

УДК 547.898

Обзор

DOI: 10.31040/2222-8349-2025-0-2-67-81

**ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПОСТРОЕНИЯ МАКРОГЕТЕРО-  
И МЕТАЛЛАГЕТЕРОЦИКЛОВ С УЧАСТИЕМ КАТАЛИЗАТОРОВ  
НА ОСНОВЕ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ И ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ**

© Н.Н. Махмудиярова, И.Р. Ишмухаметова

Современные тенденции синтетической органической химии требуют перехода от многоступенчатых способов получения целевых молекул к одностадийным реакциям при сохранении общей эффективности и селективности применяемых методов. Особенно это актуально для получения сложных гетероциклических соединений, обладающих биологической активностью и комплексом полезных химических свойств. Гетероциклы широко распространены в природе, входят в состав сложных химических структур и играют ключевую роль в метаболизме животных. Введение гетероатомов (кислород, азот, сера) в макроциклический скелет способствует их специфическому связыванию с ионами металлов и изменению химических свойств макроциклов. Селективность связывания макроциклами ионов различных металлов и органических ионов регулируется типом, числом и положением гетероатомов в кольце, размером цикла, а также наличием функциональных групп в кольце. К наиболее известным и значимым представителям гетероциклических соединений с широким практическим применением относятся *O,N*-, *O-O-CH<sub>2</sub>N(S,P)*-, *S,N*- и *O,S,N*-содержащие гетероциклы, которые обладают комплексом полезных свойств и зарекомендовали себя в качестве эффективных антиоксидантных, фунгицидных, противомикробных, противоопухолевых и противовоспалительных агентов, а также сорбентов редких металлов и селективных комплексообразователей. Для получения *O,S,N*-содержащих макроциклов, как правило, применяются многоступенчатые синтезы, основанные на комбинации реакций кросс-сочетания, гетероциклизации, рециклизации и этерификации. Большинство из описанных выше реакций многостадийны и имеют низкую селективность. В отличие от термических, каталитические способы получения гетероциклов представляют сравнительно новую и постоянно развивающуюся область органического синтеза. Каталитические реакции позволяют получать гетероциклы с высокой селективностью за счет нуклеофильного присоединения гетероатомов к карбонильным соединениям, ацетиленам и другим субстратам. Среди таких реакций можно выделить присоединение по Михаэлю, циклоприсоединение, метатезис олефинов, кросс-сочетание, внедрение карбеноидов по связи гетероатом-Н, раскрытие малых циклов и ацетилен-алленовые перегруппировки. Каталитические методы позволяют эффективно вовлекать в реакции для синтеза гетероциклов малоактивные в обычных условиях малые молекулы, например, CO<sub>2</sub>, СО или этилен. Бурное развитие каталитических реакций привело к пониманию необходимости развития эффективных методов построения гетероциклических соединений разнообразной структуры. С учетом перспективности фундаментальных исследований в области синтеза макроциклических гетероатомных соединений и все большим их практическим применением в качестве потенциальных биологически активных веществ и материалов с комплексом полезных свойств, разработка препаративных методов селективного синтеза новых типов *O,N*-, *S,N*-содержащих макрогетеро(металло)циклов в мягких условиях с участием доступных исходных реагентов и катализаторов является важной и актуальной задачей. В статье описаны эффективные методы построения макрогетеро(*O,S,N,P*)- и металла(*Al,Si*)гетеро(*O,S,N*)циклов с участием катализаторов на основе редкоземельных и переходных металлов, которые были разработаны под чутким руководством д-ра химических наук, профессора А.Г. Ибрагимова.

Ключевые слова: *O,N*-, *S,N*- и *O,S,N,P*-содержащие гетероциклы, катализ, гетероциклизация, переходные металлы, лантаноиды, циклофаны, NH-, PH- и SH-кислоты.

МАХМУДИЯРОВА Наталия Наильевна – д.х.н., Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,  
e-mail: natali-mnn@mail.ru

ИШМУХАМЕТОВА Ирина Рустамовна – к.х.н., Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,  
e-mail: iuliania93@mail.ru

**Циклоаминометилирование двухатомных фенолов с участием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов.**

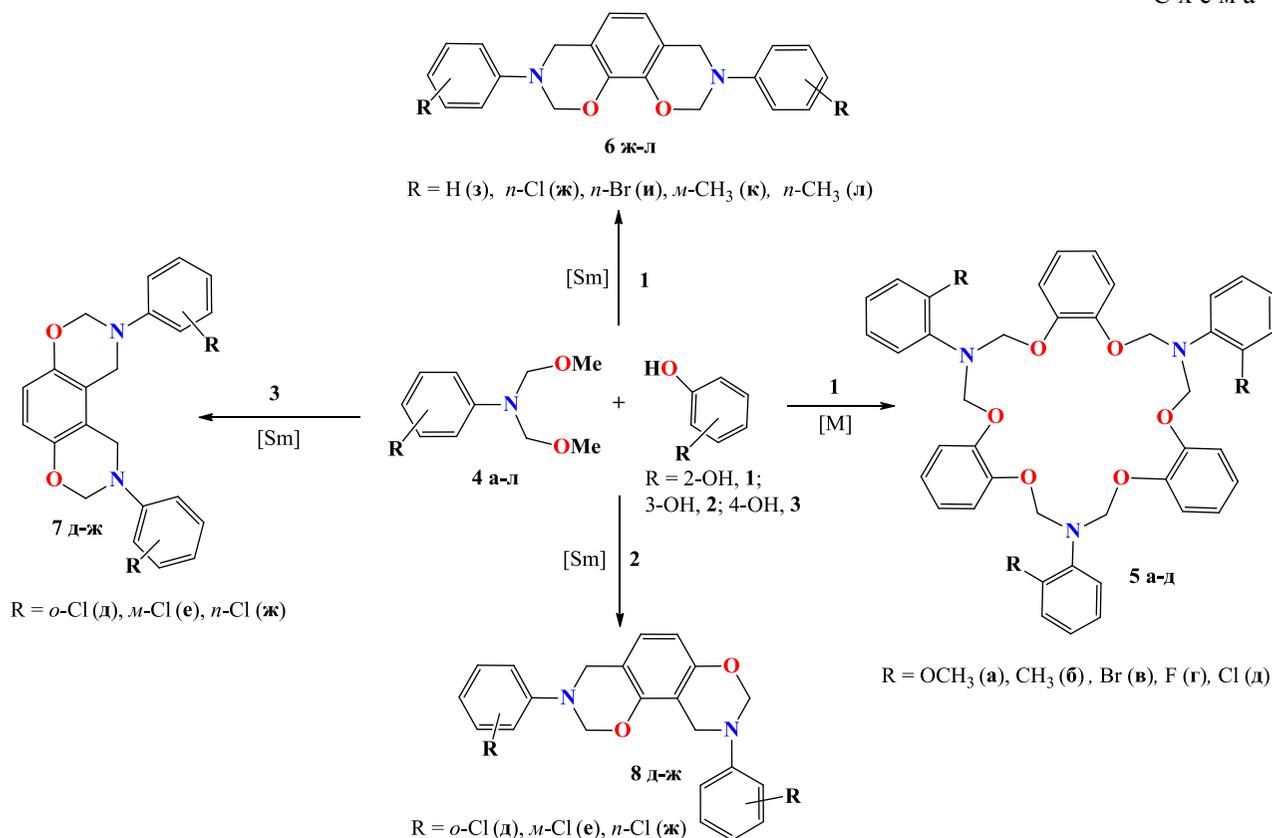
Нами впервые изучена реакция гетероциклизации пирокатехина, резорцина и гидрохинона с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинами с участием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов. Выбор *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов в качестве аминометилирующего реагента обусловлен их высокой реакционной способностью в каталитических реакциях циклоаминометилирования.

На примере взаимодействия *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-(*o*-метоксифенил)амина **4а** с пирокатехином **1** установили, что из числа испытанных в качестве катализатора солей и комплексов на основе Ni, Fe, Co, Al, Cu, Sm наиболее высокую активность проявляет Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (5 масс. %) в растворе EtOAc за 5 ч при 20°C. В этих условиях с выходом 88% селективно образуется 7,16,25-три(*o*-метоксифенил)-7,8,16,17,25,26-гексагидро-6*H*,15*H*,24*H*-трибензо[*f,m,t*]-[1,5,8,12,15,19]гексаокса[3,10,17]-триазациклогенэйкозин **5а** (схема 1). Применение в реакции гетероциклизации катализаторов на основе таких переходных металлов, как Ni, Fe, Co, Al, Cu приводит к целевому продукту **5а** с

выходом, не превышающим 26% (табл. 1). Как следует из табл. 1 на выход гетероцикла **5а** влияет как природа катализатора, так и растворимость исходных *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-(*o*-метоксифенил)амина **4а** и пирокатехина **1** в соответствующем растворителе. Из-за низкой растворимости исходных реагентов **4а** и **1** в бензоле, гексане и воде образование целевого макрокарбогетероцикла **5а** в этих растворителях не наблюдалось [1].

В условиях [5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, 20°C, 6 ч] циклоаминометилирование пирокатехина **1** с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-арил(*o*-метилфенил-, *o*-хлорфенил-, *o*-бромфенил-, *o*-фторфенил)аминами **4б-д** проходит с получением соответствующих 7,16,25-триарил-7,8,16,17,25,26-гексагидро-6*H*,15*H*,24*H*-трибензо[*f,m,t*]-[1,5,8,12,15,19]-гексаокса[3,10,17]-триазациклогенэйкозинов **5б-д** с выходами 70–88%. Заместители в *m*- или *n*-положении или отсутствие заместителей в ароматическом кольце *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов **4а-д** способствуют циклоаминометилированию пирокатехина по схеме [1+2]-гетероциклизации с образованием 3,8-диарил-2,3,4,7,8,9-гексагидробензо[1,3]оксаино[5,6-*h*][1,3]бензоксазинов **6ж-л** с выходами 74–87% (схема 1).

Схема 1



Влияние природы центрального атома катализатора и природы растворителя на выход **5a** (20°C, 5 ч)

№п\п	[M]	Р-ль	Выход, <b>5a</b> %	№п\п	[M]%	Р-ль	Выход, <b>5a</b> %
1	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	EtOAc	88	7	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	EtOH	85
2	AlCl <sub>3</sub>	EtOAc	26	8	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	81
3	CoCl <sub>2</sub>	EtOAc	21	9	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	–
4	CuCl <sub>2</sub> ·5H <sub>2</sub> O	EtOAc	20	10	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	–
5	Ni(acac) <sub>2</sub>	EtOAc	18	11	–	EtOAc	–
6	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	EtOAc	15	12	Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	–

В описанных выше условиях в реакции *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-арил(*o*-хлорфенил-, *m*-хлорфенил-, *p*-хлорфенил)аминов **4д-ж** с гидрохиноном **1** независимо от положения заместителя в ароматическом кольце исходных *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов **4д-ж** образуются 2,9-бис(арил)-1,2,3,8,9,10-гексагидро[1,3]оксазино[5,6-*f*][1,3]бензоксазины **7д-ж** с выходом 60–69% (схема 1). Без катализатора в найденных условиях реакция не идет. Циклоаминометилирование резорцина **3** с помощью *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-арил(*o*-хлорфенил-, *m*-хлорфенил-, *n*-хлорфенил)аминов **4д-ж** приводит к 3,9-бис(арил)-3,4,9,10-тетрагидро-2*H*,8*H*-[1,3]оксазино[6,5-*f*][1,3]бензоксазинам **8д-ж** с выходом 62, 65 и 70% соответственно (схема 1).

Таким образом, независимо от положения заместителя в ароматическом кольце исходных *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов циклоаминометилирование пирокатехина проходит по схеме [1+2]- или [3+3]-гетероциклизации. В опытах с резорцином и гидрохиноном реакции проходят селективно с получением исключительно соединений по типу [1+2]-гетероциклизации, что открывает перспективы применения циклоаминометилирования двухатомных фенолов под действием катализаторов на основе соединений самария для синтеза ранее труднодоступных и практически важных гетероциклических соединений различной структуры.

#### Эффективный синтез *S,N*- и *O,S,N*-содержащих макрокарбогетероциклов циклоаминометилированием бензолдителилов с участием Sm-содержащих катализаторов.

В реакцию циклоаминометилирования с помощью *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов успешно вовлечены бензолдителилы [2]. В отличие от реакций с двухатомными фенолами гетероциклизация проходит по типу [1+1] и [3+3]

(схема 2). В условиях [5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, EtOAc, 20°C, 6 ч] циклоаминометилированием бензол-1,2-дителила **9** с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-арил(*o,m,n*-хлорфенил-, *o,m,n*-бромфенил-, *m,n*-фторфенил)аминами **4в-ж,и,м-н** осуществлен синтез соответствующих 3-(*o,m,n*-галогенфенил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*f*][1,5,3]дитиазепинов **10в-ж,и,м-н** с выходами 72–85% (схема 2). Реакция *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов **4** с 4-метилбензол-1,2-дителилом **11** и бензол-1,3-дителилом **13** проходит по типу [1+1] и приводит к 3-(*o,m,n*-фторфенил)-7-метил-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*f*][1,5,3]дитиазепинам **12г,н,о** с выходами 80–94% и 4-(*o,m,n*-галогенфенил)-2,6-дитиа-4-азабицикло[5.3.1]ундека-1(11),7,9-триенам **14д,е,ж**. Выходы последних зависят от положения заместителя в арильном кольце исходных *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов. Так, при взаимодействии бензол-1,3-дителила **13в** *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинами **4д** с заместителями в *орто*-положении наблюдается образование 4-(*o*-хлорфенил)-2,6-дитиа-4-азабицикло[5.3.1]ундека-1(11),7,9-триенов **14д** с выходом 75%, тогда как выход 4-(*m,n*-хлорфенил)-2,6-дитиа-4-азабицикло[5.3.1]ундека-1(11),7,9-триенов **14е,ж** не превышает 47% (схема 2).

Установили, что в условиях (5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, EtOAc, 20°C, 5 ч) гетероциклизация *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов **4д,е,в,и** с бензол-1,4-дителилом **15** проходит по схеме [3+3]-циклоконденсации и приводит к 4,10,16-триарил-2,6,8,12,14,18-гексатиа-4,10,16-триаза-1,7,13(1,4)-трибензоциклооктадекафенам **16д,е,в,и** с выходами 74–87% (схема 2).

Особенностью реакции циклоаминометилирования бензолдителилов является зависимость [n+n]-циклоконденсации от положения тиольного заместителя в ароматическом кольце исходных бензолдителилов, направление реакции циклоаминометилирования зависит от природы дителилов. Бис-фениленразделенные

дитиолы, в отличие от метиленразделенных, ввиду их конформационной жесткости и удаленности второй тиольной группы, формируют циклофаны по типу [3+3]-циклоконденсации. С целью расширения области применения разработанного нами метода, а также селективного синтеза новых *S,N*-содержащих циклофанов мы осуществили каталитическую гетероциклизацию *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов с 4,4'-димеркаптодифенилсульфидом **17** [3] и димеркаптодифенилоксидом **18** [4] (схема 3). Проведенные эксперименты позволили установить, что реакция циклоаминометилирования 4,4'-димеркаптодифенилсульфида с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинами с участием

$\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в качестве катализатора приводит к целевым 6,14,22-триарил-2,4,8,10,12,16,18,20,24-нонатиа-6,14,22-триаза-1,3,9,11,17,19(1,4)-гексабензоциклотетракозафанам **19** с выходами 65–81% (схема 3). С учетом накопленного выше опыта предложен эффективный одnoreакторный метод селективного синтеза *N*-арилзамещенных 1,15,29-триокса(тия)-6,10,20,24,34,38-гексатиа[1.5.1.5.1.5]-парациклофанов **20** с выходами 65–81% взаимодействием *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов **4** с 4,4'-димеркаптодифенилоксидом **18** с участием в качестве катализатора  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (схема 3, рис.).

Схема 2

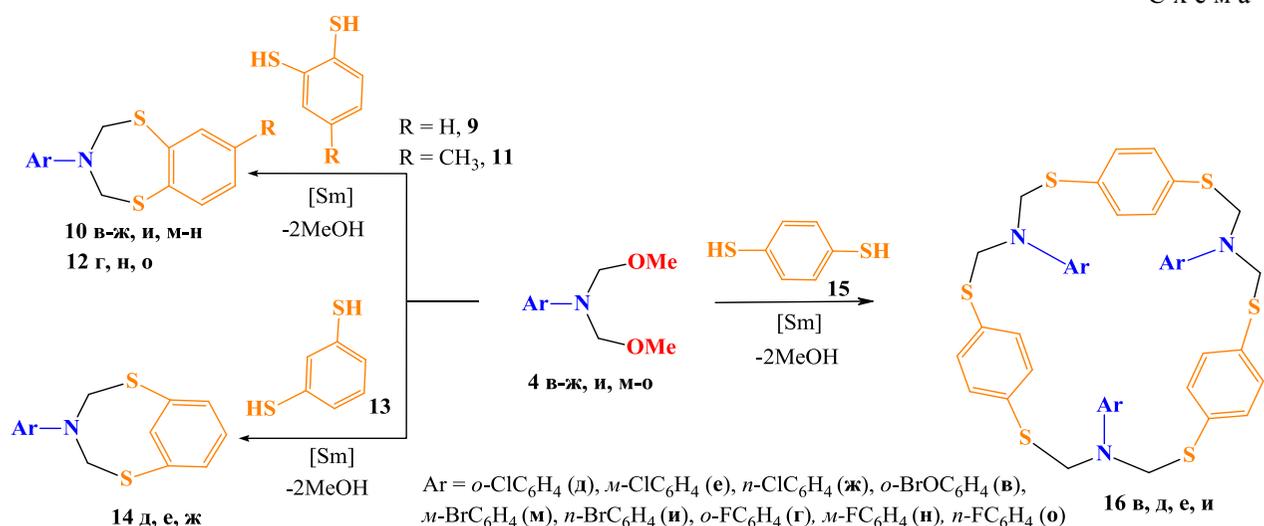


Схема 3

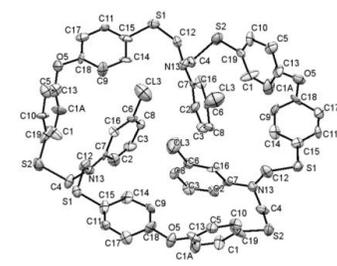
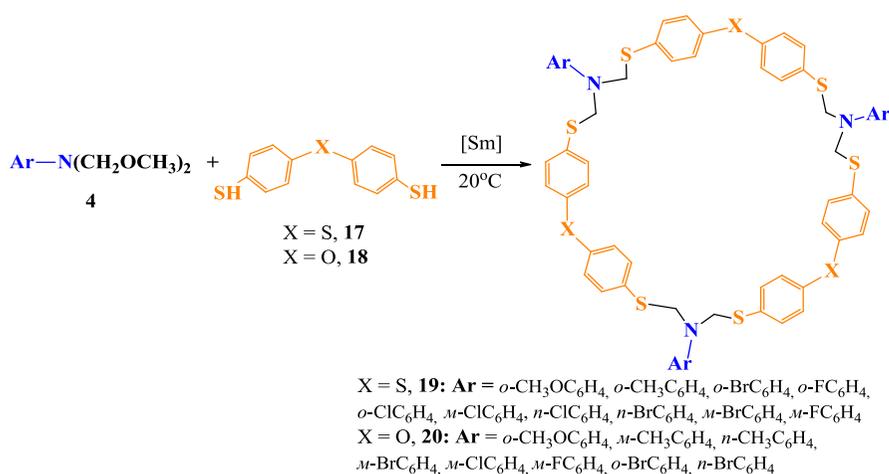


Рис. 1. Геометрия структуры соединения **20** (Ar = *m*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) в представлении атомов тепловыми эллипсоидами колебаний (p=50%) по данным РСА

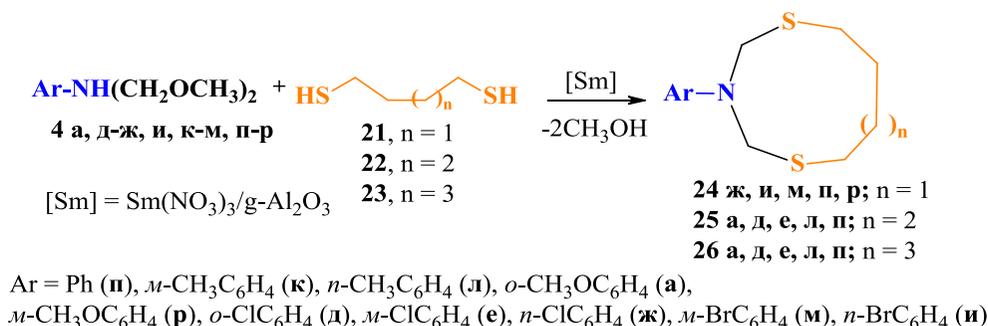


Таблица 2

Влияние природы центрального атома катализатора на выход 3-фенил-1,5,3-дитиазонана **24п**

Катализатор	Выход <b>24п</b> , %	Катализатор	Выход <b>24п</b> , %
Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> /γ-Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	89	SnCl <sub>4</sub>	38
Sm(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	84	La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	36
FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	55	Ho(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·5H <sub>2</sub> O	34
InCl <sub>3</sub>	46	CuCl <sub>2</sub>	30
ZnCl <sub>2</sub>	45	DyCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	30
Pb(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub>	40	NdCl <sub>3</sub>	30
TbCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	40	—	—

Разработанный нами метод каталитической гетероциклизации также применим для синтеза *N*-арилзамещенных 1,5,3-дитиазонанов, 1,5,3-дитиазеканов, 1,5,3-дитиазациклоундеканов [5]. Синтез целевых 3-арил-1,5,3-дитиазациклоалканов **24-26** с наиболее высокими выходами и селективностью могут быть осуществлены циклоаминометилированием α,ω-дителиолов (бутан-1,4-, пентан-1,5, гексан-1,6-дителиолы) **21-23** с помощью *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов **4** с участием катализаторов на основе *d*- и *f*-элементов (схема 4).

В качестве катализаторов нами были выбраны Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, а также Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, закрепленный на поверхности γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (содержание Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> составляет 14.5%). Наряду с указанными катализаторами мы испытывали соли и комплексы на основе Fe, In, Zn, Pb, Tb, Sn, La, Ho, Cu, Dy, Nd.

Установили, что при взаимодействии *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-фениламина **4п** с эквимольным количеством бутан-1,4-дителиола **21** в условиях (~ 20°C, EtOAc, 6 ч) с использованием 5 масс. % катализатора CuCl<sub>2</sub> образуется 3-фенил-1,5,3-дитиазонан **24п** с выходом 30%. В отсутствие катализатора реакция не проходит (табл. 2).

При катализе реакции с помощью Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O выход макрогетероцикла **24п**

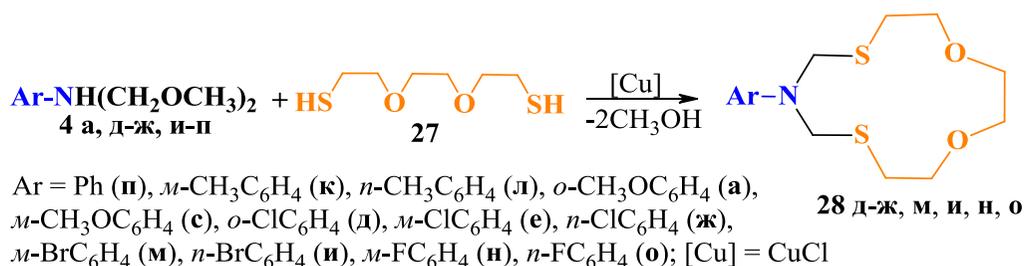
удаётся повысить до 84%, а в опытах с гетерогенным катализатором Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> выход соединения **24п** составляет 89%. При замене катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O на другие соли и комплексы лантаноидов [La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, TbCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, Ho(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O, DyCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, NdCl<sub>3</sub>] выход 3-фенил-1,5,3-дитиазонана **24п** не превышает 55% (табл. 2). При повышении температуры от 20 до 60°C в присутствии катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> выход **24п** увеличивается с 84 до 90%.

В разработанных нами условиях [5 масс. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 20°C, 6 ч] в реакцию циклоаминометилирования с бутан-1,4-дителиолом **21** были вовлечены *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-арил(*m*-метилфенил-, *m*-метоксифенил-, *n*-хлорфенил-, *m*-бромфенил- и *n*-бромфенил)амины **4ж,и,к,м,р** с получением соответствующих 3-арил-1,5,3-дитиазонанов **24ж,и,к,м,р** с выходами 84–90%. В реакцию с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинами **4** были вовлечены пентан-1,5- **22** и гексан-1,6-дителиолы **23**. В результате с участием в качестве катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> удалось синтезировать 3-арил-1,5,3-дитиазеканы **25** и 3-арил-1,5,3-дитиазациклоундеканы **26** с выходами 75–82%. Выбор растворителя в этих реакциях гетероциклизации обусловлен растворимостью как исходных реагентов, так и целевых макрогетероциклов **24-26** (табл. 3).

Влияние природы растворителя на выход гетероциклов 24-26

№п\п	Р-ль	Соед.	Выход, %	№п\п	Р-ль	Соед.	Выход, %
1	EtOAc + CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>24н</b>	84	8	EtOAc	<b>25д</b>	78
2	EtOAc + EtOH	<b>24р</b>	90	9	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>25е</b>	81
3	EtOAc	<b>24ж</b>	89	10	EtOAc	<b>25п</b>	85
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>24м</b>	88	11	EtOAc + CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>26л</b>	82
5	EtOAc	<b>24п</b>	75	12	EtOAc + EtOH	<b>26а</b>	85
6	EtOAc + CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>24л</b>	76	13	EtOAc	<b>26д</b>	90
7	EtOAc + EtOH	<b>24а</b>	82	14	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>26ж</b>	86

Схема 5



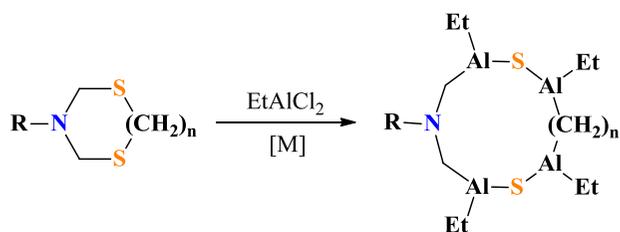
Разработанный нами метод синтеза *S,N*-содержащих макрогетероциклов успешно применили для селективного синтеза краун-подобных макрогетеро(*O,S,N*)циклов гетероциклизацией *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-ариламинов с 3,6-диокса-1,8-октандитиолом **27**. Обнаружили, что в разработанных для  $\alpha,\omega$ -алкандитиолов условиях (5 мол. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 20°C, 6 ч) 3,6-диокса-1,8-октандитиол **27** не вступает в гетероциклизацию с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-фениламином **4п**, и исходные реагенты возвращаются из реакции неизменными. Не удалось вовлечь в каталитическую гетероциклизацию с 3,6-диокса-1,8-октандитиолом *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-(*m,n*-метил- и *o,m*-метоксифенил)амины **4к,л,а,р**. Положительные результаты были получены лишь при проведении данной реакции с участием  $\alpha,\omega$ -дителиола **27** и *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-галогенфениламинов **4д-ж,м,и,н,о**. Так, при циклоаминотетилировании 3,6-диокса-1,8-октандитиола **30** с помощью *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-(*m*- и *n*-хлорфенил)аминов **4е,ж** в присутствии 5 мол. % Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> образуются 6-(*m*- и *n*-хлорфенил)-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридеканы **28е,ж** с выходами, не превышающими 20% (схема 5).

Выход 6-(*m*- и *n*-хлорфенил)-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридеканов **28е,ж** удастся повысить до 91% при проведении данной реак-

ции в присутствии 5 масс. % CuCl. Выход 6-(*m*-хлорфенил)-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридекана **28е** изменяется в следующем ряду Cu-содержащих катализаторов (5 мол. %) CuCl (91%) > CuI (70%) > CuCl<sub>2</sub> (65%) > CuCl<sub>2</sub>/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (60%) > CuSO<sub>4</sub> · 6H<sub>2</sub>O (48%). При применении в качестве катализатора 5 мол. % CuCl (20°C, 6 ч) в реакции циклоаминотетилирования 3,6-диокса-1,8-октандитиола **27** с *N,N*-бис(метоксиметил)-*N*-галогеном (*m*- и *n*-бром, *m*- и *n*-фтор)фениламинов **4м,и,н,о** удастся получить индивидуальные 6-(*m*- и *n*-галогенфенил)-1,11-диокса-4,8-дитиа-6-азациклотридеканы **28м,и,н,о** с выходами 84, 88, 86 и 82%, соответственно (схема 5).

#### Синтез макроалюминагетеро(*S,N*)циклов с участием металла(Ti,Zr)ценовых катализаторов.

Разработанные нами каталитические методы гетероциклизации с получением макрогетероциклов положены в основу синтеза ранее не описанных макроалюминагетероциклов [6–12]. Мы предположили, что при взаимодействии EtAlCl<sub>2</sub> с дитиазацикланами [13] под действием катализаторов на основе солей и комплексов переходных металлов станет возможным включение атомов алюминия по связи C-S с формированием соответствующих алюминагетероциклов по схеме:



Выдвинутая нами идея синтеза алюминагетероциклов основана на известной реакции включения титанацена «Cr<sub>2</sub>Ti» по связи C-S в замещенных аллилсульфанилбензолах [14]. Мы предположили, что при генерировании *in situ* титанацена восстановлением Cr<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> с помощью металлического магния [15] в растворе *S,N*-содержащего гетероцикла станет возможным окислительное внедрение «Cr<sub>2</sub>Ti» по связи C-гетероатом исходного гетероцикла с образованием титанагетероциклов. Последние, как мы предположили, при переметаллировании с помощью EtAlCl<sub>2</sub> [16, 17] могут быть превращены в соответствующие Al-содержащие гетероциклы.

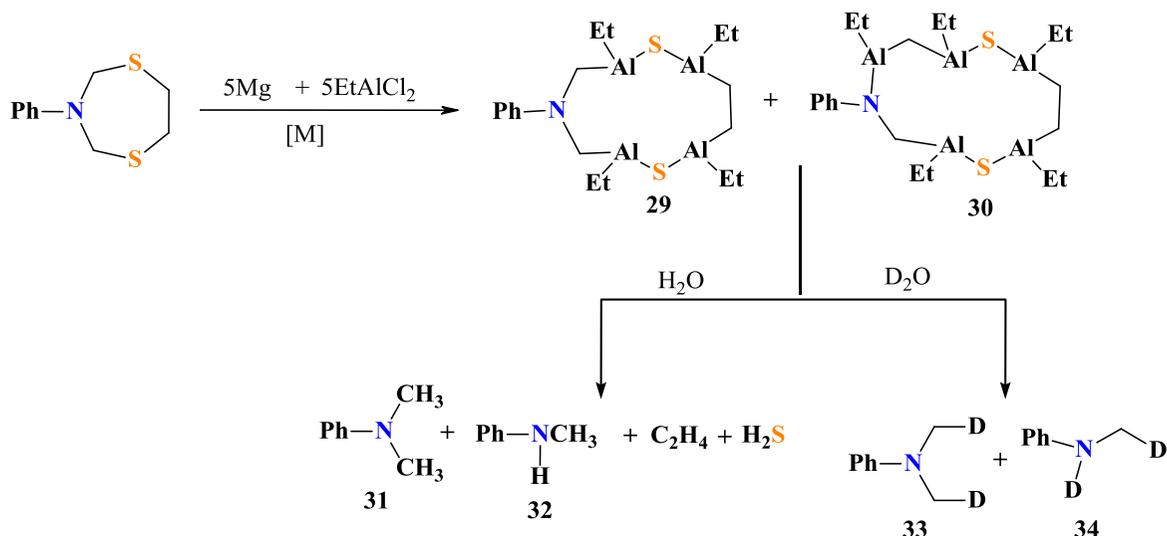
Для реализации выдвинутой идеи мы на примере модельной реакции 3-фенил-1,5,3-дителиазепана с EtAlCl<sub>2</sub> в присутствии металлического магния (порошок) изучили влияние природы катализатора (Cr<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>, Cr<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>) и структуры эфирного растворителя (Et<sub>2</sub>O, ТГФ), температуры (0–40°C), а также соотношения исходных реагентов на выход образующихся металлгетероциклов.

Установили, что в отсутствие катализатора или металлического магния (порошок) реакция не проходит. С участием в качестве катализатора Cr<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> при мольном соотношении 3-фенил-

1,5,3-дителиазепан : EtAlCl<sub>2</sub> : Mg : Cr<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>, равном 1 : 5 : 5 : 0.05, образуется смесь алюминагетероциклов, состоящая из 2,6,8,11-тетраэтил-4-фенил-1,7-дителиа-4-аза-2,6,8,11-тетраалюминациклоундекана **29** и 2,4,7,9,12-пентаэтил-5-фенил-1,8-дителиа-5-аза-2,4,7,9,12-пентаалюминациклододекана **30** (схема 6) в соотношении 55:54 с общим выходом 54% (табл. 4). При применении в качестве катализатора 5 мол. % Cr<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> общий выход алюминагетероциклов **29** и **30** не превышает 5%. Осуществление реакции с участием смешанного катализатора, а именно, 5 мол. % Cr<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> и 5 мол. % Cr<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>, выход макроалюминагетероциклов **29** и **30** составляет 78% при соотношении 94:6, соответственно. Следует заметить, что при закреплении Cr<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> и Cr<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> на γ-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и применении последних в качестве катализаторов указанной выше реакции выходы **29** и **30** не превышают 5%. Содержание Cr<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> и Cr<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> в составе гетерогенного катализатора составляет соответственно 19.4 масс. % (табл. 4). Выход и соотношение алюминагетероциклов **29** и **30** определяли по продуктам гидролиза **31**, **32**.

Проведение указанной выше реакции при мольном соотношении 3-фенил-1,5,3-дителиазепан : EtAlCl<sub>2</sub> : Mg : Cr<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> : Cr<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>, равном 1 : 5 : 5 : 0.05 : 0.05 в смеси растворителей Et<sub>2</sub>O – ТГФ (1 : 1, объемн.) и температуре 40°C приводит к получению смеси 2,6,8,11-тетраэтил-4-фенил-1,7-дителиа-4-аза-2,6,8,11-тетраалюминациклоундекана **29** и 2,4,7,9,12-пентаэтил-5-фенил-1,8-дителиа-5-аза-2,4,7,9,12-пентаалюминациклододекана **30** в соотношении 94 : 6 с общим выходом 78% (табл. 5).

Схема 6



Влияние природы катализатора и соотношения исходных реагентов на выход макроалюминагетероциклов **29** и **30**. Условия реакции: растворитель ТГФ – Et<sub>2</sub>O, температура 40°C, 8 ч

N-фенил-1,5,3-дитиазепан : EtAlCl <sub>2</sub> :Mg:[M], ммоль	[M]	Соотношение продуктов		Общий выход <b>29+30</b> , %
		<b>29</b>	<b>30</b>	
1 : 1 : 0 : 0	–	–	–	–
1 : 5 : 0 : 0	–	–	–	–
1 : 5 : 5 : 0	–	–	–	–
1 : 1 : 1 : 0.05	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	–	–	–
1 : 2 : 2 : 0.05	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	–	–	–
1 : 3 : 3 : 0.05	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	–	–	–
1 : 4 : 4 : 0.05	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	–	–	–
1 : 5 : 0 : 0.05	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	–	–	–
1 : 5 : 5 : 0.05	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	55	45	54
1 : 5 : 5 : 0.05	Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub>	61	39	8
1 : 5 : 5 : 0.05 : 0.05	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub> + Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub>	94	6	78
1 : 5 : 5 : 0.05 : 0.05	Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub> /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> + Cp <sub>2</sub> ZrCl <sub>2</sub> /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	55	45	5

Таблица 5

Влияние природы эфирного растворителя и температуры на выход N-фенилалюминагетероциклов **29** и **30** (3-фенил-1,5,3-дитиазепан : EtAlCl<sub>2</sub> : Mg : Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> : Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> = 1 : 5 : 5 : 0.05 : 0.05, 8 ч)

Растворитель	T, °C	Соотношение продуктов		Общий выход <b>29+30</b> , %
		<b>29</b>	<b>30</b>	
ТГФ	0	46	54	50
ТГФ	20	65	35	57
ТГФ	50	71	29	68
Et <sub>2</sub> O	0	48	52	32
Et <sub>2</sub> O	20	55	45	41
Et <sub>2</sub> O	35	86	14	55
ТГФ – Et <sub>2</sub> O	0	54	46	44
ТГФ – Et <sub>2</sub> O	20	59	41	59
ТГФ – Et <sub>2</sub> O	40	94	6	78

Для выяснения возможности вовлечения в реакцию других 3-арил-1,5,3-дитиазепанов мы изучили внедрение атомов алюминия в молекулы 3-[4-метил(метокси, хлор, бром)фенил]-1,5,3-дитиазепанов **35** с помощью EtAlCl<sub>2</sub> и Mg с участием двухкомпонентного катализатора Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> – Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> (1 : 1, мол.) в смеси растворителей Et<sub>2</sub>O – ТГФ (1:1, объем.) при температуре 40°C. Нашли, что в выбранных условиях *para*-замещенные 3-арил-1,5,3-дитиазепаны реагируют с EtAlCl<sub>2</sub>, давая соответствующие 4-арил-2,6,8,11-тетраэтил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,11-тетраалюминациклоундеканы **36** с выходами 73–88%. Выход 4-арил-2,6,8,11-тетраэтил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,11-тетраалюминацикло-

ундеканов **36** определяли по продуктам гидролиза **37** (схема 7).

Полученные экспериментальные результаты и литературные данные [15–19] по каталитическому циклоалюминированию непредельных соединений позволили предложить вероятную схему формирования целевых *S,N*-содержащих алюминагетероциклов. В соответствии с предложенной схемой на первой стадии происходит восстановление двухкомпонентного катализатора (Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> + Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>) с помощью металлического Mg [15] до «Cp<sub>2</sub>Ti» и «Cp<sub>2</sub>Zr». Последующее внедрение генерируемого *in situ* металла «Cp<sub>2</sub>M» по активной C-S связи 3-арил-1,5,3-дитиазепана дает макрогетероцикл **38**. Каталитическое переметаллирование [16–

19] металлгетероцикла **38** с помощью  $\text{EtAlCl}_2$  приводит к 4-арил-2,6,8,11-тетраэтил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,11-тетраалюминациклоундекану **36** с одновременной регенерацией исходных металлцендихлоридов (схема 8).

Для расширения области применения открытой нами реакции, а также с целью разработки эффективного метода синтеза новых алюминатгетероциклов, исследовали циклометаллирование *N*-арил-1,5,3-дитиазепанов **39** с помощью  $\text{EtAlCl}_2$  и Mg с участием двухкомпонентного катализатора  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2 - \text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (1:1, мол.) в смеси растворителей  $\text{Et}_2\text{O} - \text{ТГФ}$  (1:1, объем.) при температуре  $40^\circ\text{C}$  (схема 9). Установили, что хемоселективность изучаемой реакции зависит от структуры арильного заместителя. Так, *орто*-изомеры **39** наряду с 2-арил-2,6,8,11-тетраэтил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,11-

тетраалюминациклоундеканами **41** образуют 2-арил-2,4,7,9,12-пентаэтил-1,8-дитиа-5-аза-2,4,7,9,12-пентаалюминациклододеканы **42** в соотношении и выходами, представленными в таблице 6. В разработанных условиях *мета*-замещенные 3-арил-1,5,3-дитиазепаны реагируют с  $\text{EtAlCl}_2$ , селективно давая 2-арил-2,6,8,11-тетраэтил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,11-тетраалюминациклоундеканы **40** с выходами 73-88%. Выход алюминатгетероциклов **40**, **41**, **42** определяли по продуктам гидролиза.

Для выяснения возможности вовлечения в данную реакцию других синтезированных нами гетероциклов изучили взаимодействие *N*-(*о,м*-анизидин, толуидин, хлорфенил, бромфенил)-1,5,3-дитиазепанов **43** с  $\text{EtAlCl}_2$  в присутствии Mg и каталитических количеств  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  и  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (схема 10).

Схема 7

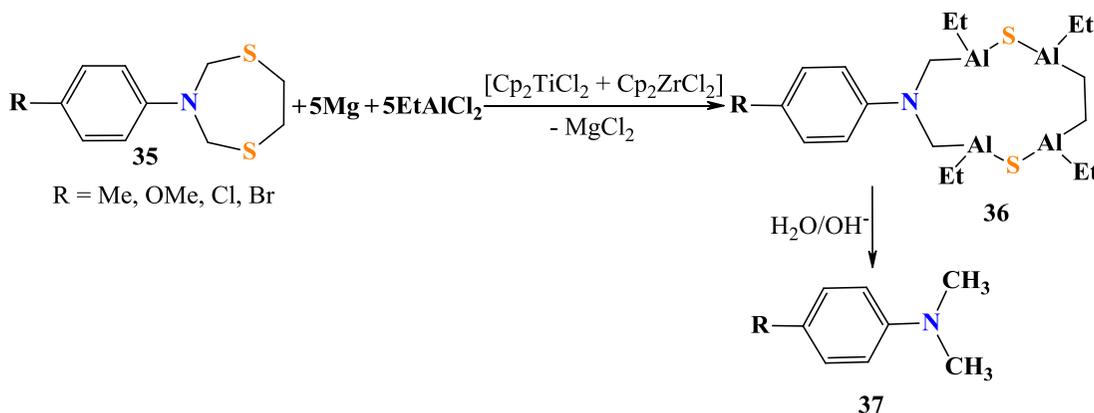
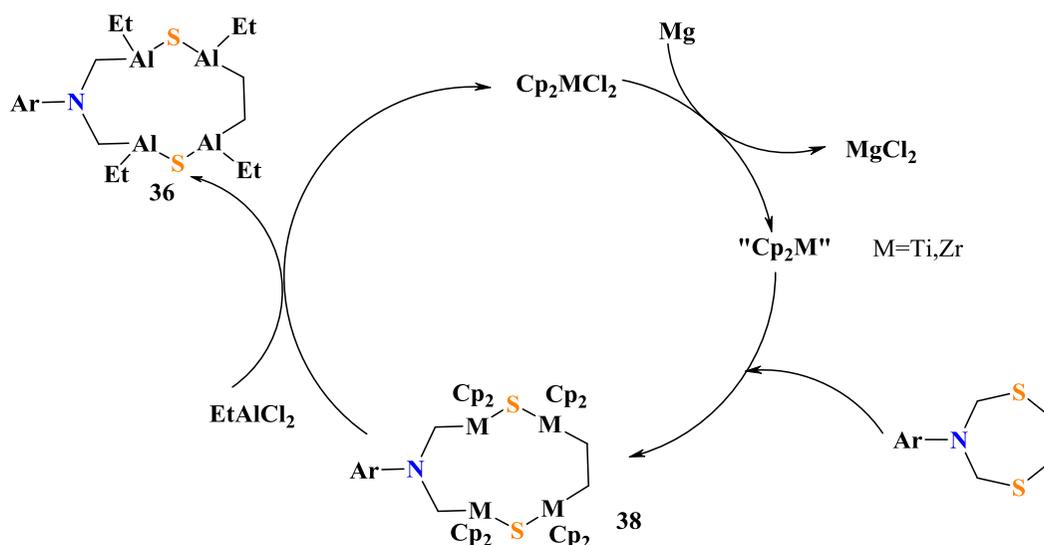


Схема 8



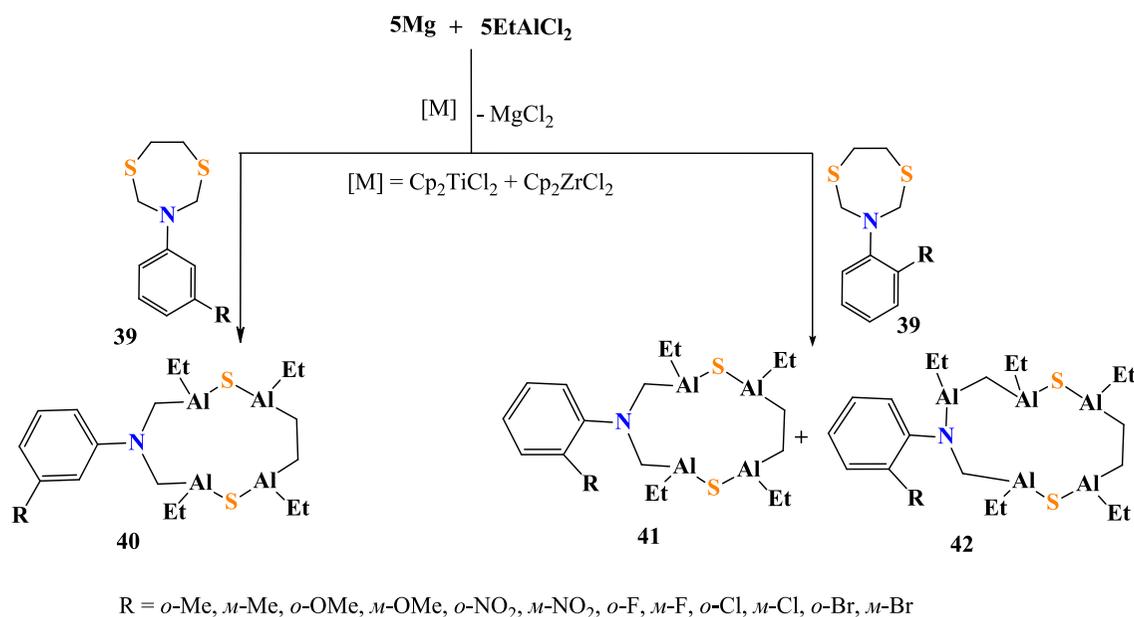
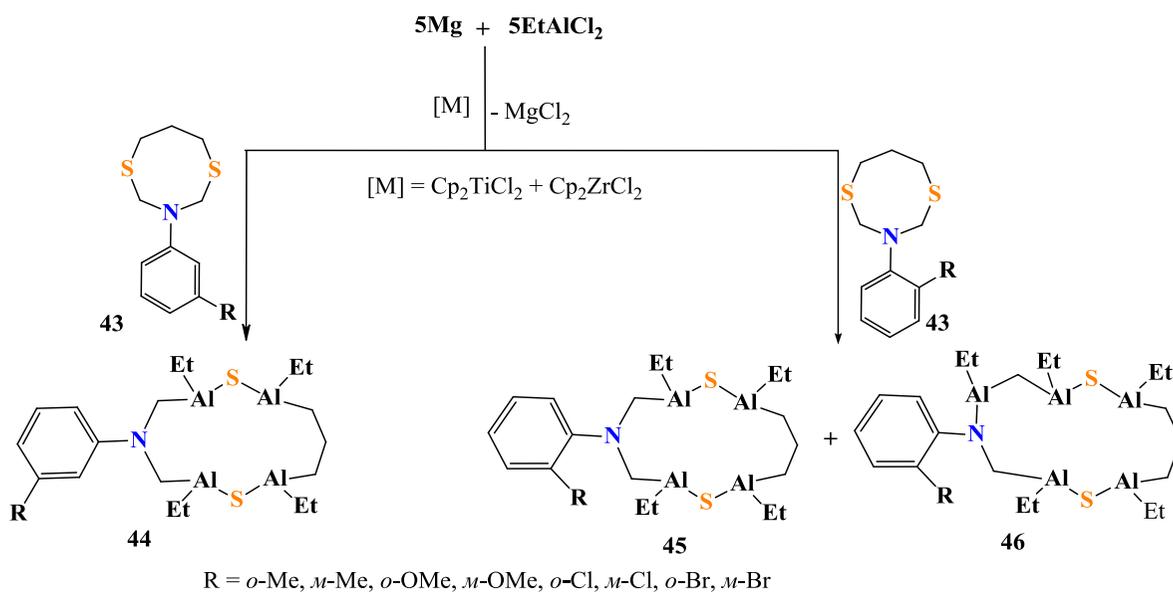


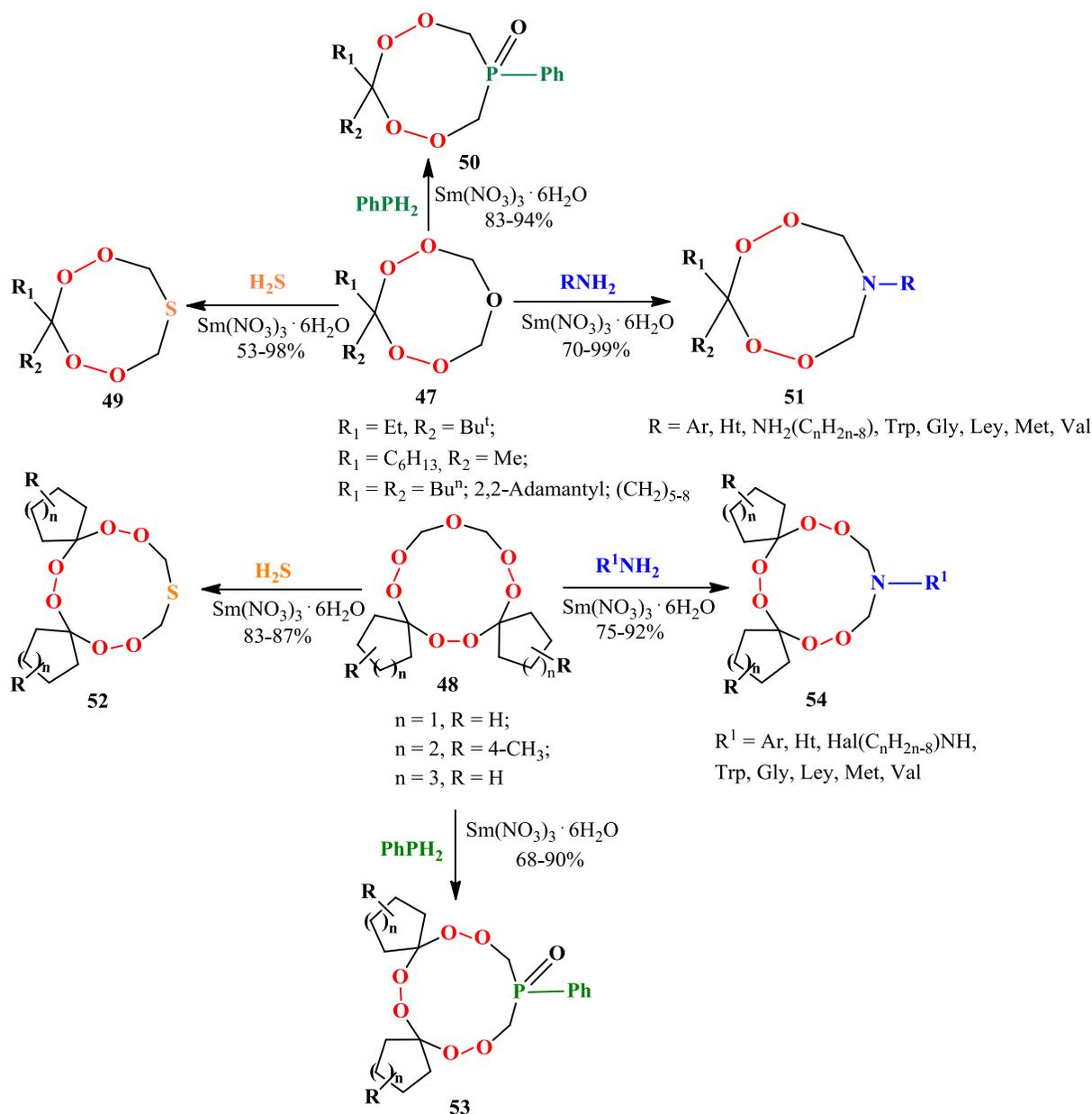
Таблица 6

Выход и соотношение алуминагетероциклов 41 и 42

R	Соотношение продуктов		Общий выход 41 + 42, %
	41	42	
<i>o</i> -Me	67	33	65
<i>o</i> -OMe	58	42	59
<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	70	30	70
<i>o</i> -F	85	15	76
<i>o</i> -Cl	90	10	64
<i>o</i> -Br	69	31	80

Схема 10





В результате, в условиях (3-арил-1,5,3-дителиазокан :  $\text{EtAlCl}_2$  :  $\text{Mg}$  :  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  :  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ , равном 1 : 5 : 5 : 0.05 : 0.05, в смеси растворителей  $\text{Et}_2\text{O}$ –ТГФ (1 : 1, объемн.) и температуре  $40^\circ\text{C}$ ) селективно получены 4-фенил-2,6,8,12-тетраэтил-1,7-дитиа-4-аза-2,6,8,12-тетраалюминациклододеканы **44** в случае *мета*-изомеров, а при вовлечении в реакцию *N*-*o*-арил-1,5,3-дителиазоканов **43** наряду с тетраалюминагетероциклами **45** получены продукты включения атомов алюминия по связи C-S и C-N – 2,4,7,9,13-пентаэтил-5-фенил-1,8-дитиа-5-аза-2,4,7,9,13-пентаалюминациклотридеканы **46** (схема 10, табл. 7).

Таблица 7

Выход и соотношение  
алюминагетероциклов **45** и **46**

R	Соотношение продуктов		Общий выход <b>45+46</b> , %
	<b>45</b>	<b>46</b>	
<i>o</i> -Me	75	25	82
<i>o</i> -OMe	68	32	79
<i>o</i> -Cl	75	25	83
<i>o</i> -Br	77	23	74

Таким образом, разработанная нами реакция селективного синтеза алюминомакрогетероциклов путем каталитического включения атомов Al по C-S связи в 3-арил-1,5,3-дитиазепанах и 3-арил-1,5,3-дитиазоканах с помощью EtAlCl<sub>2</sub> с участием двухкомпонентного катализатора на основе Cr<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> и Cr<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub> может служить эффективным методом синтеза новых классов металлокарбоциклов различной структуры.

### Реакции рециклизации в синтезе новых N-, S- или P-содержащих макроциклических ди- и трипероксидов.

Разработан метод рециклизации пероксидного кольца, позволяющий практически с количественным выходом получать восьми- и одиннадцатичленные макропероксиды [20–34]. Так, с помощью каталитических реакций рециклизации тетраоксаканов **47** и гептаоксадиспироалканов **48** с NH-, SH- и PH-кислотами под действием лантанидных катализаторов были синтезированы ранее неизвестные гетероатомсодержащие макроциклические ди- и трипероксиды **49-54**, обладающие противоопухолевой активностью [20–34]. Разработан эффективный метод синтеза N-замещенных тетраоксаспироалканов **51**, тетраоксаканов **51** и гексаоксаспироалканов **54** реакцией рециклизации пентаоксаспироалканов **47**, пентаоксаканов **47** и гептаоксадиспироалканов **48** с первичными аминами (алкил-, арил-, гетариламинами, α,ω-диаминами, аминокислоты, замещенные гидразины) с участием катализатора Sm(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O [20–32]. Наряду с первичными аминами в каталитическую реакцию рециклизации были вовлечены сероводород и фенилфосфин с получением циклических серу- и фосфорсодержащих ди- и трипероксидов **49, 50, 52, 53** (схема 11) [33–34].

**Заключение.** Разработанные методы каталитического синтеза макрогетероциклических и металлсодержащих гетероциклических соединений открывают новые перспективы для создания функциональных материалов и лекарственных препаратов. Эти подходы сочетают высокую эффективность, селективность и возможность работы в мягких условиях, что делает их ценными для современной органической химии.

### Литература

1. Махмудиярова Н.Н., Киямутдинова Г.М., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Циклоаминомети-

лирование двухатомных фенолов с участием катализаторов на основе d- и f-элементов // Журнал органической химии. 2017. Т. 53. № 4. С. 597–602. [Makhmudiyarova N.N., Kiyamutdinova G.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Cycloaminomethylation of Dihydric Phenols Catalyzed by d- and f-Metal Compounds // Russian Journal of Organic Chemistry, 2017, vol. 53, no. 4, pp. 604-609].

2. Махмудиярова Н.Н., Киямутдинова Г.М., Мещерякова Е.С., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Эффективный синтез циклофанов, включающих атомы S, N, циклоаминометилированием бензолдитиолов с участием катализаторов на основе Sm // Журнал органической химии. 2016. Т. 52. № 10. С. 1430–1437. [Makhmudiyarova N.N., Kiyamutdinova G.M., Meshcheryakova E.S., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Efficient synthesis of cyclophanes containing sulfur and nitrogen atoms by cycloaminomethylation of benzenedithiols in the presence of samarium-based catalysts // Russian Journal of Organic Chemistry, 2016, vol. 52, no. 10, pp. 1419-1426].

3. Махмудиярова Н.Н., Киямутдинова Г.М., Королева Л.С., Ибрагимов А.Г. Эффективный синтез N-арилзамещенных нонатиатриаз-(1,4)-гексабензоциклотетракозафанов // Журнал органической химии. 2018. Т. 54. № 11. С. 1649–1652. [Makhmudiyarova N.N., Kiyamutdinova G.M., Koroleva L.S., Ibragimov A.G. Efficient Synthesis of N-Aryl-substituted Nonathiatriaza-(1,4)-hexabenzocyclotetracosaphanes // Russian Journal of Organic Chemistry, vol. 54, no. 11, pp. 1660-1664].

4. Makhmudiyarova N.N., Khatmullina G.M., Meshcheryakova E.S., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Samarium(III) nitrate-catalyzed one-pot synthesis of 42-membered N,S,O-containing cyclophanes // Arkivoc. 2016. V. 3. P. 48–57.

5. Makhmudiyarova N.N., Mudarisova L.V., Meshcheryakova E.S., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Efficient catalytic method for the synthesis of N-aryl-substituted 1,5,3-dithiazamacroheterocycles // Tetrahedron. 2015. V. 71. P. 259–265.

6. Воронков М.Г., Дерягина Э.Н. Термические превращения органических соединений двухвалентной серы // Успехи химии. 2000. Т. 69. № 1. С. 90–104. [Voronkov M.G., Deryagina E.N. Thermal transformations of organic compounds of divalent sulfur // Russ. Chem. Rev., 2000, vol. 69, no. 1, pp. 81-94].

7. Murzakova (Makhmudiyarova) N.N., Rakhimova E.B., Vasilieva I.V., Prokof'ev K.I., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. A new method for the synthesis of N-substituted 1,3,5-dithiazinanes via the catalytic recyclization of 1,3,5-trithiane with aryl(benzyl)hydrazines and aryl amines // Tetrahedron letters. 2011. V. 52. P. 4090–4092.

8. Мурзакова (Махмудиярова) Н.Н., Прокофьев К.И., Тюмкина Т.В., Ибрагимов А.Г. Синтез N-арил-1,5,3-дитиазепианов и N-арил-1,5,3-дитиазоцианов с участием Sm- и Co-содержащих катализаторов // Журнал органической химии. 2012.

Т. 48. № 4. С. 590–595. [Murzakova (Makhmudiyarova) N.N., Prokof'yev K.I., Tyumkina T.V., Ibragimov A.G. Synthesis of N-aryl-1,5,3-dithiazepinanes and N-aryl-1,5,3-dithiazocinanes with the participation of Sm- and Co-containing catalysts // Russian Journal of Organic Chemistry, 2012, vol. 48, no. 4, pp. 590-595].

9. Махмудиярова Н.Н., Прокофьев К.И., Мударисова Л.В., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Эффективный синтез 3-арил(гетарил)-1,5,3-диоксазепанов с участием Sm- и Co- содержащих катализаторов // Журнал органической химии. 2013. Т. 49. № 5. С. 767–770. [Makhmudiyarova N.N., Prokof'yev K.I., Mudarisova L.V., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Efficient synthesis of 3-aryl(getaryl)-1,5,3-dioxazepanes with the participation of Sm- and Co-containing catalysts // Russian Journal of Organic Chemistry, 2013, vol. 49, no. 5, pp. 767-770].

10. Махмудиярова Н.Н., Прокофьев К.И., Мударисова Л.В., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Гидразины в синтезе N-замещенных 1,3,5-дитиазокан-3-аминов с участием Ti и Zr-содержащих катализаторов // Журнал органической химии. 2013. Т. 49. № 5. С. 674–676. [Makhmudiyarova N.N., Prokof'yev K.I., Mudarisova L.V., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Hydrazines in the Synthesis of N-Substituted 1,5,3-Dithiazocan-3-amines Catalyzed by Ti and Cu Compounds // Russian Journal of Organic Chemistry, 2013, vol. 49, no. 5, pp. 655-657].

11. Махмудиярова Н.Н., Прокофьев К.И., Мударисова Л.В., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Синтез 3-гетарил-1,5,3-дитиазепанов и 3-гетарил-1,5,3-дитиазоканов с участием катализаторов на основе переходных металлов // Журнал органической химии. 2013. Т. 49. № 5. С. 677–681. [Makhmudiyarova N.N., Prokof'yev K.I., Mudarisova L.V., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Synthesis of 3-hetaryl-1,5,3-dithiazepanes and 3-hetaryl-1,5,3-dithiazocanes using transition metal catalysts // Russian Journal of Organic Chemistry, 2013, vol. 49, no. 5, pp. 677-681].

12. Махмудиярова Н.Н., Рахимов Р.Ш., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Гидразины в синтезе производных 1,5,3-дитиазепана и 1,5,3-дитиазокана с участием катализаторов на основе d- и f-элементов // Журнал органической химии. 2014. Т. 50 № 2. С. 198–200. [Makhmudiyarova N.N., Rakhimov R.Sh., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Hydrazines in the synthesis of 1,5,3-dithiazepane and 1,5,3-dithiazocane derivatives in the presence of catalysts under the action of d- and f-elements // Russian Journal of Organic Chemistry, 2014, vol. 50, no. 2, pp. 187-190].

13. Makhmudiyarova N.N., Mudarisova L.V., Tyumkina T.V., Yanybin V.M., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. First examples of the synthesis of macroaluminahetero(N,S)cycles with the participation of metallo(Ti,Zr)cene catalysts // Tetrahedron Letters. 2015. V. 56. P. 1112–1115.

14. Takeda T., Miura I., Horikawa Y., Fujiwara T. Desulfurizative titination of allyl sulfides. Regio and

diastereoselective preparation of homoallyl alcohols // Tetrahedron Letters. 1995. V. 36. P. 1495–1498.

15. Shur V.B., Berkovich E.G., Vol'pin M.E., Lorenz B., Wahren M. Interaction of titanocene generated in the system  $Cp_2TiCl_2 + Mg$  in thf with benzyne and tolane. A novel route to titanaindene and titanacyclopentadiene complexes // Journal of Organometallic Chemistry. 1982. V. 228 P. 36–38.

16. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Хафизова Л.О., Халилов Л.М., Васильев Ю.В., Томилов Ю.В. Синтез и превращения металлациклов. 23. Циклометаллирование фуллерена[60] с помощью  $EtAlCl_2$ , катализируемое  $Cp_2TiCl_2$  // Известия Академии наук. Серия химическая. 2001. № 2. С. 285–287. [Dzhemilev U.M., Ibragimov A.G., Khafizova L.O., Khalilov L.M., Vasil'ev Ju.V., Tomilov Ju.V. Synthesis and transformations of metallacycles. 23.  $Cp_2TiCl_2$ -Catalyzed cyclometallation of fullerene C60 with  $EtAlCl_2$  // Russian chemical Bulletin, International Edition, 2001, vol. 50, no. 2, pp. 297-299].

17. Ибрагимов А.Г., Хафизова Л.О., Гильфанова Г.Н., Джемилев У.М. Синтез и превращения металлациклов. 28. Взаимодействие алленов с  $EtAlCl_2$  и  $Et_2AlCl$ , катализируемое комплексами Ti и Zr // Известия Академии Наук. Серия химическая. 2002. № 12. С. 2095–2100. [Ibragimov A.G., Khafizova L.O., Gil'fanova G.N., Dzhemilev U.M. Synthesis and transformations of metallacycles. 28. Reactions of allenes with  $EtAlCl_2$  and  $Et_2AlCl$  catalyzed by Ti and Zr complexes // Russian Chemical Bulletin, International Edition, vol. 51, no. 12, pp. 2255-2260].

18. Джемилев У.М., Ибрагимов А.Г., Морозов А.Б., Муслухов Р.Р., Толстикова Г.А. Синтез и превращения металлациклов. Сообщение 7. Новый подход к синтезу 3,4-диалкилзамещенных алюмоциклопентанов с участием  $Cp_2ZrCl_2$  // Известия Академии Наук СССР. Серия химическая. 1991. № 7. С. 1607–1609. [Dzhemilev U.M., Ibragimov A.G., Morozov A.B., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. Synthesis and conversions of metallocycles. 7. A novel approach to the synthesis of 3,4-dialkyl-substituted aluminacyclopentanes in the presence of  $Cp_2ZrCl_2$  // Russian Chemical Bulletin, International Edition, vol. 40, no. 7, pp. 1425-1427].

19. Dzhemilev U.M., Ibragimov A.G., Morozov A.B. Regioselective and Stereoselective synthesis of trans-3, 4-dialkyl-substituted aluminacyclopentanes in the Presence of  $Cp_2ZrCl_2$  // Mendeleev Communications. 1992. № 1. P 26–28.

20. Makhmudiyarova N.N., Khatmullina G.M., Rakhimov R.Sh., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Synthesis of pentaoxaspiroalkanes and pentaoxocanes catalyzed by lanthanide compounds // Arkivoc. 2016. V. 5. P. 427–433.

21. 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. 72. P. 3277–3281.

22. 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.
23. Tulyabaev A.R., Bikmukhametov K.Sh., Meshcheryakova E.S., Makhmudiyarova N.N., Rakhimov R.Sh., Khalilov L.M. What is responsible for conformational diversity in single-crystal tetraoxaspiroalkanes? X-Ray, DFT, and AIM approaches // *Cryst.Eng.Comm.* 2018. V. 20. P. 3207–3217.
24. Makhmudiyarova N.N., Shangaraev K.R., Ishmukhametova I.R., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Catalytic ring transformation of cyclic N-aryl-azadiperoxides with participation of  $\alpha,\omega$ -dithiols // *RSC Advances*. 2021. V. 11. P. 4235–4236.
25. Махмудиярова Н.Н., Ишмухаметова И.Р. Реакция Манниха в синтезе азапероксидов // *Журнал органической химии*. 2023. Т. 59. С. 256–260. [Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R. Mannich Reaction in the Synthesis of Azaperoxides // *Russ. J. Org. Chem.*, 2022, vol. 58, pp. 1950–1953].
26. 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. 59. P. 3161–3164.
27. Махмудиярова Н.Н., Королева Л.С., Мещерякова Е.С., Ибрагимов А.Г. Эффективный каталитический метод синтеза Ad-замещенных  $\alpha,\omega$ -ди(тетраоксазокан-7-ил)алканов // *Журнал органической химии*. 2020. Т. 56. С. 360–367. [Makhmudiyarova N.N., Koroleva L.S., Meshcheryakova E.S., Ibragimov A.G. Efficient Catalytic Synthesis of  $\alpha,\omega$ -Di(spiro[adamantane2,3'-[1,2,4,5,7]tetraoxazocan]-7'-yl)alkanes // *Russ. J. Org. Chem.*, 2020, vol. 56, pp. 378–384].
28. 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. С. 83–91. [Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Shangaraev K.R., Meshcheryakova E.S., Ibragimov A.G. Synthesis of N-Substituted Tetra(hexa)oxazaspiroalkanes Using Amino Acids and Samarium Catalysts // *Russ. J. Org. Chem.*, 2021, vol. 57, pp. 64–70].
29. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M. (3-(1H-Indol-3-yl)-2-(7,8,12,13-tetraoxa-10-azaspiro[5.7]tridecan-10-yl)propanoic acid) with Cytotoxic Activity // *Molbank*. 2023. 2023. M1572.
30. 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. P. 18923–18929.
31. 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-(гексаоксазadispiроалканил)аминов, обладающих цитотоксической активностью // *Журнал органической химии*. 2020. Т. 56. С. 746–752. [Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Hydrazines in the Synthesis of N-Aryl(alkyl)-N-(hexaoxazadispiroalkanyl)amines Possessing Cytotoxic Activity // *Russ. J. Org. Chem.*, 2020, vol. 56, pp. 797–801].
32. Ахметова В.Р., Хайруллина Р.Р. Катализ органических реакций в разработках уфимского химика А.Г. Ибрагимова // *Известия Уфимского научного центра РАН*. 2022. № 4. С. 113–120. [Ahmetova V.R., Hajrullina R.R. Kataliz organicheskikh reakcij v razrabotkakh ufimskogo himika A.G. Ibragimova // *Izvestija Ufimskogo nauchnogo centra RAN*, 2022, no. 4, pp. 113–120].
33. Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. First Example of Catalytic Synthesis of Cyclic S-Containing Di- and Triperoxides // *Molecules*. 2020. V. 25. P. 1874.
34. Махмудиярова Н.Н., Ишмухаметова И.Р., Ибрагимов А.Г., Джемилев У.М. Синтез нового класса макроциклических фосфорсодержащих три- и дипероксидов с участием лантаноидных катализаторов // *Доклады академии наук*. 2020. Т. 491. С. 35–41. [Makhmudiyarova N.N., Ishmukhametova I.R., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. Synthesis of a New Class of Macrocyclic Phosphorus-Containing Tri- and Diperoxides in the Presence of Lanthanide Catalysts // *Doklady Chemistry*, 2020, vol. 492, part 2, pp. 93–98].



**EFFECTIVE METHODS FOR CONSTRUCTING MACROHETERO-  
AND METALHETEROCYCLES WITH THE PARTICIPATION OF CATALYSTS BASED  
ON RARE-EARTH AND TRANSITION METALS**

© N.N. Makhmudiyarova, I.R. Ishmukhametova

Institute of Petrochemistry and Catalysis – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre  
of the Russian Academy of Sciences,  
141, prospect Oktyabrya, 450075, Ufa, Russian Federation

Current trends in synthetic organic chemistry require a transition from multi-stage methods for obtaining target molecules to single-stage reactions while maintaining the overall efficiency and selectivity of the methods used. This is especially important for the production of complex heterocyclic compounds with biological activity and a complex of useful chemical properties. Heterocycles are widespread in nature, are part of complex chemical structures and play a key role in animal metabolism. The introduction of heteroatoms (oxygen, nitrogen, sulfur) into the macrocyclic skeleton promotes their specific binding to metal ions and changes in the chemical properties of macrocycles. The selectivity of macrocycle binding of ions of various metals and organic ions is regulated by the type, number and position of heteroatoms in the ring, the size of the cycle, as well as the presence of functional groups in the ring. The most well-known and significant representatives of heterocyclic compounds with wide practical application include O,N-, O-O-CH<sub>2</sub>N(S,P)-, S,N- and O,S,N-containing heterocycles, which possess a complex of beneficial properties and have proven themselves to be effective antioxidant, fungicidal, antimicrobial, antitumor and anti-inflammatory agents, as well as rare metal sorbents and selective complexing agents. To obtain O,S, and N-containing macrocycles, as a rule, multi-stage syntheses based on a combination of cross-coupling reactions, heterocyclization, recycling, and esterification are used. Most of the reactions described above are multi-stage and have low selectivity. Unlike thermal methods, catalytic methods for producing heterocycles represent a relatively new and constantly developing field of organic synthesis. Catalytic reactions make it possible to obtain heterocycles with high selectivity due to the nucleophilic addition of heteroatoms to carbonyl compounds, acetylenes and other substrates. Such reactions include Michael addition, cycloaddition, olefin metathesis, cross-combination, introduction of carbenoids along the heteroatom-H bond, opening of small cycles and acetylene-allene rearrangements. Catalytic methods make it possible to efficiently involve small molecules that are not active under normal conditions, such as CO<sub>2</sub>, CO or ethylene, in reactions for the synthesis of heterocycles. The rapid development of catalytic reactions has led to an understanding of the need to develop effective methods for constructing heterocyclic compounds of diverse structures. Taking into account the prospects of fundamental research in the field of synthesis of macrocyclic heteroatomic compounds and their increasing practical application as potential biologically active substances and materials with a complex of useful properties, the development of preparative methods for the selective synthesis of new types of O,N-, S,N-containing macrohetero(metallo)cycles under mild conditions involving available starting reagents and catalysts is an important and urgent task. The article describes effective methods for constructing macrohetero(O,S,N,P)- and metal(Al,Si)hetero(O,S,N)cycles involving catalysts based on rare earths and transition metals, which were developed under the strict guidance of Dr. of Chemical Sciences, Professor A.G. Ibragimov.

Keywords: O,N-, S,N- and O,S,N,P-containing heterocycles, catalysis, heterocyclization, transition metals, lanthanides, cyclophanes, NH-, PH- and SH-acids.