

УДК 547.426

DOI: 10.31040/2222-8349-2025-0-2-114-125

Обзор

СИНТЕЗ ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ АЦЕТАЛЕЙ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© Р.М. Султанова, Н.С. Хуснутдинова, Ю.Г. Борисова, Г.З. Раскильдина, С.С. Злотский

Обобщены ключевые результаты исследований в области разработки методов и подходов к получению циклических ацеталей на основе продуктов нефтехимии. Кратко отмечено использование 1,3-диоксацикланов в синтезе целого ряда практически важных соединений, в том числе биологически активных. Отдельно рассмотрено применение 1,3-диоксациклоалканов в синтезе полифункциональных гетероциклических соединений.

Показаны возможности применения синтезированных веществ в качестве биологически активных соединений.

Ключевые слова: алкены, полиолы, карбонильные соединения, циклические ацетали, реакция Принса, простые и сложные эфиры, макрогетероциклы, биологическая активность, ингибиторы, антиоксиданты.

В последние годы химия циклических ацеталей интенсивно развивается, что обусловлено их широким использованием в нефтехимии и тонком органическом синтезе [1, 2]. Значительный прогресс химии этих гетероциклов связан как с развитием традиционных превращений, так и с разработкой новых методов трансформации циклоацетального фрагмента. Различные варианты модификации циклоацеталей как с сохранением, так и с раскрытием ацетального фрагмента позволяют получать широкую гамму полифункциональных соединений, обладающих совокупностью ценных свойств, включая биологическую активность [3].

Методы синтеза ацеталей можно разделить на две группы. К первой группе относятся методы непосредственной ацетализации альдегидов и кетонов и получение ацеталей из производных альдегидов и кетонов. Вторая группа включает все способы введения ацетальной группы в молекулу, не содержащую карбонильную группу. Классические методы получения и основные достижения в химии цикли-

ческих ацеталей подробно рассмотрены в ряде работ [4–8].

Для получения циклических ацеталей на основе нефтехимического сырья широко используется реакция ацетализации карбонильных соединений эпоксидами. Так, на основе доступных α -окисей олефинов (этилена, пропилена, бутилена, псевдо- и изобутиленов, эпихлоргидрина и др.) были успешно синтезированы замещенные 1,3-диоксоланы **1**, **2**. Эффективными катализаторами оказались SnCl_4 , $\text{SnCl}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, ZnCl_2 , FeCl_3 , SbCl_3 , AlCl_3 , CaCl_2 , а также HCl , H_2SO_4 , POCl_3 [9]. Применение в качестве катализаторов солей переходных металлов ($\text{Sn}(\text{OTf})_2$, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, $\text{Fe}(\text{OTf})_3$, $\text{Mg}(\text{OTf})_2$, $\text{In}(\text{OTf})_3$, $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Y}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$) позволило осуществить одностадийный диастереоселективный синтез *цис*-2,5-дизамещенных 1,3-диоксоланов **3** [10, 11] (схема 1). Как отмечают авторы, $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ и $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ приводят либо к низкой эффективности ($\text{Sn}(\text{OTf})_2$, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, $\text{Fe}(\text{OTf})_3$), либо к отсутствию каталитической активности ($\text{Mg}(\text{OTf})_2$).

СУЛТАНОВА Римма Марсельевна – д.х.н., Уфимский государственный нефтяной технический университет, e-mail: rimmams@yandex.ru

ХУСНУТДИНОВА Наиля Сабитовна, Уфимский государственный нефтяной технический университет, e-mail: neilyhusnutdinova@yandex.ru

БОРИСОВА Юлианна Геннадьевна – к.х.н., Уфимский государственный нефтяной технический университет, e-mail: yulianna_borisova@mail.ru

РАСКИЛЬДИНА Гульнара Зинуровна – д.х.н., Уфимский государственный нефтяной технический университет, e-mail: graskildina444@mail.ru

ЗЛОТСКИЙ Семен Соломонович – д.х.н., Уфимский государственный нефтяной технический университет, e-mail: nocturne@mail.ru

Схема 1

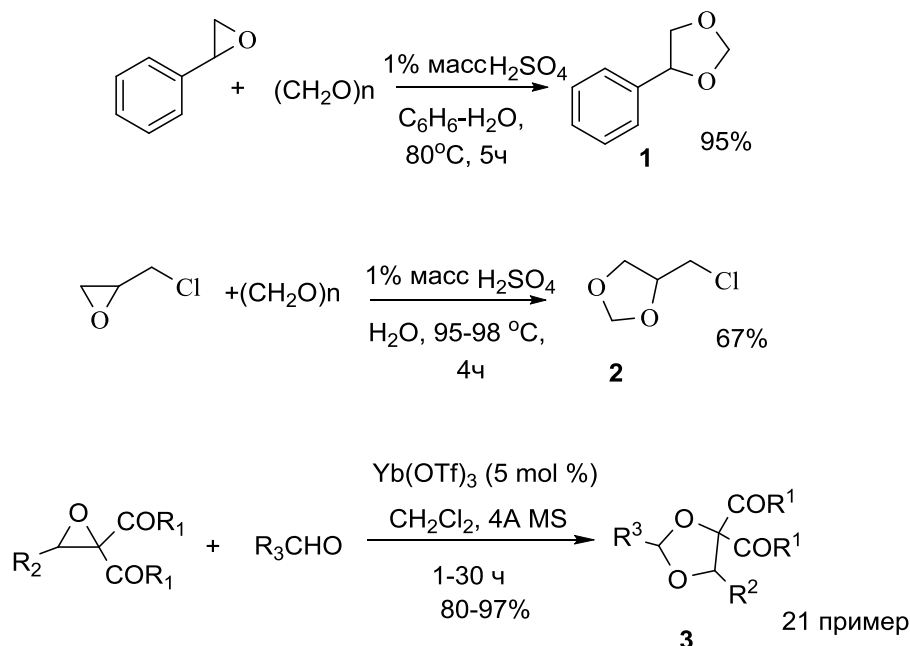
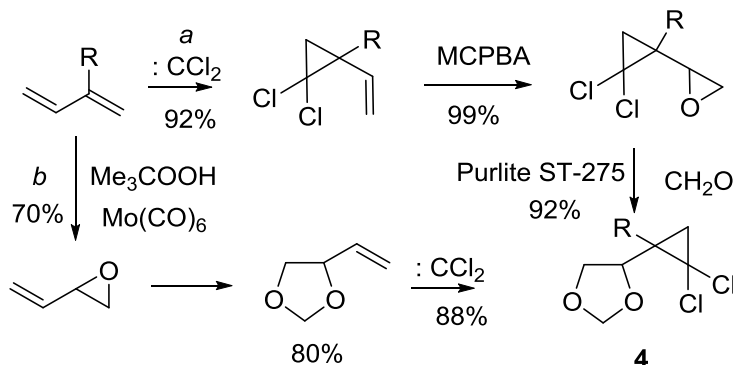


Схема 2



Для разработки новых путей синтеза функциональнозамещенных 1,3-диоксоланов, в том числе содержащих циклопропановый фрагмент, используются промышленные 1,3-диены [12]. Целевые бициклические продукты **4** с выходом более 90% образуются в результате монокарбенирования исходного диена с последующим окислением монохлорнадбензойной кислотой (MCPBA) до 2-(2,2-дихлорциклопропил)оксирана и конденсацией эпоксида с формальдегидом в присутствии катализатора Purlite ST 275 (путь *a*) (схема 2).

Синтез целевого соединения **4** через эпосидирование диена (путь *b*) оказался менее селективным и суммарный выход замещенного 1,3-диоксолана **4** на две стадии не превышал 70%.

Другим методом получения 1,3-диоксациклоалканов является реакция Принса, включающая катализируемую кислотой конденса-

цию альдегидов с алкенами. Результат реакции зависит от структуры субстрата и условий реакции, в результате чего образуются различные продукты, такие как 1,3-диолы, 1,3-диоксаны или ненасыщенные спирты. Катализаторами этой реакции служат как кислоты Бренстеда [13–15] так и кислоты Льюиса [4, 16, 17]. Существенное влияние на протекание реакции Принса оказывает МВИ в сочетании с кислотными катализаторами [18, 19], сокращая более чем на порядок, время проведения процесса.

Классическая реакция Принса начинается с электрофильного присоединения альдегидов или кетонов к алкенам (схема 3) с последующим присоединением нуклеофила к образовавшемуся карбокатиону. В присутствии воды происходит образование 1,3-гликолей **5** и 1,3-диоксанов **6** [20].

Схема 3

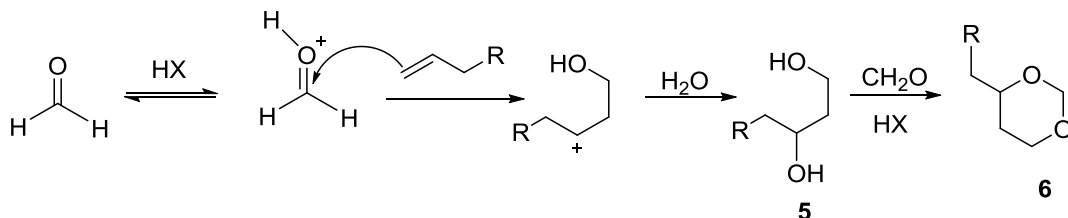


Схема 4

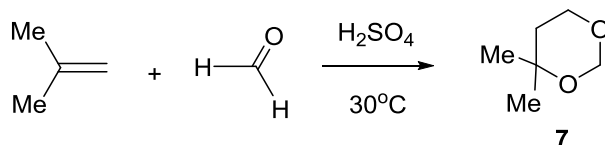


Схема 5

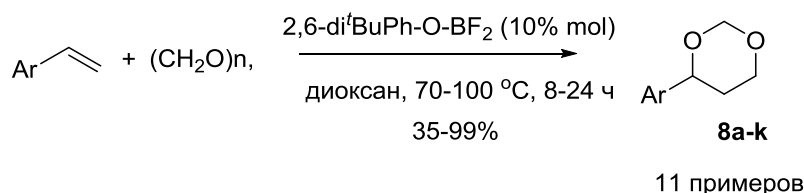


Схема 6

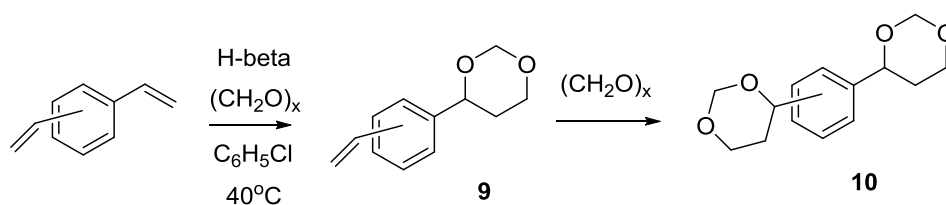
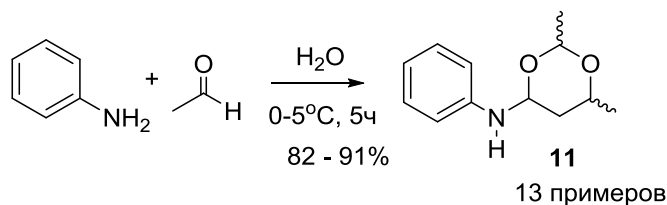


Схема 7



При взаимодействии 2-метилпроп-1-ена с формальдегидом (схема 4) в присутствии водной серной кислоты 4,4-диметил-1,3-диоксан **7** образуется в качестве основного продукта [14].

Для получения производных 1,3-диоксанов **8** из замещенных стиролов и формальдегида в качестве катализаторов весьма эффективными оказались производные дифторида бора (схема 5) [20]. При их использовании в количестве 10 мол%, конденсация замещенных стиролов с параформом в 1,4-диоксане приводит к образованию соответствующих 1,3-диоксанов с выходами до 99%. В целом стиролы с электронно-донорными заместителями оказались более реакционноспособными и позволили проводить реакцию при более низких температурах, чем

при использовании стиролов с электроакцепторными группами.

Для получения 1,3-диоксановых производных промышленных дивинилбензолов **9** и **10** (схема 6) эффективным катализатором оказался цеолит H-beta [21].

Замещенные 4-ариламино-1,3-диоксаны были синтезированы с использованием нового экологически безопасного, простого, эффективного, «зеленого» подхода реакции Принса между ариламинами и ацетальдегидом в отсутствие катализатора в водной среде (схема 7). При конденсации избытка ацетальдегида с ароматическим амином в воде при 0–5°C соответствующие N-арил-2,6-диметил-1,3-диоксан-4-амины **11** образуются с высокими выходами [22].

Схема 8

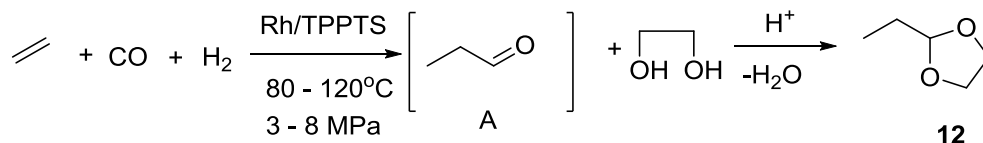


Схема 9

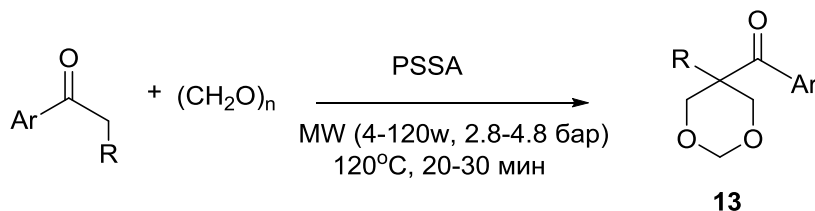


Схема 10

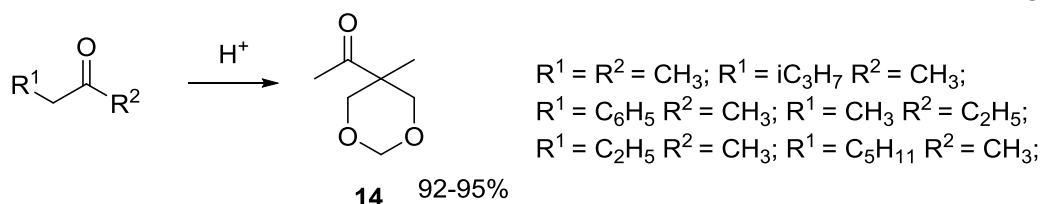
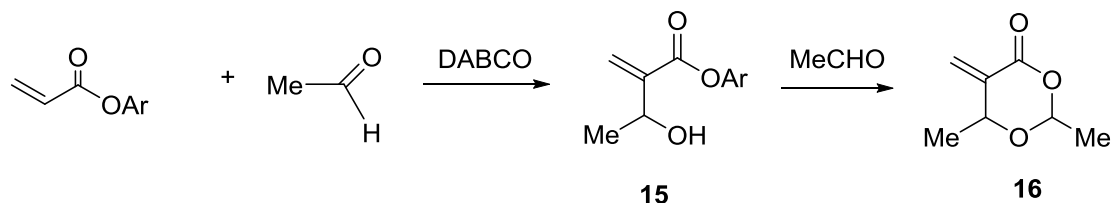


Схема 11



Недавно был описан новый способ синтеза 2-этил-1,3-диоксолана **12** и родственных ему короткоцепочечных ацеталей путем тандемного гидроформилирования–ацетализации этилена (схема 8). Реакция протекает в двухфазной системе. Полярная фаза содержит каталитическую систему Rh/TPPTS/H⁺ (TPPTS: P(*m*-C₆H₄SO₃Na)₃), которая легко отделяется и остается активной при повторном использовании. При оптимизированных условиях (pH 3.5 и температуре 90°C) время гидроформилирования TOF достигала 1520 ч⁻¹ с селективностью по ацеталю 90% [23].

К удобным методам получения функционально замещенных 1,3-диоксанов **13** можно отнести реакцию ацетализации формальдегида с метиленовой группой ароматических кетонов (схема 9), катализируемые полистиролсульфоновой кислотой (PSSA) в водной среде или в условиях микроволнового излучения [24].

Данный подход был использован для получения 5-алкил-5-ацил-1,3-диоксанов **14** – удобного синтона для получения циклических

ацеталей, содержащих различные функциональные группы [25–27] (схема 10).

Важным методом синтеза 1,3-диоксанов является использование реакции Бейлиса-Хиллмана. Процесс этой реакции ацетализации включает реакцию фенилакрилата с ацетальдегидом в присутствии DABCO в качестве катализатора с образованием промежуточного продукта β-гидроксиэфира **15** (схема 11), который циклизуется с ацетальдегидом с образованием производного 5-метилен-1,3-диоксан-4-она **16** [28].

В результате реакции ацетализации карбонильных соединений с производными малоновой кислоты в присутствии уксусного ангидрида в кислой среде образуются производные кислоты Мельдрума (схема 12), являющиеся производными 1,3-диоксан-4,6-диона **17** [29]. Производные кислоты Мельдрума имеют актуальное значение в качестве реагента и промежуточного продукта в органическом синтезе с антибактериальной реакционной способностью [30, 31].

Схема 12

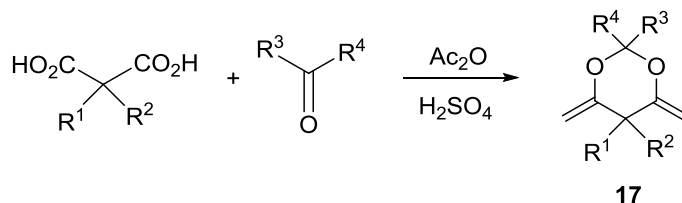


Схема 13

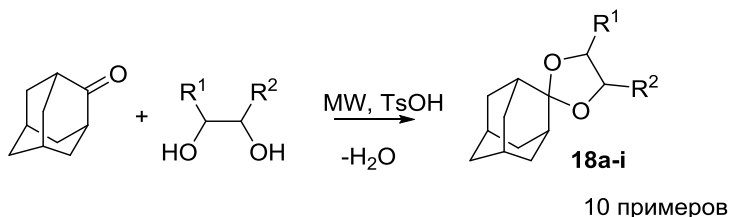


Схема 14

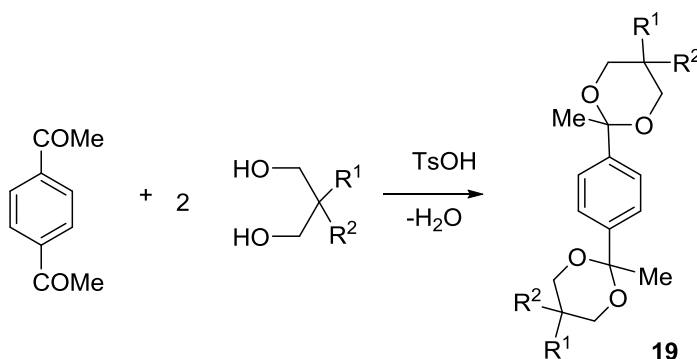
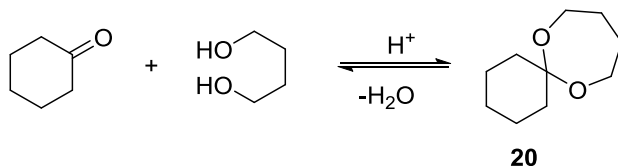


Схема 15



Реакция карбонильных соединений с полиолами является наиболее известной реакцией синтеза циклических ацеталей. Размер цикла зависит от положения гидроксигрупп в полиолах. Так, 1,2-дио́лы образуют 1,3-диоксоланы **18** [32, 33] (схема 13), 1,3-дио́лы – 1,3-диоксаны **19** [34] (схема 14), а 1,4-дио́лы – 1,3-диоксепаны **20**, если реакцию ацетализации провести с циклическим кетоном, то продуктом будет спиро-соединение [35] (схема 15).

Традиционно конденсацию полиолов с карбонильными соединениями проводят в присутствии кислотных катализаторов [4, 5, 36]. В качестве катализаторов испытано множество разнообразных веществ: серная и соляная кислоты, кислоты Льюиса (ZnCl_2 , FeCl_3 , AuCl_3 [8], $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zr}(\text{SO}_4)_2/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ [37]. Механизм реакции образования ацеталей в присутствии катализаторов с кислотными свойствами доста-

точно хорошо изучен и предполагает протонирование кислородного атома карбонильной группы. При использовании гетерогенных катализаторов для получения ацеталей, достаточно наличия на поверхности катализатора кислотных центров средней и слабой силы [37, 38]. Согласно общепринятому механизму (схема 16), полиолы, взятые в избытке, при взаимодействии с карбонильными соединениями в кислой среде легко образуют неустойчивые полуацетали **A**, которые превращаются в 1,3-диоксоланы **E**. Ключевой стадией процесса является образование карбкатиона **B**, стабилизированного за счет участия неподеленной пары электронов соседнего атома кислорода. Последующая дегидратация его приводит к образованию новых равновесных карбкатионов **C** и **D**, стабилизация которых происходит путем циклизации и дегидрирования.

Схема 16

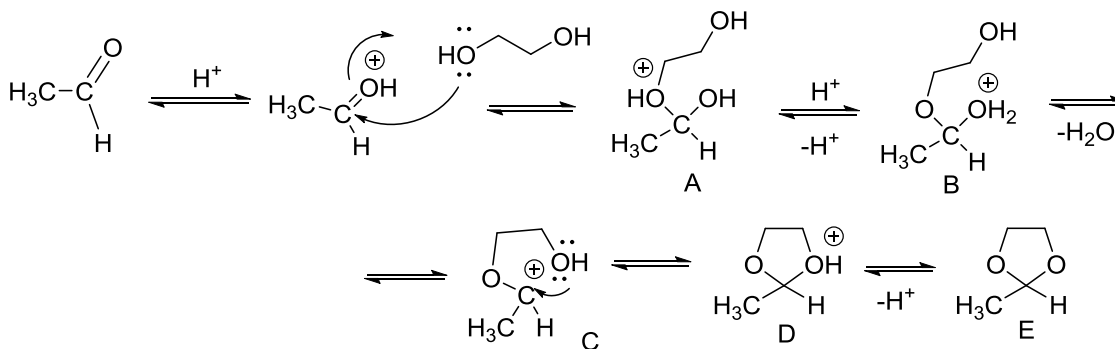


Схема 17

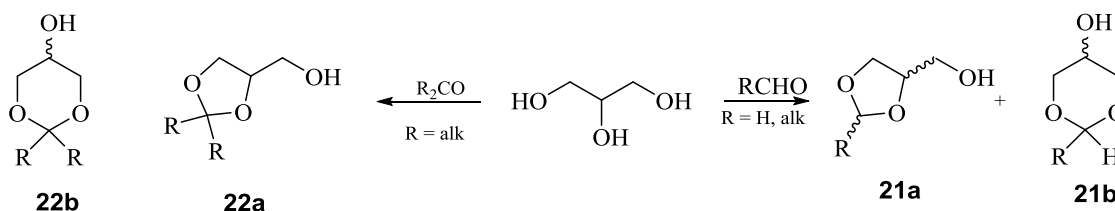
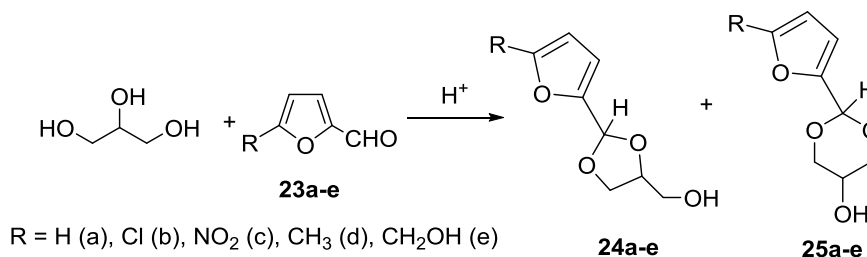


Схема 18



Среди реакций полиолов с карбонильными соединениями наиболее изучена конденсация глицерина с альдегидами и кетонами, что обусловлено доступностью глицерина, как побочного продукта производства биодизеля первого поколения [37–39]. Кроме того, продукты на основе глицерина, в частности циклические ацетали, обладают широким спектром полезных свойств.

При взаимодействии глицерина с карбонильными соединениями возможно образование смеси изомерных пяти- и шестичленных ацеталей общей формулы **21a,b**, **22a,b** (схема 17), при этом селективность реакции будет зависеть от параметров реакции, типа используемого катализатора и природы карбонильного соединения.

Аналогично ацетализация фурфурола **23a** и его 5-замещенных производных **23b-e**, катализируемая SnO_2 промотированным Mo (Mo/SnO_2), приводит к образованию преимущественно 2-замещенных-1,3-диоксолан-4-ил)метанолов **24a-e** (схема 18) [40]. Авторы отмечают, что при ацетализации замещенных альдегидов **23b-e** наблюдается более низкая конверсия глицерина по срав-

нению с фурфуролом, что связано с влиянием стерических факторов, вызванных присутствием заместителей, а не электронных эффектов заместителей (т. е. индуктивных, резонансных эффектов и эффектов гиперсопряжения). Среди замещенных фурфурилов наибольшая конверсия глицерина наблюдалась в случае 5-хлорфурфура (71%), тогда как низкую конверсию глицерина была получена для 5-метилфурфура (60%). Для всех замещенных фурфуриловых альдегидов **24a-e** была получена высокая селективность пятичленных продуктов **25a-e**, в частности 5-нитрофурфурол показал селективность 85%.

При использовании вместо глицерина 3-алкокси-1,2-пропандиолов **26a-g** в конденсации с кротоновым альдегидом были получены соответствующие непредельные моноэфиры **27a-g** с умеренными выходами (схема 19) [41]. Как было отмечено авторами, конденсация винил-ацетальдегида с 3-этокси-1,2-пропандиолом **26b** сопровождается полимеризацией даже в присутствии гидрохинона и выход 2-аллил-4-(этоксиметил)-1,3-диоксолана не превышал 30%.

Схема 19

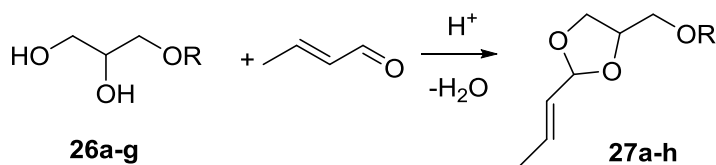


Схема 20

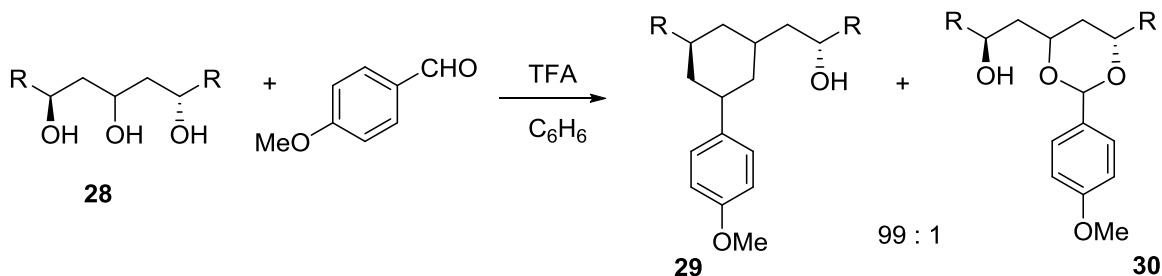


Схема 21

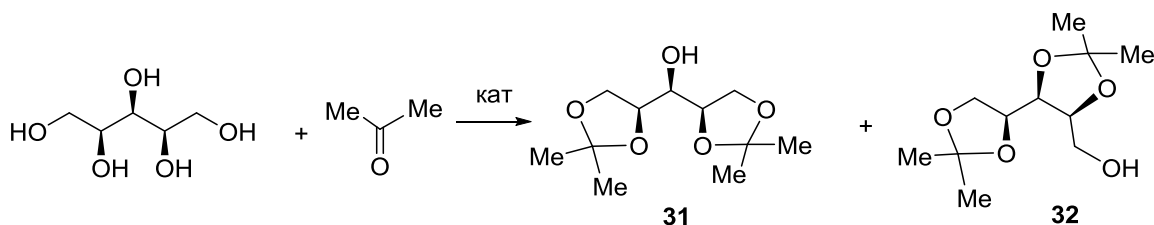
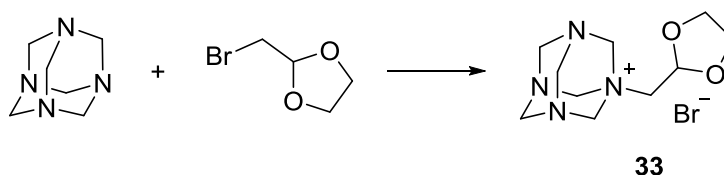


Схема 22



Диастереоселективная ацетализация 1,3,5-триолов **28** является общей стратегией генерации поликетидов **29** и **30** (схема 20) [42].

Ацетализация карбонильных соединений полиолами, число гидроксигрупп которых больше трех, осуществляется путем образования производных 1,3-диоксолана. Эти реакция нашла применение для получения ацеталей сахаров различными методами и катализаторами [43], ацетализации углеводов и инозитолов. Ацетализация ацетона ксилитом (пентан-1,2,3,4,5-пентол) представлена на схеме 21 [44].

Таким образом, конденсация полиолов с карбонильными соединениями является удобным методом построения 1,3-диоксоцикланового фрагмента.

Однако в связи с важностью получения циклических ацеталей, методы их получения не огра-

ничиваются реакцией ацетализации карбонильных соединений с использованием полиолов. Использование методов тонкого органического синтеза и широкий выбор катализаторов позволяют получать полифункциональные замещенные циклические ацетали исходя из доступного нефтехимического и растительного сырья.

Благодаря малой токсичности, совместимости с биологическими средами и, в некоторых случаях, приятному запаху, циклические ацетали применяются в синтезе биоактивных препаратов [15]. Например, в исследовании [45] было установлено, что циклические кетали и ацетали, содержащие заместители в положениях 2 и 4 диоксоланового цикла обладают активностью против грамположительных и грамотрицательных микробов, что, по мнению авторов, коррелирует с антирадикальной активностью исследованных

соединений и гидрофильно-гидрофобным балансом, определяемого степенью замещенности диоксоланового цикла и природой заместителя. Оптимальное соотношение антирадикальной активности и гидрофобно-липофильного баланса было достигнуто в 1,4-диоксаспиро[4.5]декане, обладающим наибольшей антимикробной активностью в отношении бактерий *Escherichia coli* K-12 (дикий тип), *Escherichia coli* 1157 (госпитальный штамм раневых инфекций) и *Staphylococcus albus*.

Недавно было обнаружено, что 2-метил-2-этил-4-хлорметил-1,3-диоксолан, содержащий хлорметильную группу, обладает противомикробным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных тест-культур и слабой противогрибковой активностью (МПК 100 мкг/мл) в отношении более низких грибов *C. Albicans*. 1-(5-Изопропил-1,3-диоксан-5-ил)этанол проявляет противогрибковую активность (МИК 2 мкг/мл) и резко снижает антимикробную активность против *K. pneumoniae*, *St. aureus*, *E. aerogenes* (МИК 100 мкг/мл, а 5-ацил-5-изопропил-1,3-диоксан, содержащий в структуре карбонильную группу, проявил антимикробную активность (МПК 25 мкг/мл) в отношении грамотрицательных тест-культур *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. Pneumoniae* и интеробактеров *E. Aerogenes* и *E. cloacae* [46].

Высокая антибактериальная активность была обнаружена у четвертичных аммониевых солей (ЧАС), содержащих циклоацетальный

фрагмент. Например, бромид **33**, полученный кватернизацией гексаметилентетрамина 2-бромметил-1,3-диоксоланом (схема 22), проявил сравнимую с эталоном антибактериальную активность против штамма *Staphylococcus aureus*, высокий уровень активности и дозозависимость против штамма бактерий *Acinobacter Baumanii* [47].

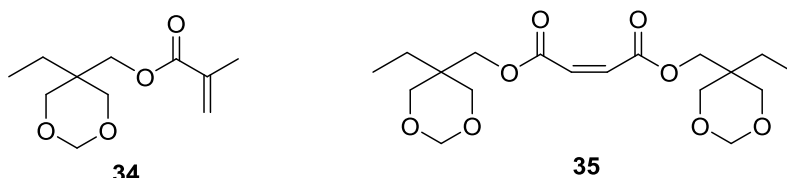
Антиоксидантная активность была обнаружена у сложных эфиров 5-этил-5-оксиметил-1,3-диоксана **34** и **35** (схема 23) [48].

Было обнаружено, что эфиры **34** и **35** повышают жизнеспособность клеток НЕК293 и снижают выживаемость клеток SH-SY5Y на фоне окислительного стресса.

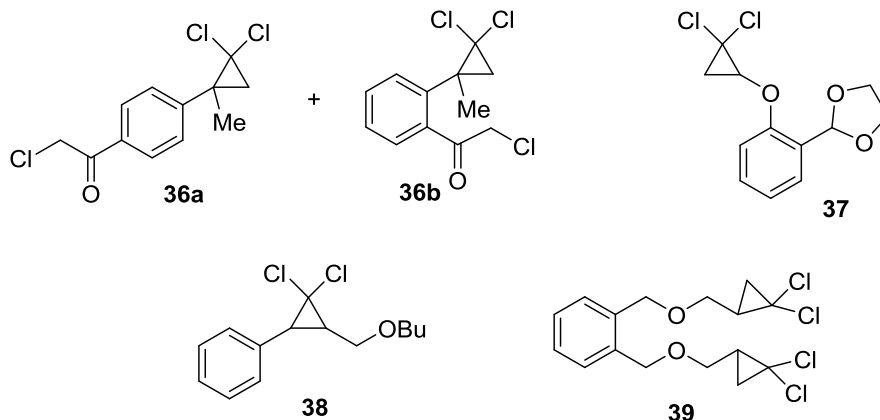
Продолжая данную тему, в работе [49] получили и определили цитотоксическую активность замещенных гем-дихлорциклопропанов, в т.ч. содержащих ацетальный фрагмент. Активность к клеточным линиям НЕК293 установлена у соединений **36a,b** ($IC_{50} = 29.45 \pm 3.24$ мкМ) и **37** ($IC_{50} = 35.4 \pm 0.58$ мкМ). На клетки SH-SY5Y действие оказали вещества **38** ($IC_{50} = 88.6 \pm 6.93$ мкМ) и **39** ($IC_{50} = 90.9 \pm 5.78$ мкМ) (схема 24).

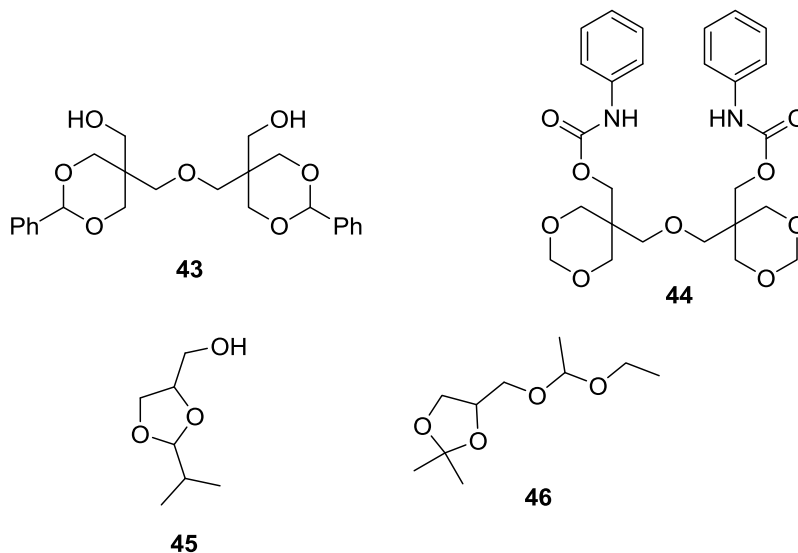
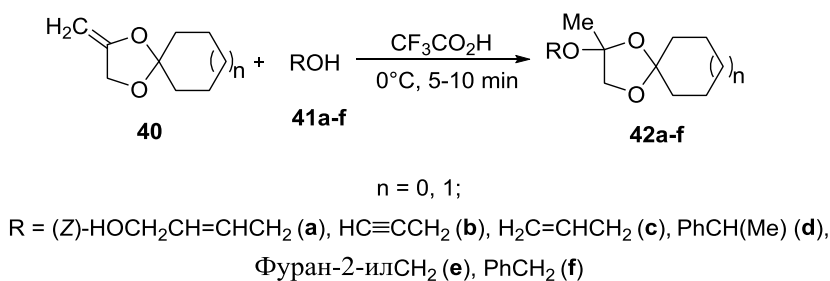
Очевидно, что сочетание в молекулах эфирного, ацетального и гем-дихлорциклопропанового фрагментов определяет перспективность их использования для направленного синтеза фармакофоров. Значительный интерес в плане создания фармакозначимых препаратов имеют циклические ацетали с лабильными заместителями [1].

С х е м а 23



С х е м а 24





В работе [50] проведен синтез 4-алкокси-1,3-диоксоланов **42a-f** (схема 25) и определена их биологическая активность. Полученные соединения не оказывают цитотоксического действия к исследованным клеточным линиям НТС-116, HepG2, MCF-7, A549, НЕК293). Оценка потенциальных антиоксидантных свойств 1,3-диоксоланов **42a-f** на модели окислительного стресса показала, что феноксипроизводное **42f** нивелирует негативное действие активных форм кислорода.

Синтезу полициклических карбо- и гетероциклов с ацетальными, эфирными фрагментами и изучению их антикоагуляционной и антиагрегационной активности посвящена работа [51]. Показано, что производные диацетала дипентаэритрита **43** и **44**, ацеталь глицерина и изобутанола **45**, а также линейный моноацеталь золькетала и винилэтилового эфира **46** (схема 26) обладают антиагрегационной активностью на уровне ацетилсалициловой кислоты.

Схожую антикоагуляционную и антиагрегантную активности проявили сложные эфиры

монохлоруксусной и терефталевой кислот, содержащие циклоацетальные фрагменты [52].

Таким образом, циклические ацетали – «обратимо защищенные» карбонильные производные – являются доступными и ценными продуктами нефтехимии. Кроме защитной роли карбонильной группы в сложных синтезах, циклические ацетали используются в качестве стартовых реагентов в органическом синтезе. В связи с чем методы получения функционально замещенных циклических ацеталей постоянно расширяются. Приведенные и рассмотренные сведения о методах синтеза циклических ацеталей и проявляемой ими биологической активности демонстрируют перспективность подобных исследований для получения перспективных биоактивных полифункционально замещенных 1,3-диоксациклоалканов.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Минобрнауки России в сфере научной деятельности, номер для публикаций FEUR – 2025-0001 «Нефтехимические реагенты, добавки и материалы».

Литература

1. Стойков И.И., Антипин И.С., Бурилов В.А. [и др.] Органическая химия в университетах России. Достижения последних лет // Журнал органической химии. 2024. Т. 60. № 2-3. С. 170–396.
2. Файзуллина Л.Х., Ахметдинова Н.П. Циклические ацетали и кетали – ценные прекурсоры в органическом синтезе // Известия Уфимского научного центра РАН. 2024. № 4. С. 11–32.
3. Нуриева Э.Р., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Султанова Р.М., Злотский С.С. Получение, реакции и применение 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана // Журнал общей химии. 2024. Т. 94. № 6. С. 664–690.
4. Product Class 8: 1,3-Dioxanes, 1,3-Dioxepanes, and Larger-Ring O/O Acetals. In Category 4, Compounds with Two Carbon Heteroatom Bonds, 1st Ed., Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart. 2007. Vol. 29. P. 487–613.
5. Protection for the Carbonyl Group, in Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, Eds P. G. M. Wuts, T. W. Greene, John Wiley and Sons. 2006. P. 431–532.
6. Султанова Р.М., Борисова Ю.Г., Хуснутдинова Н.С., Раскильдина Г.З., Злотский С.С. 1,3-Диоксацикланы: синтез на основе продуктов нефтехимии, химические превращения и применение // Известия Академии наук. Серия химическая. 2023. Т. 72. № 10. С. 2297–2318.
7. Raskil'dina G.Z., Sultanova R.M., Zlotskii S.S. gem-Dichlorocyclopropanes and 1,3-Dioxacyclanes: Synthesis Based on Petroleum Products and Use in Low-Tonnage Chemistry // Reviews and Advances in Chemistry. 2023. Vol. 13. No 1. P. 15–27.
8. Раскильдина Г.З., Султанова Р.М., Злотский С.С. Карбо и гетероциклические соединения из нефтехимического сырья и их использование в малотоннажной химии // Известия Уфимского научного центра РАН. 2019. № 3. С. 5–18.
9. Богомазова А.А., Михайлова Н.Н., Злотский С.С. Современная химия циклических ацеталей. Получение. Реакции. Свойства. 2012. Германия LAP LAMBERT. 87 с.
10. Chen Z., Wei L., Zhang J. Lewis Acid Catalyzed Carbon–Carbon Bond Cleavage of Aryl Oxiranyl Diketones: Synthesis of cis-2,5-Disubstituted 1,3-Dioxolanes // Organic Letters. 2011. Vol. 13. No 5. P. 1170–1173.
11. Sakhuja R., Pericherla K., Bajaj K., Khungar B., Kumar A. Ytterbium Triflate Catalyzed Synthesis of Heterocycles // Synthesis. 2016. Vol. 48. No 24. P. 4305–4346.
12. Аминова Э.К., Казакова А.Н., Проскурнина М.В., Злотский С.С. Синтез циклических ацеталей, содержащих гем-дихлорциклопропановый фрагмент // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. 2013. Т. 56. № 6. С. 11–13.
13. Du Y., Tian F. Efficient synthesis of 1,3-dioxanes catalyzed by trifluoromethanesulfonic acid using formalin as formaldehyde source // Catalysis Communications. 2007. Vol. 8. No 12. P. 2012–2016.
14. Yamabe S., Fukuda T., Yamazaki S. A new intermediate in the Prins reaction // Beilstein Journal of Organic Chemistry. 2013. Vol. 9. P. 476–485.
15. Alali K., Lebsir F., Hayder R., Rahmouni A., Kamoun M., Besbes N. Acetalization reactions of carbonyl compounds: Synthesis and applications // Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry. 2022. Vol. 21. No 1. P. 27–38.
16. Harnying W., Neudörfel J.-M., Berkessel A. Catalytic Prins Reaction Effected by Molecular Iodine in the Presence of Bis(trifluoromethanesulfonyl)imide Salts // Synthesis. 2017. Vol. 49. No 02. P. 269–274.
17. Pastor M., Yus M. Focused Update on the Prins Reaction and the Prins Cyclization // Current Organic Chemistry. 2012. Vol. 16. P. 1277–1312.
18. Reddy S.S., Raju B.D., Kumar V.S., Padmasri A.H., Narayanan S., Rao K.S.R. Sulfonic acid functionalized mesoporous SBA-15 for selective synthesis of 4-phenyl-1,3-dioxane // Catalysis Communications. 2007. Vol. 8. No 3. P. 261–266.
19. Wang J., Jaenicke S., Chuah G.-Kh., Hua W., Yue Y., Gao Z., Acidity and porosity modulation of MWW type zeolites for Nopol production by Prins condensation // Catalysis Communications. 2011. Vol. 12. No 12. P. 1131–1135.
20. Isidro M.P., Yus M. The Prins Reaction: Advances and Applications // Current Organic Chemistry. 2007. Vol. 11. No 10. P. 925–957.
21. Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Спирихин Л.В., Злотский С.С. Синтез гем-дихлорциклопропановых и 1,3-диоксановых производных из дивинилбензола // Известия Академии наук. Серия химическая. 2019. № 11. С. 2092–2097.
22. Rambabu G., Reddy B.P., Kiran Y.B., Vijayakumar V., Barbosa L.C.A. Simple and efficient synthesis of 4-arylamino-1,3-dioxanes in aqueous medium: a new route for the Prins reaction // Research on Chemical Intermediates. 2015. Vol. 41. No 11. P. 8441–8450.
23. Gorbunov D., Nenasheva M., Gorbunov A., Matsukevich R., Maximov A., Karakhanov Ed. One-pot synthesis of short-chain cyclic acetals via tandem hydroformylation–acetalization under biphasic conditions // Reaction Chemistry and Engineering. 2021. Vol. 6. No 5. P. 839–844.
24. Polshettiwar V., Varma R.S. Tandem Bis-aldol Reaction of Ketones: A Facile One-Pot Synthesis of 1,3-Dioxanes in Aqueous Medium // Journal of Organic Chemistry. 2007. Vol. 72. No 19. P. 7420–7422.
25. Lesnikova E.T., Zlotskii S.S., Rakhmankulov D.L. Synthesis of 5-alkenyl-1,3-dioxanes // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1991. Vol. 27. No 1. P. 30–32.
26. Борисова Ю.Г., Мусин А.И., Якупов Н.В., Раскильдина Г.З., Даминев Р.Р., Злотский С.С. Гидрирование замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов в при-

существовании катализатора Pd/C // Журнал общей химии. 2021. Т. 91. № 9. С.1328–1332.

27. Мусин А.И., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Даминев Р.Р., Давлетшин А.Р., Злотский С.С. Гетерогенно-каталитическое восстановление замещенных 5-ацил-1,3-диоксанов // Тонкие химические технологии. 2022. Т. 17. № 3. С. 201–209.

28. Perlmutter P., Puniani E. Base-promoted acetal formation with phenyl salicylates // Tetrahedron Letters. 1996. Vol. 37. No 21. P. 3755–3756.

29. Akué-Gédu R., El-Hafidi H., Rigo B., Couturier D. On the synthesis of 5-ethyl meldrum's acid // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2006. Vol. 43. No 2. P. 365–369.

30. Sampaio G.M.M., Teixeira A.M.R., Coutinho H.D.M., Sena Junior D.M., Freire P.T.C., Bento R.R.F., Silva L.E. Synthesis and antibacterial activity of a new derivative of the Meldrum acid: 2,2-dimethyl-5-(4H-1,2,4-triazol-4-ylaminomethylene)-1,3-dioxane-4,6-dione (C₉H₁₀N₄O₄) // EXCLI Journal, 2014. Vol. 13. P. 1022–1028.

31. Lipson V., Gorobets N.Y. One hundred years of Meldrum's acid: advances in the synthesis of pyridine and pyrimidine derivatives // Molecular Diversity. 2009. Vol. 13. No 4. P. 399–419.

32. Genta M. T., Villa C., Mariani E., Longobardi M., Loupy A. Green chemistry procedure for the synthesis of cyclic ketals from 2-adamantanone as potential cosmetic odorants // International Journal of Cosmetic Science. 2002. Vol. 24. No 5. P. 257–262.

33. Li Y., Zhang X., Ren T., Zhou J. New Catalytic Methods for the Preparation of Acetals from Alcohols and Aldehydes // Synthetic Communications. 2006. Vol. 36. P. 1679–1685.

34. Grosu I., Muntean L., Plé G., Pop M., Balog M., Mager S., Bogdan E. Synthesis and Stereochemistry of Some New 1,3-Dioxane Derivatives of 1,4-Diacetylbenzene // Monatshefte für Chemie. 2002. Vol. 133. No 5. P. 631–641.

35. Jia Q., Qiu M., Zeng Z., Xue W., Xu J. Cation-Exchange Resin Catalyzed Ketalization Reaction of Cyclohexanone with 1,4-Butanediol: Thermodynamics and Kinetics // Industrial and Engineering Chemistry Research. 2018. Vol. 57. No 14. P. 4841–4847.

36. Варфоломеев С.Д., Вольева В.Б., Усачев С.В., Белостоцкая И.С., Комиссарова Н.Л., Малкова А.В., Нехаев А.И., Максимов А.Л., Макаров Г.Г. Каталитическая система синтеза циклических кеталей на основе глицерина и низших карбонильных соединений – высокооктановых биодобавок к моторному топливу // Катализ в промышленности. 2010. № 5. P. 39–44.

37. Максимов А.Л., Нехаев А.И., Рамазанов Д.Н. Простые эфиры и ацетали – перспективные продукты нефтехимии из возобновляемого сырья // Нефтехимия. 2015. Т. 55. № 1. С. 3–24.

38. Mota C.J.A., da Silva C.X.A., Rosenbach Jr.N., Costa J., da Silva F., Glycerin

Derivatives as Fuel Additives: The Addition of Glycerol/Acetone Ketal (Solketal) in Gasolines // Energy and Fuels. 2010. Vol. 24. P. 2733–2736.

39. Рамазанов Д.Н., Джумбе А., Нехаев А.И., Самойлов В.О., Егорова Е.В., Максимов А.Л. Взаимодействие глицерина с ацетоном в присутствии этиленгликоля // Нефтехимия. 2015. Т. 55. № 2. С. 148–153.

40. Mallesham B., Sudarsanam P., Raju G., Reddy B.M. Design of highly efficient Mo and W-promoted SnO₂ solid acids for heterogeneous catalysis: acetalization of bio-glycerol // Green Chemistry. 2013. Vol. 15. No 2. P. 478–489.

41. Кутиков А.В., Богомазова А.А., Михайлова Н.Н. Конденсация гликолей с карбонильными соединениями как метод синтеза 1,3-диоксациклоалканов // Современные научные исследования и разработки. 2018. № 3(20). С. 330–335.

42. Jennifer N.S., Myles D.C. Synthesis of Polyketides via Diastereoselective Acetalization // Organic Letters. 2003. Vol. 5. No 7. P. 1027–1030.

43. Mandal S., Verma P.R., Mukhopadhyay B., Gupta P. Organoiridium complexes: efficient catalysts for the formation of sugar acetals and ketals // Carbohydrate Research. 2011. Vol. 346. No 13. 2007–2010.

44. Miethchen R. Epimerization by Non-classical Acetalization—A New Three Component Reaction for Carbohydrates and Inositols // Journal of Carbohydrate Chemistry. 2003. Vol. 22. No 7-8. P. 801–825.

45. Овсянникова М.Н., Вольева В.Б., Белостоцкая И.С., Комиссарова Н.Л., Малкова А.В., Курковская Л.Н. Антибактериальная активность замещенных 1,3-диоксоланов // Химико-фармацевтический журнал. 2013. Т. 47. № 3. С. 18–21.

46. Borisova Yu.G., Bulgakov A.K., Khusnutdinova N.S., Raskil'dina G.Z., Zlotskii S.S., Bulgakova A.A., Meshcheryakova S.A., Sultanova R.M. Synthesis and antimicrobial activity of functionally substituted 1,3-dioxacycloalkanes. // Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology. 2024. Vol. 14. No 4. P. 453–461.

47. Raskil'dina G.Z., Borisova Yu.G., Vereshchagin A.N., Detusheva E.V., Sultanova R.M., Zlotskii S.S. Biological activity of quaternary ammonium salts containing 1,3-dioxolane or gem-dichlorocyclopropane fragment // Reviews and Advances in Chemistry. 2024. Vol. 14. No 1. P. 16–21.

48. Раскильдина Г.З., Кузьмина У.Ш., Борисова Ю.Г., Вахитова Ю.В., Злотский С.С. Биологическая активность некоторых гетероциклических соединений на основе ацеталей полиолов и их производных // Химико-фармацевтический журнал. 2020. Т. 54. № 9. С. 27–31.

49. Кузьмина У.Ш., Раскильдина Г.З., Ишметова Д.В., Сахабутдинова Г.Н., Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Вахитова Ю.В., Злотский С.С. Цитотоксическая активность гетероциклических соединений, содержащих гем-дихлорциклопропановый и/или 1,3-диоксациклоалкановый фрагменты, в отношении кле-

ток линии SH-SY5Y // Химико-фармацевтический журнал. 2021. Т. 55. № 12. С. 27–32.

50. Раскильдина Г.З., Ишметова Д.В., Соков С.А., Голованов А.А. Цитотоксическая и антиоксидантная активность ряда ацеталей 4-метилена-1,3-диоксоланов // Химико-фармацевтический журнал. 2024. Т. 58. № 4. С. 32–34.

51. Раскильдина Г.З., Сахабутдинова Г.Н., Пурегин П.П., Борисова Ю.Г., Злотский С.С., Бондарева Н.А. Антикоагуляционная и антиагрегационная

активности ряда замещенных 1,3-диоксациклоалканов и О-, S-содержащих макроциклов // Бутлеровские сообщения. 2021. Т. 65. № 1. С. 53–58.

52. Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Нурланова С.Н., Баширов И.И., Фахретдинова А.К., Пурегин П.П., Злотский С.С., Зарубин Ю.П. Антикоагуляционная и антиагрегационная активности ряда замещенных гем-дихлорциклопропанов и 1,3-диоксациклоалканов // Бутлеровские сообщения. 2022. Т. 70. № 5. С. 86–91.



SYNTHESIS OF POLYSUBSTITUTED CYCLIC ACETALS AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

© R.M. Sultanova, N.S. Khusnutdinova, Yu.G. Borisova, G.Z. Raskildina, S.S. Zlotsky

Ufa State Petroleum Technological University,
1, ulitsa Kosmonavtov, 450064, Ufa, Russian Federation

The review summarizes the key research results in the development of methods and approaches to the production of cyclic acetals based on petrochemical products. The use of 1,3-dioxacyclanes in the synthesis of a number of practically important compounds, including biologically active ones, is briefly noted. The use of 1,3-dioxacycloalkanes in the synthesis of polyfunctional heterocyclic compounds is considered separately. The possibilities of using synthesized substances as biologically active compounds are shown.

Keywords: alkenes, polyols, carbonyl compounds, cyclic acetals, Prince reaction, ethers and esters, macroheterocycles, biological activity, inhibitors, antioxidants.