

УДК 547

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.3.32

СИНТЕЗ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ДИАЗТРИПЕРОКСИДОВ И ИХ ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© Н. Н. Махмудиярова*, И. Р. Ишмухаметова, Л. У. Джемилева, В. А. Дьяконов, А. Г. Ибрагимов

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН
Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, пр. Октября, 141.

*Email: natali-mnn@mail.ru

В последние десятилетия химия органических перекисных соединений развивается необыкновенно быстро, пероксиды составляют обширный раздел органической химии. Этот класс соединений находит себя как в химической, так и в фармацевтической промышленности. Настоящий прорыв в данном направлении произошел после открытия антималярийной активности азапероксидов. Успехи в химии и фармакологии пероксидов стимулируют исследование по синтезу разнообразных гетероатомсодержащих пероксидов. Нами разработан эффективный метод синтеза новых типов макроциклических диазатрипероксидов, основанный на взаимодействии 1,2-бис-(4-метоксибензилиден)гидразина с 1,1'-перокси-бис-(1-гидропероксициклоалканами) с участием лантанид-содержащих катализаторов. Найдено, что макроциклические спиросочлененные диазатрипероксиды проявляют высокую цитотоксическую активность против раковых клеток Jurkat, K562, U937 и Fibroblasts.

Ключевые слова: катализ, гетероциклизация, альдазин, макроциклические диазатрипероксиды, цитотоксическая активность.

В последние десятилетия химия органических перекисных соединений развивается необыкновенно быстро, пероксиды составляют обширный раздел органической химии [1–3]. К настоящему времени количество синтезированных перекисных соединений исчисляется тысячами. Этот класс соединений находит себя как в химической, так и в фармацевтической промышленности [4–6]. Настоящий прорыв в данном направлении произошел после открытия антималярийной активности пероксидов [7–14]. Успехи в химии и фармакологии пероксидов стимулируют исследования по синтезу разнообразных гетероатомсодержащих пероксидов.

Недавно нами показана возможность синтеза циклических азатрипероксидов каталитической реакцией гептаоксадиспироалканов с монозамещенными гидразинами, α,ω -диаминами [15–16]. Синтезированные пероксиды являются эффективными индукторами апоптоза в Jurkat, K562, U937, Fibroblasts [15]. Полученные результаты свидетельствуют, что производные гидразина с двумя нуклеофильными центрами вступают в реакцию с гептаоксадиспироалканами по $-NH_2$ группе без вовлечения менее нуклеофильного NH центра [15]. Мы попытались вовлечь в разработанную реакцию с гептаоксадиспироалканами симметричный гидразин гидрат с одинаковыми нуклеофильными центрами. Однако все попытки проведения данной реакции в условиях [5 мол % $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, 20 °C, 6 ч] оказались безуспешными. Наряду с симметричным гидразином был получен альдазин **1** [17], который также не удалось вовлечь в реакцию с гептаоксадиспироалканами. Найдено, что симметричный альдазин **1** вовлекается в каталитическую

реакцию гетероциклизации с 1,1'-перокси-бис-(1-гидропероксициклоалканами) **2-4** с образованием ранее неизвестных макроциклических спиросочлененных диазатрипероксидов **5-7** (схема).

Реакция 1,1'-перокси-бис-(1-гидропероксициклопексана) **2** с эквимольным количеством 1,2-бис-(4-метоксибензилиден)гидразина **1** в условиях (~ 20 °C, THF, 6 ч) с участием в качестве катализатора 5 мол. % $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ приводит к 15,18-бис-(4-метокси)-6,7,13,14,19,20-гексаокса-16,17-диазадиспиро[4.2.4⁸.8⁵]икозану **5** с выходом 84%. При замене катализатора $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ на другие соли и комплексы лантаноидов [$La(NO_3)_3$, $TbCl_3 \cdot 6H_2O$, $Ho(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$, $DyCl_3 \cdot 6H_2O$, $NdCl_3$] выход целевого продукта **5** снижается до 60–65% (табл. 1).

В разработанных условиях [5 мол % $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, 20 °C, 6ч] 1,1'-перокси-бис-(1-гидропероксициклоалканы) **3,4** взаимодействуют с 1,2-бис-(4-метоксибензилиден)гидразином **1** с образованием диазадиспироалканов **6, 7** с выходами 68 и 73% соответственно.

Согласно [18–24], азапероксиды проявляют высокую биологическую активность. В связи с этим впервые полученные макроциклические диазатрипероксиды исследовали на их цитотоксическую активность против клеточных линий фибробластов Jurkat, K562, U937 (табл. 2).

Было обнаружено, что синтезированные диазатрипероксиды **6, 7** проявляют цитотоксический эффект на все выбранные линии опухолевых клеток в широком диапазоне от 4.56 до > 500 мкМ. Наиболее сильную цитотоксическую активность проявил пероксид **6**.

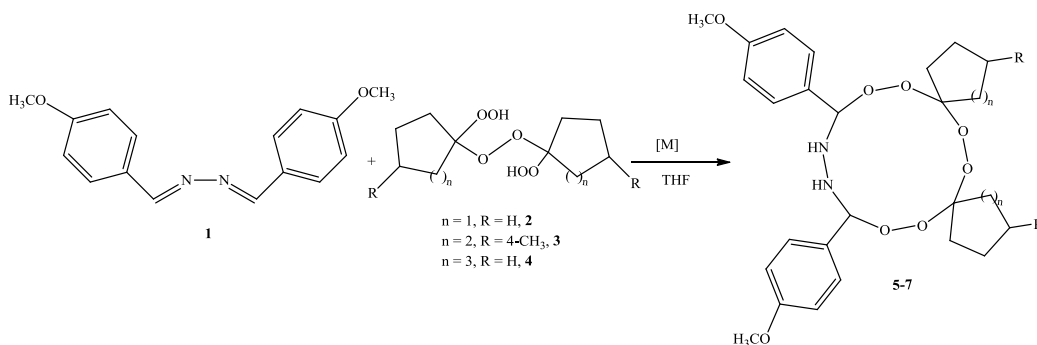


Таблица 1

Влияние природы центрального атома катализатора на выход
15,18-бис-(4-метокси)-6,7,13,14,19,20-гексаокса-16,17-
диазадиспиро[4.2.4⁸.8⁵]икозана **5**

№ п/п	Катализатор	Выход (5), %	№ п/п	Катализатор	Выход (5), %
1	Sm(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O	84	8	InCl ₃	46
2	SnCl ₄	68	9	ZnCl ₂	45
3	La(NO ₃) ₃	66	10	AlCl ₃	40
4	Ho(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	64	11	FeCl ₃ ·6H ₂ O	33
5	TbCl ₃ ·6H ₂ O	60	12	CuCl ₂ ·5H ₂ O	30
6	DyCl ₃ ·6H ₂ O	60	13	-	-
7	NdCl ₃	60			

Таблица 2

Цитотоксичная активность *in vitro* азапероксидов **6, 7**,
измеренная на культурах опухолевых клеток
(Jurkat, K562, U937, Fibroblasts) (μM).

Соединение	Jurkat (IC ₅₀ , μM)	K562 (IC ₅₀ , μM)	U937 (IC ₅₀ , μM)	Fibroblasts (IC ₅₀ , μM)
6	4.56±0.28	5.69±0.43	6.77±0.21	49.28±1.13
7	22.56±0.37	39.82±0.41	45.13±0.53	189.49±3.57

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод, что гетероциклизация 1,1'-перокси-бис-(1-гидропероксициклоалканов) с альдазином под действием лантанидных катализаторов является методом синтеза макроциклических гексаоксадиазадиспироалканов. Показана высокая цитотоксическая активность новых макроциклических азатрипероксидов против раковых клеток *Jurkat*, *K562*, *U937* и *Fibroblasts*.

Экспериментальная часть

Одномерные спектры ЯМР ¹H и ¹³C, а также двумерные гомо- (COSY) и гетероядерные (¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC) спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (500 МГц для ядер ¹H, 126 МГц для ядер ¹³C, если не указано иначе) в CDCl₃ при 25 °С по стандартным методикам фирмы Bruker (Германия), внутренний стан-

дарт ТМС. 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 осуществлялся методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ПТСХ-АФ-В), элюент

гексан – EtOAc, 10:1, проявление в парах I₂. Для колоночной хроматографии использован силикагель КСК (100–200 мкм).

Исходные реагенты кетоны и гидразин использовали фирмы Acros. Тетрагидрофуран, гексан, EtOAc, петролейный эфир, Et₂O (марки «ч») перегоняли перед использованием. Реагенты I₂, MgSO₄ марки «ч». Синтез 1,1'-перокси-бис-(1-гидропероксициклоалканов) осуществлен согласно описанной методике [25]. Синтез 1,2-бис-(4-метоксибензилиден)гидразина осуществлен согласно описанной методике [17].

Клеточное культивирование. Линии раковых клеток человека HeLa были получены из HPA Culture Collections (Великобритания). Клетки (Jurkat, K562, U937, фибробласты) были приобретены в Российской коллекции клеточных культур (Институт цитологии РАН) и культивированы в соответствии со стандартными протоколами и стерильной методикой. Было показано, что клеточные линии свободны от вирусного загрязнения и микоплазмы. Клетки поддерживали в RPMI 1640 (Jurkat, K562, U937, Fibroblast) (Gibco) с добавлением 4 мкМ глутамина, 10% FBS (Sigma) и 100 единиц / мл пенициллин-стрептомицина (Sigma). Все типы клеток выращивали в атмосфере 5% CO₂ при 37 °С. Клетки пересеивали с интервалом в 2–3 дня. Затем клетки высевали в 24-луночные планшеты при 5 × 10⁴ клеток на лунку и инкубировали в течение ночи. Jurkat, K562, U937, клетки Fibroblast пересеивали с 2-дневными интервалами с плотностью посева 1 × 10⁵ клеток на 24-луночные планшеты в RPMI с 10% FBS.

Анализ цитотоксичности. Оценка жизнеспособности (живая/мертвая) проводилась путем окрашивания клеток 7-AAD (7-аминоактиномицином D) (Biolegend). После обработки клетки собирали, промывали 1–2 раза фосфатно-солевым буфером (PBS) и центрифугировали при 400 g в течение 5 мин. Клеточные осадки ресуспендировали в 200 мкл буфера для окрашивания проточной цитометрией (PBS без Ca²⁺ и Mg²⁺, 2.5% FBS) и окрашивали 5 мкл окрашивающего раствора 7-AAD в течение 15 мин при комнатной температуре в темноте. Образцы получали на системе проточной цитометрии NovoCyte TM 2000 (ACEA), оснащенной 488 нм аргоновым лазером. Детектирование 7-AAD-излучения собирали через фильтр 675/30 нм в канале FL4.

Циклизация 1,1'-пероксибис(1-гидропероксициклоалканов) с 1,2-бис-(4-метоксибензилиден)гидразином под действием Sm(NO₃)₃·6H₂O. В сосуд Шленка, установленный на магнитную мешалку, загружали при ~ 20 °С тетрагидрофуран (5 мл), 1,2-бис-(4-метоксибензилиден)гидразин (10 ммоль) и соответствующий 1,1'-пероксибис(1-гидропероксициклоалкан) (10 ммоль). Затем добавляли Sm(NO₃)₃·6H₂O (0.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при ~ 20 °С в течение 6 ч, и тетрагидрофуран упаривали. Затем добавляли Et₂O

(10 мл), и смесь промывали водой (4 × 5 мл). Эфирный слой сушили (MgSO₄) и упаривали, выделяя макроциклические спиросочлененные диазатрипероксиды **5-7** в виде порошка, стабильных при хранении при комнатной температуре. Ход реакций контролировали с помощью ТСХ со смесью 5:1 гексан : EtOAc в качестве элюента, проявляя над парами I₂.

15,18-Бис(4-метоксифенил)-6,7,13,14,19,20-гексаокса-16,17-диазадиспиро[4.2.4⁸.8⁵]икозан (5). Вязкое светло-желтое вещество; выход 0.42 г (84%), R_f 0.47 (PE/Et₂O = 10/1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.68–1.72 (м, 8H, H₂C), 1.90–2.00 (м, 8H, H₂C), 3.54 (с, 6H, CH₃), 5.15–5.22 (м, 2H, OHCN), 7.68–7.90 (м, 8H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.3, 30.4, 55.8, 89.5, 89.7, 114.7, 116.1, 124.7, 132.7, 160.0. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z: 501 [M-H]⁺. Вычислено для C₂₆H₃₄N₂O₈ (%): C, 62.14; H, 6.82; N, 5.57. Найдено (%): C, 62.11; H, 6.80; N, 5.55.

17,20-Бис(4-метоксифенил)-3,12-диметил-7,8,15,16,21,22-гексаокса-18,19-диазадиспиро[5.2.5⁹.8⁶]докозан (6). Вязкое светло-желтое вещество; выход 0.34 г (68%), R_f 0.44 (PE/Et₂O = 10/1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.92–0.94 (м, 6H, H₃C), 1.23–1.26 и 1.50–1.60 (м, 8H, H₂C), 1.44–1.53 и 2.10–2.18 (м, 10H, H₂C, HC), 3.50 (с, 6H, CH₃), 5.28–5.35 (м, 4H, OHCN), 7.96–7.98 (м, 8H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.7, 25.9, 31.0, 31.8, 55.4, 90.2, 114.5, 115.1, 127.9, 132.6, 158.6. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z: 557 [M-H]⁺. Вычислено для C₃₀H₄₂N₂O₈ (%): C, 64.50; H, 7.58; N, 5.01. Найдено (%): C, 64.48; H, 7.50; N, 4.99.

19,22-Бис(4-метоксифенил)-8,9,17,18,23,24-гексаокса-20,21-диазадиспиро[6.2.6¹⁰.8⁷]тетракозан (7). Вязкое светло-желтое вещество; выход 0.40 г (73%), R_f 0.40 (PE/Et₂O = 10/1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.44–2.01 (м, 12H, H₂C), 3.48 (с, 6H, CH₃), 5.20–5.25 (м, 4H, OHCN), 7.86–7.88 (м, 8H, HC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.0, 30.6, 31.7, 54.9, 91.3, 113.8, 114.9, 126.9, 133.3, 159.4. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z: 557 [M-H]⁺. Вычислено для C₃₀H₄₂N₂O₈ (%): C, 64.50; H, 7.58; N, 5.01. Найдено (%): C, 64.47; H, 7.56; N, 5.00.

Работа выполнена в рамках государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (темы №АААА-А19-119022290010-9 и АААА-А19-119022290007-9). Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН, в рамках выполнения государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (тема №АААА-А19-119022290004-8).

ЛИТЕРАТУРА

1. Sy L. K., Brown G. D., Haynes R. A novel endoperoxide and related sesquiterpenes from Artemisia annua which are possibly derived from allylic hydroperoxides // Tetrahedron. 1998. V. 54. Pp. 4345–4356.
2. McCullough K. J., Nojima M. Recent Advances in the Chemistry of Cyclic Peroxides // Curr. Org. Chem. 2001. V. 5. Pp. 601–636.

3. Casteel D. A. Peroxy natural products // *Nat. Prod. Rep.* 1999. V. 16. Pp. 55–73.
4. Tokuyasu T., Masuyama A., Nojima M., McCullough K. J. Halonium ion-mediated reaction of unsaturated hydroperoxy acetals. Competition between the formation of cyclic peroxides and the migration of the methoxy (or hydroxy) group // *J. Org. Chem.* 2000. V. 65. Pp. 1069–1075.
5. Balaban A. T., Oniciu D. C., Katritzky A. R. Aromaticity as a Cornerstone of Heterocyclic Chemistry // *Chem. Rev.* 2004. V. 104. Pp. 2777–2812.
6. Martins M. A. P., Cunico W., Pereira C. M. P., Flores A. F. C., Bonacorso H. G., Zanatta N. 4-Alkoxy-1,1,1-Trichloro-3-Alken-2-ones: Preparation and Applications in Heterocyclic Synthesis // *Curr. Org. Synth.* 2004. V. 1. Pp. 391–403.
7. Tokuyasu T., Ito T., Masuyama A., Nojima M. Synthesis of 3-hydroperoxy (or hydroxy)-substituted 1,2-dioxanes and 1,2-dioxepanes by the ozonolysis of unsaturated hydroperoxy acetals // *Heterocycles.* 2000. V. 53. Pp. 1293–1304.
8. Haynes R. K. From artemisinin to new artemisinin antimalarials: biosynthesis, extraction, old and new derivatives, stereochemistry and medicinal chemistry requirements // *Curr. Top. Med. Chem.* 2006. V. 6. Pp. 509–537.
9. Opsenica I., Opsenica D., Smith K. S., Mithous W. K., Šolaja B. A. Chemical Stability of the Peroxide Bond Enables Diversified Synthesis of Potent Tetraoxane Antimalarials // *J. Med. Chem.* 2008. V. 51. Pp. 2261–2266.
10. Klayman D. L. Artemisia annua: from weed to respectable antimalarial plant // *ACS Sump. Ser.* 1993. V. 534. Pp. 242–255.
11. Dong Y., Creek D., Chollet J., Matile H., Charman S. A., Wittlin S., Wood J. K., Vennerstrom J. L. Comparative Antimalarial Activities of Six Pairs of 1,2,4,5-Tetraoxanes (Peroxide Dimers) and 1,2,4,5,7,8-Hexaoxonanes (Peroxide Trimers) // *Antimicrobial Agents And Chemotherapy.* 2007. V. 51. Pp. 3033–3035.
12. Tolstikov G. A., Tolstikov A. G., Tolstikova O. V. Natural peroxides. Chemistry and biological activity // *RUSS CHEM REV.* 1996. V. 65. Pp. 769–783.
13. Liang X. T., Yu D. Q., Wu W. L., Deng H. C. The structure of Yingzhaosu A // *Acta Chim. Sin.* 1979. V. 37. №3. Pp. 215–230.
14. Liang, X. In *Advances in Chinese Medicinal Materials* / Eds. H. M. Chang, H. W. Yeung, W. W. Tso and A. Koo. World Scientific Publ., Singapore, 1985. Pp. 427–432.
15. Махмудиярова Н. Н., Ишмухаметова И. Р., Джемилева Л. У., Дьяконов В. А., Ибрагимов А. Г., Джемилев У. М. Гидразины в синтезе N-арил(алкил)-N-(гексаоксазadispiроалкил) аминов, обладающих цитотоксической активностью // *Журнал органической химии.* 2020. Т. 56. №5. С. 746–752.
16. Makhmudiyarova N. N., Ishmukhametova I. R., Dzhemileva L. U., Tyumkina T. V., D'yakonov V. A., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. Synthesis and anticancer activity novel dimeric azatriperoxides // *RSC Advances.* 2019. V. 9. Pp. 18923–18929.
17. Руссавская Н. В., Грабельных В. А., Леванова Е. П., Сухомазова Э. Н., Дерягина Э. Н. Реакции альдегидов с гидразином в системе сера-щелочь // *Журнал органической химии.* 2002. Т. 38. Вып. 10. С. 1551–1553.
18. Махмудиярова Н. Н., Рахимов Р. Ш., Тюмкина Т. В., Мещерякова Е. С., Ибрагимов А. Г., Джемилев У. М. Синтез и биологическая активность ациклических и циклических азапероксидов с участием Sm-содержащих катализаторов // *Журнал органической химии.* 2019. №5. С. 713–727.
19. Makhmudiyarova N. N., Ishmukhametova I. R., Dzhemileva L. U., Tyumkina T. V., D'yakonov V. A., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. Synthesis and anticancer activity novel dimeric azatriperoxides // *RSC Advances.* 2019. V. 9. Pp. 18923–18929.
20. 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. New synthesis of tetraoxaspirododecane-diamines and tetraoxazaspirobicycloalkanes // *RSC Advances.* 2019. V. 9. Pp. 29949–29958.
21. 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. Synthesis, molecular structure, conformation and biological activity of Ad-substituted N-aryl-tetraoxaspiroalkanes // *Tetrahedron.* 2018. V. 74. P. 1749–1758.
22. Makhmudiyarova N. N., Khatmullina G. M., Rakhimov R. Sh., Meshcheryakova E. S., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. The first example of catalytic synthesis of N-aryl-substituted Tetraoxazaspiroalkanes // *Tetrahedron.* 2016. V. 72. Pp. 3277–3281.
23. Makhmudiyarova N. N., Ishmukhametova I. R., Tyumkina T. V., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. Synthesis of N-aryl-hexaoxazadispiroalkanes using lanthanide catalysts // *Tetrahedron Letters.* 2018. V. 50. Pp. 3161–3164.
24. Махмудиярова Н. Н., Ишмухаметова И. Р., Шангараев К. Р., Мещерякова Е. С., Ибрагимов А. Г. Синтез N-замещенных тетра(гекса)-оксазаспироалканов с участием аминокислот и Sm-содержащих катализаторов // *Журнал органической химии.* 2021. Т. 57. №1. С. 83–91.
25. Terent'ev, A. O., Platonov M. M., Sonneveld E. J., Peschar R., Chernyshev, V. V., Starikova Z. A., Nikishin G. I. New Preparation of 1,2,4,5,7,8-Hexaoxonanes // *J. Org. Chem.* 2007. V. 72. Pp. 7237–7243.

Поступила в редакцию 30.08.2021 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.3.32

SYNTHESIS OF MACROCYCLIC DIAZATRIPEROXIDES AND THEIR CYTOTOXIC ACTIVITY

© N. N. Makhmudiyarova*, I. R. Ishmukhametova, L. U. Dzhemileva,
V. A. Dyakonov, A. G. Ibragimov

*Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center of RAS
141 Oktyabrya Avenue, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

*Email: natali-mnn@mail.ru

In recent decades, the chemistry of organic peroxide compounds has been developing unusually rapidly; peroxides constitute an extensive section of organic chemistry. To date, the number of synthesized peroxide compounds is in the thousands. This class of compounds is used in both chemical and pharmaceutical industries. A real breakthrough in this direction occurred after the discovery of the antimalarial activity of azaperoxides. Advances in chemistry and pharmacology of peroxides stimulated studies on the synthesis of various heteroatom-containing peroxides. The authors of the article developed an effective method for the synthesis of new types of macrocyclic diazatriperoxides based on the interaction of 1,2-bis-(4-methoxybenzylidene) hydrazine with 1,1'-peroxy-bis-(1-hydroperoxycycloalkanes) with the participation of lanthanide-containing catalysts [La(NO₃)₃, TbCl₃·6H₂O, Ho(NO₃)₃·5H₂O, DyCl₃·6H₂O, NdCl₃]. It was shown that aldazine is not involved in the catalytic reaction with heptaoadispiroalkanes, by analogy with the well-known recyclization reaction of heptaoadispiroalkanes with nucleophilic agents. It was found that macrocyclic spiro-fused diazatriperoxides exhibit high cytotoxic activity against cancer cells Jurkat, K562, U937 and normal Fibroblasts. It was found that the synthesized macrocyclic spiro-fused diazatriperoxides exhibit a cytotoxic effect on all selected tumor cell lines in a wide range from 4.56 to over 500 μM. The strongest cytotoxic activity was exhibited by 17,20-bis(4-methoxyphenyl)-3,12-dimethyl-7,8,15,16,21,22-hexaoxa-18,19-diazadispiro[5.2.5⁹.8⁶]docosane.

Keywords: catalysis, heterocyclization, aldazine, macrocyclic diazatriperoxides, cytotoxic activity.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Sy L. K., Brown G. D., Haynes R. Tetrahedron. 1998. Vol. 54. Pp. 4345–4356.
2. McCullough K. J., Nojima M. Curr. Org. Chem. 2001. Vol. 5. Pp. 601–636.
3. Casteel D. A. Nat. Prod. Rep. 1999. Vol. 16. Pp. 55–73.
4. Tokuyasu T., Masuyama A., Nojima M., McCullough K. J. J. Org. Chem. 2000. Vol. 65. Pp. 1069–1075.
5. Balaban A. T., Oniciu D. C., Katritzky A. R. Chem. Rev. 2004. Vol. 104. Pp. 2777–2812.
6. Martins M. A. P., Cunico W., Pereira C. M. P., Flores A. F. C., Bonacorso H. G., Zanatta N. Curr. Org. Synth. 2004. Vol. 1. Pp. 391–403.
7. Tokuyasu T., Ito T., Masuyama A., Nojima M. Heterocycles. 2000. Vol. 53. Pp. 1293–1304.
8. Haynes R. K. Curr. Top. Med. Chem. 2006. Vol. 6. Pp. 509–537.
9. Opsenica I., Opsenica D., Smith K. S., Mithous W. K., Šolaja B. A. J. Med. Chem. 2008. Vol. 51. Pp. 2261–2266.
10. Klayman D. L. ACS Sump. Ser. 1993. Vol. 534. Pp. 242–255.
11. Dong Y., Creek D., Chollet J., Matile H., Charman S. A., Wittlin S., Wood J. K., Vennerstrom J. L. Antimicrobial Agents And Chemotherapy. 2007. Vol. 51. Pp. 3033–3035.
12. Tolstikov G. A., Tolstikov A. G., Tolstikova O. V. RUSS CHEM REV. 1996. Vol. 65. Pp. 769–783.
13. Liang X. T., Yu D. Q., Wu W. L., Deng H. C. Acta Chim. Sin. 1979. Vol. 37. No. 3. Pp. 215–230.
14. Liang, X. In Advances in Chinese Medicinal Materials / Eds. H. M. Chang, H. W. Yeung, W. W. Tso and A. Koo. World Scientific Publ., Singapore, 1985. Pp. 427–432.
15. Makhmudiyarova N. N. Zhurnal organicheskoi khimii. 2020. Vol. 56. No. 5. Pp. 746–752.
16. Makhmudiyarova N. N. RSC Advances. 2019. Vol. 9. Pp. 18923–18929.
17. Russavskaya N. V., Grabel'nykh V. A., Levanova E. P., Sukhomazova E. N., Deryagina E. N. Zhurnal organicheskoi khimii. 2002. Vol. 38. No. 10. Pp. 1551–1553.

18. Makhmudiyarova N. N., Rakhimov R. Sh., Tyumkina T. V. Zhurnal organicheskoi khimii. 2019. No. 5. Pp. 713–727.
19. Makhmudiyarova N. N. RSC Advances. 2019. Vol. 9. Pp. 18923–18929.
20. Makhmudiyarova N. N., Shangaraev K. R., Dzhemileva L. U., Tyumkina T. V., Mescheryakova E. S., D'yakonov V. A., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. RSC Advances. 2019. Vol. 9. Pp. 29949–29958.
21. Tyumkina T. V. Tetrahedron. 2018. Vol. 74. Pp. 1749–1758.
22. Makhmudiyarova N. N., Khatmullina G. M., Rakhimov R. Sh. Tetrahedron. 2016. Vol. 72. Pp. 3277–3281.
23. Makhmudiyarova N. N. Tetrahedron Letters. 2018. Vol. 50. Pp. 3161–3164.
24. Makhmudiyarova N. N. Zhurnal organicheskoi khimii. 2021. Vol. 57. No. 1. Pp. 83–91.
25. Terent'ev, A. O., Platonov M. M., Sonneveld E. J., Peschar R., Chernyshev, V. V., Starikova Z. A., Nikishin G. I. J. Org. Chem. 2007. Vol. 72. Pp. 7237–7243.

Received 30.08.2021.