

СИНТЕЗ НОВЫХ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ТРИПЕРОКСИДОВ

© 2023 г. Н. Н. Махмудиярова*, И. Р. Ишмухаметова

*Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141
e-mail: natali-mnn@mail.ru

Поступила в редакцию 20.04.2022 г.

После доработки 05.05.2022 г.

Принята к публикации 10.05.2022 г.

Разработан эффективный метод синтеза диалкил гексаоксадиспироалкандикарбоксилатов реакцией рециклизации гептаоксадиспироалканов с алкилмалонатами (диметиловый эфир малоновой кислоты, диэтиловый эфир малоновой кислоты, диизопропиловый эфир малоновой кислоты) под действием лантанидных катализаторов.

Ключевые слова: гептаоксадиспироалканы, алкилмалонаты, рециклизация, диалкилгексаоксадиспироалкандикарбоксилаты, катализ

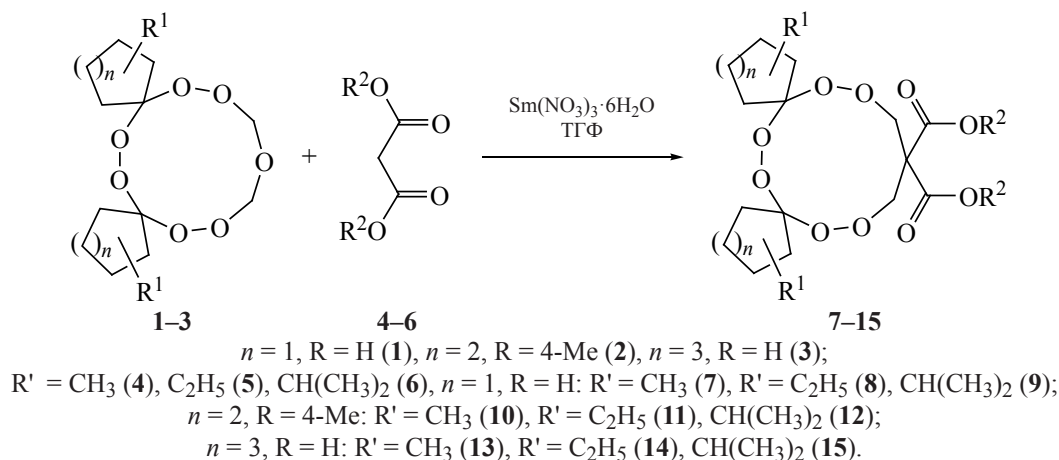
DOI: 10.31857/S0514749223020106, **EDN:** QJWROS

ВВЕДЕНИЕ

Циклические пероксиды занимают важное место в ряду органических пероксидов благодаря своим уникальным свойствам [1–5]. Среди них обнаружены соединения, обладающие противомалярийной [6–13], противогельминтной [14–22], противораковой [23–28], противотуберкулезной [29–31], рострегуляторной [32, 33] и фунгицидной [34, 35] активностью. Большое число природных соединений, содержащих пероксидную группу, проявляют фармакологическую активность, что стимулирует разработку новых методов и оригинальных подходов к синтезу органических пероксидов [36]. Структурный фрагмент таких циклических соединений как правило содержит 1,2,4-триоксано- и 1,2,4-триоксепано-фрагменты, представляющие из себя, как правило, бициклические соединения с одной или в исключительных случаях двумя и тремя пероксидными группами. В литературе методы получения макроциклических пероксидов с двумя и тремя пероксидными группами в кольце ограничены. Из числа известных методов конструирования

макроциклических пероксидов (содержат восемь и более атомов в пероксидном кольце) наиболее эффективными являются каталитическая внутри- и межмолекулярная циклизация гидропероксидов [37–45], а также реакция рециклизации пероксидного кольца [38, 46–52]. Для получения насыщенных макроциклических пероксидов наиболее привлекательным является метод рециклизации пероксидного кольца, позволяющий практически с количественным выходом получать одиннадцатичленные макротрипероксиды [38, 48, 49–52]. Так, с помощью каталитических реакций рециклизации гептаоксадиспироалканов с NH-, PH- и SH-кислотами были синтезированы ранее неизвестные гетероатомсодержащие макроциклические трипероксиды с противоопухолевой активностью [45, 49, 50]. Осуществленные превращения гептаоксадиспироалканов с нуклеофильными агентами с получением азот-, сера- и фосфорсодержащих пероксидов позволили предположить, что при вовлечении SH-кислот в качестве нуклеофильных агентов удастся осуществить синтез новых типов макроциклических пероксидов. В данной работе

Схема 1



в качестве СН-кислот были выбраны алкилмалонаты (диметилвый эфир малоновой кислоты, диэтиловый эфир малоновой кислоты, диизопропиловый эфир малоновой кислоты). Общим для СН-кислот является наличие активной метиленовой группы, образованной в результате стягивания электронной плотности сложноэфирной группой. Протоны метиленовой группы оказываются положительно заряженными и могут легко быть отданы подходящему основанию [53].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для селективного синтеза макроциклических циклотрипероксидов осуществили каталитическую рециклизацию гептаоксаспироалканов **1–3** с алкилмалонатами **4–6** (диметилвый эфир малоновой кислоты, диэтиловый эфир малоновой кислоты, диизопропиловый эфир малоновой кислоты) (схема 1). В качестве катализатора нами был выбран $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Выбор этого катализатора обусловлен его высокой селективностью действия в перечисленных выше реакциях [38, 46–52]. Наряду с указанным катализатором мы испытали $\text{La}(\text{NO}_3)_3$, $\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NdCl_3 .

Установили, что при взаимодействии 6,7,13,14,16,18,19-гептаоксаспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадекана **1** с эквимольным количеством диметилмалоната **4** в условиях ($\sim 20^\circ\text{C}$, THF, 6 ч) с использованием в качестве катализатора 5 масс % $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, образуется диметил 6,7,13,14,18,19-гексаоксаспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадекан-16,16-дикарбоксилат **7** с выходом 80%. При за-

мене катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ на другие соли и комплексы лантаноидов выход диметил 6,7,13,14,18,19-гексаоксаспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадекан-16,16-дикарбоксилата **7** составил 70–75% [$\text{La}(\text{NO}_3)_3$ (70%), $\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (75%), $\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (73%), $\text{DyCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (71%), NdCl_3 (70%)].

В разработанных условиях [5 масс % $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 20°C , 6 ч] реакцией гептаоксаспирононадекана **1** с диэтилмалонатом **5** и диизопропилмалонатом **6** получены соответствующие диэтил(изопропил) 6,7,13,14,18,19-гексаоксаспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадекан-16,16-дикарбоксилаты **8**, **9** с выходами 86 и 82%. С целью расширения границ приложения разработанного метода, а также выяснения возможности проведения данной реакции с участием других гептаоксаспироалканов в реакцию с диалкилмалонатами **4–6** вовлечены 3,12-диметил-7,8,15,16,18,20,21-гептаоксаспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан **2** и 8,9,17,18,20,22,23-гептаоксаспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан **3**. В результате синтезировали диалкил 3,12-диметил-7,8,15,16,20,21-гексаоксаспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан-18,18-дикарбоксилаты **10–12** и диалкил 8,9,17,18,22,23-гексаоксаспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан-20,20-дикарбоксилаты **13–15** с выходами 75–82%.

Масс-спектры макрогетероциклов **7–15** содержат соответствующие пики молекулярных ионов. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР синтезированных соединений **7–15** подтверждают структуры циклических трипероксидов. Ожидается наблюдаются сигналы

диалкил дикарбоксилатного заместителя и циклоалкановых фрагментов. Четвертичные атомы углерода 11-членного гетероцикла при –O–O– группе проявляются в области 107–116 м.д, а при COOAlk-группе в области 43–48 м.д. Характеристичными для данных циклопероксидных систем являются сигналы метиленового фрагмента, проявляющиеся в областях 5.0–5.3 и 91–92 м.д. в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C , соответственно. В спектрах ЯМР ^1H для соединений **7–15** сигналы протонов представляют собой наложенные друг на друга мультиплеты, а в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдается увеличенное количество сигналов с близкими химическими сдвигами. Данные сигналы отражают процесс циклической интерконверсии в растворе дейтерированного растворителя, поэтому эффект расщепления сигналов ЯМР атомов цикла обусловлен, очевидно, наличием при комнатной температуре поликомпонентного конформационного равновесия, которое подтверждено нами на основе данных по идентификации известных трипероксидов [38, 48].

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, внутренний стандарт TMC. Масс-спектры MALDI TOF/TOF положительных ионов (матрица – синапиновая кислота) записаны на масс-спектрометре Bruker Autoflex™ 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 переводили в газовую фазу с помощью лазерных импульсов (200 импульсов с частотой 100 Гц). В качестве источника лазерного излучения применяли твердотельный УФ лазер с длиной волны излучения 355 нм. 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 кетоны и алкилмалонаты использовали фирмы Acros. Тетрагидрофуран, гексан, EtOAc, петролейный эфир, Et_2O (марки «ч») перегоняли перед использованием. Пероксид водорода марки «тех», концентрация 31.6%. Реагенты I_2 , MgSO_4 марки «ч». Синтез гептаоксидиспироалканов **1–3** осуществлен согласно описанной методике [38].

Реакция рециклизации гептаоксидиспироалканов **1–3** с алкилмалонатами **4–6** в присутствии катализатора $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. В сосуд Шленка, установленный на магнитной мешалке, при ~ 20°C загружали 10 мл ТГФ, 1.00 ммоль гептаоксидиспироалкан **1–3**, полученного по методике [10], и 0.05 ммоль $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, через 30 мин добавляли 1.00 ммоль соответствующего алкилмалоната **4–6**. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при ~ 20°C и выпаривали ТГФ. Добавляли 10 мл Et_2O , смесь промывали H_2O (4×5 мл). Эфирный слой сушили над MgSO_4 и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир– Et_2O , 10:1. Выделяли циклические пероксиды **7–15**, стабильные при хранении при комнатной температуре. Ход реакций контролировали методом ТСХ, элюент гексан–EtOAc, 5:1, проявляли в парах I_2 .

Диметил 6,7,13,14,18,19-гексаоксидиспиро-[4.2.4^{8,75}]нонадекан-16,16-дикарбоксилат (7). Выход 0.24 г (80%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.74–1.77 м (8H, H_2C), 1.94–2.09 м (16H, H_2C), 3.77–3.80 м (6H, H_3CO), 5.20–5.24 м (4H, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.5, 24.6, 33.3, 33.4, 41.1, 52.5, 52.6, 92.5, 92.6, 107.3, 107.4, 166.9. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 299 [$M - \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 52.28; H 6.70. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$. Вычислено, %: C 52.30; H 6.71.

Диэтил 6,7,13,14,18,19-гексаоксидиспиро-[4.2.4^{8,75}]нонадекан-16,16-дикарбоксилат (8). Выход 0.34 г (86%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.20–1.28 м (6H, H_3C), 1.69–2.07 м (16H, H_2C), 4.08–4.10 м (4H, OH_2C), 5.07–5.20 м (4H, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.8, 13.9, 23.9, 24.4, 29.2, 30.9, 48.2, 67.7,

92.5, 93.5, 107.2, 107.3, 169.4, 169.8. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 417 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 54.52; Н 7.21. $C_{19}H_{30}O_{10}$. Вычислено, %: С 54.54; Н 7.23.

Диизопропил 6,7,13,14,18,19-гексаоксациспиро[4.2.4⁸.7⁵]нонадекан-16,16-дикарбоксилат (9). Выход 0.36 г (82%), бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.22–1.26 м (12H, H_3C), 1.70–2.10 м (16H, H_2C), 4.08–4.13 м (2H, OH), 5.02–5.21 м (4H, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 20.9, 21.4, 24.0, 24.4, 29.3, 30.1, 47.4, 67.8, 92.7, 93.5, 107.1, 107.2, 168.1. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 445 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 56.48; Н 7.65. $C_{21}H_{34}O_{10}$. Вычислено, %: С 56.49; Н 7.68.

Диметил 3,12-диметил-7,8,15,16,20,21-гексаоксациспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан-18,18-дикарбоксилат (10). Выход 0.33 г (75%), бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.01–1.03 м (6H, H_3C), 1.19–1.63 м (8H, H_2C), 1.87–2.02 м (8H, H_2C), 2.34–2.37 м (2H, HC), 3.76 с (6H, OH_3C), 5.11–5.21 м (4H, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.0, 21.5, 29.2, 29.4, 40.8, 41.1, 52.6, 52.9, 91.8, 92.3, 110.0, 167.0. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 445 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 56.47; Н 7.66. $C_{21}H_{34}O_{10}$. Вычислено, %: С 56.49; Н 7.68.

Диэтил 3,12-диметил-7,8,15,16,20,21-гексаоксациспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан-18,18-дикарбоксилат (11). Выход 0.38 г (80%), бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.93 д (6H, CH_3 , J 4.0 Гц), 1.19–1.24 м (6H, H_3C), 1.25–1.64 м (16H, H_2C), 2.16–2.22 м (2H, HC), 5.06–5.11 м (4H, OH_2C), 5.17–5.23 м (4H, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.5, 21.4, 29.1, 29.2, 40.5, 60.2, 91.8, 91.9, 110.2, 110.6, 164.8. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 473 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 58.20; Н 8.05. $C_{23}H_{38}O_{10}$. Вычислено, %: С 58.21; Н 8.07.

Диизопропил 3,12-диметил-7,8,15,16,20,21-гексаоксациспиро[5.2.5⁹.7⁶]геникозан-18,18-дикарбоксилат (12). Выход 0.41 г (82%), бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.94 д (6H, CH_3 , J 4.0 Гц), 1.21–1.29 м (6H, H_3C), 1.46–1.66 м (16H, H_2C), 2.17–2.24 м (2H, HC), 4.47–4.50 м (2H, HC), 5.04–5.24 м (4H, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.4, 29.1, 29.2, 30.6, 30.7, 48.5, 69.6, 91.7, 91.8, 110.2, 110.5, 169.3. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 501 $[M - H]^+$. Найдено, %:

С 59.72; Н 8.40. $C_{25}H_{42}O_{10}$. Вычислено, %: С 59.74; Н 8.42.

Диметил 8,9,17,18,22,23-гексаоксациспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан-20,20-дикарбоксилат (13). Выход 0.34 г (77%), бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.59–1.68 м (6H, H_3C), 1.87–2.05 м (32H, H_2C), 2.51–2.52 м (2H, HC), 3.72 с (6H, OH_3C), 5.11–5.25 м (4H, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 22.7, 22.8, 29.8, 29.9, 30.1, 32.9, 33.3, 43.8, 52.8, 91.8, 92.5, 107.8, 107.9, 168.5. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 445 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 56.48; Н 7.65. $C_{21}H_{34}O_{10}$. Вычислено, %: С 56.49; Н 7.68.

Диэтил 8,9,17,18,22,23-гексаоксациспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан-20,20-дикарбоксилат (14). Выход 0.37 г (79%), бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.29–1.32 м (6H, H_3C), 1.32–1.67 м (8H, H_2C), 1.94–2.01 м (32H, H_2C), 4.20–4.25 м (4H, OH_2C), 5.17–5.32 м (4H, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.1, 22.7, 29.8, 30.2, 32.8, 33.6, 41.7, 61.5, 61.7, 92.5, 116.2, 166.6. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 473 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 58.20; Н 8.06. $C_{23}H_{38}O_{10}$. Вычислено, %: С 58.21; Н 8.07.

Диизопропил 8,9,17,18,22,23-гексаоксациспиро[6.2.6¹⁰.7⁷]трикозан-20,20-дикарбоксилат (15). Выход 0.40 г (81%), желтое масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.23–1.31 м (12H, H_3C), 1.58–1.59 м (8H, H_2C), 1.91–2.05 м (32H, H_2C), 4.05–4.10 м (2H, OH), 5.09–5.20 м (4H, OH_2CC). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.5, 22.8, 29.8, 30.4, 32.4, 32.8, 43.8, 64.1, 91.8, 92.5, 114.8, 116.2, 165.1. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z : 501 $[M - H]^+$. Найдено, %: С 59.72; Н 8.40. $C_{25}H_{42}O_{10}$. Вычислено, %: С 59.74; Н 8.42.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный нами способ, основанный на катализируемой солями лантанидов реакции рециклизации гептаоксациспироалканов с СН-кислотами, в качестве которых выступают алкилмалонаты, позволяет осуществить селективный синтез ранее неизвестных и труднодоступных макроциклических трипероксидов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственных заданий Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН № FMRS-2022-0079 и № FMRS-2022-0074.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Махмудиярова Наталия Наильевна, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-1952-4173>

Ишмухаметова Ирина рустамовна, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-7964-5175>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jones C.W. *Applications of Hydrogen Peroxides and Derivatives*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, **1999**.
2. *The Chemistry of Peroxides*. Ed. S. Patai. New York: Wiley, **1983**.
3. *Organic Peroxides*. Ed. W. Ando. New York: Wiley, **1992**.
4. *Peroxide Chemistry: Mechanistic and Preparative Aspects of Oxygen Transfer*. Ed. W. Adam. Weinheim: Wiley-VCH, **2000**.
5. *Catalytic Oxidations with Hydrogen Peroxide as Oxidant*. Ed. G. Strukul. Boston: Kluwer Academic Publishers. **1992**.
6. Efferth T. *Biotechnol. Adv.* **2018**, *36*, 1730–1737. doi 10.1016/j.biotechadv.2018.01.001
7. Solaja B.A., Terzic N., Pocsfalvi G., Gerena L., Tinant B., Opsenica D., Milhous W.K. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3331–3336. doi 10.1021/jm020891g
8. D'Alessandro S., Scaccabarozzi D., Signorini L., Perego F., Ilboudo D.P., Ferrante P., Delbue S. *Microorganisms*. **2020**, *8*, 1–26. doi 10.3390/microorganisms8010085
9. Efferth T., Romero M.R., Wolf D.G., Stamminger T., Marin J.J.G., Marschall M. *Clin. Infect. Dis.* **2008**, *47*, 804–811. doi 10.1086/591195
10. Frohlich T., Reiter C., Saeed M. E.M., Hutterer C., Hahn F., Leidenberger M., Friedrich O., Kappes B., Marschall M., Efferth T., Tsogoeva S.B. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 1–7. doi 10.1021/acsmchemlett.7b00412
11. Ghorai P., Dussault P.H., Hu C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2401–2404. doi 10.1021/ol800657m
12. Wang X., Dong Y., Wittlin S., Charman S.A., Chiu F.C.K., Chollet J., Katneni K., Mannila J., Morizzi J., Ryan E., Scheurer C., Steuten J., Santo Tomas J., Snyder C., Vennerstrom J.L. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2547–2555. doi 10.1021/jm400004u
13. Ingram K., Yaremenko I.A., Krylov I.B., Hofer L., Terent'ev A.O., Keiser J. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8700–8711. doi 10.1021/jm3009184
14. Cowan N., Yaremenko I.A., Krylov I.B., Terent'ev A.O., Keiser J. *Biorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 5175–5181. doi 10.1016/j.bmc.2015.02.010
15. Brecht K., Kirchhofer C., Bouitbir J., Trapani F., Keiser J., Krahenbuhl S. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 4880–4895. doi 10.3390/ijms20194880
16. Wu J.B., Wang X.F., Chiu F.C.K., Haberli C., Shackelford D.M., Ryan E., Kamaraj S., Bulbule V.J., Wallick A.I., Dong Y.X., White K.L., Davis P.H., Charman S.A., Keiser J., Vennerstrom J.L. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 3723–3736. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00069
17. Fisher L.C., Blackie M.A.L. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2014**, *14*, 123–135. doi 10.2174/1389557514666140123144942
18. Hao H.D., Wittlin S., Wu Y.K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 23, 7605–7619. doi 10.1002/chem.201300076
19. Jefford C.W. *Curr. Top. Med. Chem.* **2012**, *12*, 373–399. doi 10.2174/156802612799362940
20. Keiser J., Ingram K., Vargas M., Chollet J., Wang X.F., Dong Y.X., Vennerstrom J.L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 1090–1092. doi 10.1128/AAC.05371-11
21. Kuster T., Kriegel N., Stadelmann B., Wang X.F., Dong Y.X., Vennerstrom J.L., Keiser J., Hemphill A. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2014**, *43*, 40–46. doi 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.012
22. Vil' V.A., Yaremenko I.A., Ilovaisky A.I., Terent'ev A.O. *Molecules.* **2017**, *22*, 1881. doi 10.3390/molecules22111881
23. Coghi P., Yaremenko I.A., Prommana P., Radulov P.S., Syroeshkin M.A., Wu Y.J., Gao J.Y., Gordillo F.M., Mok S., Wong V.K.W., Uthaipibull C., Terent'ev A.O. *Chem. Med. Chem.* **2018**, *13*, 902–908. doi 10.1002/cmcd.201700804
24. Yaremenko I.A., Coghi P., Prommana P., Qiu C.L., Radulov P.S., Qu Y.Q., Belyakova Y.Y., Zanforlin E., Kokorekin V.A., Wu Y.Y.J., Fleury F., Uthaipibull C., Wong V.K.W., Terent'ev A.O. *Chem. Med. Chem.* **2020**, *15*, 1118–1127. doi 10.1002/cmcd.202000042
25. Brautigam M., Teusch N., Schenk T., Sheikh M., Aricioglu R.Z., Borowski S.H., Neudorfl J.M., Baumann U., Griesbeck A.G., Pietsch M. *Chem. Med. Chem.* **2015**, *10*, 629–639. doi 10.1002/cmcd.201402553
26. Abrams R.P., Carroll W.L., Woerpel K.A. *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11*, 1305–1312. doi 10.1021/acscchembio.5b00900

27. Chaudhari M.B., Moorthy S., Patil S., Bisht G.S., Mohamed H., Basu S., Gnanaprakasam B. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1358–1368. doi 10.1021/acs.joc.7b02854
28. Dwivedi A., Mazumder A., du Plessis L., du Preez J.L., Haynes R.K., du Plessis J. *Nanomed. Nanotechnol. Bio. Med.* **2015**, *11*, 2041–2050. doi 10.1016/j.nano.2015.07.010
29. Chaudhary S., Sharma V., Jaiswal P.K., Gaikwad A.N., Sinha S.K., Puri S.K., Sharon A., Maulik P.R., Chaturvedi V. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4948–4951. doi 10.1021/acs.orglett.5b02296
30. Miller M.J., Walz A.J., Zhu H., Wu C.R., Moraski G., Mollmann U., Tristani E.M., Crumbliss A.L., Ferdig M.T., Checkley L., Edwards R.L., Boshoff H.I. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2076–2079. doi 10.1021/ja109665t
31. Zhou F.W., Lei H.S., Fan L., Jiang L., Liu J., Peng X.M., Xu X.R., Chen L., Zhou C.H., Zou Y.Y., Liu C.P., He Z.Q., Yang D.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 1912–1917. doi 10.1016/j.bmcl.2014.03.010
32. Cusati R.C., Barbosa L.C.A., Maltha C.R.A., Demuner A.J., Oliveros-Bastidas A., Silva A.A. *Pest Manage. Sci.* **2015**, *71*, 1037–1048. doi 10.1002/ps.3891
33. Barbosa L.C.A., Maltha C.R.A., Cusati R.C., Teixeira R.R., Rodrigues F.F., Silva A.A., Drew M.G.B., Ismail F.M.D. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 10107–10115. doi 10.1021/jf902540z
34. Yaremenko I.A., Radulov P.S., Belyakova Y.Y., Demina A.A., Fomenkov D.I., Barsukov D.V., Subbotina I.R., Fleury F., Terent'ev A.O. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 4734–4751. doi 10.1002/chem.201904555
35. Yaremenko I.A., Syromyatnikov M.Y., Radulov P.S., Belyakova Y.Y., Fomenkov D.I., Popov V.N., Terent'ev A.O. *Molecules.* **2020**, *25*, 1924. doi 10.3390/molecules25081954
36. Casteel D.A., *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 289–312. doi 10.1039/NP9920900289
37. Makhmudiyarova N.N., Khatmullina G.M., Rakhimov R.Sh., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Arkivoc.* **2016**, *v*, 427–433. doi 10.24820/ark.5550190.p009.565
38. 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
39. Kim H.-S., Nagai N., Ono K., Begum K., Wataya Y., Hamada Y., Tsuchiya K., Masuyama A., Nojima M., McCullough K.J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2357–2361. doi 10.1021/jm010026g
40. Terent'ev A.O., Platonov M.M., Tursina A.I., Chernyshev V.V., Nikishin G.I. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3169–3174. doi 10.1021/jo7027213
41. Arzumanyan A.V., Novikov R.A., Tetrnt'ev A.O., Platonov M.M., Lakhtin V.G., Arkhipov D.E., Koryukov A.A., Chernyshev V.V., Fitch A.N., Zdvizhkov A.T., Krylov I.B., Tomilov Y.V., Nikishin G.I. *Organometallics.* **2014**, *33*, 2230–2247. doi 10.1021/om500095x
42. Arzumanyan A.V., Tetrnt'ev A.O., Novikov R.A., Lakhtin V.G., Chernyshev V.V., Fitch A.N., Nikishin G.I. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6877–6883. doi 10.1002/ejoc.201402895
43. Махмудиярова Н.Н., Рахимов Р.Ш., Тюмкина Т.В., Мещерякова Е.С., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *ЖОрХ.* **2019**, *5*, 713–728. doi 10.1134/s1070428019050075
44. Махмудиярова Н.Н., Шангараев К.Р., Мещерякова Е.С., Тюмкина Т.В., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *ХТС.* **2019**, *55*, 1111–1119. doi 10.1007/s10593-019-02586-3
45. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Shanggaraev K.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 2069–2077. doi 10.1039/d0nj05511e
46. 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
47. 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
48. 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. doi 10.1039/c9ra02950h
49. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. *Molecules.* **2020**, *25*, 1874–18929. doi 10.3390/molecules25081874
50. Махмудиярова Н.Н., Ишмухаметова И.Р., Джемилева Л.У., Дьяконов В.А., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 746–752. doi 10.1134/s1070428020050115
51. Махмудиярова Н.Н., Ишмухаметова И.Р., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. *Докл. Акад. Наук.* **2020**, *491*, 93–100. doi 10.31857/S2686953520040044
52. Махмудиярова Н.Н., Королева Л.С., Мещерякова Е.С., Ибрагимов А.Г. *ЖОрХ.* **2020**, *3*, 360–367. doi 10.1134/s1070428020030021
53. Пацак Й. *Органическая химия.* М.: Мир, **1986**.

Synthesis of New Macrocyclic Triperoxides

N. N. Makhmudiyarova* and I. R. Ishmukhametova

Institute of Petrochemistry and Catalysis UFIC RAS, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia

**e-mail: natali-mnn@mail.ru*

Received April 20, 2022; revised May 5, 2022; accepted May 10, 2022

An efficient method has been developed for the synthesis of dialkyl hexaoxadispiroalkanedicarboxylates by the recyclization reaction of heptaoxadispiroalkanes with alkyl malonates (malonic acid dimethyl ester, malonic acid diethyl ester, malonic acid diisopropyl ester) under the action of lanthanide catalysts.

Keywords: heptaoxadispiroalkanes, alkyl malonates, recyclization, dialkylhexaoxadispiroalkanedicarboxylates, catalysis