

Виль Вера Андреевна

«Реакции окислительного С-О сочетания малонил пероксидов с β-дикарбонильными и N-гетероциклическими соединениями»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

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

5 июня 2017 года

Дата приема к защите

13 июня 2017 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak2.ed.gov.ru

14 июня 2017 года

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

На правах рукописи



Виль Вера Андреевна

**РЕАКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО С-О СОЧЕТАНИЯ
МАЛОНИЛ ПЕРОКСИДОВ С β -ДИКАРБОНИЛЬНЫМИ
И N-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2017

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

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

Терентьев Александр Олегович

доктор химических наук, член-корреспондент РАН,
заведующий Лабораторией исследования
гомолитических реакций №13 ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

Горбунова Юлия Германовна

доктор химических наук, профессор,
член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник
Лаборатории координационной химии щелочных и
редких металлов ИОНХ им. Н.С. Курнакова

Ненайденко Валентин Георгиевич

доктор химических наук, профессор, профессор РАН,
заведующий кафедрой органической химии МГУ им.
М.В. Ломоносова

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт химической физики им. Н.Н. Семенова
Российской академии наук (ИХФ РАН)

Защита диссертации состоится «10» октября 2017 г. в 11⁰⁰ часов на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу:
119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

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

Автореферат разослан «23» августа 2017 г.

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

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 002.222.01 ИОХ РАН
доктор химических наук

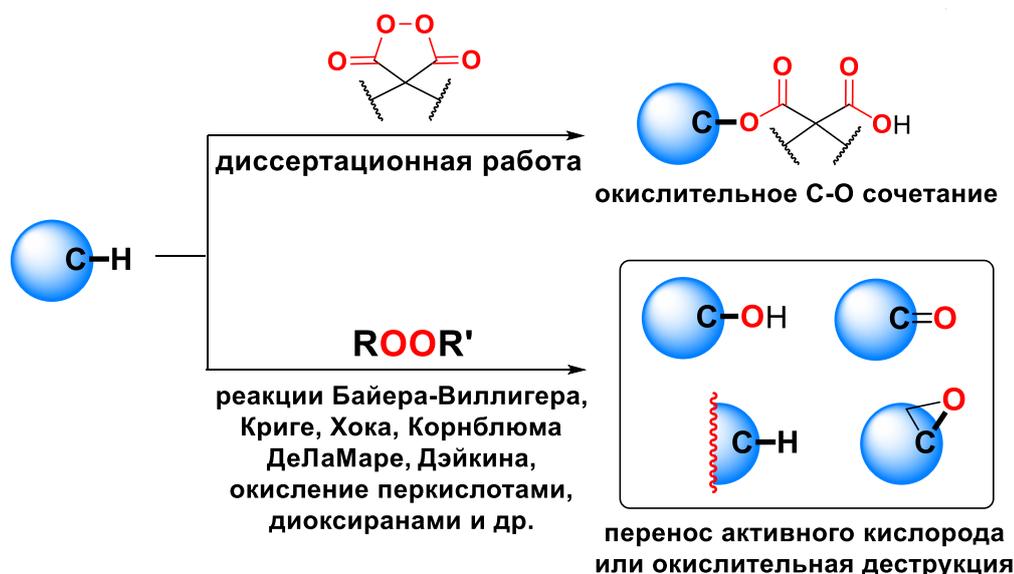
А.Д. Дильман

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Диссертационная работа посвящена развитию химии диацилпероксидов. Обладая высокой окислительной способностью, диацилпероксиды выгодно отличаются от родственных соединений – надкислот, отсутствием кислого протона при пероксидной группе. Это фундаментальное различие определяет широкий набор необычных химических свойств диацилпероксидов – в отличие от большинства органических пероксидов, они могут окислять субстрат с переносом не только атома активного кислорода, но и всей молекулы, а отсутствие кислого протона предотвращает побочные кислотно-катализируемые процессы. В 70-х годах прошлого века в поле зрения химиков появились циклические диацилпероксиды – малонил пероксиды¹; в настоящее время эта область химии переживает ренессанс в связи с открытием на примере этих структур не характерных для пероксидов окислительных процессов.

В последнее десятилетие окислительному кросс-сочетанию (cross-dehydrogenative coupling) уделяется значительное внимание, поскольку образование новой связи в этих процессах происходит с высокой атомной эффективностью и не требует введения в молекулы функциональных групп, необходимых в других подходах к кросс-сочетанию. Среди главных типов сочетания: C-C, C-N, C-P, C-S, C-O, наиболее подробно изучено C-C сочетание. В наименьшей степени изучено окислительное сочетание с образованием C-O связи, это обусловлено побочными процессами окисления и фрагментации исходных субстратов, например, с образованием спиртов и карбонильных соединений.

Идея настоящей работы заключается в создании методов окислительного C-O сочетания, в котором диацилпероксид одновременно является и O-компонентом для сочетания и окислителем. Развивается практически неизвестное направление в химии пероксидов и реакций окисления с их участием, где кислород становится линкером, соединяющим два углеродсодержащих фрагмента целевой молекулы; реакции протекают с абсолютной атомной эффективностью.



За более чем столетнюю историю органических пероксидов в подавляющем большинстве процессов (реакции Байера-Виллигера, Криге, Хока, Корнблюма ДеЛаМаре,

¹ Название «малонил пероксиды» использовано в соответствии с общепринятой номенклатурой этого класса соединений.

Дэйкина, окисление перкислотами, диоксиранами и др.) их применение основывалось на переносе активного кислорода, часто с существенной перестройкой исходной молекулы.

Цель работы. Поиск и исследование новых реакций окислительного С-О сочетания с участием органических пероксидов. Развитие нового направления в области реакций сочетания — окислительного С-О сочетания с применением органических пероксидов и как окислителей, и как реагентов для образования новой молекулы. Осуществление окислительного С-О сочетания β -дикарбонильных и N-гетероциклических соединений с диацилпероксидами. Развитие новых способов синтеза малонил пероксидов на основе реакции диэтилмалонатов с пероксидом водорода.

Научная новизна и практическая значимость работы. Открыто окислительное С-О сочетание, в котором один из реагентов, циклический диацилпероксид, выступает одновременно в роли окислителя и О-компонента. Реакции характеризуются 100% атом-экономичностью. Существенно расширена область применения диацилпероксидов в реакциях окислительного С-О сочетания. Продемонстрирован общий характер реакции сочетания β -дикарбонильных и родственных по свойствам N-гетероциклических соединений с циклическими диацилпероксидами.

Впервые осуществлено окислительное С-О сочетание β -дикетон, β -кетозэфиров и малоновых эфиров с диацилпероксидами. Установлено, что соли лантанидов эффективно катализируют окислительные сочетания с участием органических пероксидов.

Разработан метод селективного С-О сочетания 3*H*-пиразол-3-онов, изоксазол-5(2*H*)-онов, пиразолидин-3,5-дионон и барбитуровых кислот с малонил пероксидами. Ранее окисление этих гетероциклов ограничивалось, главным образом, гидроксигированием или образованием оксо-фрагмента. Обнаружено, что эффективными катализаторами сочетания с гетероциклами являются фторированные спирты.

Созданный метод селективного ацилоксилирования β -дикарбонильных и N-гетероциклических соединений позволил получить широкий ряд продуктов окислительного моно- и ди- сочетания с высокими выходами.

Предложен удобный метод получения циклопропилмалонил пероксида, который сделал его легко доступным окислителем в лабораторной практике.

Разработаны процедуры получения структурированного микроразмерного катализатора на основе CeCl_3 . Эффективность образцов катализаторов оценена в реакции присоединения винилкетон к β -дикетонам.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 7 статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах и 17 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях. Получено 2 патента РФ.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на VI Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2014), Международной конференции «Molecular Complexity in Modern Chemistry» (Москва, 2014), Школе-конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2015» (МГУ, Красновидово, 2015), Международном молодежном научном форуме «Ломоносов-2015» (Москва, 2015), XII European Congress on Catalysis «Catalysis: Balancing the use of fossil and renewable resources» (Казань 2015), IV Всероссийской конференции по органической химии ИОХ РАН (Москва, 2015), Международном Конгрессе по гетероциклической химии «KOST-2015» (Москва, 2015), Школе-конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2016» (МГУ, Красновидово, 2016), I Всероссийской молодежной школе-конференции «Успехи синтеза и

комплексообразования” (Москва, 2016), Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), Научной конференции грантодержателей РФ «Фундаментальные химические исследования XXI-го века» (Москва, 2016), 4th European Chemistry Congress (Барселона, 2017), The International Symposium on Green Chemistry (Ла Рошель, Франция, 2017).

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 220 страницах и состоит из введения, двух обзоров литературы «Построение пероксидного цикла артемизинина» и «Органические пероксиды с противогельминтной, антипротозойной, фунгицидной и противовирусной активностью», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список состоит из 569 наименований.

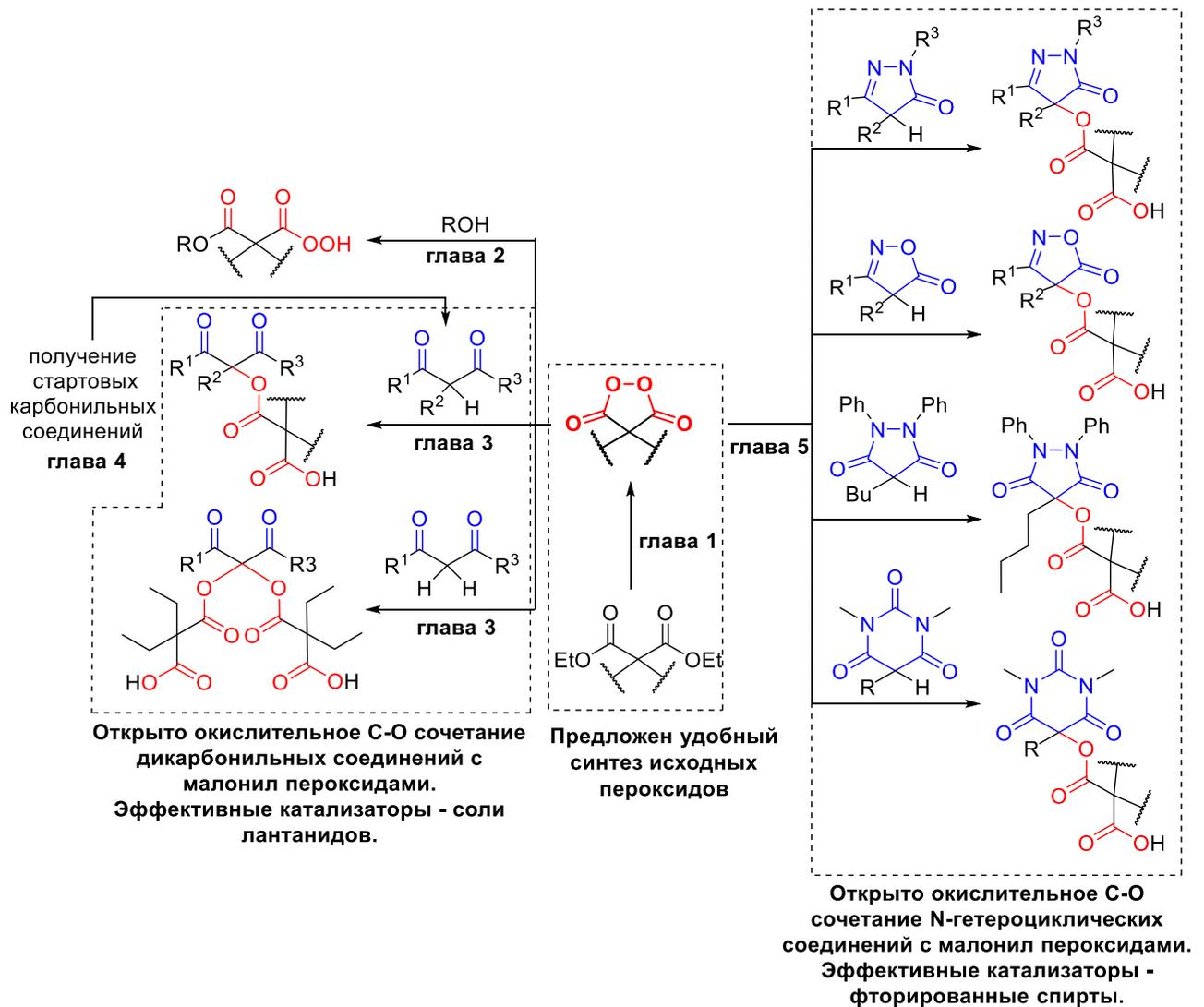
Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 14-23-00150) и Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 13-03-12074 и 16-29-10678).

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю член-корр. РАН, проф. РАН, д.х.н. Терентьеву Александру Олеговичу, за предоставленную интересную тему работы, за всемерную помощь и поддержку по ходу выполнения работы, за создание условий для самостоятельного научного творчества, советнику РАН, член-корр. РАН, д.х.н. Никишину Геннадию Ивановичу, за ценные советы и предложения по ходу выполнения работы, а также профессору Вальдемару Адаму за полезные дискуссии и консультирование в процессе выполнения исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Содержание диссертационной работы представлено в пяти главах (схема 1). В первой главе освещен разработанный метод получения циклопропилмалонил пероксида напрямую из диэфира, во второй главе описаны процессы алкоголиза малонил пероксидов. В главах 3 и 5 представлены открытые реакции окислительного С-О сочетания β -дикарбонильных и N-гетероциклических соединений с диацилпероксидами, в которых диацилпероксид выступает и как окислитель, и как O-компонент. Разработанный метод получения стартовых структур – β,δ -трикетонов с использованием микроразмерного катализатора на основе хлорида церия рассмотрен в главе 4.

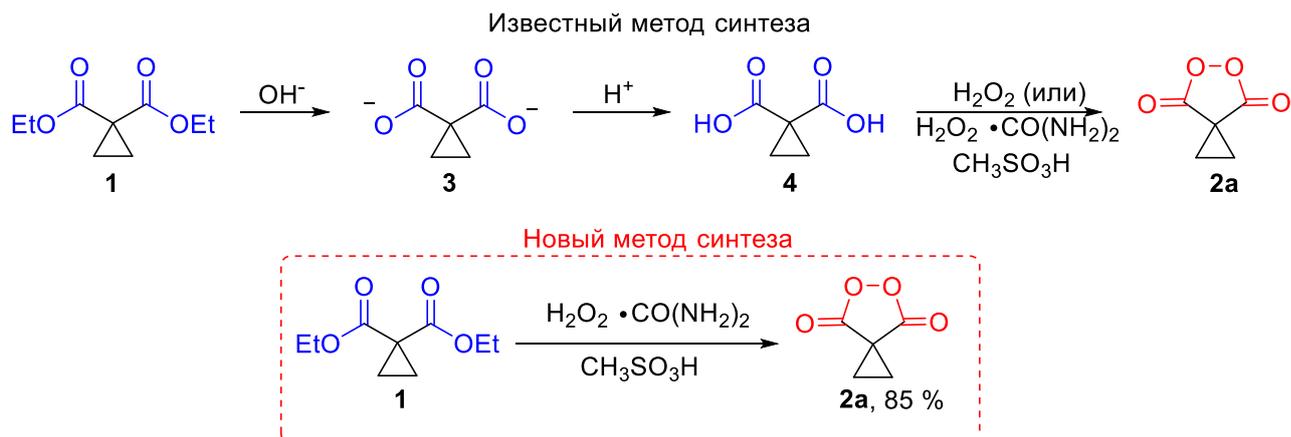
Схема 1.



1. Новый синтез циклопропилмалонил пероксида

В настоящей работе обнаружено, что пероксид **2a** может быть получен непосредственно из диэфира **1** реакцией с клатратом пероксида водорода и мочевины в присутствии метансульфоновой кислоты с высоким выходом (85%). Эта реакция - редкий пример синтеза пероксидов из сложных эфиров; как правило, пероксиды получают из кислот, ангидридов и хлорангидридов.

Схема 1.1 Получение циклопропилмалонил пероксида **2a**.



Известный метод получения циклопропилмалонил пероксида **2a** – реакция спироциклопропилмалоновой (1,1-циклопропандикарбоновой) кислоты **4** с клатратом пероксид водорода - мочевины в присутствии метансульфоной кислоты (схема 1.1). Используемую для пероксидирования дикислоту **4** получают многоступенчатым синтезом, требующим щелочного гидролиза эфира **1** с получением соли **3**, подкисления и тщательной сушки полученной малоновой кислоты **4**. Трудоемкий способ получения малоновой кислоты **4** в значительной мере снижал привлекательность применения циклопропилмалонил пероксида **2a**.

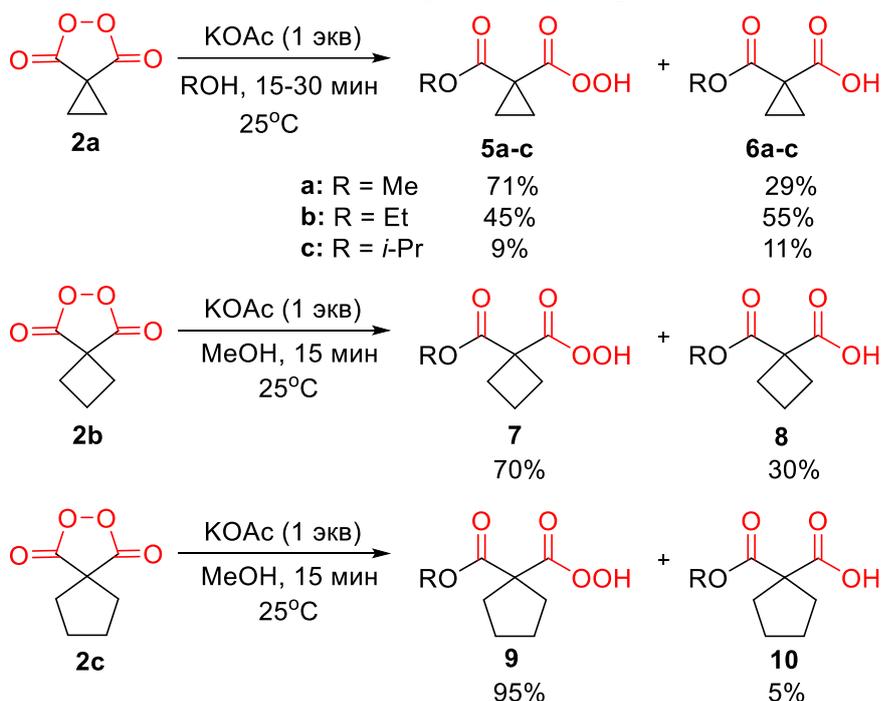
Предложенный метод значительно упрощает получение циклопропилмалонил пероксида **2a**, поскольку не только исключает осложнения, связанные с получением дикислоты **4**, но и обеспечивает его высокий выход из диэфира **1**. Реакция пероксидирования легко масштабируется до количества в несколько граммов.

2. Алкоголиз малонил пероксидов с образованием надкислот

Несмотря на повышенный интерес к окислительным процессам с использованием малонил пероксидов, их химические свойства остаются малоизученными. Нами обнаружено, что малонил пероксиды реагируют со спиртами (схема 2.1). Метанолиз пероксида **2a** эффективно катализирует ацетат калия. В присутствии 1 экв. АсОК пероксид **2a** практически количественно превращается в надкислоту **5a** за 15 минут в метаноле. Образующаяся надкислота **5a** нестабильна и при выделении частично превращается в кислоту **6a** (выход **5a** - 71% и выход **6a** - 29%).

При катализе АсОК аналогично проходит реакция пероксида **2a** с этанолом, приводя за 15 минут к надкислоте **5b**, выделенной с выходом 45%, и кислоте **6b** с выходом 55%. Катализируемый АсОК алкоголиз пероксида **2a** не связан с наличием в его структуре циклопропанового фрагмента. Малонил пероксиды **2b** и **2c** с четырех- и пятичленными спирановыми циклами аналогично реагируют с метанолом при катализе АсОК, давая надкислоты **7** и **9** в смеси с кислотами **8** и **10**.

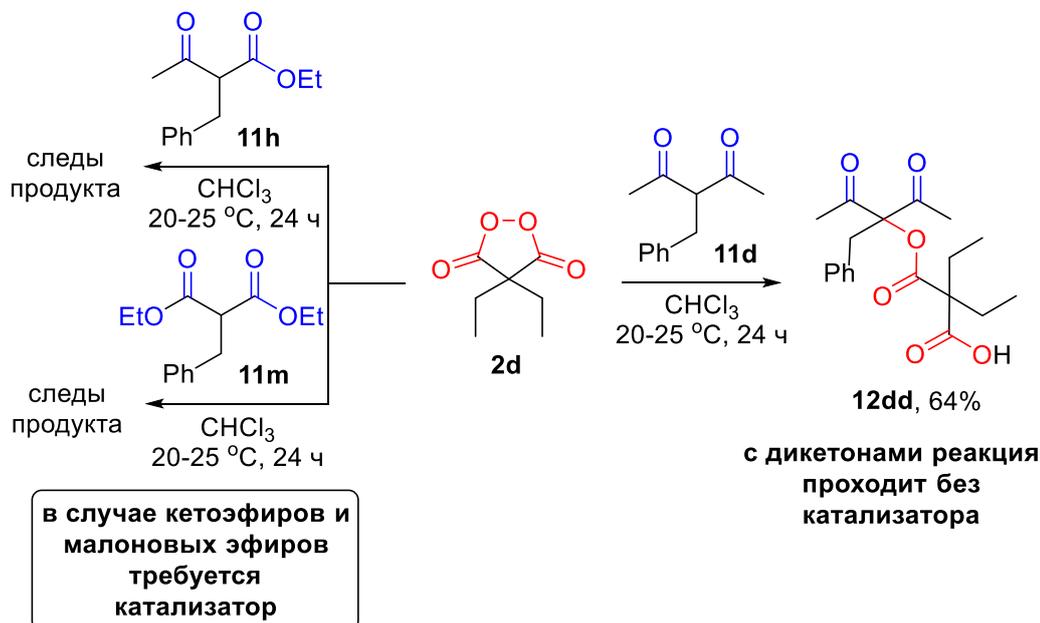
Схема 2.1. Алкоголиз малонил пероксидов с образованием надкислот.



3. Окислительное сочетание β -дикарбонильных соединений с диацилпероксидами, катализируемое солями лантанидов

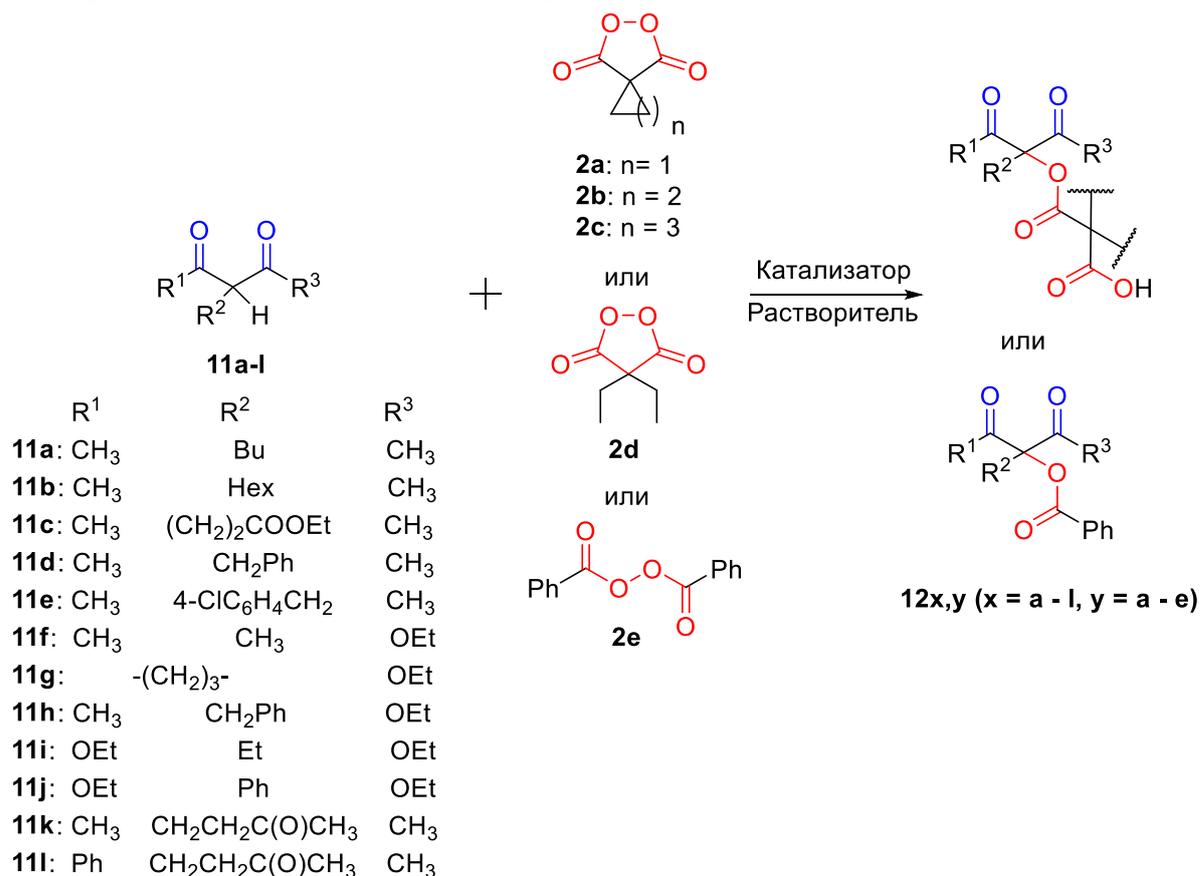
Окислительное сочетание β -дикетона, β -кетозэфира и малонового эфира с диацилпероксидом **2d** продемонстрировало, что только высоко реакционноспособный β -дикетон **11d** вступает в эту реакцию, давая продукт сочетания **12dd** с хорошим выходом (схема 3.1). В случае менее реакционноспособных β -кетозэфира **11h** и малонового эфира **11m** требуется использовать катализаторы, активирующие диацилпероксид **2d** и дикарбонильные соединения.

Схема 3.1. Окисление дикарбонильных соединений диэтилмалонил пероксидом **2d** без катализатора.



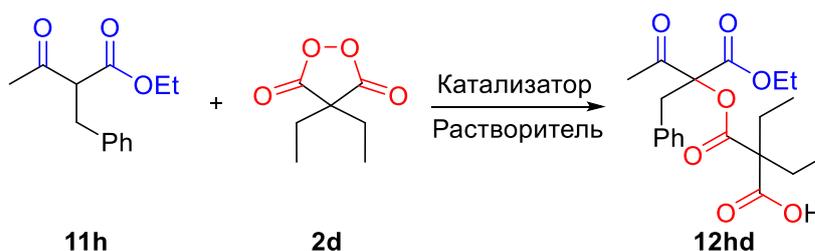
Окислительное С-О сочетание β -дикарбонильных соединений с диацилпероксидами представлено на схеме 3.2. В качестве субстратов были выбраны наиболее реакционноспособные β -дикетоны **11a-e**, умеренно реакционноспособные β -кетоксиэфиры **11f-h**, наиболее устойчивые к окислению малоновые эфиры **11i,j**, а также β,δ -трикетоны **11k,l**. В качестве окислителей (О-компонентов) были использованы циклические диацилпероксиды **2a-d** и бензоил пероксид **2e**. Сочетание проводили как в отсутствие, так и в присутствии кислот Льюиса и Бренстеда.

Схема 3.2. Окислительное С-О сочетание β -дикарбонильных соединений **11** с диацилпероксидами **2a-e** с образованием продуктов С-О сочетания **12**.



Широко используемые кислоты Льюиса - AlCl₃, хлориды олова (II) и олова (IV), которые являются эффективными катализаторами синтеза геминальных бис-гидропероксидов и циклических трипероксидов; апротонный I₂, который используется при пероксидировании алкенов, енол эфиров и ацеталей; гетерополикислоты – фосфорномолибденовая и фосфорновольфрамовая кислоты, которые показали свою эффективность при пероксидировании карбонильных соединений; сильные кислоты Бренстеда (p-TsOH, H₂SO₄, и HClO₄) – традиционные протонные катализаторы в препаративной пероксидной химии – все эти соединения были испытаны как катализаторы окислительного С-О сочетания (таблица 3.1).

Таблица 3.1. Конверсия субстрата и выход продукта в окислительном С-О сочетании субстрата **11h** с диацилпероксидом **2d**, катализируемом кислотами Льюиса и Бренстеда.^a



№ опыта	Катализатор (моль / моль 11h)	Растворитель	Конв. 11h , %	Выход 12hd , % ^b
1	AlCl ₃ (0.2)	CH ₂ Cl ₂	>99	71 (79)
2	SnCl ₂ ·2H ₂ O (0.2)	CH ₂ Cl ₂	3	следы
3	SnCl ₄ (0.2)	CH ₂ Cl ₂	28	18 (22)
4	BF ₃ ·OEt ₂ (0.5)	Et ₂ O	80	30 (32)
5 ^c	I ₂ (1)	CH ₃ CN	<5	0
6	Фосфорномолибденовая кислота (0.5)	EtOH	33	28 (31)
7	Фосфорновольфрамовая кислота (0.5)	EtOH	52	47 (50)
8	p-TsOH (0.5)	EtOH	32	25 (28)
9	H ₂ SO ₄ (0.5)	EtOH	40	31 (34)
10	HClO ₄ (0.5)	EtOH	42	34 (37)

^a **Общая методика синтеза:** Катализатор добавляли при перемешивании к раствору **11h** (500.0 мг, 2.27 ммоль) в растворителе (10 мл). Затем при перемешивании к смеси добавляли пероксид **2d** (538.5 мг, 3.41 ммоль, 1.5 моль **2d** / 1 моль **11h**). Реакционную смесь нагревали до 40 °С и перемешивали 6 ч.

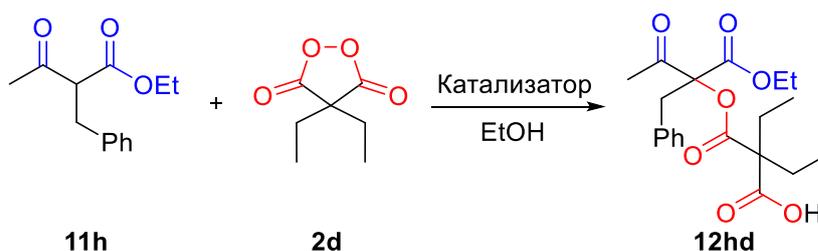
^b Выход определен в расчете на выделенный продукт; значения в скобках определены с помощью ¹H-ЯМР спектроскопии.

^c Реакционную смесь перемешивали 24 ч. при комн. температуре (20-25 °С).

При катализе хлоридом алюминия выход продукта окислительного сочетания **12hd** составил 71% на выделенный продукт (таблица 3.1, опыт 1). Апротонные кислоты I₂ и SnCl₂·2H₂O оказались неэффективны (таблица 3.1, опыты 2, 5). Гетерополикислоты (опыты 6-7) и протонные кислоты p-TsOH, H₂SO₄ и HClO₄ (опыты 8-10), кислоты Льюиса SnCl₄ (опыт 3) и BF₃·OEt₂ (опыт 4) приводили к **12hd** с выходом от 18 до 47%.

Преимущество использования солей лантанидов в качестве катализаторов окислительного С-О сочетания β-дикарбонильных соединений **11** с диацилпероксидами было продемонстрировано на примере реакции 2-бензил-3-оксобутаноата **11h** и диэтилмалонил пероксида **2d** (таблица 3.2). Оптимизация времени протекания реакции, растворителя и температуры показала, что сочетание проходит наиболее эффективно в этаноле при 40 °С за 6 часов.

Таблица 3.2. Конверсия субстрата и выход продукта в окислительном C-O сочетании субстрата **11h** с диацилпероксидом **2d**, катализируемом солями переходных металлов.^a



№ опыта	Катализатор	Конв. 11h , %	Выход 12hd , % ^b
1	-	27	21 (25)
2	LaCl ₃ ·7H ₂ O	100	95 (97)
3	CeCl ₃ ·7H ₂ O	100	96 (97)
4	PrCl ₃ ·6H ₂ O	100	92 (96)
5	NdCl ₃ ·6H ₂ O	100	93 (98)
6	SmCl ₃ ·6H ₂ O	100	95 (97)
7	GdCl ₃ ·6H ₂ O	100	93 (96)
8	TbCl ₃ ·6H ₂ O	100	96 (98)
9	DyCl ₃ ·6H ₂ O	100	96 (98)
10	HoCl ₃ ·6H ₂ O	100	95 (97)
11	Er(OAc) ₃ ·4H ₂ O	100	93 (97)
12	Eu(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O	100	94 (96)
13	La(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O	100	96 (98)
14	YCl ₃ ·6H ₂ O	100	85 (90)

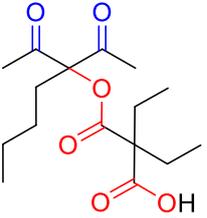
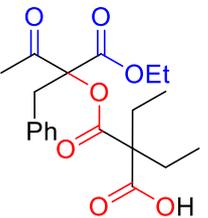
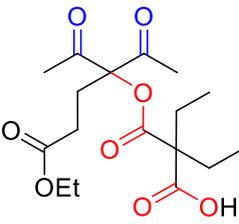
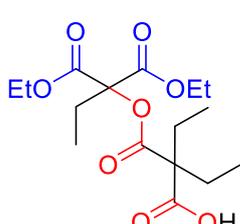
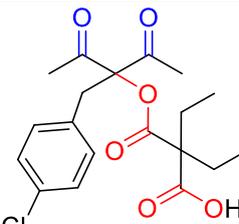
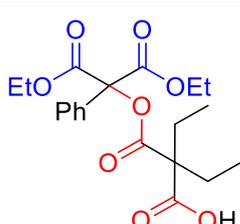
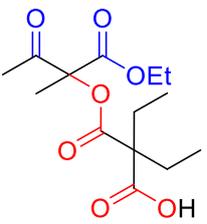
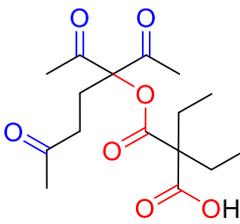
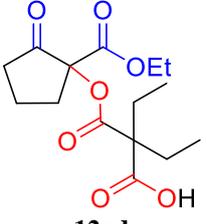
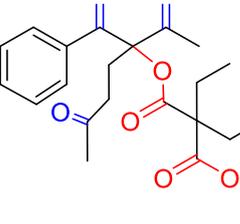
^a **Общая методика синтеза:** Катализатор (0.2 моль / 1 моль **11h**) добавляли при перемешивании к раствору **11h** (500.0 мг, 2.27 ммоль) в EtOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С 5 мин., затем добавляли пероксид **2d** (538.5 мг, 3.41 ммоль, 1.5 моль **2d** / 1 моль **11h**). Реакционную смесь нагревали до 40 °С и перемешивали 6 ч.

^b Выход определен в расчете на выделенный продукт; значения в скобках определены с помощью ¹H-ЯМР спектроскопии.

В отсутствие катализатора C-O сочетание **11h** с пероксидом **2d** приводит к **12hd** с низким выходом (таблица 3.2, опыт 1). В свою очередь, все использованные соли лантанидов показали прекрасную каталитическую активность, продукт сочетания **12hd** был получен с высоким выходом (92-96%) (опыты 2-13). Противоион (ацетат, хлорид или нитрат) в соли лантанида не оказывает влияния на выход продукта **12hd** (ср. опыты 2 – 10 с опытами 11 – 13). В случае использования соли другого редкоземельного элемента, хлорида иттрия, как катализатора, наблюдалось незначительное снижение выхода **12hd** до 85% (таблица 3.2, опыт 14). Таким образом, распространенные кислоты Льюиса и Бренстеда оказались значительно менее эффективными катализаторами окислительного сочетания по сравнению с солями лантанидов.

Для сочетания β-дикарбонильных соединений **11** с диэтилмалонил пероксидом **2d** были использованы условия опытов 1 (без катализатора), 2 (катализ LaCl₃·7H₂O) и 13 (катализ La(NO₃)₃·6H₂O) таблицы 3.2. Результаты представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. Окислительное сочетание дикарбонильных соединений **11** с диэтилмалонил пероксидом **2d**.^a

продукт С-О сочетания 12	Катализатор	Конв. 11 , %	Выход 12 , %	продукт С-О сочетания 12	Катализатор	Конв. 11 , %	Выход 12 , %
 12ad	-	69	61	 12hd	-	27	21
	LaCl ₃ ·7H ₂ O	84	77		LaCl ₃ ·7H ₂ O	100	95
	La(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O	79	62		La(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O	100	96
 12cd	-	63	57	 12id	-	10	7
	LaCl ₃ ·7H ₂ O	97	85		LaCl ₃ ·7H ₂ O	47	40
					La(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O	23	20
 12ed	-	72	65	 12jd	-	13	9
	LaCl ₃ ·7H ₂ O	98	83		LaCl ₃ ·7H ₂ O	61	56
					La(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O	46	44
 12fd	-	25	24	 12kd	-	83	76
	LaCl ₃ ·7H ₂ O	91	75		LaCl ₃ ·7H ₂ O	89	77
	La(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O	73	61		La(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O	91	71
 12gd	-	23	19	 12ld	-	12	9
	LaCl ₃ ·7H ₂ O	96	84		LaCl ₃ ·7H ₂ O	100	68 ^c
					La(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O	58	44

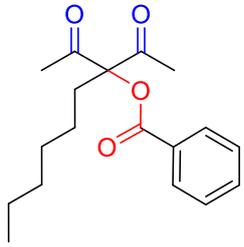
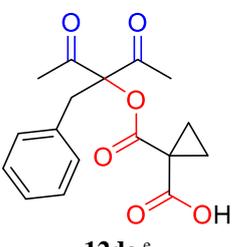
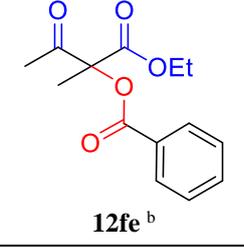
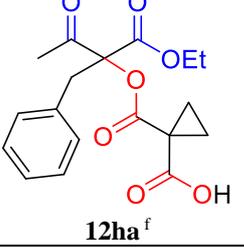
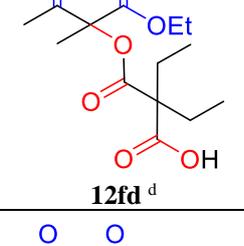
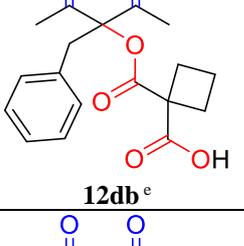
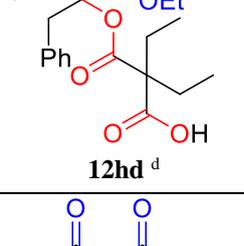
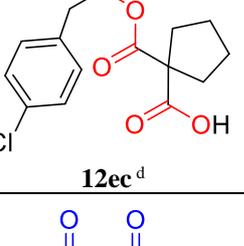
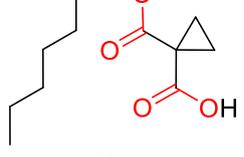
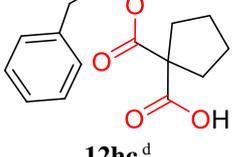
^a **Общая методика синтеза:** дикарбонильное соединение (500.0 мг), катализатор LaCl₃·7H₂O или La(NO₃)₃·6H₂O (0.2 моль / 1 моль **11**), пероксид **2d** (1.5 моль/ 1 моль **11**), EtOH (10 мл), 40 °С, 6 ч. Выход определен в расчете на выделенный продукт.

^c Дополнительно выделено 21 % 3-бензоил-3-хлор-2,6-гептандиона (**13**).

Реакционная способность субстратов **11** в реакции окислительного C-O сочетания с диэтилмалонил пероксидом **2d** уменьшается в ряду: β -дикетоны **11a-c \approx β,δ -трикетон **11k** > β -кетозфиры **11f-h** \approx β,δ -трикетон **11l** > малоновые эфиры **11i,j** (таблица 3.3). В случае кетозэфиров и малоновых эфиров катализ солями лантанидов оказывается необходимым, при этом $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ более эффективен, чем $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.**

Реакционная способность различных диацилпероксидов, бензоил пероксида **2e** и малонил пероксидов **2a-d** была изучена в реакциях сочетания с β -дикетонами **11b,d,e** и β -кетозфирами **11f,h**. Сочетание проводили как в отсутствие катализатора, так и с $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ или $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в зависимости от окисляющей способности пероксида (таблица 3.4).

Таблица 3.4. Окислительное сочетание β -дикетонов **11b,d,e** и β -кетозэфиров **11f,h** с диацилпероксидами **2a-e**.

продукт C-O сочетания 12	Катализатор	Конв. 11 , %	Выход 12 , % ^a	продукт C-O сочетания 12	Катализатор	Конв. 11 , %	Выход 12 , % ^a
 12be ^b	-	9	следы	 12da ^e	-	100	92
	$\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	83	72		-	27	23
	$\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	15	6		$\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	23	17
 12fe ^b	-	7	следы	 12ha ^f	$\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	23	18
	$\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	100	26 ^c		$\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	21	18
	$\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	12	5		-	96	81
 12fd ^d	-	25	24	 12db ^e	-	96	81
	$\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	91	75		-	94	70
	$\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	73	61		$\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	94	70
 12hd ^d	-	27	21	 12ec ^d	$\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	94	70
	$\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	100	95		$\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	100	38 ^g
	$\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	100	96		$\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	100	34 ^h
 12ba ^e	-	97	90	 12hc ^d	$\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	100	38 ^g
	-	97	90		$\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	100	34 ^h

^a Выход определен в расчете на выделенный продукт.

^b Продукты **12be**, **12fe**: дикарбонильное соединение **11b** или **11f** (500.0 мг), катализатор $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ или $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.2 моль / 1 моль **11**), пероксид **2e** (1.5 моль **2e** / 1 моль **11**), MeOH (10 мл), 60 °С, 6 ч. ^c Дополнительно выделено 43 % этил 2-хлор-2-метил-3-оксобутаноата (**14**)

^d Продукты **12fd**, **12hd**, **12ec**, **12hc**: дикарбонильное соединение **11e**, **11f** или **11h** (500.0 мг), катализатор $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ или $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.2 моль / 1 моль **11**), пероксид **2c-d** (1.5 моль / 1 моль **11**), EtOH (10 мл), 40 °С, 6 ч.

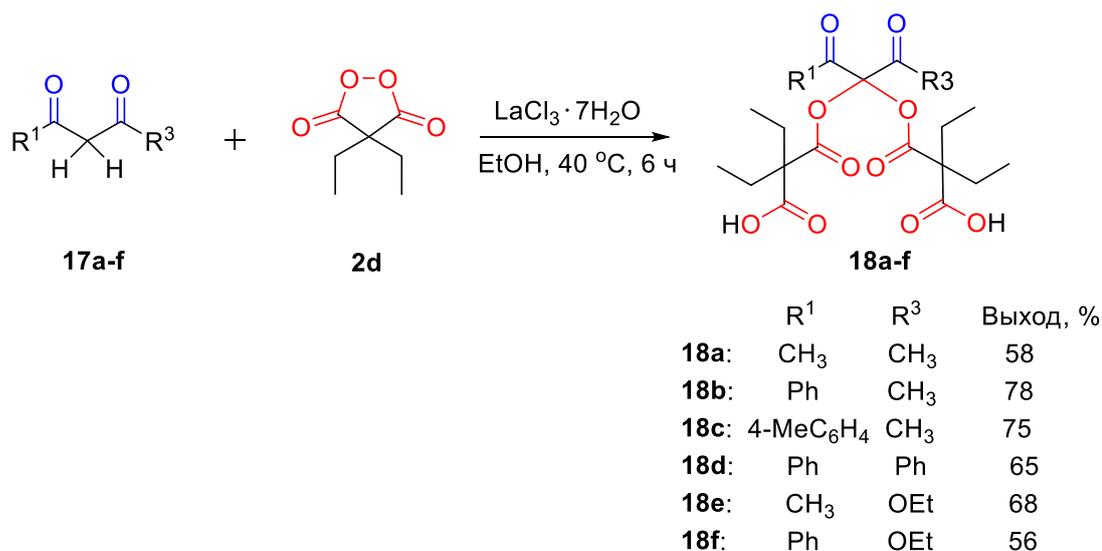
^e Продукты **12ba**, **12da**, **12db**: дикарбонильное соединение **11b** или **11d** (500.0 мг), пероксид **2a-b** (1.5 моль / 1 моль **11**), CHCl_3 (10 мл), 40 °С, 6 ч.

^f Продукт **12ha**: дикарбонильное соединение **11h** (500.0 мг), катализатор $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ или $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ или $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.2 моль / 1 моль **11h**), пероксид **2a** (1.5 моль / 1 моль **11h**), CHCl_3 (10 мл) [в случае $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 9:1 v/v $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$], 40 °С, 6 ч.

^g Дополнительно выделено 40 % этил 2-бензил-2-хлор-3-оксобутаноата (**15**). ^h Дополнительно выделено 50 % этил 2-бензил -2-гидрокси-3- оксобутаноата (**16**).

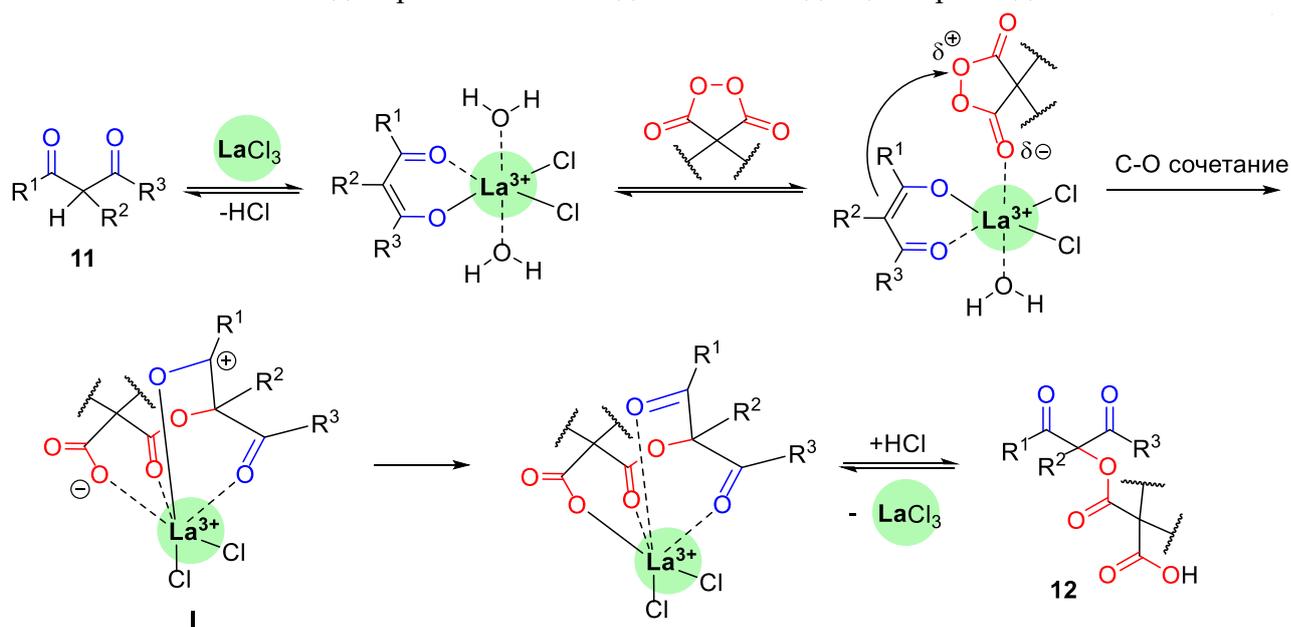
Окисление незамещенных β -дикарбонильных соединений **17a-f** малонил пероксидом **2d** в присутствии LaCl_3 при 40 °С в EtOH в течение 6 ч. позволяет получить продукты двойного окислительного С-О сочетания **18a-f** с хорошим выходом (56 – 78%) (схема 3.3).

Схема 3.3. Двойное окислительное С-О сочетание дикарбонильных соединений **17a-f** с диацилпероксидом **2d**.



Предполагаемый механизм лантанид-катализируемого окислительного С-О сочетания дикарбонильных соединений **11** с диацилпероксидами **2a-d** представлен на схеме 3.5. На первой стадии происходит координация дикарбонильного соединения **11** и диацилпероксида с ионом металла. Следующей стадией является нуклеофильная атака енольной формы карбонильного соединения по активированной пероксидной связи диацилпероксида с образованием интермедиата **I**. Продукт С-О сочетания **12** образуется путем миграции протона и диссоциации комплекса с лантанидом.

Схема 3.5. Предполагаемый механизм лантанид-катализируемого окислительного C-O сочетания дикарбонильных соединений **11** с диацилпероксидами **2**.



4. Получение микроразмерного катализатора на основе хлорида церия и его применение для синтеза исходных трикарбонильных соединений.

Для окислительного C-O сочетания ди- и трикарбонильных соединений с малонил пероксидами возникла потребность в разработке практичного метода синтеза трикарбонильных соединений. В основе предложенного метода лежит катализ солями церия присоединения метилвинилкетона к дикарбонильным соединениям по реакции Михаэля. Коммерчески доступный гептагидрат хлорида церия практически не катализирует реакцию присоединения, высокие выходы целевых β,δ -трикетонов удалось достичь только с применением микроразмерного катализатора (схема 4.1).

Предложен удобный метод приготовления микроразмерного хлорида церия из $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, изучено влияние структуры поверхности на эффективность катализатора в реакции присоединения β -дикетонных к винилкетонам с получением β,δ -трикетонов. На первом этапе разработан способ приготовления активного катализатора. На втором этапе полученный катализатор применяли в реакции Михаэля β -дикетонных **19a-i** с винилкетонами (схема 4.1).

С целью разработки воспроизводимой, экспериментально простой и масштабируемой процедуры было предложено несколько способов приготовления катализатора. Образец катализатора **A** – коммерческий $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (Рисунок 1); способ приготовления образца катализатора **B** – $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ растворяли в MeOH , растворитель выпаривали, полученный осадок нагревали 2 часа при $150\text{ }^\circ\text{C}$; способ приготовления образца катализатора **C** – $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ растворяли в EtOH , растворитель выпаривали, полученный осадок нагревали 2 часа при $150\text{ }^\circ\text{C}$ (Рисунок 2); способ приготовления образца катализатора **D** – $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ нагревали 2 часа при $150\text{ }^\circ\text{C}$ (Рисунок 3); способ приготовления образца катализатора **E** – $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ нагревали 2 часа при $150\text{ }^\circ\text{C}$, растворяли в MeOH , добавляли силикагель (85 масс. % $\text{SiO}_2 / (\text{SiO}_2 + \text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O})$) и воздействовали ультразвуком 10 мин., затем в течение 1 часа выпаривали растворитель при 10-15 мм.рт.ст. при $80\text{ }^\circ\text{C}$; способ приготовления

образца катализатора **F** – $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ растворяли в MeOH , добавляли силикагель (85 масс. % SiO_2 / ($\text{SiO}_2 + \text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$)) и воздействовали ультразвуком 10 мин., затем в течение 0.5 часа выпаривали растворитель при 10-15 мм.рт.ст. при 60 °С (Рисунок 4).

Схема 4.1. Синтез β,δ -трикетонов **20a-i** из β -дикетонов **19a-i** и метилвинилкетона.

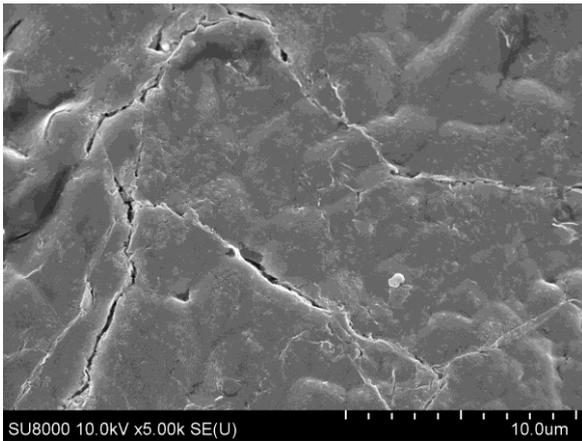
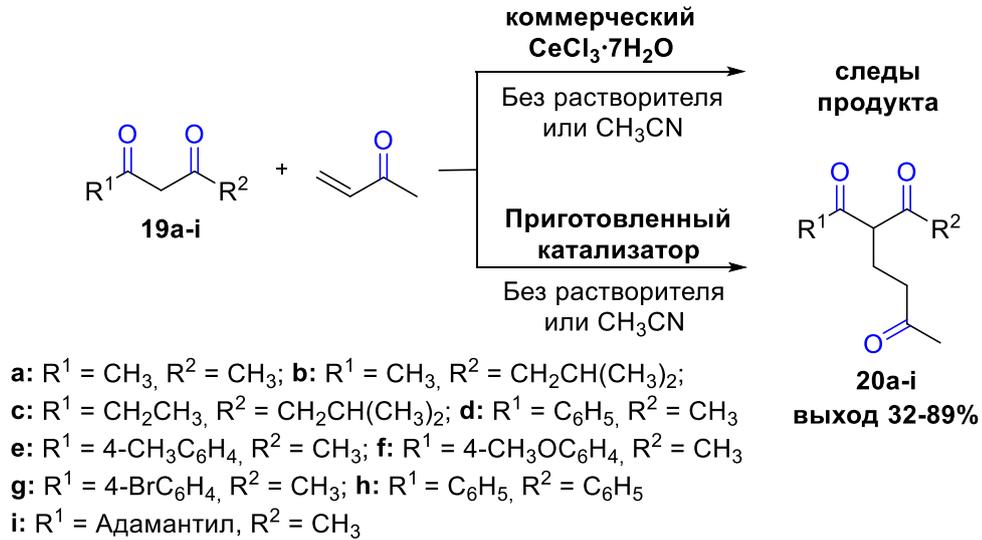


Рисунок 1. Микрофотография коммерческого препарата **A** $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

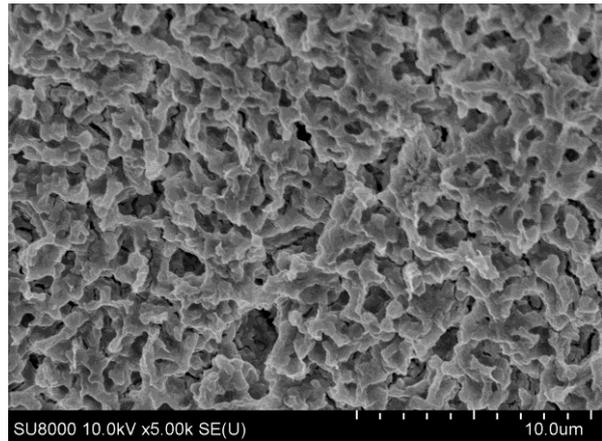


Рисунок 2. Микрофотография образца катализатора **C**

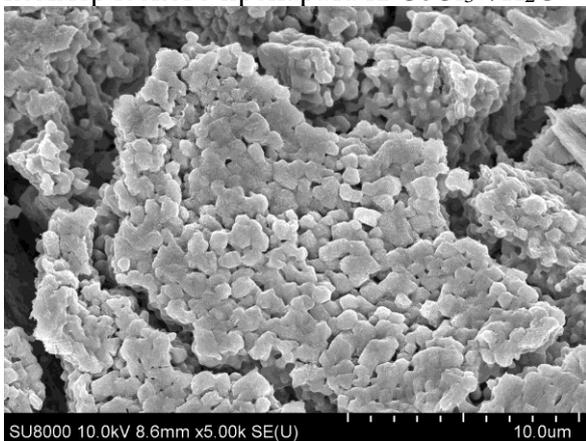


Рисунок 3. Микрофотография образца катализатора **D**

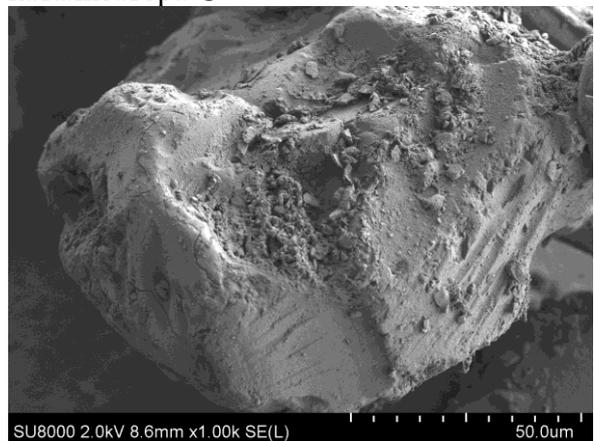


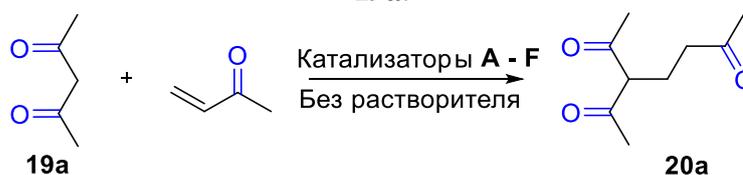
Рисунок 4. Микрофотография образца катализатора **F**

Методом порошковой рентгеновской дифракции было установлено, что после термической обработки $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ образцы **B**, **C** и **D** представляли собой кристаллическую фазу безводного CeCl_3 с различной морфологией. Потеря массы коммерческого гептагидрата хлорида церия при приготовлении образца катализатора **D** также соответствует практически полному дегидратированию $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Данные порошковой рентгеновской дифракции подтвердили, что при хранении на воздухе безводные образцы **B**, **C** и **D** быстро поглощали атмосферную влагу и в течение 1 часа превращались в устойчивую кристаллическую фазу, соответствующую $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Исследование образцов хлорида церия методом сканирующей электронной микроскопии с полевой эмиссией (FE-SEM) показало, что их структура сильно меняется в зависимости от вида обработки. Коммерческий препарат **A** $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ не обладает выраженной микроструктурой (Рисунок 1), образец **C** обладает пористой микроструктурой, образованной частицами размером порядка 1 μm (Рисунок 2), образец катализатора **D** представляет собой агрегаты частиц размером порядка 1 μm (Рисунок 3). Образец **F**, по-видимому, содержит мелкие частицы хлорида церия на поверхности крупных зерен силикагеля (Рисунок 4).

Оптимизацию условий синтеза β, δ -трикетонов проводили на примере получения 3-ацетилгептан-2,6-диона **20a** из метилвинилкетона и 2,4-пентандиона **19a**. Определяли влияние способа приготовления образцов катализаторов **A - F**, их количества и времени реакции на выход **20a** (таблица 4.1).

Таблица 4.1. Синтез 3-ацетилгептан-2,6-диона **20a** из метилвинилкетона и 2,4-пентандиона **19a**.



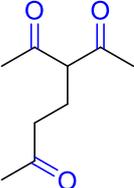
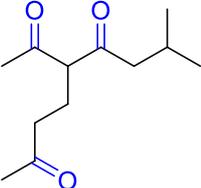
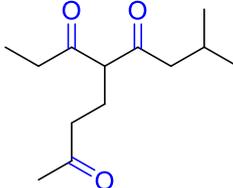
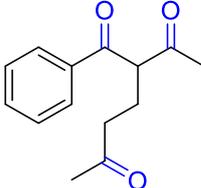
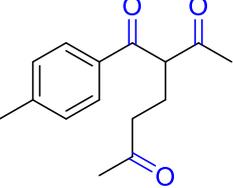
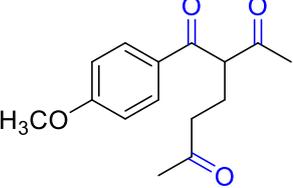
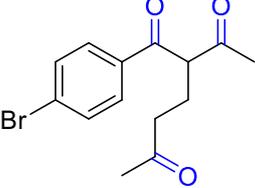
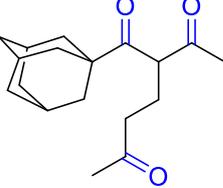
№ Опыта	Образец катализатора A - F	Кол-во A - F (мольн. %)	Время реакции, ч.	Выход 20a по ЯМР (на выделенный продукт), %
1	A	20	6	3
2	B	20	6	71 (65)
3	C	20	6	85 (77)
4	D	20	6	91(84)
5	D	10	6	91 (83)
6	D	10	24	93 (87)
7	E^a	10	24	69 (61)
8	F^a	10	24	83 (79)

Общая методика синтеза: к ацетилацетону **19a** (0.5 г, 5 ммоль) добавляли образец катализатора (372.6 мг (**A**); 246.5 мг (**B-C**); 12.3-246.5 мг (**D**); 1.179 г (**E**) и 1.242 г (**F**), перемешивали 5 минут при комнатной температуре, добавляли метилвинилкетон (385 мг, 5.5 ммоль, 1.1 моль / 1 моль **19a**). Перемешивали 6 или 24 часа при 20 – 25 °С. ^aДобавляли 5 мл CH_3CN .

С учетом данных по оптимизации реакционных условий (таблица 4.1, опыт 9, образец **D**) из β -дикетонов **19a-i** и метилвинилкетона был осуществлен синтез ряда β, δ -трикетонов

20a-i в том числе, из несимметричных β -дикетонов **19b,c** и из β -дикетонов с объемными арильным и адамантильным фрагментами **19d-g**, **19i** с выходом до 89% (таблица 4.2).

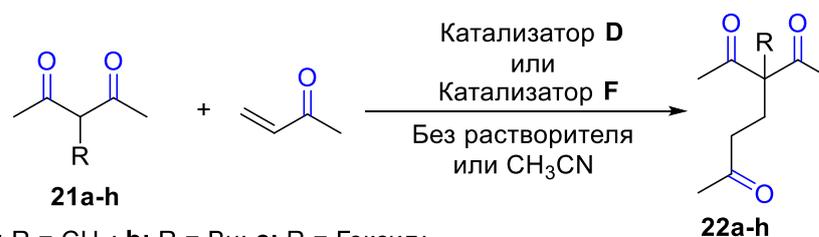
Таблица 4.2. β,δ -Трикетоны **20** полученные из β -дикетонов **19** и метилвинилкетона.

Структура β,δ -трикетонов 20 и выход, %			
 20a , 87	 20b , 65	 20c , 49	 20d , 81
 20e , 82	 20f , 89	 20g , 32 (27 ^a)	 20i , 72

Общая методика синтеза: к раствору дикетона **19** (0.5 г, 2.074-5.0 ммоль) в 3 мл CH_3CN (в случае **19a-c** растворитель не использовали) при перемешивании добавляли образец катализатора **D** (123.1-51.1 мг, 0.207-0.5 ммоль, 0.1 моль $\text{CeCl}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ / 1 моль дикетона **19a-i**) перемешивали 5 минут при комнатной температуре, добавляли метилвинилкетон (160-385 мг, 2.281-5.50 ммоль, 1.1 моль / 1 моль дикетона **19a-i**). Перемешивали 24 часа при 20 – 25 °С. ^a Использовали образец катализатора **F**.

Присоединение α -замещенных β -дикетонов **21a-h** к метилвинилкетону наиболее эффективно протекало с образцами **D** и **F** в условиях близких, соответственно, к опытам 6 и 8 из таблицы 4.1 (таблица 4.3, схема 4.2).

Схема 4.2. Синтез α -замещенных-3-ацетил-2,6-дионов **22a-h**.



a: R = CH₃; **b:** R = Bu; **c:** R = Гексил;
d: R = CH₂CH₂COOEt; **e:** R = CH₂CH₂CN; **f:** R = CH₂C₆H₅;
g: R = 4-ClC₆H₄CH₂; **h:** R = 4-O₂NC₆H₄CH₂

Таблица 4.3. Синтез α -замещенных-3-ацетил-2,6-дионов **22a-h** из метилвинилкетона и α -замещенных β -дикетонов **21a-h**.

№ опыта	Заместитель R	Выход 22a-h на выделенный продукт, %	
		Катализатор D	Катализатор F
1	Me (21a)	71	42
2	Bu (21b)	32	51
3	Гексил (21c)	34	27
4	CH ₂ CH ₂ COOEt (21d)	25	34
5	CH ₂ CH ₂ CN (21e)	66	62
6	CH ₂ Ph (21f)	57	77
7	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ (21g)	48	70

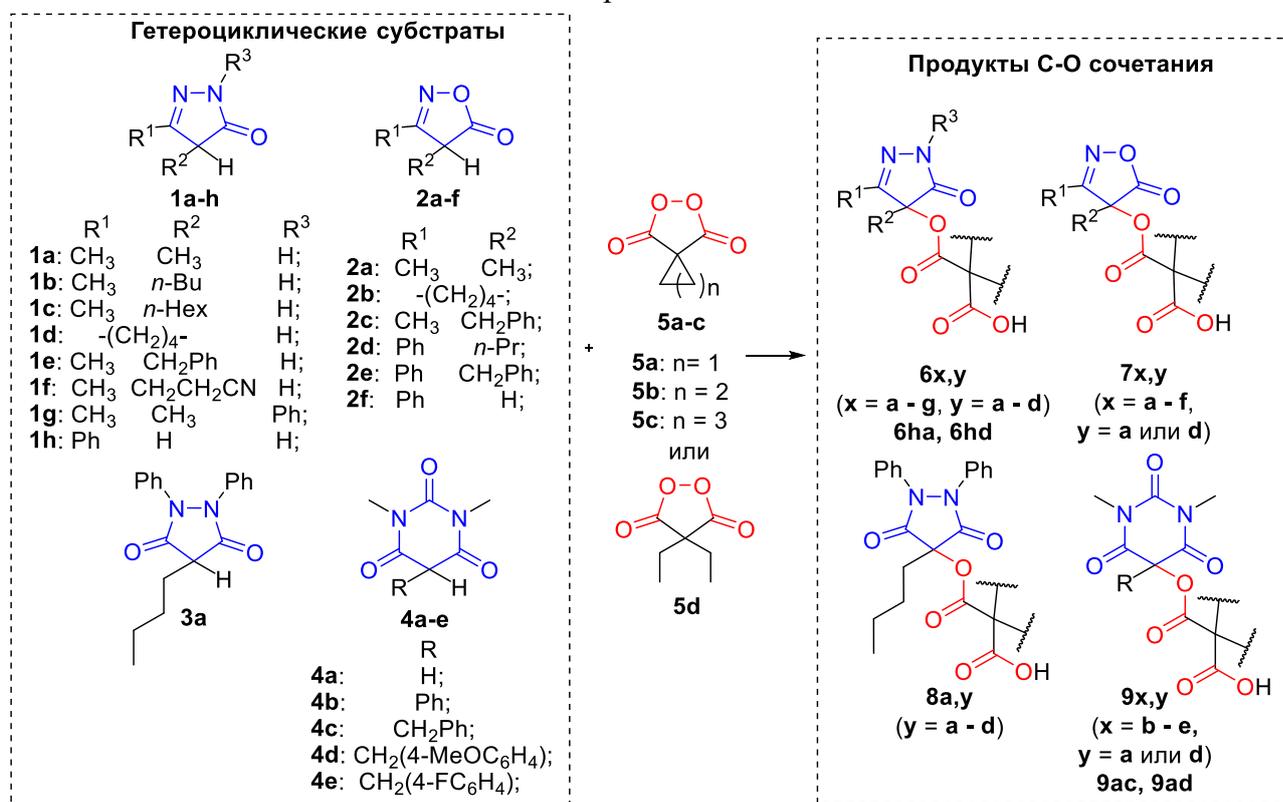
8	4-O ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂ (21h)	39 ^a	62
---	--	-----------------	----

Общая методика синтеза: к β-дикетону **21a-h** (0.5 г, 2.125 - 4.381 ммоль) (в случае использования образца катализатора **F** к раствору β-дикетона **21a-h** в 2 мл CH₃CN) при перемешивании добавляли образец катализатора (10 моль. %; 52.4 – 108.0 мг (**D**) или 0.527-1.088 г (**F**)), затем метил винил кетон (2.338 – 4.819 ммоль, 163.9 – 337.8 мг, 1.1 моль / 1 моль дикетона **21a-h**). Перемешивали при комнатной температуре 24 ч. ^a В качестве растворителя использовали ТГФ (2 мл).

5. Окислительное сочетание N-гетероциклических соединений с малонил пероксидами

Широко используемые во многих областях пяти- и шестичленные N-содержащие гетероциклические соединения: 3*H*-пиразол-3-оны **1**, изоксазол-5(2*H*)-оны **2**, пиразолидин-3,5-дионы **3** и барбитуровые кислоты **4** были выбраны в качестве C-H субстратов для окислительного сочетания (схема 5.1).

Схема 5.1. Окислительное C-O сочетание гетероциклических соединений **1, 2, 3, и 4** с диацилпероксидами **5a-d**.



Оптимизацию условий окислительного сочетания 3*H*-пиразол-3-онов **1a-f** с малонил пероксидами **5a-d** проводили на примере взаимодействия бензильного производного **1e** с малонил пероксидом **5a**. Изучали влияние растворителя и времени реакции (таблица 5.1) на выход продукта **6ea**.

Таблица 5.1. Оптимизация условий окислительного сочетания 3*H*-пиразол-3-она **1e** с малонил пероксидом **5a**.^a

№ опыта	Растворитель	Время, ч.	Конв. 1e , %	Выход 6ea , %
1	CH ₃ CN	3	28	17
2	EtOAc	3	28	23

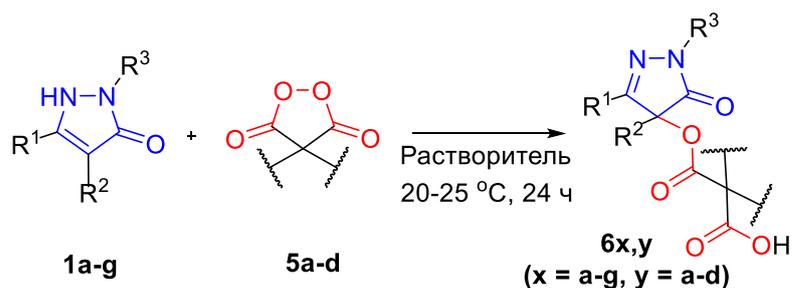
3	DMF	3	75	64
4	MeOH	3	84	65
5	EtOH	3	78	53
6	AcOH	3	83	82
7	CF ₃ COOH	3	<5	0
8	(CF ₃) ₂ CHOH	3	90	79
9	CF ₃ CH ₂ OH	3	88	80
10	(CF ₃) ₂ CHOH	24	>95	90
11	CF ₃ CH ₂ OH	24	>95	91
12	AcOH	24	92	84

^a **Общая методика синтеза:** Малонил пероксид **5a** (140.9 мг, 1.10 ммоль) добавляли при перемешивании и температуре 20-25 °С к раствору пиразолона **1e** (188.2 мг, 1.00 ммоль) в 2 мл растворителя. Выход приведен на выделенный продукт.

Ацетонитрил и этилацетат оказались непригодными растворителями, выход продукта сочетания составил 17-23% (таблица 5.1, опыты 1, 2). Использование DMF, MeOH, и EtOH (опыты 3-5) привело к умеренным результатам (53-65%). Продукт **6ea** получен с хорошим выходом (79-82 %) в уксусной кислоте (опыт 6) и во фторированных спиртах (CF₃)₂CHOH и CF₃CH₂OH (опыты 8-9); однако в трифторуксусной кислоте реакция не происходила (опыт 7). Лучший выход был достигнут при увеличении времени реакции до 24 ч.; выход **6ea** увеличился до 90-91% в обоих фторированных спиртах (опыты 10,11). Увеличение выхода также наблюдалось при увеличении времени реакции до 24 ч. в AcOH (опыт 12).

В оптимальных условиях (таблица 5.1, опыты 10-12), были получены продукты сочетания **6aa-gd** 3*H*-пиразол-3-онов содержащих алкильные заместители **1a-c**, циклический фрагмент **1d**, бензильную **1e**, нитрильную **1f** группы, а также *N*-фенил производного **1g** с выходом до 94% на выделенный продукт (таблица 5.2).

Таблица 5.2. Структура и выход продуктов окислительного сочетания **6x,y**.^[a]

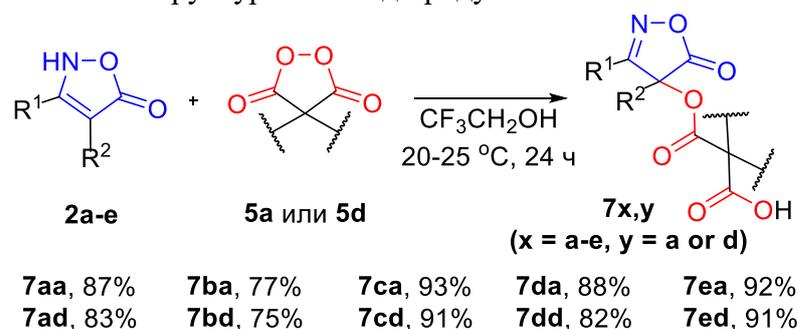


6aa 92% (A)	6ab 89% (A)	6ac 85% (A)	6ad 88% (A)
6ba 94% (A)	6bb 93% (A)	6bc 89% (A)	6bd 86% (A)
6ca 91% (A)	6cb 93% (A)	6cc 89% (B)	6cd 87% (A)
6da 87% (B)	6db 79% (B)	6dc 92% (B)	6dd 86% (A)
6ea 90% (A)	6eb 92% (A)	6ec 91% (A)	6ed 87% (A)
6ea 84% (B)	6eb 87% (B)	6ec 88% (B)	6ed 81% (B)
6ea 91% (C)	6eb 85% (C)	6ec 87% (C)	6ed 82% (C)
6fa 93% (A)	6fb 81% (B)	6fc 83% (B)	6fd 86% (B)
6ga 61% (C)	6gb 62% (C)	6gc 63% (C)	6gd 78% (C)

^a **Общая методика синтеза:** Малонил пероксид **5a-d** (1.10 ммоль) добавляли к раствору пиразолона **1a-g** (1.00 ммоль) в растворителе (2 мл). Метод А – (CF₃)₂CHOH, Метод В – AcOH, Метод С – CF₃CH₂OH; реакцию смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 24 ч.; выход приведен на выделенный продукт.

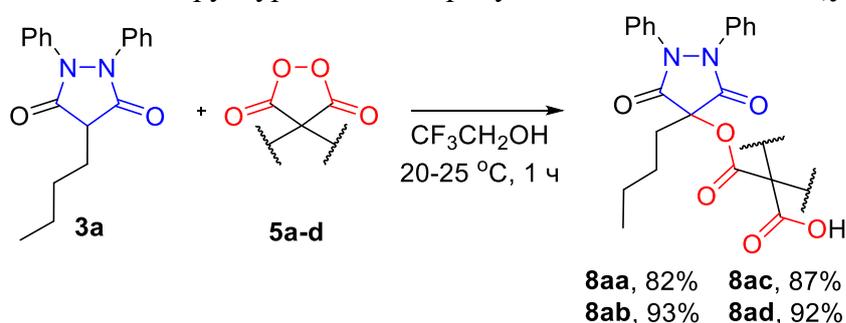
Окислительное сочетание изоксазол-5(2*H*)-онов **2a-e** с малонил пероксидами **5a** и **5d** в CF₃CH₂OH при 20-25°C приводит к продуктам **7aa-ed** с высоким выходом (схема 5.2).

Схема 5.2. Структура и выход продуктов С-О сочетания **7x,y**.



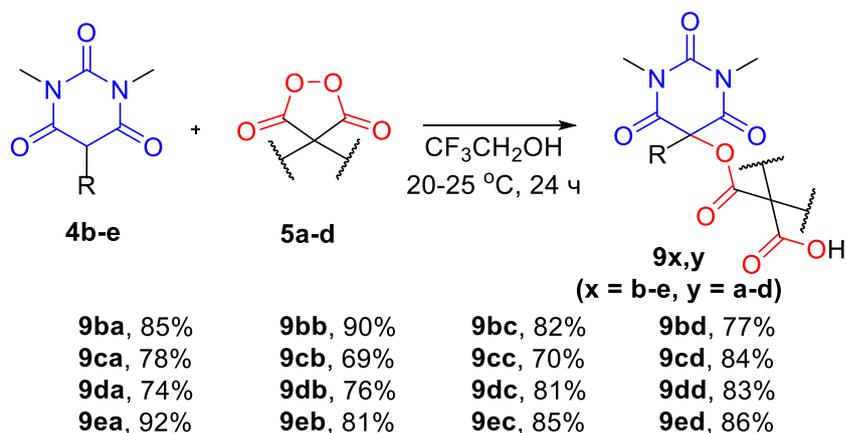
Известные примеры оксифункционализации фармацевтически важных пиразолидин-3,5-дионов немногочисленны. Мы продемонстрировали эффективность оксифункционализации на примере реакции сочетания малонил пероксидов с нестероидным противовоспалительным средством фенилбутазоном **3a** (схема 5.3).

Схема 5.3. Структура и выход продуктов С-О сочетания **8a,y**.



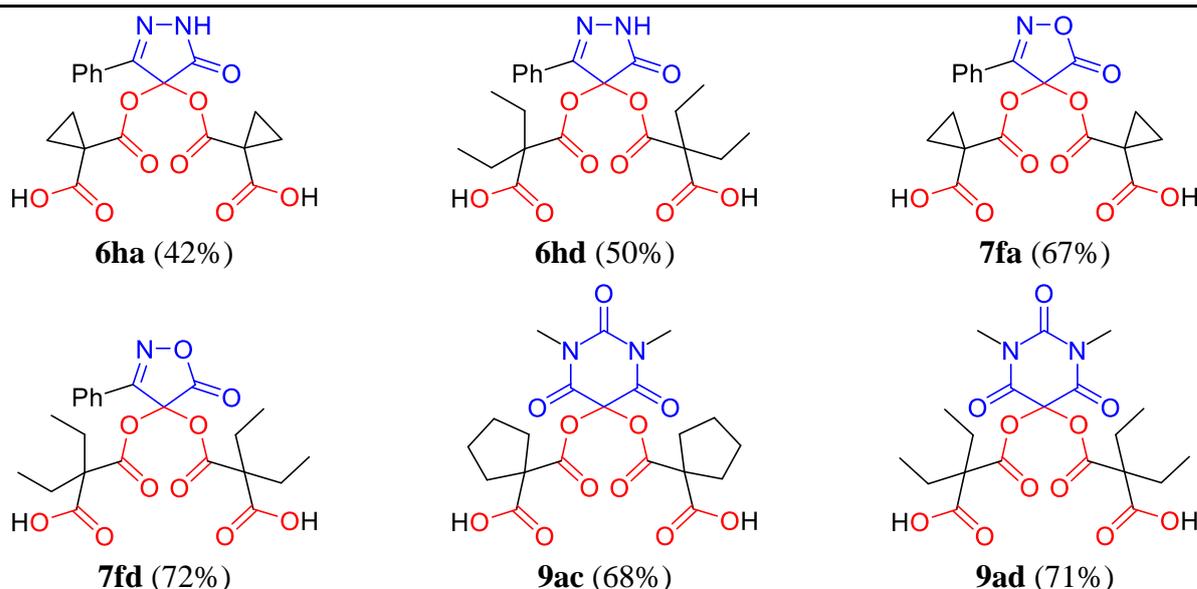
Барбитуровые кислоты **4b-e** окисляются малонил пероксидами **5a-d** с образованием продуктов сочетания **9ba – 9ed** с выходом от 69 до 92 % (схема 5.4).

Схема 5.4. Структура и выход продуктов С-О сочетания **9x,y**.



Продукты двойного окислительного С-О сочетания **6ha**, **6hd**, **7fa**, **7fd**, и **9ac** – **9ad** получены с хорошим выходом (42-72%) (таблица 5.3). Стоит подчеркнуть полифункциональный характер полученных соединений и простор для их дальнейшей модификации.

Таблица 5.3. Структуры и выход продуктов двойного окислительного С-О сочетания 3*H*-пиразол-3-она **1h**, изоксазол-5(2*H*)-она **2f** и барбитуровой кислоты **4a** с малонил пероксидами **5**.^a

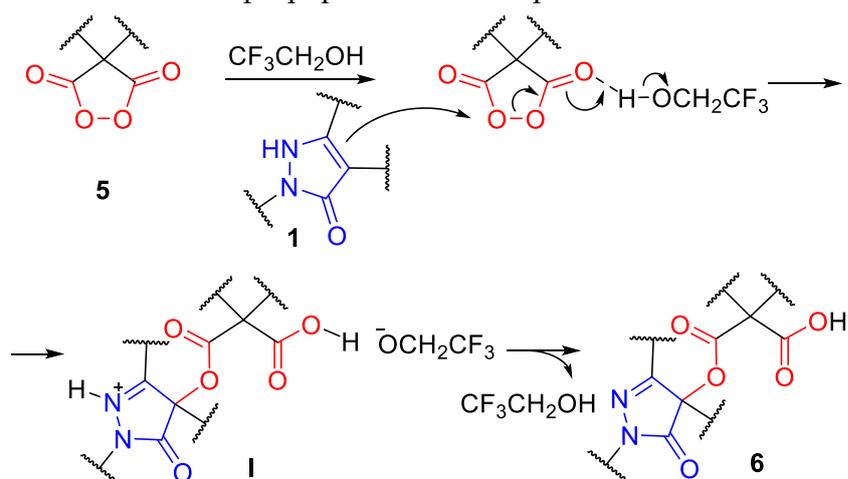


^a **Общая методика синтеза:** Малонил пероксид **5** (4.00 ммоль) добавляли к раствору гетероцикла **1h**, **2f** (1.00 моль) в $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (2 мл). Для продуктов **9ac** и **9ad** $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (37.1 мг, 0.1 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору **4a** (156.1 мг, 1.00 ммоль) в EtOH (2 мл), затем добавляли пероксид **5** (4.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 24 ч.; выход приведен на выделенный продукт.

Высокая активирующая способность $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ по отношению к малонил пероксидам **5a-d** была подтверждена данными циклической вольтамперометрии. Было показано, что значения потенциалов пиков восстановления малонил пероксидов **5a-d** в $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (-497 мВ для **5a**, -510 мВ для **5b**, -472 мВ для **5c**, -635 мВ для **5d**) меньше, чем значения потенциалов восстановления в CH_3CN (-641 мВ для **5a**, -585 мВ для **5b**, -610 мВ для **5c**, -731 мВ для **5d**), таким образом окислительная способность малонил пероксидов **5a-d** в $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ выше, чем в CH_3CN .

С учетом литературных и экспериментальных данных можно предположить следующий путь окислительного С-О сочетания N-гетероциклических соединений с малонил пероксидами (представлено на примере 3*H*-пиразол-3-она) (схема 5.5). На первой стадии окислительного сочетания происходит активация малонил пероксида **5** трифторэтанолом, благодаря его высокой полярности и способности образовывать водородные связи (схема 5.5). Последующая нуклеофильная атака енаминной формы субстрата **1** на активированный малонил пероксид **5** приводит к интермедиату **I**. Конечный продукт С-О сочетания **6** образуется вследствие миграции протона.

Схема 5.5. Предполагаемый механизм окислительного сочетания, катализируемого фторированными спиртами.



ВЫВОДЫ

1. Создан концептуально новый подход к процессам окислительного сочетания. Открыто окислительное С–О сочетание, в котором диацилпероксид выступает одновременно в роли окислителя и О-компонента; процесс осуществлен на примере сочетания β -дикарбонильных и N-гетероциклических соединений с циклическими диацилпероксидами. Реакции протекают со 100% атомной эффективностью.
2. Установлено, что соли лантанидов (La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er) эффективно катализируют окислительные сочетания с участием органических пероксидов. Ранее лантаниды для активации пероксидов в реакциях окисления не использовались.
3. Разработан метод селективного окислительного С–О сочетания 3*H*-пиразол-3-онов, изоксазол-5(2*H*)-онов, пиразолидин-3,5-дионов и барбитуровых кислот с малонил пероксидами, в котором фторированные спирты проявили себя как наилучшие катализаторы.
4. Созданные методы позволили получить широкий ряд продуктов сочетания одной и двух молекул пероксида с окисляемым субстратом с высоким выходом.
5. Предложенный метод получения циклопропилмалонил пероксида с высоким выходом из диэтил спироциклопропилмалоната сделал этот пероксид легко доступным окислителем в лабораторной практике.
6. Показано, что спироциклоалкил малонил пероксиды легко реагируют с низшими спиртами при катализе АсОК с образованием 1-алкоксикарбонилциклоалкан-1-карбоновых надкислот.
7. Разработаны процедуры получения структурированного микроразмерного катализатора CeCl_3 путем удаления большей части кристаллизационной воды в результате термической обработки коммерческого $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ или выпаривания его спиртовых растворов. Эффективность образцов катализатора продемонстрирована в реакции присоединения β -дикетонных к винилкетонам.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. **Обзор** Vil' V. A. Synthetic Strategies for Peroxide Ring Construction in Artemisinin / **Vil' V. A.**, Yaremenko I. A., Ilovaisky A. I., Terent'ev A. O. // *Molecules* – **2017**. – V. 22. – I. 1 – P. 117.
2. Terent'ev A. O. Preparation of a microsized cerium chloride-based catalyst and its application in the Michael addition of β -diketones to vinyl ketones / Terent'ev A. O., **Vil' V. A.**, Yaremenko I. A., Bityukov O. V., Levitsky D. O., Chernyshev V. V., Nikishin G. I., Fleury F. // *New J. Chem.* – **2014**. – V. 38. – I. 4 – P. 1493–1502.
3. Terent'ev A. O. A convenient synthesis of cyclopropane malonyl peroxide / Terent'ev A. O., **Vil' V. A.**, Mulina O. M., Pivnitsky K. K., Nikishin G. I. // *Mend. Comm.* – **2014**. – V. 24. – I. 6 – P. 345.
4. Terent'ev A. O. Lanthanide-Catalyzed Oxidative C–O Coupling of 1,3-Dicarbonyl Compounds with Diacyl Peroxides / Terent'ev A. O., **Vil' V. A.**, Nikishin G. I., Adam W. // *Synlett* – **2015**. – V. 26. – I. 6 – P. 802–806.
5. Lapitskaya M. A. Alcoholysis of malonyl peroxides to give peracids / Lapitskaya M. A., **Vil' V. A.**, Daeva E. D., Terent'ev A. O., Pivnitsky K. K. // *Mend. Comm.* – **2016**. – V. 26. – I. 1 – P. 14–15.
6. Terent'ev A. O. Lanthanide-catalyzed oxyfunctionalization of 1,3-diketones, acetoacetic esters, and malonates by oxidative C–O coupling with malonyl peroxides / Terent'ev A. O., **Vil' V. A.**, Gorlov E. S., Nikishin G. I., Pivnitsky K. K., Adam W. // *J. Org. Chem.* – **2016**. – V. 81. – I. 3 – P. 810–823.
7. Terent'ev A. O. Selective Oxidative Coupling of 3H-Pyrazol-3-ones, Isoxazol-5(2H)-ones, Pyrazolidine-3,5-diones, and Barbituric Acids with Malonyl Peroxides: An Effective C–O Functionalization / Terent'ev A. O., **Vil' V. A.**, Gorlov E. S., Rusina O. N., Korlyukov A. A., Nikishin G. I., Adam W. // *ChemistrySelect*. – 2017. – V. 2. – I. 11 – P. 3334–3341.
8. Патент РФ 2494810. Способ приготовления катализатора для получения 3-ацетилгептан-2,6-диона и способ получения 3-ацетилгептан-2,6-диона с использованием полученного катализатора. Терентьев А. О., Яременко И. А., **Виль В. А.**, Арзуманян А. В., Вартамян М. М., Никишин Г. И. – № 2012146885; заявлено 06.11.2012; опубликовано 10.10.2013. Бюл. 28.
9. Патент РФ 2557553. Способ получения циклопропилмалонил пероксида. Терентьев А. О., **Виль В. А.**, Мулина О. М., Иловайский А. И. – № 2014129592/04 (047694); заявлено 18.07.2014; опубликовано 27.07.2015 Бюл. 21.
10. Виль В. А. Получение микроразмерного катализатора на основе хлорида церия и его применение для присоединения β -дикетонов к винилкетонам по реакции Михаэля / **Виль В. А.**, Яременко И. А., Битюков О. В., Терентьев А. О. // Материалы конференции «VI молодежная конференция ИОХ РАН», Москва – **2014**. – 348 с.
11. Vil' V. A. Microsized cerium chloride is effective Michael catalyst / **Vil' V. A.**, Terent'ev A. O., Yaremenko I. A., Bityukov O. V. // Book of abstracts of International conference «*Molecular Complexity in Modern Chemistry*», Moscow – **2014**. – P. 286.
12. Mulina O. M. Synthesis of spirocyclopropyl malonyl peroxide from cyclopropyl malonic ester / Mulina O. M., **Vil' V. A.**, Terentiev A. O., // Book of abstracts of *International conference «Molecular Complexity in Modern Chemistry»*, Moscow – **2014**. – P. 215.

13. Виль В.А. Диацил пероксиды: атом-экономичные реагенты для окислительного С-О сочетания // *Материалы Школы-конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2015»*, Красновидово, МГУ – **2015**. – с. 33.
14. Виль В. А. С-Н функционализация с использованием диацил пероксидов // *Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2015»*, Москва – **2015**.
15. Terent'ev A. O. New Cross-dehydrogenative Coupling Reactions with Selective C-O Bond Formation / Terent'ev A. O., Krylov I. B., **Vil' V. A.**, Zdvizhkov A. T., Sharipov M. Yu. // *Book of abstracts of XII European Congress on Catalysis «Catalysis: Balancing the use of fossil and renewable resources»*, Казань – **2015**. – IV-OP21.
16. Виль В. А. Соли лантанидов - катализаторы селективных окислительных превращений / **Виль В. А.**, Битюков О. В., Горлов Е. С., Терентьев А. О // *Материалы IV Всероссийской конференции по органической химии*, Москва – **2015**. – с. 38.
17. Vil' V. A. Cyclic diacyl peroxides: Rebirth of oxidation chemistry / **Vil' V. A.**, Terent'ev A. O // *Book of abstracts of International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015»*, Москва – **2015**. – P. Y-41.
18. Виль В. А. С-Н функционализация с использованием диацил пероксидов / **Виль В. А.**, Терентьев А. О. // *Материалы Школы-конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2016»*, Красновидово, МГУ – **2016**. – с. 66.
19. Виль В. А. Селективная окислительная модификация дикарбонильных соединений системой диацил пероксид – соль лантанида // *Материалы I Всероссийской молодёжной школы-конференции “Успехи синтеза и комплексообразования”*, Москва – **2016**. – с. 31.
20. Vil' V. A. Lanthanide-catalyzed oxidative C-O coupling of dicarbonyl compounds with malonyl peroxides / **Vil' V. A.**, Gorlov E. S., Rusina O. N., Trubicin G. V., Terent'ev A. O. // *Book of abstracts of Dombay Organic Conference Cluster 2016*, Домбай – **2016**. – с. 136.
21. Терентьев А. О. Окислительное кросс-сочетание с образованием С-О связи / Терентьев А. О., Крылов И. Б., **Виль В. А.**, Павельев С. А., Битюков О. В. // *Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии «OrgХим-2016»*, Репино, Санкт-Петербург – **2016**. – с. 29.
22. Терентьев А.О. Новые реакции окислительного кросс-сочетания с образованием С-О связи / Терентьев А. О., Крылов И. Б., **Виль В. А.**, Павельев С. А. // *Материалы XX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии*, Екатеринбург – **2016**. – TU-01a-OR01.
23. Крылов И. Б. Атом-экономичные методы создания С-О связи. Селективный окислительный синтез многофункциональных молекул / Крылов И. Б., **Виль В. А.** // *Материалы Научной конференции грантодержателей РНФ «Фундаментальные химические исследования XXI-го века»*, Москва – **2016**. – с. 443.
24. Виль В. А. Малонил пероксиды: инструмент для селективной С-О функционализации гетероциклических соединений / **Виль В. А.**, Горлов Е. С., Зуева Е. Р., Терентьев А. О. // *Материалы научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней»*, Красновидово, МГУ – **2017**. – с. 282.
25. Terent'ev A. O. Oxidative cross-dehydrogenative coupling with selective C-O bond formation / Terent'ev A. O., Krylov I. B., **Vil' V. A.** // *Chem. Sci. J.* – **2017**. – V. 8 – I. 2 – P. 55.
26. Terent'ev A. O. High atom-efficient oxidative cross-dehydrogenative coupling with C-O bond formation / Terent'ev A. O., Krylov I. B., **Vil' V. A.** // *Book of abstracts of «The International Symposium on Green Chemistry 2017»*, Ла-Рошель, Франция – **2017**. – PC130.