выхода целевого продукта **5a**.

В условиях 5 мол % $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, 20°C, 6 ч в реакцию с 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксаспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадеканом **2** были вовлечены аланин **1b**, лейцин **1c**, валин **1d**, триптофан **1e** с получением соответствующих 6,7,13,14,18,19-гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадекан-16-илуксусных кислот **5b-e** с выходами 84–92%. Для выяснения возможности проведения данной реакции с участием других гептаоксаспироалканов в реакцию с аминокислотами **1a-e** в разработанных условиях были вовлечены 3,12-диметил-7,8,15,16,18,20,21-гептаоксаспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан **3** и 8,9,17,18,20,22,23-гептаоксаспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан **4**. В результате с участием катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ удалось синтезировать 2-алкил-(3,12-диметил-7,8,15,16,18,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан-18-ил)уксусные кислоты **6a-c** и 2-алкил-(8,9,17,18,22,23-гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан-20-ил)уксусные кислоты **7a-d** с выходами 76–90% (схема 1). Выбор в этих

реакциях гетероциклизации растворителя обусловлен хорошей растворимостью в них как исходных реагентов **1**, так и целевых макрогетероциклов **5–7** (табл. 1).

Разработанный подход к синтезу азатрипероксидов успешно применили для синтеза азатрипероксидов реакцией пентаоксаспироалканов **8–10** с аминокислотами **1a-f**. Обнаружили, что в разработанных для азатрипероксидов условиях [5 мол % $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, 20°C, 6 ч] 6,7,9,11,12-пентаоксаспиро[4.7]додекан **8** вступает в реакцию с глицином **1a** с образованием 2-(6,7,11,12-тетраокса-9-азаспиро[4.7]додекан-9-ил)уксусной кислоты с выходом 91%. Реакция 7,8,10,12,13-пентаоксаспиро[5.7]тридекана **9** и 1,2,4,6,7-пентаоксаспиро[7.11]нонадекана **10** с аминокислотами **1a-d** приводит к индивидуальным 2-алкил-(7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан-10-ил)уксусным кислотам **12a-d** и 2-алкил-(1,2,6,7-тетраокса-4-азаспиро[7.11]нонадекан-4-ил)уксусным кислотам **13b, d** с выходами 65–88%, соответственно.

Структуры гекса(тетра)оксаспироалканилуксусных кислот **5–7, 11–13** установлены с помощью ЯМР одномерной ^1H , ^{13}C и двумерной спектроскопии (HSQC, COSY, HMBC), а также maldi-toff-toff масс-спектрометрии и PCA (см. рисунок). Следует отметить, что для соединений **5–7, 11–13** сигналы протонов представляют со-

Таблица 1. Влияние природы растворителя на выход гексаоксазаспироалканов

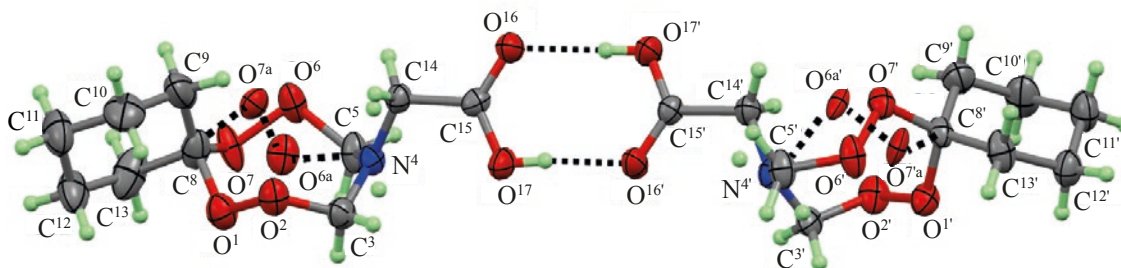
№ п/п	Растворитель	Соединение	Выход, %
1	EtOAc + CH ₂ Cl ₂	5b	84
2	EtOAc + EtOH	5c	90
3	CH ₂ Cl ₂	5d	88
4	EtOAc + H ₂ O	5e	75
5	EtOAc + CH ₂ Cl ₂	6a	76
6	EtOAc + EtOH	6b	82
7	EtOAc + H ₂ O	6c	78
8	EtOAc + H ₂ O	7a	85
9	EtOAc + CH ₂ Cl ₂	7b	82
10	EtOAc + EtOH	7c	85
11	EtOAc	7d	86

бой наложенные друг на друга мультиплеты, а в спектрах ЯМР ¹³C наблюдается увеличенное количество сигналов, что связано с наличием многокомпонентного конформационного равновесия в растворе дейтерированного хлороформа. Данный факт подробно описан и подтвержден нами ранее на примере азатрипероксидов [1–6].

Для соединения **12a** (см. рисунок) получены кристаллы из смеси растворителей гексан–EtOAc, взятых в соотношении 5:1 при комнатной температуре.

Молекулы соединения **12a** формируют моноклинные кристаллы, пространственная группа *P*–1. Независимая часть элементарной ячейки включает в себя два конформера – *кресло–кресло* и *твист–ванна–кресло* (*Z* 4, *Z'* 2), которые формируют циклический димер [R₂² (8)] за счет O–H...O водородных связей. Атомы кислорода пероксид-

ных групп разупорядочены по двум положениям (см. рисунок). Длины связей эндоциклических C–N связей меньше по сравнению со стандартной величиной (1.47 Å) и составляют 1.400(6), 1.408(5), 1.399(6) и 1.419(5) Å соответственно для C³–N⁴, C^{3'}–N^{4'}, C⁵–N⁴ и C^{5'}–N^{4'} связей. Экзоциклические C–N связи длиннее, чем эндоциклические и составляют – N⁴–C¹⁴ = 1.456(5) и N^{4'}–C^{14'} = 1.437(7) Å. Сумма углов при атоме азота ΣN^{4'} = 353.0 и ΣN⁴ = 356.2°, что соответствует *sp*²-типу гибридизации. Циклогексановые фрагменты принимают конформацию кресло. Торсионные углы N⁴–C¹⁴–C¹⁵–O¹⁶ и N^{4'}–C^{14'}–C^{15'}–O^{16'} равны –29.4(5) и –11.8(5)°, соответственно. Амплитуда складчатости циклогексановых фрагментов составляет Q = 0.559(7) и Q' = 0.537(6) Å, что меньше по сравнению с амплитудой складчатости идеального циклогексана (0.63 Å) [8].



Независимая часть элементарной ячейки в кристаллах соединения **12a**. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (*p* = 30%)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Одномерные спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , 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 ТМС. 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 наносили 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–EtOAc, 10:1, проявление в парах I_2 . Для колоночной хроматографии использован силикагель КСК (100–200 мкм).

Исходные реагенты кетоны и монозамещенные гидразины использовали фирмы Acros. Тетрагидрофуран, гексан, EtOAc, петролейный эфир, Et_2O (марки «ч») перегоняли перед использованием. Реагенты I_2 , MgSO_4 марки «ч». Синтез гептаоксаспироалканов **2–4** и пентаоксаканов **8–10** осуществлен согласно описанным методикам [4, 9].

Рентгеноструктурный анализ соединения **1a** выполнен на автоматическом четырехкружном дифрактометре Agilent Xcalibur (Gemini, Eos) (графитовый монохроматор, MoK_α -излучение, $\lambda = 0.71073$, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}} 62^\circ$). Сбор и первичная обработка данных выполнены с помощью программы CrysAlis^{Pro} Oxford Diffraction Ltd. [10]. Структура расшифрована и уточнена в рамках программ SHELXT [11] и SHELXL [12]. Неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении. Атомы водорода рассчитывали геометриче-

ски и уточняли по модели «наездника». Параметры кристалла **1a** и условия рентгеноструктурного эксперимента приведены в табл. 2. Координаты атомов и их температурные параметры для соединения **1a** депонированы в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>; номер депозита CCDC 2041861).

2-(7,8,15,16,20,21-Гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5⁹.7⁶]-геникозан-18-ил)уксусная кислота (5a). Выход 0.30 г (84%), белое масло, R_f 0.75 (PE– Et_2O , 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.65–1.79 м (8H, CH_2), 1.87–1.95 м (8H, CH_2), 3.67–3.69 м (2H, CH_2), 5.10–5.14 м (4H, CH_2), 9.97 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.4, 24.5, 33.2, 33.7, 33.8, 67.9, 92.3, 92.5, 120.1, 120.2, 120.4, 170.1. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 360 $[M - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 53.16; H 7.51; N 3.86. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_8$. Вычислено, %: C 53.18; H 7.53; N 3.88.

2-(6,7,13,14,18,19-Гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4⁸.7⁵]-нонадекан-16-ил)пропионовая кислота (5b). Выход 0.28 г (84%), белое масло, R_f 0.71 (PE– Et_2O , 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.90–0.91 (2H, CH_3), 3.57–3.59 м (1H, CH), 5.15–5.20 м (4H, CH_2), 9.97 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.3, 24.5, 24.6, 33.5, 33.6, 66.8, 91.7, 91.8, 120.0, 120.1, 170.0. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 346 $[M - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 51.85; H 7.22; N 4.00. $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_8$. Вычислено, %: C 51.87; H 7.25; N 4.03.

2-(6,7,13,14,18,19-Гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4⁸.7⁵]-нонадекан-16-ил)-4-метилпентановая кислота (5c). Выход 0.34 г (90%), белое масло, R_f 0.73 (PE– Et_2O , 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.90–0.91 (6H, CH_3), 1.49–1.50 (1H, CH), 1.59–1.60 (2H, CH_2), 1.75–1.79 м (8H, CH_2), 1.87–1.89 м (8H, CH_2), 3.77–3.79 м (2H, CH_2), 5.13–5.25 м (4H, CH_2), 9.98 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.9, 24.4, 24.5, 25.4, 33.7, 33.8, 38.7, 67.5, 91.4, 91.5, 119.0, 119.1, 171.2. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 388 $[M - \text{H}]^+$. Найдено, %: C 55.50; H 8.00; N 3.58. $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_8$. Вычислено, %: C 55.51; H 8.02; N 3.60.

2-(6,7,13,14,18,19-Гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4⁸.7⁵]-нонадекан-16-ил)-3-метилбутановая кислота (5d). Выход 0.32 г (88%), белое масло, R_f 0.72 (PE– Et_2O , 10:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3),

Таблица 2. Кристаллографические параметры и детали уточнения кристаллической структуры **12a**

Параметр	Значение параметра
Брутто-формула	C ₁₀ H ₁₇ NO ₆
Молекулярная масса	247.25
Температура, К	293(2)
Сингония	триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> -1
<i>a</i> , Å	6.3428(5)
<i>b</i> , Å	10.3466(13)
<i>c</i> , Å	19.0468(15)
α , град	78.754(9)
β , град	82.207(6)
γ , град	77.034(8)
<i>V</i> , Å ³	1189.2(2)
<i>Z</i>	4
<i>d</i> _{выч.} , г/см ³	1.381
μ , мм ⁻¹	0.114
<i>F</i> (000)	528.0
Диапазон измерения 2θ , град	4.306–58.268
Диапазон индексов	$-8 \leq h \leq 8, -12 \leq k \leq 13, -25 \leq l \leq 19$
Число измеренных отражений	9778
Число независимых отражений	5453 ($R_{\text{int}} = 0.0536$)
Добротность уточнения по F^2 (<i>S</i>)	1.026
Заключительный <i>R</i> -фактор [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0975, wR_2 = 0.2089$
<i>R</i> -фактор (по всему массиву)	$R_1 = 0.1941, wR_2 = 0.2648$
Остаточные пики электронной плотности, мин/макс, e Å ⁻³	0.35/–0.25

δ , м.д.: 0.91–0.92 (3H, CH₃), 1.66–1.67 м (8H, CH₂), 1.91–1.96 м (8H, CH₂), 3.67–3.69 м (1H, CH), 5.12–5.26 м (4H, CH₂), 9.97 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.5, 24.4, 24.5, 33.2, 33.7, 67.9, 92.3, 92.5, 120.2, 120.3, 170.5. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 374 [$M - H$]⁺. Найдено, %: C 54.37; H 7.77; N 3.70. C₁₇H₂₉NO₈. Вычислено, %: C 54.39; H 7.79; N 3.73.

2-(6,7,13,14,18,19-Гексаокса-16-азадиспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадекан-16-ил)-4-(метилтио)бу-

тановая кислота (5e). Выход 0.30 г (75%), белое масло, R_f 0.76 (PE–Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.68–1.73 м (8H, CH₂), 1.81–1.83 м (2H, CH₂), 1.91–1.94 м (8H, CH₂), 1.95–2.00 м (2H, CH₂), 2.12–2.15 м (3H, CH₃), 3.70–3.73 м (1H, CH), 5.13–5.19 м (4H, CH₂), 9.98 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 17.3, 23.2, 24.4, 24.5, 33.7, 33.8, 38.3, 67.9, 92.4, 92.5, 120.2, 120.3, 172.2. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 406 [$M - H$]⁺. Найдено, %: C 50.09; H 7.15; N 3.41. C₁₇H₂₉NO₈S. Вычислено, %: C 50.11; H 7.17; N 3.44.

2-(3,12-Диметил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан-18-ил)уксусная кислота (6a). Выход 0.28 г (76%), белое масло, R_f 0.74 (PE-Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.91–1.02 м (6H, CH₃), 1.38–1.62 м (10H, CH, CH₂), 1.85–1.99 м (8H, CH₂), 3.75–3.78 м (2H, CH₂), 5.16–5.21 м (4H, CH₂), 10.37 м (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.9, 21.4, 25.6, 30.0, 30.6, 30.7, 34.7, 68.0, 91.8, 92.4, 109.8, 174.3. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 388 [M – H]⁺. Найдено, %: C 55.49; H 8.01; N 3.58. C₁₈H₃₁NO₈. Вычислено, %: C 55.51; H 8.02; N 3.60.

2-(3,12-Диметил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан-18-ил)пропановая кислота (6b). Выход 0.32 г (82%), белое масло, R_f 0.72 (PE-Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.02–1.03 м (6H, CH₃), 1.16–1.26 м (3H, CH₃), 1.40–1.64 м (10H, CH, CH₂), 1.86–1.92 м (8H, CH₂), 3.76–3.78 м (1H, CH), 5.17–5.22 м (4H, CH₂), 10.33 м (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.9, 21.5, 29.2, 30.0, 30.6, 30.7, 34.7, 68.0, 91.8, 92.4, 109.9, 174.0. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 402 [M – H]⁺. Найдено, %: C 56.54; H 8.22; N 3.45. C₁₉H₃₃NO₈. Вычислено, %: C 56.56; H 8.24; N 3.47.

2-(3,12-Диметил-7,8,15,16,20,21-гексаокса-18-азадиспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан-18-ил)-4-метилпентановая кислота (6c). Выход 0.34 г (78%), белое масло, R_f 0.70 (PE-Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.89–0.92 м (6H, CH₃), 0.99–1.01 м (6H, CH₃), 1.36–1.61 м (13H, CH, CH₂), 1.83–1.97 м (8H, CH₂), 3.73–3.76 м (1H, CH), 5.14–5.19 м (4H, CH₂), 10.44 м (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.9, 21.4, 25.5, 30.6, 30.7, 31.1, 34.7, 68.0, 91.8, 92.5, 109.7, 173.9. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 444 [M – H]⁺. Найдено, %: C 59.29; H 8.80; N 3.12. C₂₂H₃₉NO₈. Вычислено, %: C 59.31; H 8.82; N 3.14.

2-(8,9,17,18,22,23-Гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан-20-ил)уксусная кислота (7a). Выход 0.32 г (85%), белый порошок, т.пл. 64–66°C, масло, R_f 0.78 (PE-Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.58–1.74 м (16H, H₂C), 1.87–2.06 м (8H, H₂C), 3.77–3.88 м (2H, CH₂), 5.09–5.31 м (4H, CH₂), 9.65 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.7, 22.8, 29.9, 32.4, 33.0, 68.0, 91.8, 92.5, 115.1, 116.2, 174.1. Масс-спектр (MALDI

TOF/TOF), m/z : 388 [M – H]⁺. Найдено, %: C 55.49; H 8.00; N 3.58. C₁₈H₃₁NO₈. Вычислено, %: C 55.51; H 8.02; N 3.60.

2-(8,9,17,18,22,23-Гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан-20-ил)пропановая кислота (7b). Выход 0.33 г (82%), белое масло, R_f 0.77 (PE-Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.52–1.66 м (16H, H₂C), 1.87–2.10 м (8H, H₂C), 3.70–3.71 м (1H, CH), 5.11–5.14 м (4H, CH₂), 9.79 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 19.7, 22.7, 24.2, 29.8, 29.9, 32.9, 33.5, 67.9, 91.7, 92.3, 113.9, 114.3, 173.9. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 402 [M – H]⁺. Найдено, %: C 56.54; H 8.21; N 3.45. C₁₉H₃₃NO₈. Вычислено, %: C 56.56; H 8.24; N 3.47.

2-(8,9,17,18,22,23-Гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан-20-ил)-4-метилпентановая кислота (7c). Выход 0.37 г (85%), белое масло, R_f 0.74 (PE-Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.97–0.99 м (6H, CH₃), 1.50–1.64 м (18H, H₂C), 1.78–2.09 м (8H, H₂C), 3.67–3.70 м (1H, CH), 5.11–5.24 м (4H, CH₂), 9.62 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.7, 24.2, 25.5, 29.8, 30.0, 31.8, 32.7, 32.9, 33.5, 67.8, 91.7, 92.4, 113.9, 114.5, 173.8. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 444 [M – H]⁺. Найдено, %: C 59.29; H 8.80; N 3.12. C₂₂H₃₉NO₈. Вычислено, %: C 59.31; H 8.82; N 3.14.

2-(8,9,17,18,22,23-Гексаокса-20-азадиспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан-20-ил)-3-метилбутановая кислота (7d). Выход 0.36 г (86%), желтое масло, R_f 0.79 (PE-Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.82–0.93 м (6H, CH₃), 1.31–1.52 м (18H, H₂C), 1.78–2.15 м (9H, CH, H₂C), 3.68–3.70 м (1H, CH), 5.08–5.27 м (4H, CH₂), 9.64 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.8, 25.4, 30.5, 30.6, 33.3, 34.6, 67.8, 91.7, 92.2, 109.5, 110.1, 174.1. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 430 [M – H]⁺. Найдено, %: C 58.43; H 8.62; N 3.23. C₂₁H₃₇NO₈. Вычислено, %: C 58.45; H 8.64; N 3.25.

2-(6,7,11,12-Тетраокса-9-азадиспиро[4.7]-додекан-9-ил)уксусная кислота (11a). Выход 0.20 г (91%), белое масло, R_f 0.75 (PE-Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.44–1.92 м (8H, CH₂), 3.82–3.89 м (2H, CH₂), 5.04–5.32 м (4H, CH₂), 9.95 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 24.4, 22.6, 28.8, 29.5, 67.6, 91.8, 106.1, 106.3, 170.1.

Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 232 $[M - H]^+$.
Найдено, %: С 46.33; Н 6.46; N 6.00. $C_9H_{15}NO_6$.
Вычислено, %: С 46.35; Н 6.48; N 6.01.

2-(7,8,12,13-Тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан-10-ил)уксусная кислота (12a). Выход 0.21 г (88%), белое масло, R_f 0.77 (PE-Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.27–1.91 м (10H, CH₂), 3.87–3.90 м (2H, CH₂), 5.11–5.30 м (4H, CH₂), 9.75 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 24.4, 22.7, 24.9, 25.2, 27.0, 67.9, 91.8, 92.5, 107.4, 173.2. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 246 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 48.56; Н 6.90; N 5.65. $C_{10}H_{17}NO_6$. Вычислено, %: С 48.58; Н 6.93; N 5.67.

2-(7,8,12,13-Тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан-10-ил)пропановая кислота (12b). Выход 0.21 г (83%), белое масло, R_f 0.70 (PE-Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.88–0.96 м (3H, CH₃), 1.44–1.91 м (10H, CH₂), 3.97–3.99 м (1H, CH), 5.03–5.22 м (4H, CH₂), 9.72 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.0, 22.4, 22.5, 24.9, 25.9, 26.9, 29.6, 29.8, 66.9, 91.8, 110.1, 110.5, 173.4. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 260 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 50.55; Н 7.31; N 5.34. $C_{11}H_{19}NO_6$. Вычислено, %: С 50.57; Н 7.33; N 5.36.

4-Метил-2-(7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан-10-ил)пентановая кислота (12c). Выход 0.23 г (77%), белое масло, R_f 0.73 (PE-Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.89–0.92 м (3H, CH₃), 1.27–2.13 м (13H, CH, CH₂), 3.77–3.95 м (1H, CH), 5.12–5.32 м (4H, CH₂), 10.00 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 19.5, 19.7, 22.4, 22.5, 24.3, 29.3, 30.1, 32.5, 67.8, 93.8, 107.4, 173.9. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 302 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 55.41; Н 8.30; N 4.60. $C_{14}H_{25}NO_6$. Вычислено, %: С 55.43; Н 8.31; N 4.62.

3-Метил-2-(7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридекан-10-ил)бутановая кислота (12d). Выход 0.24 г (85%), белое масло, R_f 0.71 (PE-Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.88–0.95 м (6H, CH₃), 1.44–1.91 м (11H, CH, CH₂), 3.98–4.00 м (1H, CH), 5.15–5.32 м (4H, CH₂), 9.72 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 20.3, 22.4, 22.5, 25.3, 25.4, 27.0, 29.6, 29.8, 69.0, 91.8, 110.1, 110.5, 173.6. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 288 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 53.95; Н 7.99; N 4.82. $C_{13}H_{23}NO_6$. Вычислено, %: С 53.97; Н 8.01; N 4.84.

2-(1,2,6,7-Тетраокса-4-азаспиро[7.11]нонадекан-4-ил)пропановая кислота (13b). Выход 0.23 г (67%), белое масло, R_f 0.72 (PE-Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.21–1.75 м (22H, CH₂), 3.41–3.51 м (1H, CH), 5.07–5.31 м (4H, CH₂), 9.71 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 19.2, 19.3, 21.8, 22.2, 22.3, 22.6, 24.2, 24.7, 25.9, 26.1, 26.2, 26.9, 68.3, 92.4, 93.6, 113.2, 175.0. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 344 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 59.09; Н 9.03; N 4.03. $C_{17}H_{31}NO_6$. Вычислено, %: С 59.11; Н 9.05; N 4.05.

4-(Метилтио)-2-(1,2,6,7-тетраокса-4-азаспиро[7.11]нонадекан-4-ил)бутановая кислота (13e). Выход 0.26 г (65%), белое масло, R_f 0.70 (PE-Et₂O, 10:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.91–0.97 м (6H, CH₃), 1.17–1.71 м (23H, CH, CH₂), 3.30–3.47 м (1H, CH), 5.13–5.29 м (4H, CH₂), 9.70 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 18.2, 18.8, 22.1, 22.2, 23.8, 24.2, 25.7, 26.6, 29.9, 30.2, 64.8, 92.5, 93.5, 113.7, 175.6. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 404 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 56.25; Н 8.68; N 3.43. $C_{19}H_{35}NO_6S$. Вычислено, %: С 56.27; Н 8.70; N 3.45.

ВЫВОДЫ

Разработан эффективный метод синтеза N-замещенных гекса(тетра)оксазаспироалканов реакцией гептаоксадиспироалканов и пентаоксазаспироалканов с аминокислотами (глицин, аланин, лейцин, 2-метилаланин, валин, триптофан) с участием Sm-содержащих катализаторов.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект РФФИ № 20-30-90002).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. 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*, 1749–1758. doi 10.1016/j.tet.2018.01.045
 3. 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
 4. 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
 5. 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
 6. Махмудиярова Н.Н., Королева Л.С., Мещерякова Е.С., Ибрагимов А.Г. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 360–367. [Makhmudiyarova N.N., Koroleva L.S., Meshcheryakova E.S., Ibragimov A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 378–384.] doi 10.31857/S0514749220030027
 7. Makhmudiyarova N.N., Shangaraev K.R., Dzhemileva L.U., Tyumkina T.V., Meshcheryakova E.S., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 29949–29958. doi 10.1039/c9ra06372b
 8. Cremer D., Pople J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1354–1358. doi 10.1021/ja00839a011
 9. Makhmudiyarova N.N., Khatmullina G.M., Rakhimov R.Sh., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Arkivoc.* **2016**, 427–433. doi 10.24820/ark.5550190.p009.565
 10. CrysAlis PRO, Yarnton, Oxfordshire, England: Agilent Technologies, **2012**.
 11. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr. Sect. A.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
 12. Sheldrick G. M. *Acta Crystallogr. Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis of *N*-Substituted Tetra(hexa)oxazaspiroalkanes with the Participation of Amino Acids and Sm-containing Catalysts

N. N. Makhmudiyarova*, I. R. Ishmukhametova, K. R. Shangaraev,
E. S. Meshcheryakova, and A. G. Ibragimov

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

Received November 3, 2020; revised November 10, 2020; accepted November 13, 2020

An efficient method for the synthesis of *N*-substituted tetra(hexa)oxazaspiroalkanes by the reaction of heptaoxadispiroalkanes and pentaoxaspiroalkanes with amino acids (glycine, alanine, leucine, valine, tryptophan) with the participation of Sm-containing catalysts has been developed.

Keywords: catalysis, amino acids, heptaoxadispiroalkanes, pentaoxaspiroalkanes, tetra(hexa)oxazaspiroalkanes, X-ray structural analysis