

ФИО соискателя Фоменков Дмитрий Игоревич

Название диссертации *Синтез органических пероксидов с применением озона и пероксида водорода. Свободнорадикальные превращения гидропероксидов*

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

30 сентября 2024 года

Дата приема к защите

8 октября 2024 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

10 октября 2024 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**



*на правах рукописи*

**Фоменков Дмитрий Игоревич**

**СИНТЕЗ ОРГАНИЧЕСКИХ ПЕРОКСИДОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ  
ОЗОНА И ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА. СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ  
ПРЕВРАЩЕНИЯ ГИДРОПЕРОКСИДОВ**

1.4.3 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Лаборатории исследования гомолитических реакций №13  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ**      **Терентьев Александр Олегович,**  
член-корреспондент РАН, профессор РАН, доктор  
химических наук, заведующий Лабораторией  
исследования гомолитических реакций №13, директор  
ФГБУН Института органической химии им. Н.Д.  
Зелинского РАН

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ**      **Перекалин Дмитрий Сергеевич,**  
доктор химических наук, заведующий Лабораторией  
функционализированных элементоорганических  
соединений, ФГБУН Институт элементоорганических  
соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

**Аксенов Дмитрий Александрович,**  
кандидат химических наук, с.н.с., ФГАОУ ВО Северо-  
Кавказский федеральный университет

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ**      Федеральное государственное бюджетное учреждение  
науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С.  
Курнакова РАН

Защита диссертации состоится «18» декабря 2024 г. в 12<sup>30</sup> часов на заседании Диссертационного  
совета 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте  
органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им.  
Н.Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>

Автореферат разослан «    »                      2024 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991  
Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
24.1.092.01 ИОХ РАН  
доктор химических наук

Г.А. Газиева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Настоящая работа посвящена поиску новых подходов к синтезу органических гидропероксидов с применением озона, исследованию свободнорадикальных превращений полученных соединений, а также разработке эффективных методов синтеза циклических органических пероксидов.

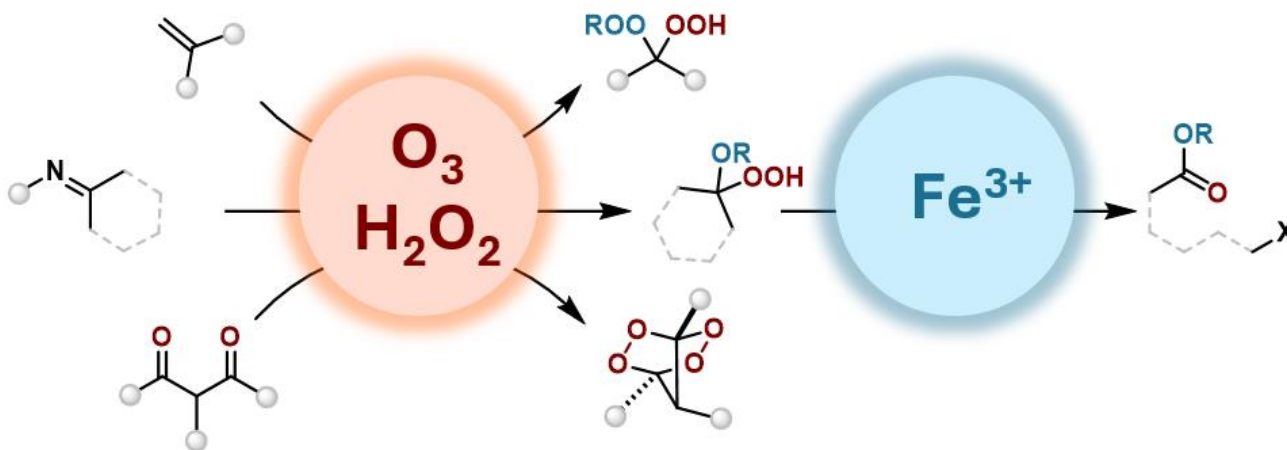
Органические пероксиды являются уникальным классом соединений, который находит широкое применение как благодаря биологической активности его представителей, так и благодаря реакционной способности этих соединений. Традиционно, органические пероксиды применялись в качестве окислителей и инициаторов полимеризации, однако начиная со второй половины прошлого века органические пероксиды полезным образом зарекомендовали себя в медицинской химии благодаря открытию у них уникальной противопаразитарной, а затем и других видов биологической активности. Рост востребованности данного класса соединений стимулировал разработку новых методов их синтеза. Однако, несмотря на достигнутый в этой области прогресс, синтетический потенциал целых классов структур, содержащих пероксидный фрагмент, остается недостаточно исследованной в связи с отсутствием селективных методов их синтеза.

Озон является одним из трех основных источников пероксидного фрагмента в органическом синтезе наряду с пероксидом водорода и молекулярным кислородом. Основные достижения в области синтеза органических пероксидов с использованием озона связаны с процессом озонолиза алкенов. Этот процесс представляет собой каскад реакций, в результате которых образуется высоко реакционноспособный цвиттер-ионный интермедиат — карбонил *O*-оксид, также известный как интермедиат Криге. Преимуществом озонолиза алкенов является возможность проведения реакции в мягких условиях, что позволяет получать труднодоступные и неустойчивые при комнатной температуре соединения. Существенным недостатком известных на данный момент методов синтеза органических пероксидов из алкенов с применением озона является низкая селективность. Из одной молекулы несимметричного алкена в результате озонолиза образуется два интермедиата Криге и два сопутствующих карбонильных соединения, что значительно увеличивает количество побочных процессов и снижает выход целевых пероксидов. В настоящей работе предложены новые подходы к синтезу труднодоступных пероксидов из алкенов, а также открыто принципиально новое направление в синтезе органических пероксидов с применением озона – озонолиз соединений с фрагментом  $C=N$  в присутствии нуклеофилов, отличающийся от озонолиза алкенов высокой селективностью образования интермедиата Криге и отсутствием побочных карбонильных соединений.

Второе направление исследований в диссертационной работе – применение органических пероксидов как предшественников реакционноспособных алкоксильных радикалов, которые активно применяются в современном органическом синтезе для селективных радикальных превращений благодаря своей способности трансформироваться в *S*-центрированные радикалы. На данный момент открыто множество процессов, в которые можно вовлечь дочерние *S*-центрированные радикалы. Основным ограничением для развития данного подхода является труднодоступность исходных органических пероксидов, их требовательность к условиям хранения и процедурам выделения. Разработка реакционных систем, позволяющих генерировать лишь один пероксид заданной структуры, открывает возможности для разработки новых селективных процессов с участием алкоксильных радикалов.

Основное внимание в настоящей диссертационной работе уделяется поиску селективных подходов к сборке труднодоступных органических пероксидов с применением озона и пероксида водорода, а также исследованию реакционной способности и биологической активности полученных структур (Схема 1).

Схема 1. Общая идея работы.



**Цель работы.** Поиск новых подходов к применению озона в селективном синтезе органических гидропероксидов. Разработка методов синтеза  $\omega$ -функционализованных соединений с применением полученных гидропероксидов. Создание технологически и экологически целесообразных методов синтеза циклических органических пероксидов, перспективных с точки зрения выявления полезной биологической активности.

**Научная новизна и практическая значимость работы.**

Впервые было показано, что гидропероксиды могут быть использованы в качестве нуклеофила для перехвата интермедиата Криге (цвиттер-ионного интермедиата озонлиза). Несмотря на то, что озон, и гидропероксиды способны окислять алкены, а также на то, что реакция протекает в присутствии избытка кислорода, в рамках работы были найдены условия, в которых селективно протекает трехкомпонентная реакция, приводящая к образованию несимметричных биспероксидов. Показано, что открытая трехкомпонентная реакция применима как для виниларенов, так и для различных алифатических алкенов. Был синтезирован ряд геминальных алкилпероксигидропероксидов, которые ранее не удавалось селективно получать известными способами.

Был обнаружен новый селективный подход к синтезу геминальных алкоксигидропероксидов позволяющий использовать в качестве исходных соединений простейшие производные карбонильных соединений. Показано, что озонлиз эфиров оксимов и семикарбазонов в присутствии спиртов приводит к селективному образованию лишь одного класса продуктов пероксидного строения - алкоксигидропероксидов. Помимо этого, открытый подход позволяет получать пероксиды более селективно, так как в результате озонлиза семикарбазонов, в отличие от алкенов, образуется лишь один интермедиат Криге. Отдельно стоит отметить, что данная работа является первым примером синтеза гидропероксидов в результате озонлиза C=N связи и фактически развивает новое направление в химии озона.

Во втором разделе диссертационной работы был исследован потенциал ранее полученных пероксидов в качестве реагентов в органическом синтезе. Было обнаружено, что взаимодействие алициклических алкоксигидропероксидов, полученных из семикарбазонов, с галогенидами меди или железа приводит к образованию  $\omega$ -функционализованных сложных эфиров. На основе предложенного в работе метода синтеза алкоксигидропероксидов разработан двухстадийный общий подход к получению  $\omega$ -функционализованных сложных эфиров из семикарбазонов. Предложенный в работе подход применим для синтеза  $\omega$ -галоген и  $\omega$ -псевдогалогензамещенных сложных эфиров из семикарбазонов циклоалканонов с крупными алифатическими циклами и циклами, содержащими

заместители. Преимуществом подхода является также возможность использования лабильных геминальных алкоксигидропероксидов в качестве реагентов без их выделения.

Третья часть диссертационной работы посвящена разработке эффективных и технологичных методов синтеза бициклических пероксидов, а также исследованию их биологической активности. Несмотря на возможность разложения пероксидов в гетерогенных условиях, был разработан метод синтеза 1,2,4,5-тетраоксанов из дикарбонильных соединений и пероксида водорода с использованием в качестве катализатора кислотных катионитов. Предложенный метод значительно упрощает синтез лидерных с точки зрения фунгицидной активности пероксидов, а также позволяет избежать использования избытка минеральных кислот, снижая количество образующихся отходов. Изучение биологической активности ряда синтезированных структур выявило как высокую цитотоксичность по отношению к HeLa, так и выдающуюся фунгицидную активность по отношению к *Ascospaera Apis* – энтомопатогенного гриба – возбудителя аскофероза медоносных пчёл. Помимо этого показано, что бициклические пероксиды, подавляющие рост *Ascospaera Apis*, не обладают острой токсичностью по отношению к земляным шмелям *Bombus Terresitris*, что делает эти структуры перспективными для применения в сельском хозяйстве.

**Публикации.** По результатам проведенных исследований опубликовано 5 статей в рецензируемых международных журналах, отвечающих требованиям ВАК, и 9 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены на XVI Международном конгрессе по химии и химической технологии (МКХТ-2020), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», IX Молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 160-летию со дня рождения академика Н.Д. Зелинского, Всероссийской конференции «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты 2022», Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023», X Международной научно-практической конференции «Проблемы и перспективы химии товаров и народной медицины», X Молодежной конференции ИОХ, Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии 2023», XXVII Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием) 2024.

**Структура и объем работы.** Материал диссертации изложен на 128 страницах и состоит из введения, обзора литературы «Синтез органических пероксидов с применением озона», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список включает 227 источников.

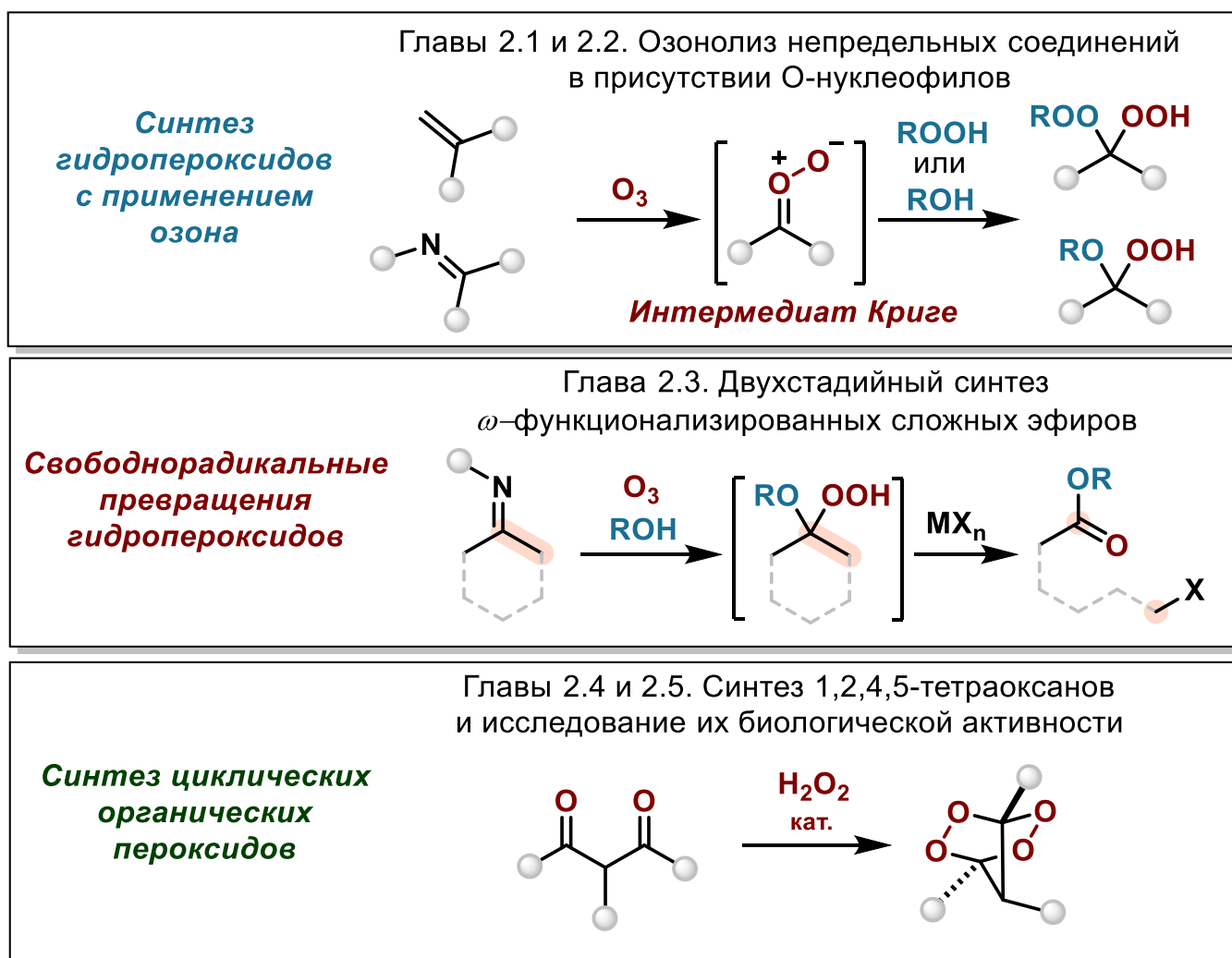
Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (гранты 22-23-00476 и 21-13-00205) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-29-08027).

*Автор выражает особую благодарность соруководителям к.х.н. Ярёмченко Ивану Андреевичу и к.х.н. Виль Вере Андреевне за посильную помощь в ходе выполнения и написания данной работы, а также за высокий уровень научного дискурса в ходе обсуждения полученных результатов; научному руководителю чл.-корр. РАН, проф. РАН, д.х.н. Терентьеву Александру Олеговичу за предоставленную интересную тему работы, за неоценимую помощь и поддержку по ходу выполнения работы, за создание условий для самостоятельного научного творчества.*

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Содержание диссертационной работы изложено в пяти главах (Схема 1). Глава 2.1 посвящена открытию нового подхода к селективному синтезу несимметричных геминальных биспероксидов – использованию гидропероксидов в качестве *O*-нуклеофила. В главе 2.2 представлена концепция синтеза алкоксигидропероксидов из доступных исходных соединений – семикарбазонов, позволяющая избежать недостатков озонлиза алкенов, снижающих селективность образования пероксидов. Показано, что озонлиз семикарбазонов является уникальным инструментом для селективного синтеза пероксидов, так как в результате образуется лишь один интермедиат Криге. В главе 2.3 на основе открытого в рамках работы (глава 2.2) подхода к синтезу алкоксигидропероксидов разработан эффективный двухстадийный метод синтеза  $\omega$ -функционализированных соединений из семикарбазонов, позволяющий избежать выделения промежуточных алкоксигидропероксидов. В главе 2.4 предложен простой и технологичный метод синтеза бициклических пероксидов с использованием гетерогенного катализатора, значительно снижающий количество образующихся отходов. В главе 2.5 приведены результаты исследования фунгицидной активности ряда бициклических пероксидов в отношении сельскохозяйственно-значимых энтомопатогенных грибов, а также продемонстрирована низкая токсичность данных соединений для насекомых-опылителей.

Схема 1. Общий план диссертационной работы

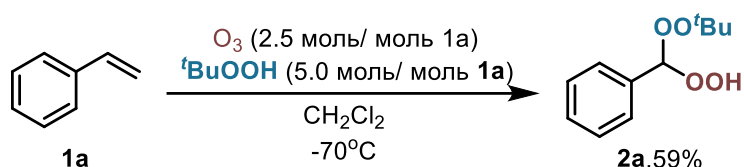


## 1. Озонолиз алкенов в присутствии гидропероксидов в качестве стороннего нуклеофила

Озон является одним из базовых реагентов в химии олефинов благодаря его уникальной способности расщеплять кратные связи углерод-углерод в очень мягких условиях. На основе взаимодействия озона с алкенами разработана целая методология синтеза основных классов органических соединений: альдегидов, кетонов, ацеталей, спиртов, карбоновых кислот и их эфиров. Озонолиз алкенов также зарекомендовал себя в качестве эффективного метода получения органических пероксидов. Озонолиз алкенов протекает через образование высоко реакционноспособного цвиттер-ионного интермедиата – карбонил *O*-оксида, также известного как интермедиат Криге. Последний может вступать в реакции циклоприсоединения, приводящие к образованию циклических пероксидов. Также интермедиат Криге способен взаимодействовать с различными нуклеофилами, такими как вода, спирты, карбоновые кислоты, аммиак и амины, образуя гидропероксиды с соответствующими заместителями. В рамках настоящей работы найдены новые классы нуклеофилов, которые способны селективно перехватывать карбонил-оксид в условиях озонолиза алкенов.

Обнаружено, что озонолиз стирола в присутствии *трет*-бутил гидропероксида приводит, помимо ожидаемых вторичного озонида стирола и бензальдегида, к образованию продукта присоединения *трет*-бутил гидропероксида к карбонил *O*-оксиду – несимметричного биспероксида. В ходе оптимизации установлено, что наибольшего выхода целевого биспероксида удастся добиться при озонолизе стирола в хлористом метиле при  $-70^{\circ}\text{C}$  в присутствии пятикратного избытка *трет*-бутил гидропероксида (Схема 1.1). Особое внимание в ходе оптимизации было уделено удалению воды из коммерческого раствора 70% *трет*-бутил гидропероксида, растворителя, а также из пропускаемых через реакционную смесь газов.

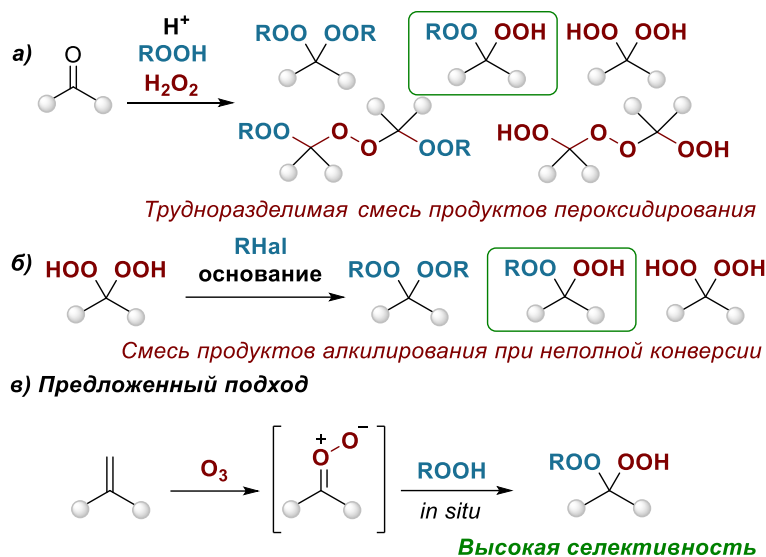
Схема 1.1. Озонолиз стирола в присутствии *трет*-бутилгидропероксида.



Стоит отдельно отметить, что селективно синтезировать геминальные биспероксиды с различными пероксидными фрагментами ранее не представлялось возможным (Схема 1.2). При проведении кислотно-катализируемого пероксидирования карбонильных соединений в присутствии пероксида водорода и алкилгидропероксида образуется сложная смесь трудноразделимых продуктов. (Схема 1.2, а). Единственным известным на данный момент подходом к синтезу подобных структур является частичное алкилирование геминальных биспероксидов, которое также протекает неселективно (Схема 1.2, б). Предложенный в рамках диссертационной работы метод позволяет получать только один основной продукт с пероксидным фрагментом (Схема 1.2, в). Высокая селективность образования несимметричного биспероксида обусловлена эффективным перехватом интермедиата Криге нуклеофилом (гидропероксидом); таким образом, два разных пероксидных фрагмента в молекуле продукта имеют различное происхождение.

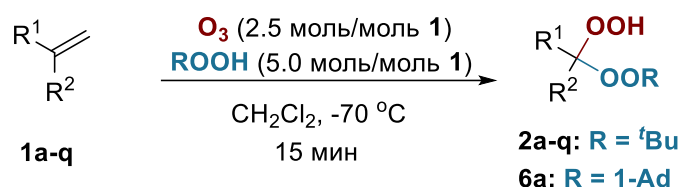


Схема 1.2. Проблема селективности синтеза несимметричных геминальных биспероксидов.

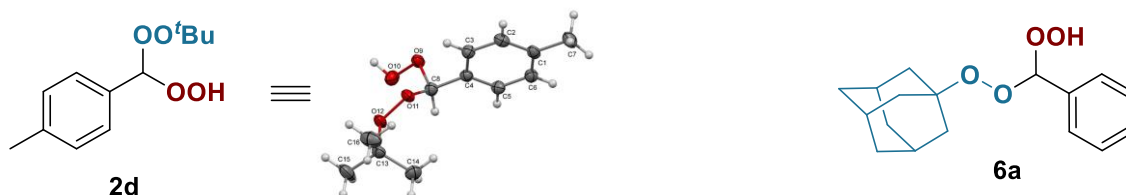


Исследована применимость разработанного подхода для синтеза несимметричных биспероксидов из алкенов различного строения. Показано, что озонлиз широкого ряда виниларенов и алифатических терминальных алкенов в присутствии *трет*-бутил гидропероксида позволяет успешно получать соответствующие несимметричные биспероксиды с выходами в диапазоне от умеренных до высоких (43–64%) (Таблица 1.1). Также показана применимость метода к другим гидропероксидам: продукт присоединения 1-адамантил гидропероксида к интермедиату Криге **6a** был выделен с выходом 43%.

Таблица 1.1. Структуры и выходы синтезированных несимметричных биспероксидов.



Шифр	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %	Шифр	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %
2a	Ph	H	59%	2j	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	49%
2b	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	55%	2k	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	46%
2c	3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	63%	2l	4-CH <sub>2</sub> ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	56%
2d	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	56%	2m	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	45%
2e	4- <i>t</i> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	43%	2n	<sup>n</sup> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	53%
2f	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	48%	2o	<sup>n</sup> C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	64%
2g	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	55%	2p	<sup>n</sup> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	45%
2h	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	53%	2q	Bn	H	53%
2i	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	51%	6a	Ph	H	43%



Стоит отдельно отметить, что большинство полученных несимметричных биспероксидов имеют в своём составе атом водорода в  $\alpha$ -положении по отношению к пероксидным фрагментам. Такие структуры ещё более труднодостижимы классическими методами в связи с их склонностью к кислотно- и основно-катализируемым перегруппировкам.

## 2. Озонолиз соединений с фрагментом C=N в присутствии спиртов

В процессе озонолиза несимметричных алкенов образуется два интермедиата Криге различного строения. Также в ходе этой реакции образуются и сопутствующие карбонильные соединения, способные взаимодействовать с интермедиатом Криге, что приводит к образованию побочных продуктов. В ходе работы, направленной на поиск прекурсоров интермедиата Криге, позволяющих синтезировать органические пероксиды более эффективно, мы обратили внимание на соединения, содержащие двойную связь углерод-азот.

**Таблица 2.1.** Озонолиз соединений различных классов, содержащих C=N фрагмент, в присутствии метанола.



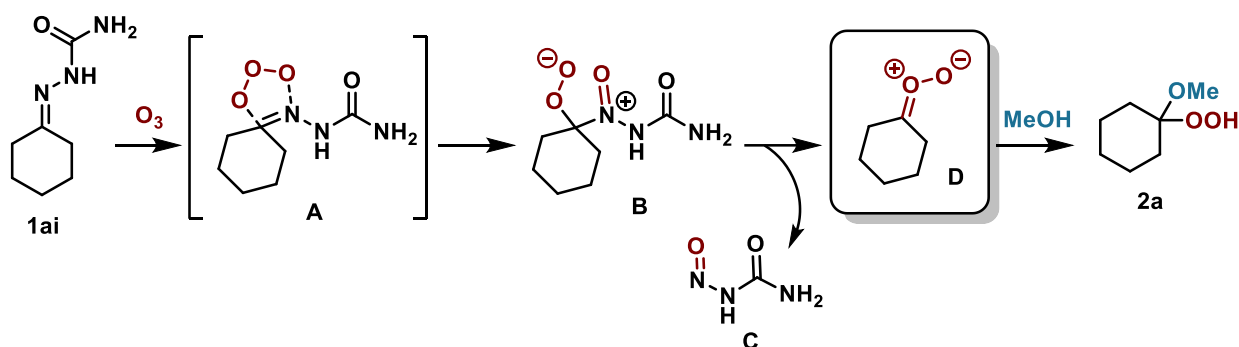
№	R	Растворитель	Конверсия.1 (%)	Выход <b>2a</b> (%)
1	<i>n</i> Bu ( <b>1aa</b> )	MeOH	100	9
2	NH <sub>2</sub> ( <b>1ab</b> )	MeOH	100	17
3	N=C(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ( <b>1ac</b> )	MeOH	100	9
4	NHBz ( <b>1ad</b> )	MeOH	60	13
5	NH(2,4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) ( <b>1ae</b> )	MeOH	60	12
6	NHAc ( <b>1af</b> )	MeOH	100	5
7	NHC(O)H ( <b>1ag</b> )	MeOH	100	2
8	OMe ( <b>1ah</b> )	MeOH	100	61
9	NHC(O)NH <sub>2</sub> ( <b>1ai</b> )	MeOH	80	54
10	<i>n</i> Bu ( <b>1aa</b> )	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1:1	100	2
11	NH <sub>2</sub> ( <b>1ab</b> )	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1:1	100	13
12	N=C(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ( <b>1ac</b> )	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1:1	100	8
13	NHBz ( <b>1ad</b> )	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1:1	100	5
14	NH(2,4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) ( <b>1ae</b> )	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1:1	100	4
15	NHAc ( <b>1af</b> )	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1:1	100	19
16	NHC(O)H ( <b>1ag</b> )	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1:1	100	23
17	OMe ( <b>1ah</b> )	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1:1	100	64
18	NHC(O)NH <sub>2</sub> ( <b>1ai</b> )	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1:1	100	62

Первоначально нами был исследован процесс озонолиза представителей различных классов соединений **1aa-1ai**, содержащих двойную связь C=N в присутствии метанола в качестве O-нуклеофила при -70°C (Таблица 2.1). Реакция озона с соединениями, содержащими фрагмент C=N, может протекать по нескольким направлениям. Помимо целевого процесса циклоприсоединения, приводящего к образованию первичного озонида, возможно окисление атома азота с образованием

*N*-оксидов. Поскольку известно, что ряду соединений с фрагментом C=N свойственно явление имин-енаминной таутомерии, то возможен также конкурирующий процесс – циклоприсоединение по C=C связи. Нашей задачей являлся поиск классов соединений, содержащих двойную связь углерод-азот, в результате озонлиза которых, во-первых, селективно образуется карбонил-оксид (интермедиат Криге), а во-вторых, не образуется побочных соединений, вызывающих разложение продуктов пероксидного строения. В опытах 1–3, 6–8 была достигнута полная конверсия исходного соединения **1**. Неполная конверсия в опытах 4,5 и 9 является следствием низкой растворимости исходных соединений в метаноле при  $-70^{\circ}\text{C}$ . Использование в качестве растворителя смеси метанола и хлористого метилена в объемном соотношении 1:1 позволило улучшить растворимость и добиться полной конверсии всех исходных соединений при низких температурах (Таблица 1, опыты 10–18). Полученные результаты свидетельствуют о том, что природа заместителя (R) при атоме азота оказывает существенное влияние на селективность образования продукта пероксидного строения. В результате озонлиза основания Шиффа **1aa** (опыт 10), циклогексилиденгидразина **1ab** (опыт 11), азина **1ac** (опыт 12) основным продуктом является циклогексанон, а целевой пероксид **2a** удаётся зафиксировать лишь в следовых количествах. Синтез алкоксигидропероксида **2a** из циклогексилиденгидразидов бензойной **1ad** (опыт 13), уксусной **1af** (опыт 15) и муравьиной **1ag** (опыт 16) кислот дополнительно осложняется проявлением этими соединениями имин-енаминной таутомерии. При этом взаимодействие озона с двойной связью углерод-углерод протекает быстрее, чем с C=N фрагментом и не приводит к образованию целевого продукта **2a**. Наилучших результатов удалось добиться при озонлизе метилового эфира оксима **1ah** (опыт 17, 64%) и семикарбазона **1ai** (опыт 18, 62%). Преимуществом использования семикарбазонов в сравнении с эфирами оксимов в качестве исходных соединений является нетребовательность к условиям хранения и простота их синтеза.

На основе экспериментальных данных, а также анализа литературы предложен механизм реакции (Схема 1). Первичный озонид **A** образующийся в результате циклоприсоединения молекулы озона к двойной связи C=N значительно менее стабилен, чем первичный озонид C=C озонлиза, а наиболее предпочтительный путь его распада – образование нейтральной молекулы нитрозомочевины **C** и селективная генерация карбонил-оксида **D**. Взаимодействие карбонил-оксида **D** с метанолом приводит к образованию целевого алкоксигидропероксида **2a**.

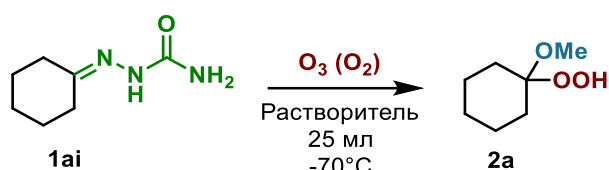
Схема 2.1. Предполагаемый механизм реакции



В ходе оптимизации условий синтеза алкоксигидропероксида **2a** из семикарбазона **1ai** было установлено, что при пропускании озона через раствор семикарбазона **1ai** в метаноле полная конверсия не достигается даже при десятикратном избытке озона, что, вероятно, связано с низкой растворимостью исходного соединения при низких температурах (опыты 1–3). Использование в качестве растворителя смеси метанола и хлористого метилена позволило значительно увеличить растворимость семикарбазона (опыты 4–6), при этом наилучший выход алкоксигидропероксида **2a**

(55%) достигается при соотношении  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} = 2 : 1$ . Использование вместо хлористого метилена его эвтектической смеси с четырёххлористым углеродом в том же соотношении с метанолом позволяет несколько улучшить выход целевого пероксида **2a** (63%) (опыт 7). Добавление соды и триэтиламина в стехиометрическом количестве не оказывает существенного влияния на выход **2a** (опыт 8,11). Проведение озонолиза в присутствии как минеральных (опыт 10), так и карбоновых кислот (опыт 9) не приводило к образованию продуктов пероксидного строения. Оптимизация процедуры выделения (опыты 12 и 13) позволила получить целевой алкоксигидропероксид **2a** с выходом 69% на выделенный продукт. Проведение озонолиза при более высоких температурах  $-10^\circ\text{C}$  (опыт 14) и  $+20^\circ\text{C}$  (опыт 15) ожидаемо приводит к снижению выхода целевого продукта. Также снижение выхода **2a** наблюдалось как при увеличении, так и при уменьшении количества пропускаемого озона по отношению к исходному семикарбазону **1ai** (опыты 16 и 17).

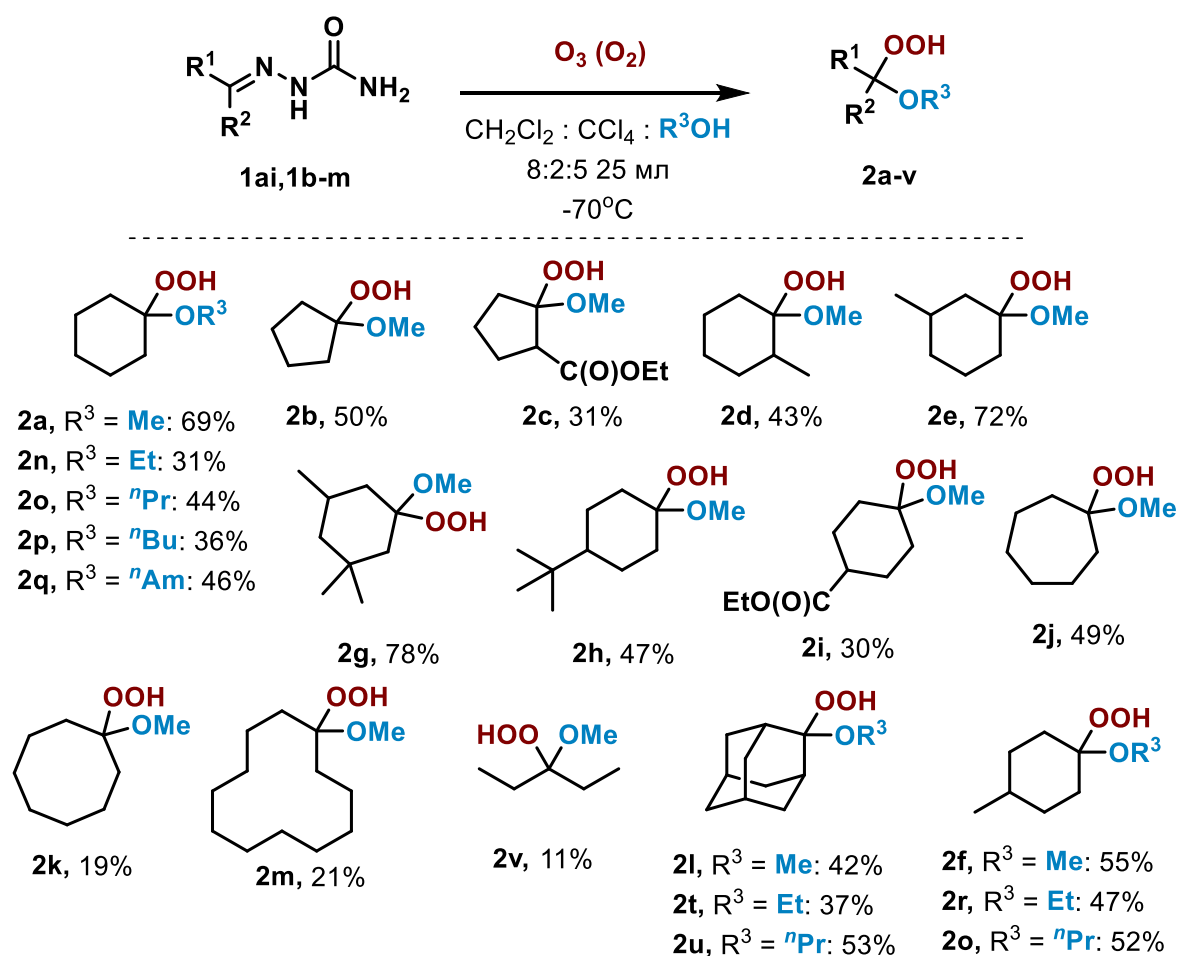
**Таблица 2.2.** Оптимизация условий озонолиза семикарбазона **1ai** в присутствии метанола.



№	T (°C)	Растворитель (Добавка, моль / моль <b>1ai</b> )	O <sub>3</sub> , мг/л (моль O <sub>3</sub> / моль <b>1ai</b> )	Конверсия <b>1ai</b> (%)	Выход <b>2a</b> (%) (по <sup>1</sup> H ЯМР <sup>d</sup> )
1 <sup>a</sup>	-70	MeOH	120 (10.0)	80	(54)
2 <sup>a</sup>	-70	MeOH	48 (1.0)	25	следы
3 <sup>a</sup>	-70	MeOH	48 (2.0)	40	следы
4 <sup>a</sup>	-70	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 : 1)	48 (2.0)	100	36
5 <sup>a</sup>	-70	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 : 2)	48 (2.0)	100	55
6 <sup>a</sup>	-70	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 : 5)	48 (2.0)	100	42
7 <sup>a</sup>	-70	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CCl <sub>4</sub> (5 : 8 : 2)	48 (2.0)	100	63
8 <sup>a</sup>	-70	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CCl <sub>4</sub> (5 : 8 : 2) + 2 экв. NaHCO <sub>3</sub>	48 (2.0)	100	58
9 <sup>a</sup>	-70	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CCl <sub>4</sub> (5 : 8 : 2) + 1 экв. AcOH	48 (2.0)	100	-
10 <sup>a</sup>	-70	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CCl <sub>4</sub> (5 : 8 : 2) + 1 экв. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	48 (2.0)	100	-
11 <sup>a</sup>	-70	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CCl <sub>4</sub> (5 : 8 : 2) + 1 экв. Et <sub>3</sub> N	48 (2.0)	100	60
12 <sup>b</sup>	-70	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CCl <sub>4</sub> (5 : 8 : 2)	48 (2.0)	100	69 (75)
13 <sup>c</sup>	-70	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CCl <sub>4</sub> (5 : 8 : 2)	48 (2.0)	100	21 (73)
14 <sup>b</sup>	-10	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CCl <sub>4</sub> (5 : 8 : 2)	48 (2.0)	100	58 (64)
15 <sup>b</sup>	+20	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CCl <sub>4</sub> (5 : 8 : 2)	48 (2.0)	100	27 (29)
16 <sup>b</sup>	-70	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CCl <sub>4</sub> (5 : 8 : 2)	48 (1.0)	100	54 (63)
17 <sup>b</sup>	-70	MeOH : CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CCl <sub>4</sub> (5 : 8 : 2)	48 (3.0)	100	19 (21)

<sup>a</sup> Концентрировали в вакууме до объема 1 мл. <sup>b</sup> Экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×25 мл). <sup>c</sup> Экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3×25 мл). <sup>d</sup> 1,4-динитробензол в качестве внутреннего стандарта.

Схема 2.3. Структуры и выходы синтезированных геминальных алкоксигидропероксидов.

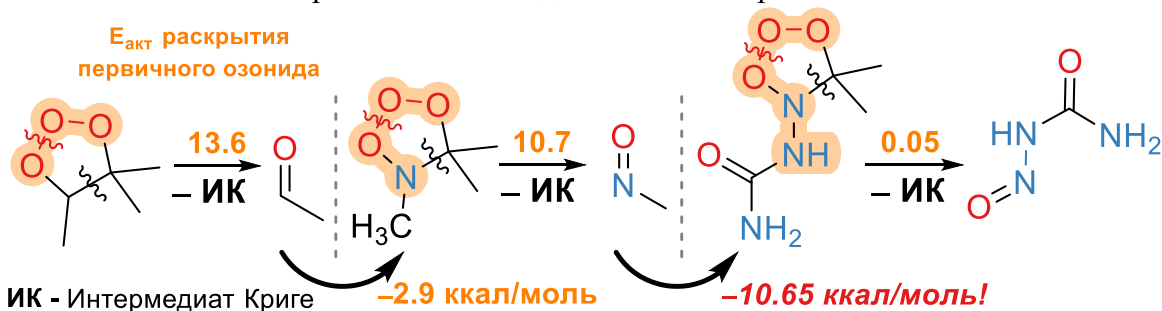


В установленных оптимальных условиях был проведён синтез ряда алкоксигидропероксидов различного строения (Схема 2.3). Разработанный метод синтеза применим для широкого ряда алициклических структур, включающего содержащие в цикле алкильные заместители или сложноэфирные группы. Такие структуры являются перспективными предшественниками алкоксильных радикалов. Проведение озонлиза в присутствии других первичных спиртов также приводит к образованию алкоксигидропероксидов. Таким образом, показано, что разработанный в рамках данной работы новый подход к синтезу алкоксигидропероксидов значительно является эффективным для получения ранее труднодоступных структур.

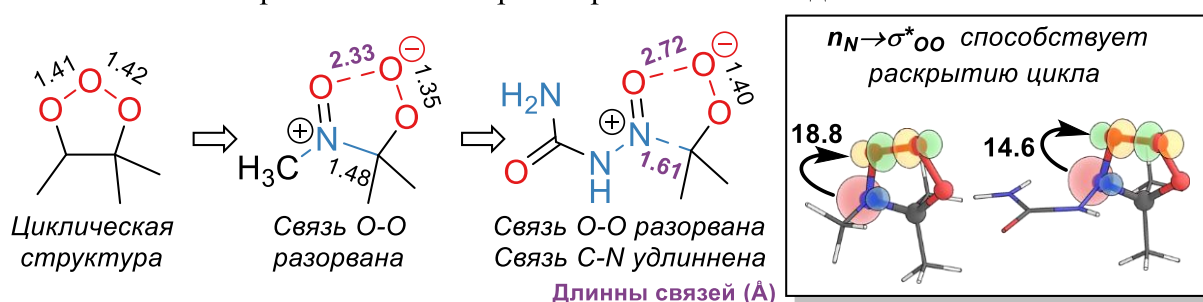
Важно отметить, что озонлиз семикарбазонов принципиально отличается от озонлиза алкенов. Уникальность озонлиза C=N обусловлена наличием дополнительного гетероатома и проявляется еще до образования вторичного озонида. Энергия активации раскрытия первичного озонида снижается с 13 ккал/моль почти до нуля в последовательности субстратов: алкен > имин > семикарбазон (Схема 2.4. а). Расчет NBO в молекуле первичного озонида связи C=N показывает сильное орбитальное взаимодействие  $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OO}}$  (>14 ккал/моль). Это взаимодействие переносит электронную плотность на  $\sigma^*_{\text{OO}}$ , тем самым способствуя диссоциации связи O–O (Схема 2.4. b). Связь C–N в первичном озониде семикарбазона, согласно расчетам, длиннее, чем в первичном озониде имиона. Это различие свидетельствует о ещё большей тенденции первичного озонида семикарбазона к расщеплению на нитрозосоединение и интермедиат Криге. Энергия активации снижается с 10.7 ккал/моль (для имиона) до 0.05 ккал/моль для семикарбазона и, таким образом, осуществляется практически безбарьерное образование интермедиата Криге. С точки зрения термодинамики, образование нитрозометана является неблагоприятным, а нитрозомочевины – вполне допустимым.

**Схема 2.4.** Отличия озонлиза алкенов, иминов и семикарбазонов. Стереoeлектронные эффекты, влияющие на образование интермедиата Криге из разных исходных соединений.

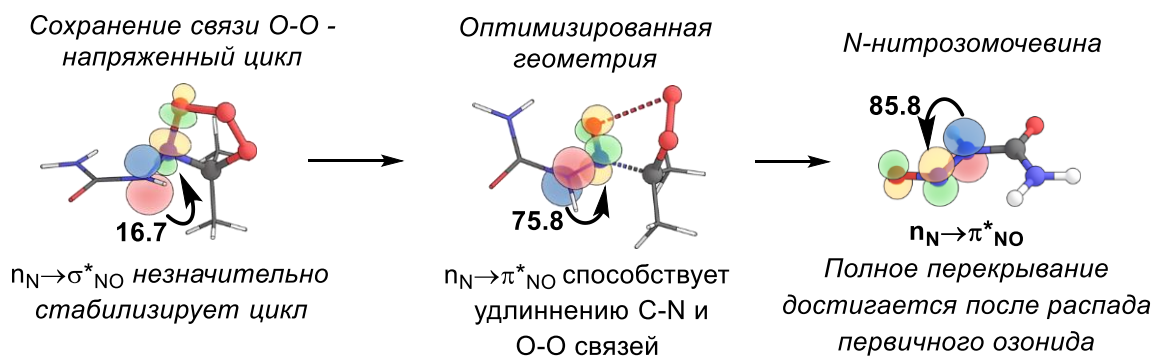
**a** Стабильность первичного озонида снижается при замене атомов С на N



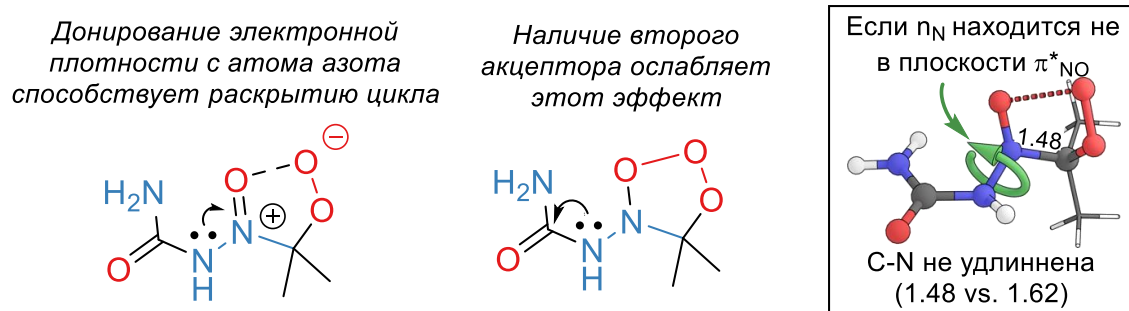
**b** Оптимизированная геометрия первичных озонидов C=C и C=N:



**c** Экзоциклический атом азота ускоряет раскрытие первичного озонида



**d** Когда атом азота расположен между C=O и N=O акцепторными группами



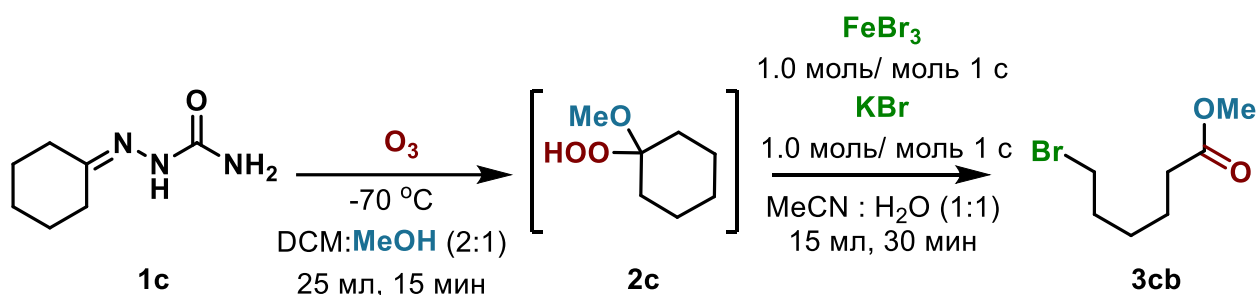
Обнаруженное различие в энергиях между разложением первичного озонида имиона и семикарбазона подразумевает наличие стабилизирующего эффекта, присутствующего в нитрозомочевине и отсутствующего в нитрозометане. Анализ NBO выявил сильное сопряжение  $\pi_N \rightarrow \pi^*_{NO}$ , которое обеспечивает большую стабилизацию (>80 ккал/моль), что, по-видимому, в значительной степени компенсирует ослабление связи C-N. Как показано схеме 2.4. с, при разрыве связи O-O возникает сопряжение  $\pi_N \rightarrow \pi^*_{NO}$ , которое, вероятно, способствует удлиннению C-N связи и

достигает своего максимума, когда озонид распадается на нитрозомочевину и карбонилксид. Чтобы подтвердить, что  $p_N \rightarrow \pi^*_{NO}$  сопряжение приводит к удлинению C–N в первичном озониде семикарбазона, мы смоделировали его оптимальную геометрию, вытеснив неподеленную пару атома азота из плоскости связи N=O. Как и ожидалось, когда двугранный угол достиг достаточно большого значения ( $50^\circ$ ), длина связи C–N составила  $1.48 \text{ \AA}$  – в точности как у связи C–N озонида имина (Схема 2.4., d). Таким образом, в результате озонлиза семикарбазонов образуется один интермедиат Криге в отличие от озонлиза алкенов, а наличие экзоциклического атома азота значительно снижает активационный барьер образования интермедиата Криге.

### 3. Синтез $\omega$ -функционализированных сложных эфиров из семикарбазонов циклоалканонов

Органические пероксиды являются перспективными предшественниками алкоксильных радикалов в связи со сравнительно низкой энергией связи O–O. Алкоксильные радикалы склонны претерпевать  $\beta$ -распад, протекающий с разрывом связи C–C и приводящий к образованию соответствующих C-центрированных радикалов. При наличии в молекуле органического пероксида алициклического фрагмента генерация алкоксильных радикалов и их последующий  $\beta$ -распад могут быть использованы для раскрытия алифатического цикла и получения труднодоступных удаленно-функционализированных соединений. Однако, использование синтетического потенциала целого ряда органических пероксидов представляется на сегодняшний день нетривиальной задачей, поскольку многие из этих соединений с трудом поддаются выделению в индивидуальном виде и требуют особых условий хранения. Разработка синтетических подходов, позволяющих использовать реакционную способность пероксидов, избегая их выделения, представляет собой простое и перспективное решение проблемы.

Схема 3.1. Двухстадийный синтез метилового эфира 6-бромкапроновой кислоты.

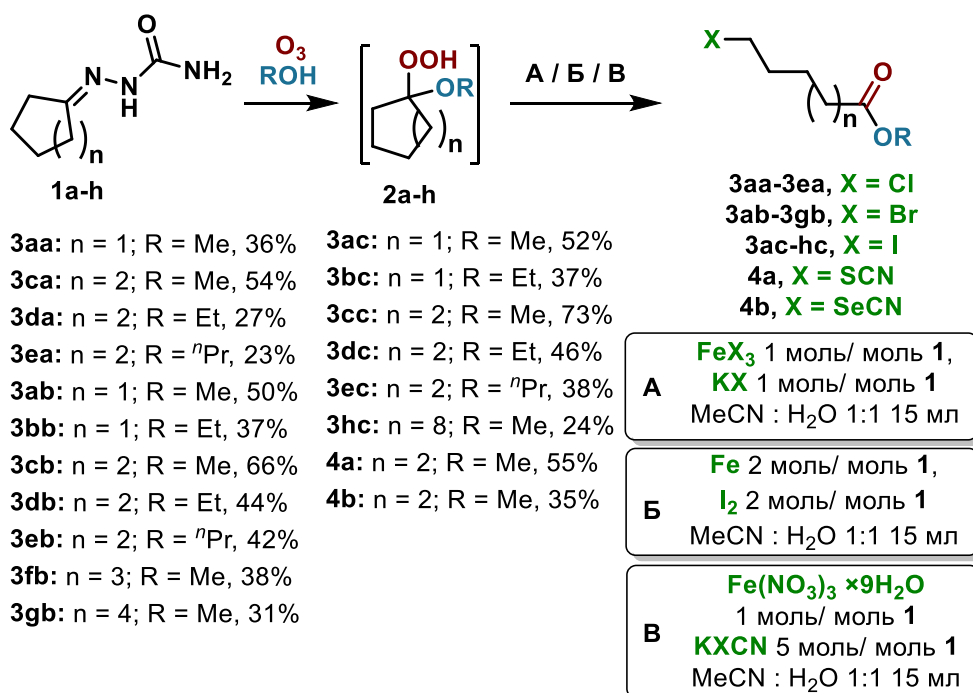


Установлено, что добавление бромида железа (III) к реакционной смеси после озонлиза семикарбазонов циклоалканонов в присутствии спиртов приводит к образованию  $\omega$ -бромзамещенных сложных эфиров насыщенных жирных кислот. В результате оптимизации на примере синтеза метилового эфира 6-бромкапроновой кислоты **3cb** из семикарбазона **1c** было установлено, что наиболее высокий выход достигается при проведении распада алкоксигидропероксида в смеси ацетонитрил : вода (1:1) с использованием 1.0 моль бромида железа (III) / моль **1c** и 1.0 моль бромида калия/ моль **1c**.

В найденных оптимальных условиях с использованием 1.0 моль галогенида железа (III) / моль **1c** и 1.0 моль галогенида калия/ моль **1c** был синтезирован структурный ряд  $\omega$ -хлор и  $\omega$ -бромзамещенных эфиров насыщенных жирных кислот **3aa–3gb** с выходами 23–66%. Использование вместо галогенидов железа иода и порошка железа для получения иодида железа *in situ* в приводит к

образованию  $\omega$ -иодзамещенных сложных эфиров **3ac–3hc** с выходами 24–73%. Также установлено, что использование нитрата железа (III) в присутствии пятикратного избытка тиоцианата или селеноцианата калия для трансформации алкоксигидропероксида **2a** приводит к образованию метиловых эфиров 6-тиоциано и 6-селеноциано капроновой кислоты **4a** и **4b** с выходами 55 и 35% соответственно. Отдельно стоит отметить, что разработанный подход применим для синтеза  $\omega$ -функционализированных соединений из семикарбазонов, содержащих объемный алициклический фрагмент. В ряде случаев (**3gb**, 31%; **3hc**, 24%) выход  $\omega$ -функционализированных сложных эфиров превосходит выход соответствующего алкоксигидропероксида на выделенный продукт, что наглядно иллюстрирует преимущества использования пероксидов без выделения.

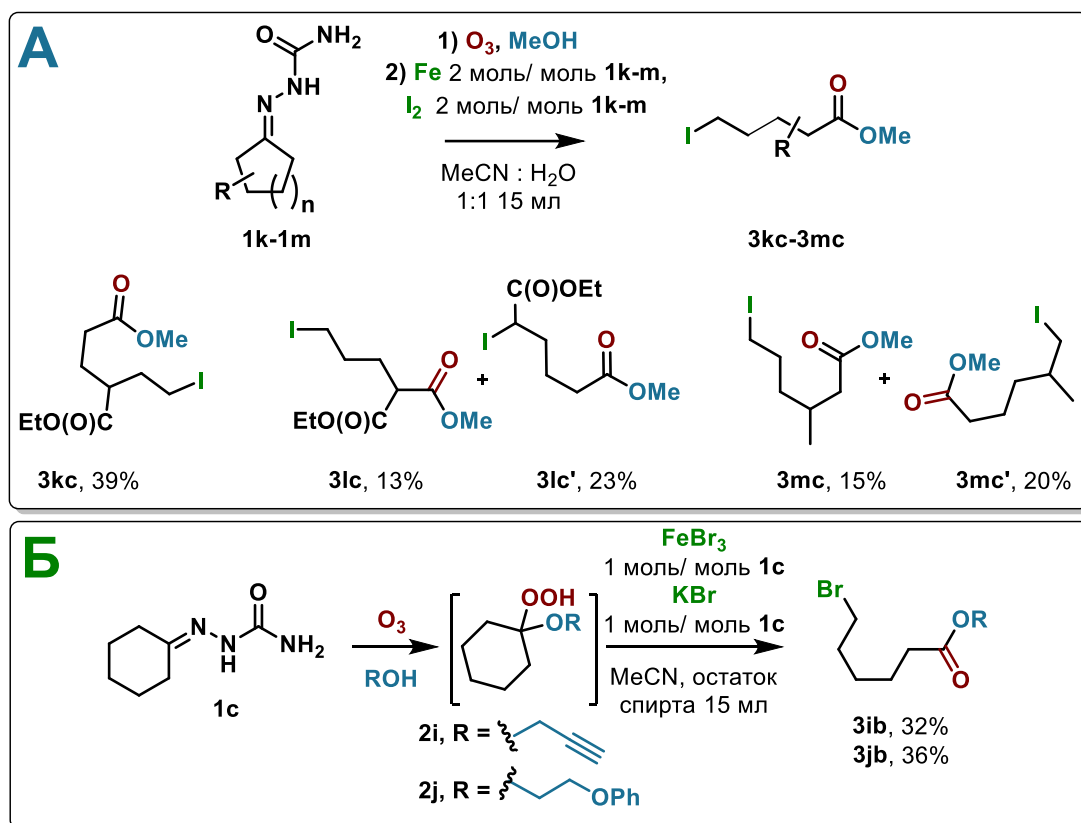
Схема 3.2. Синтез  $\omega$ -галоген и  $\omega$ -псевдогалогензамещенных сложных эфиров.



Предложенный метод также открывает возможность *one-pot* синтеза  $\omega$ -функционализированных сложных эфиров из семикарбазонов циклоалканонов **1k**, **1l**, и **1m**, содержащих заместители в цикле (Схема 3.3, А). В результате озонлиза семикарбазона **1k** в метаноле с последующим взаимодействием алкоксигидропероксида и сгенерированного *in situ* иодида железа (II) образуется смешанный эфир пентандиовой кислоты **3kc** с выходом 39%. Проведение аналогичного процесса с участием семикарбазонов 3-метилциклогексанона **1m** и этилового эфира 2-оксоциклопентанкарбоновой кислоты **1l** приводит к образованию смесей структурных изомеров **3mc+3mc'** и **3lc+3lc'** с суммарными выходами 35 (15+20) и 36 (13+23) % соответственно. Также было показано, что в результате озонлиза семикарбазона циклогексанона **1c** в присутствии феноксиэтанола или пропаргилового спирта с последующей трансформацией алкоксигидропероксидов **2j** и **2i** под действием бромиды железа (III) образуются феноксиэтиловый и пропаргиловый эфиры 6-бромокапроновой кислоты (Схема 3.3, Б).



**Схема 3.3.** Синтез  $\omega$ -галогензамещенных сложных эфиров из семикарбазонов замещенных циклоалканонов (А) и с использованием функционализированных спиртов (Б).



#### 4. Синтез 1,2,4,5-тетраоксанов из 1,3-дикарбонильных соединений и пероксида водорода с использованием сильнокислотных катионитов в качестве катализатора

В продолжение диссертационной работы разработан простой метод синтеза мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов из 1,3-дикарбонильных соединений в гетерогенных условиях с применением сильнокислотных катионитов в Н-форме в качестве катализатора. Предложенный метод позволяет получать 1,2,4,5-тетраоксаны с высокими выходами, несмотря на возможность их разложения в гетерогенных условиях.

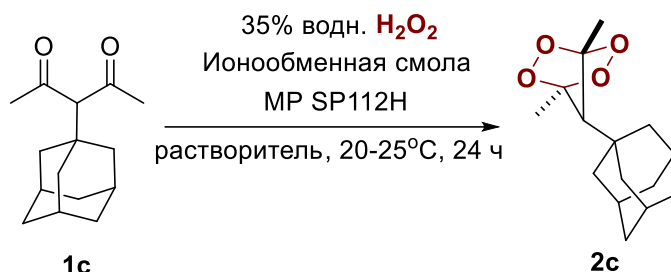
Большинство экспериментов по оптимизации синтеза 1,2,4,5-тетраоксана **2c** проводили в присутствии ионообменной смолы Lewatit MonoPlus SP112H в качестве катализатора. MP SP112H — это сильнокислотная макропористая ионообменная смола, функционализированная сульфогруппами в Н-форме на основе сополимера стирола и дивинилбензола (Таблица 4.1). На примере пероксидирования 3-(1-адамантил)-2,4-пентандиона **1c** была проведена оптимизация условий реакции. Было обнаружено, что 1,3-дикарбонильное соединение **1c** взаимодействует с пероксидом водорода (3.0 моль  $H_2O_2$ / моль **1c**) в присутствии катионита MP SP112H (1 г/ммоль **1c**) в хлористом метиле (Таблица 4.2, опыт 1) с образованием мостикового 1,2,4,5-тетраоксана **2c** с выходом 35%. Проведение пероксидирования **1c** в полярных растворителях – ацетонитриле или этаноле привело к снижению выхода **2c**, который составил 27 и 14% соответственно (Таблица 4.2, опыты 2,4). При использовании в качестве растворителя тетрагидрофурана в реакционной смеси наблюдались лишь следы тетраоксана **2c** (Таблица 4.2, опыт 3). Значительно увеличить выход мостикового пероксида **2c** удалось при

использовании в качестве растворителя толуола (Таблица 4.2, опыт 5, 53%). При использовании 2.0 г/ммоль **1c** ионообменной смолы выход 1,2,4,5-тетраоксана **2c** составил 60%. (Таблица 4.2, опыт 7), однако при дальнейшем увеличении загрузки катионита выход **2c** снизился (Таблица 4.2, опыт 8, 47%). Проведение реакции с 5,0-кратным мольным избытком пероксида водорода позволило несколько увеличить выход **2c** (Таблица 4.2, опыт 9, 64%). Использование катионитов с меньшей степенью функционализации, с карбоксильными группами вместо сульфогрупп, а также с гелевой структурой привело к значительному снижению выхода **2c** (Таблица 4.2, опыты 10–12, 64%).

**Таблица 4.1.** Наименования и физические характеристики использованных катионитов.

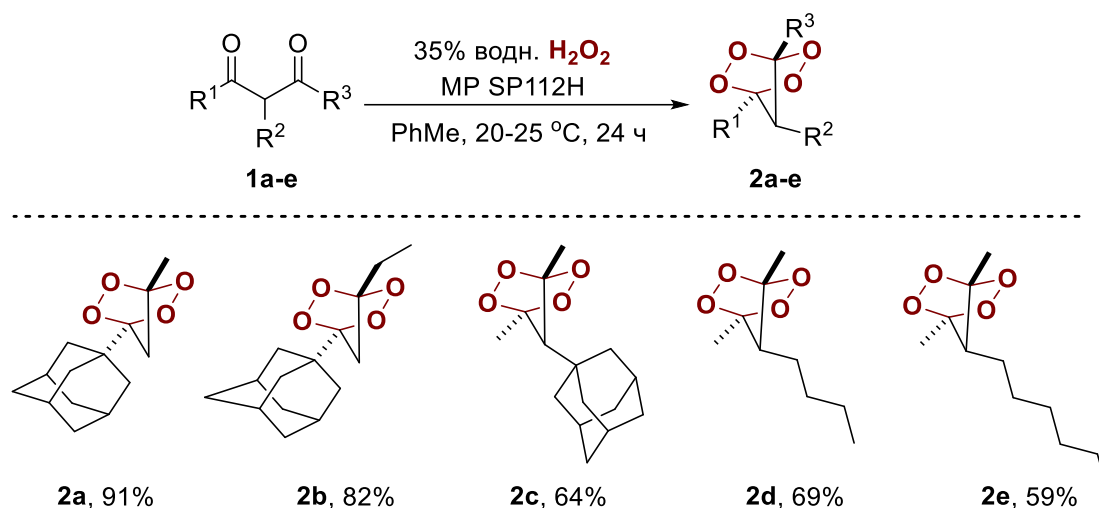
Характеристики	Lewatit® MonoPlus SP112H (MP SP112H)	Lewatit® CNP LF (CNP LF)	Macronet™ MN500 (MN500)	Supergel™ SGC100x10TLH (SGC100x10H)
Ионная форма	H <sup>+</sup>	H <sup>+</sup>	H <sup>+</sup>	H <sup>+</sup>
Функциональная группа	Сульфогруппа	Карбоксильная группа	Сульфогруппа	Сульфогруппа
Матрица	Стирол-дивинилбензолный сополимер	Сшитый полиакрилат	Стирол-дивинилбензолный сополимер	Стирол-дивинилбензолный сополимер
Структура	макропористая	макропористая	макропористая	гелевая
Размер частиц, мм	0.67±0.05	0.315-1.6	0.53±0.09	0.71-1.2
Степень функционализации, моль/л	1.6	4.3	0.8	2.0

**Таблица 4.2.** Оптимизация условий синтеза 1,2,4,5-тетраоксана **2c**.



№	Наименование смолы	моль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / моль <b>1c</b>	г смолы /ммоль <b>1c</b>	Растворитель	Выход <b>2c</b> , %
1	MP SP112H	3.0	1.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	35
2	MP SP112H	3.0	1.0	CH <sub>3</sub> CN	27
3	MP SP112H	3.0	1.0	THF	следы
4	MP SP112H	3.0	1.0	EtOH	14
5	MP SP112H	3.0	1.0	PhMe	53
6	MP SP112H	3.0	2.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	51
7	MP SP112H	3.0	2.0	PhMe	60
8	MP SP112H	3.0	3.0	PhMe	47
9	MP SP112H	5.0	2.0	PhMe	64
10	CNP LF	5.0	2.0	PhMe	следы
11	MN500	5.0	2.0	PhMe	40
12	SGC100x10H	5.0	2.0	PhMe	29

Схема 4.1. Структуры и выходы полученных 1,2,4,5-тетраоксанов.



В установленных оптимальных условиях был синтезирован ряд структурно родственных пероксидов **2a–e** с выходами от 59 до 91% (Схема 4.1). Интересный результат был получен в случае 1,2,4,5-тетраоксанов **2a** и **2b**: применение ионообменной смолы в качестве катализатора пероксидирования позволяет получать тетраоксаны **2a** и **2b** с высоким выходом (91% и 82% соответственно), несмотря на склонность таких структур к кислотно-катализируемым перегруппировкам.

Все синтезированные в работе соединения проявили высокую цитотоксичность с  $IC_{50}$  в диапазоне от 0.18 до 4.27 мкм в отношении клеточной линии рака шейки матки HeLa. Следует подчеркнуть, что цитотоксическая активность пероксидов сопоставима, а в некоторых случаях даже выше, чем у полусинтетических пероксидов на основе артемизинина (артесуната и дигидроартемизинина) и цисплатина (таблица 4.3).

**Таблица 4.3.** Цитотоксичность 1,2,4,5-тетраоксанов **2a–e** по отношению к клеточной линии рака шейки матки HeLa.

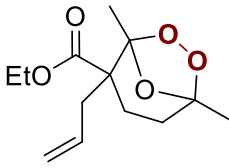
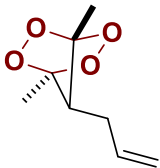
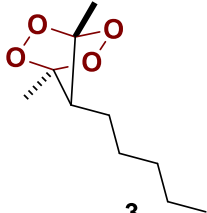
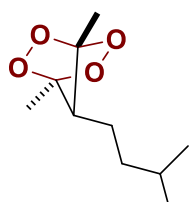
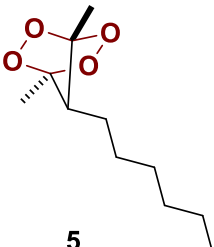
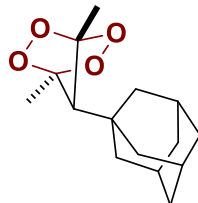
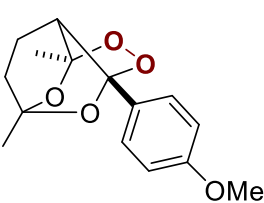
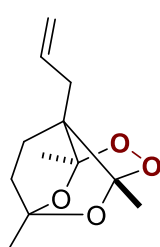
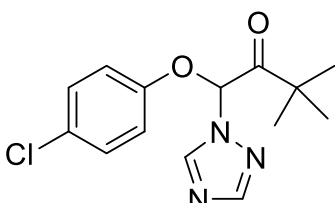
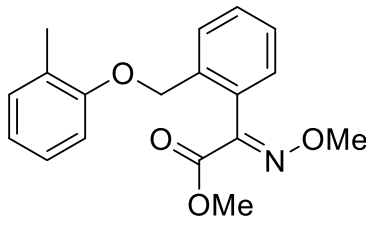
№	Соединение	$IC_{50}, 10^{-6} \text{ M } [\mu\text{M}]$
1	<b>2a</b>	0.45±0.03
2	<b>2b</b>	0.18±0.01
3	<b>2c</b>	1.49±0.20
4	<b>2d</b>	3.34±0.18
5	<b>2e</b>	4.27±0.40
6	Артесунат	38.6 <sup>a</sup>
7	Дигидроартемизинин	6.3 <sup>a</sup>
8	Цисплатин	2.2 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Литературные данные

## 5. Исследование фунгицидной активности циклических пероксидов в отношении *Ascosphaera apis* и их острой токсичности для насекомых-опылителей

В рамках диссертационной работы проведено исследование ингибирования радиального роста мицелия *Ascosphaera apis* в картофельно-сахарозном агаре циклическими пероксидами **1-8** (Таблица 5.1) в том числе 1,2,4,5-тетраоксанами **5** и **6**, синтезированными в главе 5. В качестве контрольных соединений были использованы триадимефон **9** и крезоксим-метил **10**, широко использующиеся в агрохимии в качестве фунгицидов широкого спектра действия.

**Таблица 5.1.** Структуры исследуемых циклических пероксидов **1-8** и контрольных соединений **9,10** и ингибирование ими радиального роста мицелия *Ascosphaera apis* (I, %) в концентрации 30 мг/л.

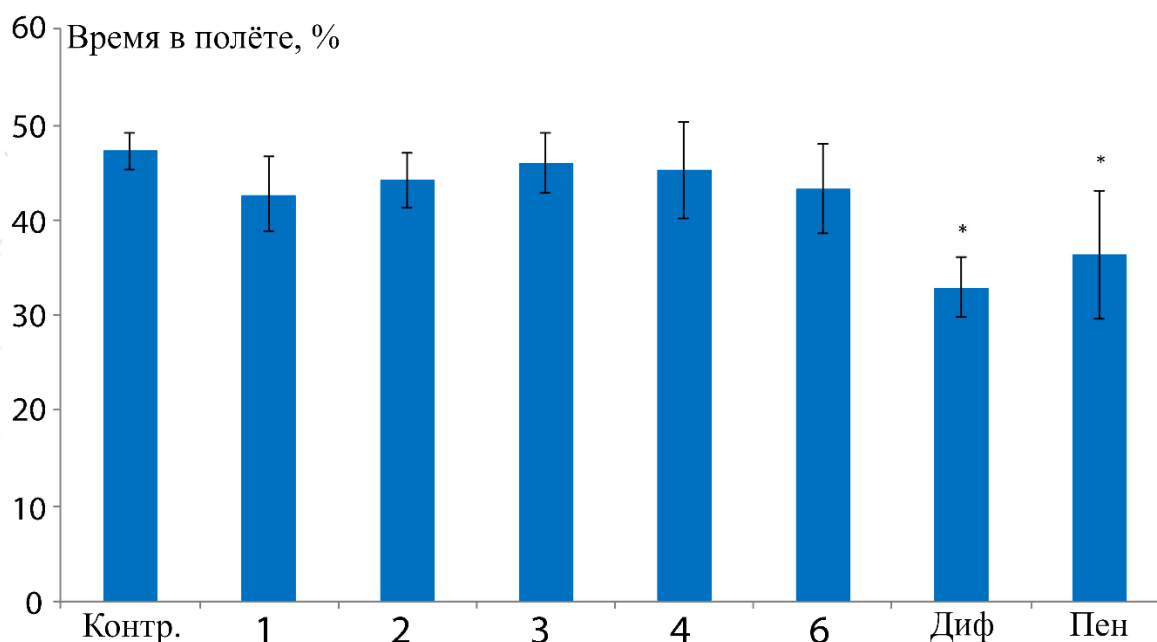
№	Ингибирование роста мицелия (I), %	
<b>1</b>	94	
<b>2</b>	100	
<b>3</b>	100	
<b>4</b>	66	
<b>5</b>	49	
<b>6</b>	94	
<b>7</b>	53	
<b>8</b>	25	
<b>9</b>	91	
<b>10</b>	88	
		<b>9</b> Триадимефон
		<b>10</b> Крезоксим-метил

**Таблица 5.2.** Фунгицидная активность ( $EC_{50}$ ) циклических пероксидов **1-3, 6** и контрольных соединений **9** и **10** в отношении *Ascosphaera apis*.

Соединение	1	2	3	6	9	10
$EC_{50}$ (мг/л) $\pm$ SD	4.0 $\pm$ 0.2	10.9 $\pm$ 0.7	7.5 $\pm$ 1.0	1.6 $\pm$ 0.1	7.1 $\pm$ 0.8	<1.0

Озонид **1** и тетраоксан **6** продемонстрировали значительное ингибирование роста мицелия *Ascosphaera apis*, составившее 94%. Тетраоксаны **2** и **3** показали 100% подавление роста мицелия. 1,2,4,5-тетраоксаны **4** и **5** и монопероксид **7** проявляли умеренную активность ( $I = 49\text{--}66\%$ ). Монопероксид **8** продемонстрировал низкую активность ( $I = 25\%$ ). Таким образом, показано, что озонид **1** и тетраоксаны **2,3** и **6** продемонстрировали подавление роста мицелия, превосходящее результат коммерческих фунгицидов триадимефона **9** и крезоксим-метила **10** при концентрации 30 мг/л. Далее, для наиболее активных пероксидов **1-3, 6** и эталонных соединений была определена полумаксимальная эффективная концентрация ( $EC_{50}$ ) в отношении *Ascosphaera apis*. Результаты, приведенные в таблице 5.2, показывают, что озонид **1** и тетраоксан **6** более эффективны против *A. apis*, чем триадимефон **9**, но уступают крезоксим-метилу **10**. Тетраоксан **3** проявляет активность, аналогичную триадимефону **9**. Несмотря на то, что  $EC_{50}$  крезоксим-метила **10** ниже, чем у пероксидов, крезоксим-метил не полностью подавляет рост мицелия *A. apis* даже при концентрации 30 мг/л.

Циклические пероксиды **1-4, 6** не снижали способность шмелей к полету как после контакта с раствором пероксида в количестве 30 мг/л в воде, содержащей ДМСО (5% об.), так и после кормления пероксидами (30 мг/л) в инвертированном сахарном сиропе с содержанием 5% об. ДМСО (Рис. 5.1). Пероксиды **1-4, 6** не проявляли острой токсичности в отношении шмелей, не приводили к их гибели как после их контактного воздействия с растворами пероксидов, так и после употребления сахарного сиропа, содержащего пероксиды, даже при концентрации пероксида в 300 мг/л. Таким образом, использование этих соединений для лечения аскосфероза у шмелей не влияет в краткосрочной перспективе на жизнедеятельность насекомых и, как следствие, на их способность к опылению. Стоит также отметить, что коммерческие фунгициды – дифеноконазол и пенконазол приводили к снижению способности шмелей летать после перорального применения.



**Рисунок 5.1.** Влияние пероксидов **1-4, 6** и коммерческих фунгицидов (дифеноконазол, пенконазол) на полётную активность шмелей после употребления сахарного сиропа с тестируемым соединением. \*  $p < 0,005$  Диф.— дифеноконазол и Пен.— пенконазол.

## ВЫВОДЫ

1. Открыто новое направление в синтезе органических пероксидов с применением озона: совместное использование озона и гидропероксидов, позволяющее получать ранее труднодоступные несимметричные геминальные алкилпероксигидропероксиды из алкенов. Показано, что гидропероксиды в данном процессе выступают не в традиционной для себя роли окислителя, а в качестве нуклеофила, что позволяет вводить в молекулу одновременно два различных пероксидных фрагмента.
2. Установлено, что в результате озонлиза соединений с фрагментом C=N образуется лишь один интермедиат Криге, перехват которого сторонним нуклеофилом приводит к селективному образованию одного продукта с пероксидным фрагментом. Разработан метод синтеза геминальных алкоксигидропероксидов из семикарбазонов – простых производных карбонильных соединений. Таким образом, в работе развивается малоизвестное направление по озонлизу C=N фрагмента.
3. На основе открытого в диссертационной работе метода синтеза алкоксигидропероксидов была разработана двухстадийная стратегия получения  $\omega$ -функционализованных соединений. Показано, что озонлиз семикарбазонов в присутствии спиртов с последующим добавлением солей железа позволяет получать  $\omega$ -галоген- и  $\omega$ -псевдогалогензамещенные сложные эфиры, избегая выделения алкоксигидропероксидов. Разработанный подход делает возможным синтез  $\omega$ -функционализованных сложных эфиров из производных циклоалканонов, содержащих крупные алициклические фрагменты и заместители.
4. Разработан эффективный метод синтеза мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов в гетерогенных условиях с использованием доступной ионообменной смолы. Было показано, что синтезированные мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны обладают цитотоксичностью в отношении клеточной линии HeLa, превосходящей цитотоксичность противоопухолевых средств: цисплатина, артесуната и дигидроартемизинина.
5. Обнаружено, что циклические пероксиды проявляют высокую фунгицидную активность в отношении энтомопатогенного гриба *Ascospaera apis*, в ряде случаев превышающую этот показатель у коммерческого фунгицида – триадимефона. При этом показано, что данные пероксиды не обладают острой токсичностью для насекомых опылителей – земляных шмелей (*Bombus terrestris*).

## Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Vil' V.A., Yaremenko I.A., **Fomenkov D.I.**, Levitsky D.O., Fleury F., Terent'ev A.O. Ion exchange resin-catalyzed synthesis of bridged tetraoxanes possessing in vitro cytotoxicity against HeLa cancer cells // *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2020**, том 56. № 6. 722–726.
2. Yaremenko I.A., Syromyatnikov M.Y., Radulov P.S., Belyakova Y.Y., **Fomenkov D.I.**, Popov V.N., Terent'ev A.O. Cyclic Synthetic Peroxides Inhibit Growth of Entomopathogenic Fungus *Ascosphaera apis* without Toxic Effect on Bumblebees // *Molecules*, **2020**, том 25. № 8. С. 1954.
3. **Fomenkov D.I.**, Budekhin R.A., Vil' V.A., and Terent'ev A.O. The Ozone and Hydroperoxide Teamwork: Synthesis of Unsymmetrical Geminal Bisperoxides from Alkenes. // *Organic Letters* – **2023**. – Т. 25, № 25. – С. 4672-4676.
4. Yaremenko, I. A., **Fomenkov, D. I.**, Budekhin, R. A., Radulov, P. S., Medvedev, M. G., Krivoshchapov, N. V., Liang-Nian He, Igor V. Alabugin & Terent'ev, A. O. Interrupted Dance of Five Heteroatoms: Reinventing Ozonolysis to Make Geminal Alkoxyhydroperoxides from C=N Bonds. // *The Journal of Organic Chemistry*. **2024**. – Т. 89. – №. 8. – С. 5699-5714.
5. **Fomenkov D.I.**, Budekhin R.A., Radulov, P.S.; Fomenkov, A.I.; He, L.-N.; Yaremenko, I.A. and Terent'ev A.O. C=N bond ozonolysis and  $\beta$ -Scission: a breakthrough approach to the synthesis of  $\omega$ -functionalized compounds from carbonyl derivatives. // *Organic Letters* – **2024**. – Т. 26, № 38. – С. 8095–8099.
6. **Фоменков Д.И.**, Радулов П.С., Белякова Ю.Ю., Яременко И.А., Терентьев А.О. / XVI Международный конгресс по химии и химической технологии (МКХТ-2020) // Синтез мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов в гетерогенных условиях и изучение их биологической активности, РХТУ им. Менделеева, Россия, 26-29 ноября 2020. (Устный)
7. **Фоменков Д.И.**, Белякова Ю.Ю., Радулов П.С., Яременко И.А., Терентьев А.О. / Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021» секция Химия. // Синтез и цитотоксическая активность циклических гетероциклов, содержащих пероксидный фрагмент, МГУ им. М.В. Ломоносова химический факультет, Россия, 12-23 апреля 2021. (Стендовый)
8. **Фоменков Д.И.**, Белякова Ю.Ю., Радулов П.С., Яременко И.А., Терентьев А.О. / IX Молодежная конференция ИОХ РАН, посвященная 160-летию со дня рождения академика Н.Д. Зелинского. // Синтез биологически активных циклических пероксидов с использованием сильнокислотных катионитов., Москва, Россия, 11-12 ноября 2021. (Устный)
9. **Фоменков Д.И.**, Р.А. Будехин, И.А. Яременко, А.О. Терентьев. / Фрагментация алкоксильных радикалов как инструмент в синтезе  $\omega$ -функционализированных соединений // Всероссийская конференция «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты»; 2022, Москва, 15 - 16 Дек 2022. (Устный)
10. **Фоменков Д.И.**, Будехин Р.А., Виль В.А., Терентьев А.О. Озонолиз двойной связи углерод-азот в синтезе органических пероксидов // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо», 2023, С. 533. (Устный)
11. **Фоменков Д.И.**, Будехин Р.А., Яременко И.А., Терентьев А.О. / Применение алкоксипероксидов в синтезе  $\omega$ -функционализированных сложных эфиров. // Материалы X Международной научно-практической конференции «Проблемы и перспективы химии товаров и народной медицины» 14-15 сентября 2023 г., Андижан (Узбекистан) С. 40. (Устный)

12. **Фоменков Д.И.**, Будехин Р.А., Ярёмченко И.А., Терентьев А.О. / Озонолиз кратной связи углерод-азот как источник интермедиатов Криге для реакций с нуклеофилами // X Молодежная конференция ИОХ РАН 29-31 мая 2023 г., Москва. Сборник тезисов конференции. С. 58. (Устный)
13. **Фоменков Д.И.**, Будехин Р.А., Ярёмченко И.А., Терентьев А.О. / Решение проблемы селективности синтеза гидро-пероксидов из ненасыщенных соединений и озона // Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии»: Сборник тезисов. Новосибирск, 2023. С. 120. (Устный)
14. **Фоменков Д.И.**, Будехин Р.А., Ярёмченко И.А., Виль В. А. Терентьев А.О. / Озонолиз соединений с фрагментом C=N: селективный подход к синтезу труднодоступных органических пероксидов // XXVII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием): Сборник тезисов. Нижний Новгород, 2024. С. 235. (Устный)