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

на правах рукописи

ЯРЁМЕНКО ИВАН АНДРЕЕВИЧ

ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПЕРОКСИДЫ: РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ СЕЛЕКТИВНОГО ПЕРОКСИДИРОВАНИЯ ДИ- И ТРИКЕТОНОВ

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора химических наук

Научный консультант:
академик РАН
доктор химических наук
Терентьев Александр Олегович

Москва – 2025

Выражаю глубокую благодарность научному консультанту академику РАН, профессору РАН, д.х.н. Терентьеву Александру Олеговичу за переданный бесценный опыт, внимание к исследованиям, неоценимую помощь и поддержку на всех этапах выполнения работы, за создание благоприятной среды и условий для самостоятельного научного творчества.

Благодарю советника РАН, член-корр. РАН, д.х.н. Никишина Геннадия Ивановича за ценные содержательные обсуждения, конструктивные замечания и рекомендации; профессора Алабугина Игоря Владимировича за ценные советы, научные дискуссии и рекомендации. Выражаю благодарность к.х.н. Радулову Петру Сергеевичу, к.х.н. Беляковой Юлии Юрьевне, к.х.н. Фоменкову Дмитрию Игоревичу за практическую помощь при проведении химических экспериментов.

Выражаю благодарность коллегам, внесшим вклад в данную работу:

к.х.н. Новикову Р.А. за проведение ЯМР-исследований; к.х.н. Миняеву М.Е. (Отдел структурных исследований ИОХ РАН), д.х.н. Корлюкову А.А. (ИНЭОС РАН) за проведение рентгеноструктурного анализа; сотрудникам кафедры химии и технологии органического синтеза (РХТУ им. Д.И. Менделеева) и к.б.н. Кузнецовой М.А. (ВНИИ Фитопатологии) за проведение испытаний на фунгицидную активность; проф. Keiser J. (Swiss Tropical and Public Health Institute, Швейцария, Базель) за проведение испытаний на антипаразитарную активность; проф. Fleury F. (Université de Nantes, Франция, Нант), проф. Левицкому Д.О. (Université de Nantes, Франция, Нант) за проведение испытаний на противораковую активность; проф. Coghi P. (Macau University of Science and Technology, Китай, Макао) за проведение испытаний на противораковую и противомалярийную активность; д.х.н. Субботиной И.Р. за ценные советы при анализе катализаторов; к.ф.-м.н. Медведеву М.Г. и Кривощапову Н.В. за проведение квантово-химических расчетов; к.х.н. Сыроешкину М.А., к.фарм.н. Кокорекину В.А. за проведение циклической вольтамперометрии, сотрудникам Отдела структурных исследований ИОХ РАН (к.х.н. Бурыкиной Ю.В., д.х.н. Кашину А.С., к.х.н. Колотыркиной Н.Г., к.х.н. Чижову А.О., Измалковой Е.С.) за съемку и анализ масс-спектров высокого разрешения, ИК-спектров, за исследования с применением электронной микроскопии. Выражаю признательность всем сотрудникам Лаборатории исследования гомолитических реакций ИОХ РАН за всестороннюю помощь и поддержку в исследовании.

Выражаю благодарность руководству Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН за поддержку на разных этапах научной карьеры.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 6

ГЛАВА 1. Кислоты Льюиса и гетерополикислоты в синтезе органических пероксидов (литературный обзор) 19

1. Введение 19

2. Металлсодержащие кислоты Льюиса в синтезе органических пероксидов 21

2.1. $SnCl_4$, $SnCl_2$, Me_2SnCl_2 и $TiCl_4$ как катализаторы в синтезе органических пероксидов 21

2.2. Синтез пероксидов кетонов и альдегидов с использованием $MeReO_3$ в качестве катализатора 28

2.3. $Sc(OTf)_3$, $Yb(OTf)_3$, $InCl_3$ и $In(OTf)_3$ как катализаторы в синтезе органических пероксидов 29

2.4. Синтез пероксидов с использованием солей ртути 33

2.5. Другие металлсодержащие кислоты Льюиса 35

3. Синтез органических пероксидов с применением кислот Льюиса не содержащих атомов металлов 39

3.1. $BF_3 \cdot Et_2O$ как катализатор в синтезе пероксидов 39

3.2. Применение иода в качестве катализатора в синтезе пероксидов 47

3.3. TMSOTf и TBDMSOTf как катализаторы в синтезе пероксидов 52

4. Синтез органических пероксидов с использованием гетерополикислот 55

5. Заключение 58

ГЛАВА 2. Решение проблемы селективного синтеза циклических пероксидов на основе β-, δ-дикетонов, β,γ'-, β,δ'-трикетонов и пероксида водорода (обсуждение результатов) 59

2.1. Разработка подходов к селективному синтезу мостиковых 1,2,4-триоксоланов (озонидов) на основе линейных δ-дикетонов и H_2O_2 59

2.2. Синтез озонидов из δ-дикетонов и пероксида водорода с использованием $SnCl_4$ как катализатора 69

2.3 Перегруппировка озонидов с сохранением фрагмента O–O 72

2.4. Разработка методов селективного пероксидирования β,δ'-трикетонов в гетерогенных условиях 76

2.5. Синтез пероксидов из β- и δ-дикетонов в гетерогенных условиях 78

2.6. Синтез мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов из β-дикетонов с использованием ионнобменной смолы в качестве катализатора 91

2.7. Разработка метода получения трициклических каркасных пероксидов из β,γ'-трикетонов и H_2O_2 94

ГЛАВА 3. Решение проблемы селективного синтеза циклических аминопероксидов (обсуждение результатов)..... 108

3.1. Синтез аминопероксидов на основе конденсации δ-дикетонов с H_2O_2 и с источником *NH*-группы 108

3.2. Синтез аминопероксидов из β,δ'-трикетонов, пероксида водорода и источника *NH*-группы..... 124

3.3. Синтез *N*-замещенных мостиковых аминопероксидов из δ-дикетонов, пероксида водорода и *N*-компоненты 136

3.4. Синтез *N*-замещенных трициклических аминопероксидов из β,δ'-трикетонов, пероксида водорода и *N*-компоненты..... 143

ГЛАВА 4. Поиск селективных превращений пероксидов под действием металлов переменной валентности..... 148

4.1 Трансформация трициклических монопероксидов под действием Fe(II) 150

4.2. Трансформация мостиковых озонидов под действием Fe(II) 153

4.3 Перегруппировки аминопероксидов с образованием замещенных тетрагидрофуранов..... 160

ГЛАВА 5. Поиск биологически активных пероксидов для медицинской химии и сельского хозяйства..... 171

5.1 Разработка веществ с противораковой активностью на основе органических циклических пероксидов 172

5.1.1 Циклические пероксиды с цитотоксическим действием по отношению к раковым клеткам простаты линий PC-3 и DU-145..... 172

5.1.2 Циклические пероксиды с цитотоксической активностью в отношении раковых клеток печени HepG2 и легкого A549 176

5.2 Разработка веществ с антипаразитарной активностью на основе органических циклических пероксидов 184

5.2.1 Разработка веществ с противомаляйной активностью 184

5.2.2 Разработка веществ с антишистосомной активностью по отношению к *S. mansoni*189

5.3 Разработка биологически активных пероксидов для применения в сельском хозяйстве 192

ГЛАВА 6. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ..... 201

Экспериментальная часть к главе 2.1. Селективный синтез мостиковых 1,2,4-триоксоланов (озонидов) из δ-дикетонов и пероксида водорода без использования озона..... 203

Экспериментальная часть к главе 2.2. $SnCl_4$-катализируемый синтез озонидов из δ-дикетонов и пероксида водорода 253

Экспериментальная часть к главе 2.3. Перегруппировка озонидов с сохранением фрагмента O–O 257

Экспериментальная часть к главе 2.4. Пероксидирование β,δ-трикетонов в гетерогенных условиях с использованием фосфорномолибденовой кислоты 259

Экспериментальная часть к главе 2.5. Разработка катализатора для синтеза циклических пероксидов из β- и δ-дикетонов и H_2O_2 в гетерогенных условиях 268

Экспериментальная часть к главе 2.6. Разработка подхода к синтезу циклических пероксидов из β-дикетонов с использованием ионнобменной смолы в качестве катализатора 288

Экспериментальная часть к главе 2.7. Разработка подхода к синтезу каркасных трициклических пероксидов из β,γ'-трикетонов и H_2O_2 290

Экспериментальная часть к главе 3.1. Синтез мостиковых *N*-незамещенных аминопероксидов из δ-дикетонов, пероксида водорода и источника *NH*-группы 312

Экспериментальная часть к главе 3.2. Синтез трициклических аминопероксидов из β,δ'-трикетонов, пероксида водорода и источника *NH*-группы 344

Экспериментальная часть к главе 3.3. Синтез *N*-замещенных мостиковых аминопероксидов из δ-дикетонов, пероксида водорода и *N*-компонента 368

Экспериментальная часть к главе 3.4. Синтез *N*-замещенных трициклических аминопероксидов из β,δ'-трикетонов, пероксида водорода и *N*-компонента 391

Экспериментальная часть к главе 4.1. Трансформация трициклических монопероксидов под действием Fe(II) 410

Экспериментальная часть к главе 4.2. Трансформация мостиковых озонидов под действием Fe(II) 415

Экспериментальная часть к главе 4.3. Перегруппировки аминопероксидов с образованием замещенных тетрагидрофуранов 428

Экспериментальная часть к главе 5.1.2. Циклические пероксиды с цитотоксическим действием по отношению к раковым клеткам печени HepG2 и легкого A549 448

Экспериментальная часть к главе 5.2.1. Разработка веществ с противомаляйной активностью 449

Экспериментальная часть к главе 5.3. Разработка биологически активных пероксидов для сельского хозяйства 463

ВЫВОДЫ 467

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 478

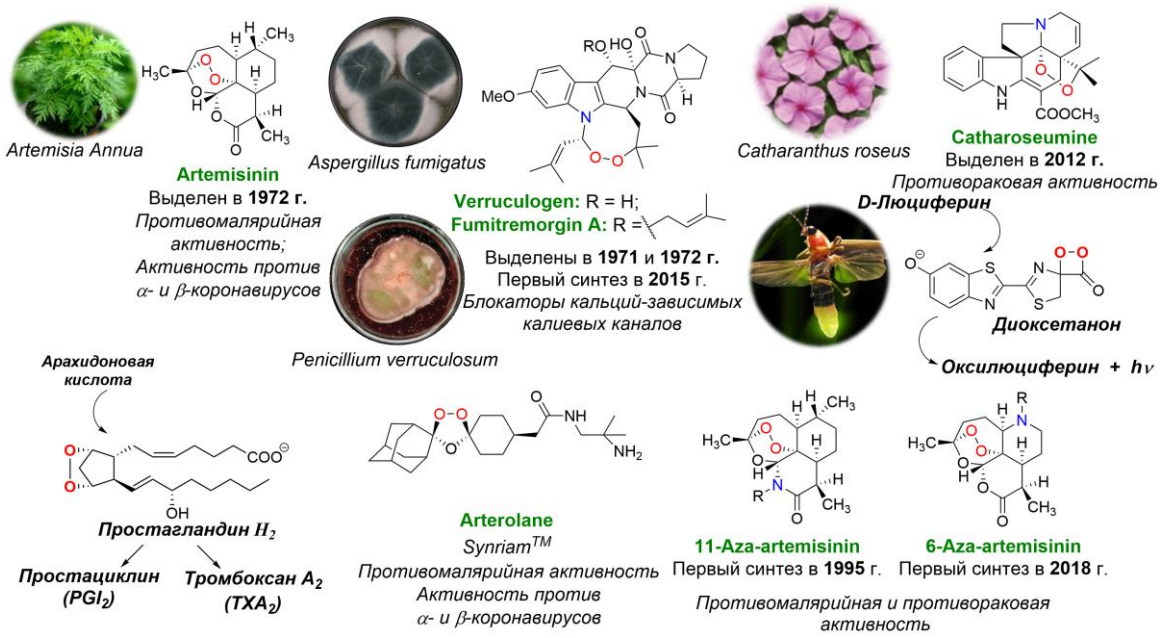
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 479

ВВЕДЕНИЕ

Химия органических пероксидов имеет более чем вековую историю. Органические пероксиды представляют собой важный класс соединений, которые используются как эффективные окислители и источники свободных радикалов. Благодаря этим свойствам они находят широкое применение в процессах радикальной полимеризации, а также являются важными реагентами для процессов лабораторного и промышленного синтеза. Органические пероксиды различного строения широко применяются в полимерной промышленности в качестве инициаторов и сшивающих агентов для полимеризации этилена, стирола, бутадиена, хлорвинила и акрилатов. Вместе с тем, на протяжении многих десятилетий органические пероксиды рассматривались как потенциально неустойчивые и склонные к взрыву соединения.

Значительный вклад в развитие химии пероксидов внесло открытие стабильных природных циклических пероксидов, обладающих биологической активностью. Ярким примером является природный пероксид артемизинин, а также его производные — артесунат, артеметр и дигидроартемизинин, на основе которых созданы эффективные противомалярийные препараты (Рисунок 1).

Рисунок 1. Биологически активные природные и синтетические пероксиды.



Открытие артемизинина, за которое китайский ученый Ту Юю была удостоена Нобелевской премии в 2015 году, стало ключевым событием в развитии химии

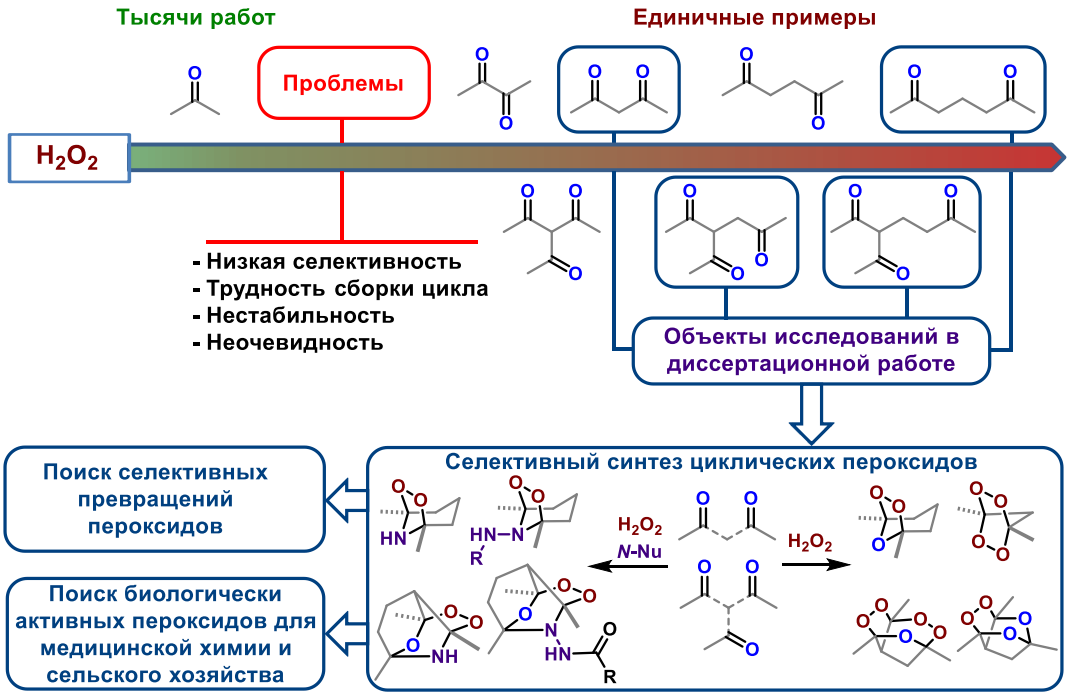
пероксидов. Выдающаяся стабильность и противомалярийная активность артемизинина, а также высокая стоимость его получения стимулировали поиск новых активных аналогов - как полусинтетических, так и полностью синтетических циклических пероксидов. Наибольший потенциал для разработки биологически активных веществ представляют 1,2,4-триоксоланы (озониды), 1,2-диоксоланы, 1,2-диоксаны и 1,2,4,5-тетраоксаны. Данные классы соединений демонстрируют широкий спектр биологической активности, что сделало их объектами интенсивных исследований. На основе синтетического озонида артеролана разработан и внедрен в медицинскую практику современный противомалярийный препарат synriam. Однако потенциал циклических пероксидов этим не ограничивается: они демонстрируют цитотоксическое действие на раковые клетки, обладают антигельминтной активностью и активны в отношении возбудителя туберкулеза. Кроме того, последние исследования демонстрируют противовирусный потенциал синтетических пероксидов в борьбе с коронавирусами, такими как OC43, NL63 и SARS-CoV-2.

В природе пероксидные соединения играют важную роль в биохимических процессах. Так, у светлячков пероксид люциферин при окислении превращается в диоксетанон, распад которого приводит к образованию оксилюциферина в возбужденном состоянии и излучению кванта света – этот механизм лежит в основе биолюминесценции. В организме человека арахидоновая кислота под действием циклооксигеназы окисляется с образованием простагландина G2, который в своем составе содержит пероксидный цикл (мостиковый 1,2-диоксан) и гидропероксидную группу. Под действием пероксидазы простагландин G_2 превращается в простагландин H_2. Происходит замена OOH-группы на OH-группу, но мостиковый 1,2-диоксановый фрагмент сохраняется. Простагландин H_2 является предшественником для множества простаноидов и тромбоксанов. За открытие простагландинов и родственных соединений в 1982 году была присуждена Нобелевская премия (Самуэльсон, Бергстрём, Вейн). Выраженный фармакологический потенциал циклических пероксидов послужил мощным стимулом для активного поиска и разработки методов синтеза соединений, содержащих не только пероксидную связь O–O, но и более сложные гетероатомные фрагменты типа N–C–O–O. Особый интерес представляет структурная модификация артемизинина, связанная с внедрением атома азота в его

структуру. Такой подход позволил синтезировать 6-аза- и 11-аза-производные артемизинина, которые обладают улучшенными противомалярийными свойствами в сравнении с артемизинином. Циклические аминопероксиды сложного строения также встречаются в природе. Из грибов *Aspergillus fumigatus* и *Penicillium verruculosum* были выделены фумитреморгин А и веррукулоген, соответственно. Из растения *Catharanthus roseus* был выделен алкалоид катарозеумин, обладающий противораковой активностью. Таким образом, пероксиды представляют собой перспективный, но всё ещё практически неизученный класс соединений для создания веществ с ценными биологическими свойствами, поэтому разработка селективных методов их синтеза остаётся **актуальной проблемой** современной органической химии.

Главная фундаментальная идея диссертационной работы заключается в решении проблемы селективного синтеза стабильных циклических пероксидов на основе ди- и трикетонов – соединений, содержащих несколько электрофильных центров (Рисунок 2). Успешное решение этой проблемы позволит получать сложные молекулы за минимальное количество стадий из доступных реагентов. Это открывает новые возможности как для расширения арсенала методов органического синтеза, так и для целенаправленного поиска биологически активных соединений для медицины и сельского хозяйства.

Рисунок 2. Основная идея диссертационной работы.



Наиболее удобными и технологичными исходными соединениями для синтеза пероксидов являются карбонильные соединения и пероксид водорода. Внимание исследователей долгое время было сосредоточено преимущественно на реакциях с участием монокетонов. Несмотря на более чем вековую историю химии пероксидов, пероксидирование ди- и трикетонов изучено лишь фрагментарно. Причина этого заключается в особенностях исходных соединений: наличие в их структуре нескольких карбонильных (электрофильных) центров приводит к возрастанию вероятности побочных процессов, включая конденсацию, полимеризацию и образование сложных смесей линейных и циклических продуктов различной природы – как пероксидной, так и непероксидной; в этой связи получение индивидуальных пероксидов с высокой селективностью представляет большую проблему. Другой важной проблемой является конструирование стабильных циклических пероксидов, содержащих атом азота в составе пероксидного цикла. Для получения аминопероксидов, содержащих как окислительный (пероксидная группа), так и склонный к окислению азотсодержащий фрагмент, необходимо участие двух различных по природе конкурирующих нуклеофилов - пероксида водорода и азотсодержащего реагента (*N*-компонента), что усложняет управление протекающими процессами. В то же время включение атома азота в пероксидный цикл способно повлиять как на реакционную способность пероксидов, так и на спектр их биологической активности, а также расширить возможности взаимодействия таких соединений с биологическими мишенями. Это делает подобные производные перспективными для дальнейшего поиска на их основе соединений с фармакологической активностью и агрохимических агентов, однако известные в литературе примеры по синтезу аминопероксидов немногочисленны и, в основном, базируются на использовании монокетонов и высоко реакционноспособных дикетонов или на внедрении атома азота в пероксидный цикл. Таким образом, создание эффективных и селективных методов пероксидирования ди- и трикарбонильных соединений с выходом на разнообразные пероксиды и аминопероксиды остаётся актуальной, во многом нерешённой проблемой современной органической химии и малоизученной областью.

Цель работы. Главной целью работы является решение проблемы селективного синтеза стабильных циклических пероксидов из ди- и трикетонов, включающей в себя

открытие новых типов пероксидов и аминопероксидов; разработку методов получения циклических пероксидов в условиях гетерогенного катализа; осуществление селективных трансформаций пероксидов под действием солей металлов переменной валентности; поиск биологически активных соединений с антипаразитарной и противораковой активностью; создание нового научно-прикладного направления в агрохимии – применение органических пероксидов в качестве средств защиты растений.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1) Разработка селективных методов синтеза циклических пероксидов, основанных на конденсации дикетонов и трикетонов с пероксидом водорода. Поиск эффективных каталитических систем и оптимальных параметров проведения реакций, обеспечивающих технологичность процесса, высокую селективность и выход пероксидов.

2) Создание эффективных методов синтеза циклических аминопероксидов на основе трехкомпонентной конденсации дикетонов, трикетонов с H_2O_2 и азотсодержащими компонентами. Важно отметить, что при реализации синтеза пероксидов создаваемые селективные методологии должны основываться на доступности и технологичности исходных реагентов, что является существенным фактором с точки зрения производства.

3) Поиск селективных превращений пероксидов под действием металлов переменной валентности. Эта задача имеет сложный и комплексный характер. Как правило, взаимодействие пероксидов с солями металлов переменной валентности протекает экзотермично и неселективно. В связи с этим поиск селективных трансформаций представляет собой серьезную проблему. Разработка таких селективных превращений позволит открыть новые возможности в органическом синтезе для получения функционализированных соединений. Кроме того, изучение взаимодействия пероксидов с солями металлов переменной валентности важно для изучения механизма действия пероксидов против малярийного плазмодия, а также механизма гибели клеток в результате ферроптоза.

4) Поиск соединений на основе органических пероксидов, обладающих выраженной антипаразитарной и противораковой активностью, представляющих интерес для медицинской химии, а также соединений с фунгицидными свойствами, перспективных для применения в сельском хозяйстве.

Научная новизна. В диссертационной работе решена актуальная научно-прикладная задача селективного синтеза стабильных циклических пероксидов из карбонильных соединений – β-, δ-дикетонов и β,γ'-, β,δ'-трикетонов. Установлено, что возможно проводить селективное пероксидирование дикетонов и трикетонов, содержащих в своем составе несколько конкурирующих электрофильных центров, вопреки образованию ожидаемых сложных смесей продуктов.

Предложена методология селективного конструирования озонидов из ациклических δ-дикетонов и пероксида водорода без использования озона. Озониды представляют собой наиболее перспективный класс пероксидов для создания на их основе лекарственных средств. Определены ключевые стерические и стереоэлектронные факторы, определяющие эффективность сборки и стабилизацию озонидного цикла.

Показана принципиальная возможность сборки сложных каркасных пероксидов в условиях гетерогенного катализа. Впервые в химии пероксидов осуществлен селективный синтез озонидов из δ-дикетонов и мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов из β-дикетонов в гетерогенных условиях. Ранее подобные превращения реализовались исключительно в гомогенных условиях. Синтез пероксидов в гетерогенных условиях является научно и технологически сложной задачей из-за склонности таких соединений к распаду на поверхности катализатора. Полученные результаты открывают новые возможности для дальнейшего развития методов синтеза органических пероксидов в гетерогенных условиях.

Открыта первая перегруппировка озонидов с сохранением фрагмента O-O. Как правило, раскрытие пероксидного цикла сопровождается перегруппировками с образованием сложных смесей продуктов без сохранения O-O фрагмента.

Разработан метод селективного пероксидирования β,γ'-трикетонов в присутствии кислот. Открыты новые классы трициклических моно- и дипероксидов. Установлено, что контринтуитивное применение большого избытка кислоты способствует кислотно-катализируемой сборке пероксидных циклов, а не реакции полимеризации и распаду пероксидов.

Установлены закономерности формирования трициклических пероксидов на основе β,γ′-трикетонов и пероксида водорода: для α,α-дизамещённых β,γ′-трикетонов каскадное

превращение может быть остановлено на стадии образования монопероксида. В случае α-монозамещенных β,γ'-трикетонов каскадное превращение невозможно остановить на стадии образования монопероксида и происходит сборка дипероксида. В то же время внедрения третьего пероксидного мостика в трициклическую систему не происходит вследствие совокупного влияния аномерного и обратного α-эффектов. Селективность пероксидирования определяется размером заместителя R в β,γ'-трикетоне: дипероксид образуется в случае незатрудненного R, тогда как для более объемного R селективность смещается в сторону монопероксида.

Разработаны подходы к селективной сборке *N*-незамещенных и *N*-замещенных аминопероксидов, основанные на трёхкомпонентной конденсации линейных δ-дикетонов и β,δ′-трикетонов с пероксидом водорода и азотсодержащими субстратами (NH-компонентами). Предложенные методы позволяют целенаправленно формировать стабильные каркасные аминопероксидные структуры.

Установлены факторы, влияющие на устойчивость аминопероксидов, а также выявлена природа инертности NH-фрагмента, проявляющаяся в отсутствии ожидаемой реакционной способности в процессах алкилирования и ацилирования.

Показано, что под действием солей металлов переменной валентности возможно проводить селективные превращения каркасных циклических пероксидов с образованием функционализированных соединений вместо ожидаемых сложных смесей. Обнаружено, что трициклические монопероксиды под действием $Fe(SO)_4$ образуют α-гидрокси δ-кетоэфиры. Озониды под действием галогенидов железа (II) превращаются в α-галогензамещенные δ-кетоэфиры.

Открыты нестандартные перегруппировки аминопероксидов с сохранением брутто-формулы. Аминопероксиды под действием $FeCl_2$ селективно перегруппировываются в замещенные тетрагидрофураны, содержащие амидную, ацетильную или сложноэфирную функциональную группу в зависимости от строения исходного аминопероксида. Реализован первый пример построения тетрагидрофуранового цикла из 1,5-дикетона через стадию образования аминопероксида.

Открыто новое направление в агрохимии – применение органических пероксидов в качестве активных компонентов средств защиты растений в борьбе с фитопатогенными грибами.

Практическая значимость работы.

Разработаны эффективные и технологически удобные методы синтеза стабильных мостиковых озонидов из линейных δ-дикетонов и H_2O_2, исключающие использование озона. Такие подходы дают возможность получать озониды, содержащие функциональные группы, чувствительные к действию озона.

Заложены основы для выработки общих принципов и рекомендаций для сборки жестких полициклических пероксидных каркасов из трикетонов и пероксида водорода. Установлены ключевые факторы, влияющие на формирование и стабильность пероксидных циклов. Полученные закономерности позволяют прогнозировать возможность образования и устойчивость новых типов пероксидов в ранее неизученных реакциях.

Разработаны подходы для селективного гетерогенного синтеза озонидов и мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов, обеспечивающие высокий выход и обладающие потенциалом для масштабирования.

Разработан атом-экономичный селективный метод пероксидирования β,γ′-трикетонов, позволяющий с высоким выходом получать новые классы структурно сложных трициклических моно- и дипероксидов.

Разработаны эффективные и технологичные методы селективного аминопероксидирования линейных δ-дикетонов, β,δ′-трикетонов с образованием аминопероксидов. Впервые показано, что в качестве источника NH-группы можно использовать не только аммиак, но и соли аммония, такие как ацетат, формиат, карбонат аммония.

Реализована селективная конденсация линейных δ-дикетонов, β,δ′-трикетонов с H_2O_2 и гидразидами с образованием *N*-замещенных аминопероксидов. Это открывает новые пути к дизайну биологически активных соединений на основе пероксидов.

Открыта реакция селективного превращения мостиковых озонидов в α-галогензамещенные δ-кетоэфиры, протекающая под действием солей железа (II). Альтернативные методы синтеза таких соединений не были известны.

Открыта перегруппировка аминопероксидов под действием солей железа (II) в функционализированные тетрагидрофураны, альтернативные методы синтеза которых не были известны.

Предложены эффективные подходы к модификации функциональных групп в циклических пероксидах с сохранением пероксидного цикла, что расширяет номенклатуру циклических пероксидов для поиска биологически активных веществ на их основе.

Исследована противомалярийная и антишистосомная активность синтезированных пероксидов. Выявлены соединения-лидеры с высокой противомалярийной активностью в отношении хлорохин-устойчивого *Plasmodium falciparum* (K1) и хлорохин-чувствительного *Plasmodium falciparum* (3D7) штаммов малярийного плазмодия.

Проведено исследование цитотоксической активности синтезированных соединений в отношении клеточных линий рака печени (HepG2), простаты (PC3 и DU145) и лёгкого (A549). Получены соединения, обладающие выраженной активностью и избирательным действием, что позволяет рассматривать их как перспективные кандидаты для дальнейших исследований.

Сформировано новое научно-практическое направление – использование органических пероксидов в агрохимии. Впервые показано, что циклические пероксиды способны проявлять фунгицидную активность, что открывает перспективы их применения в качестве средств защиты растений. Выявлены соединения-лидеры, проявляющие высокую фунгицидную активность в отношении различных фитопатогенных грибов, наносящих большой ущерб сельскому хозяйству, а также высокоактивные пероксиды против аскосфероза – грибкового заболевания, вызывающего гибель пчелосемей.

Основные положения и результаты, выносимые на защиту.

– Методы селективного кислотно-катализируемого синтеза мостиковых 1,2,4-триоксоланов (озонидов) из линейных δ-дикетонов и H_2O_2, трициклических моно- и

диперокcидов из β,γ′-трикетонов и H_2O_2. Закономерности формирования каркасных пероксидных циклов и факторы, определяющие их устойчивость.

– Методы селективного пероксидирования линейных δ-дикетонов, β,γ′-трикетонов и β,δ′-трикетонов в условиях гетерогенного катализа с образованием озонидов, тетраоксанов, трициклических моно- и диперокcидов. Эффективное получение стабильных циклических пероксидов на поверхности твёрдых катализаторов без разрушения пероксидных связей.
– Методы селективного аминопероксидирования линейных δ-дикетонов, β,δ′-трикетонов с образованием циклических аминопероксидов с использованием различных источников NH-группы.
– Методы селективной конденсации линейных δ-дикетонов, β,δ′-трикетонов с H_2O_2 и гидразидами с образованием *N*-замещенных аминопероксидов.
– Контролируемые направленные трансформации циклических пероксидных систем под действием солей металлов переменной валентности. Реакции озонидов, трициклических монопероксидов и аминопероксидов, приводящие к селективному образованию функционализированных продуктов - α-галогензамещённых δ-кетоэфиров, α-гидрокси-δ-дикетонов и замещенных тетрагидрофуранов.

Апробация результатов. Основные результаты работы были представлены на международных и российских конференциях и симпозиумах: Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017), V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018), Markovnikov Congress on Organic Chemistry (Москва-Казань, 2019), Шестой междисциплинарный научный форум с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии» (Москва, 2020), Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2021), XII Международная конференция молодых ученых «Менделеев 2021» (Санкт-Петербург, 2021), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021), Первая всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии «MedChemSchool 2021» (Новосибирск, 2021), VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium (NCOCS-2022) (Ставрополь, 2022),

Всероссийская молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2022), I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 2023), Восьмая Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии (Санкт-Петербург, 2023), VI Всероссийская конференция по органической химии (Москва, 2024), Третья Всероссийская школа-конференция по медицинской химии для молодых ученых с международным участием (Уфа, 2025), New Emerging Trends in Chemistry (Ереван, 2025), II Сибирский химический симпозиум (Томск, 2025).

Публикации по теме диссертации. Результаты проведенных исследований опубликованы в 31 статье (в том числе в 6 обзорах) в ведущих международных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 6 патентах и 21 тезисах докладов на всероссийских и международных научных конференциях.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в выборе темы, определении направлений исследований, постановке задач и определении методов их решения. Все выводы работы основаны на результатах, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Автор руководил научно-исследовательскими и выпускными квалификационными работами студентов РХТУ им. Д.И. Менделеева, МГУ им. М.В. Ломоносова, осуществлял со-руководство научно-исследовательскими работами аспирантов ИОХ РАН. Под руководством и со-руководством автора по теме данной работы подготовлены и защищены 16 дипломных работ, а также 3 диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук: П.С. Радулов «Синтез циклических пероксидов из β-дикетонов, δ-дикетонов, β,γ'-трикетонов и H_2O_2», Москва, 2020 г.; Ю.Ю. Белякова «Синтез и превращения аминопероксидов», Москва, 2023 г.; Д.И. Фоменков «Синтез органических пероксидов с применением озона и пероксида водорода. Свободнорадикальные превращения гидропероксидов», Москва, 2024 г. Автором лично написана большая часть текстов статей и обзоров по теме диссертации.

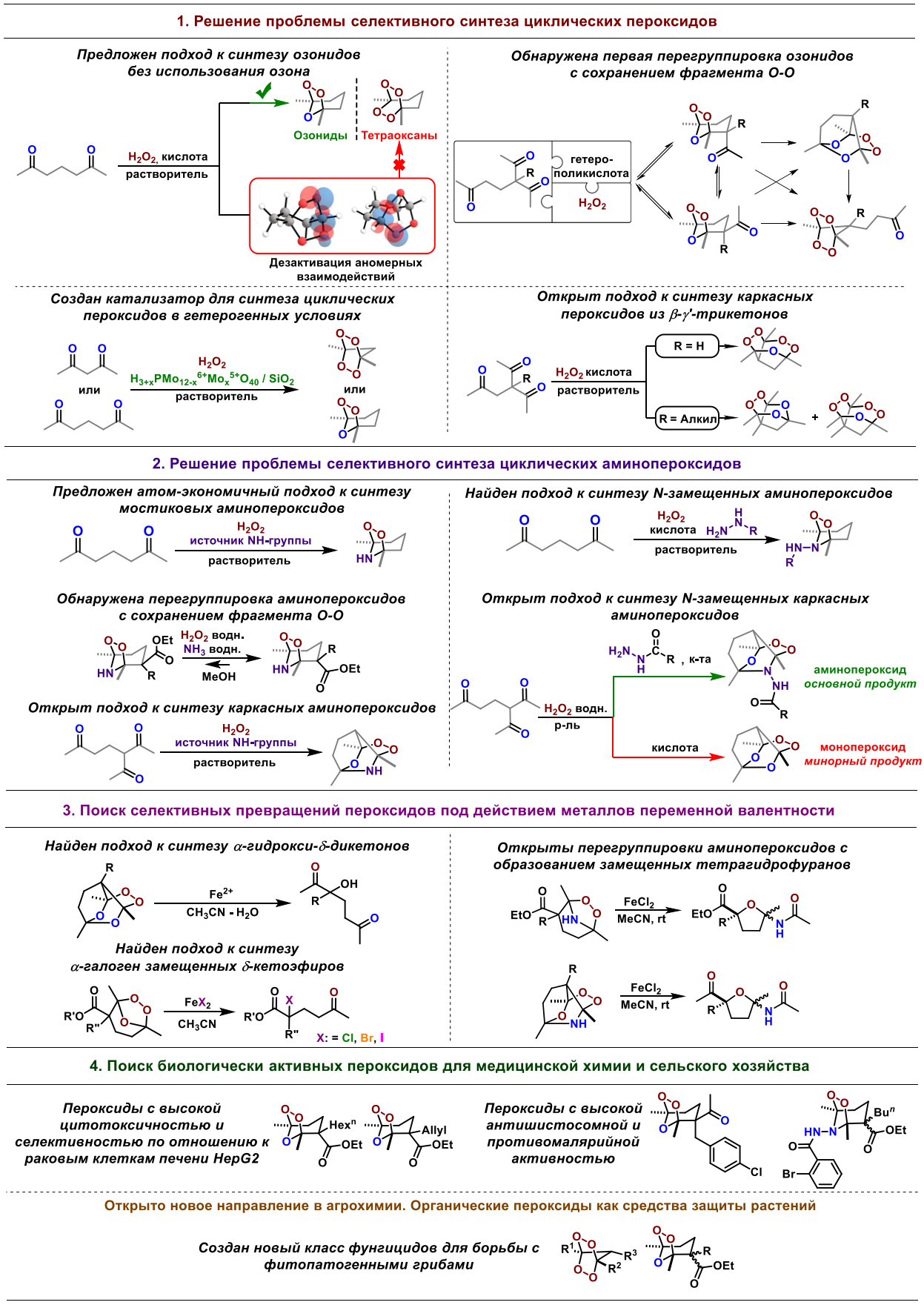
Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 512 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной

части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 371 наименование. Материал диссертации включает 169 схем, 37 таблиц и 41 рисунок.

Диссертационное исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 16-29-10678 и 18-53-15010) и Российского научного фонда (гранты 14-23-00150, 17-73-10364, 18-13-00027, 21-43-04417, 21-13-00205, 24-43-00111 и 24-13-00310), а также Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2024-531).

Содержание диссертационной работы представлено в четырех главах (Схема 1). В первой главе рассмотрены теоретические предпосылки и экспериментальные решения проблемы селективного синтеза стабильных циклических пероксидов на основе β-, δ-дикетонов, а также β,γ′- и β,δ′-трикетонов с использованием H_2O_2. Во второй главе изложены результаты, связанные с разработкой подходов к селективному аминопероксидированию линейных δ-дикетонов, β,δ′-трикетонов с образованием аминопероксидов, а также к селективной конденсации линейных δ-дикетонов, β,δ′-трикетонов с H_2O_2 и гидразидами с образованием *N*-замещенных аминопероксидов. В третьей главе представлены результаты изучения селективных превращений и перегруппировок трициклических монопероксидов, мостиковых озонидов и аминопероксидов в реакциях с солями металлов переменной валентности. Четвёртая глава обобщает результаты исследований биологической активности синтезированных соединений, включая их антипаразитарные, противомалярийные, противораковые и фунгицидные свойства, а также рассматривает возможности практического применения полученных веществ в медицинской химии и агрохимии.

Схема 1. Основное содержание работы.

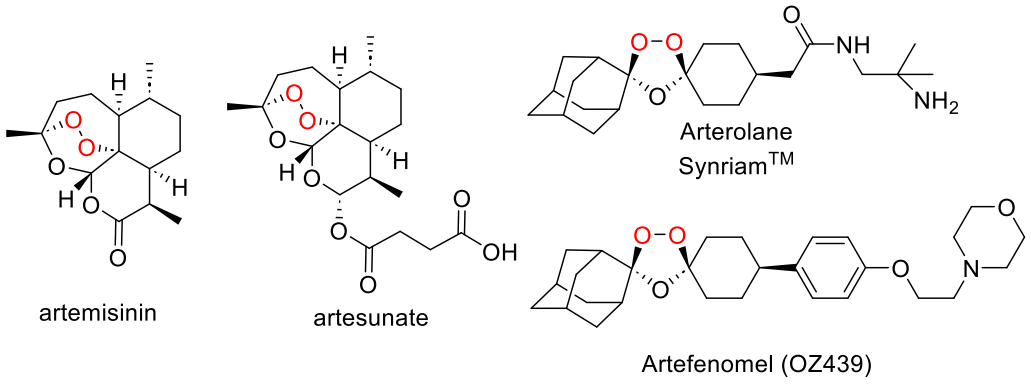


ГЛАВА 1. Кислоты Льюиса и гетерополикислоты в синтезе органических пероксидов (литературный обзор)

1. Введение

Органические пероксиды представляют собой соединения, содержащие характерную связь O-O, разрыв которой приводит к образованию высоко реакционноспособных *O*-центрированные радикалов. Благодаря этой особенности пероксиды, например, дибензоилпероксид, дикумилпероксид, триперокси́д метилэтилкетона, широко применяются в полимерной промышленности в качестве инициаторов полимеризации бутадиена, стирола, винилхлорида и др. [1, 2]. Органические пероксиды также используются при производстве синтетических каучуков [3, 4]. По оценкам аналитиков, объем мирового рынка органических пероксидов в 2020 году достигал порядка 2 миллиардов долларов США, что подчеркивает их промышенное значение [5]. На протяжении длительного времени считалось, что использование пероксидов в медицине невозможно вследствие их нестабильности и способности образовывать активные формы кислорода. Однако открытие в 1972 году стабильного природного пероксида артемизинина (Qinghaosu) (Рисунок 1.1), обладающего выраженным противомалярийным действием [6, 7], фактически заставило обратить внимание исследователей и пересмотреть отношение к пероксидам. За открытие артемизинина и создание на его основе нового подхода в лечении малярии китайский ученый Ту Юю (Tu Youyou) была удостоена Нобелевской премии (2015г) [8, 9].

Рисунок 1.1. Циклические пероксиды с противомалярийным действием.



В настоящее время препараты, в которых действующим веществом является артемизинин, его производные и синтетические пероксиды, являются самыми эффективными в лечении малярии (Рисунок 1.1) [10-12]. В связи с ростом устойчивости возбудителей малярии к применяемым в медицинской практие лекарствам

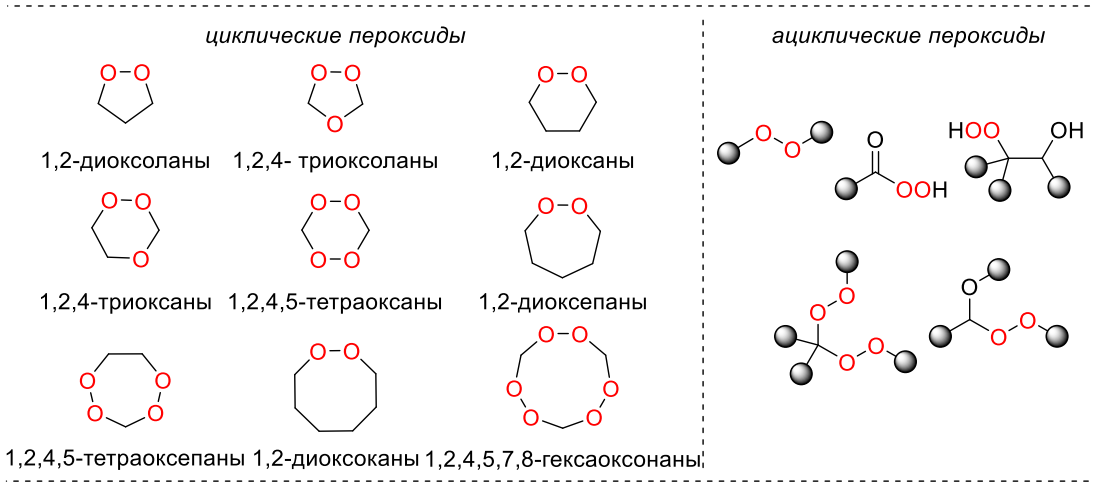
осуществляется интенсивный поиск новых структурных аналогов с улучшенными фармакологическими характеристиками. [13, 14]. Растущий спрос на артемизинин и низкое его содержание (до 1,5% в пересчет на сухую массу) в растительном сырье (полынь *Artemisia annua*) требуют как разработки эффективных методов синтеза артемизинина, так и создания новых синтетических пероксидов.

В последние годы внимание исследователей привлекают 1,2-диоксаны, 1,2-диоксоланы, 1,2,4-триоксаны, 1,2,4-триоксоланы (озониды) и 1,2,4,5-тетраоксаны. Эти классы веществ демонстрируют тпротивомалярийную [10, 11, 15], антипаразитарную [16-27], противораковую [28, 29], рострегуляторную [30-32], противотуберкулезную [33-35] и фунгицидную активность [36, 37]. Пероксид артеролан (озонид OZ277) стал первым синтетическим пероксидом, одобренным в 2012г., для лечения малярии в медицинской практике (рис. 1) [38-42]. Озонид артефеномел (OZ 439) рассматривается как препарат последнего поколения для лечения малярии [43]. В последние годы сообщения о противовирусной активности пероксидов [44, 45], в том числе и против SARS-CoV-2 [46] привлекают интерес исследователей.

Сущестует несколько основных стратегий синтеза пероксидов: кислотно-катализируемое пероксидирование карбонильных соединений, как правило используются сильные протонные кислоты [47-61]; еновая реакция алкенов с синглетным кислородом [62-64]; пероксисилилирование алкенов по реакции Исаямы–Мукаямы [65-72], внутримолекулярная циклизация непредельных гидропероксидов [73-75], озонолиз непредельных соединений [76-81]; [4+2]-циклоприсоединение синглетного кислорода к сопряжённым диенам [82, 83], кислотно-катализируемое раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов алкилгидропероксидами [84]. Среди упомянух стратегий наиболее перспективной, технологически удобной, экономически привлекательной является пероксидирование карбонильных соединений.

Применение кислот Льюиса и гетерополикислот как катализаторов для синтеза органических пероксидов обладает большим потенциалом, однако исследования в этой области имеют разрозненный характер. В литературном обзоре обощены достижения и тенденции по их применению в синтезе пероксидов различных классов. (Рисунок 1.2). Представленные в обзоре данные могут быть полезны специалистам в области органического синтеза и катализа, медицинской и фармацевтической химии, а также для специалистам в области полимерной химии.

Рисунок 1.2. Классы пероксидов, представленные в обзоре.



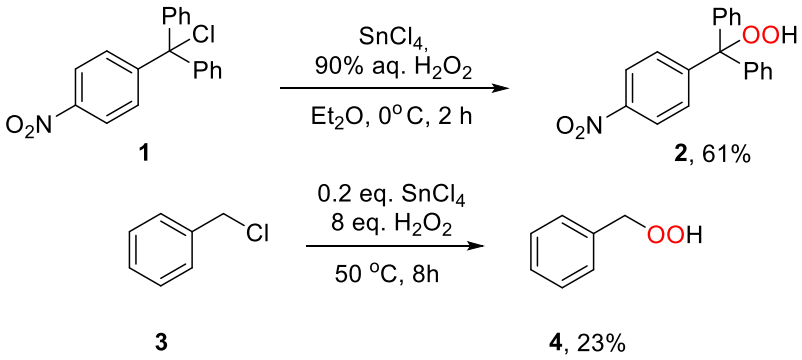
2. Металлсодержащие кислоты Льюиса в синтезе органических пероксидов

Если рассматривать кислотно-катализируемый синтез пероксидов из соответствующих субстратов, то в основном используют сильные протонные кислоты [54]. Применение металлсодержащих кислот Льюиса в синтезе пероксидов оказалось конринтуитивным и во многом нетипичным явлением. Как правило, пероксидные соединения под действием солей переходных металлов претерпевают распад или сложные трансформации [85]. Тем не менее, было установлено, что некоторые металлсодержащие кислоты Льюиса, напротив, способны катализировать образование пероксидных структур, чему посвящен данный раздел обзора.

2.1. $SnCl_4$, $SnCl_2$, Me_2SnCl_2 и $TiCl_4$ как катализаторы в синтезе органических пероксидов

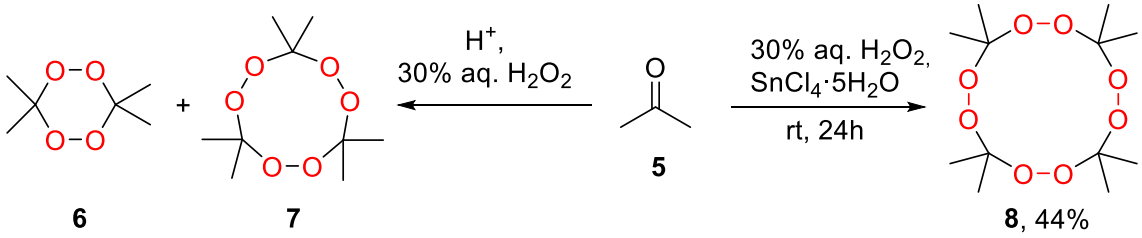
Одним из первых примеров использования металлсодержащих кислот Льюиса как катализаторов для синтеза органических пероксидов является работа Бартлетта и соавторов (Bartlett P. D. et al.) [86]. В опубликованной в 1950 году работе авторы установили, что обработка галогензамещенного соединения **1** пероксидом водорода в присутствии $SnCl_4$ приводит к нуклеофильному замещению атома галогена и образованию гидропероксида **2** (Схема 1). Гидропероксид **2** был выделен в виде зернистых кристаллов с температурой плавления 99–101 °C. Спустя несколько лет, в 1959 году, Хюттель и его коллеги (R. Huttel et al.) показали, что взаимодействие бензилхлорида **3** с избытком 90% водн. H_2O_2 в присутствии $SnCl_4$ при нагревании приводит к образованию гидропероксида **4** с выходом 23%, несмотря на то, что образование пероксида было крайне маловероятно (Схема 1.1) [87].

Схема 1.1. Синтез гидропероксидов **2** и **4**.



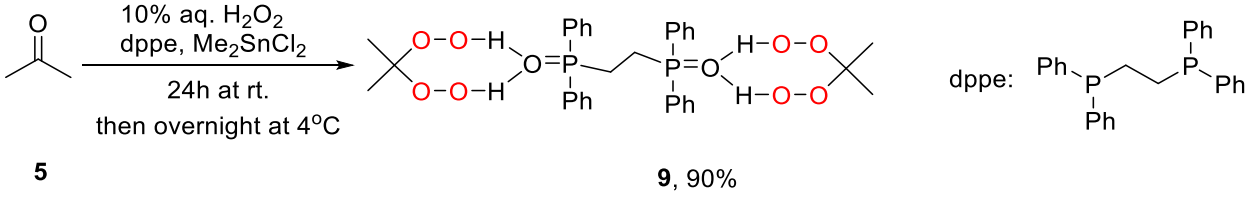
Обычно при обработке ацетона **5** пероксидом водорода в присутствии протонных кислот образуются тетраоксан **6** и гексаоксононан **7**. Однако замена протонной кислоты на $SnCl_4$ приводит к изменению маршрута реакции. В условиях катализа $SnCl_4$ реализуется альтернативный путь - образуется тетрапероксид **8** с выходом 44% (Схема 1.2) [88]. Строение пероксида **8** было надежно подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии.

Схема 1.2. Синтез пероксидов из ацетона.



Однако если проводить пероксидирование ацетона в присутствии Me_2SnCl_2 и 1,2-бис(дифенилфосфино)этана, то вместо циклических пероксидов образуется с выходом 90% аддукт **9**, который стабилизирован за счет водородных связей (Схема 1.3) [89].

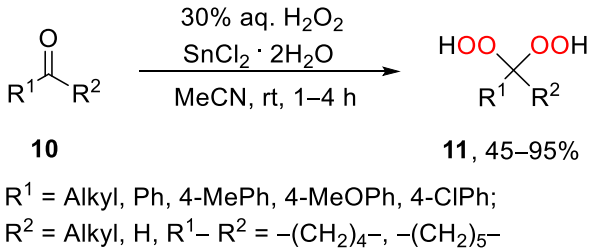
Схема 1.3. Синтез аддукта **9**.



$SnCl_2 \cdot 2H_2O$ проявил себя как эффективный катализатор в пероксидировании кетонов и альдегидов **10** с образованием геминальных бисгидропероксидов **11** в мягких условиях. В качестве пероксидирующего агента использовался 30% водн. H_2O_2 [61]. На удивление оказалось, что подход имеет универсальный характер: реакция успешно протекает с участием как ациклических и циклических кетонов, так и арилкетонов и соответствующих альдегидов. В зависимости от строения исходного карбонильного соединения выход

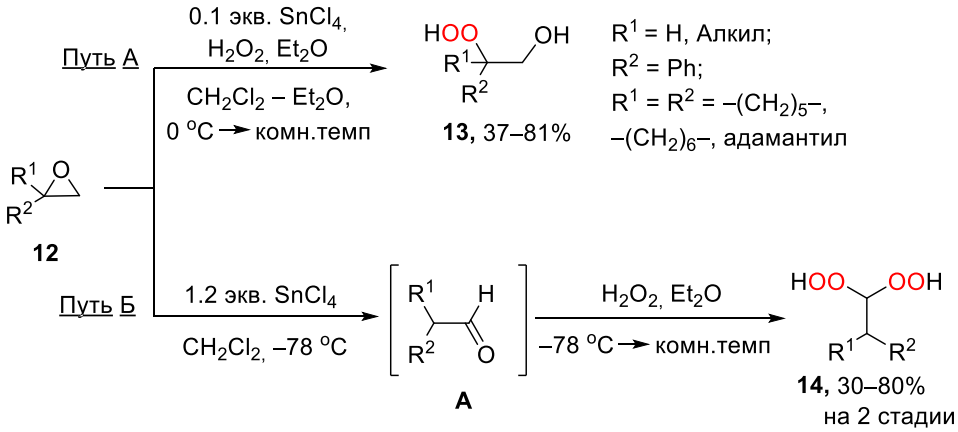
целевого пероксида варьировался от умеренного до высокого в интервале 45–95% (Схема 1.4).

Схема 1.4. Синтез геминальных бисгидропероксидов **11**.



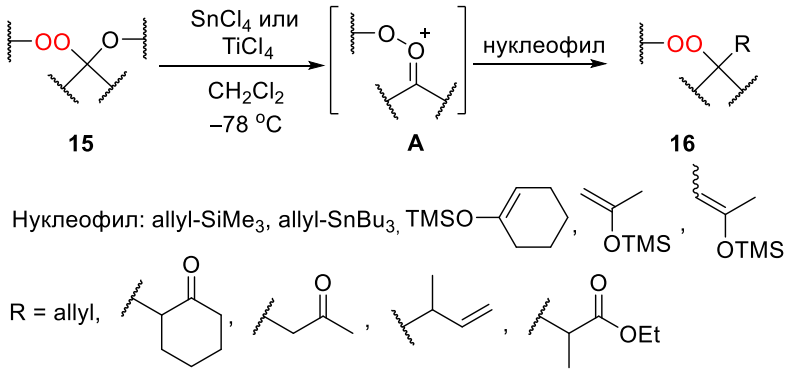
При воздействии системы $SnCl_4$-H_2O_2 на оксираны **12** при температуре около 0 °C происходит раскрытие эпоксидного цикла с образованием α-гидрокси-гидропероксидов **13**, выход которых составляет 37 - 81% (Схема 5, путь А) [90]. Если к соединению **12** при -78 °C предварительно добавить 1,2 экв. $SnCl_4$ по отношению к **12**, а затем добавить H_2O_2, то образуются геминальные бисгидропероксиды **14** с выходами 30-80%. Такой результат объясняется тем, что оксиран **12** под действием $SnCl_4$ перегруппировывается с образованием промежуточного альдегида **A**. Далее происходит нуклеофильное присоединение H_2O_2 к карбонильной группе, что приводит к формированию бисгидропероксидов **14** (Схема 1.5, путь Б).

Схема 1.5. Синтез гидропероксидов **13** и **14** из оксиранов **12**.



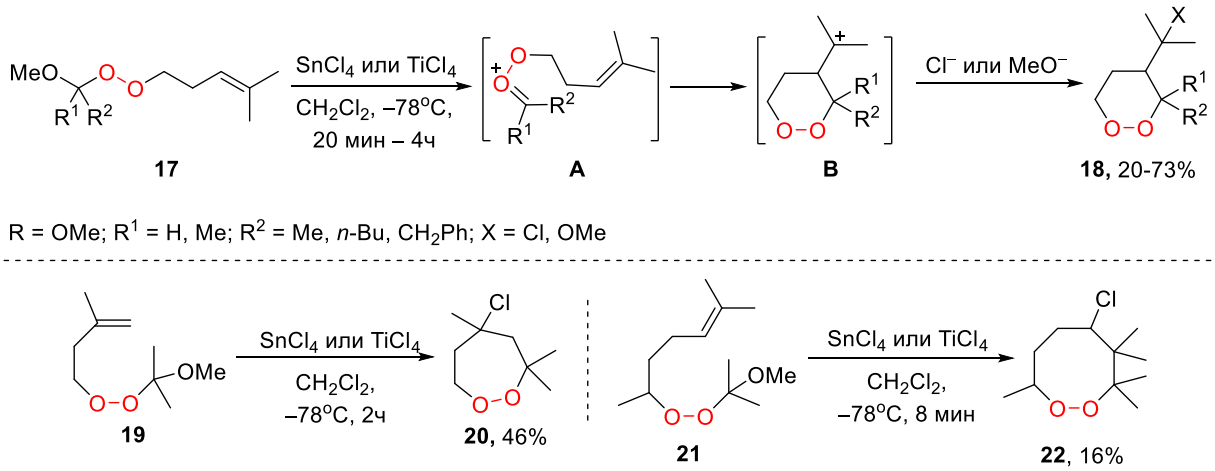
$SnCl_4$ и $TiCl_4$ проявляют высокую каталитичскую активность в реакции взаимодействия пероксиацеталей **15** с нуклеофильными алкенами с образованием замещенных пероксидов **16**. Маршрут такой реакции включает образование пероксикарбениевого июна **A**, который перехватывается соответствующим нуклеофилом (Схема 1.6) [91-93].

Схема 1.6. Синтез замещенных пероксидов **16**.



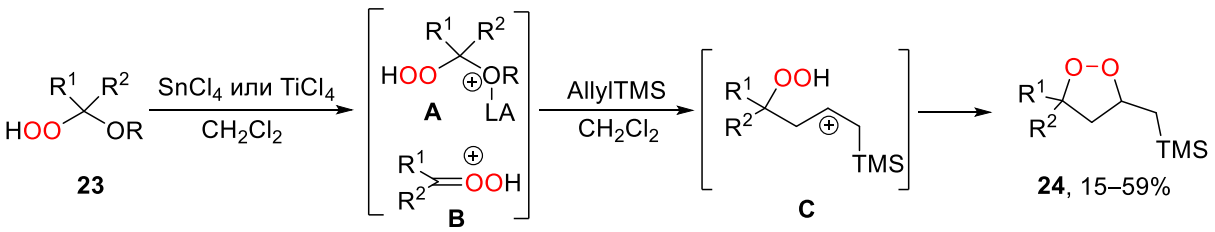
Под действием $TiCl_4$ или $SnCl_4$ пероксиацетали **17**, **19**, **21** в среде CH_2Cl_2 в атмосфере азота при −78 °C способны претерпевать внутримолекулярную циклизацию с образованием циклических пероксидов **18**, **20** и **22** (Схема 1.7). Размер образующегося цикла зависит от положения двойной связи в алкенильном заместителе исходного пероксида [57].

Схема 1.7. Внутримолекулярная циклизация пероксиацеталей **17**, **19** и **21**.



В присутствии кислот Льюиса $SnCl_4$ или $TiCl_4$ аллитриметилсилан реагирует с α-алкоксигидропероксидами **23**, что приводит к формированию замещенных 1,2-диоксоланов **24** (Схема 1.8) [92].

Схема 1.8. Синтез 1,2-диоксоланов **24**.

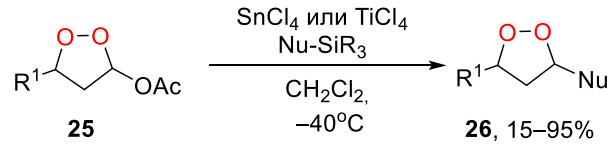


Предполагается, что маршрут образования 1,2-диоксоланов **24** включает образование гидропероксикарбениевого иона **B**, образующегося из пероксиацеталя **23** под

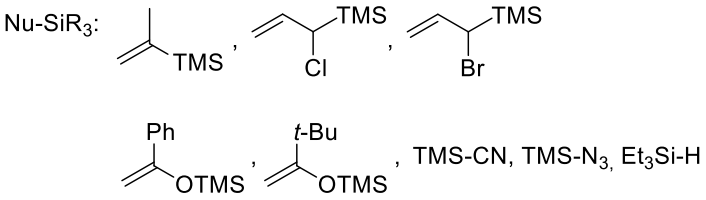
действием кислоты Льюиса. Далее интермедиат **B** подвергается нуклеофильному присоединению аллил-триметилсилана, что приводит к катиону **C**. Последующая внутримолекулярная циклизация которого приводит к образованию диоксоланов **24** [92].

Пероксиацетали **25** под действием $SnCl_4$ или $TiCl_4$ способны образовывать высоко реакционноспособные пероксикарбениевые ионы, взаимодействие которых с активированными алкенами приводит к образованию функционализированных 3,5-дизамещенных 1,2-диоксоланов **26** (схема 1.9) [94].

Схема 1.9. Синтез замещенных 1,2-диоксоланов **26**.

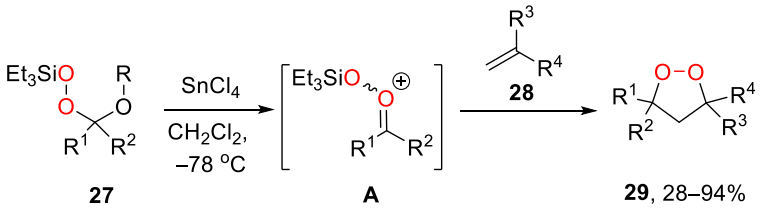


R^1 = ^{n}Hex, ^{i}Pr, ^{t}Bu, Bn, cyclohexyl, $CH_2OSi(Ph)_2Bu^t$, $CH_2CH_2OSi(Ph)_2Bu^t$

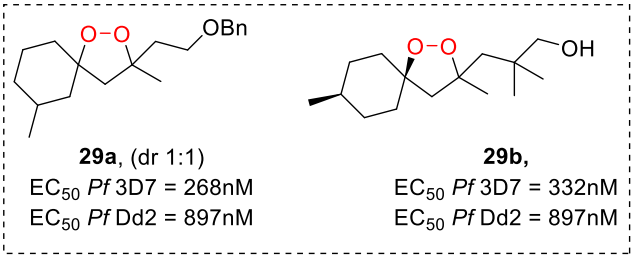


С использованием $SnCl_4$ можно осуществить взаимодействие силилпероксиацеталей **27** с алкенами **28**, приводящее к образованию 1,2-диоксоланов **29**. Этот процесс протекает через образование триметилсилил пероксикарбениевого иона (схема 1.10) [53, 95, 96]. 1,2-Диоксоланы **29a** и **29b** проявляют высокую противомалярийную активность в отношении штаммов *P. falciparum* 3D7 и Dd2 [97].

Схема 1.10. Синтез и противомалярийная активность 1,2-диоксоланов **29**.

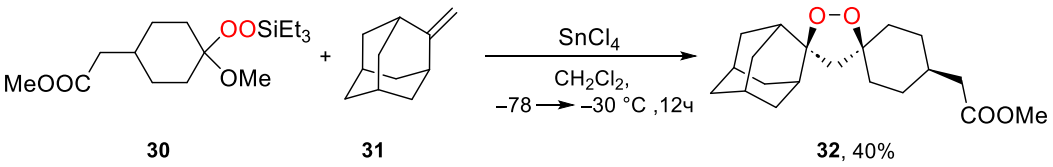


R = Me, $OSiEt_3$; R^1 = Alkyl; R^2 = Alkyl, CH_2CH_2Ph, CH_2OBn, $CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$, CH_2CH_2OBn, R^3 = H, Me, Ph, Alkyl; R^4 = H, Alkyl; $R^1 = R^2 = –(CH_2)_5–$, $–(CH_2)_2CH(CH_3)(CH_2)_2–$, $–(CH_2)_3CH(CH_3)CH_2–$



Такой подход был применен для синтеза 1,2-диоксолана (OZ78) **30**, который проявляет высокую антипаразитарную активность против *Fasciola hepatica* (схема 1.11) [98].

Схема 1.11. Синтез и активность 1,2-диоксолана (OZ78) **32.**

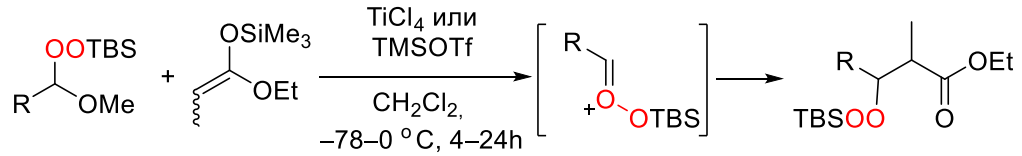


30 **31** **32**, 40%

in vivo: 99% снижение числа гильминтов *Fasciola hepatica* в мышах при концентрации 100 мг/кг

При взаимодействии пероксиацеталей **33** с триметилсилилкетенацеталями **34** образуются 3-перокси-2-метилалканоаты **35**, в структуре которых присутствует сложноэфирная группа. Реакция протекает с выходом продукта **35** в диапазоне 79-92% (схема 1.12) [93, 99].

Схема 1.12. Синтез 3-перокси-2-метилалканоатов **35**.

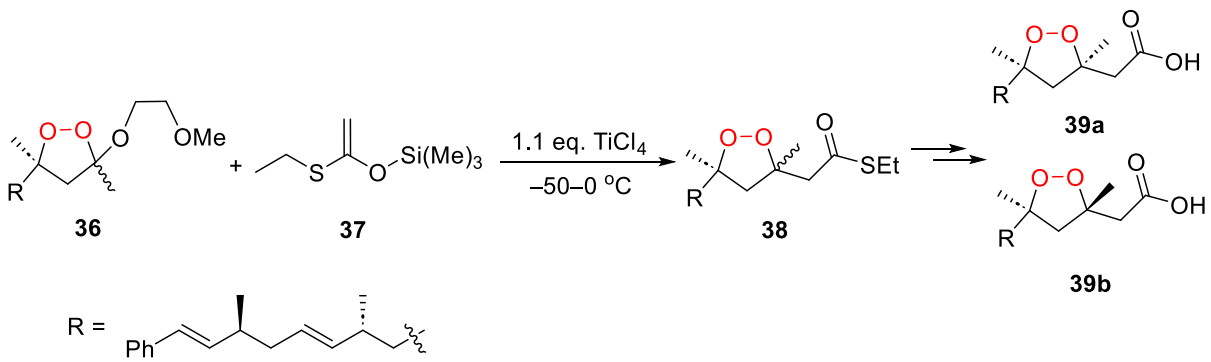


33 **34** **A** **35,** 79–92%

R = ^{n}Bu, Ph; X = OEt

С использованием $TiCl_4$ было осуществлено взаимодействие α-алкоксидиоксолана **36** с O,S-кетен ацеталем **37** с образованием 1,2-диоксолана **38** с выходом 82%. Такой диоксолан **38** был применен в качесте предшественника для синтеза плакиновых кислот. **39a,b** (схема 1.13) [100]. Установлено, что плакиновые кислоты **39a,b** обладают фунгицидной активностью и ингибируют рост грибов *Saccharomyces cerevisiae* and *Penicillium atrounenetum* [36].

Схема 1.13. Синтез плакиновых кислот **39a,b.**



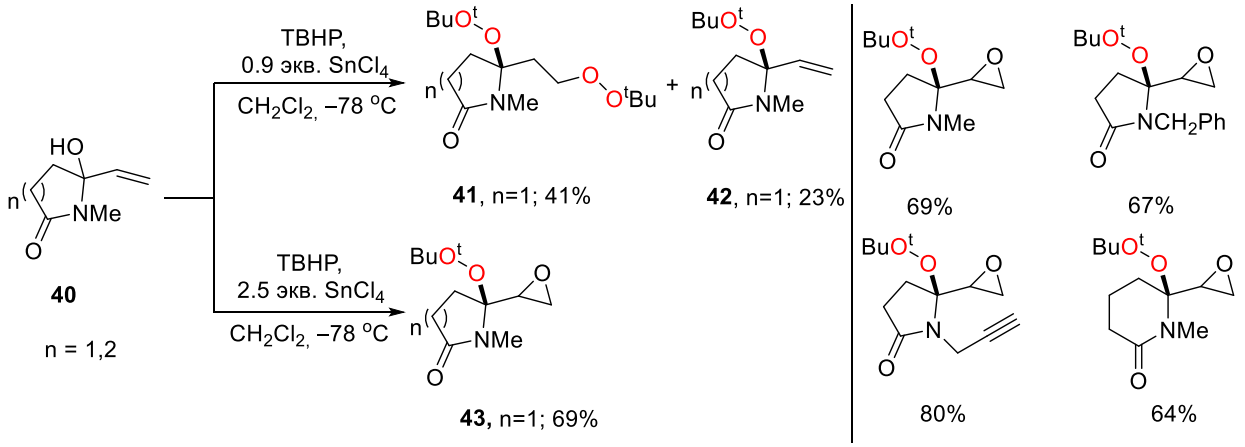
36 **37** **38**

R = Ph

S. cerevisiae 24 mm inhibition zone
P. atrouenetum 25 mm inhibition zone

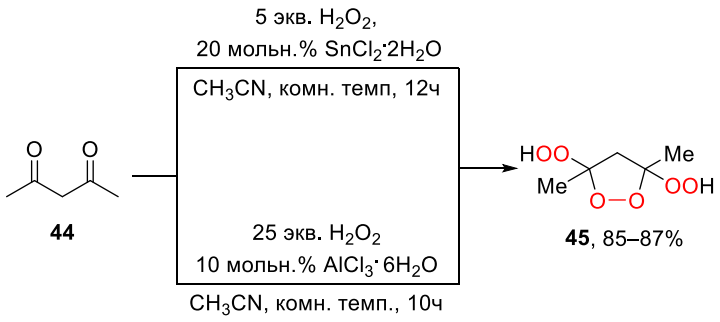
Интересные результаты были получены при пероксидировании аллильных спиртов, содержащих лактамный цикл. Оказалось, что эта реакция очень чувствительна к количеству $SnCl_4$. Так, при использовании недостатка $SnCl_4$ по отношению к **40** образуется два типа продуктов, диперокси**д 41** и монопероксид **42** с выходами 41% и 23% соответственно. Интересным оказался факт, что образуется пероксид **42** с незатронутой аллильной функцией. Однако при увеличении количества $SnCl_4$ (2.5 экв.) вместо ожидаемого распада пероксидов образовывался с выходом 69% пероксид **43**, содержащий оксирановый цикл (схема 1.14) [101].

Схема 1.14. Синтез пероксидов **41–43**.



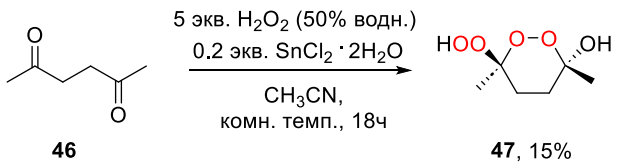
Пероксидирование ацетилацетона **44** в присутствии сильных минеральных кислот, таких как H_2SO_4, $HClO_4$ или HCl обычно приводит к образованию сложного набора продуктов, включающего как циклические, так и ациклические пероксиды. Напротив, применение $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ или $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ направляет реакцию к образованию дигидроперокси-1,2-диоксолана **45**, который удалось получить с высоким выходом (схема 1.15) [102, 103].

Схема 1.15. Синтез дигидроперокси-1,2-диоксолана **45**.



Использование системы $SnCl_2 \cdot 2H_2O/H_2O_2$ в реакции пероксидирования 2,5-гептандиона **54** открывает возможность для получения гидрокси гидроперокси-1,2-диоксана **55**. Выход пероксида **55** составил 15%. (схема 16). Мольное соотношение H_2O_2 : $SnCl_2 \cdot 2H_2O$: дикетон **54** = 5 : 0,2 : 1 [104].

Схема 1.16. Синтез гидрокси гидропероксси 1,2-диоксана **47**.

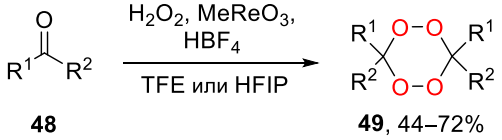


46 **47**, 15%

2.2. Синтез пероксидов кетонов и альдегидов с использованием $MeReO_3$ в качестве катализатора

Использование системы 30% водн. H_2O_2/$MeReO_3$ с добавлением HBF_4 позволяет синтезировать 3,3,6,6-тетраалкил-1,2,4,5-тетраоксаны **49** из циклических и ациклических кетонов **48**. (Схема 1.17) [105]. 1,2,4,5-Тетраоксаны **49a-e** проявляют выраженную противомалярийную активность в отношении штамма *P. falciparum*, устойчивого к хлорохину.

Схема 1.17. Синтез и противомалярийная активность 1,2,4,5-тетраоксанов **49**.



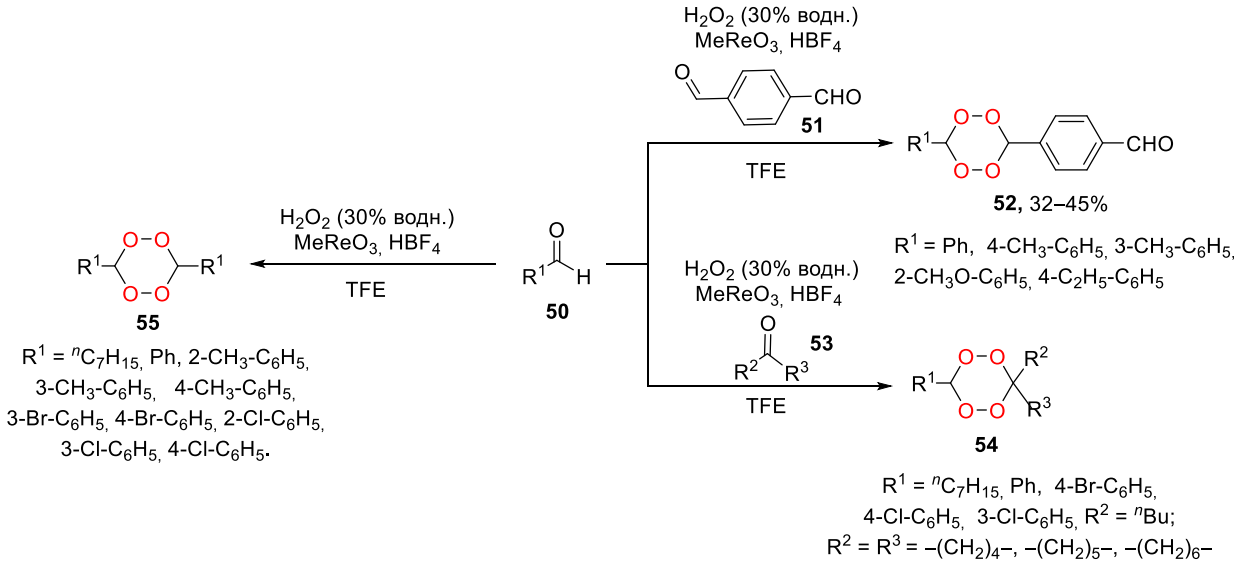
48 **49**, 44–72%

R^1 = Et, ^{n}Pr, ^{n}Bu; R^2 = Et, ^{n}Pr, ^{n}Bu, $^nC_5H_{11}$, $^nC_6H_{13}$, $^nC_7H_{15}$; $R^1 = R^2$ = $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_{11}-$,

			P. falciparum
	R_1	R_2	IC_{50} (nM)
49a	$-(CH_2)_6-$		82.9
49b	^{n}Pr	^{n}Pr	183.4
49c	Et	^{n}Pr	179.4
49d	Et	^{n}Bu	151.4
49e	Et	$CH_2CH(CH_3)_2$	135.8
Artemether			3.5

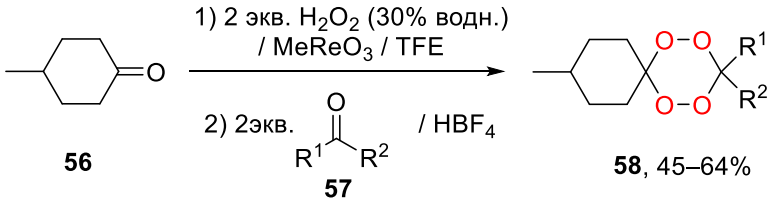
Система 30% водн. H_2O_2/$MeReO_3$/HBF_4 в среде трифторэтанола (TFE) показала высокую эффективность в синтезе как симметричных **55**, так и несимметричных тетраоксанов **52**, **54** из альдегидов **50**. Реакции протекают с хорошими выходами целевых продуктов (Схема 1.18) [106-108].

Схема 1.18. Синтез тетраоксанов **52**, **54** и **55**.



Несимметричные тетраоксаны **58** были синтезированы из 4-метил циклогексанона **56** и кетона или альдегида **57** под действием H_2O_2 в присутствии 1 экв. HBF_4 и 0,1 мольн.% $MeReO_3$ по отношению к стартовому кетону **70** в среде TFE (Схема 19) [108].

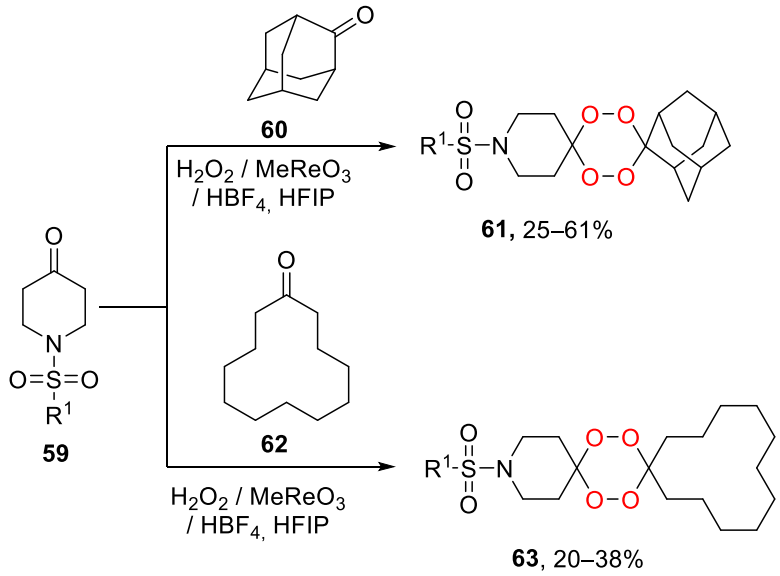
Схема 1.19. Синтез 1,2,4,5-тетраоксанов **58**.



R^1 = ^{n}Bu, Ph, ^{n}C$_7$H$_{15}$; R^2 = H, ^{n}Bu; R^1 = R^2 = –(CH$_2$)$_2$CH(^{t}Bu)(CH$_2$)$_2$–

С использованием системы H_2O_2/$MeReO_3$/HBF_4 были получены несимметричные 1,2,4,5-тетраоксаны **61** и **63** с высокой антималярийной активностью. В роли карбонильной компоненты выступали сульфонилпиридин-4-оны **59** и кетоны **61**,**62** (Схема 1.20) [109].

Схема 1.20. Синтез и противомалярийная активность 1,2,4,5-тетраоксанов **61** и **63**.



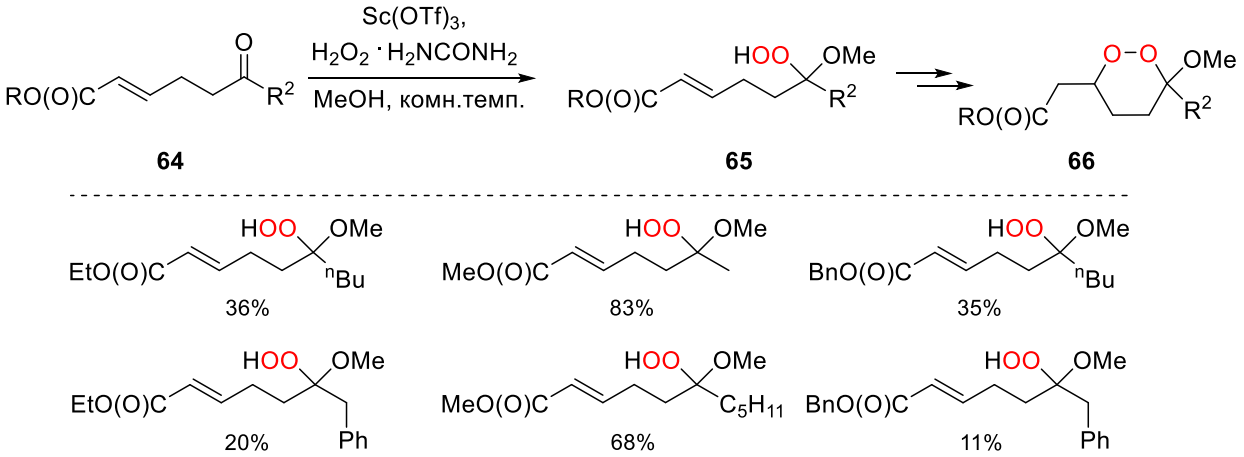
	EC_{50} *Pf* 3D7, nM
Artemisinin	9,20
61,a-c	
Et	5,55
^{i}Pr	5,87
Cp	3,52
63,**a-b**	
Et	29,13
^{i}Pr	86,37

R^1 = Me, Et, ^{i}Pr, Cp, CF_3CH_2, Ph, 4-Cl-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-$CF_3C_6H_4$ $C_5H_4CH_2CH_2COOMe$

2.3. $Sc(OTf)_3$, $Yb(OTf)_3$, $InCl_3$ и $In(OTf)_3$ как катализаторы в синтезе органических пероксидов

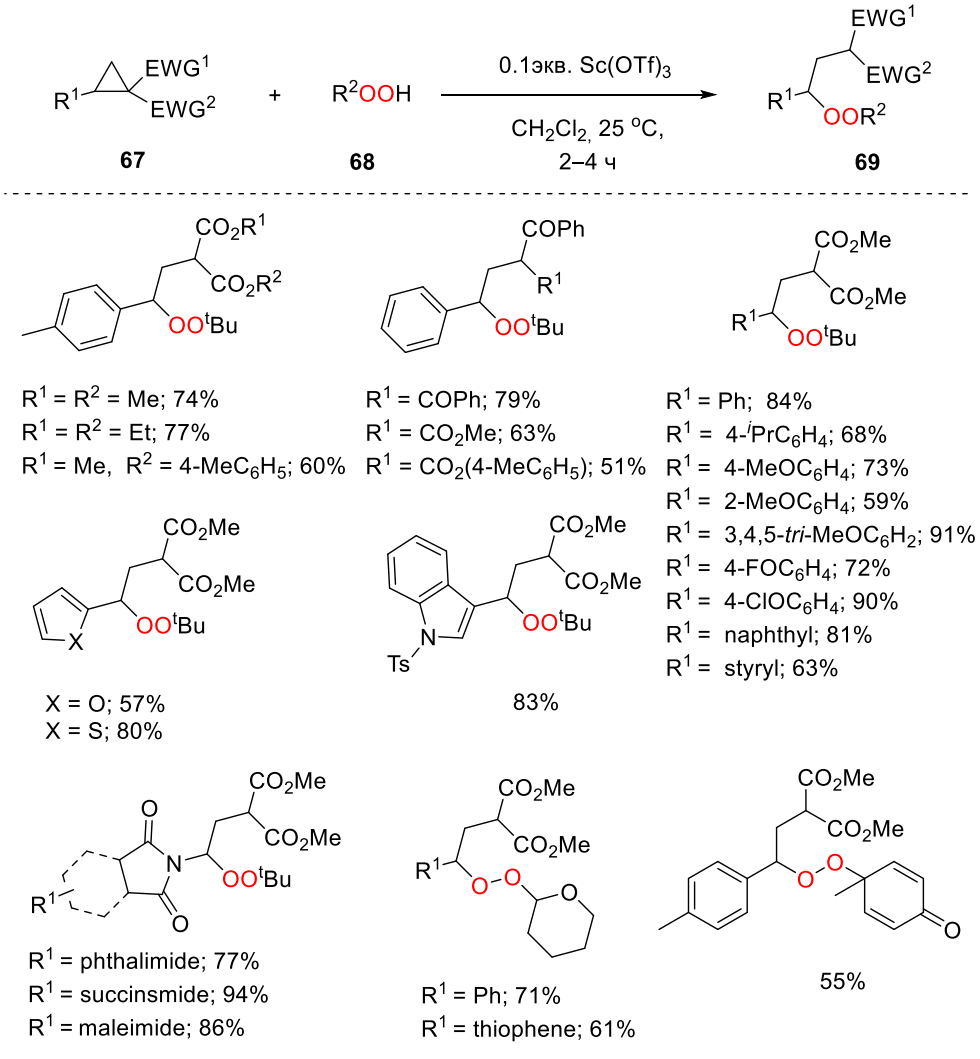
При использовании $Sc(OTf)_3$ пероксидирование кетонов **64** гидроперитом (H_2O_2·H_2NCONH_2) приводит к образованию алкоксигидропероксидов **65**. Последующей циклизацией пероксидов **65** можно получать 1,2-диоксаны **66**, которые в своем составе содержат метоксильную и сложноэфирную функциональные группы (Схема 1.21) [73-75, 110].

Схема 1.21. Синтез алкоксигидропероксидов **79**.



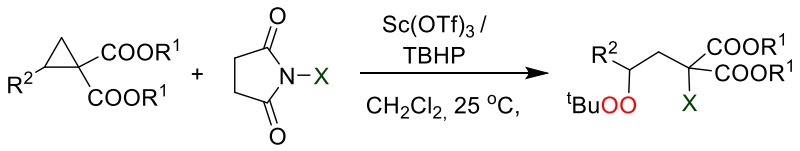
Установлено, что раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов **67** в присутствии ^{t}BuOOH или гидропероксидов **68** под действием $Sc(OTf)_3$ приводит к образованию функционализированных пероксидов **69** (Схема 1.22) [84].

Схема 1.22. Синтез пероксидов **69** на основе донорно-акцепторных циклопропанов **67**.



$Sc(OTf)_3$ эффективно катализирует взаимодействие донорно-акцепторных циклопропанов **70** с ^{t}BuOOH и *N*-галогенсукцинимидом **71**, который выполняет роль источника галогена. В результате образуются галогенсодержащие пероксиды **72**, выход которых варьируется от среднего до высокого (Схема 1.23) [84].

Схема 1.23. Синтез пероксидов **72**.

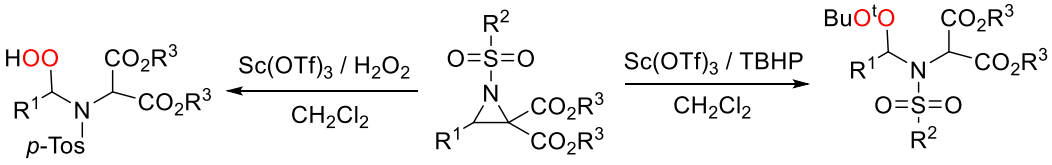


70 **71** **72**, 59–86%

R^1 = Me, Et; R^2 = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-^{i}PrC_6H_4, 4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4, Ar;
X = Cl, Br, I

При использовании систем $Sc(OTf)_3/H_2O_2$ или $Sc(OTf)_3$/TBHP удается раскрыть донорно-акцепторные азиридины **73** с образованием α-сульфаниламидных пероксидов **74** и **75** с хорощими выходами (Схема 1.24) [111]. Реакция сохраняет свою эффективность даже при масштабировании до граммового количества исходного азиридина **73**.

Схема 1.24. Реакции раскрытия азиридинов **73**.



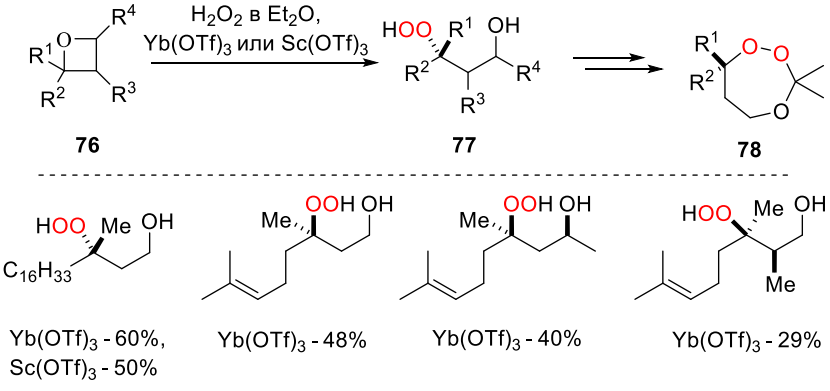
75, 56–59% **73** **74**, 51–85%

R^1 = Ph, 4-MeC_6H_4; R_3 = Et

R^1 = Ph, 3-$CH_3C_6H_4$, 4-$CH_3C_6H_4$, 4-$C(CH_3)_2C_6H_4$, 4-BrC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-FC_6H_4, 1-naphtyl, 2-naphtyl; R^2 = Me, Ph, 4-$CH_3C_6H_4$, 4-BrC_6H_4; R^3 = Me, Et, ^{i}Pr

В 2002 году Дюссо (Dussault) и коллеги [112] показали, что оксетаны **76** под действием $Yb(OTf)_3$ или $Sc(OTf)_3$ в присутствии эфирного раствора пероксида водорода раскрываются с образованием гидрокси-гидропероксидов **77**, которые являются прекурсорами для получения 1,2,4-триоксепанов **78** (Схема 1.25).

Схема 1.25. Реакция раскрытия оксетана **76**.

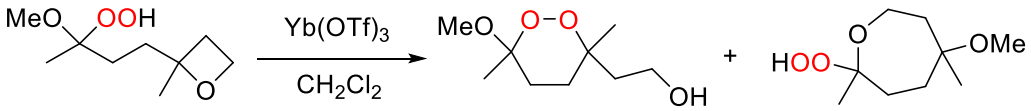


76 **77** **78**

Yb(OTf)3 - 60%, Sc(OTf)3 - 50% Yb(OTf)3 - 48% Yb(OTf)3 - 40% Yb(OTf)3 - 29%

В среде дихлорметана метоксигидропероксид **79**, содержащий оксетановый фрагмент, под дейтсвием $Yb(OTf)_3$ претерпевает перегруппировку. В результате образуются два продукта - эндопероксид **80** и экзопероксид **81**, которые были выделены с выходом 12% и 33% соответственно (Схема 1.26) [81].

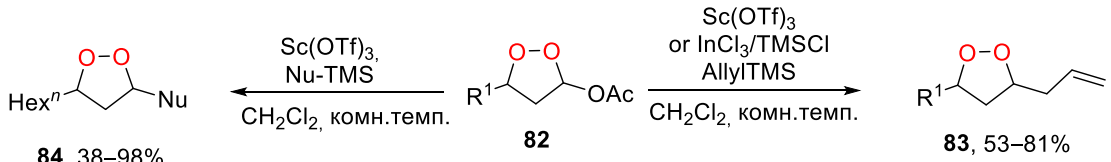
Схема 1.26. Перегруппировка метоксигидропероксида **79**.



79 **80**, 12% **81**, 33%

Было продемонстрировано, что при использовании $Sc(OTf)_3$ или $InCl_3$ можно эффективно осуществить нуклеофильное замещение OAc-группы в 1,2-диоксолане **82** на различные нуклеофилы в мягких условиях при комнатной температуре, не прибегая с использованию низких температур в сравнении с $SnCl_4$ и $TiCl_4$. В результате можно получать широкий ряд замещенных 1,2-диоксоланов **83**, **84**. В случае 1,2-диоксоланов **83** выходы продуктов находились в диапазоне 53-81%, а в случае 1,2-диоксоланов **84** – в диапазоне 38-98%. (Схема 1.27) [113, 114].

Схема 1.27. Синтез 1,2-диоксоланов **83** и **84**.



84, 38–98%

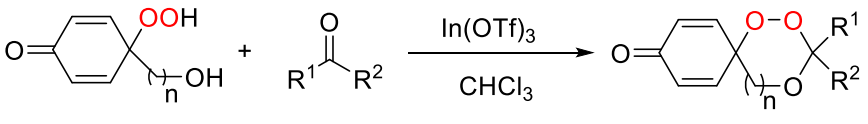
Nu = N_3, CN, H, $CH_2C(O)^tBu$, $CH_2C(O)Ph$, $CH_2C(O)SEt$, $CH_2C(O)SPh$, $CH_2C(CH_2)CH_3$

83, 53–81%

R^1 = ^{n}Hex, *c*-Hex, ^{i}Pr, ^{t}Bu, Bn, $CH_2CH_2OSi(Ph)_2Bu^t$, $CH_2OSi(Ph)_2Bu^t$

$In(OTf)_3$ способен направить реакцию взаимодействия гидроксигидропероксидов **85** с кетонами **86** на образование спиро-1,2,4-триоксепанов **87** (схема 1.28). Такой результат был неочивидным и непредсказуемым, поскольку следовало бы ожидать образование геминальных бисперокисдов или макроциклических продуктов конденсации [115]. Несмотря на то, что выходы пероксидов **87** были низкими, показана принциальная возможность сборки таких необычных пероксидов.

Схема 1.28 Синтез 1,2,4-триоксепанов **106**.



85 **86** **87**

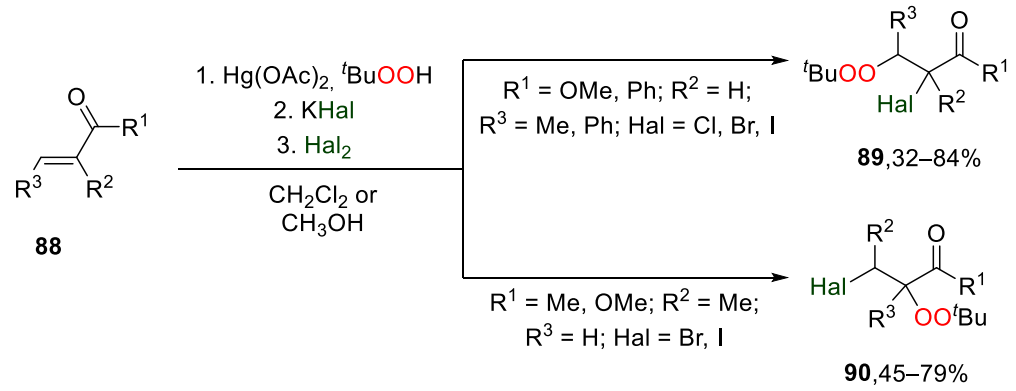
n = 2, $R^1 = R^2 = –(CH_2)_5–$; Выход, 10%

n = 2, $R^1 = R^2$ = Ad; Выход, 32%

2.4. Синтез пероксидов с использованием солей ртути

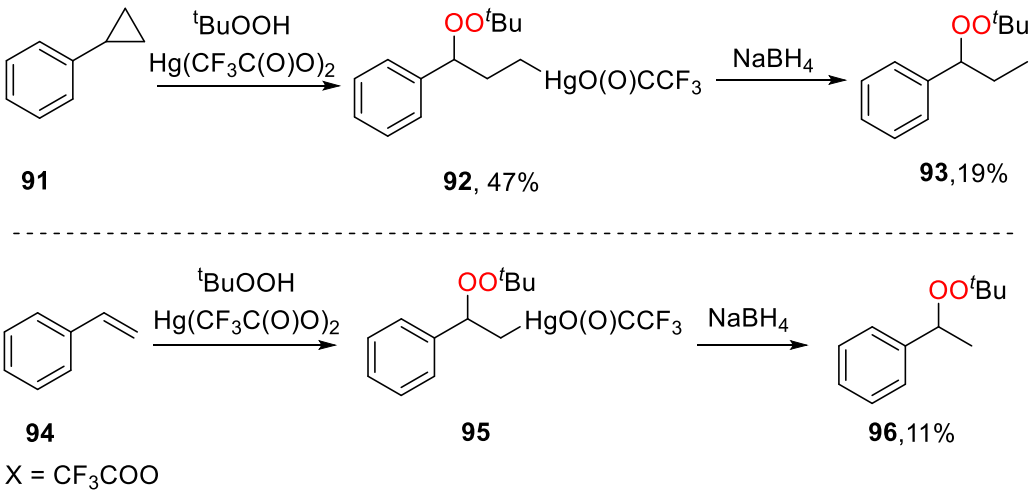
Синтез галогенсодержащих пероксидов представляет собой нетривиальную задачу. В работе Бладворта и Гриффина (Bloodworth A.J., Griffin I.M.) предложен подход к синтезу галогенсодержащих пероксидов **89** и **90**, основанный на пероксимеркурировании α,β-незамещенных эфиров и кетонов с последующим галогенолизом (Схема 1.29) [116]. В случае алкилированных по α-положению α,β-незамещенных эфиров и кетонов образуются пероксиды **90** с выходом 45-79%, а в случае отсутствия заместителя в α-положении – пероксиды **89** с выходом 32-84%.

Схема 1.29. Синтез галогенсодержащих пероксидов **89** и **89**.



Фенилциклопропан **91** под действием системы ^{t}BuOOH/Hg(CF$_3$C(O)O)$_2$ раскрывается с образованием пероксида **92** с выходом 47%, дальнейшая обработка которого боргидридом натрия приводит к восстановительному демеркурированию с образованием пероксида **93**, хотя и с выходом 19% [117]. Подобный подход был применен и к стиролу **94**, что позволило синтезировать пероксид **96** (Схема 1.30).

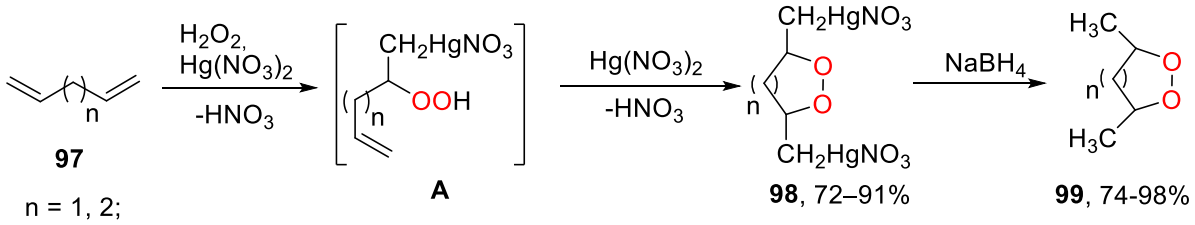
Схема 1.30. Получение пероксидов **93** и **96** из циклопропанов **91**.



Если в качестве исходного субстрата использовать ациклический диен **97**, то при его пероксимеркурировании происходит образование интермедиата **A**, который в результате взаимодействия со второй молекулой Hg(NO$_3$)$_2$ и внутримолекулярной циклизации

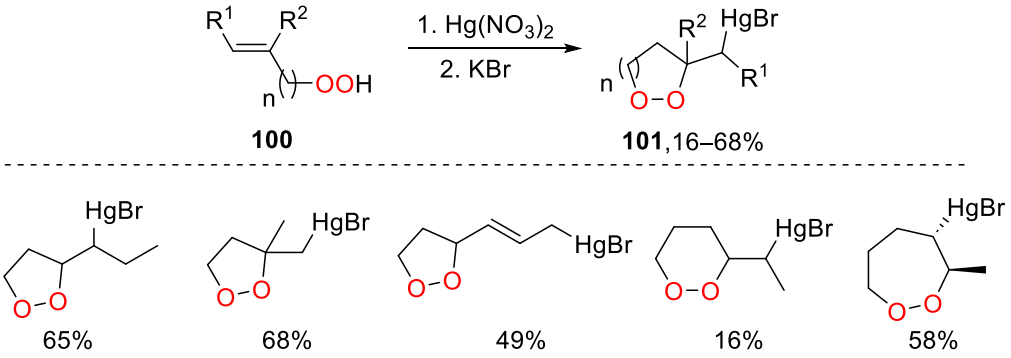
превращается в 1,2-диоксолан **98** с выходом 72-91%. Дальнейшая обработка диоксолана **98** боргидридом натрия приводит к образованию 1,2-диоксолана **99** с выходом 74-98% (схема 1.31) [118].

Схема 1.31. Синтез циклических пероксидов **98** и **99**.



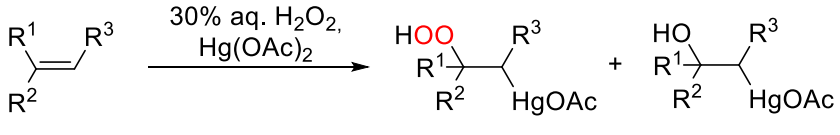
Представлен метод синтеза циклических пероксидов **101** на основе циклизации гидропероксидов **100** в присутствии $Hg(NO_3)_2$. Целевые продукты образуются с выходами от 16 до 68% (Схема 1.32) [119].

Схема 1.32. Синтез циклических пероксидов **101**.



Пероксидирование алкенов **102** в присутствии $Hg(OAc)_2$ сопровождается образованием продуктов двух типов - гидропероксидов **103** и соответствующих спиртов **104**. Выход гидропероксида варьируется от 11 до 86% в зависимости от строения исходного алкена (Схема 1.33) [120, 121].

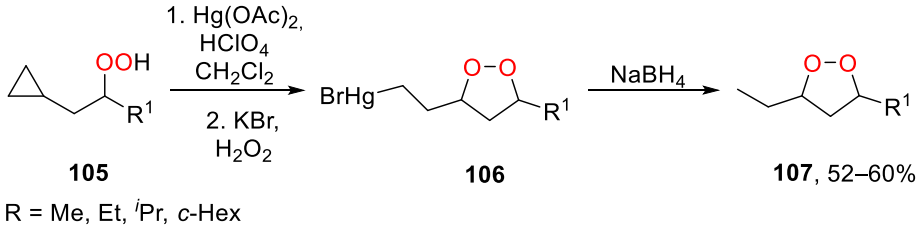
Схема 1.33. Синтез гидропероксидов **103**.



R^1 = H, Me, Et; R^2 = H, Me, ^{n}Pr, Et;
R^3 = H, ^{n}Bu, Ph, 4-MeC_6H_5, Et;
$R^1 = R^3 = -(CH_2)_3-, -(CH_2)_4-$;

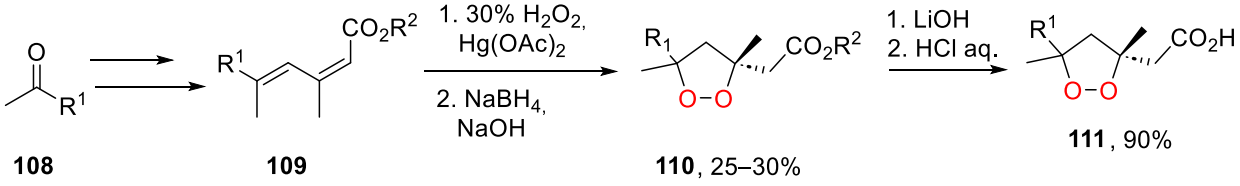
Гидропероксициклопропаны **105** под действием $Hg(OAc)_2$ в присутствии $HClO_4$ образуют 1,2-диоксоланы **106**, последующее бромдемеркурирование которых приводит к 1,2-диоксоланам **107** с выходом 52–60% (Схема 1.34) [122].

Схема 1.34. Синтез 1,2-диоксоланов **107**.



Плакиновые кислоты **111** были получены из соответствующих кетонов **108** в четыре стадии [123]. На одном из этапов этого синтетического пути использовалось пероксимеркурирование-демеркурирование эфиров **109** с образованием 1,2-диоксоланов **110**, последующий гидролиз которых дает 1,2-диоксоланы **111**, содержащие карбоксильную группу в своем составе (Схема 1.35).

Схема 1.35. Синтез плакиновых кислот **142**.

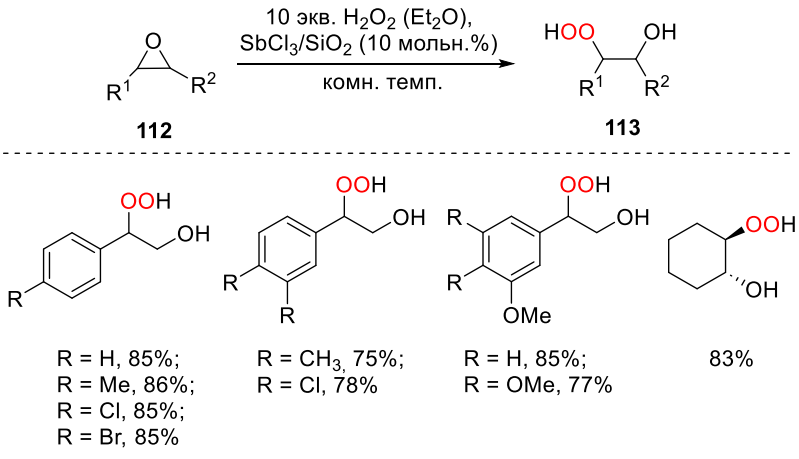


R^1 = Me, C_7H_{15}, Ph, $CH_2CH(CH_3)_2$; R^2 = Me, Et;

2.5. Другие металлсодержащие кислоты Льюиса

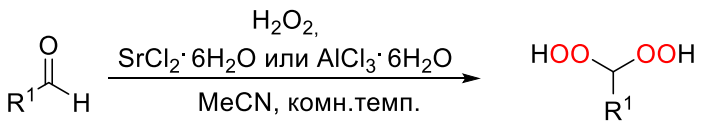
Интересный подход к раскрытию оксиранов **112** представили Жанг (Zhang) и Ли (Li), в результате которого образуются гидрокси-гидропероксиды **113**. В роли источника гидропероксидной группы выступал эфирный раствор пероксида водорода, а в качестве катализатора использовался хлорид сурьмы, нанесенный на силикагель ($SbCl_3/SiO_2$) (Схема 1.36) [124]. Авторами было продемонстрировано, что $SbCl_3/SiO_2$ является более активным, чем $SbCl_3$. Применение оптимальных условий позволило синтезировать серию гидрокси-гидропероксидов **113** с выходами 72–86%.

Схема 1.36. Синтез β-гидрокси гидропероксидов **113**.



В работе Азарифара с соавт. (Azarifar D., et.al.) предложен эффективный селективный метод синтеза геминальных бисгидропероксидов **115** пероксидированием альдегидов **114**. В качестве катализатора можно использовать как $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ [103], так и $SrCl_2 \cdot 6H_2O$ [125]. Катализатор используется в количестве 10 мольн.%. Бисгидропероксиды **115** были получены с выходом 50-92% (Схема 1.37).

Схема 1.37. Синтез геминальных бисгидропероксидов **115**.

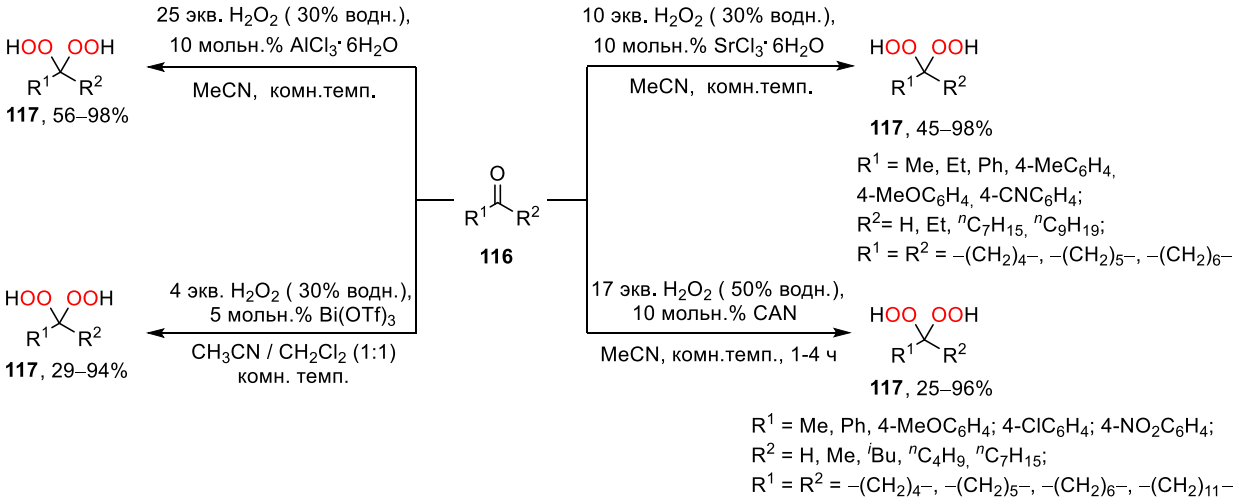


114 **115,** 52–92%

R^1= $^n C_7H_{15}$, $CH_2CH_2C_6H_5$, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-FC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 2-$MeOC_6H_4$, 4-CNC_6H_4, $^n C_7H_{15}$, $CH_2CH_2C_6H_5$,

В качестве катализаторов для синтеза бисгидропероксидов **117** из циклических и ациклических кетонов и альдегидов **116** хорошо проявили такие кислоты Льюиса как $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ [103], $SrCl_3 \cdot 6H_2O$ [125], CAN [126], $Bi(OTf)_3$ [127]. Данный метод демонстрирует высокую эффективность, обеспечивая получение бисгидропероксидов **117** с выходами от хороших до высоких, причем каталитическая активность этих кислот была сопоставимой. К числу ключевых преимущетсв относится использование каталитических количеств кислот Льюиса (10 мольн.%) в сочетании с доступным и дешевым 30% водн. H_2O_2. (Схема 1.38).

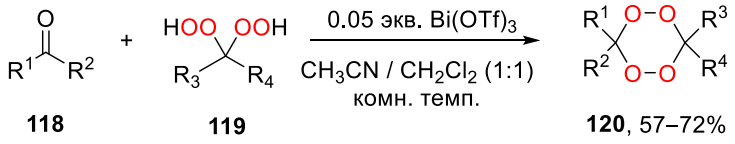
Схема 1.38. Пероксидирование кетонов и альдегидов **116** с образованием бисгидропероксидов **117**.



$Bi(OTf)_3$ продемонстрировал высокую каталитическую активность в реакции получения несимметричных 1,2,4,5-тетраоксанов **120** при взаимодействии кетонов **118** с геминальными бисгидропероксидами **119**. Применение такого подхода позволило

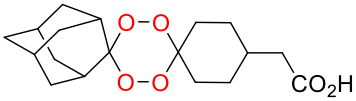
синтезировать целевые пероксиды с выходом до 72%. Синтетический тетраоксан **120a** проявляет высокую антигельминтную активность в отношении *Fasciola hepatica* (Схема 1.39) [127, 128].

Схема 1.39. Синтез 1,2,4,5-тетраоксанов **120**.



118 **119** **120**, 57–72%

R^3 = Alkyl, Ph, 4-ClC_6H_5; R^4 = H,Alkyl;
R^3 = R_4 = adamantyl, $-(CH_2)_4-$, 4-methylcyclohexyl;
R^5 = Alkyl; R^6 = Alkyl; R^5 = R^6 = $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$

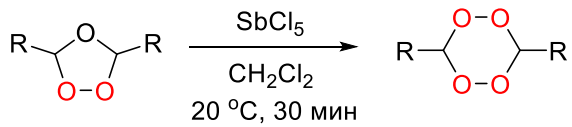


120a

100% снижение паразитарной нагрузки *F. hepatica* в тестах н акрысах при 50мг/кг

1,2,3-Триоксоланы **121** под действием $SbCl_5$ в среде хлористого метилена способны образовывать симметричные 1,2,4,5-тетраоксаны **122** (Схема 40) [129]. Реакция проходит при комнатной температуре в течение 30 минут.

Схема 1.40. Синтез 1,2,4,5-тетраоксанов **121** из 1,2,4-триоксоланов **122**.

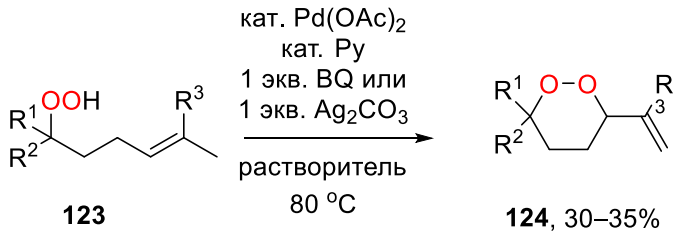


121 **122**, 35–40%

R^1 = Ph; $^nC_5H_{11}$;

Палладий (II) катализирует внутримолекулярную циклизацию гидропероксидов **123** приводящую к образованию функционализированных 1,2-диоксанов **124** (Схема 1.41) [130]. Реакция эффективно протекает в таких растворителях как толуол, 1,4-диоксан или 1,2-дихлорэтан. Для регенерации палладиевого катализатора используется бензохинон (BQ) или Ag_2CO_3, выступающие в качестве окислителей.

Схема 1.41. Внутримолекулярная циклизация гидропероксидов **123**.



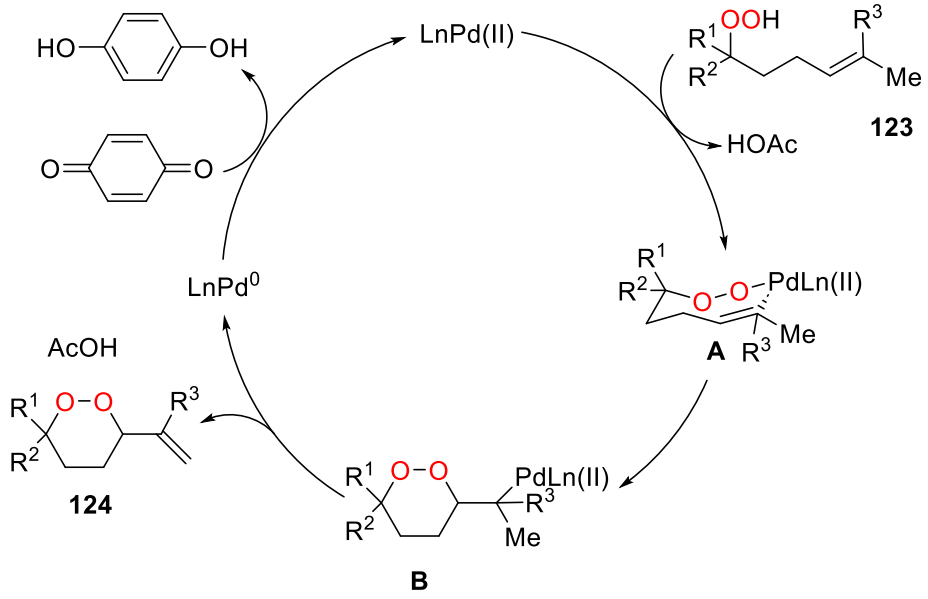
123 **124**, 30–35%

R^1 = Me, $PhCH_2CH_2$, 4-MeC_6H_4; R^2 = Me, OMe, R^3 = H, Me, CO_2Et;

Предполагается, что Pd (II) координируется одновременно с атомом углерода при двойной связи и атомом кислорода пероксидной группы, образуя интермедиат **A**, который

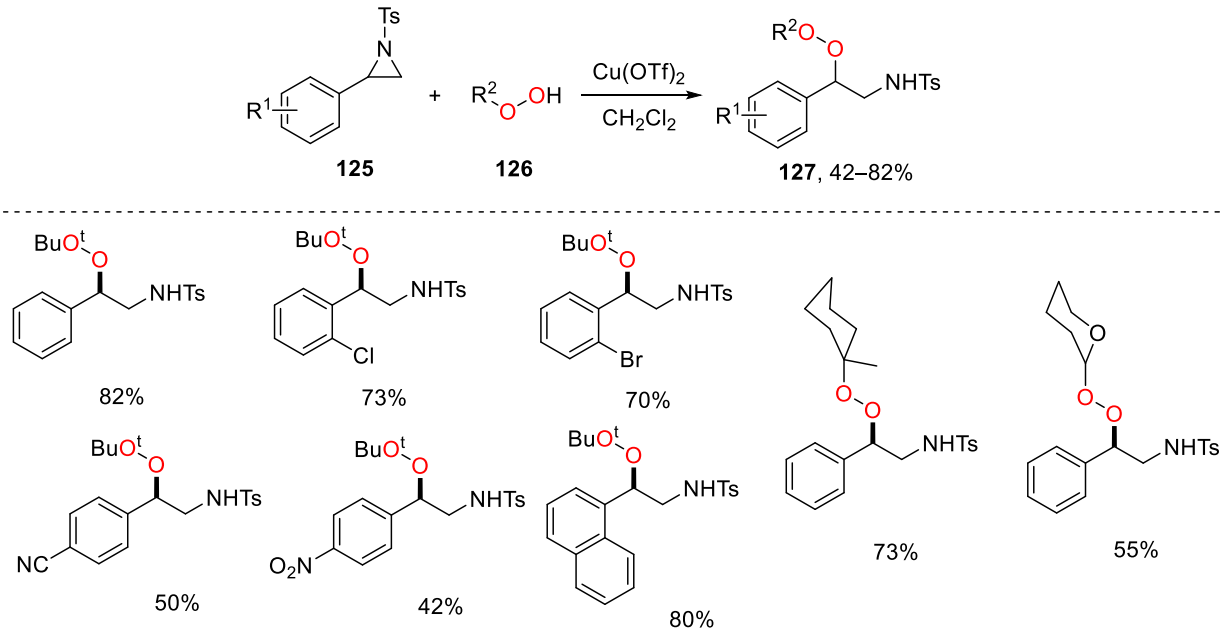
подвергается внутримолекулярной перегруппировке с образованием эндопероксида **B**. Последний далее превращается в конечный продукт **124** (Схема 1.42).

Схема 1.42. Предполагаемый путь синтеза 1,2-диоксанов **124**.



$Cu(OTf)_2$ является эффективным катализатором для раскрытия активированных азиридинов **125** в присутствии гидропероксидов **126.** В результате образуются аминопероксиды **127** с выходом 42 – 82% (Схема 1.43) [111]. Интересным является факт, что пероксиды, содержащие арильный заместитель при пероксидной функции способны к перегруппировке, а в данном случае они стабильны.

Схема 1.43. Синтез аминопероксидов **126** из замещенных азиридинов **126**.

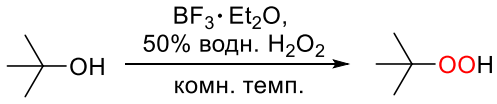


3. Синтез органических пероксидов с применением кислот Льюиса не содержащих атомов металлов

3.1. $BF_3 \cdot Et_2O$ как катализатор в синтезе пероксидов

Использование $BF_3 \cdot Et_2O$ в синтезе пероксидов впервые упоминается в начале 1950-х годов. Тогда из *трет*-бутанола **128** был получен *трет*-бутилгидропероксид **129** [131, 132]. В качестве источника гидропероксидной группы выступал 50% водн. H_2O_2 (Схема 1.44). Учитывая, что BF_3 при взаимодействии с водой может образовывать комплекс $BF_3 \cdot H_2O$ [133-138], появляется возможность использовать его и в присутствии воды.

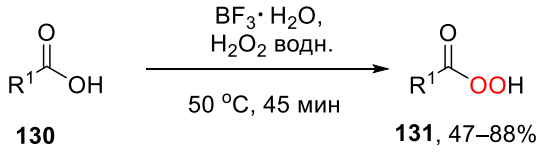
Схема 1.44. Синтез *трет*-бутил гидропероксида **129**.



128 **129**

В 1956 году был представлен метод пероксидирования карбоновых кислот **130** с образованием надкислот **131.** В качестве катализатора использовался трифторид бора моногидрат, а источником пероксидной группы выступал 90% водн. H_2O_2. [139]. Процесс осуществляли при 50 °C в течение 45 мин (Схема 1.45).

Схема 1.45. Пероксидирование карбоновых кислот **130**.

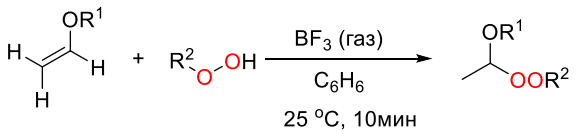


130 **131**, 47–88%

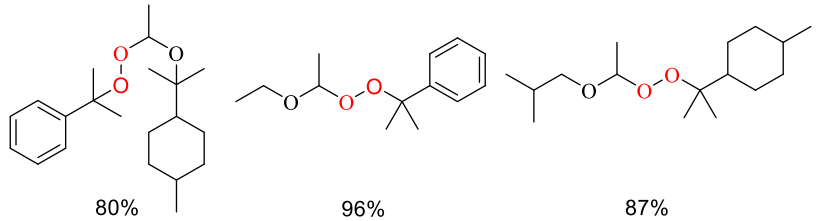
R^1 = *n*-$C_{11}H_{23}$, *n*-Am, *n*-Pr, CH_2Cl

Виниловые эфиры **132** при взаимодействии с гидропероксидами **133** в присутствии газообразного BF_3 образуют пероксиацетали **134**. Реакция протекает в бензоле или гексане при 0 - 30°C в течение 5-10 мин (Схема 1.46) [140]. Выход целевых продуктов находится в диапазоне 80–96%. Это первый пример высокоэффективного синтеза монопероксиацеталей.

Схема 1.46. Реакция виниловых эфиров **132** с гидропероксидами **133**.



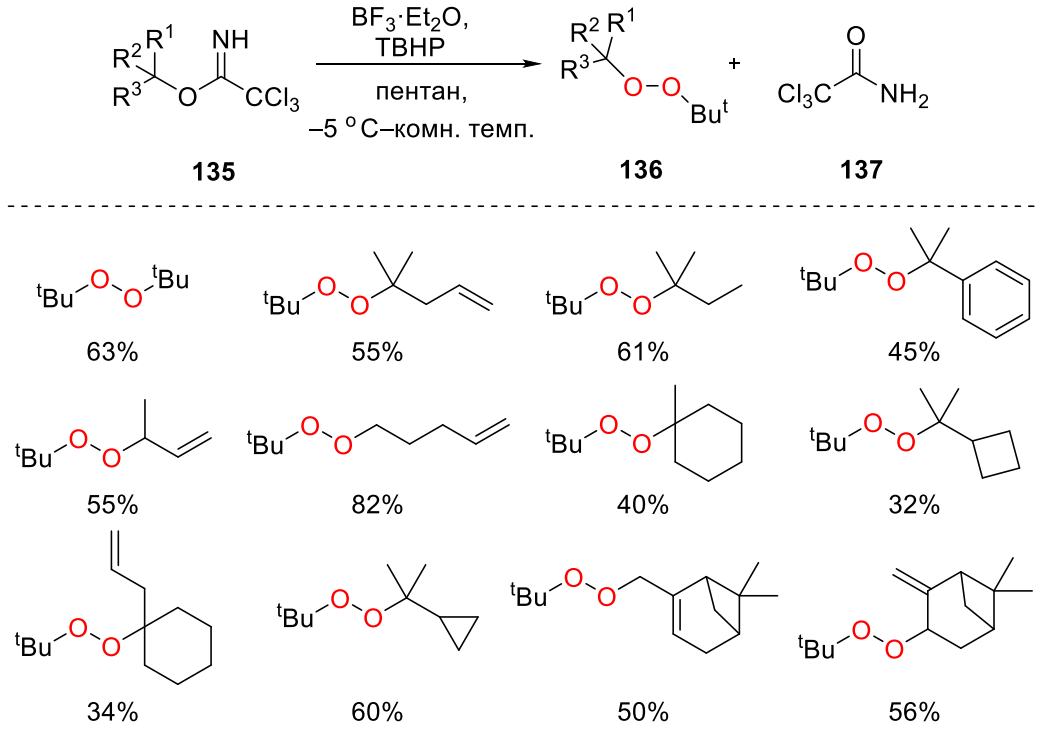
132 **133** **134**



80% 96% 87%

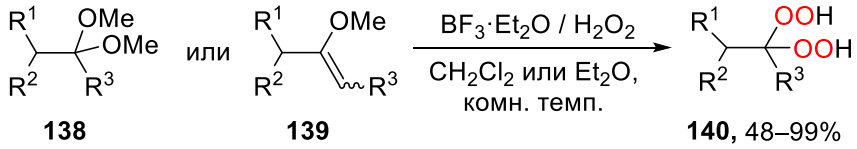
При взаимодействии третичных алкилтрихлорацетамидатов **135** с *t*-BuOOH в присутствии BF_3•Et_2O протекает реакция образования третичных алкилпероксидов **136**. В процессе реакции одновременно получается побочный продукт - трихлорацетамид **137** (Схема 1.47) [141].

Схема 1.47. Синтез алкил пероксидов **136**.



Пероксидирование ацеталей **138** и эфиров енолов **139** в присутствии $BF_3 \cdot Et_2O$ позволяет получать геминальные бисгидропероксиды **140** при комнатной температуре с выходами от 48% до 99% в зависимости от строения исходного субстрата (Схема 1.48) [142, 143].

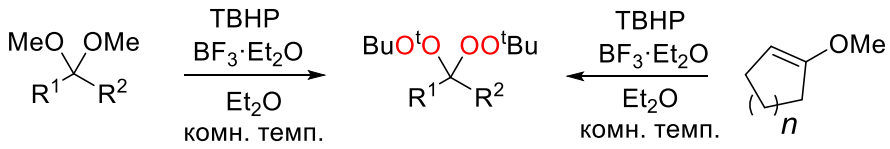
Схема 1.48. Пероксидирование ацеталей **138**, эфиров енолов **139**.



R^1 = H, Alky, R^2 = Alkyl; $R^2 = R^3$ = Ad, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_{10}-$

Применение подхода, представленного на схеме 1.48, к ацеталям **141** и эфирам енолов **142** с использованием в качестве пероксидирующего агента TBHP вместо H_2O_2 позволило получить геминальные бис(*трет*-бутил)пероксиды **143** с выходами в диапазоне 13-89% (Схема 1.49) [144].

Схема 1.49. Синтез геминальных бисперокси дов **143**

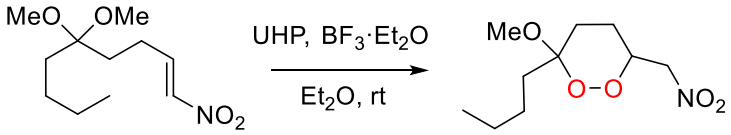


141 **143,** 13-89% **142**

n = 2, 3; R^1 = Alkyl; R^2 = H, Alkyl;

На основе реакции ацеталя **144** с гидроперитом (UHP), катализируемой $BF_3 \cdot Et_2O$ был получен 1,2-диоксан **145**, содержащий нитрогруппу (Схема 1.50) [145]. Интересно заметить, что в данной реакции следовало бы ожидать образование геминального бисгидропероксида, т.е. замещение двух метоксильных групп на гидропероксидные. Однако замещается только одна метоксильная группа. Таким образом, образующийся промежуточный гидропероксикеталь претерпевает внутримолекулярную циклизацию вследствие атаки гидропероксидной группы по двойной связи, активированной нитрогруппой. В результате образуется 1,2-диоксан **145** с выходом 51%.

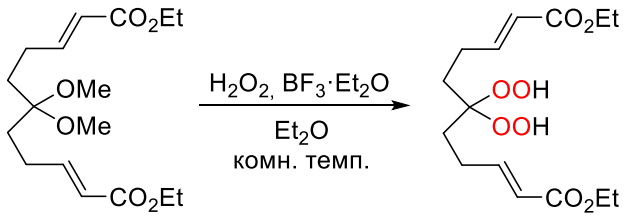
Схема 1.50. Синтез 1,2-диоксана **145**.



144 **145**, 51%

Однако если заменить NO_2 группу на менее электроноакцепторную C(O)OEt, то из ацеталя **146** образуется геминальный бисгидропероксид **147**, а не 1,2-диоксан (Схема 1.51) [146].

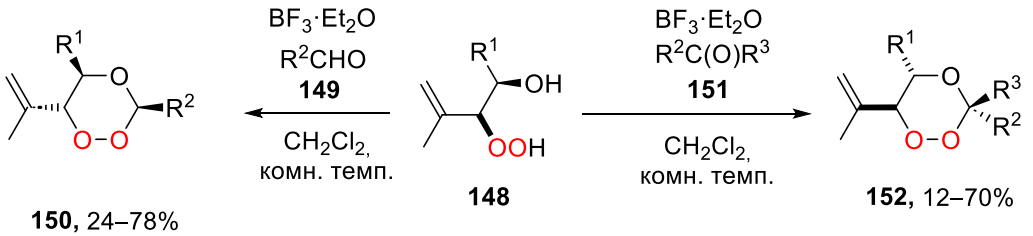
Схема 1.51. Синтез бисгидропероксида **147**.

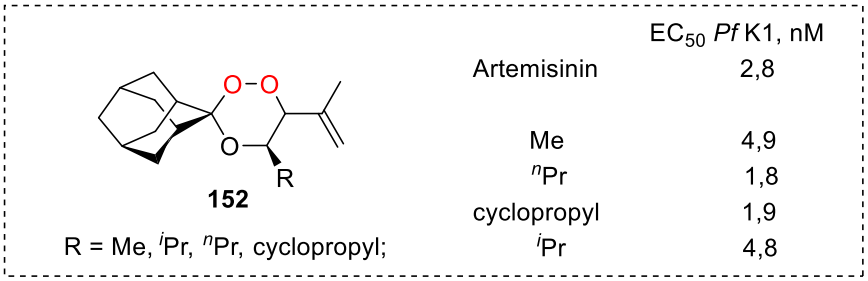


146 **147**, 45%

α-Гидроксипероксиды **148** при взаимодействии с альдегидами **149** или кетонами **151** под действием $BF_3 \cdot Et_2O$ стереоселективно образуют 1,2,4-триоксаны **150** и **152** (Схема 1.52) [64, 147-150]. Представители класса 1,2,4-триоксанов, содержащие в структуре адамантильный фрагмент, обладают выраженной противомалярийной активностью.

Схема 1.52. Синтез 1,2,4-триоксанов **150** и **152**.



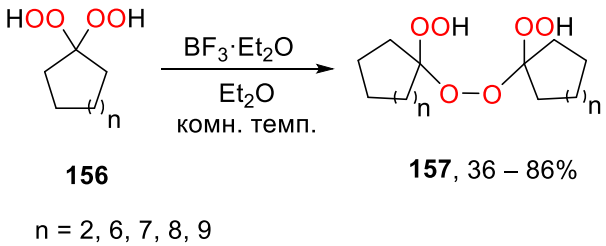


Представлен необычный подход к синтезу 1,2-диоксанов **155**. Так, реакция озонидов **153** с алкенами **154** под действием $BF_3 \cdot Et_2O$ приводит к образованию 1,2-диоксоланов **155** с выходом от 10% до 70% (Схема 1.53) [151]. Озонид **153** под действием $BF_3 \cdot Et_2O$ распадается с образованием бензофенона и интемедиата Криге, который в результате взаимодействия с алкеном **154** образует 1,2-диоксолан.

Схема 1.53. Синтез 1,2-диоксоланов **155**.

$BF_3 \cdot Et_2O$ проявил себя как эффективный катализатор для синтеза 1,1'-бисгидроперокси-(циклоалкил) пероксидов **157** из геминальных бисгидропероксидов **156**. Пероксиды **157** были получены с выходом до 86% (Схема 1.54) [59].

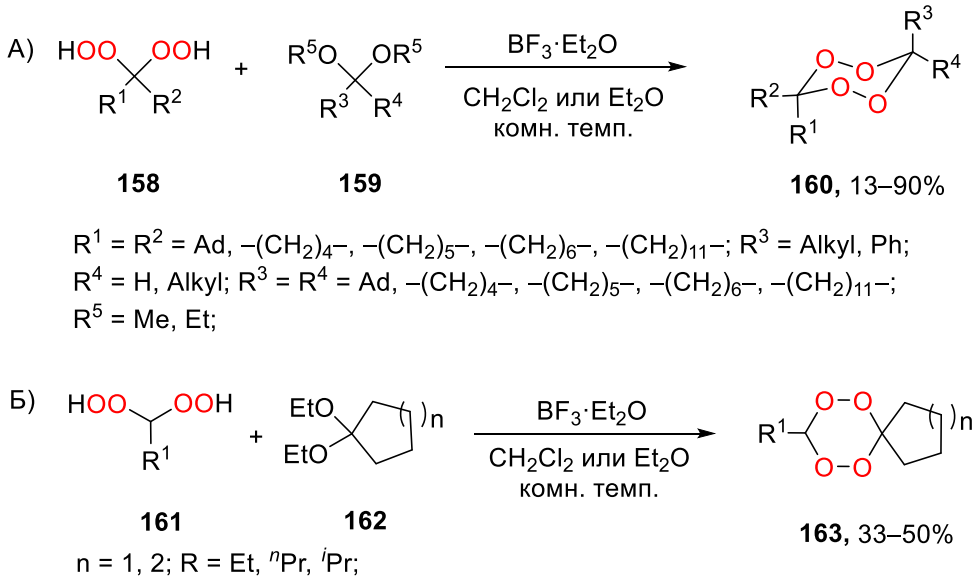
Схема 1.54. Синтез 1,1'-бисгидроперокси-(циклоалкил) пероксидов **157**.



Представлен общий подход к синтезу 1,2,4,5-тетраоксанов **160**, который основан на реакции геминиальных бисгидропероксидов **158** с ацеталями **159** в присутствии 0,3–0,4 экв. $BF_3 \cdot Et_2O$ (Схема 1.55А) [152]. По сходной методике Либшер (Liebscher, J) осуществил

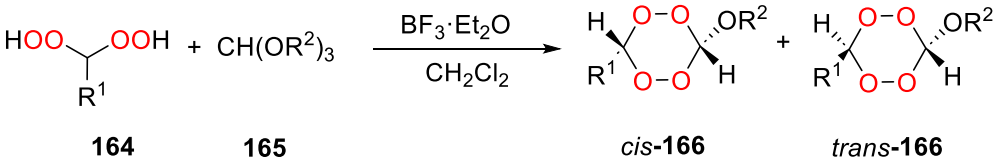
синтез тетраоксанов **163**, используя соответствующие геминальные биспероксиды **161** и циклические ацетали **162** (Схема 1.55Б) [153].

Схема 1.55. Синтез тетраоксанов **160** и **163**.



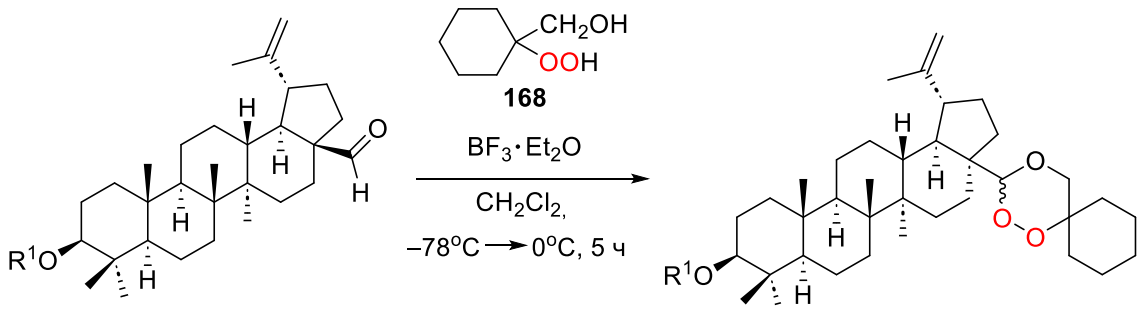
Показано, что взаимодействие биспероксидов **164** с ортоформиатами **165** под действием $BF_3{\cdot}Et_2O$ приводит к образованию 1,2,4,5-тетраоксанов **166** (Схема 1.56) [153]. Проведение реакции в среде CH_2Cl_2 при комнатной температуре обеспечивает преимущественное образование *транс*-изомера **166**, тогда как *цис*-изомер образуется лишь в следовых количествах. Данный метод позволил впервые синтезировать тетраоксаны *цис*-**166** и *транс*-**166**, содержащие алкоксильный заместитель.

Схема 1.56. Синтез тетраоксанов **166**.



В ходе исследований, направленных на синтез фармакологически перспективных эндопероксидных структур, была осуществлена конденсация гидропероксида **168** с альдегидом **167** под действием комплекса $BF_3{\cdot}Et_2O$. В результате удалось синтезировать 1,2,4-триоксан **169**, однако выход целевого продукта оказался умеренным, а разделить образовавшиеся диастереоизомеры не удалось (Схема 1.57) [154].

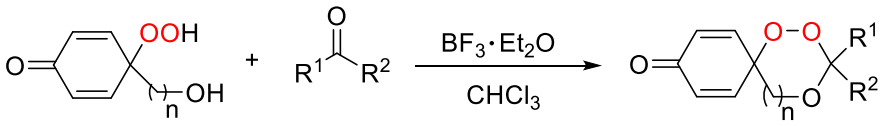
Схема 1.57. Синтез 1,2,4-триоксанов **169**.



R^1 = OMe, OAc

Несмотря на сравнительно низкий выход продуктов реакции, был зафиксирован факт образования циклических пероксидов **172** при взамодействии гидропероксидов **170** с кетонами **171** в присутствии $BF_3 \cdot Et_2O$ (Схема 1.58) [115]. Аналогичные продукты **172** с сопоставимыми выходами были получены при использовании $In(OTf)_3$ (Схема 1.28). Следует отметить, что применение $BF_3 \cdot Et_2O$ представляется более экономичным и доступным вариантом.

Схема 1.58. Синтез пероксидов **172**.

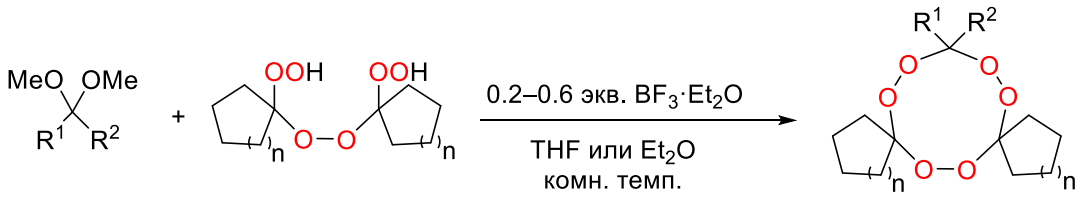


170 **171** **172**, 6–17%

n - 2, 3, 4; R^1 = Me; R^2 = Me; $R^1 = R^2$ = $-(CH_2)_5-$, Ad

Реакция 1,1'-бисгидроперокси(циклоалкил)пероксидов **174** с кеталями **173** в присутствии $BF_3 \cdot Et_2O$ сопровождается образованием 1,2,4,5,7,8-гексаоксонанов **175** с выходом до 94% (Схема 1.59) [155]. Данный метод представляет собой простой и эффективный подход к получению пероксидов такого типа.

Схема 1.59. Синтез гексаоксононанов **175**.



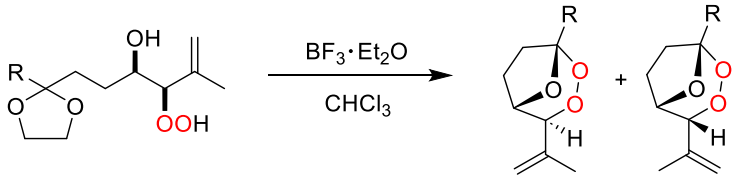
173 **174** **175**, 47–94%

n = 1, 2, 3, 8; R^1 = Me; R^2 = Me, ^{i}Pr;
$R^1 = R^2$ = adamantyl, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$,$-(CH_2)_7-$,$-(CH_2)_{11}-$

Синтез мостиковых 1,2,4-триоксанов **177** и **178** может быть осуществлен посредством внутримолекулярной циклизации пероксиацеталей **176**, сопровождаемой

одновременным удалением ацетальной защитной группы. Реакция приводит к образованию соответствующих циклических пероксидов с выходами в диапазоне 12-19% (Схема 1.60) [156].

Схема 1.60. Синтез мостиковых 1,2,4-триоксанов **177** и **178**.

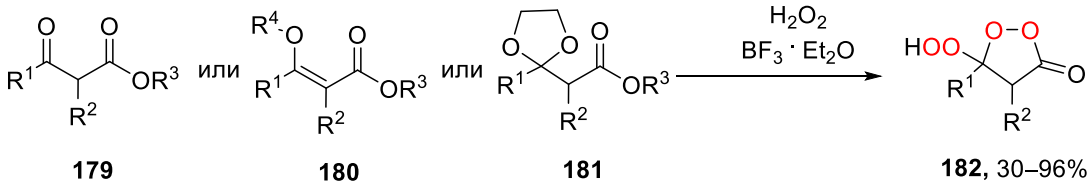


176
R = Me, Et

177 + **178**, 12–19%

Пероксидирование β-кетоэфиров **179** и их производных **180**, **181** с использованием системы $H_2O_2/BF_3{\cdot}Et_2O$ сопровождается образованием нового типа устойчивых циклических органических пероксидов - β-гидроперокси-β-пероксилактонов **182**. Выходы β-пероксилактонов **182** находились в диапазоне 30–96% (Схема 1.61) [55, 157].

Схема 1.61. Пероксидирование β-кетоэфиров **179** и их производных **180**, **181**.

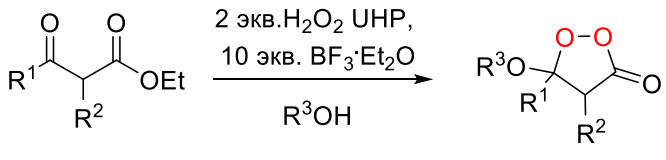


179 **180** **181** **182,** 30–96%

$R^1 = CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $R_1 = R_2 = -(CH_2)_3-$; R^2 = H, Alkyl, adamantyl, $CH_2C(O)OCH_2CH_3$, CH_2Ph, and etc.; $R^3 = CH_3$, CH_2CH_3;

При трехкомпонентной $BF_3{\cdot}Et_2O$-катализируемой реакции конденсации β-кетоэфиров **179** с пероксокомплексом мочевины и спиртами наблюдалось образование β-алкокси-β-пероксилактонов **183**. Выход целевых продуктов варьировался в диапазоне 25–80%, что указывает на чувствительность процесса к природе исходных субстратов (Схема 1.62) [158].

Схема 1.62. Пероксидирование β-кетоэфиров **179** в присутсвии спиртов.



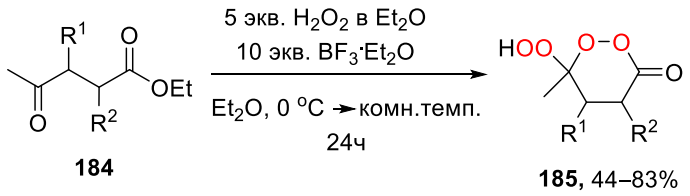
179 **183,** 25–80%

R^1 = Alkyl; R^2 = Alkyl, adamantyl, CH_2CH_2CN, Bn, 4-Br-C_6H_4, 4-Cl-C_6H_4, 4-MeO-C_6H_4; R^3 = Me, Et, ^{n}Pr, ^{n}Bu;

Развитие данного направления показало, что система $BF_3{\cdot}Et_2O/H_2O_2$ применима к γ-кетоэфирам **184**. В результате реакции с выходом в диапазоне 44–83% образуются γ-

гидроперокси-γ-пероксилактоны **185** (Схема 1.63) [159]. Таким образом, предложенный подход позволяет синтезировать широкий ряд пероксилактонов различного строения.

Схема 1.63. Пероксидирование γ-кетоэфиров **184**.

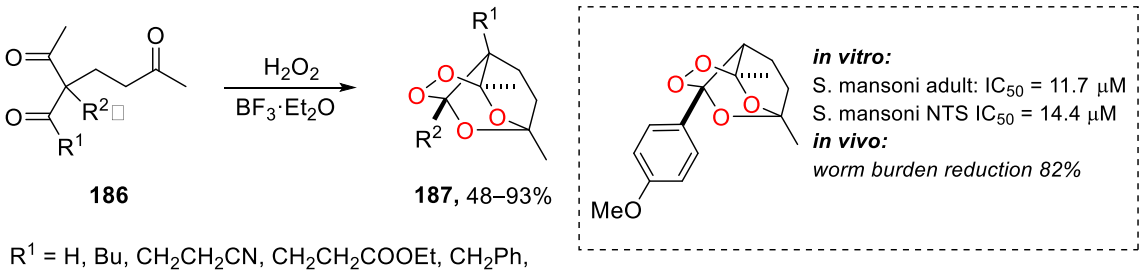


184 **185,** 44–83%

R^1 = H, alkyl, Bn, 2-$ClC_6H_4CH_2$, 3-$CH_3C_6H_4CH_2$, 4-$BrC_6H_4CH_2$, 4-$ClC_6H_4CH_2$, 4-$NO_2C_6H_4CH_2$, 4-$CH_3C_6H_4CH_2$; R^2 = H, alkyl

Пероксидирование β,δ′-трикетонов **186** с использованием системы $H_2O_2/BF_3{\cdot}Et_2O$ приводит к селективной сборке трициклических монопероксидов **187** с выходом 48–93% несмотря на наличие трех кето-групп в исходном трикетоне (Схема 1.64) [52, 56]. Трициклический монопероксид с *n*-метоксифенильным заместителем проявляет высокую активность *in vitro* и *in vivo* по отношению к гельминтам *S. mansoni*.

Схема 1.64. Синтез и антигельминтная активность монопероксидов **187**.

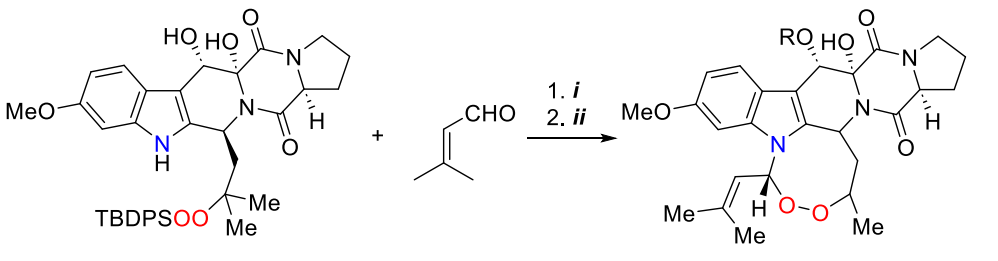


186 **187,** 48–93%

R^1 = H, Bu, CH_2CH_2CN, CH_2CH_2COOEt, CH_2Ph, 4-$MeC_6H_4CH_2$, 4-MeC_6H_4 and etc. R^2 = Me, Ph

В 2015 году был предложен первый полный синтез природных биологически активных аминопероксидов Verruculogen **190a** и Fumitremorgin A **190b** [160]. На заключительном этапе синтеза этих пероксидов применяется $BF_3{\cdot}Et_2O$-катализируемая конденсация альдегида **189** с пероксидом **188** (Схема 1.64).

Схема 1.64. Синтез Verruculogen **190a** и Fumitremorgin A **190b.**



188 **189** **190**, 30% на 2 стадии

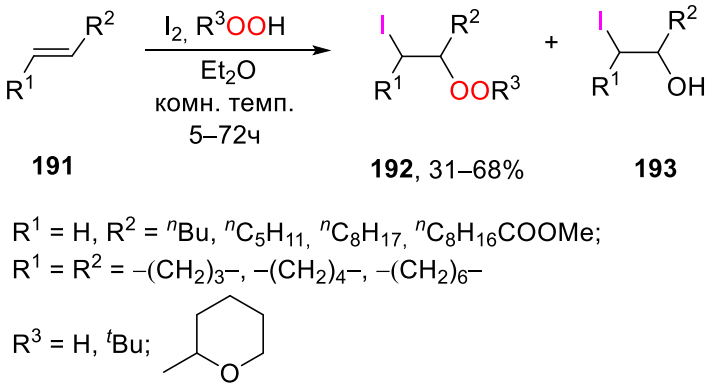
i: TBAF, THF, AcOH, 0 °C
ii: $BF_3 \cdot Et_2O$, DCE, –20°C
iii: prenyl bromide

190a Verruculogen; R = H
190b Fumitremorgin A; R = prenyl ← ***iii***

3.2. Применение иода в качестве катализатора в синтезе пероксидов

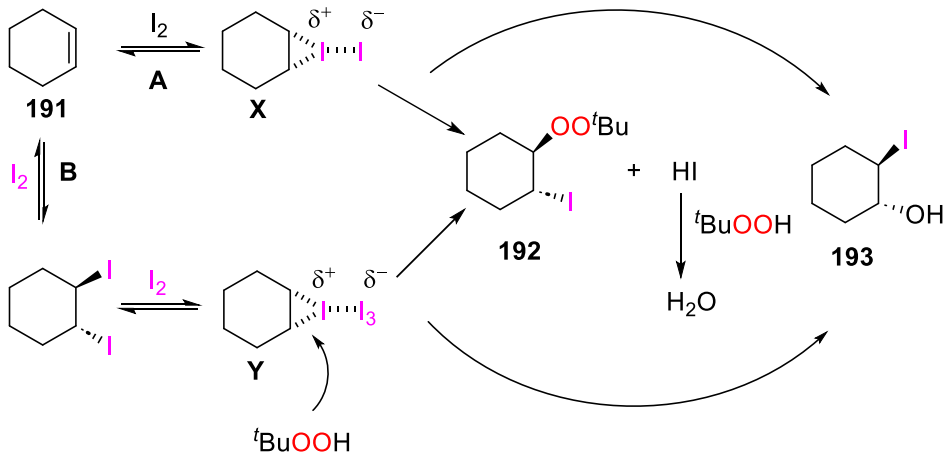
Иод является уникальным компонентом в синтезе пероксидов. Он может выступать и как катализатор, и как реагент [161-167]. В присутствии иода алкен **191** взаимодейтсвует с гидропероксидом с образованием замещенных иодпероксидов **192** (Схема 1.65). В качестве побочного продукта образуются спирты **193** [168].

Схема 1.65. Синтез вицинальных иодпероксиалканов **192**.



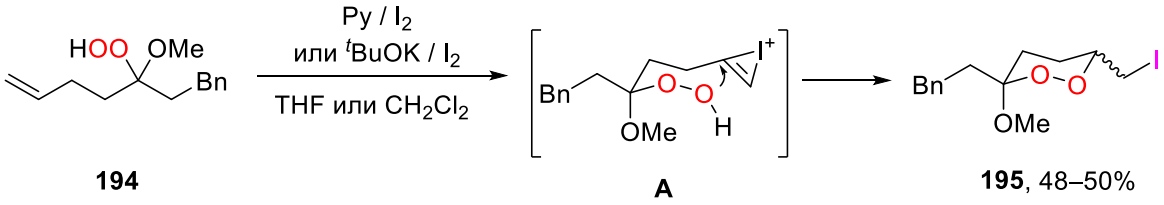
Механизм образования иодпероксидов **192** и спиртов **193** представлен на схеме 1.66. Образование иодпероксидов **192**, вероятно, может происходить по двум направлениям. По направлению **A** к двойной связи последовательно присоединяются иод как электрофил и пероксид водорода как нуклеофил. По направлению **B** первоначально образуется 1,2-дииодциклогексан, который под действием иода превращается в интермедиат **Y**. Далее интермедиат **Y** вступая в реакцию с гидропероксидом дает иодпероксид **192**.

Схема 1.66. Механизм образования иодпероксида **192**.



Циклизация гидропероксиацеталя **194** под действием системы пиридин/I_2 или *t*-BuOK/I_2 приводит к образованию иод-содержащего 1,2-диоксана **195** с выходом 48-50% (Схема 1.67) [169].

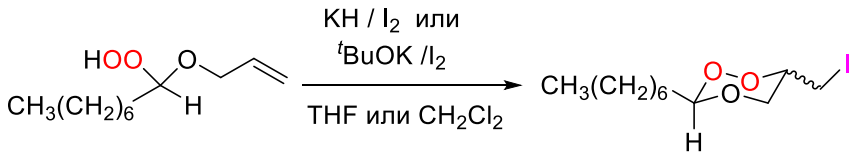
Схема 1.67. Синтез 1,2-диоксана **195.**



194 **A** **195**, 48–50%

Однако использование системы пиридин/I_2 для циклизации гидропероксиацеталя **196** не привело к образованию ожидаемого 1,2,4-триоксана **197**. В случае системы *t*-BuOK/I_2 циклизация прошла, но выход пероксида **197** оказался низким (19%). К увеличению выхода не привело и использование системы KH/I_2. Выход **197** составил 24% (Схема 1.68) [169].

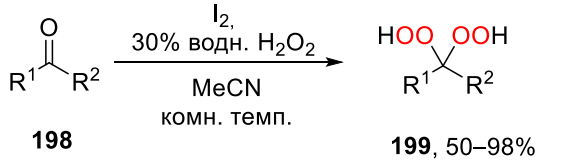
Схема 1.68. Синтез 1,2,4-триоксана **197**.



196 **197**,19–24%

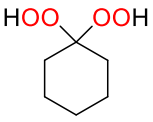
С использованием 30% водн. H_2O_2 и иода в качестве катализатора были получены бисгидропероксиды **199** из циклических и ациклических кетонов **198** с выходом 50 - 98% (Схема 1.69). Большинство геминальных бисгидропероксидов **199** проявляет *in vitro* антимикробную и противогрибковую активность против *B. cereus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans*, and *A. niger* [170].

Синтез 1.69. Синтез геминальных бисгидропероксидов **199**.



198 **199**, 50–98%

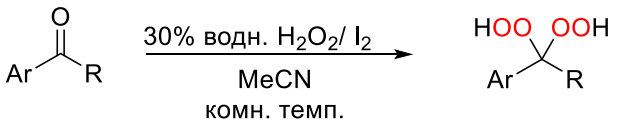
R^1 = Me, Et, ^{n}Pr; R^2 = H, Me, ^{n}Bu, $^nC_7H_{15}$;
$R^1 = R^2$ = Adamantyl, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_{11}-$,
2-methylcyclohexyl, 3-methylcyclohexyl



	MIC, mg/mL
B. cereus	1
E. coli	0.1
Ps. aeruginosa	1
St. aureus	1
C. albicans	1
A. niger	0.1

Подобная методология была применена для получения бисгидропероксидов **201** из арилкетонов и бензальдегидов **200**. Однако в случаях, когда в ароматическом кольце содержались электроноакцепторные заместители, образование пероксидов **201** не происходило (Схема 1.70) [170]. Такое поведение объясняется снижением электронной плотности на карбонильном атоме углерода, что препятствует нуклеофильной атаке H_2O_2.

Схема 1.70. Синтез бисгидропероксидов **201**.

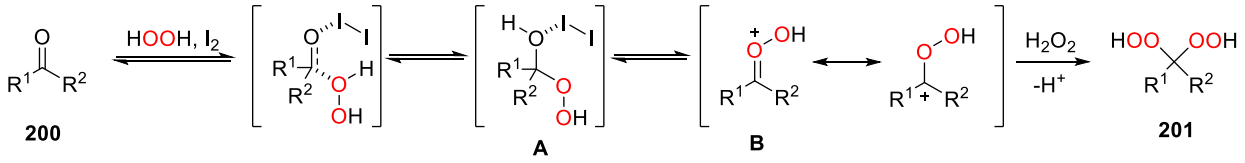


200 **201**, 16–76%

Ar = Ph, 4-MeOC$_6$H$_4$, R = H, Me

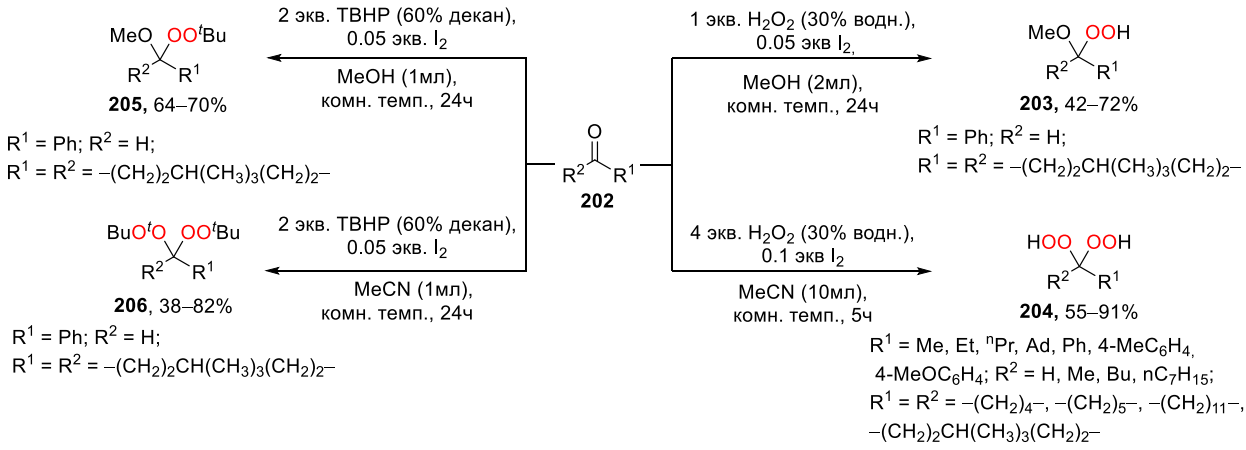
Молекулярный иод как кислота Льюиса координируется с атомом кислорода карбонильной группы, активируя ее для последующей нуклеофильной атаки пероксидом водорода. Далее после нуклеофильного присоединения пероксида водорода образуется интермедиат **A**, превращающийся в пероксикарбениевый ион **B**, последующее взаимодействие которого с H_2O_2 приводит к образованию бисгидропероксида **201** (Схема 1.71).

Схема 1.71. Пероксидирование кетонов **200** в присутствии иода.



Методология, использующая иод в качестве катализатора для пероксидирования карбонильных соединений **202**, включая алициклические и алифатические кетоны, арилальдегиды, в среде ацетонитрила позволяет получать геминальные бисгидропероксиды **204** (при использовании H_2O_2) и геминальные *трет*-бутилпероксиды **206** (при использовании TBHP). Однако если пероксидирование проводить в среде метанола, то вместо бисперoксидов образуются гидропероксиацетали **203** и *трет*-бутилпероксиацетали **205** [60].

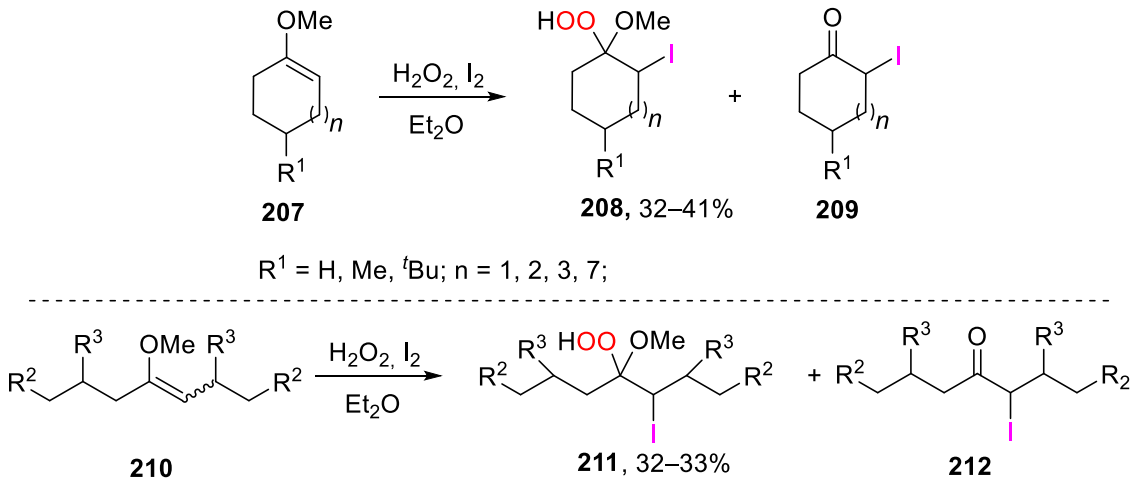
Схема 1.72. Иод-катализируемое пероксидирование карбонильных соединений **202**.



Показано, что эфиры енолов **207** и **210** в среде диэтилового эфира в присутствии иода вступают в реакцию пероксидирования с образованием 2-иод-1-метоксигидропероксидов **208** и **211**. Выходы последних находятся в диапазонах 32-41% и

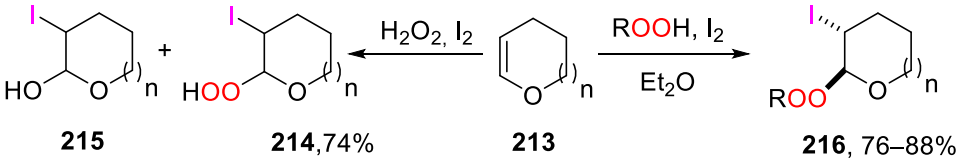
32-33% соответственно (Схема 1.73) [171]. При этом побочными продуктами являются α-иодкетоны **209** и **212**.

Схема 1.73. Синтез 2-иод-1-метоксигидропероксидов **208** и **209**.



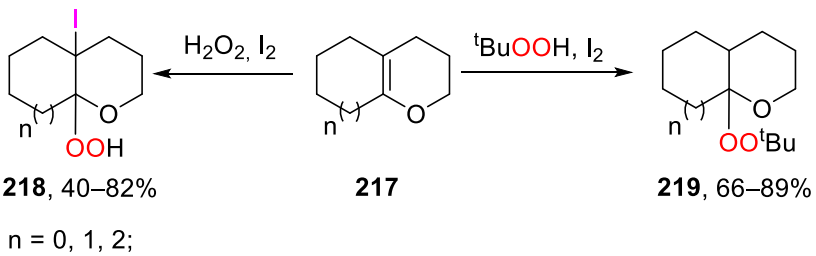
Пероксидирование циклических эфиров енолов **213** с использованием системы I_2/H_2O_2 приводит к образованию иодгидропероксидов **214** и α-иодполуацеталей **215**. Однако если заменить H_2O_2 на алкилгидропероксиды, такие как *трет*-бутилгидропероксид или гидропероксид тетрагидропирана (THP), то образуются иодпероксиды **216** (Схема 1.74) [172].

Схема 1.74. Иодпероксидирование эфиров енолов **213**.



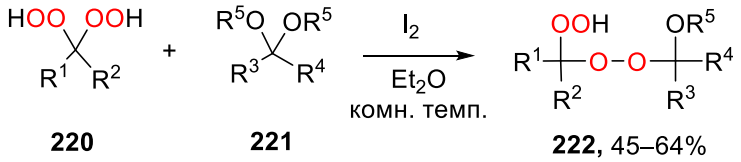
В случае пероксидирования бициклических эфиров енолов **217** системой I_2/H_2O_2 образуются иодгидропероксиды **218** с выходом 40–82%. Однако, если использовать в качестве пероксидирующего агента *t*-BuOOH, то вместо ожидаемых иодпероксидов, аналогичных **216**, образуются пероксиды **219**, выход которых находится в диапазоне 66–89% (Схема 1.75) [172].

Схема 1.75. Иодпероксидирование эфиров енолов **217**.



Катализируемая иодом реакция геминальных бисгидропероксидов **220** с ацеталями **221** приводит к формированию пероксидных соединений **222** с выходами 45–64%. (Схема 1.76) [173]. В качестве растворителей для проведения этой реакции оптимально использовать Et_2O и ТГФ.

Схема 1.76. Синтез 1-гидроперокси-1'-алкоксипероксидов **222**.

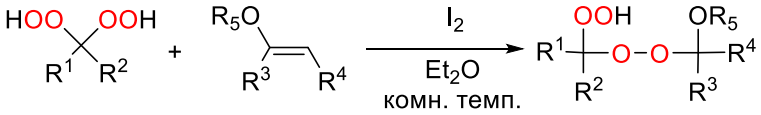


220 **221** **222,** 45–64%

$R^1 = R^2 = –(CH_2)_5–$, $–(CH_2)_6–$, $–(CH_2)_{11}–$, $–(CH_2)_2CH(CH_3)(CH_2)_2–$;
R^3 = Me; R^4 = Me, $^nC_7H_{15}$;
$R^3 = R^4 = –(CH_2)_4–$, $–(CH_2)_5–$, $–(CH_2)_6–$; R^5 = Me, Et;

Для синтеза пероксидов **222** вместо ацеталей **221** также можно использовать эфиры енолов **223**. Выходы целевых пероксидов составляют 40-54% (Схема 1.77) [173].

Схема 1.77. Синтез 1-гидроперокси-1'-алкоксипероксидов **222**.

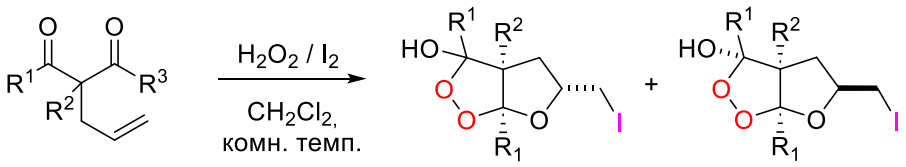


220 **223** **222,** 40–54%

$R^1 = R^2 = –(CH_2)_5–$, $–(CH_2)_{11}–$, $–(CH_2)_2CH(CH_3)(CH_2)_2–$;
$R^2 = R^3 = –(CH_2)_4–$, $–(CH_2)_5–$

Иод-катализируемое пероксидирование аллилированных 1,3-дикетонов **224** позволяет получать бициклические 1,2-диоксоланы **225** и **226** в виде смеси диастереомеров с выходами в диапазоне 50 - 81% (Схема 1.78) [174]. Реакция протекает при 20–25°C в среде CH_2Cl_2. Для достижения наилучшего результата применяют мольное соотношение H_2O_2 : I_2 : **224** = 5 : 2 : 1.

Схема 1.78. Синтез иодпероксидов **225** и **226**.



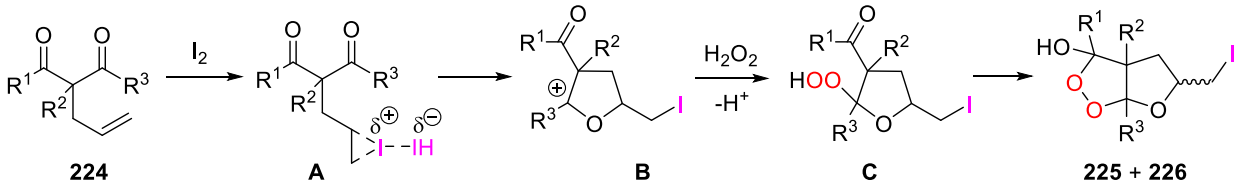
224 **225** + **226**, 50–81%

$R^1 = R^3$ = Me, ^{t}Bu; R^2 = Me, CH_2Ph, $CH_2CH_2COCH_3$

Первоначально иод взаимодействует с двойной связью с образованием иодониевого катиона **A**. Далее происходит внутримолекулярная циклизация с образованием оксикарбениевого иона **B**. На следующей стадии происходит нуклеофильная атака H_2O_2 по оксикарбениевому иону **B** с образованием иодгидропероксидного интермедиата **C**, в

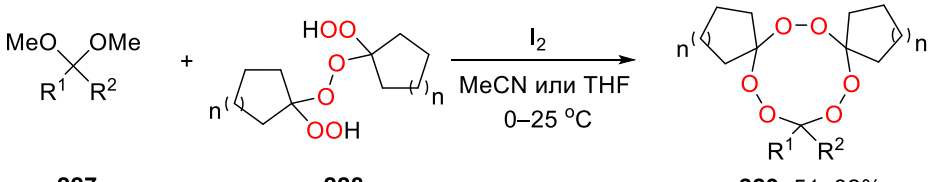
котором последующая внутримолекулярная атака ООН-группы по карбонильной функции приводит к образованию смеси диастереоизомерных пероксидов **225** + **226** (Схема 1.79) [175-177].

Схема 1.79. Синтез иодсодержащих 1,2-диоксоланов **225** и **226**.



Реакция ацеталя **227** с гидропероксипероксидами **228** в среде ацетонитрила или ТГФ, катализируемая I_2 приводит к образованию 1,2,4,5,7,8-гексаоксанонанов **229** с выходом в диапазоне 51–82%. (Схема 1.80) [171].

Схема 1.80. Синтез 1,2,4,5,7,8-гексаоксанонанов **229**.

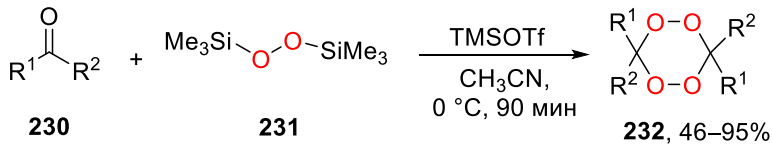


n = 2, 3, 8; R^1 = Me, ^{i}Bu, ^{n}Bu; R^2 = ^{i}Bu, ^{n}Bu, $(CH_2)_7CH_3$;
$R^1 = R^2$ = –$(CH_2)_2CH(CH_3)(CH_2)_2$–, –$(CH_2)_2CH(^t$Bu$)(CH_2)_2$–

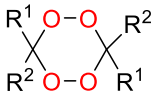
3.3. TMSOTf и TBDMSOTf как катализаторы в синтезе пероксидов

Показано, что в присутствии TMSOTf карбонильные соединения **230** вступают во взаимодействие с бис(триметилсилил)пероксидом **231**, в результате чего образуются симметричные 1,2,4,5-тетраоксаны **232**. Реакцию проводят либо при низкой температуре (−70 °C) в CH_2Cl_2, либо при 0 °C в CH_3CN (Схема 1.81) [178, 179]. Исследования биологической активности *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что такие тетраоксаны обладают выраженной противомалярийной активностью в отношении *P. falciparum* [180].

Схема 1.81. Синтез и противомалярийная активность 1,2,4,5-тетраоксанов **232**.



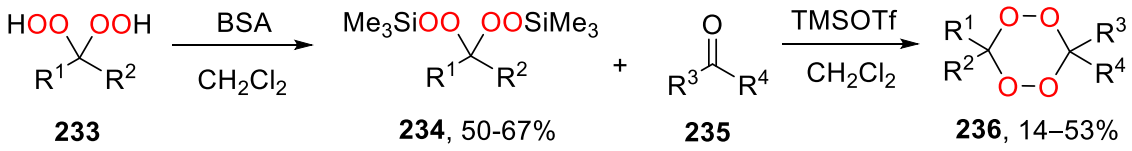
R^1 = H, Me, $^n C_5H_{11}$, $^n C_9H_{19}$, cyclohexyl, Ph, ; R^2 = H, Me;
$R^1 = R^2$ = –$(CH_2)_5$–, –$(CH_2)_2O(CH_2)_2$–, –$CH_2C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_2CH_2$–



	EC_{50} (M) *P. falciparum*	Ингибирование роста (%) *P. berghei* в мышах 50 мг/кг/день
276a, R^1 = cyclohexyl, R^2 = H	$2.0\ 10^{-7}$	96
276b, R^1 = Ph, R_2 = H	$1.1\ 10^{-6}$	50
Artemisinin	$7.8\ 10^{-9}$	100

Если в качестве пероксидирующего агента использовать бис(триметилсилил)пероксиды **234**, то становится возможным синтез несимметричных 1,2,4,5-тетраоксанов **236**, выходы которых составляли в диапазоне 14–53%. (Схема 1.82) [180]. Соответствующие бис(триметилсилил)пероксиды **234** были получены реакцией бисгидропероксидов **233** с *N,O*-бис(триметилсилил)ацетамидом (BSA) в среде CH_2Cl_2.

Схема 1.82. Получение 1,2,4,5-тетраоксанов **236**.

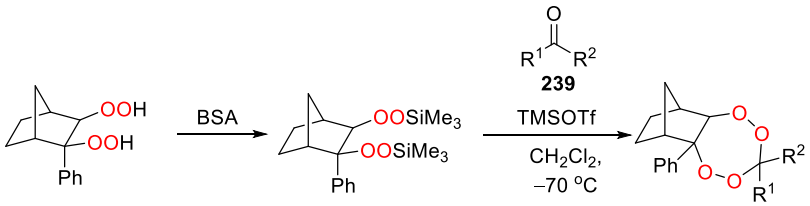


233 **234**, 50-67% **235** **236**, 14–53%

R^1 = Me, Ph ; R^2 = H, Me; $R^1 = R^2$ = Adamantyl, $-(CH_2)_5-$, $-CH_2CH_2CH(CMe_3)CH_2CH_2-$; R^3 = Ph, C_6H_{11}, *n*-C_7H_{15}, R^4 = H

Взаимодействием 1,2-бис(триметилсилил)пероксида **238** с карбонильными соединениями **239** под действием TMSOTf были получены 1,2,4,5-тетраоксепаны **240**, хотя и с низкими выходами в диапазоне 12-23% (Схема 1.83) [180, 181]. Пероксид **238** с выходом 56% можно синтезировать из 2-дигидропероксида **237** и (N,O-бис(триметилсилил)ацетамида (BSA).

Схема 1.83. Получение 1,2,4,5-тетраоксепанов **240**.

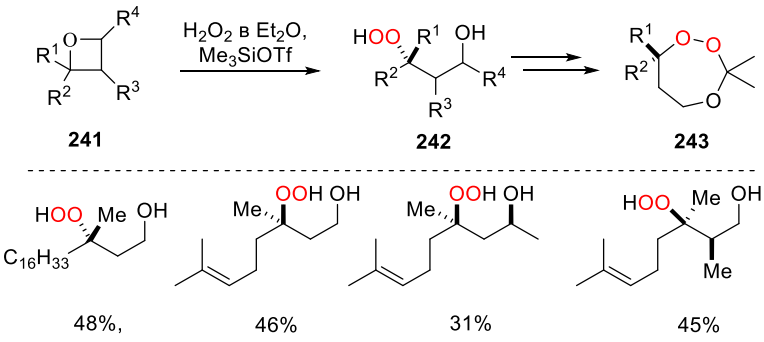


237 **238**, 56% **240**, 12–23%

R^1 = cyclohexyl, Ph, 4-FC_6H_4; R^2 = H; $R^1 = R^2 = -(CH_2)_5-$

Показано, что оксетаны **241** легко раскрываются под действием эфирного раствора пероксида водорода в присутствии $Yb(OTf)_3$. В результате образуются 3-гидроксигидропероксиды **242**, на основе которых можно синтезировать 1,2,4-триоксепаны **243** [100, 112]. Использование TMSOTf вместо $Yb(OTf)_3$ в некоторых случаях приводит к образованию целевых пероксидов с высоким выходом. (Схема 1.84).

Схема 1.84. Синтез 3-гидроксигидропероксидов **242**.

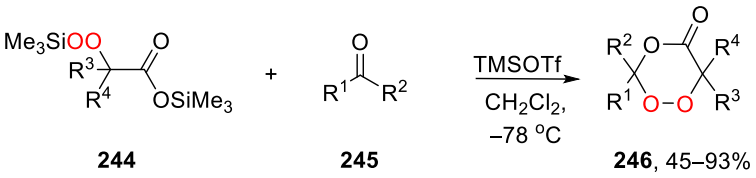


241 **242** **243**

48%, 46% 31% 45%

Силилпероксиды **244** при взаимодейтсвии с кетонами или альдегидами **245** под действием TMSOTf с среде хлористого метилена при −78 °C образуют циклические пероксолактоны (1,2,4-триоксан-5-оны) **246** (Схема 1.85) [182, 183].

Схема 1.85. Синтез 1 пероксолактонов **246**.

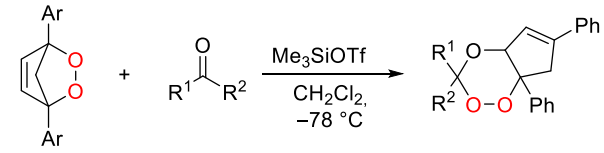


244 **245** **246**, 45–93%

$R^1 = R^2$ = H, Me, ^{t}Bu, COOEt, Ph, 4-ClC$_6$H$_4$; $R^1 = R^2$ = –(CH$_2$)$_5$–;
R^3 = H; R^4 = Adamantyl, Me, ^{t}Bu; $R^3 = R^4$ = Adamantyl, –(CH$_2$)$_5$–

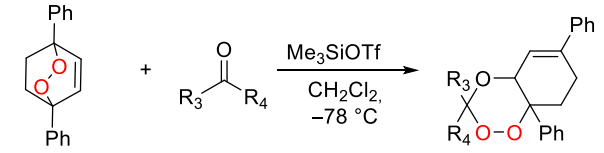
Реакция эндопероксидов **247** и **250** с кетонами **248** и **251** в присутствии TMSOTf, протекает с образованием замещенных 1,2,4-триоксанов **249** и **252.** Катализатор TMSOTf эффективно активирует карбонильную группу, способствуя нуклеофильному присоединению пероксидного фрагмента с последующей циклизацией давая с высокими выходами целевые пероксиды (Схема 1.86) [184-186], что делает метод удобным и универсальным для синтеза триоксанов различного строения.

Схема 1.86. Синтез замещенных 1,2,4-триоксанов **249** и **252**.



247 **248** **249**, 69–88%

Ar = Ph, 4-FC$_6$H$_4$; R^1 = H, Me; R^2 = H, Me; $R^1 = R^2$ = –(CH$_2$)$_4$–;

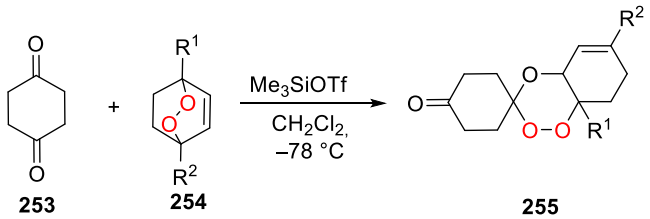


250 **251** **252**, 77–86%

R^3 = H, Me; R^4 = H, Me; $R^3 = R^4$ = –(CH$_2$)$_4$–

На основе реакции циклогексан-1,4-диона **253** с алкил-замещенными эндопероксидами **254** были получены 1,2,4-триоксаны **255** (Схема 1.87) [187]. Однако выход целевых пероксидов не превышал 10%.

Схема 1.87. Синтез замещенных 1,2,4-триоксанов **255**.

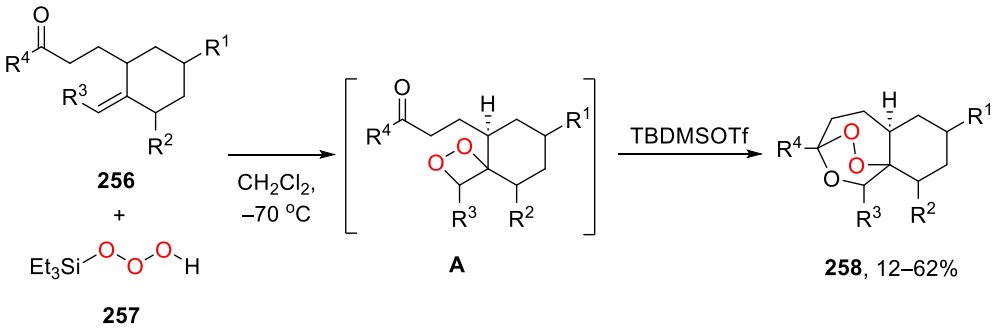


253 **254** **255**

R^1 = Me; R^2 = ^{i}Pr; $R^1 = R^2$ = H;

Показано, что виниловые эфиры или винилтиоэфиры **256**, взаимодействуя с триэтилсилил гидротриоксидом **257** ($Et_3SiOOOH$), получаемым *in situ* озонолизом триэтилсилана, образуют диоксетаны **A**, которые под действием TBDMSOTf перегруппировываются в 1,2,4-триоксаны **258**. 1,2,4-Триоксаны **258** проявляют противомалярийную активность *in vitro*, на уровне с артемизинином и его аналогами (Схема 1.88) [188-190].

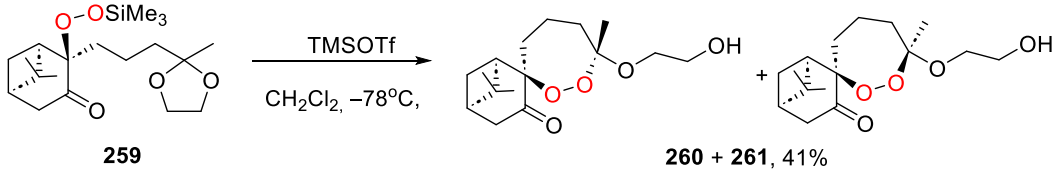
Схема 1.88. Синтез 1,2,4-триоксанов **258**.



R^1 = H, Et, Ph; R^2 = H, $CH_2CH_2OTBDMS$; R^3 = OMe, OEt, OCH_2Ph, SMe;
R^4 = Me, Et, Ph, $PhCH_2$, 4-ClPh, 4-PhPh, FCH_2, $CF_3CH_2CH_2$

В исследовании [191], посвященному синтезу веществ с высокой противомалярийной активностью на основе циклических пероксидов были получены пероксиды **260** и **261** с выходом 41% из силильного пероксида **259** в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки пероксидного атома кислорода по четвертичному атому углерода 1,3-диоксоланового цикла под действием TMSOTf с последующим раскрытием последнего (Схема 1.89).

Схема 1.89. Синтез циклических пероксидов **260** и **261.**



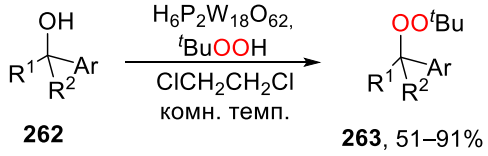
4. Синтез органических пероксидов с использованием гетерополикислот

Использование гетерополикислот в качестве катализаторов для реакций пероксидирования представляет значительный интерес благодаря их способности формировать пероксокомплексы и эффективно передавать пероксидный фрагмент на органические субстраты [192, 193]. К типичным представителям этого класса соединений относятся фосфорномолибденовая и фосфорновольфрамовая кислоты, которые могут выступать в роли переносчиков пероксидной фукции. Дополнительным преимуществом гетерополикислот является возможность их иммобилизовать на твердых носителях, что

позволяет проводить реакции в гетерогенных условиях и обеспечивает возможность регенерации катализатора [193].

С применением системы ^{t}BuOOH/$H_6P_2W_{18}O_{62}$ из бензильных спиртов **262** были получены с выходами 61-91% диалкилпероксиды **263** (Схема 1.90) [194]. При использовании неактивированных спиртов их конверсия была низкой, а образование пероксидов не наблюдалось.

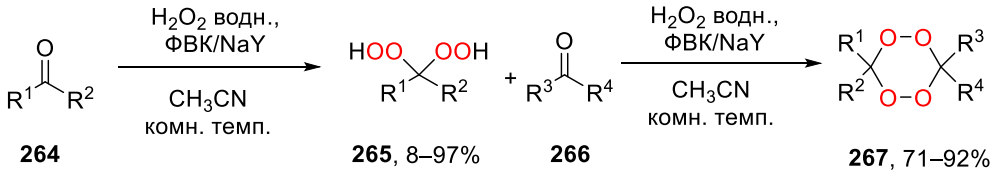
Схема 1.90. Окисление спиртов **262** с образованием пероксидов **263**.



R^1 =алкил, Ph; R^2 = H, Me, Ph

Фосфорновольфрамовая кислота (ФВК), нанесенная на цеолит (NaY), представляет собой эффективный катализатор для синтеза геминальных бисгидропероксидов **265** из карбонильных соединений **265** и пероксида водорода. Выход биспероксидов **265** составляет от 8 до 97% в зависимости от строения исходного карбонильного соединения (Схема 1.91) [193]. Система H_2O_2, ФВК/NaY является эффективной и в синтезе 1,2,4,5-тетраоксанов **267**, выход которых составляет 71 - 92%.

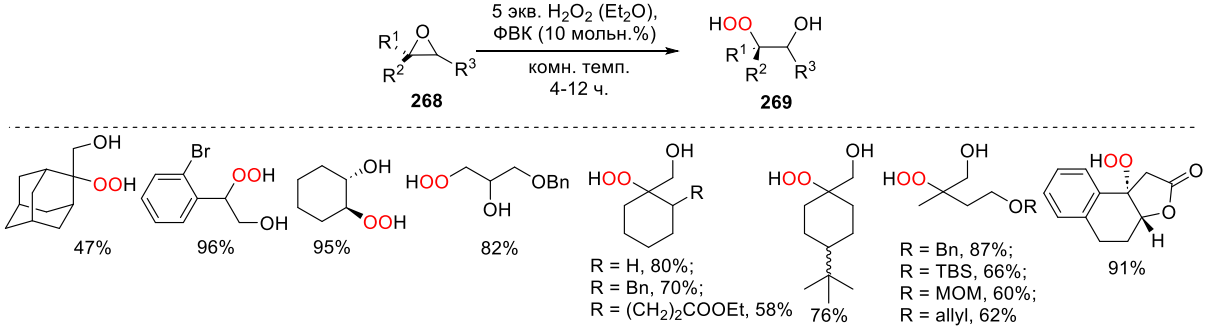
Схема 1.91. Синтез геминальных бисперокисдов **265** и 1,2,4,5-тетраоксанов **267**.



R^1 = Alkyl, Ph, naphtyl; R^2 = H, Alkyl; R^1 – R^2 = cycloalkyl; R^3 – R^4 = Adamantyl, cycloalkyl

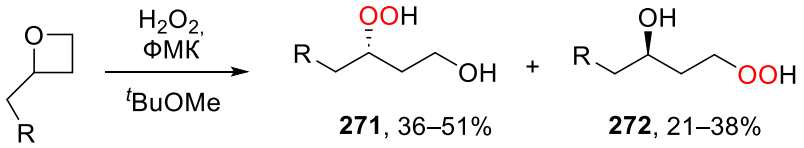
Продемонстрировано применение фосфорномолибденовой кислоты (ФМК) в качестве катализатора для раскрытия эпоксидов **268** в присутствии H_2O_2. Этот метод позволяет получать β-гидропероксиспирты **269** при комнатной температуре (Схема 1.92) [195]. Для всех протестированных субстратов раскрытие оксиранового цикла **268** происходило региоселективно.

Схема 1.92. Синтез β-гидропероксиспиртов **269**.



В присутствии фосфорномолибденовой кислоты (ФМК) было осуществлено расрытие оксетанов **270** пероксидом водорода с образованием изомерных гидрокси-гидропероксидов **271** и **272** (Схема 1.93) [196].

Схема 1.93. Синтез пероксидов **271** и **272**.

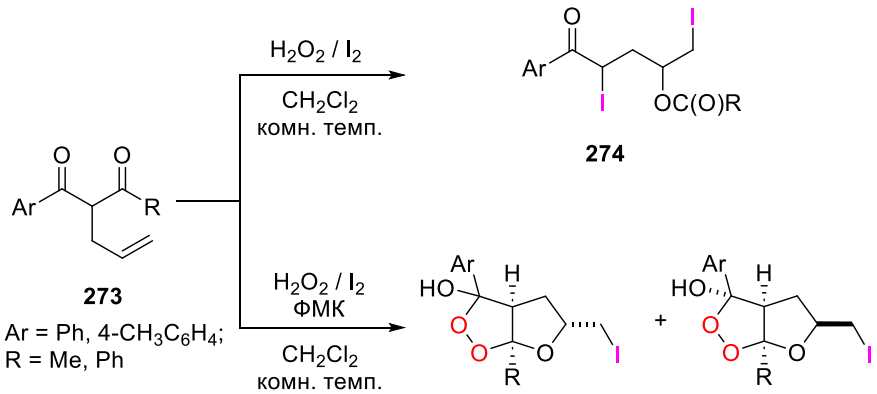


271, 36–51% **272**, 21–38%

270 R = Cy, Bn

Способность гетерополикислот образовывать пероксокомплексы и координироваться с карбонильной группой позволяет осуществлять пероксидирование кетонов и их производных в более мягких условиях. Например, при иод-катализируемом пероксидировании дикетона **273** образуются иодкетоэфир **274**. Однако если в систему добавить фосфорномолибденовую кислоту в каталитических количествах, то происходит формирование бициклических пероксидов **275** и **276** (Схема 1.94) [197].

Схема 1.94. Синтез пероксидов **275** и **276**.



274

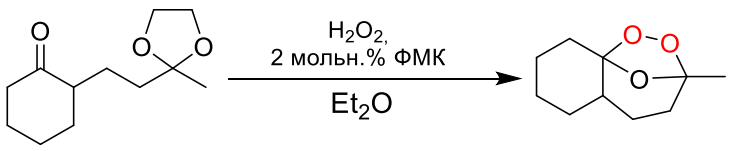
273

Ar = Ph, 4-$CH_3C_6H_4$;
R = Me, Ph

275 + **276**, 26–66%

Фосфорномолибденовая кислота (ФМК) проявила себя как эффективный катализатор в пероксидировании кетоацеталя **277**. Мольное соотношение ФМК : **277** составляло 0,02 : 1. В результате был получен озонид **278** с выходом 74%, а не наиболее ожидаемый тетраоксан или бисгидропероксид (Схема 1.95) [195].

Схема 1.95. Синтез озонида **278**.



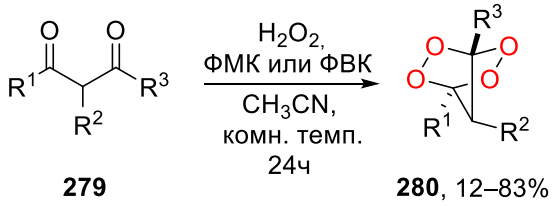
277

278, 74%

Использование ФМК и ФВК в реакции пероксидировании β-дикетонов **279** в качестве катализаторов позволило реализовать синтез мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов

280, включая соединения, склонные к окислению (Схема 1.96) [192]. С использованием такого метода пероксиды могут быть получены в граммовом масштабе.

Схема 1.96. Синтез мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов **280**.



279 **280**, 12–83%

R^1 = Adamantyl, Alkyl, Ph;
R^2 = H, Alkyl, Bn; R_3 = Et, ^{t}Bu, Ph;

5. Заключение

В обзоре систематизированы современные методы синтеза органических пероксидов, основанные на использовании кислот Льюиса и гетерополикислот в качестве каталитических систем. Координация кислот Льюиса с атомом кислорода карбонильной группы и инициирование образования пероксикарбениевых ионов расширяет спектр реакций пероксидирования карбонильных субстратов и их аналогов. Эти особенности делают данный класс катализаторов универсальным инструментом для направленного синтеза разнообразных пероксидных структур.

Металлсодержащие соединения, такие как фосфорномолибденовая кислота, фосфорновольфрамовая кислота и метилтриоксид рения ($MeReO_3$) при взаимодецствии с H_2O_2 обладают способностью образовывать пероксокомплексы. Такая комплексообразующая активность обеспечивает эффективный перенос пероксидной функции на органический субстрат, что открывает путь к получению устойчивых органических пероксидов в гетерогенных условиях.

Обзор литературных данных позволяет заключить, что в ближайшие годы развитие химии пероксидов будет направлено на изучение систем «кислота Льюиса - пероксидирующий агент». Данный подход не только повышает селективность и выход реакций, но и открывает новые перспективы синтеза новых пероксидных соединений с выраженной биологической активностью.

ГЛАВА 2. Решение проблемы селективного синтеза циклических пероксидов на основе β-, δ-дикетонов, β,γ'-, β,δ'-трикетонов и пероксида водорода (обсуждение результатов)

Первая глава диссертационного исследования посвящена решению сложной проблемы в химии пероксидов, а именно, разработке селективных методов синтеза циклических пероксидов из β-, δ-дикетонов, а также β,γ'- и β,δ'-трикетонов. На сегодняшний день пероксидирование монокетонов является хорошо изученным направлением, которому посвящено более тысячи публикаций. В то же время пероксидирование дикетонов, а тем более трикетонов практически не изучено. Основная причина заключается в том, что для таких реакций характерны низкая селективность и образование сложных смесей. Что, очевидно, обусловлено наличием в структуре исходного ди- или трикетона нескольких электрофильных центров, конкурирующих за взаимодействие с пероксидирующим агентом. В настоящем исследовании разработаны подходы, позволяющие осуществлять селективный синтез стабильных циклических пероксидов из ди- и трикетонов, несмотря на непредсказуемость, неочевидность протекания реакций, а также проблемы в контроле селективности.

2.1. Разработка подходов к селективному синтезу мостиковых 1,2,4-триоксоланов (озонидов) на основе линейных δ-дикетонов и H_2O_2

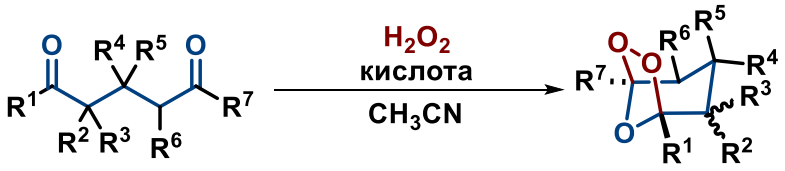
Классическим способом получения 1,2,4-триоксоланов (озонидов) является озонолиз алкенов [198]. Кросс-озонолиз *O*-метил-оксимов с карбонильными соединениями (Griesbaum Coozonolysis) позволяет получать как симметричные, так и несимметричные озониды [199]. Применение таких подходов ограничено рядом факторов: озон является высокотоксичным и нестабильным реагентом, требующим контроля концентрации и работы при низких температурах; для синтеза озонидов требуются специфические алкены, которые в большинстве случаев являются труднодоступными; в зависимости от строения исходного алкена, озонолиз часто протекает с низкой селективностью и приводит к смеси продуктов, что связано протекаем реакции через образование реакционноспособного интермедиата Криге. Если сравнивать озон с пероксидом водорода, то последний обладает очевидными преимуществами – он дешевле, значительно менее токсичен и удобнее в

обращении. Поэтому разработка методов получения озонидов с использованием H_2O_2 имеет как фундаментальное, так и практическое значение. Озониды могут быть получены реакцией 1,5-дикетонов с H_2O_2, однако такие примеры не многочислены. В 1953 г. было показано, что взаимодействие 2,6-гептандиона с H_2O_2 в присутствии P_2O_5 приводит к образованию озонида с выходом 51% [200]. Этот результат оставался уникальным почти два десятилетия, пока не было описано получение озонида из 2,2'-метилен-бис(циклогексанона) под действием V_2O_5 [201]. Позднее, спустя более тридцати лет, аналогичная реакция была реализована для 1,5-дикетонового фрагмента олеанов с использованием системы надуксусная кислота-H_2O_2 [202]. Упоминается о пероксидировании 2,6-гептандиона в газовой фазе при 10^{-2} Торр, однако образование озонида происходило с низким выходом [203]. В литературе описан процесс, в котором «скрытая» 1,5-дикарбонильная функциональная группа подвергается превращению в несимметричный кетоацеталь, затем под действием HCl пероксидируется с образованием озонидов в виде смеси двух стереоизомеров [33]. Ранее нами было установлено, что пероксидирование β,δ'-трикетонов, катализируемое фосфорномолибденовой кислотой позволяет получать озониды, мостиковые тетраоксаны и трициклические монопероксиды [204]. В литературе приведены данные о формировании озонидов из реакционноспособных алициклических 1,5-дикетонов [204]. Таким образом, разработка методов синтеза озонидов без использования озона представляется актуальной задачей современной химии пероксидов как с научной, так и с практической точек зрения. Следует подчеркнуть, что озониды являются одним из наиболее перспективных классов органических пероксидов, интерес к которым обусловлен их биологической активностью и потенциалом для разработки новых лекарственных средств. Показательно, что противомалярийный препарат последнего поколения артеролан содержит в качестве действующего вещества синтетический озонид.

В рамках настоящего диссертационного исследования разработан селективный метод получения озонидов **2**, основанный на кислотно-катализируемом взаимодействии δ-дикетонов **1** с H_2O_2 (Схема 2.1). Показано, что δ-дикетоны в присутствии кислот Бренстеда (98% H_2SO_4, *p*-TsOH, 50% HBF_4) или $BF_3 \cdot Et_2O$ вступают в реакцию с H_2O_2 с образованием озонидов с высокими выходами. Данный подход применим к субстратам,

содержащим алкеновые и алкиновые функциональные группы, которые, как правило, несовместимы с традиционными методами синтеза озонидов, требующими использования озона. Процесс пероксидирования δ-дикетонов **1** с образованием целевых озонидов может быть успешно реализован с применением различных источников H_2O_2 (как водная H_2O_2, эфирная H_2O_2 и комплекс мочевина: H_2O_2).

Схема 2.1. Подход к синтезу озонидов **2** из δ-дикетонов **1**.

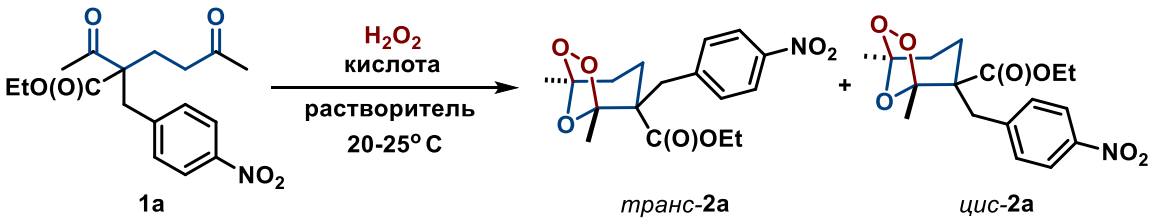


1 **2**
до 96%

R^1 = H, алкил; R^2 = C(O)OEt, C(O)OBu^t;R^3 = H, алкил, аллил, Bn, -CH_2Ar; R^4 = H, Ph; R^5 = H; R^6 = H, алкил; R^7 = алкил

Для определения оптимальных условий синтеза озонидов из δ-дикетонов **1** и пероксида водорода в качестве модельного субстрата был выбран этил 2-ацетил-2-(-4-нитробензил)-5-оксогексаноат **1a**. Изучалось влияние типа и количества кислоты ($BF_3 \cdot Et_2O$, 98% H_2SO_4, *p*-TsOH, 50% HBF_4), времени проведения реакции, типа пероксидирующего агента (35% водн. H_2O_2, 3,7М раствор H_2O_2 в Et_2O, гидроперит) и его количества на выход и соотношение озонидов *транс*-**2a** и *цис*-**2a** (Таблица 2.1). В качестве растворителя был выбран CH_3CN, поскольку он хорошо растворяет исходные δ-дикетоны и смешивается как с диэтиловым эфиром, так и с водой. Пероксидирование δ-дикетона **1a** осуществляли следущим образом: к раствору δ-дикетона **1a** в CH_3CN при 20-25 °C при перемешивании добавляли пероксид водорода, а затем по каплям кислоту. Выход и соотношение *транс*-**2a** и *цис*-**2a** определяли с помощью ^{1}H-ЯМР-спектроскопии. Для *транс*-**2a** характерные сигналы: δ = 1.48 м.д. (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$) и 1.79 м.д. (с, 3H, C**H**$_3$CC). Для *цис*-**2a**: δ 1.56 м.д. (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$) и 1.66 м.д. (с, 3H, C**H**$_3$CC). Озониды *транс*-**2a** и *цис*-**2a** - белые кристаллические вещества, плявящиеся без признаков разложения при 97-98 °C (*транс*-**2a**) и 143-144 °C (*цис*-**2a**).

Таблица 2.1. Пероксидирование δ-дикетона **1a**.



1a *транс*-**2a** *цис*-**2a**

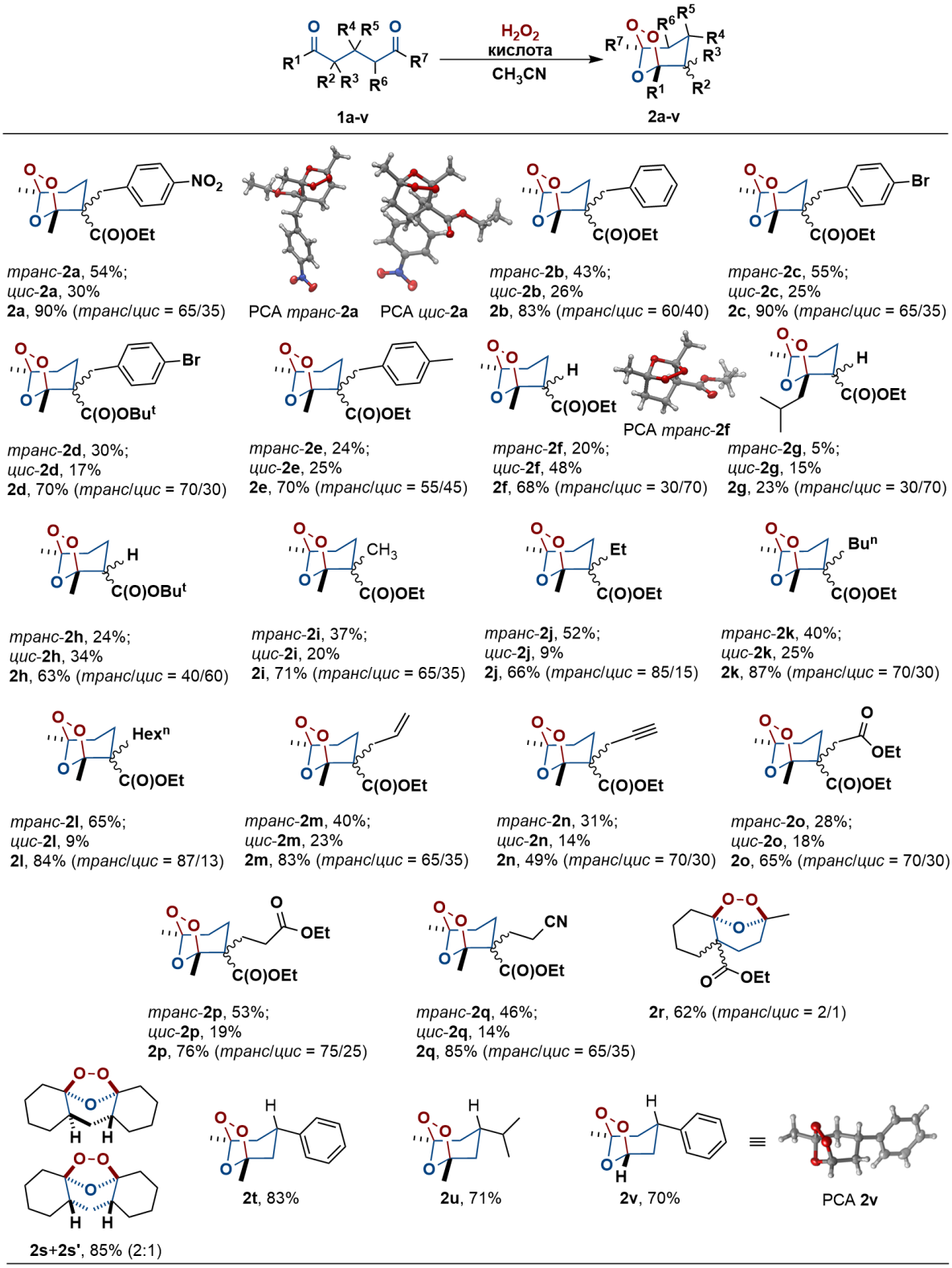
№	Моль H_2O_2 / моль **1a**; тип H_2O_2	Кислота (моль к-ты / моль **1a**)	Время, ч	Выход по ЯМР, **2a**, %	Соотн-е *транс* : *цис*
1	1.5; 35% водн.	$BF_3 \cdot Et_2O$ (1.0)	1	58	1.4 : 1.0
2	1.5; 35% водн.	$BF_3 \cdot Et_2O$ (2.0)	1	90	2.7 : 1.0
3	1.5; 35% водн.	$BF_3 \cdot Et_2O$ (4.0)	1	95	4.5 : 1.0
4	1.5; 35% водн.	$BF_3 \cdot Et_2O$ (6.0)	1	98	5.7 : 1.0
5	1.5; 3.7 M в Et_2O	$BF_3 \cdot Et_2O$ (0.5)	1	95	1.6 : 1.0
6	1.0; 3.7 M в Et_2O	$BF_3 \cdot Et_2O$ (0.5)	1	74	8.75 : 1.0
7	3.0; 3.7 M в Et_2O	$BF_3 \cdot Et_2O$ (0.5)	1	42	1.1: 1.0
8	1.5; 3.7 M в Et_2O	$BF_3 \cdot Et_2O$ (1.0)	1	93	2.6 : 1.0
9	1.5; 3.7 M в Et_2O	$BF_3 \cdot Et_2O$ (2.0)	1	95	5.2 : 1.0
10	1.5; 3.7 M в Et_2O	$BF_3 \cdot Et_2O$ (4.0)	1	95	5.2 : 1.0
11	1.5; H_2O_2 : мочевина	$BF_3 \cdot Et_2O$ (0.5)	1	11	1.75 : 1.0
12	1.5; 35% водн.	H_2SO_4 (1.0)	1	30	1.0 : 1.0
13	1.5; 35% водн.	H_2SO_4 (3.0)	1	81	1.6 : 1.0
14	3.0; 35% водн.	H_2SO_4 (3.0)	1	50	1.0 : 1.0
15	1.5; 35% водн.	H_2SO_4 (5.0)	1	84	3.9 : 1.0
16	1.5; 35% водн.	H_2SO_4 (11.0)	1	73	4.5 : 1.0
17	1.5; 35% водн.	H_2SO_4 (1.0)	5	69	1.2 : 1.0
18	1.5; 35% водн.	H_2SO_4 (3.0)	5	86	3.5 : 1.0
19	1.5; 35% водн.	H_2SO_4 (5.0)	5	61	4.4 : 1.0
20	1.5; 35% водн.	*p*-TsOH (8.0)	1	85	1.9 : 1.0
21	1.5; 35% водн.	*p*-TsOH (10.0)	1	88	2.2 : 1.0
22	1.5; 35% водн.	50% водн. HBF_4 (12.0)	1	62	1.8 : 1.0
23	1.5; 35% водн.	50% водн. HBF_4 (8.0)	5	64	2.5 : 1.0

Среди исследованных кислот наибольшую эффективность проявил $BF_3 \cdot Et_2O$. Пероксидирование дикетона **1a** в условиях опыта 4 привело к образованию смеси диастереоизомерных озонидов **2a** с общим выходом 98% и соотношением *транс*-**2a** и *цис*-**2a** = 5.7 : 1.0). Замена водного H_2O_2 на 3,7 М раствор H_2O_2 в Et_2O позволила сохранить высокий выход 95% озонидов **2a** (*транс*-**2a** : *цис*-**2a** = 1,6 : 1,0), при этом стало возможным использование нестехиометрического количества $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,5 моль / 1 моль **1a**) (опыт 5). С высоким выходом 95% озониды были **2a** получены и при использовании двукратного избытка $BF_3 \cdot Et_2O$ (*транс*-**2a** : *цис*-**2a** = 5,2 : 1,0, опыт 9). Дальнейшее увеличение количества $BF_3 \cdot Et_2O$ не приводило к изменению результата (опыт 10). При использовании 50% водн. р-ра HBF_4 выход озонидов **2a** снизился до 64% (*транс*-**2a** : *цис*-**2a** = 2,5 : 1,0; опыт 23). Использование 1 экв. H_2O_2 приводило к неполной конверсии дикетона **1** (опыт 6), тогда как увеличение количества H_2O_2 до 3 экв. привело к снижению выхода озонидов **2** (опыты 7, 14), что возможно связано с протеканием побочных процессов глубокого окисления. Гидроперит проявил себя как малоэффективный

пероксидирующий агент, озониды **2a** были были получены с низким выходом 11% (опыт 11). При использовании H_2SO_4 и *p*-TsOH озониды **2a** с высокими выходами (84% и 88%) могут быть получены, но только при значительном избытке кислот (опыты 15 и 21). Для дальнейшего изучения применимости разработанного подхода в качестве оптимальных условий были выбраны параметры, определенные в опыте 5. В этих условиях использование минимального количества $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.5 экв.) относительно дикетона **1a** позволило достичь высокого выхода озонидов 95%.

С использованием оптимальных условий был осуществлен синтез серии озонидов **2a-v** как из 1,5-дикетонов **2f-i**,**t-v** содержащих один заместитель при внутреннем α-атоме углерода, так и из 1,5-дикетонов **2a-e**,**j-s**, в которых при внутреннем α-атоме углерода два заместителя (Схема 2.2). Отмечено, что введение объёмной «внешней» изобутильной группы (1,5-дикетон **1g**) приводит к значительному снижению выхода озонидов **2g** (23% на выделенный продукт). Такой результат, вероятно, обусловлен стерическими затруднениями, препятствующими, нуклеофильной атаке H_2O_2 по атому углерода карбонильной группы. На основе разработанного подхода можно получать озониды, имеющие в своем составе такие функциональные группы как CN, C(O)OEt, а также заместители с кратными связями C=C и C≡C. Озониды получаются с высокими выходами как в случае электронодонорных, так и электроноакцепторных заместителей в фенильном кольце. Пероксидирование дикетонов, содержащих конденсированные дополнительные циклы **1r**,**s**, приводило к образованию неразделимой смеси стереоизомеров соответствующих озонидов **2r**,**s** также с хорошими выходами на выделенный продукт (62% и 85% соответственно). Стоит отметить, что в найденных реакционных условиях связи C=C и C≡C не подвергались окислению. Озониды были получены как в виде смесей диастереоизомеров, так и в виде индивидуальных диастереоизомеров. Диастереоизомеры были разделены обычной колоночной хроматографией на SiO_2. Диастереоизомерные озониды надежно идентифицированны с примененим комплекса ЯМР-спектроскопических методов – ^{1}H и ^{13}C ЯМР, дополненных данными корреляционных экспериментов (COSY, NOESY, editing-HSQC, HMBC). Рентгеноструктурный анализ соединений *транс*-**2a,** *цис*-**2a, 2v,** *цис*-**2f** однозначно доказал стереохимическую конфигурацию озонидов.

Схема 2.2. Структуры и выходы озонидов **2a-v**.

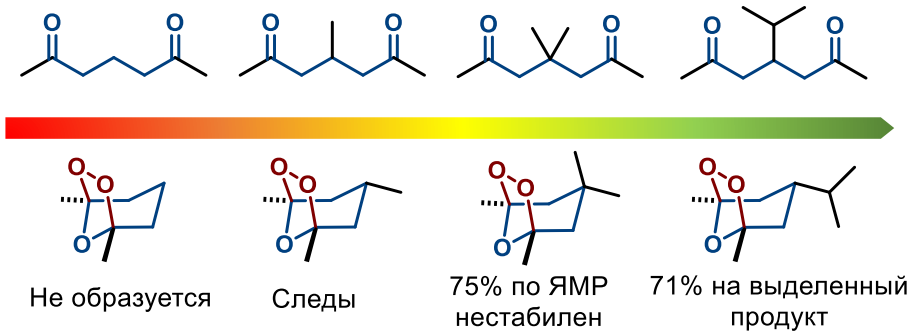


Выход целевых озонидов при увеличении загрузки исходного δ-дикетона до граммового масштаба оставался на высоком уровне, что подтверждает масштабируемость разработанного метода. Так, при проведении реакции в условиях, указанных в опыте 5 (Таблица 2.1) из 1,0 г дикетона **1i** были получены озониды **2i** с выходом 74%. Аналогично, пероксидирование 3,0 г дикетона **1l** привело к образованию продукта **2l** с выходом 66%.

При использовании параметров опыта 9 (Таблица 2.1) пероксидирование 1,0 г 1,5-дикетонов **1a**, **1h** и **1o** обеспечило образование соответствующих озонидов **2a**, **2h** и **2o** с выходами 91%, 58% и 77%, соответственно.

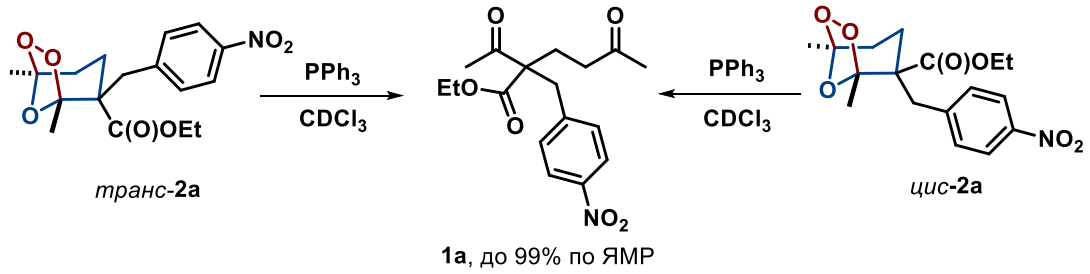
Установлено, что решающую роль в эффективности формирования озонидного цикла играет присутствие объемного заместителя между двумя карбонильными группами. Этот структурный элемент способствует внутримолекулярной циклизации, что указывает на существенное влияние эффекта Торпа–Ингольда, усиливающего вероятность замыкания пероксидного кольца. Так, в случае 2,5-гептандиона образование озонидов не наблюдалось. В случае 4-метил-2,6-гептандиона целевой озонид был зафиксирован только в следовом количестве с помощью ЯМР-спектроскопии. Пероксидирование 4,4-диметил-2,6-гептандиона привело к образованию озонида с выходом 75% по данным ЯМР, однако продукт оказался нестабильным и выделить его не удалось. В случае 4-изопропил-2,6-гептандиона целевой озонид был получен с выходом 71%.

Рисунок 2.1. Влияние заместителя на сборку озонидного цикла.



Озониды, представленные на схеме 2.2 представляют собой достаточно устойчивые соединения и могут храниться в течение длительного времени (при -10°C в течение года). Кристаллические озониды плавятся без признаков разложения. Неожиданным оказалось, что мостиковые озониды, способны подвергаться селективному восстановлению до исходных δ-дикетонов **1** под действием трифенилфосфина, например, *цис*-**2a** и *транс*-**2a** селективно восстанавливаются до **1a** (Схема 2.3).

Схема 2.3. Восстановление озонидов **2a**.

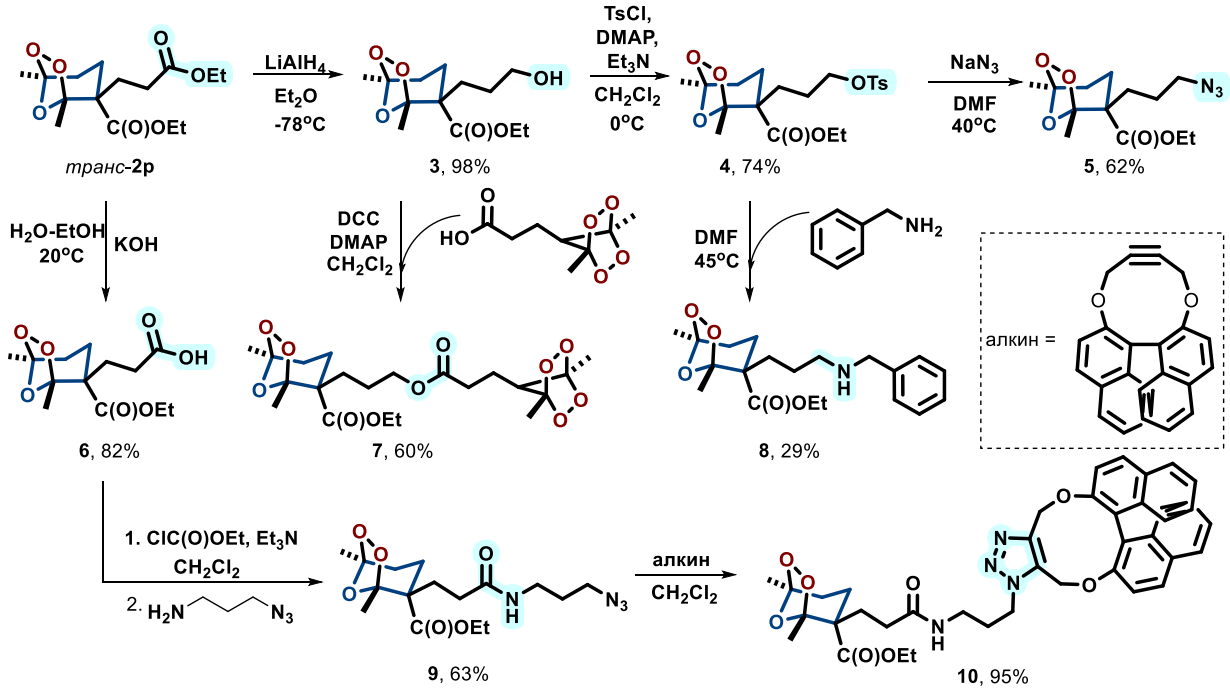


транс-**2a** **1a**, до 99% по ЯМР *цис*-**2a**

Удивительно, но озонидный цикл проявляет стабильность по отношению к основаниям, аминам, этилхлорформиату, а также устойчив к действию даже такого

сильного восстановителя, как $LiAlH_4$. Восстановление сложноэфирной группы до гидроксильной открывает возможности для целого ряда модификаций с целью разработки широкого спектра потенциально биологически активных озонидов (Схема 2.4).

Схема 2.4. Превращения озонидов с сохранением озонидного цикла.

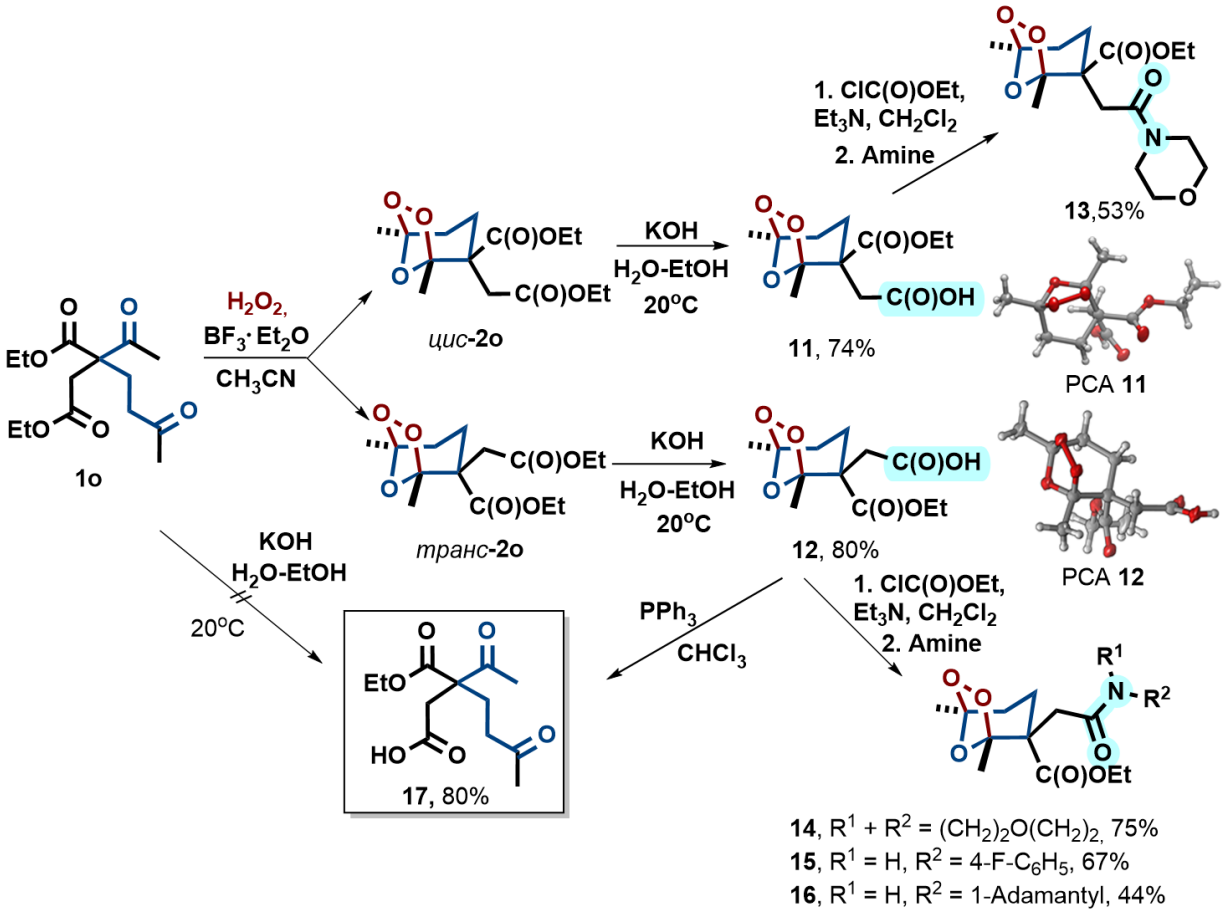


Синтезированы азидоозониды **5** и **9** в индивидуальном виде как первые представители данного класса соединений, которые легко вступают в клик-реакцию с электронно-активированным циклоалкином. Озонидный цикл оказался настолько стабильным, что возможно ввести в молекулу озонида вторичную аминогруппу, несмотря на известную склонность пероксидов к разложению под действием аминов [205-209]. Возможно под действием амина и происходит частичное разложение озонидного цикла, что может объяснять умеренный выход (29%) аминопероксида **8**. С хорошим выходом (60%) был синтезирован гибридный пероксид **7**, содержащий как тетраоксановый, так и озонидный фрагменты в одной молекуле. Такие богатые кислородом гибридные молекулы представляют значительный интерес как потенциальные источники биологически активных веществ.

Озонидный цикл может выступать в роли защитной группы для бис-карбонильной функции в случае 1,5-дикетонов (Схема 2.5). Например, гидролиз сложнофирной группы в **1o** с целью получения кислоты **17** приводит к образованию к сложной смеси продуктов, в которой соединение **17** отсутствует. Однако предварительное превращение **1o** в озонид **2o** позволяет направленно осуществить синтез продукта **17**. В озониде **2o** сложноэфирная группа может быть селективно гидролизована и/или преобразована в другие функциональные группы с образованием озонидов **11**-**16**. После обработки озонида **12**

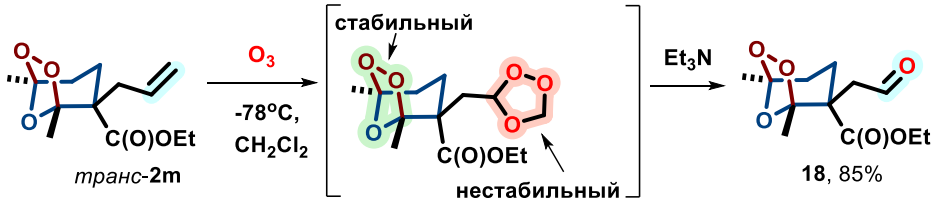
трифенилфосфином можно с высоким выходом 80% получить кислоту **17**. Структуры озонидов **11** и **12** были надежно доказаны данными рентгеноструктурного анализа.

Схема 2.5. Реакции озонидов с участием функциональных групп.



Совокупность безозонового способа получения озонидов и их стабильности открывает новые возможности в синтезе функционализированных пероксидных систем. Так, озонолиз *транс*-**2m**, содержащего аллильный заместитель с последующей обработкой триэтиламином приводит к образованию альдегида **18** (Схема 2.6). Такая трансформация демонстрирует различие в стабильности моноциклических и бициклическех озонидных структур: если первые легко разрушаются под действием Et_3N, то вторые демонстрируют стабильность.

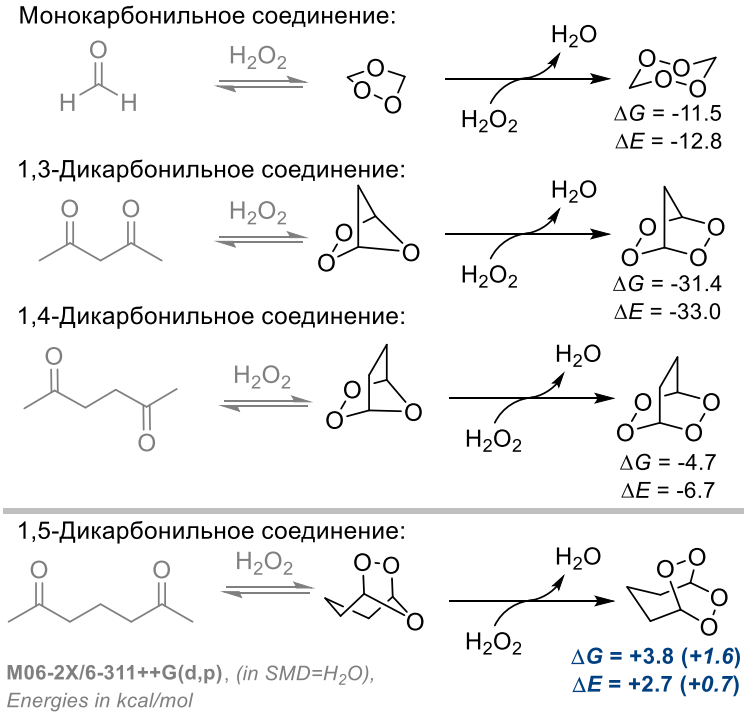
Схема 2.6. Озонолиз озонида *транс*-**2m**.



Чтобы понять, почему в случае δ-дикетонов образуются озониды, а не ожидаемые тетраоксаны был проведен квантово-химический анализ образования озонидов из

дикарбонильных систем с различной удаленностью карбонильных групп друг от друга (Схема 2.7).

Схема 2.7. Относительная стабильность озонидов и тетраоксанов в зависимости от длины мостика.

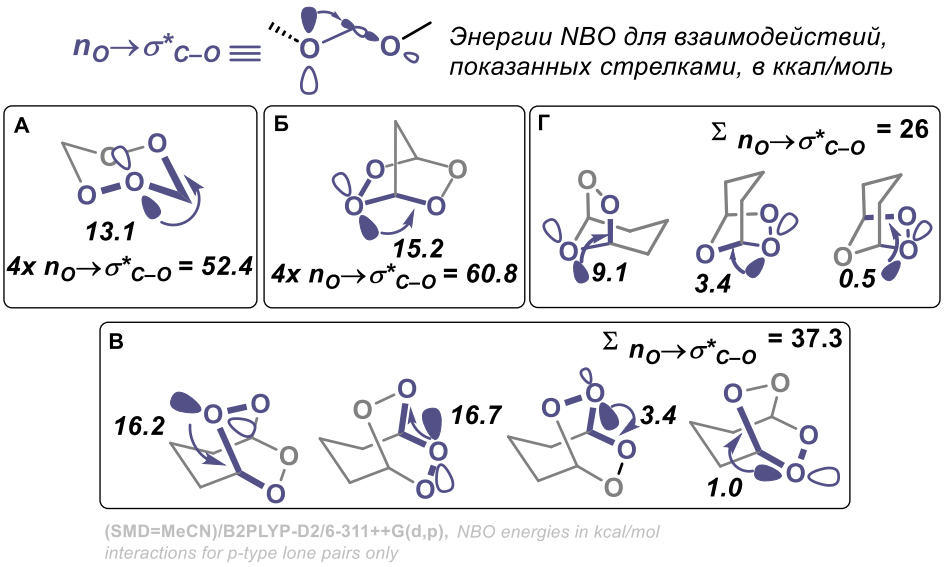


Результаты расчетов выявили значительное влияние бициклических структурных ограничений на относительную стабильность озонидов и тетраоксанов. В моноциклических системах, в отсутствие дополнительного мостика, тетраоксаны явно более стабильны. Введение метиленого мостика усиливает этот эффект – разница в стабильности между озонидом и тетраоксаном становится еще более выраженной в пользу структуры тетраоксана, демонстрируя значительное преимущество примерно в ~31 ккал/моль. Однако введение более крупных мостиков (два и три метиленовых фрагмента) оказывают противоположный эффект. В частности, конкуренция между возможными продуктами смещается в сторону озонидов. Расчеты показывают, что озонид на 2-4 ккал/моль стабильнее тетраоксана.

Для понимания причин столь значительного влияния длины мостика на относительную стабильность бициклических триокса- и тетраокса-структур, была проведена оценка ключевых взаимодействий в двух бициклических семействах с помощью NBO-анализа. Значительную стабилизацию моноциклических тетраоксанов, в которых две пероксидные группы разделены одной метиленовой группой, обеспечивают аномерные $n_O \rightarrow \sigma^*_{(C–O)}$ взаимодействия ($\Sigma n_O \rightarrow \sigma^*_{(C–O)}$ ~52,4 ккал/моль) (Рисунок 2.2А). При введении мостика из одного метиленового фрагмента не нарушает это орбитальное взаимодействие ($\Sigma n_O \rightarrow \sigma^*_{(C–O)}$ ~52,4 ккал/моль) (Рисунок 2.2Б). Дальнейшее увеличение

длины мостика в бициклических структурах приводит к структурным искажениям, которые напрямую влияют на количество и величину стабилизирующих аномерных взаимодействий $n_O \rightarrow \sigma_{(C-O)}$. В результате деактивируются два из четырех взаимодействий $n_O \rightarrow \sigma_{(C-O)}$ в бициклическом тетраоксане. Сумма аномерных взамодействий составляет ~37.3 ккал/моль (Рисунок 2.2В). В случае озонидов сумма аномерных взаимодействий составляет ~25.5 ккал/моль (Рисунок 2.2Г). Несмотря на то, что озониды стабилизируются аномерными взаимодействиями в меньшей степени, чем тетраоксаны, они обладают над ними преимуществом, поскольку содержат лишь одну слабую связь O–O (тогда как бис-пероксиды содержат две).

Рисунок 2.2. Аномерные взаимодействия в тетраоксанах и озонидах.



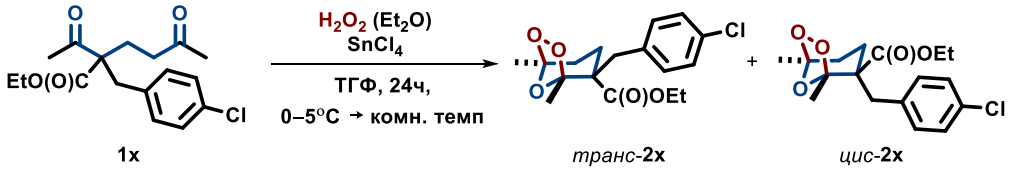
2.2. Синтез озонидов из δ-дикетонов и пероксида водорода с использованием $SnCl_4$ как катализатора

Обнаружено, что $SnCl_4$ направляет реакцию пероксидирования линейных δ-дикетонов **1** в сторону селективного образования мостиковых озонидов **2**. Реализация такого безозонового способа получения озонидов позволяет расширить арсенал методов для синтеза пероксидов.

Для оптимизации условий в качестве модельного субстрата для реакции с пероксидом водорода был выбран δ-дикетон **1x**. Было исследовано влияние количества $SnCl_4$, H_2O_2 и типа растворителя на образование мостиковых озонидов *транс*-**2x** и *цис*-**2x** (Таблица 2.2). Конверсию δ-дикетона **1x** контролировали с помощью ТСХ. Оптимальное время реакции составило 24 ч. Типичная процедура пероксидирования δ-дикетона **1x**

заключалась в следующем: к раствору дикетона **1x** (0,300 г; 0,92 ммоль) в растворителе (5 мл) при 0−5 °C при перемешивании последовательно добавляли 5,1 М эфирный раствор H_2O_2 и $SnCl_4$ и затем нагревали до 20−25 °C и перемешивали в течение 24 ч. Соотношение стереоизомерных озонидов *транс*-**2x** и *цис*-**2x** определяли методом ^{1}H-ЯМР. Наилучший результат был достигнут для системы H_2O_2 / $SnCl_4$ в ТГФ при оптимальном мольном соотношении δ-дикетон **1x** : H_2O_2 : $SnCl_4$ = 1 : 1,5 : 5,0. В этих условиях озониды *транс*-**2x** + *цис*-**2x** образуются с выходом 83% (*транс*-**2x** : *цис*-**2x** = 1 : 1) (опыт 6, Таблица 2.2). Меньшее количество $SnCl_4$ приводило к снижению выхода озонидов (опыты 3 и 4, Таблица 2.2). В случае CH_3CN и CH_2Cl_2 образование озонидов не наблюдалось. Интересные результаты были получены при использовании 1,4-диоксана или диэтилового эфира в качестве растворителя (опыты 7 и 8, Таблица 2.2). Выход озонидов *транс*-**2x** + *цис*-**2x** был столь же высоким (81% и 79%, соответственно), однако соотношение *транс*-**2x** : *цис*-**2x** составляло 2,6 : 1,0 и 8,6 : 1,0, соответственно. Соотношение озонидов можно регулировать, варьируя растворитель, в соответствии с поставленной задачи.

Таблица 2.2. Синтез озонидов *транс*-**2x** и *цис*-**2x** ииз дикетона **1x**.[a]



1x *транс*-**2x** *цис*-**2x**

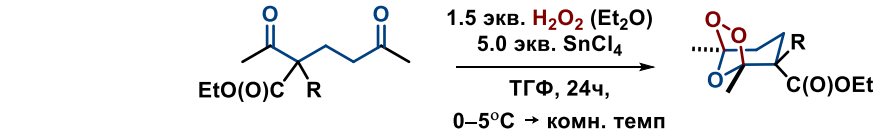
Опыт	моль H_2O_2 / 1 моль **1x**	моль $SnCl_4$ / 1 моль **1x**	Растворитель	Выход **2x**, %	Соотношение *транс*-**2x** : *цис*-**2x**
1	1.5	$SnCl_4$ (5.0)	CH_3CN	-	-
2	1.5	$SnCl_4$ (5.0)	CH_2Cl_2	-	-
3	1.5	$SnCl_4$ (1.0)	ТГФ	21	1.4 : 1.0
4	1.5	$SnCl_4$ (3.0)	ТГФ	64	1.2 : 1.0
5	3.0	$SnCl_4$ (3.0)	ТГФ	70	1 : 1
6	1.5	$SnCl_4$ (5.0)	ТГФ	83	1 : 1
7	1.5	$SnCl_4$ (5.0)	1,4-Диоксан	81	2.6 : 1.0
8	1.5	$SnCl_4$ (5.0)	Et_2O	79	8.6 : 1.0

а) К перемешиваемому раствору δ-дикетона **1x** (0,300 г, 0,92 ммоль) в растворителе (5 мл) при 0–5 °C последовательно добавляли 5,1 М эфирный раствор H_2O_2 (1,5–3,0 моль H_2O_2 на 1,0 моль δ-дикетона **1x**) и $SnCl_4$ (1,0–5,0 моль $SnCl_4$ на 1,0 моль δ-дикетона **1x**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 24 ч.

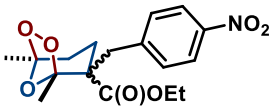
С целью поиска веществ с антишистосомной активностью на основе органических пероксидов были синтезированы озониды в условиях, соответствующих опыту 6

(Таблица 2.2). Данные условия оптимальны для получения каждого диастереоизомера в индивидуальном виде, поскольку диастереоизомеры могут проявлять различное поведение в биологических тестах. Имея оптимальные условия, мы изучили границы применимости метода синтеза озонидов **2**. Как показано на Схеме 2.8, был получен с хорошими и высокими выходами ряд озонидов, содержащих различные функциональные группы, такие как сложноэфирная, ароматическая и нитрильная, а также аллильный заместитель. Примечательно, что кратная связь C=C не затрагивается в данных реакционных условиях, и возможные продукты эпоксидирования обнаружены не были.

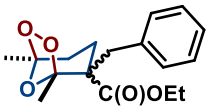
Схема 2.8. $SnCl_4$-катализируемый синтез мостиковых озонидов **2a-c,e,f,j-m,q,x**.



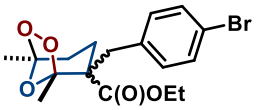
1a-c,e,f,j-m,q,x **2a-c,e,f,j-m,q,x**



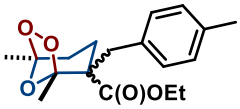
транс-**2a**, 30%;
цис-**2a**, 22%
2a, 66% (*транс*/*цис* = 62/38)[b]



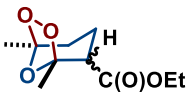
транс-**2b**, 22%;
цис-**2b**, 18%
2a, 60% (*транс*/*цис* = 55/45)[b]



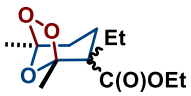
транс-**2c**, 32%;
цис-**2c**, 28%
2c, 80% (*транс*/*цис* = 52/48)[b]



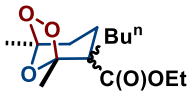
транс-**2e**, 33%;
цис-**2e**, 27%
2e, 75% (*транс*/*цис* = 61/39)[b]



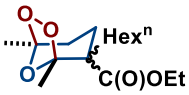
транс-**2f**, 12%;
цис-**2f**, 25%
2f, 65% (*транс*/*цис* = 19/81)[b]



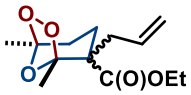
транс-**2j**, 31%;
цис-**2j**, 13%
2j, 70% (*транс*/*цис* = 90/10)[b]



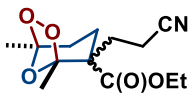
транс-**2k**, 37%;
цис-**2k**, 24%
2k, 75% (*транс*/*цис* = 68/32)[b]



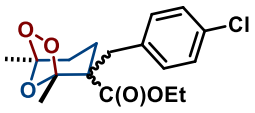
транс-**2l**, 27%;
цис-**2l**, 24%
2l, 73% (*транс*/*цис* = 58/42)[b]



транс-**2m**, 35%;
цис-**2m**, 31%
2m, 84% (*транс*/*цис* = 58/42)[b]



транс-**2q**, 31%;
цис-**2q**, 15%
2q, 50% (*транс*/*цис* = 67/33)[b]



транс-**2x**, 35%;
цис-**2x**, 29%
2x, 83% (*транс*/*цис* = 50/50)[b]

а) К раствору 1,5-дикетона **1a-c,e,f,j-m,q,x** (0,300 г, 0,812–1,49 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0–5 °C при перемешивании последовательно добавляли 5,1 М эфирный раствор H_2O_2 (0,238–0,438 мл, 1,22–2,24 ммоль,

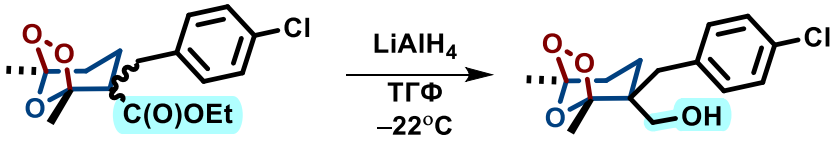
1,5 экв.) и $SnCl_4$ (0,473–0,869 мл, 4,06–7,45 ммоль, 5,0 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 20–25 °C. Время реакции - 24 ч. Выходы на выделенный продукт.

b) Соотношение стереоизомеров озонидов определяли методом ^1H ЯМР-спектроскопии.

Выходы варьировались в диапазоне от 50% (для озонидов на основе дикетона **1q**) до 84% (для озонидов на основе дикетона **1m**). Стереоизомерные озониды *транс*-**2a-c,e,f,j-m,q,x** и *цис*-**2a-c,e,f,j-m,q,x** были разделены с помощью стандартной колоночной хроматографии. Неожиданным оказалось то, что под действием хлорида олова происходит селективное образование озонидов, а не формирование сложной неразделимой смеси продуктов. Таким образом, нами была открыто новое направление для применения $SnCl_4$ в химии пероксидов.

Мостиковые озониды в своем составе содержат сложноэфирную функциональную группу и она устойчива в условиях щелочного гидролиза при комнатной температуре и восстановлению $LiAlH_4$ при –78 °C. Однако было установлено, что если восстановление сложноэфирной группы проводить при –20 °C, то можно получить озонид, содержащий первичную гидроксильную группу (Схема 2.9). Пероксидный цикл озонида *транс*-**2x** оказался умеренно устойчив к действию $LiAlH_4$ в этих условиях, в то время как пероксид *цис*-**2x** проявил высокую чувствительность. Благодаря этой разнице в реакционной способности становится возможным избирательное получение только одного диастереомера, соединения **19**, несмотря на то, что выход составил 20%.

Схема 2.9. Восстановление сложноэфирной группы в озонидах.



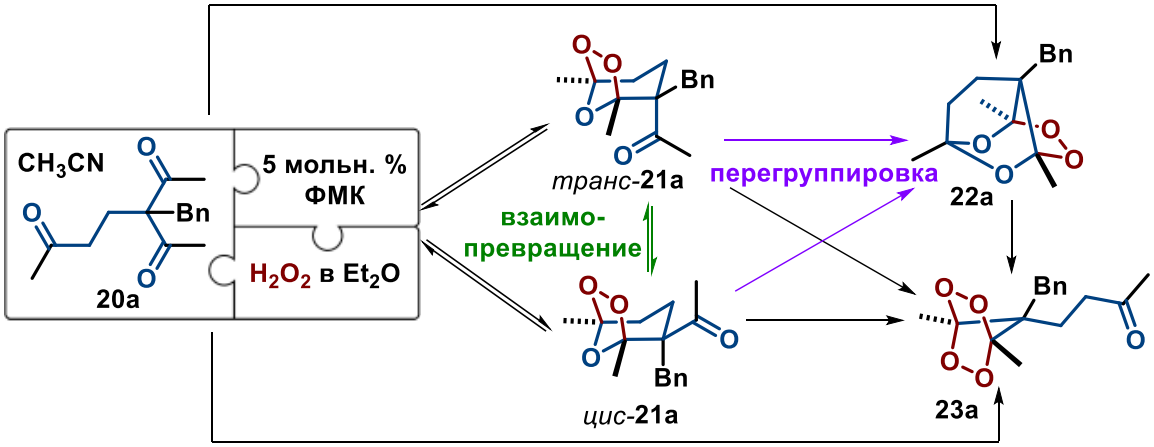
2x (*транс*/*цис* = 63/37) **19**, 20%

2.3 Перегруппировка озонидов с сохранением фрагмента О–О

В наших предыдущих исследованиях был разработан удобный и эффективный метод пероксидирования *β*-дикетонов, в том числе и легкоокисляемых с образованием мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов. В качестве катализатора использовалась фосфорномолибденовая кислота [192]. Был разработан селективный метод пероксидирования *β,δ'*-трикетонов с образованием трициклических монопероксидов [52,

56]. Интересным оказалось, что независимо от количества пероксида водорода образуются каркасные структуры, содержащие только одну O–O группу. На основании полученных результатов предполагалось, что *β,δ'*-трикетоны способны вступать лишь в один тип пероксидирования – с образованием трициклических монопероксидов. Однако, нами было обнаружено, что применение фосфорномолибденовой (ФМК) или фосфорновольфрамовой кислоты (ФВК) в качестве каталитических систем, а также использование CH_3CN или CH_2Cl_2 в качестве растворителя, существенно меняет направление пероксидирования *β,δ'*-трикетонов. В этих условиях помимо трициклических монопероксидов образуются тетраоксаны и озониды, содаржащие в своем составе свободную карбонильную группу, что не свойственно для реакций пероксидирования кетонов [204]. В результате продолжения этих исследований нами была открыта первая перегруппировка озонидов с сохранением фрагмента O–O (Схема 2.10).

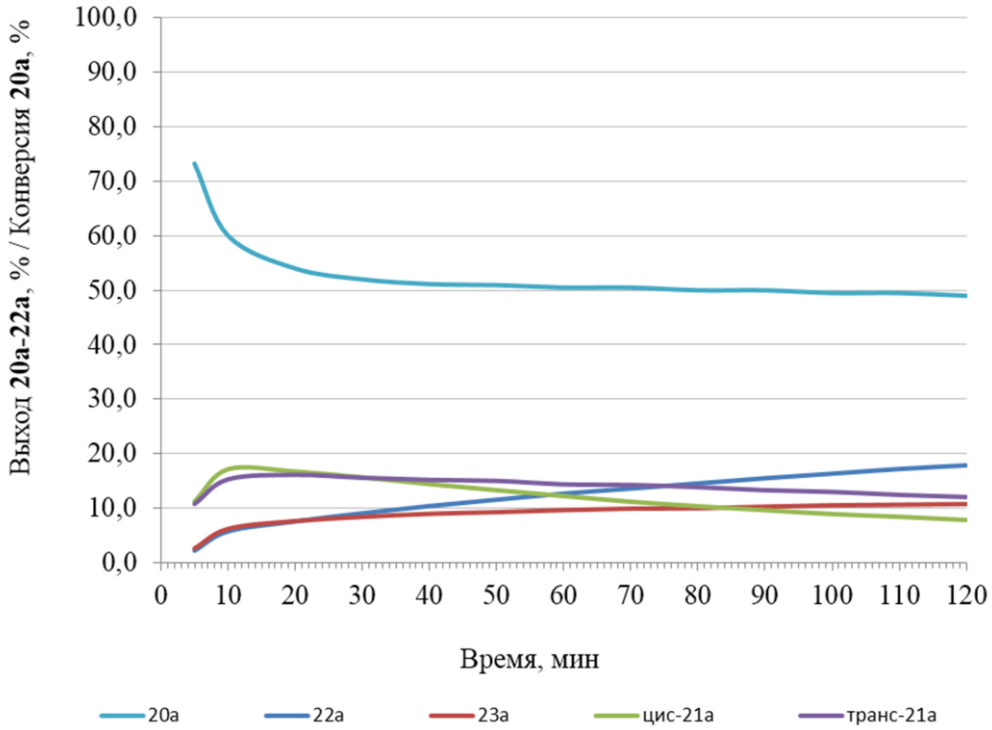
Схема 2.10. Перегруппировка озонидов.



ЯМР-мониторинг пероксидирования трикетона **20a** эфирным раствором H_2O_2 в CD_3CN, катализируемого ФМК, показал, что эта реакция представляет собой сложный процесс, что обусловлено свойствами ФМК и ФВК. С одной стороны, ФМК и ФВК являются протонными кислотами, а с другой стороны, они образуют пероксосоединения с фрагментами M–O–O, которые влияют на направление пероксидирования (Рисунок 2.3). В первые несколько минут после начала реакции содержание озонидов *транс*-**21a** и *цис*-**21a** было существенно выше, чем содержание трициклического пероксида **22a** и тетраоксана **23a**. Через 1 ч после начала реакции количества всех четырех продуктов стали приблизительно равными, после чего количество тетраоксана **23a** осталось практически

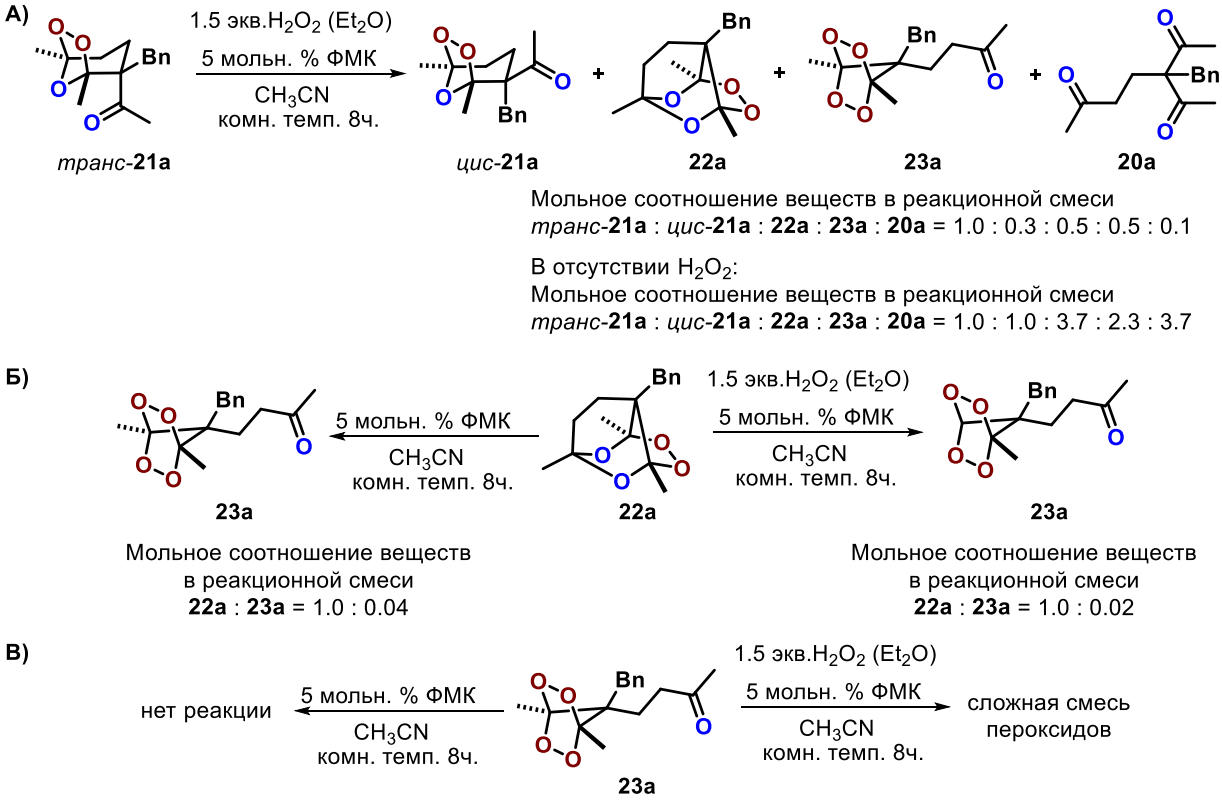
неизменным, озониды *транс*-**21а** и *цис*-**21а** исчезли, количество трициклического пероксида **22а** возросло, а конверсия **20а** изменилась незначительно.

Рисунок 2.3. Результаты ЯМР-мониторинга пероксидирования трикетона **20а**.



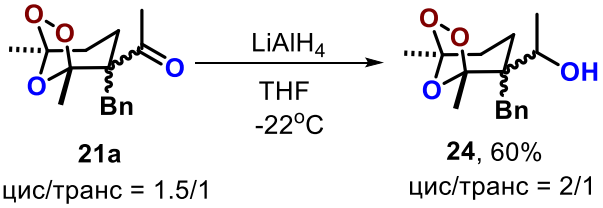
Данные ЯМР-мониторинга позволяют предположить, что озониды являются промежуточными соединениями в синтезе трициклического пероксида **22**. Для подтверждения этого предположения были применены различные условия реакции для исходных образцов пероксидов. Взаимодействие озонида *транс*-**21а** с H_2O_2 в присутствии ФМК приводит к образованию продуктов *цис*-**21а**, **22а**, **23а**, а также к образованию исходного трикетона **20а**. Аналогичное превращение *транс*-**21а** наблюдалось и в отсутствии H_2O_2 (Схема 2.11А), однако образование тетраоксана **23а** в данном случае оказалось неожиданным. Вероятно источником второй пероксидной группы является сам озонид **21а**. Трициклический монопероксид и мостиковый тетраоксан оказались более стабильными продуктами, чем озониды. Под действием ФМК как в присутствии, так и в отсутствии H_2O_2 трансформация пероксида **22а** в тетраоксан **23а** протекала в незначительной степени (Схема 2.11Б). Тетраоксан **23а** устойчив к воздействию гетерополикислоты, но при наличии H_2O_2 постепенно подвергается тренсформации с образованием сложной смеси продуктов (Схема 2.11В).

Схема 2.11. Превращения пероксидов.



Разработанный подход к синтезу пероксидов со свободной кето-группой открывает новые возможности для получения пероксидов разнообразного строения. Например, восстановлением кето-группы можно ввести гидроксильную группу. Однако здесь требуется соблюдение баланса, при котором пероксидный цикл будет сохранен, а кето-группа будет восстановлена. Этот баланс был достигнут: восстановление озонида **21a** с помощью $LiAlH_4$ в ТГФ при -22°C позволило получить соответсвующий гидроксилированный продукт **24** с выходом 60% (Схема 2.12). Установлено, что при более низкой температуре реакция не протекает, тогда как при повышении температуры происходит разрушение озонидного цикла.

Схема 2.12. Восстановление карбонильной группы в озониде **21a**.

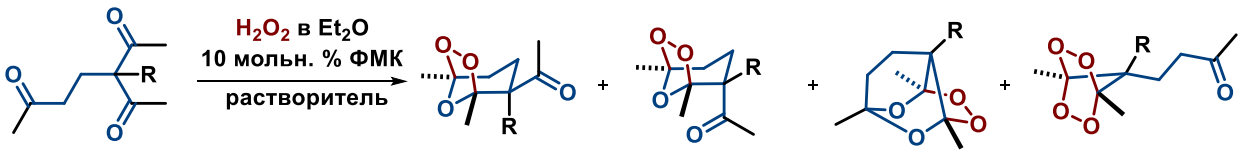


2.4. Разработка методов селективного пероксидирования β,δ'-трикетонов в гетерогенных условиях

Установлено, что пероксидирование β,δ'-трикетонов в среде неполярного апротонного растворителя с использованием предварительно обработанной фосфорномолибденовой кислоты в качестве катализатора позволяет осуществить синтез циклических пероксидов в гетерогенных условиях. Образуется три типа пероксидов - озониды в виде смеси двух диастереомеров, трициклические монопероксиды и мостиковые тетраоксаны. Методом стандартной колоночной хроматографии все пероксиды выделяются в индивидуальном виде. При проведении синтеза в гетерогенных условиях значительно облегчается отделение катализатора от реакционной смеси, а также его возможно повторно применять, что повышает технологическую и экономическую привлекательность метода.

Пероксидирование β,δ'-трикетонов **20a–e** в бензоле, толуоле или CCl_4 раствором H_2O_2 в Et_2O в присутствии 10 мольн. % ФМК приводит к образованию стереоизомерных озонидов *цис*-**21a-e** и *транс*-**21a-e** наряду с трициклическими монопероксидами **22a–e** и тетраоксанами **23a–e** (Схема 2.13).

Схема 2.13. Пероксидирование β,δ'-трикетонов **20a–e**.

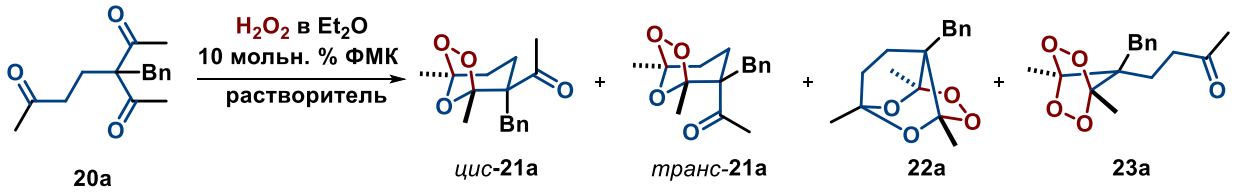


20	*цис*-**21a-e**	*транс*-**21a-e**	**22a-e**	**23a-e**
a: R = Bn;	**a**, 11%	**a**, 9%	**a**, 25%	**a**, 24%
b: R = 4-Br-$C_6H_4CH_2$;	**b**, 11%	**b**, 8%	**b**, 25%	**b**, 20%
c: R = 4-NO_2-$C_6H_4CH_2$;	**c**, 14%	**c**, 12%	**c**, 22%	**c**, 25%
d: R = 4-Cl-$C_6H_4CH_2$;	**d**, 19%	**d**, 10%	**d**, 25%	**d**, 23%
e: R = CH_3-$C_6H_4CH_2$;	**e**, 14%	**e**, 10%	**e**, 20%	**e**, 19%

Влияние количества катализатора, растворителя на состав и выходы продуктов реакции было изучено на модельной реакции пероксидирования 3-ацетил-3-бензилгептан-2,6-диона (**20a**) (Таблица 2.3). Из таблицы 2.3 видно, что использование предварительно обработанной ФМК (опыты № 3, 7, Таблица 2.3) приводило к заметному увеличению выходов продуктов **22a** и **23a** по сравнению с коммерческой ФМК. Предварительную обработку ФМК проводили следующим образом: ФМК растворяли в этаноле (10 мл),

растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса и нагревали при 120 °С в течение 2ч.

Таблица 2.3. Пероксидирование трикетона **20a**.



20a *цис*-**21a** *транс*-**21a** **22a** **23a**

№	Время реакции, ч	Растворитель	Выход,[a] %			
			цис-**21a**	*транс*-**21a**	**22a**	**23a**
1	8	бензол	10	8	15	17
2	24	бензол	10	10	15	18
3[b]	8	бензол	12	10	26	27
4[b]	24	бензол	10	11	29	27
5	8	толуол	11	9	21	20
6	24	толуол	11	8	22	22
7[b]	8	толуол	14 (11)	11 (9)	28 (25)	29 (24)
8[b]	24	толуол	12	12	28	31
9	8	CCl_4	9	9	35	26
10[b]	8	CCl_4	7	8	29	21

[a] По данным ЯМР-спектроскопии; в скобках - выход на выделенный продукт.

[b] Использовалась предварительно обработанная ФМК.

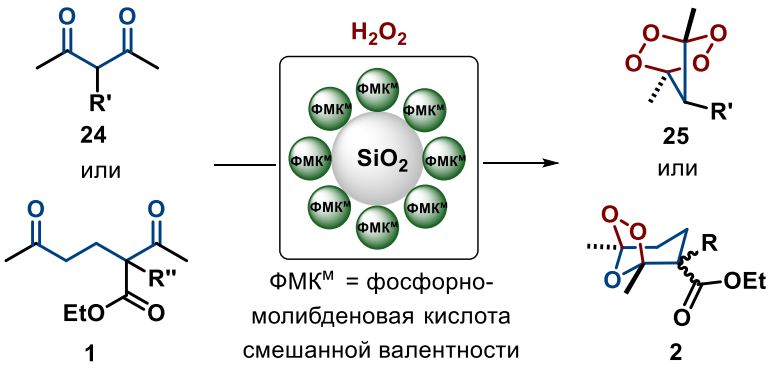
Найденные оптимальные условия были распространены на пероксидирование β,δ'-трикетонов **20b–e**. В результате были получены стереоизомерные озониды *цис*-**21b-e** и *транс*-**21b–e**, трициклические монопероксиды **22b–e** и тетраоксаны **23b–e**. Все продукты успешно раделялись методом колоночной хроматографии на SiO_2. Таким образом, обнаруженная реакция представляет собой уникальный одностадийный процесс, позволяющий получать три различных класса пероксидов, в том числе с карбонильной группой, учитывая, что последняя, как правило, высоко реакционноспособна по отношению к пероксиду водорода.

Научная значимость предложенного подхода состоит в том, что впервые была показана принципиальная возможность синтеза циклических пероксидов в гетерогенных условиях. Как правило пероксиды на поверхности катализатора склонны к распаду [210-213], вследствие чего результат не представляется очевидным.

2.5. Синтез пероксидов из β- и δ-дикетонов в гетерогенных условиях

В диссертационном исследовании предложена методология селективного гетерогенного пероксидирования β-дикетонов **24** и δ-дикетонов **1** (Схема 2.14). В качестве активного компонента каталитической системы использовалась фосфомолибденовая кислота (ФМК), которая при взаимодействии с H_2O_2 способна образовывать пероксокомплексы с фрагментом -Mo-O-O-. Учитывая, что система ФМК/H_2O_2 обладает окислительной способностью по отношению к алкенам, спиртам, дикарбонильным соединениям в енольной форме, то селективное пероксидирование β- и δ-дикетонов в гетерогенных условиях с образованием циклических пероксидов априори является непредсказуемым и неочевидным. В качестве носителя для ФМК нами был выбран SiO_2, поскольку этот материал является одним из наиболее удобных и доступных для создания каталитических систем.

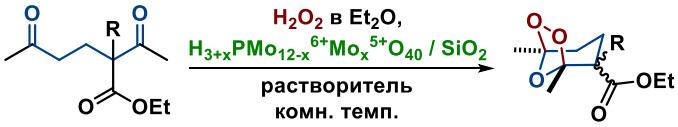
Схема 2.14. Пероксидирование β- и δ-дикетонов в гетерогеннных условиях.



В результате проведенных исследований была разработана каталитическая система, основанная на фосфомолибденовой кислоте (ФМК) смешанной валентности ($H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$), нанесённой на SiO_2, оказавшаяся весьма эффективной в селективном пероксидировании β- и δ-дикетонов с образованием мостиковых тетраоксанов **25** и мостиковых озонидов *транс*-**2** и *цис*-**2**.

Пероксидирование δ-дикетонов **1f,j-m,p,q,x-z,aa** эфирным раствором пероксида водорода в присутствии нанесенной на SiO_2 ФМК смешанной валентности в среде толуола, бензола, CCl_4, CH_2Cl_2 или Et_2O приводит к селективному образованию диастереоизомерных озонидов *транс*-**2f,j-m,p,q,x-z,aa** и *цис*-**2f,j-m,p,q,x-z,aa** (Схема 2.15).

Схема 2.15. Синтез озонидов **2f,j-m,q,x-z,aa** из δ-дикетонов **1f,j-m,q,x-z,aa**.



1f,j-m,p,q,x-z,aa **2f,j-m,p,q,x-z,aa**

f: R = H;
j: R = Et;
k: R = Bu^n;
l: R = Hex^n;
m: R = $CH_2CH{=}CH_2$;
q: R = CH_2CH_2CN;
p: R = $CH_2CH_2C(O)OEt$;
x: R = 4-$ClC_6H_4CH_2$;
y: R = 3-$ClC_6H_4CH_2$;
z: R = 4-$FC_6H_4CH_2$;
aa: R = 3-$MeOC_6H_4CH_2$;

На модельной реакции пероксидирования δ-дикетона **1x** было оценено влияние способа предварительной обработки и нанесения ФМК ($H_3PMo_{12}O_{40}{\times}H_2O$) на поверхность SiO_2 на каталитическую активность системы (Рисунок 2.4). Также были изучены параметры, влияющие на выход стереоизомерных озонидов *транс*-**2x** и *цис*-**2x** (Таблица 2.4): количество H_2O_2, время проведения реакции, загрузка катализатора, соотношение ФМК:SiO_2, растворитель. В качестве источника H_2O_2 использовался эфирный раствор пероксида водорода (7,4 М раствор H_2O_2 в Et_2O). Для проведения реакции использовали ряд неполярных и слабополярных растворителей: толуол, бензол, CCl_4, CH_2Cl_2, Et_2O, что обусловлено нерастворимостью в них ФМК и, соответственно, сохранением гетерогенного характера каталитической системы.

Рисунок 2.4. Алгоритмы получения катализаторов.

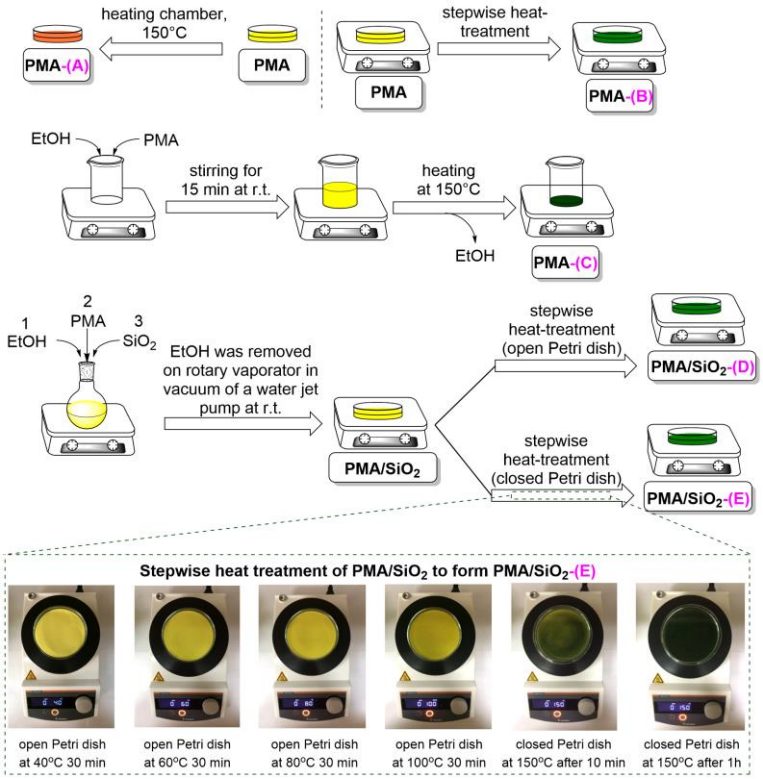
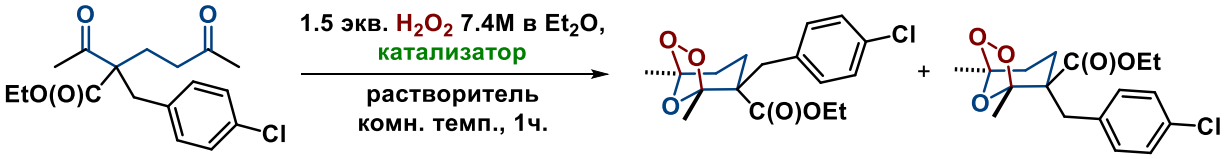


Таблица 2.4. Пероксидирование δ -дикетона **1x**.



1x *транс*-**2x** *цис*-**2x**

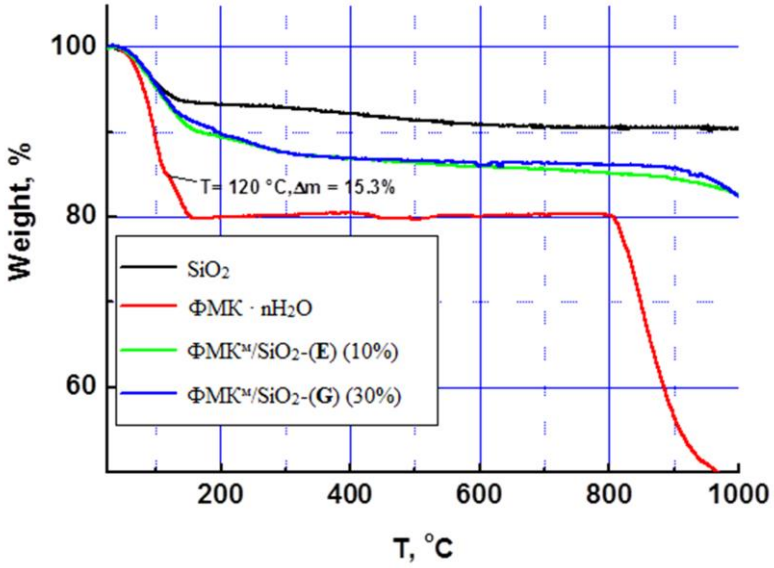
№	Катализатор	Р-ль	Масс. % ФМК в ФМК/SiO_2	моль ФМК / 1 моль **1x**	Выход **2**, %	Соотношение[b] *транс*-**2x** : *цис*-**2x**
1	ФМК	Толуол	-	0.05	следы	-
2	ФМК-**(A)**	Толуол	-	0.05	50	0.72:1.0
3	ФМК-**(B)**	Толуол	-	0.05	72	1.13:1.0
4	ФМК-**(C)**	Толуол	-	0.05	18	0.64:1.0
5	ФМКᴹ/SiO_2-**(D)**	Толуол	10	0.05	26	0.70:1.0
6	ФМКᴹ/SiO_2-**(E)**	Толуол	10	0.05	90 (57)[c]	0.87:1.0
7	ФМКᴹ/SiO_2-**(E)**	Толуол	10	0.01	8	1.0:1.0
8	ФМКᴹ/SiO_2-**(E)**	Толуол	10	0.03	65	0.91:1.0
9	ФМКᴹ/SiO_2-**(E)**	Толуол	10	0.10	94	0.97:1.0
10	ФМКᴹ/SiO_2-**(E)**	Толуол	10	0.15	95	1.70:1.0
11[d]	ФМКᴹ/SiO_2-**(E)**	Толуол	10	0.05	61	0.84:1.0
12[e]	ФМКᴹ/SiO_2-**(E)**	Толуол	10	0.05	79	0.77:1.0
13[f]	ФМКᴹ/SiO_2-**(E)**	Толуол	10	0.05	77	0.75:1.0
14[g]	ФМКᴹ/SiO_2-**(E)**	Толуол	10	0.05	93	0.93:1.0
15	ФМКᴹ/SiO_2-**(E)**	Бензол	10	0.05	60	0.66:1.0
16	ФМКᴹ/SiO_2-**(E)**	CCl_4	10	0.05	71	0.73:1.0
17	ФМКᴹ/SiO_2-**(E)**	CH_2Cl_2	10	0.05	82	1.27:1.0
18	ФМКᴹ/SiO_2-**(E)**	Et_2O	10	0.05	66	0.65:1.0
19	ФМКᴹ/SiO_2-**(F)**	Толуол	20	0.05	80	0.80:1.0
20	ФМКᴹ/SiO_2-**(F)**	Толуол	20	0.10	95	1.10:1.0
21	ФМКᴹ/SiO_2-**(G)**	Толуол	30	0.05	85	0.95:1.0
22	ФМКᴹ/SiO_2-**(G)**	Толуол	30	0.10	95	1.38:1.0
23	ФМКᴹ/SiO_2-**(G)**	Толуол	30	0.15	95 (92)[c]	3.27:1.0

[a] К раствору **1x** (0.300 г; 0.92 ммоль) в толуоле (10 мл) при 20-25 °C при перемешивании последовательно были добавлены 7.4 М раствор H_2O_2 в Et_2O (1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль **1x**) и ФМК (0.105г, 0.046 ммоль $H_3PMo_{12}O_{40}$), ФМК-**(A-C)** (0.084 г, 0.046 ммоль $H_3PMo_{12}O_{40}$) или ФМКᴹ/SiO_2-**(D-G)** (0.01-0.15 моль $H_3PMo_{12}O_{40}$ / 1.0 моль **1x**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 ч. (Методики приготовления катализаторов ФМК-**(A-C)** и ФМК/SiO_2-**(D-G)** описаны в экспериментальной части).
[b] Соотношение *транс*-**2x** : *цис*-**2x** было опредено по данным ^{1}H ЯМР-спектроскопии.
[c] Загрузка на 1.0 г 1,5-дикетона **1x**
[d] Мольное соотношение H_2O_2 : **1x** = 1.0 : 1.0
[e] Мольное соотношение H_2O_2 : **1x** = 3.0 : 1.0
[f] Время реакции 0,5ч
[g] Время реакции 24ч

Пероксидирование дикетона **1x** в толуоле при комнатной температуре в течение 1 ч с использованием коммерческой ФМК, в которой количество воды может достигать 30 молекул на молекулу кислоты [214], и мольного соотношения H_2O_2 : ФМК : **1x** = 1.5 : 0.05 : 1.0 приводит к образованию следовых количеств озонидов *транс*-**2x** : *цис*-**2x** (Опыт 1, Таблица 2.4).

По данным литературы, связанная кристаллизационная вода удаляется из ФМК при нагревании около 150°C [215-217]. Для ФМК, используемой в настоящем исследовании, был выпонен термогравиметрический анализ (ТГА). Полученныте ТГА-кривые показали, что при достижении 150°C вся кристаллизационная вода удаляется. При дальнейшем нагревании вплоть до 800°C, масса образца остается неизменной, что указывает на получение безводной ФМК (Рисунок 2.5).

Рисунок 2.5. Термогравиметрический анализ SiO_2, ФМК, ФМК/SiO_2.



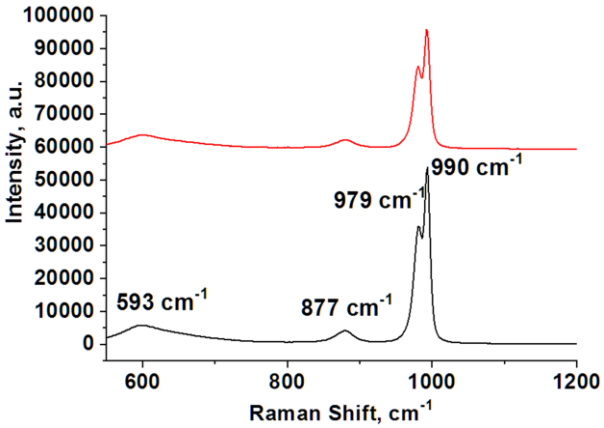
На основании данных термогравиметрического анализа было проведено прокаливание ФМК при 150°C в течение 2 ч в атмосфере воздуха. С использованием полученного катализатора ФМК-**(A)** озониды **2x** были получены с выходом 50% (*транс*-**2x** : *цис*-**2x** = 0.72 : 1.0) (Опыт 2, Таблица 2.4). Количественное соотношение *транс*:*цис* определяли по данным ^{1}H ЯМР-спектроскопии: для *транс*-**2x** характерны синглеты при 1.48 и 1.79 м.д., соответствующие протонам метильных групп в положениях C***H***$_3$CCH$_2$ и C***H***$_3$CC, в то время как для *цис*-**2x** - синглеты при 1.56 и 1.66 м.д. Для улучшения каталитической активности ФМК было принято решение исследовать ступенчатый режим

прокаливания ФМК до 150°C. Такой ступенчатый нагрев включал последовательные изотермические выдержки при 40, 60, 80 и 100 °C (по 30 минут), после чего образец выдерживали при 150°C в течение 1 ч. В результате был получен катализатор ФМК-**(B)**. Данный подход обеспечил существенное увеличение выхода озонидов до 72% и соотношением *транс*-**2x** : *цис*-**2x** = 1.13 : 1.0 (Опыт 3, Таблица 2.4). Предположительно, поэтапная дегидратация способствует формированию доступных активных центров. Однако несмотря на довольно высокую эффективность катализатора, практическое применение ФМК-**(B)** было сопряжено с технологическими трудностями, такими как прилипание катализатора к стенкам стеклянного реакционного сосуда и с его регенерацией.

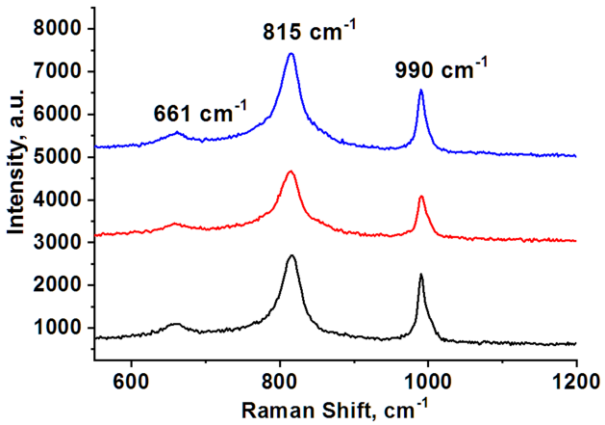
Для облегчения процесса удаления воды был применен альтернативный метод приготовления катализатора, включающий растворение исходного $H_3PMo_{12}O_{40}\times H_2O$ в этаноле с последующим удалением растворителя при 150°C и 1 атм. в атмосфере воздуха и дополнительным прокаливанием остатка в течение 1 ч при той же температуре. Однако полученный катализатор ФМК-**(C)** показал низкую эффективность, обеспечив выход озонидов **2x** около 18% (Опыт 3, Таблица 2.4). Спектры комбинационного рассеяния (КР), зарегистрированные для ФМК-**(C)**, показали существенные изменения в структуре материала: структура Кеггина ФМК разрушилась с образованием орторомбического α-MoO_3 (Рисунок 2.6). Спектроскопия КР является хорошо известным методом для исследования нанесенных и ненанесенных структур Кеггина гетерополикислот [218, 219]. Исходная коммерческая ФМК характеризуется полосами при 990 $см^{-1}$ (ν_s Mo=O_t), 979 $см^{-1}$ (ν_{as} Mo=O_t), 877 $см^{-1}$ (ν_{as} Mo–O_b–Mo) и 593 $см^{-1}$ (ν_s Mo–O_c–Mo) [220]. В спектре КР образца ФМК-**(C)** появляется новая полоса при 815$см^{-1}$ (Рисунок 2.6), а совокупность полос при 990 $см^{-1}$, 815 $см^{-1}$ и 661 $см^{-1}$ и соотношение их интенсивностей близки к спектру КР для орторомбического α-MoO_3, для которого характерны полосы при 995, 820 и 666 $см^{-1}$ [218, 219, 221].

Рисунок 2.6. Спектры КР ФМК, ФМК-**(C)**, ФМК/SiO_2-**(E)** до и после пероксидирования дикетона **1x**.

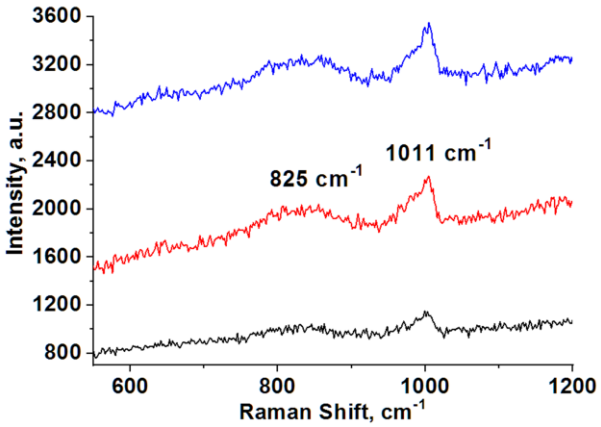
$H_3PMo_{12}O_{40}\times H_2O$



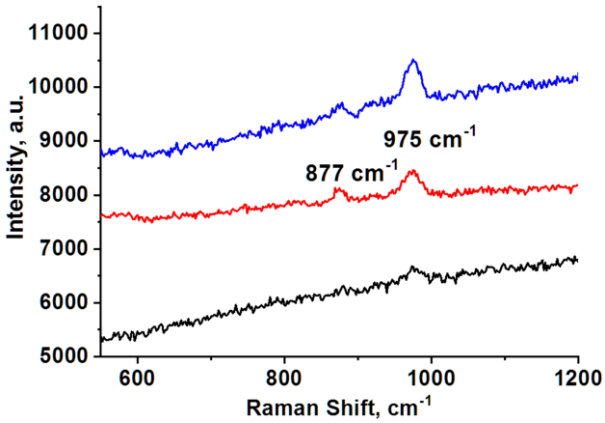
ФМК-**(C)**



ФМК/SiO_2-**(E)** до пероксидирования дикетона **1x**



ФМК/SiO_2-**(E)** после пероксидирования дикетона **1x**



На следующем этапе исследования была предпринята попытка повысить каталитическую активность ФМК за счет ее нанесения на носитель. В качестве носителя был выбран коммерческий силикагель SiO_2 60 Å (0,060-0,200 мм, S=470-530 м²/г). Содержание ФМК в ФМК/SiO_2 было выбрано в количестве 10 масс.%. Для получения такого катализатора $H_3PMo_{12}O_{40}\times H_2O$ растворяли в EtOH, после чего к раствору добавляли SiO_2 при постянном перемешивании. Далее суспензию перемешивали в течение 15 мин., после чего растворитель удаляли на ротационном испарителе при 30°C в вакууме водоструйного насоса. Полученный порошок переносили в чашку Петри и подвергали термической обработке по методу, аналогичному получению ФМК-(**B**). Полученный катализатор ФМК/SiO_2-(**D**) проявил умеренную эффективность, в результате озониды **2x** были получены с выходом 26% (Опыт 5, Таблица 4). Однако оказалось, что модификация

метода термообработки – накрывание чашки Петри крышкой по достижении 150°C приводит к образованию более эффективного катализатора ФМК/SiO_2-(**E**). Его использование позволило существенного повысить выход озонидов **2x** до 90% (Опыт 6, Таблица 2.4).

Предполагается, что закрытая система препятствует полной дегидратации образца, сохраняя часть влаги и удерживая пары этанола. Наличие паров этанола создает воссстановительную среду, частично переводя Mo^{6+} в Mo^{5+}. Восстановление аниона Кеггина ФМК, в том числе под действием этанола, описано в литературе [215, 216, 222, 223]. В результате образуется отрицательно заряженная восстановленная форма ФМК, а визуально происходит изменение окраски от желтой к синей или зеленой, превращая гетерополианионы в «гетерополимолибденовые сини» [124, 220, 223, 224].

В спектрах комбинационного рассеяния катализатора ФМК/SiO_2-**(E)** регистрируется узкая полоса при 1011 $см^{-1}$, соответствующая валентным колебаниям концевых связей Mo=O, а также широкая полоса с максимумом при 825 $см^{-1}$, которую можно отнести к смеси оксидов молибдена, содержащей α-MoO_3 и β-MoO_3 (Рисунок 2.6) [219]. Сдвиг полосы Mo=O в область более высоких частот является характерным для высоконагруженной гетерополикислоты на SiO_2. Совокупность спектральных данных позволяет предположить, что структура Кеггина в катализаторе ФМК/SiO_2-**(E)** частично разрушается. Однако это не оказывает отрицательного влияния на каталитическую активность, что подтвреждается высоким выходом озонидов (до 90%). Примечательно, что после проведения реакции широкая полоса при 825 $см^{-1}$ в спектре КР для ФМК/SiO_2-**(E)** исчезает, вероятно из-за того, что вода, образующаяся в процессе пероксидирования дикетона, способствует регенерации структуры Кеггина.

Нанесение ФМК на SiO_2 было проанализировано и с использованием ИК-спектроскопии Фурье (Фурье-ИК) (ИК-спектры приведены в экспериментальной части). Исходный силикагель до обработки проявляет следующие основные полосы в ИК-спектре: полосы при 801 и 468 $см^{-1}$ (симметричные валентные и деформационные колебания объемной связи Si–O–Si), полосу при 970 $см^{-1}$ (валентные колебания силанольных групп Si–OH на поверхности), полосу при 1097 $см^{-1}$ (асимметричные валентные колебания структурной силоксановой связи Si–O–Si). Полоса при ~1637$см^{-1}$

обусловлена деформационными колебаниями захваченных молекул воды. Широкая полоса в области 3442–3456 $см^{-1}$ обусловлена колебаниями O–H молекул воды, адсорбированных на поверхности силикагеля, и валентными колебаниями связи Si–O–H. Фурье-ИК спектры объемной $H_3PMo_{12}O_{40}\times H_2O$ показывают полосы при 1065, 962, 871 и 784 $см^{-1}$, которые относятся к валентным колебаниям $\nu_{as}(P\text{-}O_d)$, $\nu_{as}(Mo\text{-}O_t)$, $\nu_{as}(Mo\text{-}O_b\text{-}Mo)$ и $\nu_{as}(Mo\text{-}O_c\text{-}Mo)$ соответственно. Эти полосы полностью соответствуют структуре Кеггина $H_3PMo_{12}O_{40}\times H_2O$ [215, 217, 225, 226]. В Фурье-ИК спектре ФМК/SiO_2-**(E)** характеристические полосы для $H_3PMo_{12}O_{40}\times H_2O$ частично перекрываются полосами SiO_2. Полосы при 1065, 871 и 784 $см^{-1}$, относящиеся к $\nu_{as}(P\text{-}O_d)$, $\nu_{as}(Mo\text{-}O_b\text{-}Mo)$ и $\nu_{as}(Mo\text{-}O_c\text{-}Mo)$ соответственно, полностью маскируются полосами силикагеля. Однако полоса при 962 $см^{-1}$ ($\nu_{as}(Mo\text{-}O_t)$, соответствующая структуре Кеггина $H_3PMo_{12}O_{40}\times H_2O$, четко идентифицируется. На основании полученных результатов было предположено, что $H_{3+x}PMo_{12-x}{}^{+6}Mo_x{}^{+5}O_{40}$, нанесенная на силикагель, в основном находится в форме структуры Кеггина и содержит фрагмент Mo=O.

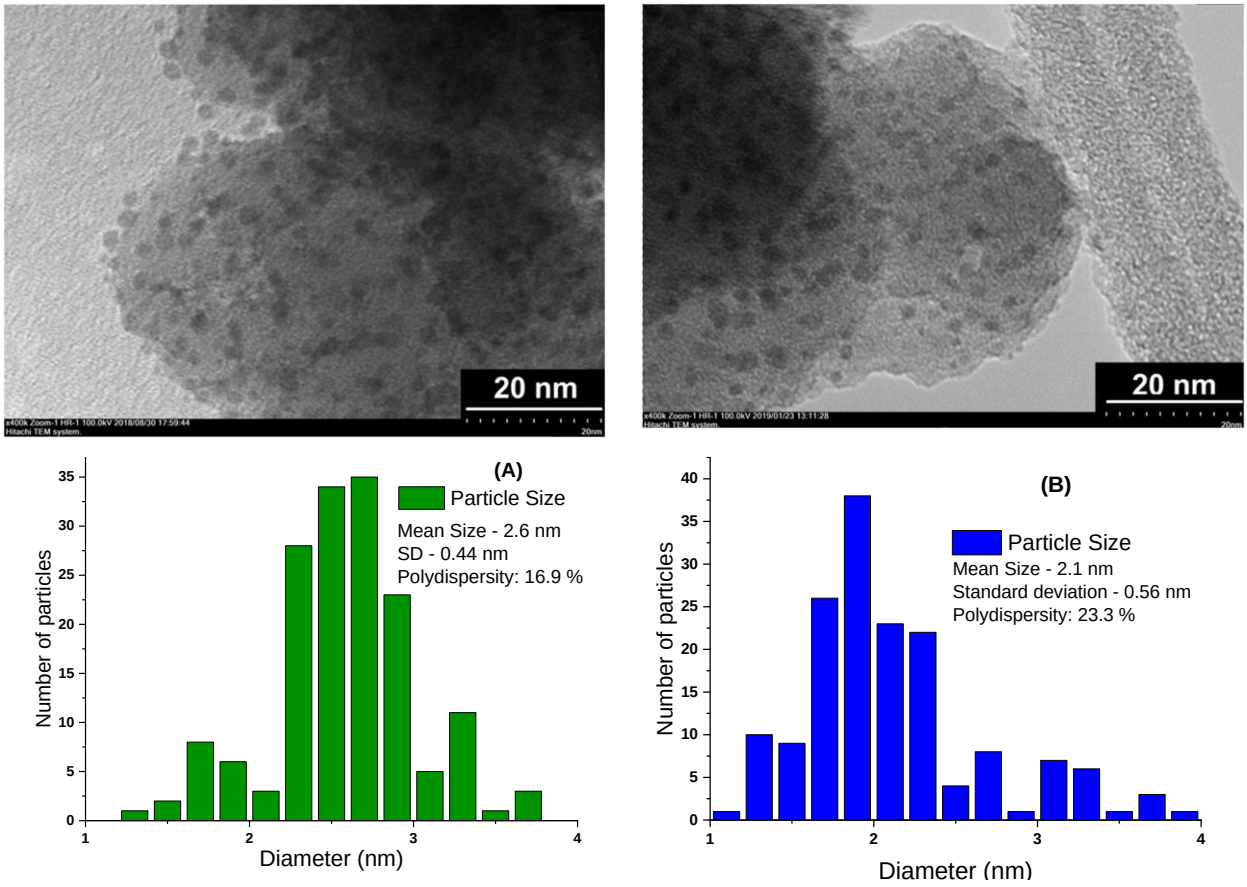
Предполагается, что различие в активности катализаторов ФМК/SiO_2-**(D)** и ФМК/SiO_2-**(E)** также зависит от их различной степени гидратации, которая влияет на подвижность протонов ФМК, способных протонировать дикетон **1x**, облегчая перенос пероксогруппы из молибденового пероксокомплекса на карбонильную группу. Таким образом, мы полагаем, что обработка ФМК/SiO_2-**(E)** в закрытой стеклянной чашке Петри является оптимальным условием для обеспечения кислотно-катализируемого пути превращения дикетона **1x**.

На рентгенограммах рентгено-фазового анализа (РФА) образца ФМК/SiO_2-**(E)** не было обнаружено пиков, соответствующих кристаллическим фазам ФМК, и наблюдался только широкий характеристический пик около $2\theta = 22°$, относящийся к аморфному силикагелю (рентгенограммы приведены в экспериментальной части). Возможно, ФМК высокодисперсно распределена на SiO_2 благодаря высокой удельной поверхности материала-носителя. Такое явление описано и в литературе при импрегнировании гетерополикислоты $H_3PW_{12}O_{40}$ на MCM-41 [227] [39] и ФМК на мезопористом силикагеле [228]. На рентгенограммах образца ФМК/SiO_2-**(E)** не обнаружены дифракционные пики фазы MoO_3, несмотря на то, что она проявляется в спектрах КР полосой при 825 $см^{-1}$. Это

может быть связано с низким содержанием образовавшегося MoO_3 в образце ФМК/SiO_2-**(E)** и мелкодисперсной из-за малого размера частиц структурой оксида молибдена. Согласно литературным данным по РФА [229], наиболее интенсивные дифракционные картины от кристаллического оксида молибдена становятся заметными, когда уровень нагрузки Mo в пересчете на MoO_3 на SiO_2 увеличивается до 20 масс. %.

Было проведено исследование методами просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) катализатора ФМК/SiO_2-**(E)** (Рисунок 2.7). Данные ПЭМ показывают, что $H_{3+x}PMo_{12-x}{}^{+6}Mo_x{}^{+5}O_{40}$ представляет собой наночастицы на поверхности носителя SiO_2. Темные частицы соответствуют $H_{3+x}PMo_{12-x}{}^{+6}Mo_x{}^{+5}O_{40}$. Средний размер частиц составляет около 2.6 нм для свежеприготовленного катализатора и около 2.1 нм для катализатора после реакции (Рисунок 2.7).

Рисунок 2.7. ПЭМ микрофотографии ФМК/SiO_2-**(E)**.



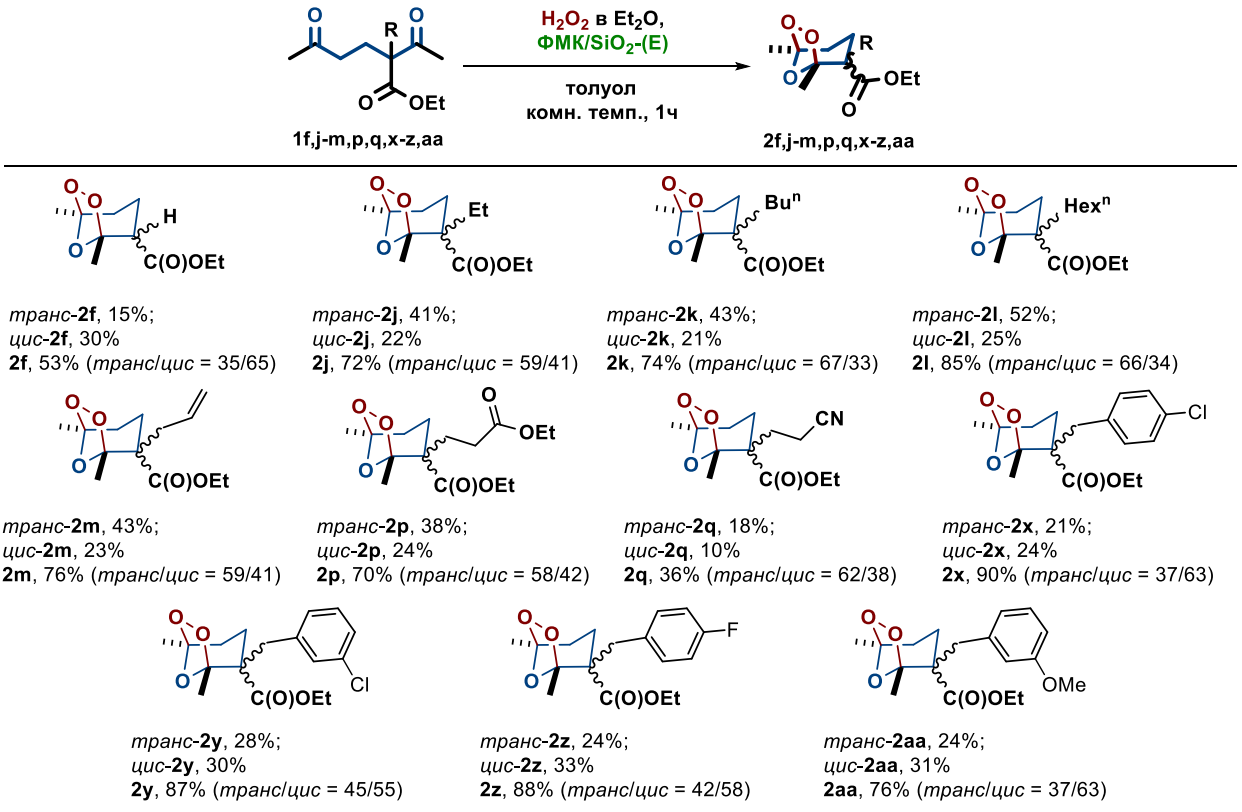
Было исследовано влияние количества катализатора ФМК/SiO_2-**(E)**, количества H_2O_2, типа растворителя и времени реакции пероксидирования дикетона **1x** на выход озонидов *транс*-**2x** : *цис*-**2x**. При мольном соотношении ФМК : **1x** = 0.03 и 0.01 общий

выход озонидов **2x** составил 65% и 8% соответственно (Опыты 7 и 8, Таблица 2.4), тогда как при мольном соотношении ФМК : **1x** = 0.10 и 0.15 выход общий озонидов увеличился до 95% на выделенный продукт (Опыты 9 и 10, Таблица 2.4). Увеличение количества ФМК/SiO_2-**(E)** в 2–3 раза незначительно повысило выход озонидов с 90% до 95%. Таким образом, оптимальное мольное соотношение ФМК : **1x** составляет 0.05 : 1.0. При использовании эквимолярного количества H_2O_2 по отношению к дикетону **1x** выход озонидов составил 61% (Опыт 11, Таблица 2.4), а при трехкратном молярном избытке H_2O_2 выход озонидов достиг 79% (Опыт 12, Таблица 2.4). Оптимальное мольное соотношение H_2O_2 : **1x** составляет 1.5 : 1.0. Сокращение времени пероксидирования дикетона **1x** до 0.5 часов привело к снижению выхода озонидов до 77% (Опыт 13, Таблица 2.4), в то время как проведение реакции в течение 24 ч позволило получить озониды **1x** с общим выходом 93% (Опыт 14, Таблица 2.4). Таким образом, оптимальным временем проведения пероксидирования дикетона **1x** – 1 ч, оптимальное мольное соотношение H_2O_2 : ФМК : **1x** = 1.5 : 0.05 : 1.0. Наилучшим растворителем оказался толуол (выход озонидов 90%); в бензоле, CCl_4, CH_2Cl_2 или Et_2O выход озонидов снижается и не превышает 82% (Опыты 15-18, Таблица 2.4). При увеличении массовой доли ФМК на SiO_2 до 30 мас.% (в случае массовой доли ФМК на SiO_2 > 30 мас.% наблюдается смывание ФМК с поверхности носителя) и при мольном соотношении ФМК : дикетон = 0.05 : 1.0 наблюдается снижение выхода озонидов **2x**. В случае катализатора ФМК/SiO_2-**(F)** выход озонидов **2x** составил 80%, а в случае ФМК/SiO_2-**(G)** – 85% (Опыты 19, 21, Таблица 2.4). При мольном соотношении ФМК : дикетон **1x** = 0.1 : 1.0, как для ФМК/SiO_2-**(F)**, так и для ФМК/SiO_2-**(G)**, выход озонидов достигал 95%. Однако увеличение выхода на 5% по сравнению с опытом 6 в таблице 2.4 потребовало двукратного увеличения количества ФМК. Дальнейшее увеличение загрузки катализатора ФМК/SiO_2-**(G)** до мольного соотношения ФМК : дикетон **1x** = 0.15 : 1.0 не оказало заметного влияния на эффективность процесса, что позволило определить условия опыта 6 (Таблица 2.4) как оптимальные для синтеза озонидов из дикетона **1x** и H_2O_2. Пероксидирование дикетона **1x** было также выполнено в граммовом масштабе в условиях опыта 6 (Таблица 2.4). В этом случае выход озонидов **2x** снизился до 57%. Примечательно, что при изменении условий на соответствующие опыту 23 (Таблица 2.4) пероксидирование 1,0 г дикетона **1x** привело

к значительно более высокому выходу озонидов **2x** – 92%. Катализатор ФМК/SiO_2-**(G)** продемонстрировал способность к многократному использованию: его регенерация и повторное применение возможны как минимум трижды, при этом наблюдалось снижение выхода озонидов (92%, 84% и 78% соответственно). После четвертого цикла эффективность катализатора заметно падала, и выход озонидов **2x** уменьшался до 59%. По-видимому, такая деградация активности связана с частичным «отравлением» каталитических центров продуктами побочных превращений. Процедура регенерации ФМК/SiO_2-**(G)** приведена в экспериментальной части.

В оптимальных условиях (Опыт 6, Таблица 2.4) была синтезирована серия озонидов *транс*-**2f,j-m,q,x-z,aa** и *цис*-**2f,j-m,q,x-z,aa**, содержащих различные функциональные группы и фрагменты: двойная связь **2m**, нитрильную группу **2q**, сложноэфирную группу **2p**, и ароматический фрагмент **2x-aa** (Схема 2.16).

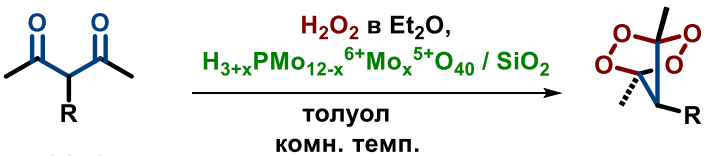
Схема 2.16. Структуры и выходы озонидов *транс*-**2f,j-m,q,x-z,aa** и *цис*-**2f,j-m,q,x-z,aa**.[a]



[a] Все реакции по синтезу озонидов проводили в трехкратной повторности. Во всех повторностях выходы озонидов были практически одинаковыми. Соотношение стереоизомеров озонидов *транс*-**2f,j-m,q,x-z,aa** и *цис*-**2f,j-m,q,x-z,aa** определяли по данным ^{1}H ЯМР-спектроскопии.

Далее мы применили разработанный катализатор $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$, нанесенный на SiO_2 в реакции пероксидирования 1,3-дикетонов **24a-k**. Поскольку такие 1,3-дикетоны в основном существуют в енольной форме, то можно было предположить, что в гетерогенной среде они вступят в реакцию с H_2O_2 с образованием гидроксилированных производных или подвергнутся более глубокому окислению. Результаты показали, что пероксидирование 1,3-дикетонов **24a-k** в присутствии катализатора $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}/SiO_2$ протекает селективно с образованием мостиковых тетраоксанов **25a-k** с высокими выходами (Схема 2.17).

Схема 2.17. Пероксидирование β-дикетонов **24a-k** в гетерогеннных условиях.



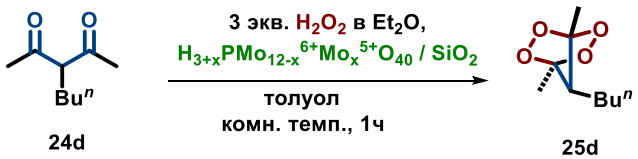
24a-k

a: R = Me;
b: R = Et;
c: R = Allyl;
d: R = Bu;
e: R = Am;
f: R = *i*-Am;
g: R = Hex;
h: R = Oct;
i: R = $CH_2CH_2C(O)OEt$;
j: R = Ad;
k: R = 4-$BrC_6H_4CH_2$;

25a-k

На примере пероксидирования 3-бутилпентан-2,4-диона **24d** исследовалось влияние количества катализатора $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}/SiO_2$ и мольного соотношения ФМК:SiO_2 на выход тетраоксана **25d** (Таблица 2.5). Реакцию пероксидирования дикетона **24d** проводили в толуоле при комнатной температуре (20-25°C) в течение 1 ч. В качестве пероксидирующего агента использовался 7.4 М раствор H_2O_2 в диэтиловом эфире.

Таблица 2.5. Поиск оптимальных условий пероксидирования β-дикетона **24d**.

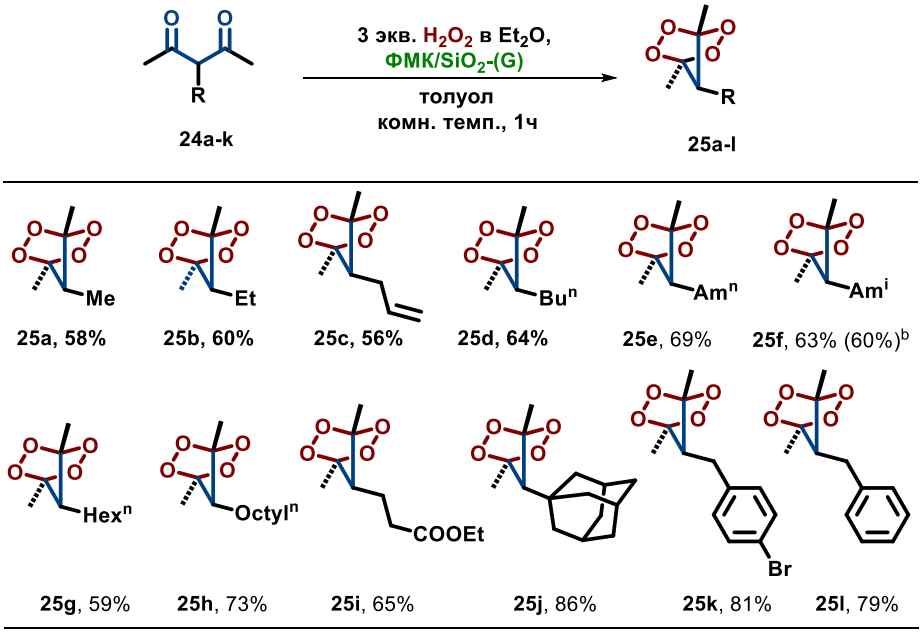


24d **25d**

№	Катализатор	Масс. % ФМК в ФМК/SiO_2	моль ФМК / 1 моль **24d**	Выход **25d** по ЯМР (на выделенный продукт), %
1	ФМК/SiO_2-**(E)**	10	0.05	65
2	ФМК/SiO_2-**(F)**	20	0.05	63
3	ФМК/SiO_2-**(G)**	30	0.05	55
4	ФМК/SiO_2-**(E)**	10	0.10	67
5	ФМК/SiO_2-**(E)**	10	0.15	71
6	ФМК/SiO_2-**(G)**	30	0.10	75 (64)

Согласно результатам оптимизации, наилучший выход был достигнут в опыте 6 (Таблица 2.5). Выход тетраоксана **25d** на выделенный продукт составил 64%. Учитывая результаты оптимизации и разработанные условия реакции для тетраоксана **25d**, из дикетонов **24a-k** были синтезированы тетраоксаны **25a-k**, содержащие в α-положении алкильные заместители с различной длинной углеводородной цепи, двойную связь и сложноэфирную группу (Схема 2.18).

Схема 2.18. Структуры и выходы тетраоксанов **25a-k**.[a]



[a] Все реакции по синтезу тетраоксанов проводили в трехкратной повторности. Во всех повторностях выходы тетраоксанов были практически одинаковыми.

[b] Масштабирование на 1.0 грамм 1,3-дикетона **24f**.

Неожиданным оказалось, что в гетерогенных условиях тетраоксаны образовывались с высоким выходом. Ни предполагаемые гидроксипроизводные, ни гидропероксиды, равно как и продукты более глубокого окисления дикетонов, обнаружены не были. Тетраоксаны **25j** и **25k** были выделены с выходами более 80%. Стоит отметить, что образование тетраоксаного цикла происходило даже в случае дикетона **24c**, содержащего алкенильный заместитель, который мог бы конкурировать за взаимодействие с окислителем. В условиях опыта 6 (Таблица 2.5) был осуществлен синтез тетраоксана **25f** в масштабе на 1,0 г. исходного дикетона **24f**. В этих условяих тетраоксан **25f** был получен с выходом 60%.

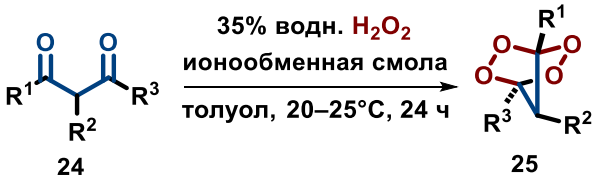
Разработанный катализатор $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}/SiO_2$ демонстрирует высокую эффективность в формировании мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов и мостиковых озонидов

из β- и δ-дикетонов, соответственно. Таким образом, в работе заложена основа для синтеза циклических пероксидов в гетерогенных условиях и безусловно дальнейшие исследования позволят создать еще более эффективные каталитические системы.

2.6. Синтез мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов из β-дикетонов с использованием ионнобменной смолы в качестве катализатора

Предложен простой и технологически удобный для масштабирования метод получения мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов **25** из 1,3-дикетонов **24** в условиях гетерогенного катализа. В качестве катализатора использовалась ионообменная смола Lewatit MonoPlus SP112H. Стоит отметить, что образование тетраоксанов происходило с высокими выходами, несмотря на потенциальную склонность пероксидов к разложению на поверхности катализатора (Схема 2.19). Учитывая, что 1,2,4,5-тетраоксаны относятся к наиболее перспективным классам органических пероксидов, обладающим широким спектром возможных практических применений, предложенный метод синтеза представляет собой значимый вклад в разработку эффективных и технологичных методов синтеза пероксидов.

Схема 2.19. Пероксидирование дикетонов **24** с использованием ионообменной смолы.



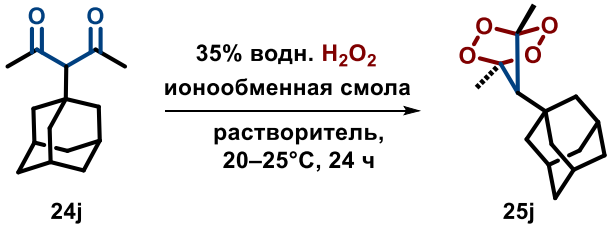
R^1 = Me, Ad; R^2, = H, Ad, *n*-Bu, *n*-Hex; R^3 = Me, Et

Условия синтеза тетраоксанов оптимизировали на примере превращения 3-(1-адамантил)-2,4-пентандиона (**24j**) в 7-(1-адамантил)-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан (**25j**) (Таблица 2.6). Оценивали влияние на выход тетраоксана **25j** таких параметров как: количество H_2O_2, тип и количество ионообменной смолы, природа растворителя. Установлено, что полная конверсия исходного дикетона **24j** достигается за 24 ч, при этом признаков разложения тетраоксана **25j** в реакционной смеси не наблюдалось. Основная серия экспериментов была выполнена с использованием

доступной ионообменной смолы марки MP SP112H при комнатной температуре (20–25°C) в течение 24 ч (Таблица 2.6, опыты 1–9). Данная смола представляет собой сильнокислотный сополимер стирола, содержащий сульфогруппы.

Самый высокий выход тетраоксана **25j** (64%) был достигнут в условиях опыт 9 (Таблица 2.6). Применение MeCN (опыт 2), EtOH (опыт 4) и CH_2Cl_2 (опыт 6) приводило к существенно более низким выходам – 27%, 14% и 51% соответственно. В ТГФ **25j** образовывался только в следовых количествах (опыт 3).

Таблица 2.6. Синтез тетраоксана **25j** из β-дикетона **24j** и H_2O_2.[a]



№	Мольное соотношение H_2O_2 : **24j**	Ионообменная смола	Количество ионообменной смолы на 1 ммоль β-дикетона **24j**, г	Растворитель	Выход **25j** на выделенный продукт, %
1	3:1	MP SP112H	1.0	CH_2Cl_2	35
2	3:1	MP SP112H	1.0	MeCN	27
3	3:1	MP SP112H	1.0	ТГФ	следы
4	3:1	MP SP112H	1.0	EtOH	14
5	3:1	MP SP112H	1.0	Толуол	53
6	3:1	MP SP112H	2.0	CH_2Cl_2	51
7	3:1	MP SP112H	2.0	Толуол	60
8	3:1	MP SP112H	3.0	Толуол	47
9	5:1	MP SP112H	2.0	Толуол	64
10	5:1	CNP LF	2.0	Толуол	следы
11	5:1	MN500	2.0	Толуол	40
12	5:1	SGC100x10TLH	2.0	Толуол	29

[a] К раствору β-дикетона **24j** (300 мг, 1.28 ммоль) в растворителе (10 мл) при перемешивании и 20–25°C последовательно добавляли 35% водн. H_2O_2 (3–5 моль H_2O_2 / 1 моль **24j**) и ионообменную смолу (1.0–3.0 г ионообменной смолы / 1 ммоль **24j**). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при 20–25°C.

Применение ионообменной смолы CNP LF в реакции пероксидирования **24j** оказалось неэффективным. Тетраоксан **25j** образовывался в следовых количествах (опыт 10). Смола MN500, обладающая сходными физико-химическими характеристиками с MP SP112H, но вдвое меньшей кислотной емкостью, обеспечила умеренный выход тетраоксана **25j** 40% (опыт 11). Установлено также, что существенную роль играет полимерная матрица смолы. Так использование смолы с гелевой структурой приводило к

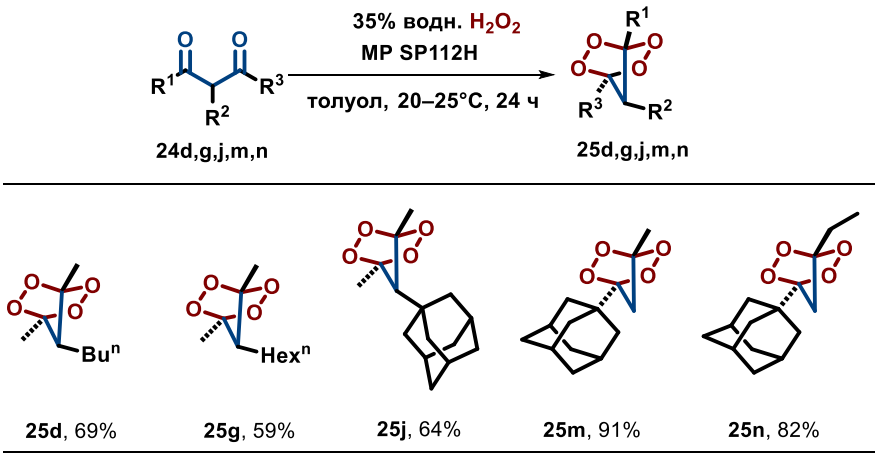
значительному снижению выхода **25j** – до 29% (опыт 12). Физико-химические характеристики использованных ионообменных смол представлены в таблице 2.7.

Таблица 2.7. Характеристики ионообменных смол.

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

Анализ проведенных оптимизационных экспериментов позволил установить, что для эффективного получения тетраоксана **25j** ключевыми факторами являются: мольное соотношение H_2O_2 : **24j** = 5 : 1, 2.0 г смолы MP SP112H на 1 ммоль дикетона **24j**, а также применение толуола в качестве растворителя. Такая комбинация условий обеспечивала максимальный выход целевого пероксида **25j**. Используя оптимальные условия (Таблица 2.6, опыт 9) была синтезирована серия тетраоксанов **25d,g,j,m,n** (Схема 2.20).

Схема 2.20. Структуры и выходы тетраоксанов **25 d,g,j,m,n**.



Все синтезированные соединения **25d,g,j,m,n** были выделены в индивидуальном виде с использованием колоночной хроматографии на SiO_2. Выходы тетраоксанов находились в диапазоне от хороших (59% для **25g**) до высоких (91% для **25m**). Структуры

всех синтезированных тетраоксанов подтверждены методами ЯМР-спектроскопии и элементного анализа. Особое внимание привлекли результаты, полученные при синтезе тетраоксанов **25m,n**. Несмотря на потенциальную склонность к кислотно-катализируемым перегруппировкам, использование ионообменной смолы оказалось на удивление эффективным: выходы **25m** и **25n** составили 91% и 82% соответственно.

2.7. Разработка метода получения трициклических каркасных пероксидов из β,γ'-трикетонов и H_2O_2

Способность карбонильных соединений вступать во взаимодействие с пероксидом водорода с образованием каркасных полициклических структур делает такие системы удобной платформой для создания полициклических пероксидов и представляет собой атом-экономичный путь их синтеза, включая природные и природоподобные структуры, например артемизинин и его аналоги [230, 231]. Реакция карбонильных соединений с пероксидом водорода представляет собой «чёрный ящик», скрывающий удивительно высокую сложность протекающих процессов. Примечательно, что этот единственный тип реакций пероксидирования предоставляет доступ к различным классам пероксидов, таким как алкилпероксиды [232-241], геминальные бис-пероксиды [60, 61, 126, 168, 173, 195, 237, 242], 1,2-диоксоланы [96, 174, 243-245], 1,2,4-триоксоланы [33, 198, 199], 1,2,4-триоксаны [149, 246, 247], 1,2,4,5-тетраоксаны [47, 192, 248-251] и трициклические монопероксиды [52, 56, 115].

Конденсация трикетонов может обеспечивать прямой одностадийный доступ к жёстким трициклическим кислород-содержащим структурам из ациклического предшественника. Жёсткость структуры трициклических пероксидов важна для биологической активности, поскольку она снижает энтропийные потери при связывании с мишенью [252]. Более того, этот процесс также сопровождается значительным увеличением сложности структуры молекул вследствие образования трёх новых стереоцентров и шести новых связей [253, 254].

Однако, богатая многофункциональная природа трикетонов имеет и обратную сторону, проистекающую из непредсказуемой комбинации многочисленных эффектов,

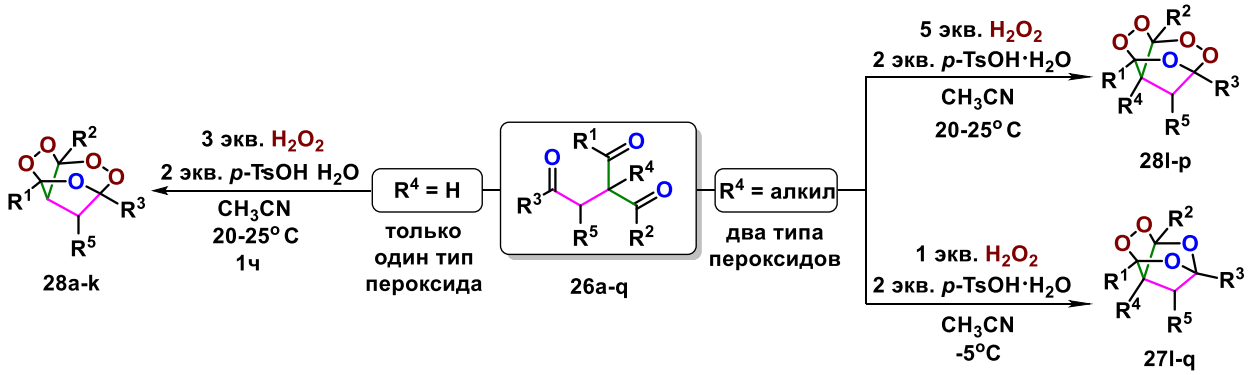
влияющих на реакционную способность. В молекуле трикетона находятся три конкурирующих за взаимодействие с нуклеофилом электрофильных центра, что предрасполагает к образованию сложной смеси продуктов. Именно поэтому контролируемое и направленное пероксидирование трикетонов, приводящее к формированию определенного типа пероксидов до настоящего времени остаётся нерешённой задачей.

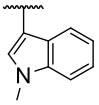
Несмотря на значительный прогресс в развитии химии пероксидов, обобщенные закономерности сборки полициклических кислород-содержащих систем, особенно, трициклического типа, не установлены. Согласно литературным данным только единичные работы описывают образование подобного типа структур из соединений с тремя карбонильными группами. Рихе (Rieche) и соавторы показали, что из триацетилметана (структурно простейшего представителя β,β'-трикетона) возможно получить трис-пероксид с выходом 18% [255]. В другой работе тех же авторов был продемонстрирован синтез бис-пероксида из триацетилэтана с выходом 42% [256]. Об образовании каких-либо других пероксидов не сообщалось и также не было попыток распростанить данный подход на другие производные триацетилметана и триацетилэтана, что подчеркивает актуальность и нерешенность данной научной проблемы.

Это побудило нас обратить внимание на изучение пероксидирования β,γ'-трикетонов, где, в отличие от β,β'-трикетонов, возможно образование как простых эфирных, так и пероксидных мостиков. Нашей целью было заложить основу для разработки общих принципов сборки сложных жёстких пероксидных полициклических структур. Мы также планировали выяснить, распространяется ли стабилизирующая роль аномерного эффекта в пероксидах на трициклические системы, и ослабевает ли термодинамическая движущая сила включения пероксидных звеньев в полициклический каркас в случаях, когда аномерные взаимодействия не полностью активированы.

В диссертационной работе открыт эффективный, атом-экономичный подход к селективному синтезу сложных по строениею трициклических моно- и диперoксидов. Предложенный подход обеспечивает формирование трехмерных пероксидных структур, характеризующихся высоким содержанием кислорода и стабильностью (Схема 2.21).

Схема 2.21. Синтез каркасных пероксидов **27**, **28** из β,γ'- трикетонов **26**.



	R1	R2	R3	R4	R5
a:	CH_3	CH_3	CH_3	H	H
b:	Et	Et	CH_3	H	H
c:	CH_3	CH_3	$CH(CH_3)_2$	H	H
d:	CH_3	CH_3	$CH(CH_2)_2$	H	H
e:	CH_3	CH_3	C_6H_5	H	H
f:	CH_3	CH_3	*p*-Br-C_6H_4	H	H
g:	CH_3	CH_3	*p*-CH_3-C_6H_4	H	H
h:	CH_3	CH_3	CH_3	H	
i:	CH_3	CH_3	CH_3	H	

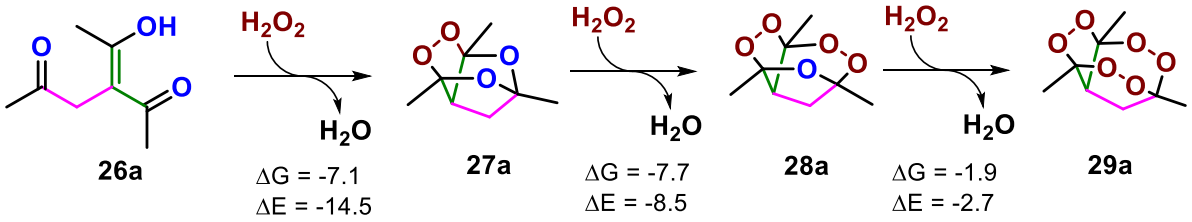
	R1	R2	R3	R4	R5
j:	CH_3	CH_3	CH_3	H	
k:	Et	Et	CH_3	H	
l:	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H
m:	CH_3	CH_3	CH_3	Et	H
n:	CH_3	CH_3	CH_3	$CH_2CH{=}CH_2$	H
o:	CH_3	CH_3	$CH(CH_3)_2$	CH_3	H
p:	CH_3	CH_3	$CH(CH_2)_2$	CH_3	H
q:	CH_3	CH_3	CH_3	p-NO_2-$C_6H_4CH_2$	H

В результате проведенных исследований сформированы основы для выявления общих закономерностей, описывающих образование жестких полициклических систем из трикетонов и H_2O_2. Структурная собенность трикетонов (наличие трех карбонильных групп) делает их поведение в кислотно-катализируемом пероксидировании непредсказуемым, а результат - неочевидным. Тем самым имеются все предпосылки для образования различных продуктов: пероксиды различного строения, продукты непероксидной природы, димеры, полимеры, что резко снижает вероятность успешного осуществления селективного синтеза с высоким выходом продукта. Проведенное исследование пероксидирования β,γ'- трикетонов **26** показало, что в зависимости от условий пероксидирования можно селективно получать моно- и дипероксиды (**27** и **28**) с высокими выходами. Открыт доступ к ранее неизвестным представителям нового типа пероксидов – соединениям серии **27**.

Данные квантово-химический расчетов свидетельствуют о том, что каждое последовательное превращение простой эфирной связи в пероксидную является энергетически выгодным (Схема 2.22). Дипероксид **28a** термодинамически стабильнее

монопероксида **27a**, в то время как триперокси́д **29a** является наиболее стабильным среди этих взаимопревращающихся полициклических структур. Несмотря на то, что образование триперокси́да **29a** сопровождается меньшим выигрышем в энергии (~2 ккал/моль) по сравлению с образованием монопероксида **27a** и дипероксида **28a** (~7-8 ккал/моль), это оказывается достаточным для смещения равновесия в сторону образования триперокси́да **29a** в условиях термодинамического контроля.

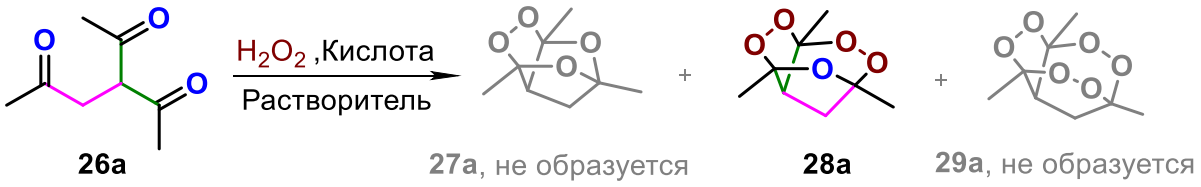
Схема 2.22. Последотальность пероксидирования трикетона **26a**.



PBE0-D3BJ/6-311++G(d,p)/SMD(MeCN)
Energies in kcal/mol

Для установления оптимальных условий формирования пероксидных систем из β,γ'-трикетонов была проведена оценка влияния ряда факторов на процесс пероксидирования трикетона **26a**, которое было выбрано в качестве модельного объекта. В частности, изучалось влияние типа и количества кислотного промотера (98% H_2SO_4, *p*-TsOH·H_2O, 70% р-р $HClO_4$, 50% р-р HBF_4, BF_3·Et_2O), времени проведения реакции, типа источника пероксида водорода (35% водн. раствор, 6.5M раствор в Et_2O) (Таблица 2.8).

Таблица 2.8. Поиск оптимальныйх уловий пероксидирования трикетона **26a**.[a]



№	Кислота (моль / моль **26a**)	Р-ль	моль H_2O_2 / моль **26**; тип H_2O_2	Время, ч	Выход по ЯМР **28a**, %	Выход на выделенный продукт **28a**, %
1	BF_3·Et_2O (0.5)	CH_3CN	3.0; 6.5 М эфирн.	1	76	70
2	BF_3·Et_2O (0.5)	CH_3CN	2.0; 6.5 М эфирн.	1	-	53
3	BF_3·Et_2O (0.25)	CH_3CN	3.0; 6.5 М эфирн.	1	-	41
4	BF_3·Et_2O (2.0)	CH_3CN	3.0; 6.5 М эфирн.	1	-	47
5	BF_3·Et_2O (0.5)	CH_3CN	3.0; 6.5 М эфирн.	3	-	50
6	BF_3·Et_2O (0.5)	CH_3CN	3.0; 6.5 М эфирн.	0.5	-	69
7	H_2SO_4 (1.0)	EtOH	3.0; 35% водн.	1	следы	-
8	H_2SO_4 (5.0)	EtOH	3.0; 35% водн.	1	-	17

9	H_2SO_4 (8.0)	EtOH	3.0; 35% водн.	1	34	20
10	H_2SO_4 (12.0)	EtOH	3.0; 35% водн.	1	-	40
11	H_2SO_4 (15.0)	EtOH	3.0; 35% водн.	1	71	60
12	H_2SO_4 (20.0)	EtOH	3.0; 35% водн.	1	-	28
13	$HClO_4$ (5.0)	EtOH	3.0; 35% водн.	1	20	-
14	$HClO_4$ (10.0)	EtOH	3.0; 35% водн.	1	53	-
15	$HClO_4$ (15.0)	EtOH	3.0; 35% водн.	1	64	63
16	$HClO_4$ (15.0)	CH_3CN	3.0; 35% водн.	1	90	84
17	HBF_4 (10.0)	EtOH	3.0; 35% водн.	1	49	-
18	HBF_4 (15.0)	EtOH	3.0; 35% водн.	1	80	77
19	HBF_4 (15.0)	CH_3CN	3.0; 35% водн.	1	91	85
20	HBF_4 (15.0)	CH_3CN	3.0; 35% водн.	1	74	70
21	*p*-TsOH (0.5)	CH_3CN	3.0; 6.5 М эфирн.	1	70	-
22	*p*-TsOH (1.0)	CH_3CN	3.0; 6.5 М эфирн.	1	90	-
23	*p*-TsOH (2.0)	CH_3CN	3.0; 6.5 М эфирн.	1	95	90
24	*p*-TsOH (2.0)	EtOH	3.0; 6.5 М эфирн.	1	следы	-

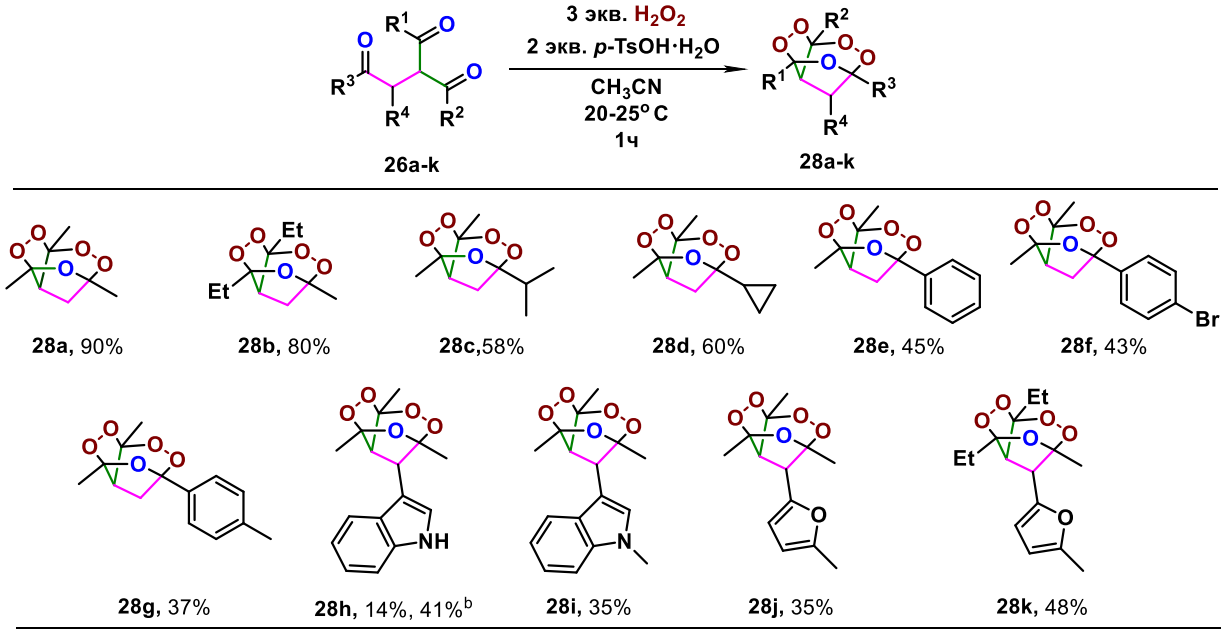
[a] К раствору β,γ'-трикетона **26a** (0,300 г, 1,92 ммоль) в CH_3CN (10 мл) при перемешивании и 20-25 °C последовательно добавляли H_2O_2 (35% водн. или 6.5М раствор в Et_2O) и соответствующую кислоту (*p*-$TsOH \cdot H_2O$, H_2SO_4, $HClO_4$, HBF_4 или $BF_3 \cdot Et_2O$). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 0.5 - 3 ч.

На начальном этапе исследования реакцию пероксидирования β,γ′-трикетона **26a** проводили с использованием 6.5М раствора H_2O_2 в Et_2O в качестве пероксидирующего агента, а в качестве катализатора - $BF_3 \cdot Et_2O$. Такие условия были выбраны, чтобы обеспечить проведение процесса в безводных условиях. В качестве растворителя был выбран ацетонитрил, обеспечивающий хорошую растворимость исходных трикетонов и гомогенный характер реакционной смеси. Процедура пероксидирования была следующей: к раствору β,γ′-трикетона **26a** (0,300 г; 1,96 ммоль) в MeCN (10 мл) при комнатной температуре (20-25°C) последовательно добавляли при перемешивании H_2O_2 и $BF_3 \cdot Et_2O$. При мольном соотношении $BF_3 \cdot Et_2O$: H_2O_2 : **26a** = 0.5 : 3 : 1 была получена смесь продуктов из которой с выходом 70% был выделен диперокси**д 28a** (Опыт 1, Таблица 2.8). Примечательно, что образование монопероксида **27a** и термодинамически более выгодного триперокси**да 29a** в данных условиях не наблюдалось. Несмотря на наличие двух О–О мостиков в одной молекуле, диперокси**д 28a** представляет собой стабильное кристаллическое соединение с температурой плавления 119-121°C без признаков разложения. Для достоверного подтверждения структуры использовались методы двумерной корреляционной спектроскопии (HSQC и HMBC). В спектре ^{1}H ЯМР для диперокси**да 28a** характерным сигналом является дублет при 3,28 м.д. (CH-группа).

Уменьшение или увеличение количества $BF_3 \cdot Et_2O$ приводило лишь к незначительному снижению выхода дипероксида **28a** (Опыты 3, 4). Оптимальным временем проведения реакции составило 1 ч. При использовании сильных минеральных кислот в мольном соотношении кислота : β,γ′-трикетон **26a** = 15: 1 дипероксид **28a** также был получен с хорошими выходами. Так, при применении 98% H_2SO_4 и этанола в качестве растворителя выход **28a** составил 60%, тогда как при применении 70% водн. $HClO_4$, 50% водн. HBF_4 и ацетонитрила как растворителя дипероксид **28a** был получен с выходами 84% и 85%, соответственно (Опыты 11, 16, 19, Таблица 2.8). Однако дальнейшее увеличение количества этих кислот приводило к снижению выхода **28a**. Наибольшую эффективность проявила *p*-$TsOH \cdot H_2O$, а именно, при использовании 2 экв. по отношению к **26a** выход дипероксида **28a** составил 90% (Опыт 23, Таблица 2.8).

Установлено, что оптимальными условиями пероксидирования трикетона **28a** являются условия опыта 23 (Таблица 2.8): мольное соотношение **28a** : *p*-$TsOH \cdot H_2O$: H_2O_2 = 1 : 2 : 3 и ацетонитрил в качестве растворителя. Эти условия далее были применены для пероксидирования трикетонов **26a-k**, в результате которого были получены дипероксиды **28a-k** с хорошими выходами (Схема 2.23).

Схема 2.23 Синтез дипероксидов **28a-k**.[a]



[a] К раствору β,γ'-трикетона **26a-k** (0.300 г) в CH_3CN (10 мл) при 20–25 °C при перемешивании последовательно добавляли 6,5 М раствор H_2O_2 в Et_2O и *p*-$TsOH \cdot H_2O$.

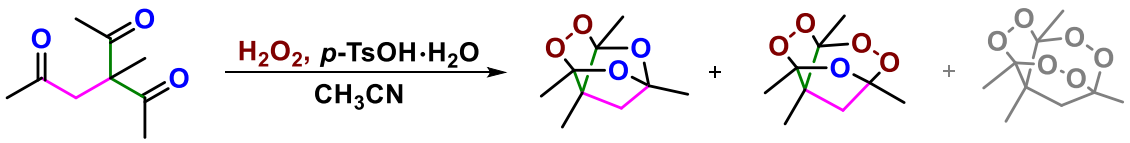
[b] Для трикетона **26h** использовали 5-кратный мольный избыток 6,5 М эфирн. р-ра H_2O_2.

Пероксидирование трикетонов **26a,b**, в которых около карбонильных групп находятся необъемные заместители сопровождалось образованием дипероксидов **28a,b** с высокими выходами – 90% и 80% соответственно. При введении более объемных заместителей, таких как изопропильный или циклопропильный (R^3), наблюдалось снижение выхода дипероксидов **28c**,**d** до 58% и 60% соответственно. Особенно интересным оказалось пероксидирование трикетонов **26e-g** с арильными заместителями при γ'-карбонильной группе. Вместо ожидаемых продуктов кислотно-катализируемых перегруппировок, подобно перегруппировке Удриса–Сергеева или Хока, происходило образование стабильных дипероксидов **28e-g** с выходами 37-45%.

Более того, даже для субстратов **26i-k**, содержащих легко окисляющиеся гетероциклические фрагменты (*N*-метилиндольный и 2-метилфурановый), удалось получить соответствующие дипероксиды **28i-k** с выходами 35-48%. В случае дипероксида **28h** выход был низким (всего 14%), однако при использовании 5-кратного мольного избытка H_2O_2 выход **28h** составил 41% .

Неожиданным оказалось, что пероксидирование α,α-дизамещенного β,γ'-трикетона **26l** привело к образованию смеси двух пероксидов, а образование триперокcида не наблюдалось. По данным ЯМР-спектроскопии, в реакционной смеси присутствовали монопероксид **27l** и дипероксид **28l**, содержание которых составило 24% и 65% соответственно (Схема 2.24). Структуры обоих пероксидов были однозначно доказаны методом РСА.

Схема 2.24. Синтез пероксидов из трикетона **26l**.

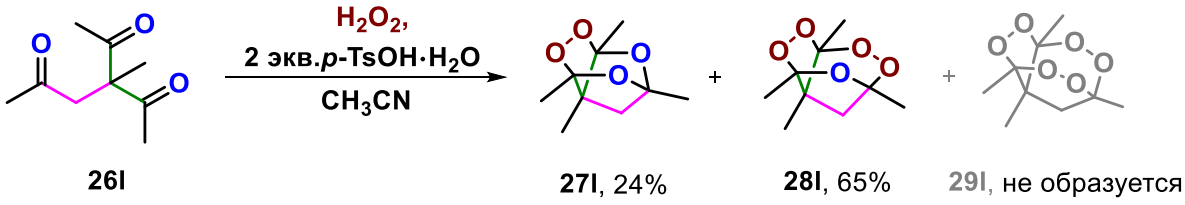


26l **27l**, 24% **28l**, 65% **29l**, не образуется

Далее был проведен поиск оптимальных условий для селективного синтеза монопероксида **27l** и дипероксида **28l** на примере модельного трикетона **26l**. При мольном соотношении H_2O_2 : трикетон = 1 : 1 выходы монопероксида **27l** и дипероксида **28l** составили 87% и 5% соответственно (Опыт 3, Таблица 2.9). Проведение пероксидирования при -5°C позволило получить монопероксид **27l** с наилучшим выходом

в 93% (Опыт 4, Таблица 2.9). При использовании мольного соотношения H_2O_2 : трикетон = 5 : 1 пероксидирование **26l** при комнатной температуре позволило получить дипероксид **28l** с выходом 95% (Опыт 5, Таблица 2.9). Примечательно, что в этих условиях не наблюдалось образования ни монопероксида **27l**, ни триперокcида **29l**.

Таблица 2.9. Пероксидирование трикетона **26l**.[a]



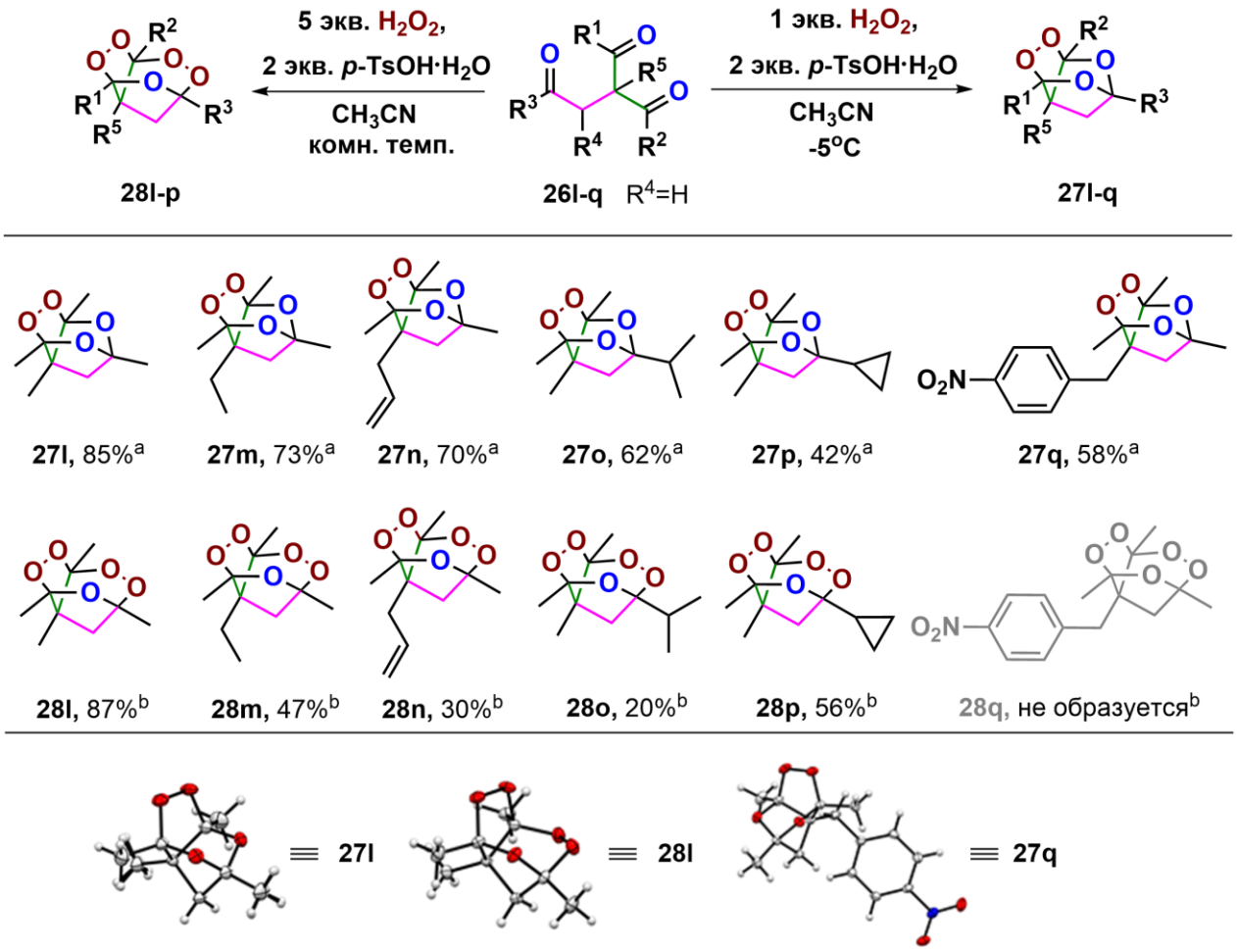
№	моль H_2O_2 / моль **26l**	Температура, °C	Время, ч	Выход по ЯМР **27l,** %	Выход по ЯМР **28l**, %
1	3	комн. темп.	1	24	65
2	2	комн. темп.	1	40	44
3	1	комн. темп.	1	87	5
4	1	-5	1	93	3
5	5	комн. темп.	1	-	95

[a] К раствору β,γ'-трикетона **26l** (0,300 г, 1,76 ммоль) в CH_3CN (5 мл) при 20-25 °C или -5 °C последовательно добавляли при перемешивании 6.5 М эр-р H_2O_2 в Et_2O и *p*-TsOH·H_2O.

Установленные оптимальные условия для получения моно- и дипероксидов были успешно применены для пероксидирования серии β,γ'-трикетонов **26l-q**. В результате с хорошими выходами были получены серия дипероксидов **28l-p** и серия пероксидов **27l-q** - представителей нового класса пероксидов (Схема 2.25). Существеннное влияние на сборку пероксидов оказывал заметитель в α-положении β,γ'-трикетонов. Так с увеличением объема заместителя выход снижался с 87% для **28l** до 30% для **28n**. Вероятно, это связано с тем, что переходное состояние, ведущее к образованию дипероксида, чувствительно к строению исходного β,γ'-трикетона и внедрение второй пероксидной группы становится кинетически затрудненным. Кроме того, нельзя исключать протекание кислотно-катализируемых побочных превращений дипероксидов в

условиях синтеза, что вероятно обусловливает низкий выход дипероксида **28o** в 20% по сравнению с 58% для дипероксида **28c**.

Схема 2.25. Пероксидирование трикетонов **26l-q**.[a]

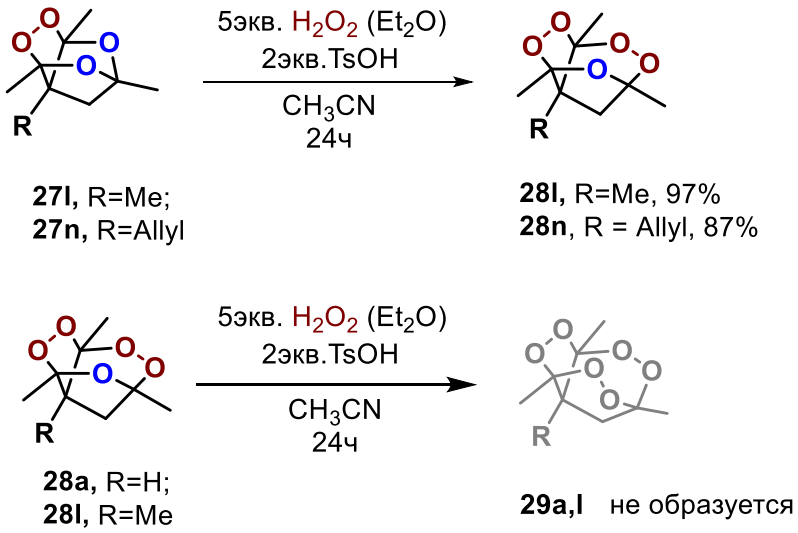


[a] К раствору β,γ'-трикетона **26l-q** (0,300 г, 1.03-1,76 ммоль) в CH_3CN (10 мл) при перемешивании и -5 ° C добавляли 6,5 M раствор H_2O_2 в Et_2O (1,0 моль H_2O_2 / 1,0 моль. **26l-q**) и *p*-TsOH·H_2O (2,0 моль *p*-TsOH·H_2O / 1,0 моль **26l-q**). Реакционную смесь перемешивали при -5 ° C в течение 1 часа.

[b] К раствору β,γ'-трикетона **26l-q** (0,300 г, 1.03-1,76 ммоль) в CH_3CN (10 мл) при перемешивании и 20-25 °C добавляли 6,5 M раствор H_2O_2 в Et_2O (5,0 моль H_2O_2 / 1,0 моль **26l-q**) и *p*-TsOH·H_2O (2,0 мол. *p*-TsOH·H_2O / 1,0 моль **26l-q**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 ° C в течение 1 часа.

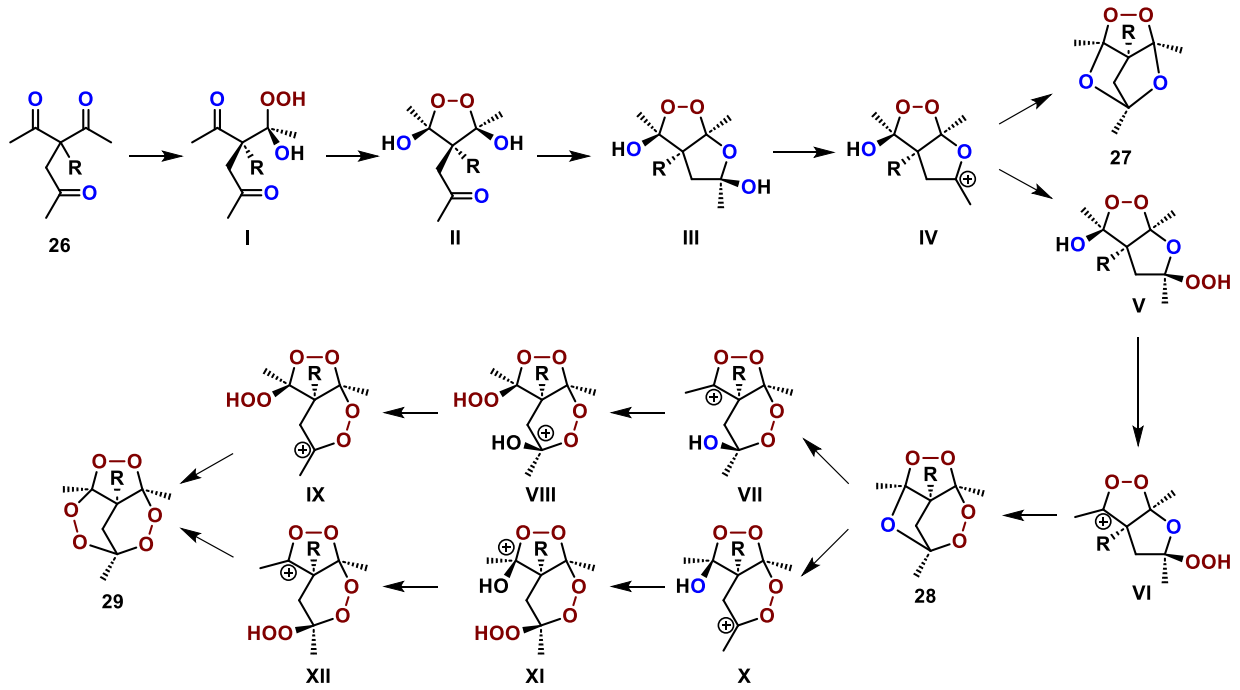
Установлено, что монопероксиды, например **27l**,**n** могут вступать в реакцию кислотно-катализируемого пероксидирования с образованием дипероксидов **28l** и **28n** с выходами 97% и 84%, соответственно (Схема 2.26). Однако в аналогичных услових дипероксиды **28a**,**l** не дают триперокиды **29a**,**l**.

Схема 2.26. Реакции монопероксидов **27l,n** и дипероксидов **28a,l** с пероксидом водорода.



Как часто бывает для многостадийных превращений, возможно несколько маршрутов протекания реакции. На основе квантово-химических расчетов предложен вероятный маршрут пероксидирования β,γ'-трикетонов **26** (Схема 2.27). Согласно расчетам, сначала происходит нуклеофильное присоединение H_2O_2 к β-карбонильной группе трикетона **26** с образованием интермедиата **I**. Последующая внутримолекулярная циклизация интермедиата **I** с участием ООН-группы и одной из карбонильных групп приводит к образованию дигидрокси-1,2-диоксолана **II**. Под действием кислоты интермедиат **II** превращается в бициклический продукт **III**. Далее происходит протонирование одной из ОН-групп с последующим элиминированием молекулы воды. В результате образуется оксакарбениевый ион **IV**. Этот шаг является региоселективным, поскольку альтернативный путь отщепления воды должен приводить к образованию пероксикарбениевого иона, который энергетически менее выгоден. Далее оксикарбениевый ион **IV** либо может претерпевать внитримолекулярную циклизацию с образованием монопероксида **27**, либо подвергнуться нуклеофильной атаке H_2O_2 с образованием дипероксида **V**. Далее протонирование ОН-группы с элиминированием воды дает пероксикарбениевый ион **VI.** Затем нуклеофильная атака ООН-группы по карбкатиону приводит к внутримолекулярной циклизации с образованием дипероксида **28**.

Схема 2.27 Маршрут пероксидирования трикетона **26**.

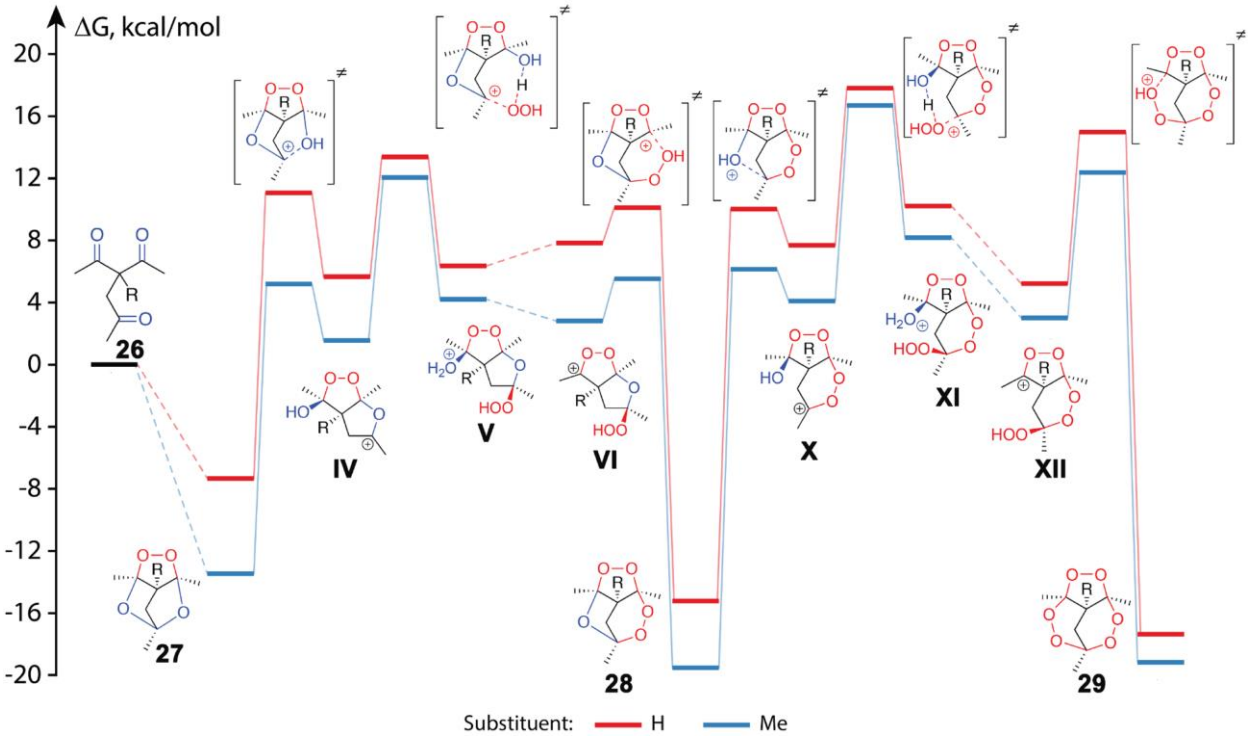


При рассмотрении потенциального маршрута образования триперокисда **29** отправной точкой является раскрытие тетрагидрофуранового цикла в диперокиде **28** с образованием двух различных пероксикарбениевых ионов **VII** или **X**. Результаты квантово-химических расчетов показывают, что различие в их стабильности минимально (менее 1 ккал/моль как для R=H, так и для R=Me). Дальнейшее превращение катионов **VII** и **X** включает последовательность стадий - нуклеофильное присоединение пероксида водорода и элиминирование воды. В этих параллельных ветвях образуются два различных пероксикарбениевых интермедиата **IX** или **XII**. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация этих интермедиатов приводит к образованию трициклического пероксида **29**.

Чтобы понять отсутствие образования триперокисдов **29** был построен энергетический профиль реакции пероксидирования трикетонов **26**, основанный на квантово-химических расчетах (Рисунок 2.11). Согласно расчетным данным, лимитирующей стадией служит нуклеофильное присоединение H_2O_2 к бициклическому оксакарбениевому иону **IV**. Энергия активации этой стадии зависит от природы заместителя и варьируется в диапазоне от 20,7 до 29,0 ккал/моль. Для стадии, ведущей к триперокиду лимитирующим является нуклеофильное присоединение H_2O_2 к высокоэнергетическому бициклическому карбокатиону **X**. В отличие от диперокисдирования, ключевым интермедиатом здесь является не оксикарбениевый, а

пероксикарбениевый ион. Рассчитанные энергетические барьеры для этой стадии существенно выше (33,0–36,2 ккал/моль), чем для аналогичной лимитирующей стадии в диперокисидирования, что делает образование триперокисида **29** энергетически невыгодным.

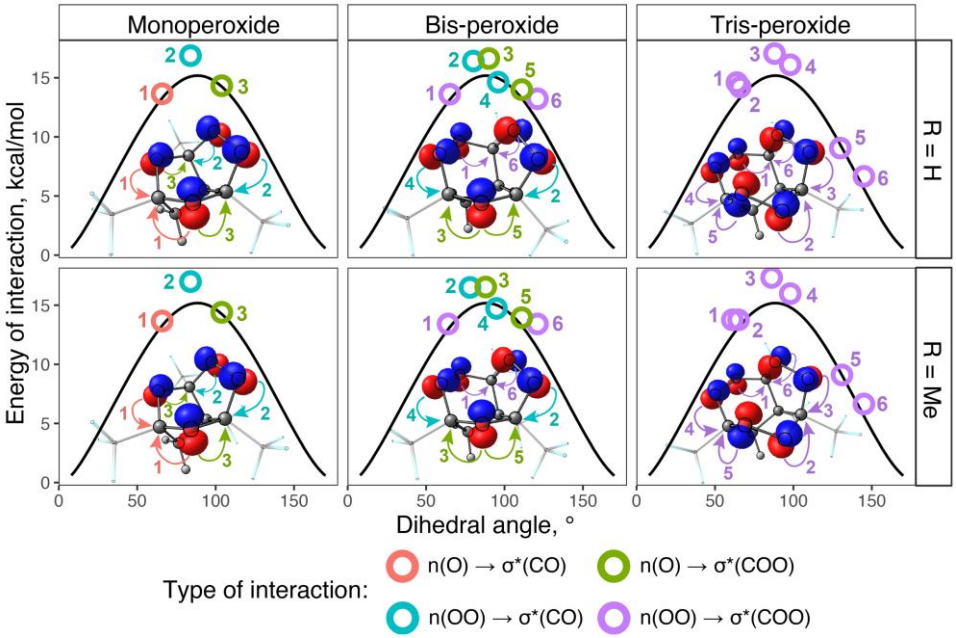
Рисунок 2.11. Энергетический профиль пероксидирования β,γ'-трикетонов **26**.



Из рисунка 2.11 видно, что дестабилизированы не только переходные состояния, но и пероксикарбениевые катионы на пути триперокисидирования за счет обратного α-эффекта. Пероксидная группа обеспечивает значительно более слабую стабилизацию карбкатиона по сравнению с простой эфирной группой. Поэтому вследствие обратного α-эффекта, любая стадия пероксидирования, протекающая через нуклеофильное присоединение к пероксикарбениевому иону, сопряжена с кинетическими затруднениями. Эти затруднения селективно блокируют образование триперокисида для всех исследованных в данной работе β,γ'-трикетонов. Данный вывод является в некоторой степени неожиданным, поскольку аналогичная широко известная реакция ацетона с H_2O_2 протекает исключительно с образованием триперокисида. Примечательно, что ключевое отличие этой реакции от пероксидирования β,γ'-трикетона заключается в отсутствии углеродных мостиков в молекуле.

Невозможность образования триперокси да **29** по-видимому еще связана с тем, что пероксиды образуются когда аномерные взаимодействия $n_O \rightarrow \sigma^*_{C\text{-}O}$ являются достаточно сильными. Система аномерных эффектов в трициклических системах является сложной и включает шесть сильных взаимодействий данного типа. Важно отметить, что в триперокси де два из шести взаимодействий существенно ослаблены. Средние энергии для моно-, ди- и триперокси дов составляют 15,0; 14,8 и 12,9 ккал/моль соответственно (Рисунок 2.12). Эти результаты позволяют предложить термодинамическое правило для сборки богатых пероксидными связями циклических структур, которое можно сформулировать следующим образом: введение новой пероксидной единицы в цикл является благоприятным в тех случаях, когда все возможные аномерные взаимодействия с доступными O-O-фрагментами активированы.

Рисунок 2.12. Аномерные взаимодействия в трициклических моно-, ди-, и триперокси дах.



Черные кривые обозначают энергии $n_O \rightarrow \sigma^*_{C\text{-}O}$ взаимодействий для модели CH_3-O-CH_2-O-CH_3.

В рамках диссертационной работы разработан селективный подход к получению богатых кислородом трициклических систем – трициклических моно- и диперокси дов. Метод основан на кислотно-катализируемом пероксидировании β,γ'-трикетонов, где в качестве кислоты можно использовать: *p*-TsOH·H_2O, 98% H_2SO_4, BF_3·Et_2O, 70% водн. $HClO_4$, 50% водн. HBF_4. Показано, что в результате пероксидирования α-монозамещенных β,γ'-трикетонов образуются трициклические диперокси ды, тогда как в случае α,α-

дизамещенных β,γ'-трикетонов образуются как трициклические дипероксиды, так и трициклические монопероксиды. Выбор между этими двумя направлениями превращения регулируется температурой и мольным избытком H_2O_2. Несмотря на то, что расчетные данные указывают на термодинамическую возможность формирования трипероксидов, их образование не наблюдается. Внимания заслуживает высокая атомная экономичность реакции. Помимо этого, синтезированные пероксиды демонстрируют высокую стабильность, несмотря на значительное содержание кислорода в молекуле. Например, дипероксид **28a** плавится при 119-121°C без разложения, хотя половина атомов каркаса является атомами кислорода. Монопероксид **27q** начинает разлагаться лишь при нагревании до температуры плавления 190°C.

На основании полученных экспериментальных и расчетных данных были сформулированы правила, определяющие сборку трициклических пероксидов из β,γ'-трикетонов и H_2O_2:

1) Каждый последующий O–O фрагмент внедряется в трициклическую структуру с меньшим энергетическим выигрышем, то есть образование новых пероксидных мостиков становится все менее экзергоническим.

2) Для α,α-дизамещенных β,γ'-трикетонов каскадное пероксидирование может быть остановлено на стадии образования монопероксида либо продолжено до образования дипероксида. Для α-монозамещенных β,γ'-трикетонов остановить процесс на стадии образования монопероксида невозможно – реакция протекает до образования дипероксида.

3) Встраивание третьего пероксидного мостика в трициклический каркас является наиболее сложным этапом. Хотя образование такого трипероксида термодинамически выгодно, оно кинетически запрещено вследствие сочетания: - стабилизации исходного пероксидного цикла вследствие аномерного эффекта; отсутствия стабилизации переходного состояния вследствие обратного α-эффекта. В результате синтез трипероксидов остается недостижимым.

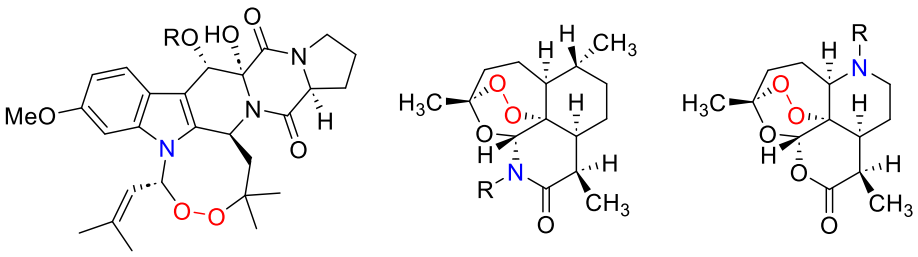
4) Селективность пероксидирования определяется размером заместителя R в β,γ'-трикетоне: дипероксид образуется в случае незатрудненного R, тогда как для более объемного R образуется монопероксид.

ГЛАВА 3. Решение проблемы селективного синтеза циклических аминопероксидов (обсуждение результатов)

3.1. Синтез аминопероксидов на основе конденсации δ-дикетонов с H_2O_2 и с источником *NH*-группы

Несмотря на прогресс, достигнутый в области химии пероксидов, класс аминопероксидов все еще остается практически неизученными. В литературе упоминается только два природных аминопероксида — Веррукулоген и Фумитреморгин А, выделенные из *Aspergillus fumigatus* в 1970-е годы (Рисунок 3.1). Полный их синтез был осуществлен лишь в 2015 году в группе Барана [160]. Установлено, что азотсодержащие производные артемизинина демонстрируют перспективную биологическую активность. Например, 11-аза-артемизинин, то есть продукт замещения сложноэфирной группы артемизинина на амидную группу, проявляет более высокую противомалярийную активность, чем сам артемизинин [257-259]. Более того, как 11-аза-артемизинин, так и 6-аза-артемизинин обладают противоопухолевой активностью [260-262].

Рисунок 3.1. Биологически активные аминопероксиды.



Разработка технологичных селективных методов синтеза стабильных циклических аминопероксидов остается актуальной научной проблемой. Введение атома азота способно значительно расширить спектр возможностей пероксидов и существенно повлиять на их взаимодействие с биологическими мишенями. Недостаток доступных синтетических методов и присущая аминопероксидам нестабильность оставили их в тени артемизинина и других классических пероксидов. Основной предполагаемой причиной нестабильности аминопероксидов считается их способность к самоокислению, обусловленная присутствием в молекуле как окисляющей, так и склонной к окислению

частей. Окисление аминов пероксидом водорода хорошо известно и применяется для синтеза нитрозо- и нитропроизводных [263, 264], нитронов/N-оксидов [265-267] и иминов [268, 269].

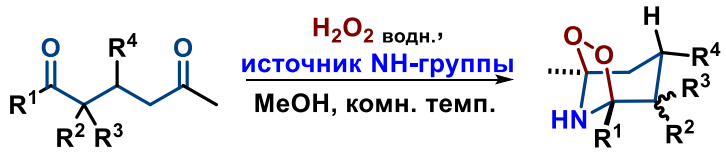
Низкая стабильность аминопероксидов, а также сложности, связанные с их выделением и очисткой, длительное время сдерживали развитие аминопероксидной химии. Первые исследования в этом направлении были выполнены E.G.E. Hawkins в 1970-е годы [270-272]. Предпринимались попытки получить аминопероксиды из реакционноспособных кетонов и альдегидов. Однако выходы аминопероксидов варьировались от низких до умеренных. Были предложены методы синтеза аминопероксидов на основе озонолиза виниловых эфиров в присутствии иминов [273], озонолиза алкенов в присутствии первичных аминов [274], а также озонолиза *O*-метилированных диоксимов [275-277]. С использованием этих методов аминопероксиды получались, но с невысокими выходами. Главным недостатком этих методов являлось использование токсичного озона, а также создавались условия для окисления интермедиатов, участвующих в образовании аминопероксидов. Есть примеры получения аминопероксидов окислением азиридинов синглетным кислородом. Но и при таком подходе выход аминопероксидов низкий [278-280]. Описаны подходы, когда в пероксидный цикл встраивают аминогруппу, например, раскрытие и рециклизация пентаоксаспироалканов в присутствии ариламинов под действием кислот Льюиса [281], взаимодействие гептаоксаспироалканов с диаминами [282], однако использование таких подходов ограничено доступностью исходных ди- и тринероксидов. Представлена конденсация пентан-1,5-диаля с *гем*-бис-гидропероксидами и первичными аминами в присутствии кислоты Льюиса [282].

В связи с этим, привлекательными субстратами для синтеза аминопероксидов являются кетоны. Использование ди- и трикетонов открывает дополнительные возможности для расширения и развития химии аминопероксидов. Однако селективное формирование аминопероксидов на основе ди- и трикетонов представляет собой сложную задачу. Участие в реакции субстрата с несколькими конкурирующими электрофильными центрами и двух разных по природе нуклеофилов создает необходимые условия для протекания побочных процессов с образованием сложных семей перодуктов. В работах

Тилищенко и Каминского продемонстрировано, что алициклические δ-дикетоны на основе 2,2'-метилендициклогексанона могут вступать в трехкомпонентную конденсацию с H_2O_2 и аммиаком или некоторыми первичными аминами (анилин, бензиламин, 4-аминобензойная кислота) с образованием циклических аминопероксидов [283-285]. Ключевую роль в такой конденсации, по-видимому, играет эффект Торпе-Ингольда: объемные заместители в структуре δ-дикетона облегчают циклизацию. Такие дикетоны реагируют с аммиаком или аминами с образованием гидроакридинов, которые при взаимодействии с пероксидом водорода превращаются в аминопероксиды. Тем не менее, проблема селективности синтеза аминопероксидов до сих пор остается, а именно конкурирующие нуклеофильные атаки и множество возможных путей реакции способствует образованию широкого набора побочных продуктов.

В диссертационной работе предложен простой, селективный, атом-экономичный, без использования катализатора подход к синтезу стабильных мостиковых аминопероксидов **30a–c,n,p–r,t,x,ab-af** на основе трехкомпонентной конденсации ациклических δ-дикетонов **1a–c,n,p–r,t,x,ab-af** с пероксидом водорода и источником аминогруппы (NH_3 водн., NH_4OAc, $HCOONH_4$, $(NH_4)_2CO_3$) (Схема 3.1). В качестве стартовых субтратов можно использовать δ-дикетоны, содержащие такие функциональные группы, сложноэфирная и нитрильная, а также заместители, содержащие двойную и тройную связь. Синтез является масштабируемым, что позволяет получать аминопероксиды в граммовых количествах. Синтезированные аминопероксиды демонстрируют высокую стабильность, могут храниться в течение нескольких месяцев при комнатной температуре без признаков разложения. Открыта первая перегруппировка в классе аминопероксидов с сохранением связи O–O. Исследована устойчивость аминопероксидов в кислых и основных средах. Выявлено необычное свойство NH-группы в мостиковых аминопероксидах, а именно она не вступает в реакции алкилирования и ацилирования. Предполагается, что это связано с гиперконъюгацией $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-O}$. На основе экспериментальных и расчетных данных предложен вероятный маршрут сборки и перегруппировки аминопероксидов.

Схема 3.1. Синтез аминопероксидов **30a–c,n,p–r,t,x,ab-af**.

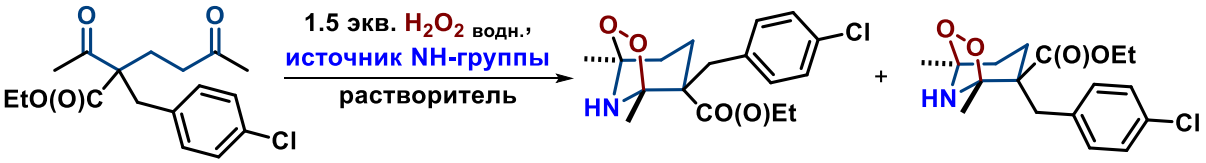


1a–c,n,p–r,t,x,ab-af **30a–c,n,p–r,t,x,ab-af**
69-96%

R^1 = Me, R^2 = H, C(O)OEt, C(O)OAd, R^3 = H, алкил, аллил, Bn, -CH_2Ar; R^4 = H, Ar
источник NH-группы = NH_3 водн., $(NH_4)_2CO_3$, NH_4OAc, $HCOONH_4$

С целью поиска оптимальных условий синтеза мостиковых аминопероксидов **30** в качестве модельной реакции была выбрана реакция δ-дикетона **1x** (этил-2-ацетил-2-(4-хлорбензил)-5-оксогексаноат) с пероксидом водорода и различными источниками аминогруппы. Проводили оценку влияния природы и количества источника аминогруппы, количества H_2O_2, растворителя и времени проведения реакции на выход аминопероксидов **30x**, которые образовывались в виде смеси диастереоизомеров *транс*-**30x** и *цис*-**30x** (Таблица 3.1).

Таблица 3.1. Аминопероксидирование δ-дикетона **1x**.



1x *транс*-**30x** *цис*-**30x**

№	Моль H_2O_2 / моль **1x**	Источник NH-группы (экв. / экв. **1x**)	Р-ль	Время, ч	Выход по ЯМР **30x**, % (на выделенный продукт)	Соот-е *транс*-**30x** : *цис*-**30x**
1	1.5	NH_3 водн. (10)	MeOH	5	84	71:29
2	1.5	NH_3 водн. (10)	ДМФА	5	54	39:61
3	1.5	NH_3 водн. (10)	ТГФ	5	60	37:63
4	1.5	NH_3 водн. (10)	CH_3CN	5	-	-
5	1.5	NH_3 водн. (5)	MeOH	1.5	94 (66)[d] (88)[e]	87:13 95:5 92:8
6[b]	1.5	NH_3 водн. (5)	MeOH	1.5	94 (88)[e]	33:67 34:66
7[c]	1.5	NH_4OAc (5)	MeOH	1.5	95 (83)[e]	52:48 52:48
8[c]	1.5	$HCOONH_4$ (5)	MeOH	1.5	94 (85)[e]	75:25 75:25
9[c]	1.5	$(NH_4)_2CO_3$ (5)	MeOH	3	95 (88)[e]	36:64 34:66
10	1.5	NH_3 aq. (10)	$CHCl_3$	5	-	-

11	1.5	NH_3 aq. (10)	MeOH	3	85	82:18
12	1.5	NH_3 aq. (10)	MeOH	2	92	87:13
13	1.5	NH_3 aq. (10)	MeOH	1.5	95	81:17
14	1.5	NH_3 aq. (10)	MeOH	1	87	75:25
15	1.5	NH_3 aq. (8)	MeOH	1.5	95	85:15
16	3	NH_3 aq. (5)	MeOH	1.5	95 (65)[b]	89:11 97:3
17	1.5	NH_3 aq. (3)	MeOH	1.5	85	85:15
18	5	NH_3 aq. (5)	MeOH	1.5	95 (65)[b]	89:11 96:4
19	10	NH_3 aq. (5)	MeOH	1.5	95 (64)[b]	89:11 95:5
20	1.5	$(NH_4)_2SO_4$ (5)	MeOH	1.5	следы	-

[a] К раствору δ-дикетона **1x** (0,300 г; 0,92 ммоль) в метаноле, ДМФА, ТГФ или CH_3CN (10 мл) при 20–25 °C и перемешивании последовательно добавляли: 22% водн. NH_3 (0,39–0,77 мл, 4,60–9,20 ммоль, 5–10 моль NH_3 на 1 моль **1x**), CH_3COONH_4 (0,355 г; 4,60 ммоль), $HCOONH_4$ (0,290 г; 4,60 ммоль) или $(NH_4)_2CO_3$ (0,442 г; 4,60 ммоль) и 34% водн. H_2O_2 (0,12 мл, 1,38 ммоль; 1,5 моль H_2O_2 на 1 моль **1x**). В случае использования $(NH_4)_2CO_3$ в реакционную смесь добавляли дополнительно 1 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при 20–25°C в течение 1,5–5 ч. Растворитель, избыток аммиака и H_2O_2 удаляли на вакуумном насосе мембранного типа при 40–50°C. Выход **30x** определяли по данным ^{1}H ЯМР спектроскопии. Указанное мольное соотношение *транс*-**30x** : *цис*-**30x** является усредненным по результатам трех экспериментов.

[b] К реакционной смеси добавляли $CHCl_3$ (30 мл) и воду (10 мл). Органическую фазу отделяли, водную фазу промывали $CHCl_3$ (3×30 мл). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли на вакуумном насосе мембранного типа при 20–25°C. Выход **30x** определяли по данным ^{1}H ЯМР спектроскопии.

[c] К реакционной смеси добавляли $CHCl_3$ (30 мл) и 5% водный раствор NaOH (10 мл). Дальнейшие стадии проведения эксперимента соответствуют описанным выше в методе [b].

[d] Смесь аминопероксидов **30x** выделяли хроматографией на SiO_2 с использованием в качестве элюента системы петролейный эфир : этилацетат = 20:1.

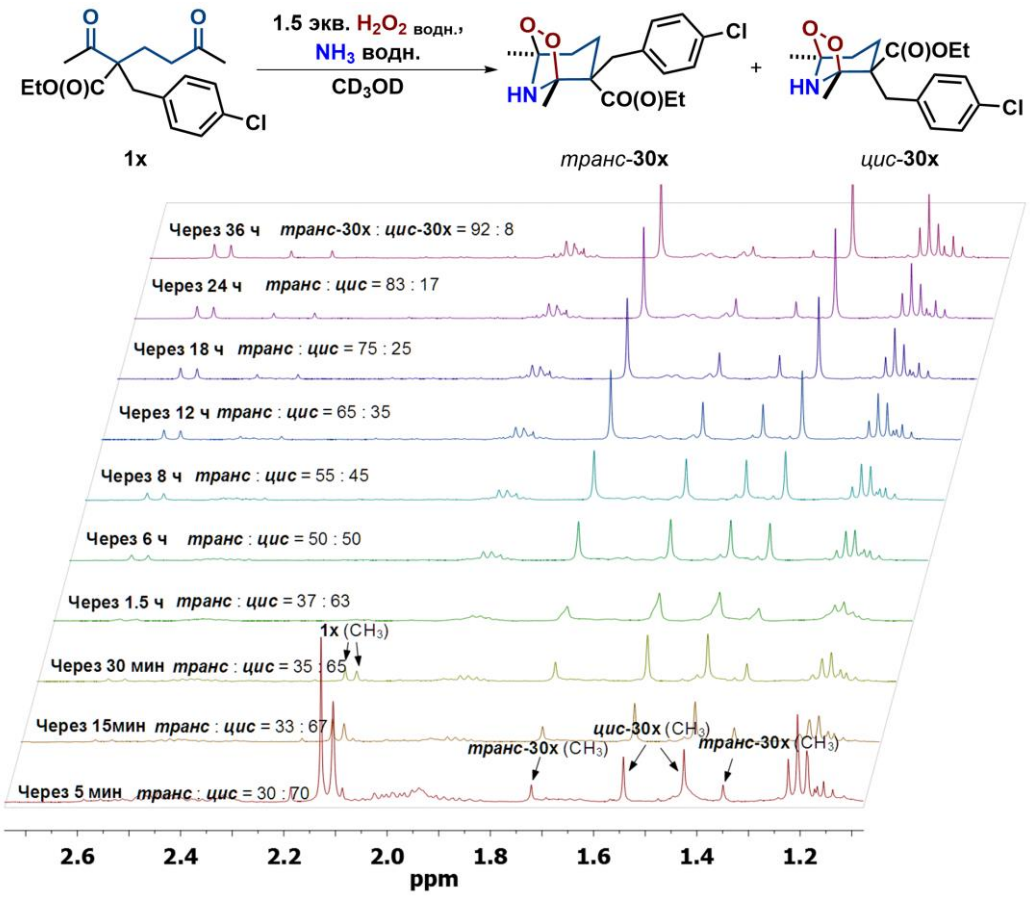
[e] Смесь аминопероксидов **30x** выделяли хроматографией на SiO_2 с использованием 1% раствора Et_3N в $CHCl_3$.

При взаимодействии δ-дикетона **1x** с 34% водн. H_2O_2 и 22% водн. NH_3 в метаноле, взятых в мольном соотношении **1x** : H_2O_2 : NH_3 = 1 : 1,5 : 10 образовывалась смесь двух диастеремерных аминопероксидов. Общий выход составил 84%, а соотношение *транс*-**30x** : *цис*-**30x** составило 71 : 29. Время реакции составляло 5 ч (Опыт 1, Таблица 3.1). Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ. Соотношение *транс*-**30x** : *цис*-**30x** и выход **30x** определяли по данным ^{1}H ЯМР-спектроскопии. При использовании ДМФА или ТГФ в качестве растворителей аминопероксиды **30x** также образовывались, но с

меньшими выходами (54% и 60%, соответственно). Соотношение диастереомеров смещалось в сторону образования *цис*-изомера и составляло ~ 40:60 (Опыты 2 и 3, Таблица 3.1). В ацетонитриле (Опыт 4) аминопероксиды не образовывались. В условиях проведения реакции происходило окисление ацетонитрила в ацетамид. В качестве оптимальных условий были выбраны условия опыта 5, где мольное соотношение **1x** : H_2O_2 : NH_3 составляет 1 : 1,5 : 5, а время проведения реакция - 1,5 ч.

С целью понимания как происходит образование аминопероксидов **30x** был проведен ^{1}H ЯМР-мониторинг реакции между δ-дикетоном **1x**, водн. H_2O_2 и водн. NH_3 в ЯМР-ампуле. В качестве растворителя использовался CD_3OD, температура реакции составляла 25°C, время мониторинга - 36 ч (Рисунок 3.2). Установлено, что *цис*-**30x** образуется быстрее и является продуктом кинетического контроля, тогда как *транс*-**30x** - продукт термодинамического контроля. Через 1,5 ч после начала реакции соотношение *транс*-**30x** : *цис*-**30x** составляло 37 : 63, однако в условиях опыта 5 (Таблица 3.1) соотношение *транс*-**30x** : *цис*-**30x** составляло 87 : 13. Такое расхождение указывало на наличие возможной перегруппировки *ция*-изомера в *транс*-изомер. С учетом полученных данных была скорректирована методика выделения аминопероксидов. Оказалось, что если применять экстракцию хлороформом для выделения аминопероксидов из реакционной смеси, то соотношение стереоизомеров *транс*-**30x** : *цис*-**30x** составляет 33 : 67 (Опыт 6, Таблица 3.1), что блико к соотношению, наблюдаемому при ^{1}H ЯМР-мониторинге. Другой проблемой оказалось выделение аминопероксидов в индивидуальном виде. При выделении аминопероксидов **30x** методом колоночной хроматографии на SiO_2 с использованием в качестве элюента смеси петролейный эфир - этилацетат (Опыт 5) происходила значительное снижение выхода **30x**, который составил 66% (*транс*-**30x** : *цис*-**30x** = 95 : 5). Однако использование элюента $CHCl_3$ с содержанием 1 об.% Et_3N позволило избежать значительных потерь, в результате аминопероксиды **30x** были получены с выходами 83–88%, а соотношение *транс*-**30x** : *цис*-**30x** оставалось близким к значениям, полученных на основании спектров ^{1}H ЯМР (Опыты 5-9).

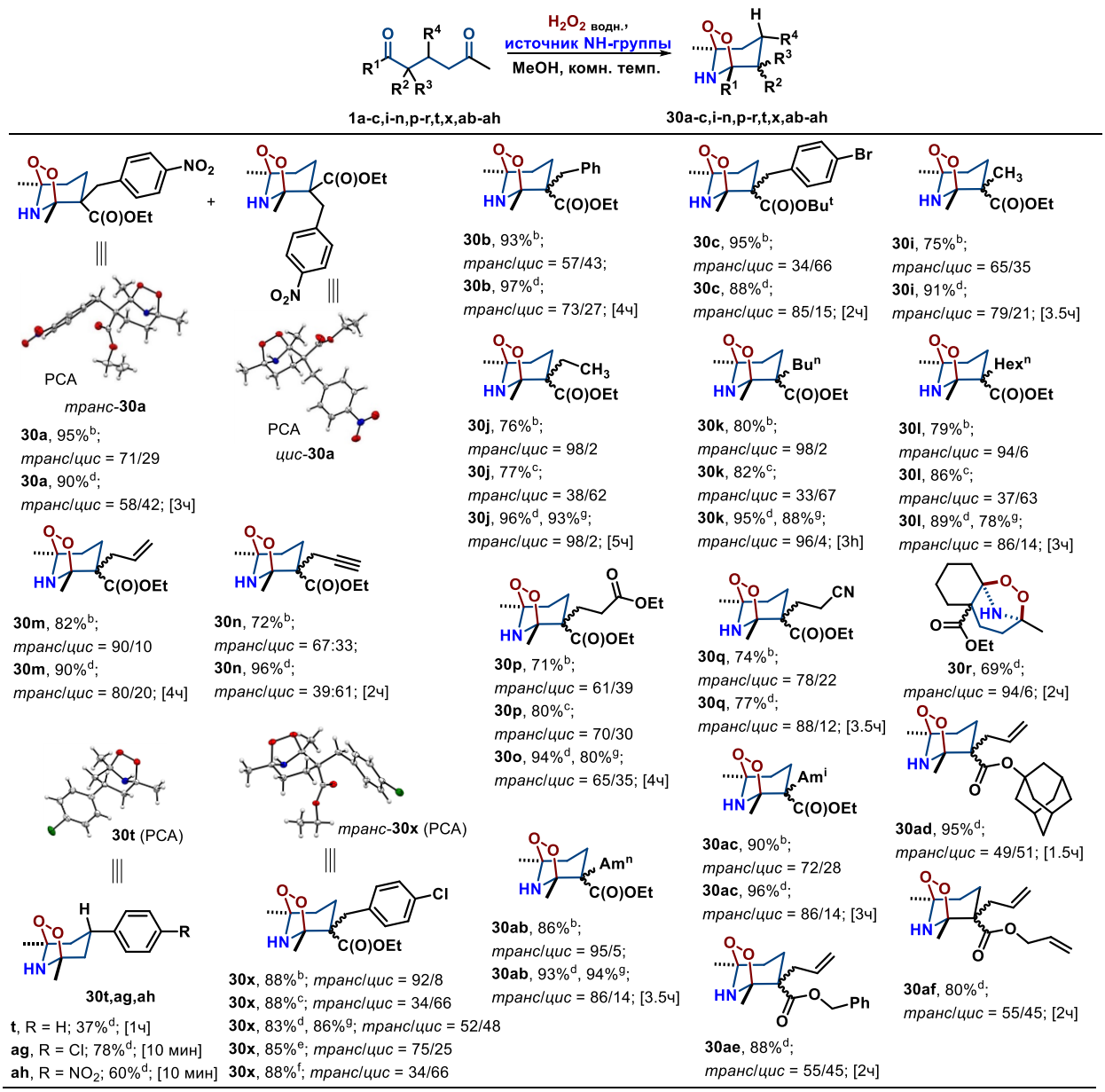
Рисунок 3.2. ЯМР-мониторинг образования аминопероксидов **30x** из δ-дикетона **1x**, H_2O_2 и $NH_{3\ водн.}$ в CD_3OD.



Установлено, что в трехкомпонентной конденсации в качестве источника NH-группы можно использовать не только водн. NH_3, но и соли аммония – ацетат, формиат и карбонат аммония. Тем самым реализован ранее не описанный вариант синтеза аминопероксидов с применением солей аммония. Их удобно дозировать и они значительно безопаснее в обращении по сравнению с водн. NH_3. При использовании CH_3COONH_4 и $(NH_4)_2CO_3$ аминопероксиды **30x** были получены с выходами 83% и 88% соответственно (Опыты 7 и 9, Таблица 3.1). Для $(NH_4)_2CO_3$ полная конверсия дикетона **1x** достигалась за 3 ч, тогда как при использовании ацетата аммония – за 1,5 ч. Применение формиата аммония приводило к образованию аминопероксидов **30x** выходом 85%, при этом соотношение *транс*-**30x** : *цис*-**30x** составляло 75 : 25 (Опыт 8). При использовании $(NH_4)_2SO_4$ образование аминопероксидов наблюдалось только в следовых количествах. На основании полученных данных условия опыта 7 были опредедены как оптимальные и применены для изучения границ применимости предложенного метода синтеза

аминопероксидов. В качестве стартовых субстартов использовались δ-дикетоны **1a–c,n,p–r,t,x,ab-af** с заметителями R^1-R^4 (Схема 3.1).

Схема 3.1. Синтез аминопероксидов **30a–c,n,p–r,t,x,ab-af**.

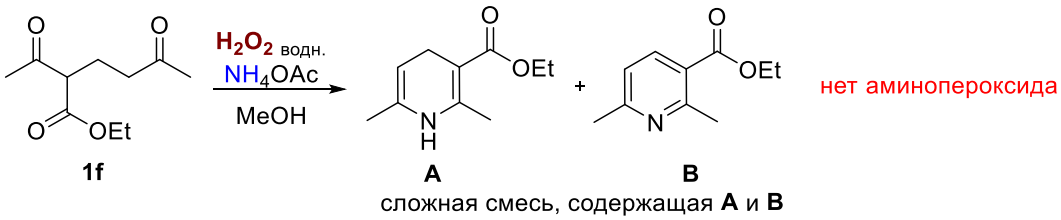


[a] [время реакции]. Соотношение *транс* : *цис* является средним значением из трех экспериментов. [b] В условиях опыта 5, таблица 3.1. [c] В условиях опыта 6, таблица 3.1. [d] В условиях опыта 7, таблица 3.1. [e] В условиях опыта 8, таблица 3.1. [f] В условиях опыта 9, таблица 3.1. [g] Масштабированный синтез на 1.0 г δ-дикетона **1** в условиях опыта 7, таблица 3.1.

В большинстве случаев аминопероксиды были получены с высокими выходами. Успешно осуществлен синтез аминопероксидов и в увеличенном масштабе – при загрузке 1,0 г исходного δ-дикетона **1** были получены аминопероксиды **30j**, **30k**, **30l**, **30o**, **30x**, **30ab** с выходами 93, 88, 78, 80, 86 и 94% соответственно. Аминопероксидирование дикетона **1f** приводило к образованию сложной смесь продуктов, в которой по данным спектров ЯМР

содержались дигидропиридин **A** и пиридин **B**, а целевой аминопероксид **30f** отсутствовал (Схема 3.2).

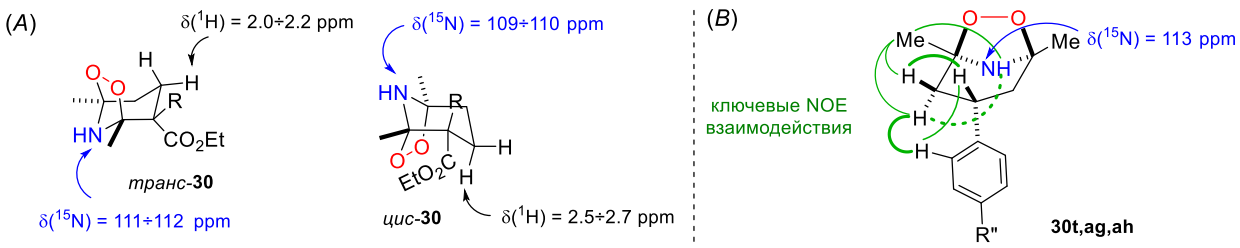
Схема 3.2. Аминопероксидирование δ-дикетона **1f**.



Попытки разделить диастереоизомерные смеси *транс*-**30** и *цис*-**30** методом колоночной хроматографии не привели к успеху, однако удалось разделить аминопероксиды *транс*-**30a** и *цис*-**30a**. Строение и пространственная конфигурация этих соединений были доказаны методом РСА. Оба аминопероксида являются кристаллическими веществами, с температурой плавления 136-138 °C и 120-122°C, соответственно. Рентгеноструктурные данные также однозначно подтвердили строение аминопероксидов *транс*-**30x** и **30t**.

Кроме того, для аминопероксидов **30** был проведен стереохимический анализ с применением двумерных корреляционных методов ЯМР (COSY, NOESY, editing-HSQC и HMBC). Для стереоизомеров *транс*-**30** и *цис*-**30** были определены характерные сигналы в спектрах ^{15}N ЯМР (Рисунок 3.3). С использованием ^{1}H–^{15}N HSQC были определены характеристичные сигналы в спектрах ^{1}H ЯМР. Для *цис*-**30** в спектрах ^{1}H ЯМР наблюдается характерный сигнал в области 2.5 – 2.7 м.д., относящийся к одному из протонов CH_2-группы, находящейся рядом с группой COOEt (Рисунок 3.3A). Для *транс*-**30** характеристичный сигнал для одного из протонов CH_2-группы находится в области 2.0 – 2.2 м.д. Конфигурация аминопероксидов **30t,ag,ah** была определена на основе данных ^{1}H–^{1}H NOESY спектров (Рисунок 3.3B).

Рисунок 3.3. Ключевые сигналы в спектрах ^{1}H, ^{15}N ЯМР и ключевые NOE взаимодействия для аминопероксидов **30**.



Следует отметить, что положения сигналов для атома азота NH-группы в ^{15}N ЯМР-спектрах аминопероксидов заметно отличаются от типичных значений для аминов. Так для диэтиламина и пиперидина химические сдвиги атома азота в спектре ^{15}N ЯМР находятся в областях 49.6 и 39.1 м.д., соответственно. Наблюдаемые значения для атома азота аминопероксидов ближе к значениям, характерным для амидов (106.4÷108.4 для *N*-метилформамида, 102.2÷104.2 м.д. для *N*-метилацетамида [286]).

Предложенная методология позволяет получать аминопероксиды, содержащие в своем составе функциональные группы, такие как сложноэфирную и нитрильную, а также заместители, содержащие двойную и тройную связь. Реакция является масштабируемой. Полученные аминопероксиды характеризуются хорошей стабильностью и могут храниться при комнатной температуре в течение нескольких месяцев без заметных признаков разложения.

Реакции аминопероксидов с сохранением пероксидного цикла

Для модификаций аминопероксидов с участием функциональных групп были проведены исследования по изучению их стабильности по отношению к H_2SO_4, KOH, $NH_{3водн.}$ и NH_4OAc методом ЯМР-мониторинга в среде CD_3OD с использованием 1,4-динитробензола в качестве внутреннего стандарта. Модельными аминопероксидами являлись *транс*-**31l** и *цис*-**31l** (Рисунок 3.4).

Рисунок 3.4. Изучение стабильности аминопероксидов *транс*-**30x** и *цис*-**30x**.

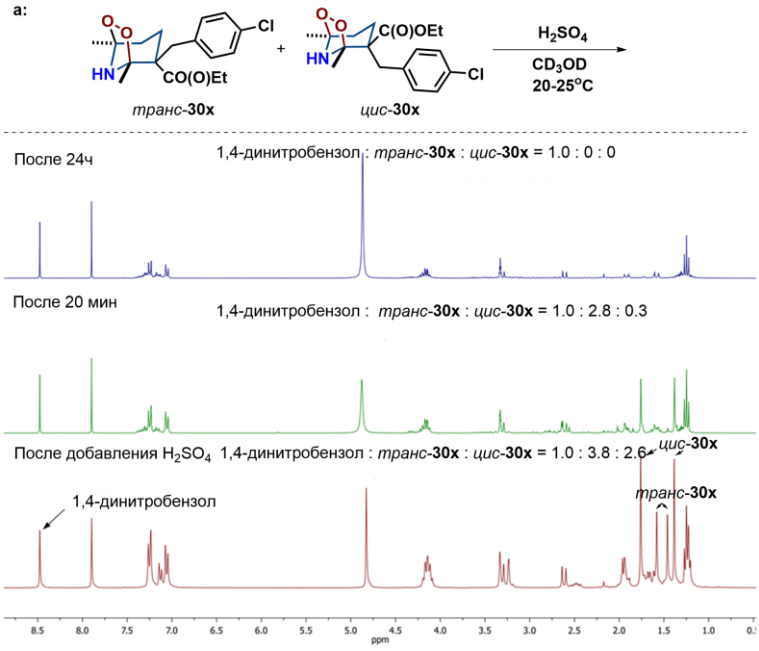


Рисунок 3.4 (Продолжение)

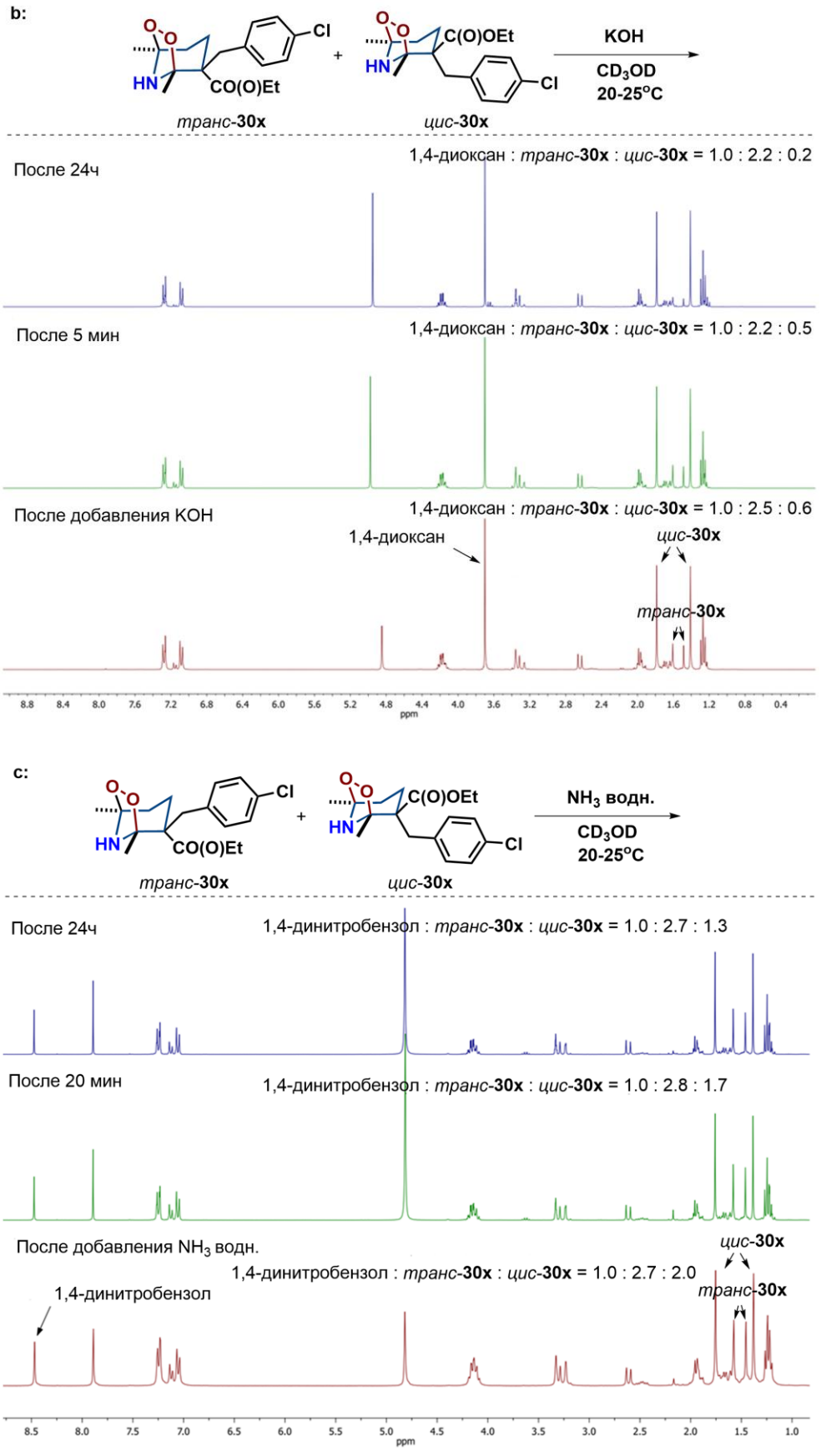
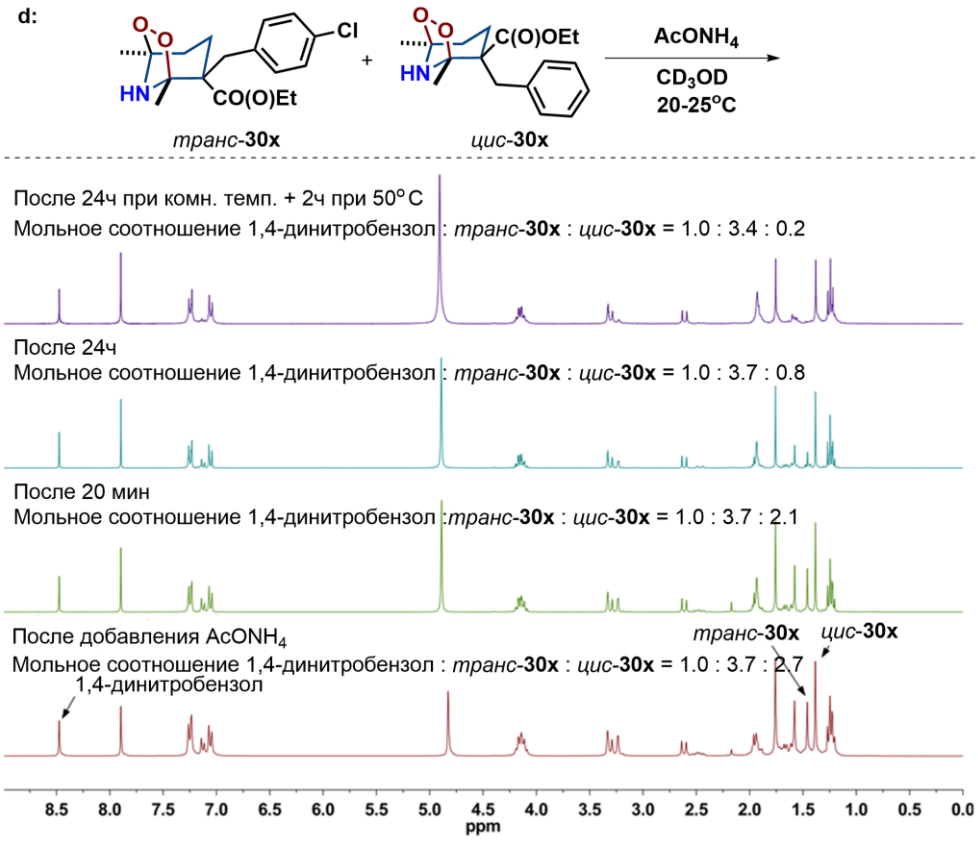


Рисунок 3.4 (Продолжение)

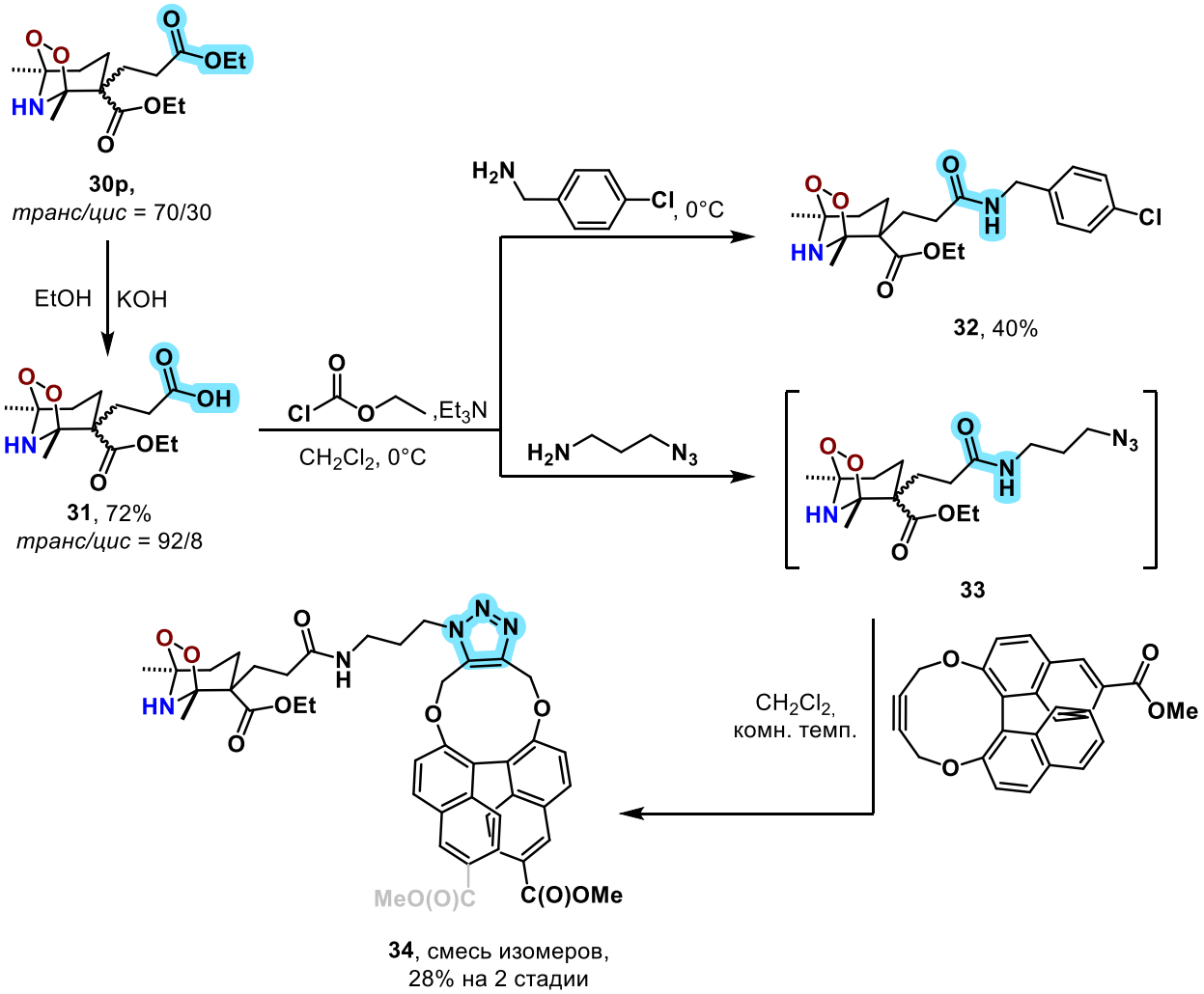


Аминопероксиды *транс*-**30x** и *цис*-**30x** продемонстрировали выраженную чувствительность к H_2SO_4 (к раствору 50,0 мг смеси *транс*-**30x** и *цис*-**30x** в 0.7 мл CD_3OD добавляли 5 мкл 98% H_2SO_4). Уже через 20 мин. после добавления кислоты содержание *транс*-**30x** снизилось на 42%, а содержание *цис*-**30x** снизилось почти на 89%. Спустя 24 ч в спектрах ^{1}H-ЯМР сигналы обоих аминопероксидов полностью исчезли. В результате образовалась сложная смесь продуктов, в которой исходный дикетон **1x** также не был обнаружен. В случае с KOH уже через 5 мин наблюдалось уменьшение количества *транс*-**30x** на 12% и *цис*-**30x** на 17%. Через 24 ч изменение количества *транс*-**30x** не наблюдалось, в то время как количество *цис*-**30x** снизилось на 67% от исходного. Аминопероксид *транс*-**30x** показал устойчивость к действию водного раствора NH_3 и NH_4OAc. Аминопероксид *цис*-**30x** проявил чувствительность к водному раствору NH_3, но в меньшей степени, чем к NH_4OAc. В случае с водным раствором NH_3 количество аминопероксида *цис*-**30x** в течение 24 ч падает на 35%, а при действии NH_4OAc - на 70%. Таким образом, *транс*-**30x** проявляет устойчивость к KOH, $NH_{3водн.}$ и NH_4OAc, но

чувствителен к H_2SO_4. Аминопероксид *цис*-**30x** более реакционноспособен: умеренно устойчив к $NH_{3водн.}$, но разлагается под действием H_2SO_4, KOH и NH_4OAc.

Устойчивость мостиковых аминопероксидов к основной среде позволила вовлечь их в реакции с участием функциональных групп. Так, из аминопероксида **30p** была получена кислота **31**, на основе которой были синтезированы амиды **32** и **33**. Необычным оказалось, что не образуется продукт взаимодействия аминогруппы молекулы **31** с этилхлорформиатом, что нетипично для реакционноспособных вторичных аминов. Был осуществлен one-pot синтез триазольного производного **34** через *in situ* образование азидо-аминопероксида **33**, с последующим его вовлечением в «клик-реакцию» с циклическим алкином. Выход пероксида **34** составил 28% на две стадии (Схема 3.3). Ключевой результат данных исследований – демонстрация принципиальной возможности проведения химических превращений аминопероксидов без разрушения аминопероксидного цикла.

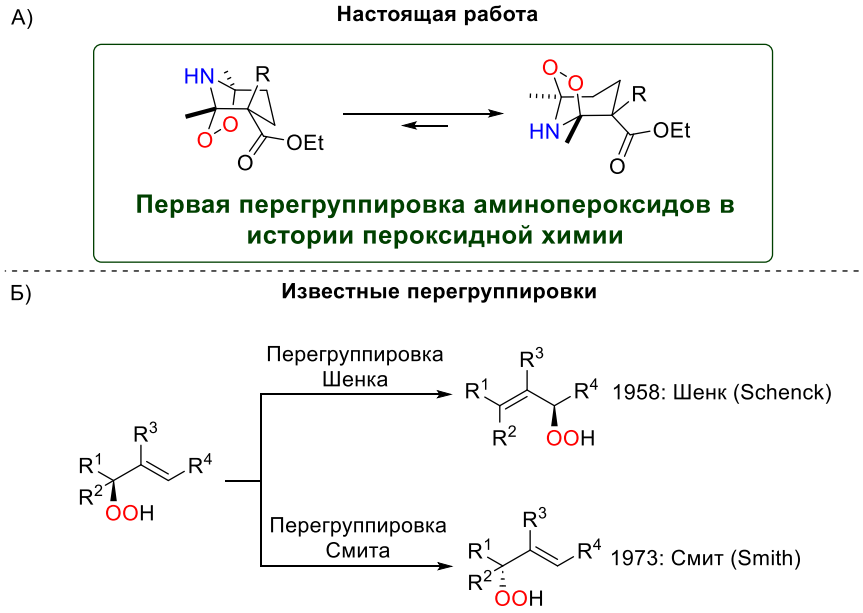
Схема 3.3 Реакции аминопероксидов.



Перегруппировка аминопероксидов

В ходе исследования было обнаружено необычное превращение аминопероксидов, а именно перегруппировка стереоизомера *цис*-**30** в *транс*-**30** (Схема 3.4А). В пероксидах связь О–О, как правило, является наиболее лабильным фрагментом вследствие ее склонности к гомолитическому и гетеролитическому распаду. Именно разрыв связи О–О лежит в основе классических перегруппировок пероксидов – реакция Байера-Виллигера, Криге, Удриса-Сергеева, Хока и др. Для таких превращений характерно сохранение брутто-формулы без сохранения пероксидного мостика. В литературе описано только три примера перегруппировки пероксидов с сохранением фрагмента О–О : перегруппировка Шенка для аллильных гидропероксидов [85, 287], перегруппировка Смита[288] (Схема 3.4Б), а также нами ранее обнаруженное взаимопревращение стереоизомерных озонидов (Схема 2.10).

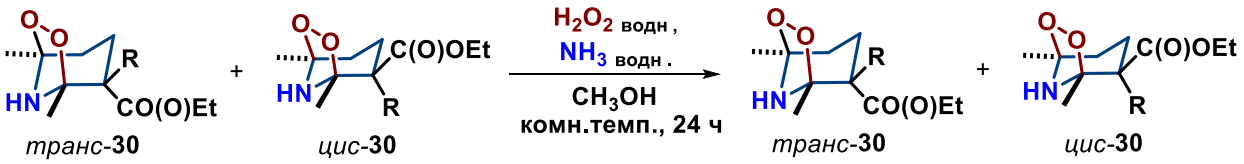
Схема 3.4 Перегруппировки пероксидов с сохранением связи О-О.



Мониторинг реакции аминопероксидирования дикетона **30l** методом ^{1}H ЯМР в среде CD_3OD показал, что стереоизомер *цис*-**30x** - продукт кинетического контроля, а стереоизомер *транс*-**30x** - продут термодинамического контроля. Для подверждения того, что диастереомер *цис*-**30** переходит в *транс*-**30** были проведены контрольные эксперименты. Были получены озониды **30b,p,x** в виде смесей диастереомеров, к растворам которых в метаноле добавляли 22% водн. NH_3 и 34% водн. H_2O_2 (в тех же количествах, что и в опыте 6 таблицы 3.1) и реакционнную смесь выдерживали 24 ч при

20–25 °C (Схема 3.5). Во всех случаях наблюдалось изменение соотношения *транс*/*цис* в пользу *транс*-стреоизомера. При отсутствии хотя бы одного из компонентов (NH_3 или H_2O_2) перегруппировка не протекает.

Схема 3.5. Перегруппировка аминопероксидов *цис*-**30** в *транс*-**30**.



30b; *транс*/*цис* = 67/33; R = CH_2Ph
30p; *транс*/*цис* = 70/30; R = $CH_2CH_2C(O)OEt$
30x; *транс*/*цис* = 65/35; R = *p*-Cl-$C_6H_4CH_2$

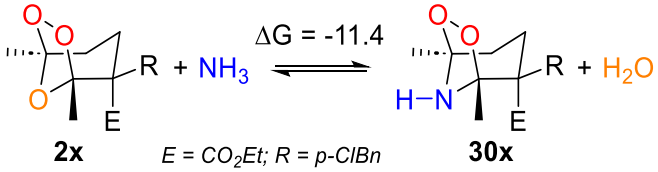
30b; *транс*/*цис* = 92/8
30p; *транс*/*цис* = 91/9
30x; *транс*/*цис* = 96/4

Предполагаемый маршрут образования аминопероксидов и перегруппировки

С целью понимания маршрута образования аминопероксидов из δ-дикетонов сотрудниками группы теоретической химии (№24) ИОХ РАН (к.ф.-м.н. Медведевым М.Г. и Кривощаповым Н.В.) были проведены квантово-химические расчеты с использованием программного обеспечения Gaussian16 на уровне теории PBE0-D3BJ/6-311++G(d,p)/SMD(MeOH). В расчетах использовали соединение **30x**, упрощенный аналог стурктуры **30a**, где группа CO_2Et была заменена на CO_2Me.

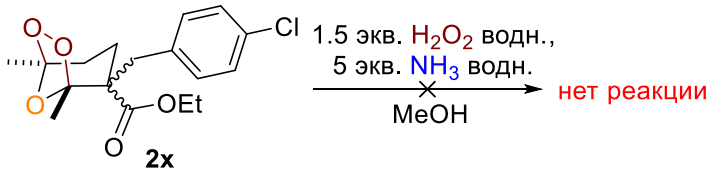
Изначально наша гипотеза предполагала, что аминопероксиды потенциально могут формироваться через стадию образования озонида. Расчетные данные показали, что переход от озонида к аминопероксиду является термодинамически выгодным (Схема 3.6).

Схема 3.6. Тремодинамика превращения **2x** → **30x**.



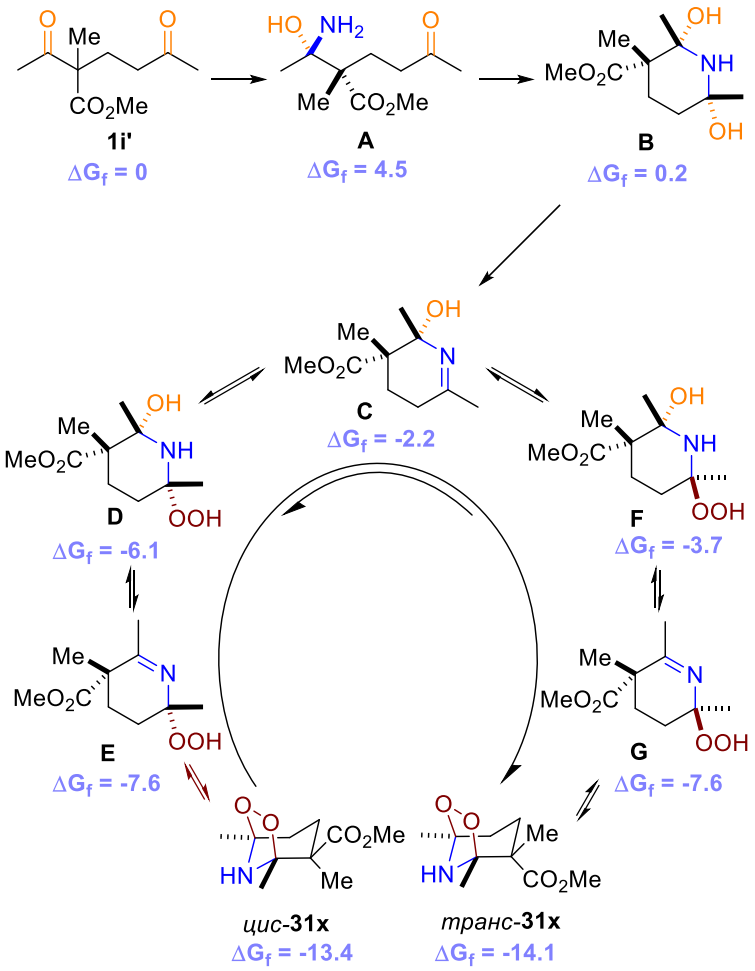
Чтобы проверить, является ли озонид промежуточным продуктом, озонид **2x** поместили в условия реакции аминопероксидирования дикетона **1x** (условия опыта 6, Таблица 3.1) (Схема 3.7). Однако не наблюдалось даже и конверсии дикетона **1x**. Этот факт может указывать на то, что кинетический барьер перехода **2x** → **30x** велик, и озониды не участвуют в синтезе аминопероксида.

Схема 3.7. Попытка синтеза аминопероксида **30x** из озонида **2x**.



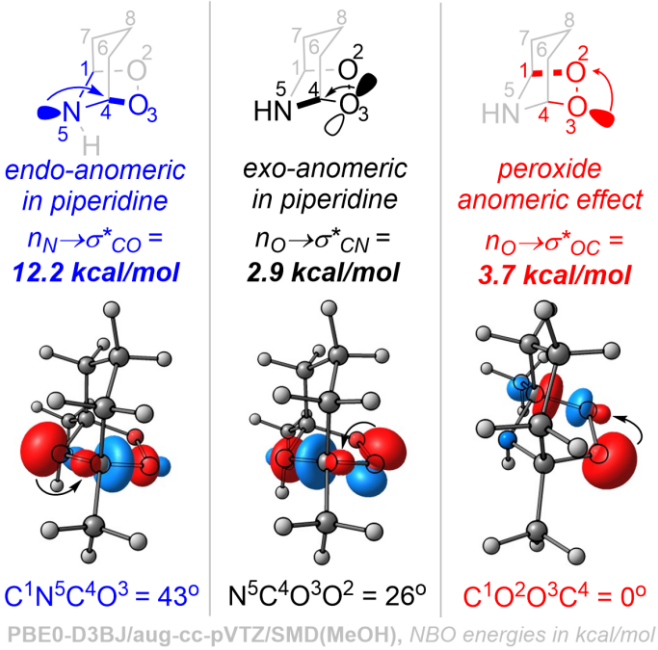
На основании расчетных и экспериментальных данных предложен маршрут сборки аминопероксидов (Схема 3.8). Реакция начинается с атаки аммиака по β-карбонильной группе δ-дикетона **1i'**, образуя интермедиат **A**, который претерпевая внутримолекулярную циклизацию образует интермедиат **B**. Затем последовательное отщепление воды и присоединение H_2O_2 по группе C=N образует интермедиаты **D** и **F**. Дальнейшее элиминирование воды и внутримолекулярная атака OOH-группы по атому углерода, связанному с иминным атомом азота интермедиатов **E** и **G** сопровождается образованием аминопероксидов **31** в виде смеси диастереомеров.

Схема 3.8. Предполагаемый маршрут образования аминопероксидов **31x.**



Чтобы выяснить, почему NH-группа в аминопероксидах не вступает в реакции алкилирования и ацилирования, был проведен NBO-анализ аминопекросидного цикла (Рисунок 3.5). Расчеты показали, что энергия взаимодействия $n_N \rightarrow \sigma^*_{C\text{-}O}$ составляет 12.2 ккал/моль, взаимодействие $n_O \rightarrow \sigma^*_{C\text{-}N}$ = 2.9 ккал/моль, взаимодействие $n_O \rightarrow \sigma^*_{C\text{-}O}$ = 3.7 ккал/моль. В совокупности аномерные взаимодействия в аминопероксидном фрагменте достигают 37.6 ккал/моль, обеспечивая стабилизацию аминопероксида.

Рисунок 3.5. Вклад аномерных взаимодействий в стабилизацию аминопероксидов.



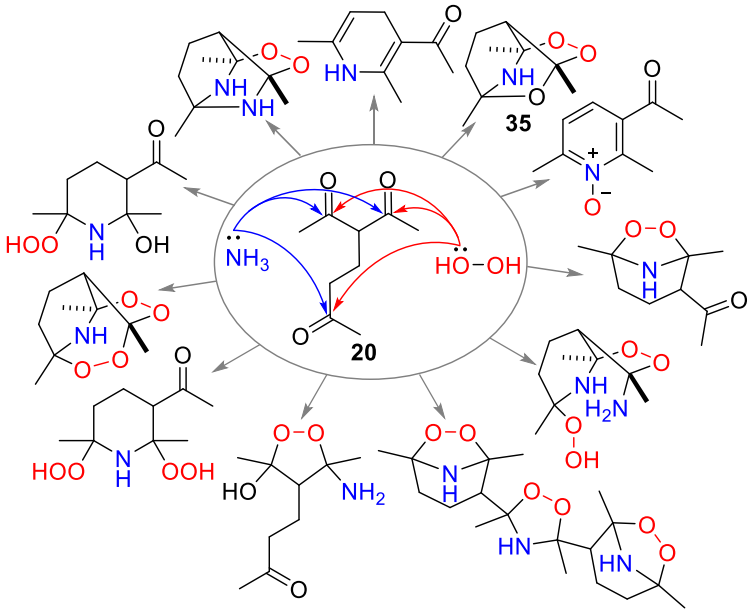
Таким образом, низкая нуклеофильность аминогруппы в аминопероксидах вероятно обусловлена сильной гиперконъюгацией $n_N \rightarrow \sigma^*_{C\text{–}O}$. Это взаимодействие одновременно и стабилизирует пероксидный цикл, и «защищает» NH-группу от алкилирующих и ацилирующих агентов.

3.2. Синтез аминопероксидов из β,δ'-трикетонов, пероксида водорода и источника *NH*-группы

Получение аминопероксидов на основе трикетонов представляет собой еще более сложную задачу, чем их синтез из δ-дикетонов. В данной системе два различных по природе нуклеофила должны прореагировать с субстратом, содержащим три конкурирующих электрофильных центра, что создает условия для протекания широкого ряда различных превращений, и как следствие, препятствует достижению высокой

селективности (Схема 3.9). В связи с этим контроль селективности такой реакции представляет собой очень сложную проблему.

Схема 3.9 Сложность синтеза аминопероксидов из трикарбонильных соединений.



Разработан подход к осуществлению трехкомпонентной конденсации β,δ'-трикетонов **20** с пероксидом водорода и источником NH-группы без использования катализатора. В результате селективно образуются устойчивые трициклические аминопероксиды **35**. Такая высокая селективность реакции особенно примечательна, если учитывать, что в классических многокомпонентных реакциях реагенты, как правило совместимы и могут реагировать последовательно и вполне предсказуемым образом. В данном случае реакционная смесь содержит «антагонистические» реагенты. Аммиак и пероксид водорода конкурируют за одни и те же электрофильные центры, а сам пероксид водорода способен взаимодействовать с аммиаком и/или окислять промежуточные азотсодержащие соединения. Удивительно, но в разработанном методе реализуется путь, который приводит к образованию сложных трициклических аминопероксидов.

Для изучения системы β,δ'-трикетон – H_2O_2 – источник NH-группы в качестве модельного субстрата был выбран β,δ'-трикетон **20a**. На первом этапе было исследованно влияние количества пероксида водорода, типа и количества источника NH-группы, растворителя, а также времени реакции на выход аминопероксида **35a** (Таблица 3.2).

Таблица 3.2. Получение трициклического аминопероксида **35a** из β,δ'–трикетона **20a**, H_2O_2 и источников NH-группы.[a]

20a **35a**

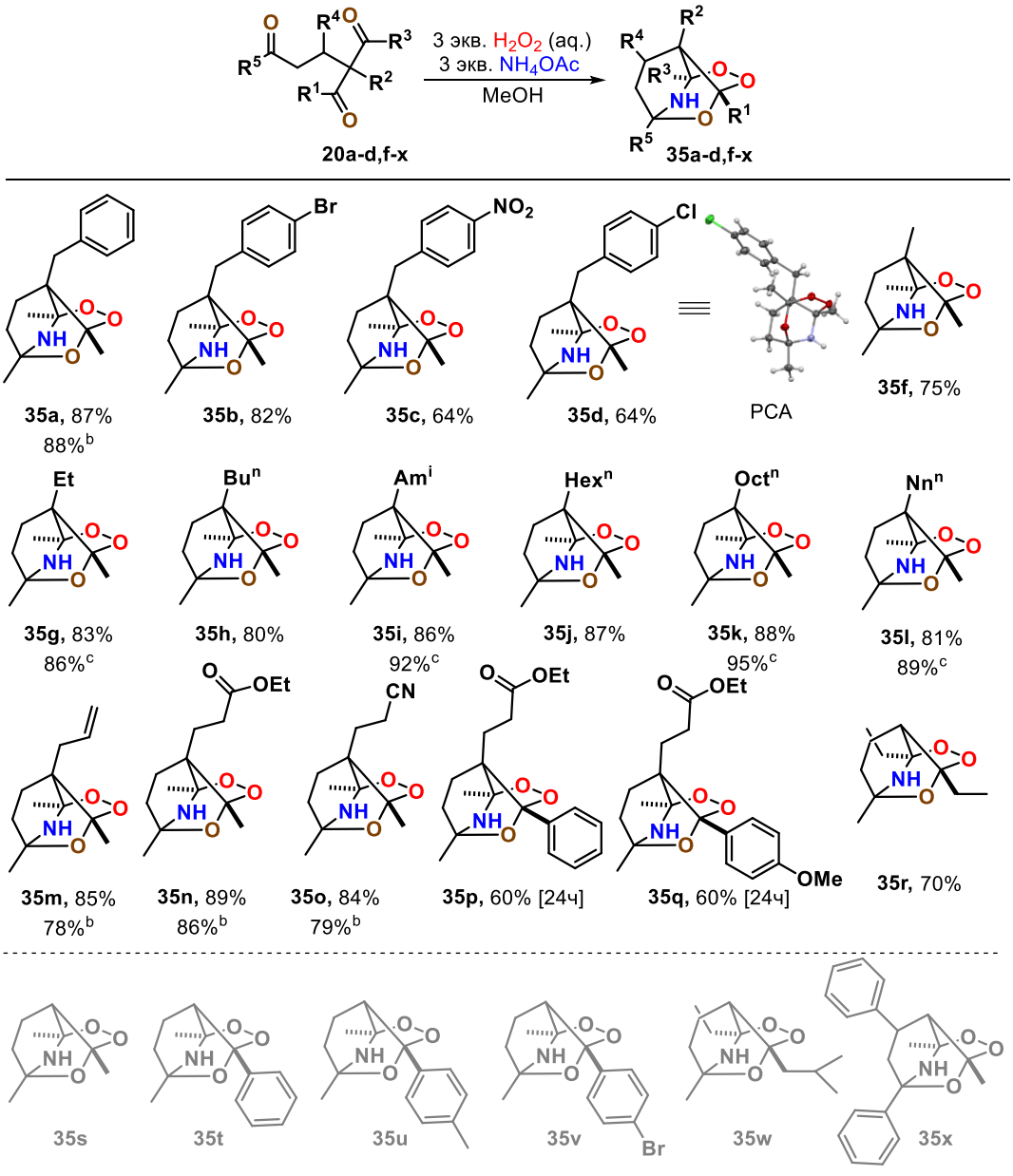
№	моль H_2O_2 / 1моль **20a**	Источник NH-группы (моль / моль **20a**)	Р-ль	Время, ч	Выход **35a**, %
1	1.5	$NH_{3\ aq.}$ (1)	MeOH	2	56
2	1.5	$NH_{3\ aq.}$ (2)	MeOH	2	64
3	1.5	$NH_{3\ aq.}$ (3)	MeOH	2	63
4	2	$NH_{3\ aq.}$ (2)	MeOH	2	66
5	3	$NH_{3\ aq.}$ (2)	MeOH	2	73
6	3	$NH_{3\ aq.}$ (3)	MeOH	2	68
7[b]	3	$NH_{3\ MeOH}$ (2)	MeOH	2	69
8	3	$NH_{3\ aq.}$ (2)	DMF	8	38
9	3	$NH_{3\ aq.}$ (2)	THF	2	36
10	1.5	NH_4OAc (1)	MeOH	2	55
11	1.5	NH_4OAc (3)	MeOH	2	73
12	1.5	NH_4OAc (5)	MeOH	2	77
13	2	NH_4OAc (3)	MeOH	2	70
14	3	NH_4OAc (3)	MeOH	2	87
15	3	NH_4OAc (5)	MeOH	2	84
16	3	$HCOONH_4$ (3)	MeOH	3	75
17	3	$(NH_4)_2CO_3$ (3)	MeOH	3	77
18	3	NH_4OAc (3)	EtOH	1.5	77
19	3	NH_4OAc (3)	TFE	24	47
20	3	NH_4OAc (3)	DMF	2	65
21	3	NH_4OAc (3)	THF	7	75

[a] К раствору β,δ'-трикетона **20a** (0.300 г, 1.15 ммоль) в MeOH, EtOH, TFE, DMF или THF (10 мл) при 20 – 25 °C при перемешивании последовательно добавляли 22% водн. NH_3 (1.5 – 3 моль NH_3/1 моль **20a**), NH_4OAc (1 – 5 моль NH_4OAc/1 моль **20a**), $HCOONH_4$ (3 моль на 1 моль **20a**) или $(NH_4)_2CO_3$ (3 моль на 1 моль **20a**) и 35% водн. раствор H_2O_2 (1.5 – 3 моль H_2O_2 / 1 моль **20a**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 1.5 – 24 часов.[b] Использовался 3.7 М эфирный раствор H_2O_2, 7М метанольный NH_3

Наилучший результат был получен при использовании системы H_2O_2/NH_4OAc в метаноле при мольном соотношении β,δ'-трикетон **20a**: H_2O_2 : NH_4OAc = 1:3:3. При таких условиях трициклический монопероксид был получен с выходом 87% (опыт 14, Таблица 3.2). Использование формиата или карбоната аммония привело к снижению выхода **20a** (75% и 77% против 87%; опыты 16, 17 и 14). Попытка проведения реакции в безводных условиях с использованием 7 М метанольного раствора NH_3 и 3.7 М эфирного раствора H_2O_2 не привела к улучшению результата. Выход **35a** составил 69% (Опыт 7, Таблица 3.2).

С использованием найденных оптимальных условий (Опыт 14, Таблица 3.2) была проведена оценка границ применимости разработанного метода для синтеза трициклических аминопероксидов **35**. В результате был получен ряд трициклических аминопероксидов **35**, содержащих различные заместители, в том числе содержащие такие функциональные группы такие как нитрильная (**35o**), сложноэфирная (**35n**, **35p**, **35q**), а также аллильный заместитель (**35m**) (Схема 3.10). Было выявлено, что изменение размера заместителя в α-положении β,δ'-трикетона **20** незначительно влияет на выходы аминопероксидов **35**, значения которых находились в диапазоне 64% - 89%.

Схема 3.10. Синтезированные трициклические монопероксиды **35a-d,f-x**.[a]



[a] К раствору β,δ'-трикетона **20a–d,f–x** (0.300 г, 0.88 – 1.63 ммоль) в MeOH. (10 мл) при 20 – 25 °C последовательно добавляли при перемешивании NH_4OAc (3 моль NH_4OAc / 1 моль **20a–d,f–x**) и 35% водн.

раствор H_2O_2 (3.0 моль H_2O_2 / 1 моль **20a–d,f–x**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 2 ч. Выходы указанный на выделенный продукт;.в скобках - время реакции.

[b] Синтез на 1.0 грамм of β,δ'-трикетона **20**

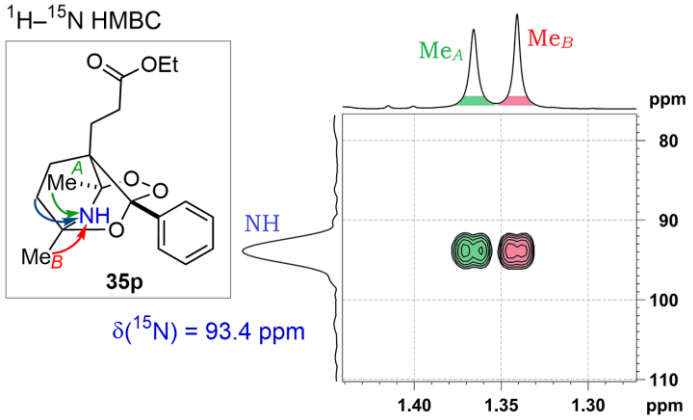
[c] Синтез на 0.7 грамм of β,δ'-трикетона **20**

Особенно интересным оказалось образование аминопероксидов, в которых пероксидный фрагмент находится при арильном заместителе (**35p**, **35q**). Для таких систем можно было бы ожидать распад по типу реакции Хока, Дэкина или родственных им окислительных превращений. Однако предложенные условия позволяют получить пероксиды **35p** и **35q** с выходами 60%.

Для β,δ'-трикетонов **20r–x** с R^2 = H в индивидуальном виде удалось выделить только аминопероксид **35r**. По данным спектров ^{1}H, ^{13}C и ^{15}N ЯМР аминопероксиды **35s–x** в реакционных смесях наблюдались, но их выделение в индивидуальном виде не привело к успеху. Оценить выход аминопероксидов **35s–x** по ЯМР также не удалось из-за перекрывания характеристичных сигналов. Тем не менее в спектрах ^{13}C ЯМР реакционных смесей наблюдались сигналы фрагментов OOCNH и OOCO в области 96 и 108 м.д.

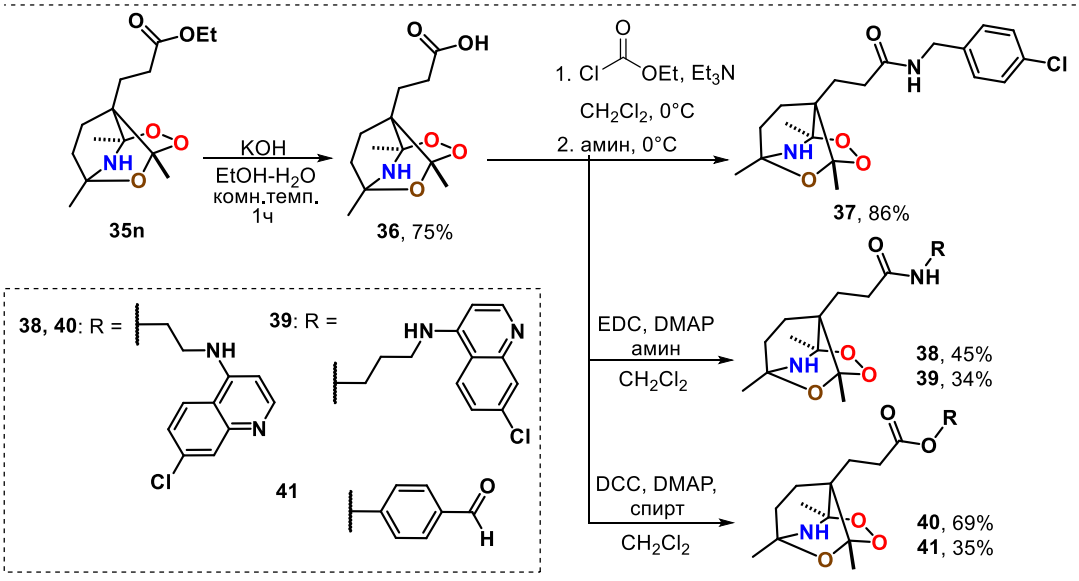
Строение трициклических аминопероксидов было доказано с использованием ^{1}H, ^{13}C и ^{15}N ЯМР-спектроскопии, 2D-корреляционной спектроскопии (COSY, NOESY, HSQC и HMBC), масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-TOF), а также рентгеноструктурного анализа для соединения **35d**. Химические сдвиги в спектрах ^{15}N ЯМР этих соединений находятся в области, характерной для амидных атомов азотов (98.8 м.д. для **35d**, 98.1 м.д. для **35p**; для *N*-метилформамида и *N*-метилацетамида соответствующие диапазоны составляют 106.4-108.4 м.д. и 102.2-104.2 м.д.). Это указывает на то, что NH-группа в трициклических аминопероксидах имеет амидный характер, что согласуется с экспериментальными наблюдениями. Для несимметричных аминопероксидов **35p** и **35q** строение было подтверждено с помощью двумерных ^{1}H-^{15}N HMBC ЯМР спектров (Рисунок 3.6). Сильная ^{1}H-^{15}N корреляция сигнала атома азота NH-группы с «боковой» метильной группой A (Рисунок 3.3, выделена зеленым) однозначно указывает на положение метильного заместителя в **35p** и **35q**.

Рисунок 3.6. Структурные отнесения сигналов в аминопероксиде **35p**.



Все полученные трициклические аминопероксиды **35a–d,f–x** являются достаточно стабильными соединениями и могут храниться не менее года при –20°C без признаков разложения. Устойчивость пероксидного цикла в основных условиях делает возможной дальнейшую модификацию молекулы без разрушения аминопероксидного цикла. Так, щелочной гидролиз сложноэфирной группы в аминопероксиде **35n** позволяет получить кислоту **36**, которую можно превратить в амиды **37-39** и сложные эфиры **40** и **41** (Схема 3.11), при этом NH-группа не вступает в реакцию с этилхлорформиатом.

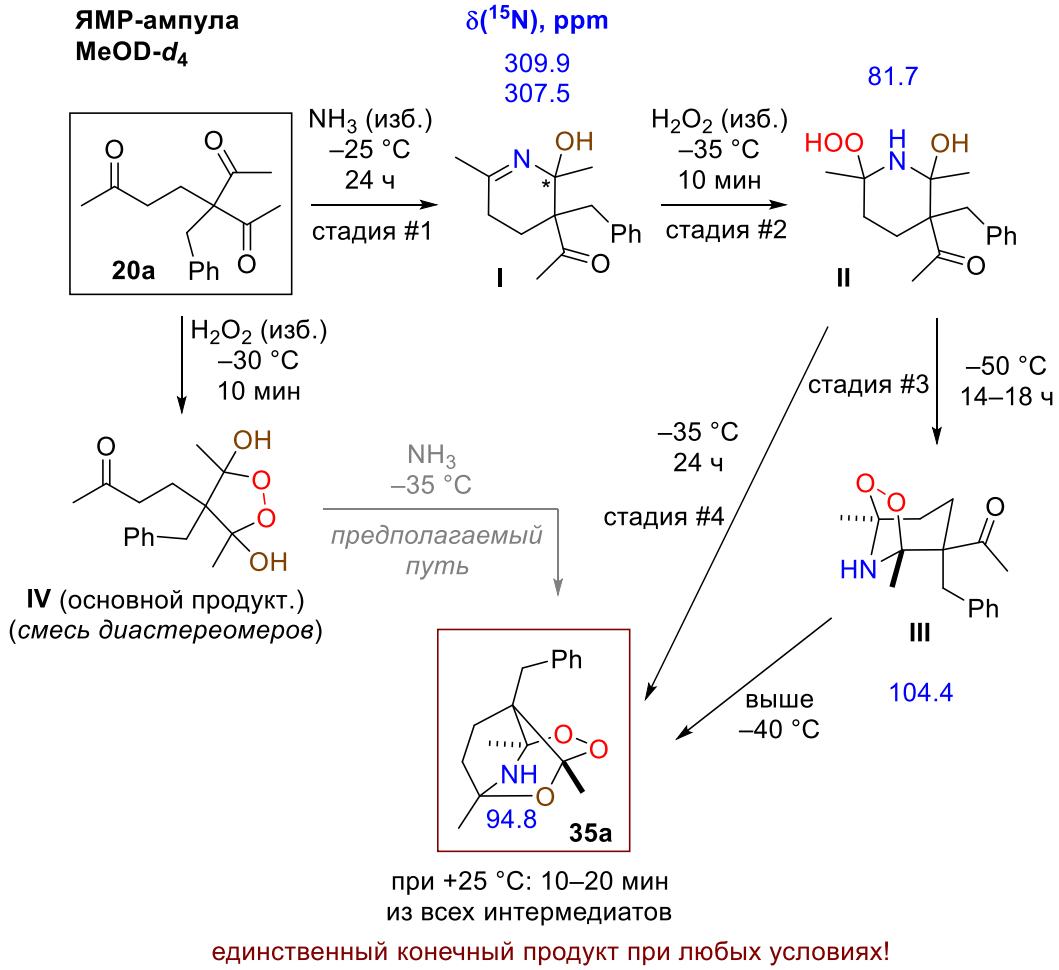
Схема 3.11 Трансформации трициклических аминопероксидов с сохранением аминопероксидного цикла.



Для определения возможного маршрута сборки трициклических аминопероксидов были проведены исследования с использованием длительных (до 3-4 суток) низкотемпературных ЯМР-экспериментов (^{1}H, ^{13}C, ^{15}N, COSY, edited-HSQC, ^{1}H–^{13}C HMBC и ^{1}H–^{15}N HMBC). В качестве модельной системы использовали β,δ'-трикетон **20a**,

водный аммиак (как источник NH-группы) и метанол-d_4 (как растворитель). Для получения качественных 2D-спектров была применена методика «stop-flow»: охлаждение реакционной смеси до –65 °C, при которой практически останавливаются все протекающие процессы на временных интервалах, необходимых для накопления сигналов. Анализ полученных данных показал, что реакция протекает селективно. Удалось зарегистрировать три промежуточных азотсодержащих соединения, что крайне неожиданно для реакции с таким количеством потенциальных комбинаций (Схеме 3.12).

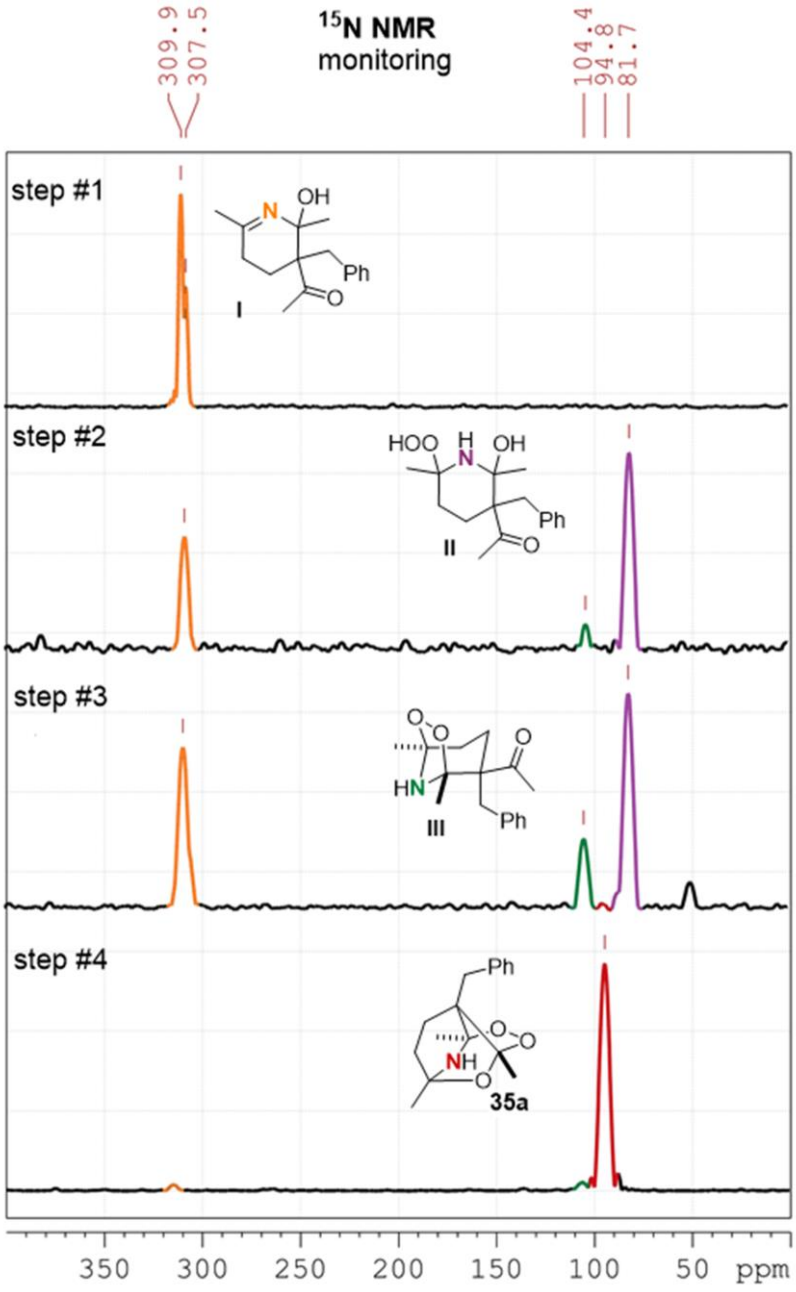
Схема 3.12. ЯМР-мониторинг аминопероксидирования трикетона **20a**.



Установлено, что главным маршрутом образования аминопероксида **37a** является цепочка превращений: **20a** → **I** → **II** → **III** → **35a** (Схема 3.12, Рисунок 3.7). При обработке трикетона **20a** водным аммиаком в MeOD-d4 при –25°C в отсутствие H_2O_2 за 24–48 ч образуется имин **I**. Добавление H_2O_2 приводит к образованию интермедиата **II**. При –35°C **II** примерно за 24 ч полностью превращается в продукт **35a**. При –50°C скорость превращения **II** в **35a** азаозонид **III** существенно снижается, что позволяет

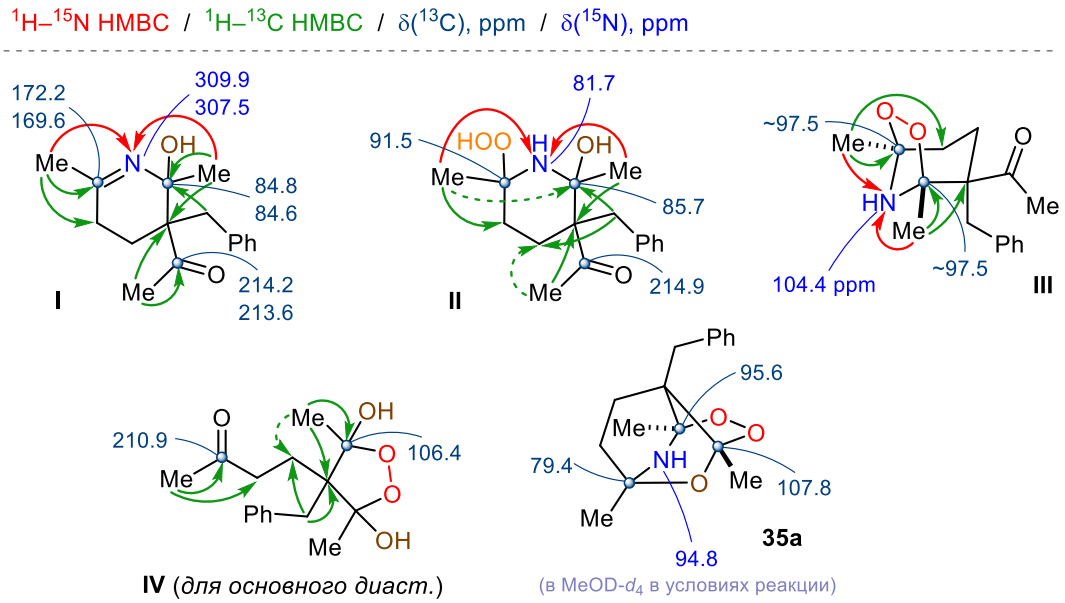
накопить интермедиат **III**. Нагревание реакционной смеси выше -40°C приводит к его полному превращению в конечный продукт **35a**. Был рассмотрен и обратный порядок добавления реагентов: сначала к **20a** добавляли H_2O_2, а потом водн. NH_3. В этом случае образовывался набор различных пероксидов, среди которых основным был 1,2-диоксолан **IV**. После добавления аммиака пероксид **IV** постепенно превращался в аминопероксид **37a**. Зафиксировать какие-либо другие интермедиаты не удалось, возможно они и образуются, но их низкая концентрация и низкая стабильность не позволяют их зарегистрировать.

Рисунок 3.7 ^{15}N-ЯМР мониторинг аминопероксидирования трикетона **36a**.



Структуры интермедиатов **I – IV** были подтверждены с использованием 2D-ЯМР-экспериментов (COSY, edited-HSQC, $^{1}H–^{13}C$ HMBC и $^{1}H–^{15}N$ HMBC (Рисунок 3.8). В ^{15}N ЯМР спектрах присутствуют сигналы в области 307-310 м.д. (для циклического C=N), 312-313 м.д. (для C=NH); 82 м.д. (циклическая NH-группа в пиперидиновом фрагменте интермедиата **II**), 104.4 м.д. (NH-группа в азаозониде **III**). В азаозониде **III** смещение сигнала от атома азота в слабое поле на 23 м.д. относительно пиперидинового азота вероятно связано с аномерным эффектом пероксидного мостика. Схожая, но менее выраженная картина наблюдается в спектрах ^{15}N ЯМР аминопероксида **35a** (смещешение сигнала от атома азота в слабое поле на 10 м.д.).

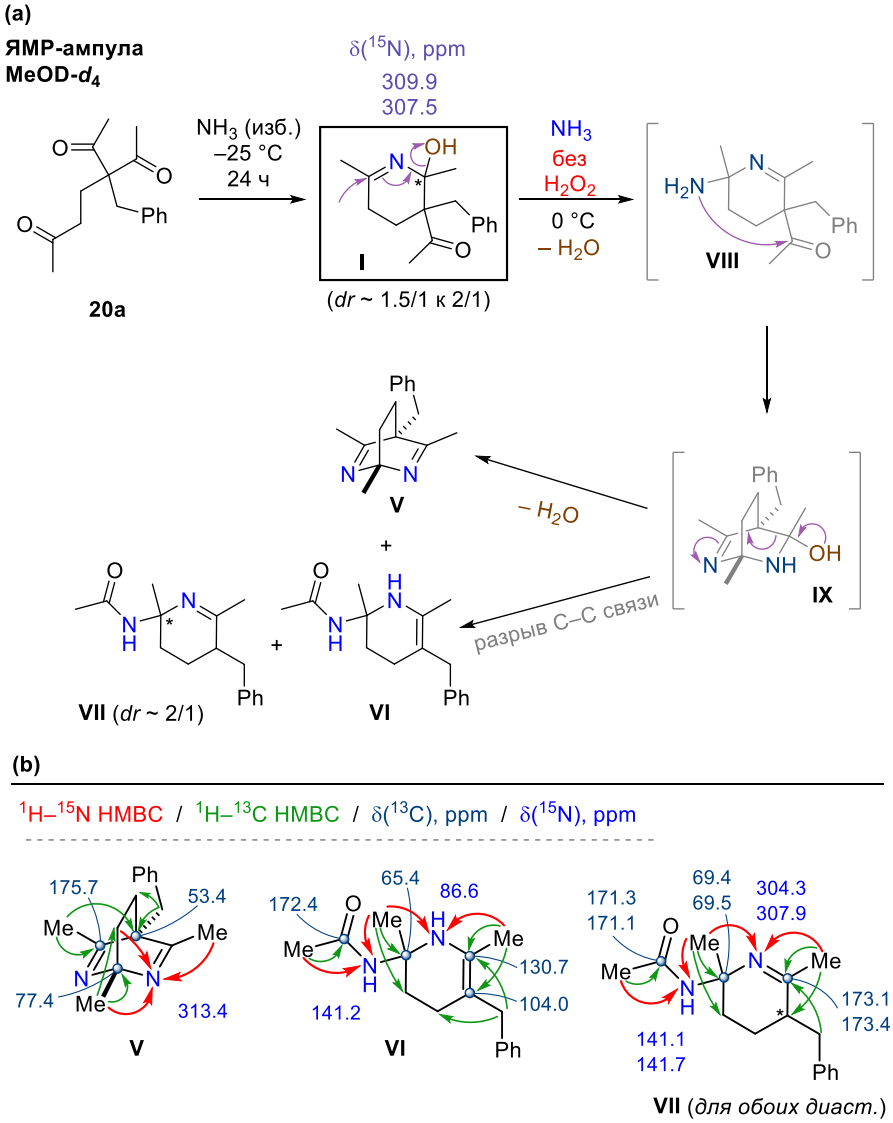
Рисунок 3.8. Основные $^{1}H–^{15}N$ и $^{1}H–^{13}C$ корреляции и диапазоны химических сдвигов $^{13}C/^{15}N$ для интермедиатов **I**–**IV**.



Имин **I** является неустойчивым интермедиатом, в присутствии H_2O_2 даже при пониженных температурах он превращается в аминопероксид **35a**. В отсутствие H_2O_2 при нагревании до 0°C образуется сложная смесь продуктов, среди которых по данным спектров ЯМР присутствуют соединения **V-VII**. Предполагается, что к имину **I** присоединяется еще одна молекула NH_3 по связи C=N с отщеплением молекулы воды и образованием интермедиата **VIII**, внутримолекулярная циклизация которого приводит к **IX**. Дадее происходит элиминирование воды с образованием диимина **V** или происходит перегруппировка в енамин **VI**., который существует в виде двух таутомерных форм **VI** и

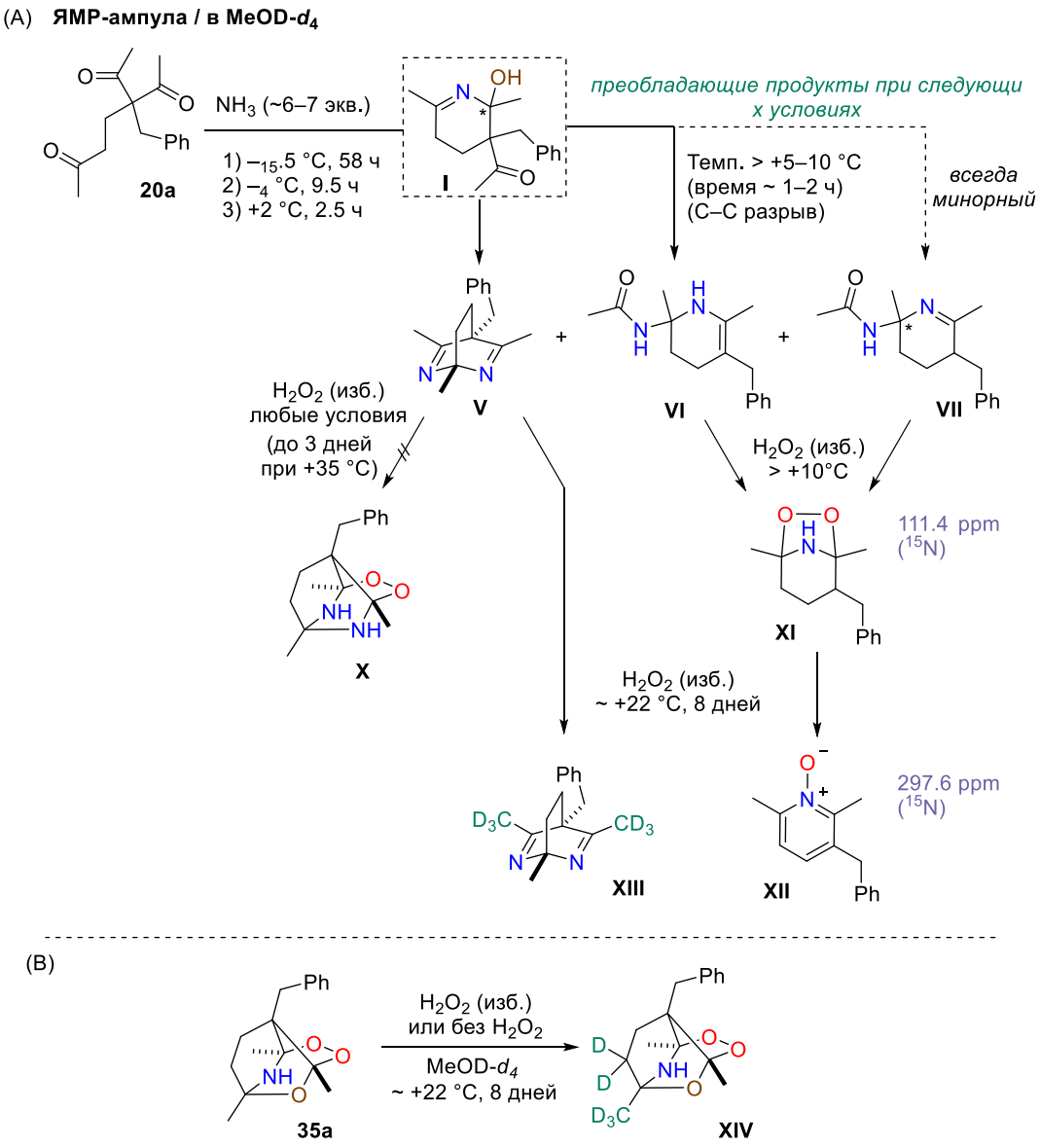
VII. Строение интермедиатов **V-VII** было подтверждено методом ЯМР (^{1}H, ^{13}C, ^{15}N, COSY, edited-HSQC, ^{1}H–^{13}C HMBC и ^{1}H–^{15}N HMBC) (Схема 3.13b).

Схема 3.13. (a) Превращение трикетона **20a** под действием NH_3; **(b)** Основные химические сдвиги в ^{13}C и ^{15}N ЯМР спектрах интермедиатов **V–VII**.



Неочевидным оказалось образование бициклического диимина **V**, поскольку такой гетероциклический каркас в литературе не описан. Было предположено, что если такой диимин ввести в реакцию пероксидирования, то возможно получить диаминопероксид **X** (Схема 3.14a). Для получения диимина **V** были дополнительно оптимизированы условия реакции, где необходимым оказалось плавное повышение температуры от -35°C до -6°C – -4°C. При дальнейшем повышении температуры начинает преобладать процесс разрыва связи C– C с образованием енамина **VI**, который становится основным продуктом при температуре > +10°C.

Схема 3.14. (a) Попытка синтеза диаминопероксида **X**. **(b)** Наблюдение дейтерообмена в аминопероксиде **35a**.

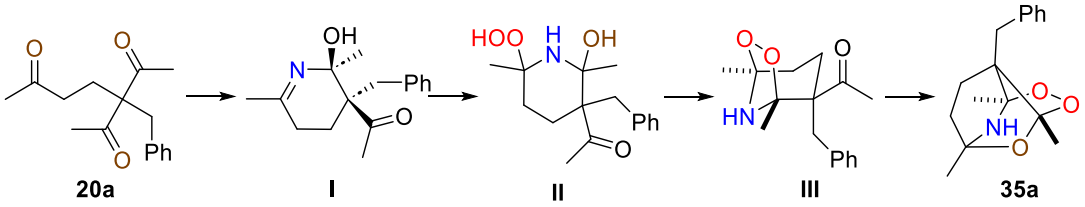


Исследование взаимодействия диимина **V** с H_2O_2 при различных температурах показало, что диимин **V** не взаимодействует с H_2O_2 даже при проведении реакции в течение 3 суток при 35°C. Наблюдался только селективный дейтерообмен протонов двух метильных групп в диимине **V** с образованием продукта **XIII**. В аналогичных условиях в аминопероксиде **35a** подвергались селективному дейтерообмену протоны одной метильной группы и CH_2-фрагмента с образованием продукта **XIV**. Енамин **VI** и его таутомер **VII**, напротив, легко взаимодействуют с H_2O_2, образуя аминопероксид **XI**. Под действием H_2O_2 аминопероксид **XI** медленно за 8 дней окисляется до пиридин-N-оксида **XII**.

Предполагаемый маршрут синтеза трициклических аминопероксидов

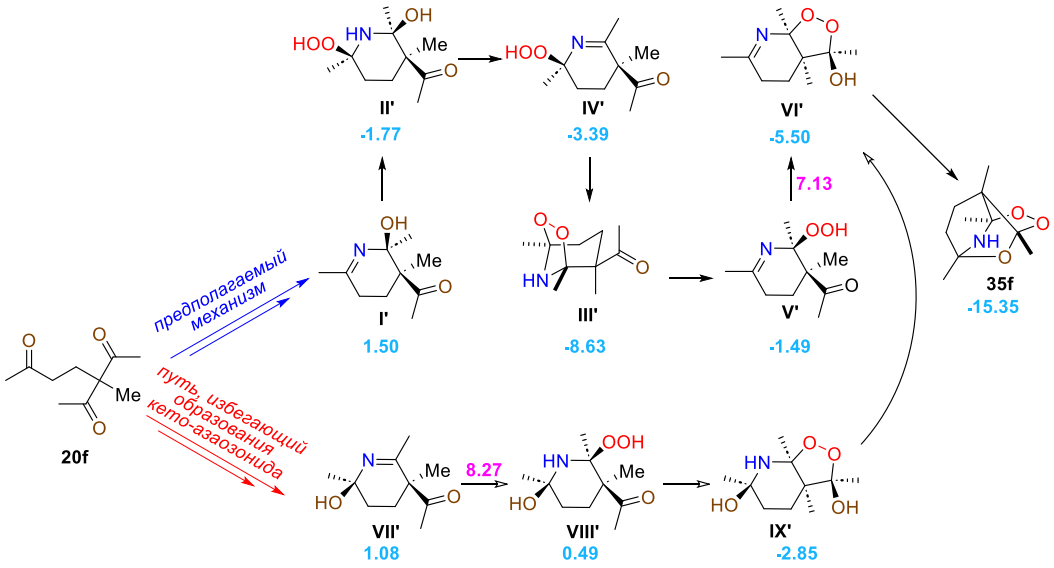
Поскольку в реакции участвует субстрат с тремя электрофильными центрами и два различных по природе нуклеофила, то образование формирование трициклического аминопероксида **35a** из β,δ'-трикетона **20a** потенциально может протекать через множество возможных путей, и шансы установить какие-либо интермедиаты крайне малы. Тем не менее, низкотемпературные ЯМР-исследования позволили зафиксировать образование трех ключевых азотсодержащих интермедиатов: моноциклического имина **I**, аминогидропероксида **II** и бициклического кето-аминопероксида **III** (Схема 3.15).

Схема 3.15. Последовательность образования интермедиатов в синтезе **35a** из **20a**.



На основании совокупных данных ЯМР-исследований и квантово-химических расчетов (квантово-химические расчеты выполнены с помощью пакета Gaussian16 на уровне PBE0-D3BJ/6-311++G(d,p)/SMD(MeOH)) предложен возможный путь сборки трициклического аминопероксида реакцией конденсации трикетона с H_2O_2 и NH_3 (Схема 3.16).

Схема 3.16. Предполагаемый путь образования аминопероксида **35f**.[a]



[a] Значения свободных энергий для интермедиатов в (ккал/моль) выделены голубым цветом, для переходных состояний - красным.

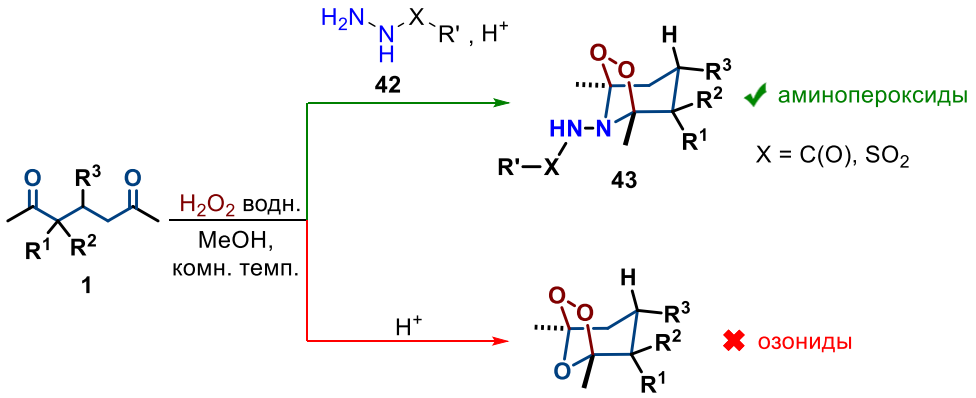
Моделирование маршрута образования аминопероксида **35** проводили на примере трикетона **20f**. Согласно расчетам, присоединение H_2O_2 к имину **I'** приводит к аминогидропероксиду **II'**. Элиминирование воды и внутримолекулярная атака гидропероксидной группы по атому углерода связи C=N приводит к аминопероксиду **III'**. Далее пероксидный цикл раскрывается с образованием имина **V'**, в котором OOH-группа атакует атом углерода карбонильной группы образуя интермедиат **VI'**. Последующая внутримолекулярная атака OH-группы по атому углерода связи C=N дает трициклический аминопероксид **35f**. Были также исследованы и альтернативные пути образования **35f**, минуя образование кето-азаозонида **III'**, но они оказались менее выгодными.

3.3. Синтез *N*-замещенных мостиковых аминопероксидов из δ-дикетонов, пероксида водорода и *N*-компоненты

Поскольку пероксидный мостик обеспечивает внутримолекулярную «защиту» NH-группы от внешних электрофилов и окислителей за счет стереоэлектронного $n_N \rightarrow \sigma^*_{CO}$ взаимодействия (Глава 3, Разделы 3.1 и 3.2), то получение *N*-замещенных аминопероксидов оказалось нетривиальной задачей. В литературе известны примеры получения *N*-замещенных аминопероксидов с использованием системы 2,2'-метилендициклогексанон / первичный амин / H_2O_2 [283, 289]. В данном случае сборке аминопероксидов способствует эффект Торпа-Ингольда (Thorpe-Ingold). Однако в случае реакции линейных δ-дикетонов **1** с H_2O_2 в присутствии метиламина, *н*-бутиламина, 4-хлорбензиламина, гидразин гидрата получить аминопероксиды не удалось.

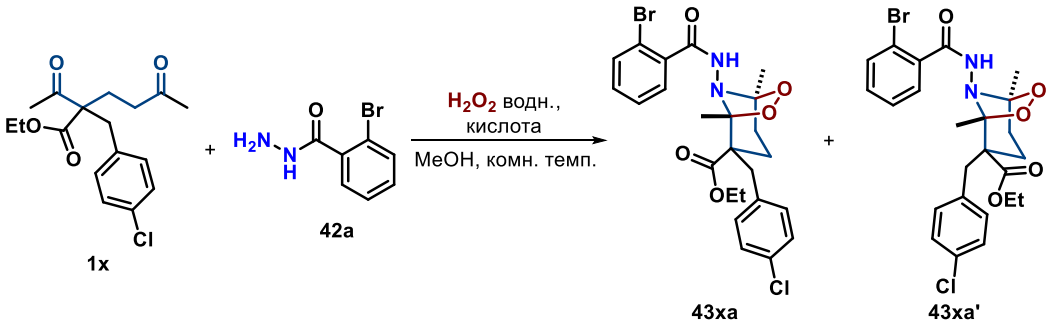
В результате замены аминов на гидразиды **42** (ацилированные гидразины) удалось реализовать сборку *N*-замещенных мостиковых аминопероксидов **43** (Схема 3.17). Оставалось невыясненным, почему при использовании гидразидов происходит сборка *N*-замещенных аминопероксидов, тогда как в случае более нуклеофильных аминов и гидразинов - не происходит? В настоящем исследовании нам удалось найти ответ на этот вопрос.

Схема 3.17. Общая схема синтеза *N*-замещенных мостиковых аминопероксидов **43**.



С использованием модельной реакции конденсации этилового дикетона **1x** с гидразидом 2-бромбензойной кислоты **42a** (X = C=O, R’ = 2-BrC_6H_4) и H_2O_2 были проведены исследования по поиску оптимальных условий синтеза *N*-замещенных аминопероксидов **43**. Изучали влияние соотношения **1x** : **42a** : H_2O_2, количества и типа кислоты, а также времени реакции на выход *N*-замещенных мостиковых аминопероксидов **43xa**+**43xa’**, которые образовывались в виде неразделяемой смеси диастереомеров (Таблица 3.3).

Таблица 3.3. Поиск оптимальных условий синтеза аминопероксидов **43xa+43xa’.**[a]



№	Моль **42a** / моль **1x**	Моль H_2O_2 / моль **1x**	Кислота (моль кислоты / моль **1x**)	Время, ч	Выход (%)[b] **43xa+43xa’** (соотношение **43xa**: **43xa’**)
1	1	3	-	24	-
2	1	1	H_2SO_4 (2)	0.5	60 (78:22)
3	1	1.5	H_2SO_4 (2)	0.5	65 (77:23)
4	2	1.5	H_2SO_4 (2)	0.5	65 (78:22)
5	1	3	H_2SO_4 (2)	0.5	62 (78:22)
6	1	5	H_2SO_4 (1.5)	0.5	60 (78:22)
7	1	5	H_2SO_4 (1)	1	60 (78:22)
8	1	5	H_2SO_4 (2)	0.5	64 (78:22)
9	1	5	H_2SO_4 (3)	0.5	60 (78:22)

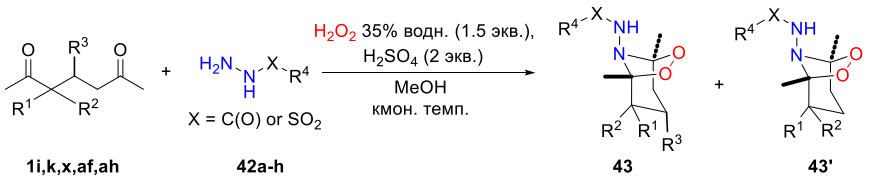
10	1	1.5	*p*-TsOH (2)	0.5	53 (79:21)
11	1	1.5	$HClO_4$ (2)	0.5	54 (79:21)
12	1	1.5	HBF_4 (2)	0.5	48 (79:21)
13	1	1.5	HCl (2)	0.5	62 (78:22)
14	1	1.5	$BF_3 \cdot Et_2O$ (2)	0.5	34 (78:22)

[a] 2-Ацетил-2-(4-хлорбензил)-5-оксогексаноат (**1x**) (0.200 г, 0.61 ммоль), MeOH (2.0 мл), 35% водн. H_2O_2.

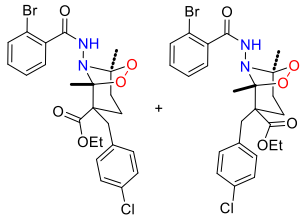
[b] Выход на выделенный продукт. Соотношение *транс* : *цис* представляет собой среднее значение по результатам трёх экспериментов.

Методика конденсации дикетона **1x** с H_2O_2 и **42a** заключалась в следующем: к раствору дикетона **1x** (0,200 г; 0,61 ммоль) в MeOH при комнатной температуре при перемешивании добавляли кислоту, гидразид **42a** и водный раствор H_2O_2. Было установлено, что ключевым фактором успешного получения *N*-замещенных аминопероксидов **43xa+43xa'** является их выпадение в осадок из реакционной смеси. Для этой цели мы использовали минимальное количество растворителя, способное полностью растворять исходный 1,5-дикетон **1x**. В случаях, когда осадок не образовывался (более 2 мл MeOH), выделить аминопероксиды **43xa+43xa'** из реакционной смеси в чистом виде методом колоночной хроматографии не представляется возможным. В отсутствие кислоты целевые аминопероксиды не образуются (Опыт 1, Таблица 3.3). Под действием H_2SO_4 аминопероксиды **43xa+43xa'** образовывались с выходом (до 65%, Таблица 1, опыты 3-4). На первый взгляд добавление сильной кислоты может показаться контринтуитивным, поскольку гидразид **42a** при взаимодействии с кислотой должен давать соль и выпадать в осадок. Тем не менее, именно условия опыта 3 (H_2SO_4 2экв., H_2O_2 1.5 экв.) (Таблица 3.3) оказались оптимальными. При применении других кислот (*p*-TsOH, $HClO_4$, HBF_4, HCl и $BF_3 \cdot Et_2O$) аминопероксиды **43xa+43xa'** тоже образуются, но с более низкими выходами (Опыты 10-14, Таблица 3.3). В найденных оптимальных условиях был осуществлен синтез аминопероксидов путем введения 1,5-дикетонов **1a-e** и гидразидов **42a-h** в трехкомпонентную реакцию с H_2O_2 (Схема 3.17). Во всех случаях *N*-замещенные аминопероксиды был получены с хорошими выходами (до 86% для азаозонидов **43ae+43ae'**).

Схема 3.17 Структуры и выходы синтезированных аминопероксидов **43**

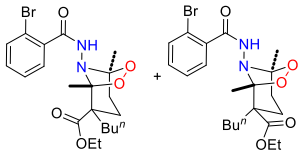


1i,k,x,af,ah **42a-h** **43** **43'**



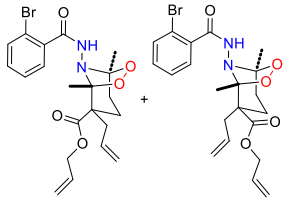
43xa **43xa'**

43xa + **43xa'**, 65%; **43xa**:**43xa'** = 77:23



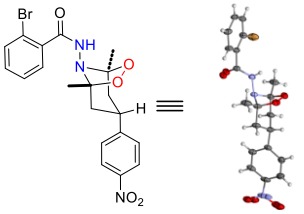
43ka **43ka'**

43ka + **43ka**, 51%[b]; **43ka**:**43ka'** = 76:24;

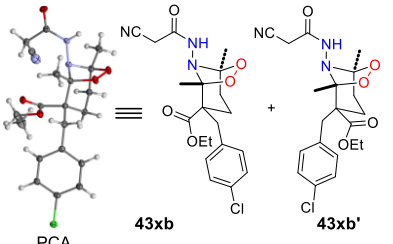


43afa **43afa'**

43afa + **43afa'**, 63%[b]; **43afa**:**43afa'**= 80:20

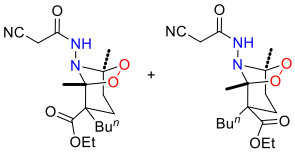


43aha, 40%[c] [1ч]



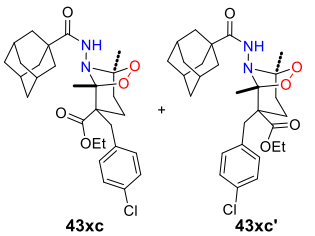
43xb **43xb'**

43xb + **43xb'**, 58%; **43xb**:**43xb'** = 92:8



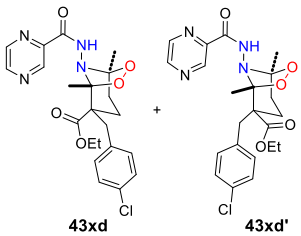
43kb **43kb'**

43kb + **43kb'**, 43%[b] [1ч]; **43kb**:**43kb'** = 92:8



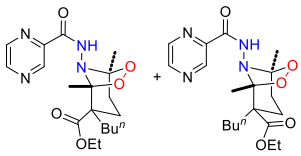
43xc **43xc'**

43xc + **43xc'**, 56% [1ч]; **43xc**:**43xc'** = 91:9



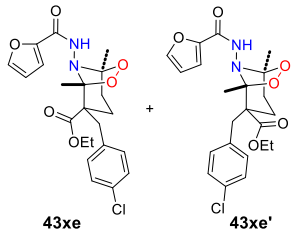
43xd **43xd'**

43xd + **43xd'**, 79%; **43xd**:**43xd'** = 94:6



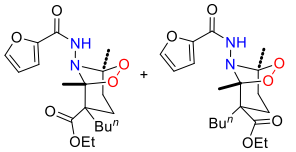
43kd **43kd'**

43kd + **43kd'**, 27%[b]; **43kd**:**43kd'** = 93:7



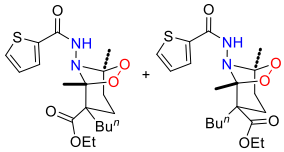
43xe **43xe'**

43xe + **43xe'**, 86% [1ч]; **43xe**:**43xe'** = 93:7



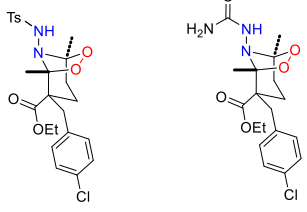
43ke **43ke'**

43ke + **43ke'**, 64%[b]; **43ke**:**43ke'** = 92:8



43kf **43kf'**

43kf + **43kf'**, 68%[b]; **43kf**:**43kf'** = 75:25



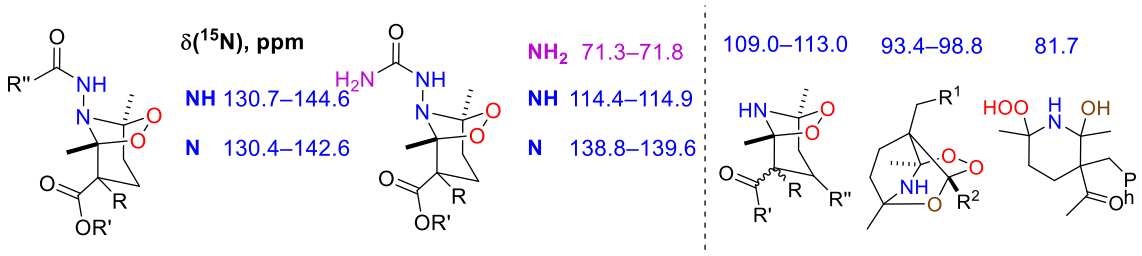
43xg, 54%[d] [3 дня] **43xh**, 75%[e,f] [6ч] **43kh**, 68%[e,f] [6ч] **43afh**, 56%[e,f] [6ч] **43ih**, 71%[e,f] [6ч]

[a] Общая методика: К раствору δ-дикетона **1** (0.200 г, 0.50 – 0.88 ммоль, 1 экв.) в 2 мл MeOH при 20 - 25 °C последовательно добавляли при перемешивании 98% H_2SO_4 (2 экв.), гидразид **42** (1 экв.) и 35% водн. H_2O_2 (1.5 экв.). В скобках указано время реакции. [b] 1.0 мл MeOH. [c] 1.5 мл MeOH. [d] 10 мл MeOH, [e] 18 – 24 мл MeOH. [f] Гидрохлорид семикакарбазида **42h** (3 экв.), 35 % водн. H_2O_2 (2.0 экв.). Соотношение **43** : **43'** представляет собой среднее значение по результатам трёх экспериментов.

Структуры полученных *N*-замещенных аминопероксидов были подтверждены данными ^{1}H, ^{13}C и ^{15}N ЯМР-спектроскопии, а также 2D-корреляционными спектрами (COSY, NOESY, HSQC и HMBC). Диастереомеры имеют характерные химические сдвиги в ^{15}N-ЯМР спектрах, что позволяет различать их с помощью ^{1}H–^{15}N HSQC и HMBC. Конфигурация и ЯМР-отнесения дополнительно доказаны рентгеноструктурным анализом для **43xb** и **43aha**.

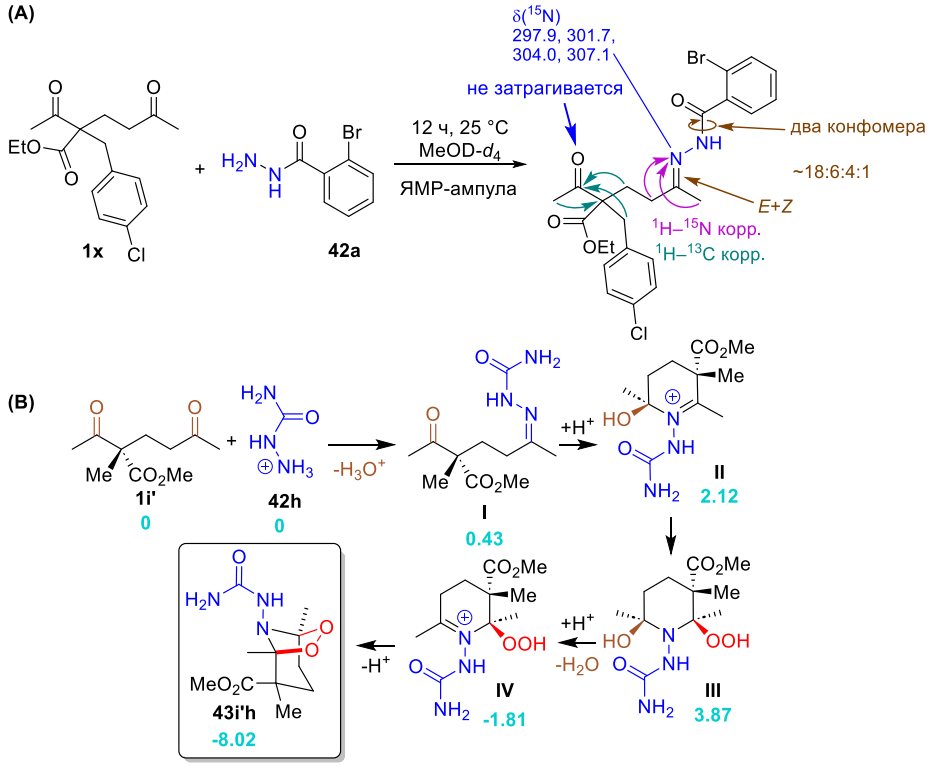
В ^{15}N ЯМР-спектрах оба атома азота (N- и NH-) дают сигналы в диапазоне 114 -145 м.д., который соответствует области химических сдвигов для амидов и гидразидов (100 – 150 м.д.) (Рисунок 3.9). Это свидетельствует о том, что гиперконъюгация $n_N \rightarrow \sigma^*_{CO}$ обедняет электронную плотность на атоме азота, подобно карбонильной группе в амидах. Следовательно, $N\text{-}_{(цикл.)}$ и NH- группы по своей электронной природе являются «амидоподобными», как и в случае *N*-незамещенных мостиковых аминопероксидов и трициклических монопероксидов.

Рисунок 3.9. Диапазоны химических сдвигов ^{15}N для атомов азота в пероксидных системах.



Согласно данным ЯМР спектров и результатам квантово-химических расчетов, первоначально образуется основание Шиффа **I**, после чего следует внутримолекулярная атака иминного азота по карбонильной группе с образованием циклического иминиевого катиона **II**. Далее катион **II** подвергается нуклеофильной атаке H_2O_2 с образованием *N*-замещенного пиперидина **III**, который при последующем протонировании эллиминирует молекулу воды. Внутримолекулярная атака гидропероксидной группы по атому углерода группы C=N в интермедиате **IV** приводит к замыканию второго цикла и сборке аминопероксида **43i'h** (Схема 3.18).

Схема 3.18 Предполагаемый маршрут сборки N-замещенных мостиковых аминопероксидов **43**.



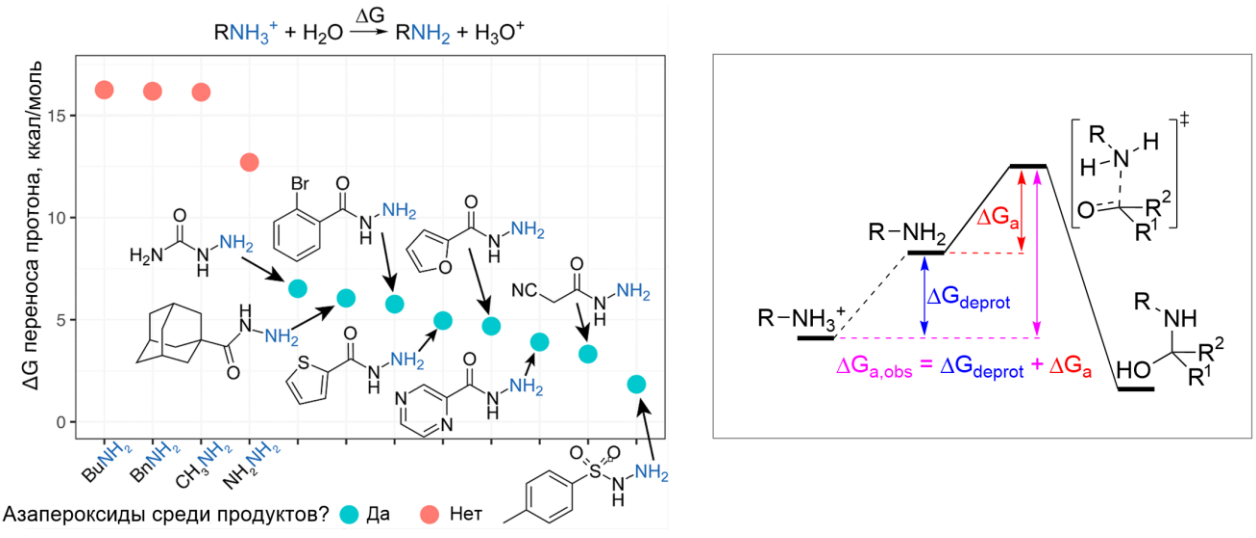
Квантово-химические расчеты были проведены коллегами из Группы теоретической химии (№24) ИОХ РАН (к.ф.-м.н. Медведевым М.Г. и Кривощаповым Н.В.) на уровне PBE0 [290] - D3BJ [291]/6-311++G(d,p) [292-294]/SMD(MeOH) [295] с помощью пакета Gaussian16 A.03 [296]. Квазигармонические поправки к свободным энергиям рпссчитывали с помощью GoodVibes [297].

Чтобы понять почему происходит сборка аминопероксидов в случае гидразидов, но не происходит для более нуклеофильных первичных аминов и гидразина, были смоделированы кислотно-основные равновесия для метиламина, гидразина, фуран-2-карбогидразида **42e** и семикарбазида **42h**. Расчеты показали, что в условиях опыта 3 (Таблица 3.3) все рассматриваемые *N*-компоненты более чем на 99% протонированы. В связи с этим сравнение реакционной способности гидразидов и аминов следует проводить с точки зрения энергетических затрат на восстановление нуклеофильности их протонированных атомов азота - то есть с учетом свободной энергии переноса протона с азота на молекулу воды. Значения (ΔGdeprot) были рассчитаны для двенадцати источников *N*-компоненты (Рисунок 3.10): восьми гидразидов **42a-h**, метиламина, *н*-бутиламина, бензиламина и гидразина. Все полученные значения ΔGdeprot являются

положительными, однако диапазон значений широк - от 1.8 до 16.3 ккал/моль. Наименее основными являются гидразиды, для которых ΔGdeprot находится в интервале 1.8–6.5 ккал/моль. Для гидразина затраты на депротонирование почти в два раза выше (12.7 ккал/моль), а для первичных аминов (метиламин, *н*-бутиламин, бензиламин) – около 16.2–16.3 ккал/моль. Наблюдаемая тенденция показывает, что аминопероксиды образуются в тех случаях, когда ΔGdeprot не превышает 10 ккал/моль. Следовательно, сравнительно низкая основность гидразидов делает их наиболее подходящими *N*-компонентами для данной трехкомпонентной конденсации.

Энергетический барьер депротонирования напрямую влияет как на термодинамику, так и на кинетику процесса. С термодинамической точки зрения, сборка аминопероксида сопровождается невыгодным переносом протона с NH_2-группы на более слабое основание (воду), что уменьшает экзергоничность реакции. С кинетической точки зрения, ΔGdeprot добавляется к энергии активации процесса (ΔG_a), увеличивая наблюдаемый энергетический барьер реакции (ΔG_{obs}).

Рисунок 3.10. Свободная энергия переноса протона для вовлекаемой (голубой) и невовлекаемой (оранжевый) *N*-компоненты. Связь между $\Delta G_{a,obs}$, ΔG_{deprot} и ΔG_a стадии нуклеофильного присоединения.

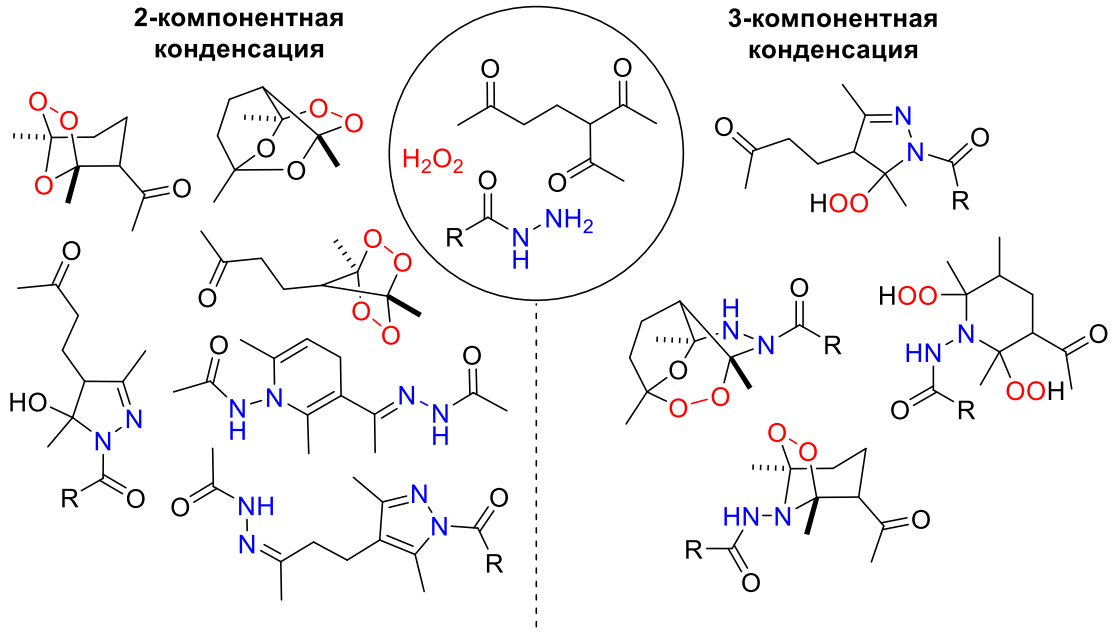


Таким образом, наличие кислоты необходимо для катализа сборки аминопероксидного каркаса, но в то же время создает энергетический барьер для введения *N*-компоненты в реакцию. Для гидразидов этот барьер <7 ккал/моль, тогда как для первичных аминов ~ 16.3 ккал/моль, что фактически блокирует возможность их участия в образовании *N*-замещенных аминопероксидов.

3.4. Синтез *N*-замещенных трициклических аминопероксидов из β,δ'-трикетонов, пероксида водорода и *N*-компоненты

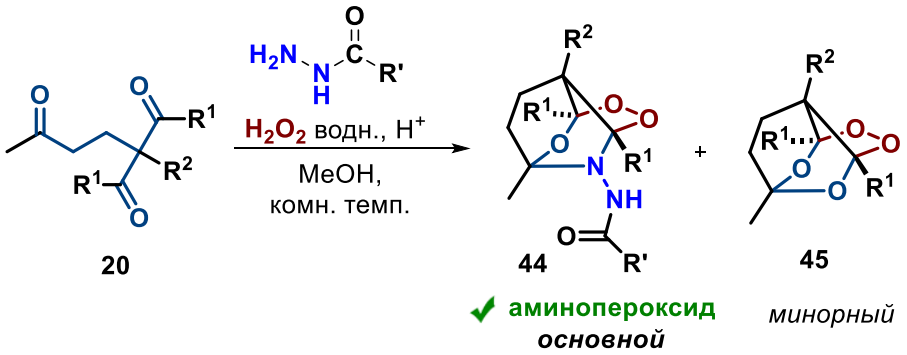
Результаты, изложенные в разделе 3.3, показали принципиальную возможность сборки *N*-замещенных мостиковых аминопероксидов из δ-дикетонов, H_2O_2 и гидразидов, и тем самым послужили стимулом для изучения более сложной системы – конденсации β,δ'-трикетонов с пероксидом водорода и *N*-компонентой. В данном случае возникает конкуренция между двухкомпонентной и трехкомпонентой реакциями, где ожидается, что двухкомпонентная реакция должна быть доминирующей. В результате возможно образование продуктов различного строения (Рисунок 3.11).

Рисунок 3.11 Сложность синтеза *N*-замещенных аминопероксидов из β,δ'-трикетонов.



В диссертационном исследовании открыта трехкомпонентная конденсация β,δ'-трикетонов с гидразидами и пероксидом водорода, приводящая к образованию *N*-замещенных трициклических аминопероксидов (Схема 3.19). Результат оказался полностью противоположным интуитивному ожиданию, а именно, сборка сложного трициклическго аминопероксида оказалась выгоднее, чем протекание хорошо известных процессов образования гидразонов, производных пиразолов или дигидропиридинов.

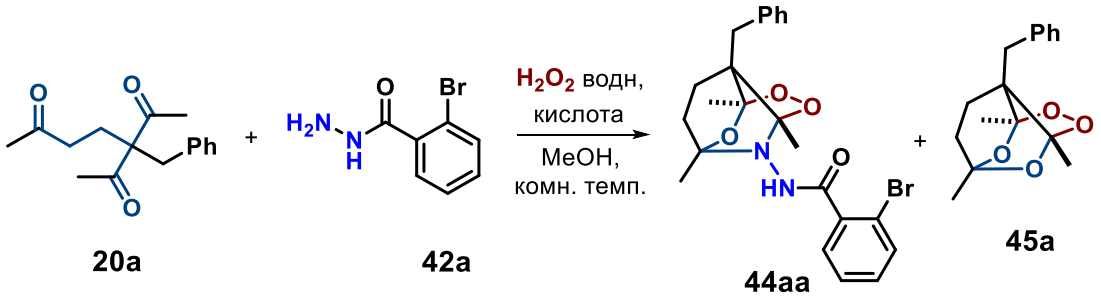
Схема 3.19 Синтез *N*-замещенных трициклических аминопероксидов.



Для оценки возможности получения *N*-замещенных аминопероксидов **44** из β,δ'-трикетонов **20** была выбрана модельная реакция: конденсация трикетона **20a** с гидразидом 2-бромбензойнойной кислоты **42a** и H_2O_2. Методика синтеза была следующей: к раствору трикетона **20a** (0,300 г; 1,15 ммоль) в MeOH при комнатной температуре при перемешивании добавляли кислоту, гидразид **42a** и водн. H_2O_2. Протекание реакции контролировали методом ТСХ. В отсутствие кислоты целевой *N*-замещенный аминопероксид **44aa** был получен с выходом всего 9% при проведении реакции в течение 4 дней (Опыт 1, Таблица 3.4). При добавлении H_2SO_4 выходы аминопероксида существенно увеличились. Оптимальное мольное соотношение H_2SO_4 : трикетон **20a** составило 2:1, в результате аминопероксид **44aa** был получен с выходом 68% (Опыт 5, Таблица 3.4). Однако, пятикратный мольный избыток H_2SO_4 по отношению к трикетону **20a** приводил к образованию побочного продукта – монопероксида **45a**, который был выделен с выходом 9% (Опыт 7, Таблица 1). Аминопероксид **44aa** и монопероксид **45a** легко разделяются колоночной хроматографией. При снижении количества H_2O_2 с пятикратного до 1.5-кратного мольного избытка по отношению к трикетону **20a** удалось получить аминопероксид с выходом 71% , а также в выходом 70% при масштабировании до 1.0 г. исходного трикетона **20a** (Опыт 9, Таблица 3.4). Аминопероксид **44aa** с высоким выходом (69-71%) также удается получить при использовании HCl, HBF_4 или $BF_3{\cdot}Et_2O$ (Таблица 1, Опыты 12, 13 и 16, Таблица 3.4). Однако применение HCl и HBF_4 незначительно увеличивало выход побочного продукта **45a**. В случае *p*-TsOH и CH_3COOH выход **44aa** был несколько ниже (58% и 43% соответственно, Таблица 3.4, опыты 14,15). Увеличение количества гидразида **42a** не приводило к повышению выхода аминопероксида **44aa**, но несколько увеличивало селективность (Опыт 10, Таблица 3.4).

Неожиданно оказалось, что пероксидный побочный продукт **45a** образовывался лишь в незначительных количествах даже при избытке H_2O_2. Ожидаемые гидразоны, пиразолы и производные дигидропиридина не наблюдались среди продуктов реакции, а также содержащие свободную карбонильную группу продукты не были обнаружены.

Таблица 3.5 Синтез *N*-замещенного трициклического аминопероксида **44aa**.

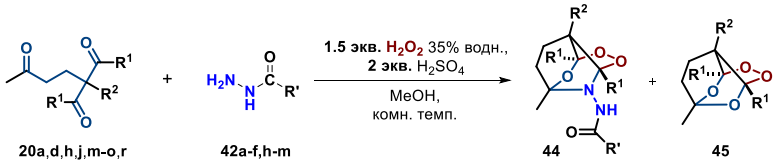


№	моль H_2O_2/моль **20a**	кислота (моль кислоты/моль **20a**)	время, ч	Выход **44aa** (%)[c]	Выход **45a** (%)[c]
1	5	-	4 дня	9	-
2	5	H_2SO_4 (0.1)	7	48	-
3	5	H_2SO_4 (1)	5	51	-
4	5	H_2SO_4 (1.5)	5	66	-
5	5	H_2SO_4 (2)	5	68	-
6	5	H_2SO_4 (3)	2	52	-
7	5	H_2SO_4 (5)	2	52	9
8	3	H_2SO_4 (2)	5	67	7
9	1.5	H_2SO_4 (2)	5	71, 70[d]	6
10[b]	1.5	H_2SO_4 (2)	4.5	62	2
11	1.5	$HClO_4$ (2)	4	57	7
12	1.5	HCl (2)	3	69	10
13	1.5	HBF_4 (2)	3	71	10
14	1.5	*p*-TsOH (2)	3	58	8
15	1.5	CH_3COOH (2)	24	43	-
16	1.5	$BF_3{\cdot}Et_2O$ (2)	6	71	8

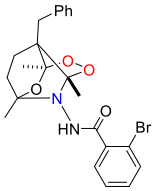
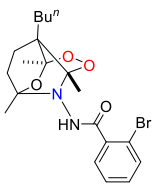
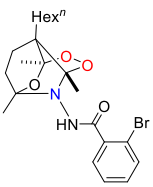
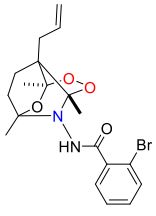
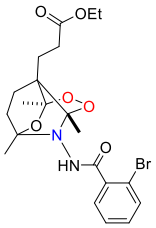
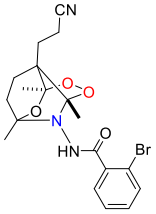
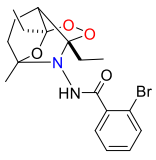
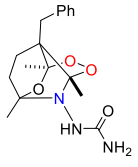
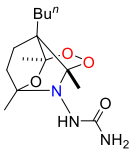
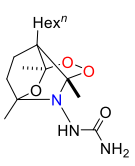
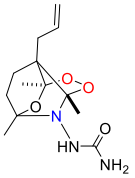
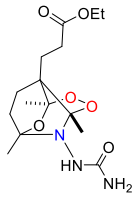
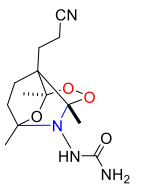
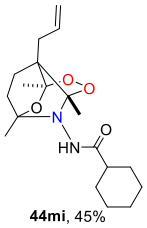
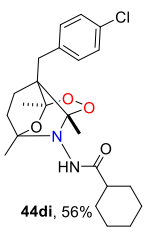
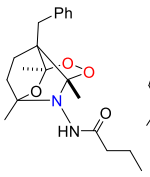
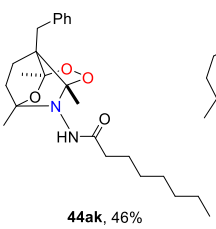
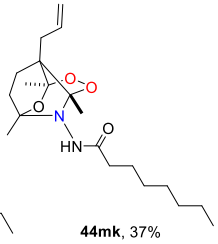
[a] 3-ацетил-3-бензил-2,6-гептандион (**20a**) (0.300 г, 1.15 ммоль), гидразид (**42a**) (1экв., 1.15 ммоль), MeOH (10.0 мл), 35% водн. H_2O_2; [b] гидразид (4**2a**) (2экв., 2.30 ммоль); [c] Выход на выделенный продукт; [d] Загрузка на 1.0 г **20a**.

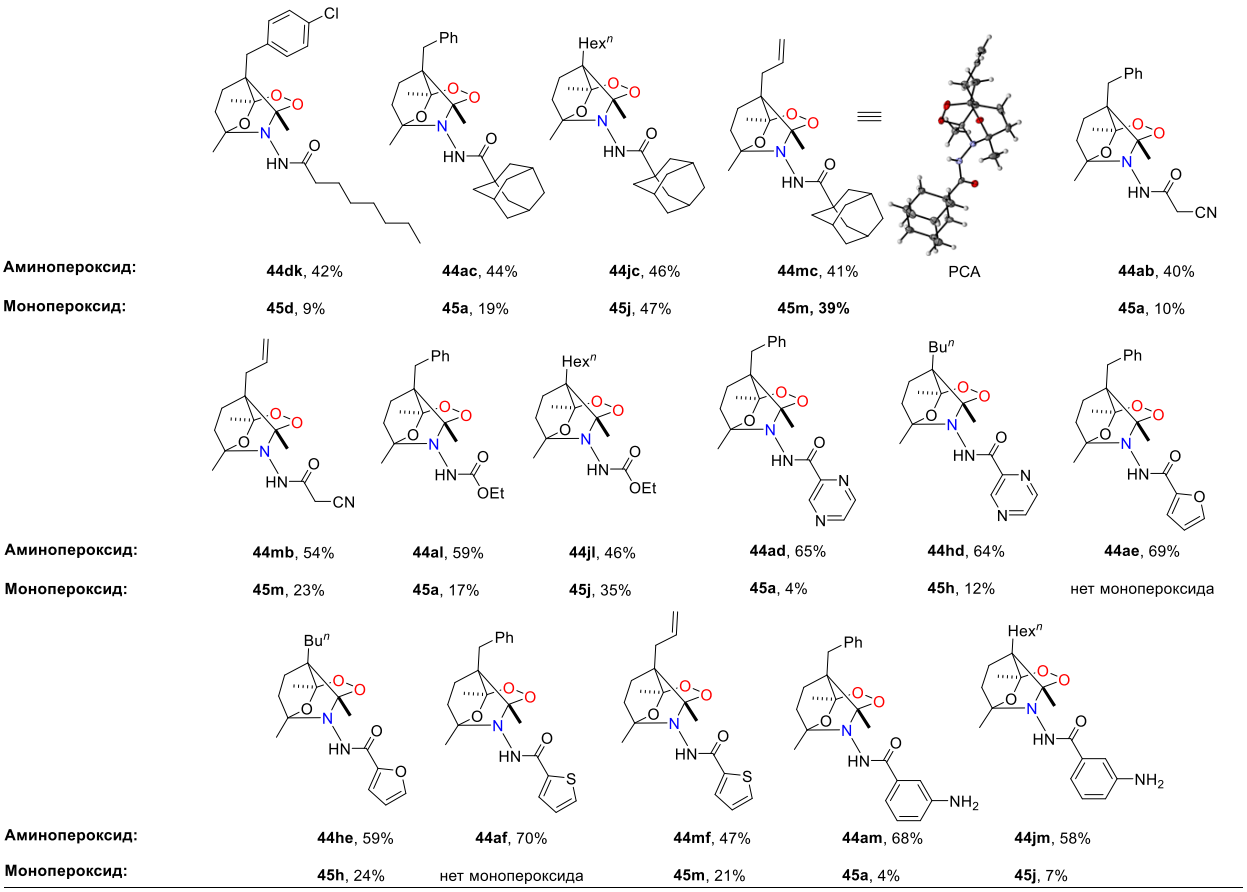
С целью оценки применимости метода с использоваинем найденных оптимальных условий (Опыт 9, Таблица 3.4) в трехкомпонентную конденсацию были введены различные трикетоны **20a**,**d**,**h**,**j**,**m-o**,**r**, H_2O_2 и гидразиды **42a-f**,**h-m** (Схема 3.20). Во всех случаях соответствующие *N*-замещенные аминопероксиды образовывались с хорошими выходами на выделенный продукт (до 71% для аминопероксида **44aa**). В спектре ^{1}H ЯМР характеристичными сигналами для аминопероксида **44aa** являются синглеты протонов при 1.39 м.д. (с, 3H, OOC(CH_3)O), 1.42 м.д. (с, 3H, OC(CH_3)N) и 1.54 м.д. (с, 3H, OOC(CH_3)N). В спектре ^{13}C ЯМР характеристичные сигналы атомов углерода при 85.3 м.д. (OCN), 99.9 м.д. (OCO) и 107.8 м.д. (OOCN). Строение аминопероксидов было однозначно доказано данными РСА на примере соединения **44mc**. В качестве побочных продуктов были выделены трициклические монопероксиды **45**, которые легко отделялись методом колоночной хроматографии на SiO_2.

Схема 3.20 Структуры и выходы *N*-замещенных трициклических аминопероксидов **44** и монопероксидов **45**.



20a,**d**,**h**,**j**,**m-o**,**r** + **42a-f**,**h-m** → **44** + **45**

						
Аминопероксид:	**44aa**, 71%, 70%[b]	**44ha**, 57%	**44ja**, 49%	**44ma**, 64%	**44na**, 24%	**44oa**, 63%
Монопероксид:	**45a**, 8%	**45h**, 16%	**45j**, 21%	**45m**, 14%	**45n**, 4%	нет монопероксида
						
Аминопероксид:	**44ra**, 30%	**44ah**, 68%[c]	**44hh**, 54%[c]	**44jh**, 50%[c]	**44mh**, 55%[c]	**44nh**, 43%[c]
Монопероксид:	**45r**, 26%	**45a**, 3%[d]	**45h**, 18%[d]	**45j**, 24%[d]	**45m**, 26%[d]	**45n**,37%[d]
						
Аминопероксид:	**44oh**, 40%[c]	**44mi**, 45%	**44di**, 56%	**44aj**, 5%	**44ak**, 46%	**44mk**, 37%
Монопероксид:	нет монопероксида	**45m**, 32%	**45d**, 17%	**4a**, 45%	**45a**, 7%	**45m**, 27%

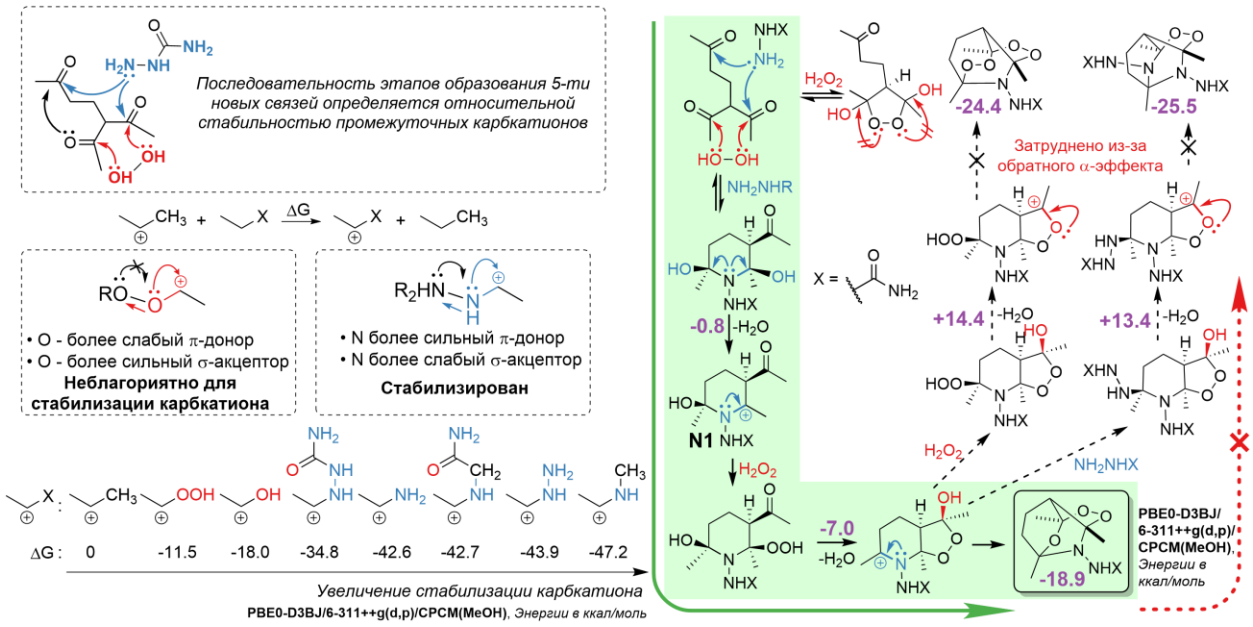


[a] 98% H_2SO_4 (2 экв.), гидразид **42** (1 экв.), 35 % водн. H_2O_2 (1.5 экв.) и β,δ'-трикетон **20** (0.300 г, 1.02 – 1.51 ммоль, 1 экв) в 10 мл MeOH перемешивали при 20 - 25°C в течение 5 ч. [b] Загрузка на 1.0 г β,δ'–трикетона **20**. [c] Гидрохлорид семикарбазида **42** (3 экв.), 35 % водн. H_2O_2 (1.5 экв). [d] Выход по ЯМР.

Интересной особенностью обнаруженной трехкомпонентной конденсации является то, что в молекулу пероксида **44** включаются три типа линкеров между карбонильными атомами углерода (O, O-O и *N*-компонент) вместо термодинамически более выгодных продуктов с повторяющимися линкерами (O-O, O-O, N-компонент или N-компонент, O-O, N-компонент) (Схема 3.21). Вероятно, это является следствием конкурирования двух α-эффектов, обеспечивающих стабилизацию карбениевых ионов, которые образуются в ходе реакции. Иерархия обратных α-эффектов приводит к селективному последовательному вхождению каждого из нуклеофилов в каскад превращений. Обратный α-эффект в гидразидах слабее, поэтому азотный мостик образуется первым, далее в процесс вовлекается H_2O_2 и образуется пероксидный мостик. Последующая внутримолекулярная нуклеофильная атака гидроксильной группы по азакарбениевому иону приводит к пероксиду **44**. Формирование дополнительного пероксидного или азотного мостика становится затруднительным, поскольку оно должно происходить через

образование дестабилизированного пероксикарбениевого иона. Таким образом, обратный α-эффект защищает OH-группу от нуклеофильного замещения.

Схема 3.21 Каскад сборки *N*-замещенных аминопероксидов **44**.

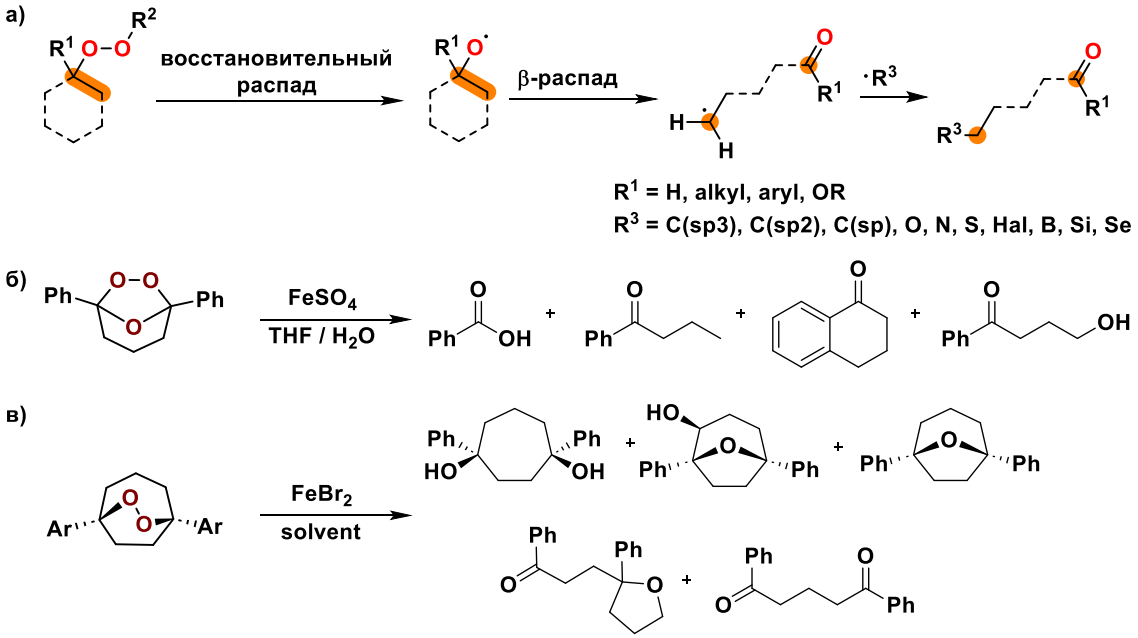


ГЛАВА 4. Поиск селективных превращений пероксидов под действием металлов переменной валентности

Способность пероксидов подвергаться гомолитическому распаду связи O-O под действием переходных металлов позволяет пероксидной группе действовать как «молекулярная отмычка» для селективного разрыва соседней связи C-C с образованием *C*-центрированных радикалов через реакцию β-распада [298] (схема 4.1а). Это уникальное свойство пероксидов открывает путь для элегантных подходов к получению лактонов [299, 300], ненасыщенных [301] и ω-функционализированных [302, 303] карбоновых кислот, ω-функционализированных сложных эфиров [298, 304], аминов [305]. Более того, взаимодействие C-центрированных радикалов с алкенами [306, 307], алкинами [308], SO_2 [309] или солями диазония [310] приводит к образованию функционализированных карбонильных соединений. Несмотря на эти впечатляющие достижения, трансформации пероксидов под действием переходных металлов часто приводит к образованию сложных смесей продуктов. Например, разложение мостиковых озонидов под действием $FeSO_4$ протекает с образованием четырёх продуктов [311] (схема 4.1б). Разложение мостикового

1,2-диоксана под действием $FeBr_2$ приводит к образованию смеси из пяти продуктов [312] (схема 4.1в). Основной проблемой превращений пероксидов под действием солей металлов является низкая селективность подобных реакций.

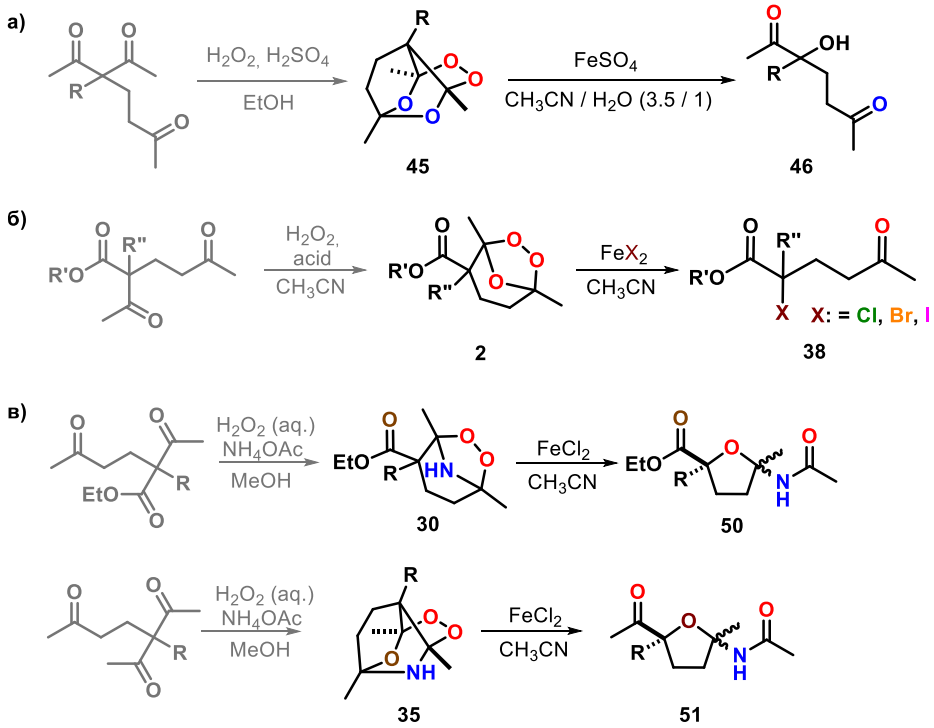
Схема 4.1 Потенциал и проблемы трансформации пероксидов под действием солей металлов переменной валентности.



В диссертационном исследовании обнаружено нетривиальное превращение трициклических монопероксидов **36** в α-гидрокси-δ-дикетоны **37** с высоким выходом под действием Fe^{2+}. Учитывая, что трициклические монопероксиды образуются из β,δ'-трикетонов, данный процесс можно рассматривать как окислительное деацилирование β-дикетонов, приводящее к образованию α-гидрокси-δ-дикетонов (Схема 3.23а). Установлено, что взаимодействие мостиковых озонидов **2** с $FeBr_2$, $FeCl_2$ и FeI_2 протекает через последовательные разрывы связей O-O, C-C и галогенирование с образованием α-галогензамещенных δ-кетоэфиров **38** (Схема 4.2б). Общая последовательность демонстрирует как временная установка пероксидной функциональной группы может быть использована для замены ацильной группы в части ацетоуксусного эфира на галоген. Открыты перегруппировки аминопероксидов, приводящие к образованию дифункционализированных тетрагидрофуранов (Схема 4.24в). Так, аминопероксиды **30** под действием $FeCl_2$ подвергаются перегруппировке в тетрагидрофураны **50**, которые содержат сложноэфирную и ацетамидную группы. Трициклические аминопероксиды **35** перегруппировываются в тетрагидрофураны **51**, содержащие ацетильную и ацетамидную

функциональные группы. Примечательно, что аминопероксиды, несмотря на то, что подвергаются множественным разрывам связей, сохраняют все атомы. Важно отметить, что это первые найденные и изученные трансформации пероксидов под действием Fe^{2+}, протекающие с сохранением брутто-формулы, т.е. атом-экономично.

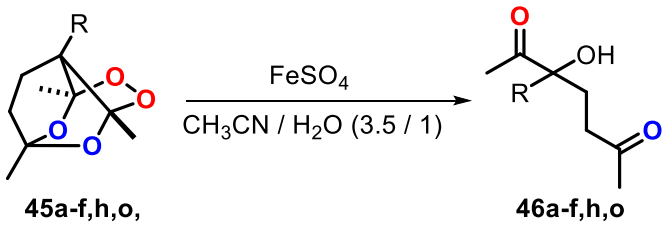
Схема 4.2 Открытые превращения пероксидов.



4.1 Трансформация трициклических монопероксидов под действием Fe(II)

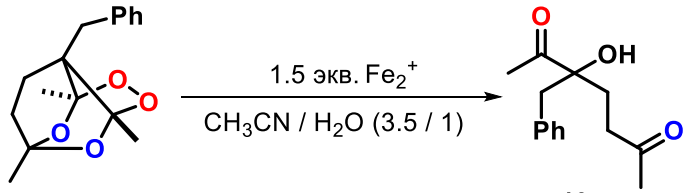
Обнаружено нетривиальное превращение трициклических монопероксидов **45** под действием Fe^{2+} в α-гидрокси-δ-дикетоны **46** с высокими выходами. Важно отметить, что трициклические монопероксиды могут быть легко получены пероксидированием β,δ'-трикетонов, которые являются продуктами реакции присоединения β-дикетонов к винилкетонам по Михаэлю. Это первый пример окислительного деацилирования β-дикетонов с образованием α-гидроксилированных кетонов. Найденное превращение открывает простой путь к получению гидроксидированных 1,5-дикетонов.

Схема 4.3 Трансформация трициклических монопероксидов **45**.



Трансформацию пероксидов **45** в дикетоны **46** проводили под действием таких солей как $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, $Fe(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$, $FeCl_2$, $Fe(acac)_2$, $FeBr_2$. В качестве растворителя использовали смесь ацетонитрил:вода = 3.1 : 1, в которой хорошо растворяются как монопероксид, так и соли железа. В качестве модельного пероксида для поиска оптимальных условий был выбран тирициклический монопероксид **45a**. Была проведена оценка влияния соли Fe^{2+} и времени реакции на выход 2-гидрокси-1,5-дикетона **46a** (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 Синтез 2-гидрокси-1,5-дикетона **46a** из монопероксида **45a**.[a]



45a **46a**

№	Соль металла	Время, ч	Выход **46a**, %
1	$FeSO_4 \cdot 7H_2O$	1	84
2[b]	$FeSO_4 \cdot 7H_2O$	1	92
3	$FeSO_4 \cdot 7H_2O$	3	85
4	$FeSO_4 \cdot 7H_2O$	24	85
5	$Fe(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	1	90
6	$FeCl_2$	1	88
7	$Fe(acac)_2$	36	55
8	$FeBr_2$	2	40

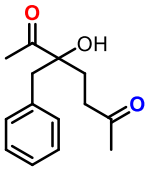
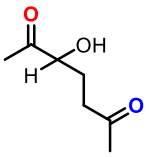
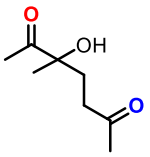
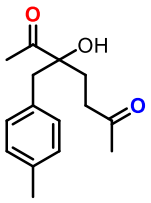
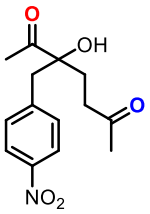
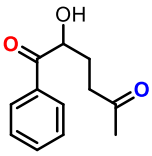
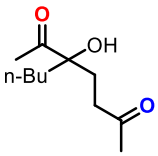
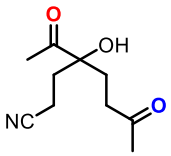
[a] Общие условия: Пероксид **45a** растворяли в CH_3CN (7мл) и полученный раствор добавляли при перемешивании к раствору $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, $Fe(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$, $FeCl_2$, $Fe(acac)_2$ или $FeBr_2$ (1.5 моль Fe^{2+}/1 моль **45a**) в воде (2мл)

[b] H_2SO_4 (0.2г, 2.0 ммоль) дополнительно добавляли к раствору $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ в воде.

Наилучшие результаты были получены в опытах 1-6 (Таблица 4.1) с использованием 1.5-кратного мольного избытка $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, $Fe(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ или $FeCl_2$. Дикетон **46a** был получен с наибольшим выходом в опыте 2 в присутствии H_2SO_4. Соли $Fe(acac)_2$ и $FeBr_2$ оказались менее эффективными в синтезе дикетона **46a** (опыты 7 и 8, соответственно). При использовании других солей металлов переменной валентности, таких как CuBr, $CuBr_2$, $CoBr_2$, $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ и $Mn(OAc)_2 \cdot 4H_2O$, которые часто используются в реакциях с пероксидами, образование целевого дикетона **46a** не наблюдалось. В условиях опыта 2 (Таблица 4.1) были получены гидроксидикетоны **46a-f,h,o** с выходами от 28% до 92% (Таблица 4.2). Наилучшие результаты были достигнуты для гидроксидикетонов **46a,d-f**,

содержащих объёмный заместитель в 3-ем положении между кетогруппами. Гидроксидикетон **46b**, не имеющий заместителя в α-положении, был получен с выходом 28%.

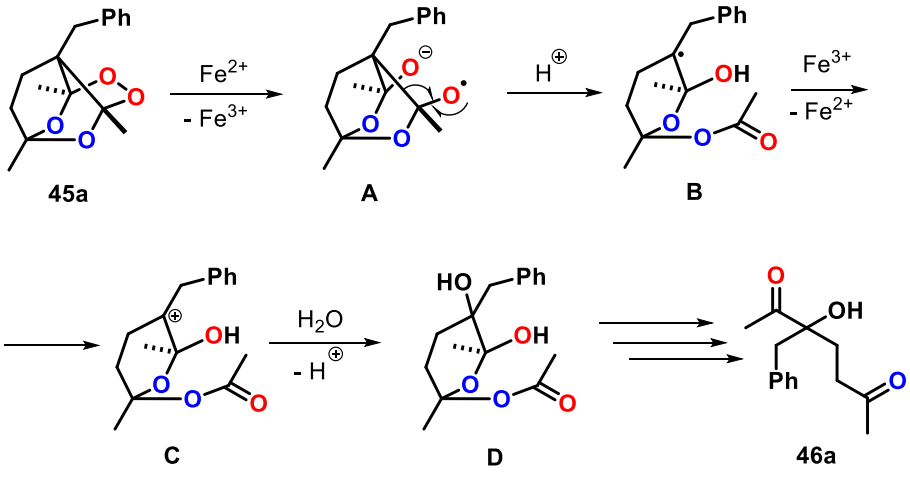
Таблица 4.2 Структуры и выходы гидроксидикетонов **46**.[a]

 **46a**, 92%	 **46b**, 28%	 **46c**, 63%	 **46d**, 83%
 **46e**, 75%	 **46f**, 83%	 **46h**, 84%	 **46o**, 58%

[a] Общие условия: Пероксид **45** (300.0 мг, 0.94-1.61 ммоль) растворяли в CH_3CN (7мл) и полученный раствор добавляли при перемешивании к раствору $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ (392-673 мг, 1.41-2.42 ммоль, 1.5 моль $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ /1 моль **45**) в воде (2мл), содержащей H_2SO_4 (0.2г, 2.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 ч.

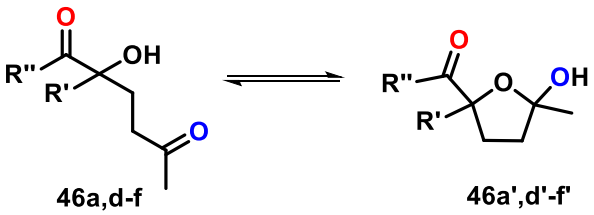
Вероятный маршрут образования гидроксидикетонов, например **46a**, включает окисление Fe^{2+} до Fe^{3+} пероксидом **45a** с образованием анион-радикала **A**, в результате β-распада перегруппировывается в стабилизированный третичный *C*-центрированный радикал **B**. Последний окисляется Fe^{3+} с образованием катиона **C**, который под действием воды превращается в промежуточное соединение **D**. Дальнейший гидролиз двух ацетальных фрагментов дает целевой гидроксидикетон **46a** (схема 4.4).

Схема 4.4 Предполагаемый маршрут образования 2-гидрокси-1,5-дикетонов **46** из трициклических монопероксидов **45**.



Структуры продуктов **46a,d-f** были установлены на основании данных ЯМР-спектроскопии на ядрах ^{1}H и ^{13}C. В спектрах ^{1}H ЯМР наблюдаются сигналы, характерные для открытой формы **46a,d-f** и циклической формы **46a',d'-f'** (Схема 4.5).

Схема 4.5 Равновесие между линейной формой **46a,d-f** и циклической формой **46a',d'-f'**.

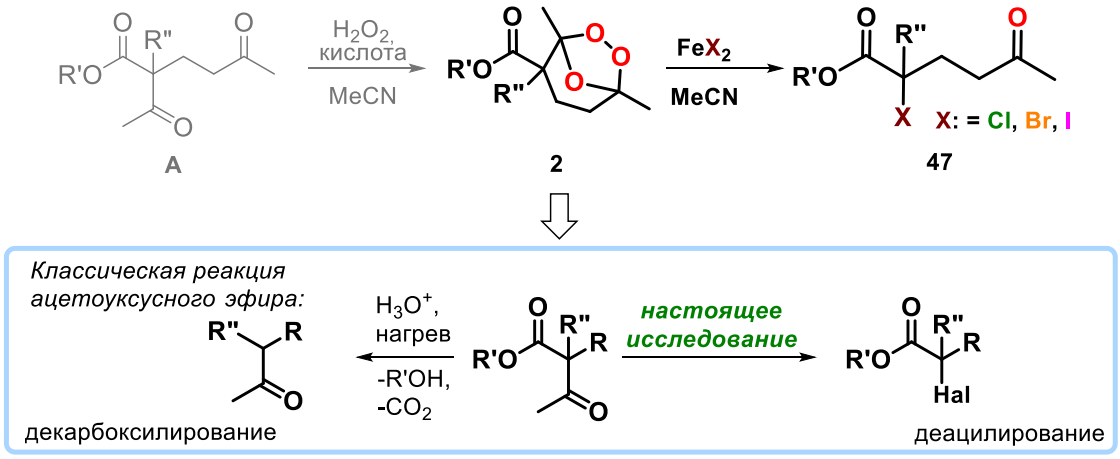


Содержание циклической формы варьируется от 3% в случае 2-гидрокси-1,5-дикетона **46b** до 30% в случае 2-гидрокси-1,5-дикетона **46e**. Предположительно, это связано с тем, что объемный заместитель благоприятствует циклизации. Принадлежность сигналов структурам, образующим равновесную смесь, была выполнена на основе результатов экспериментов 2D ЯМР (^{1}H,^{1}H-COSY, NOESY (EXSY) и ^{1}H,^{13}C-HSQC, HMBC). В спектрах ^{1}H ЯМР для открытой формы **46a,d-f** наблюдаются характерные сигналы протонов ацетильных групп в области 2.1-2.3 м.д. и специфическое расщепление сигналов протонов CH_2-CH_2 групп. В спектрах ^{13}C ЯМР присутствует сигнал атома углерода карбинольной группы COH в области δ 75.6-81.5 м.д. В ЯМР-спектрах циклической формы наблюдаются характерные сигналы метильных протонов в области 1.4-1.6 м.д. (^{1}H ЯМР), а также сигналы атомов углерода групп $CH_3C(O)\boldsymbol{C}O$ при 91.4-91.9 м.д. и сигналы атома углерода полукетальной группы при 106.6-106.9 м.д. (^{13}C ЯМР).

4.2. Трансформация мостиковых озонидов под действием Fe(II)

Установлено, что взаимодействие мостиковых озонидов **2** с $FeBr_2$, $FeCl_2$ и FeI_2 протекает через последовательные разрывы связей O-O, C-C и галогенирование с образованием α-галогензамещенных δ-кетоэфиров **38** (Схема 4.6). Неожиданно оказалось, что α-галогензамещенные δ-кетоэфиры и δ-дикетоны образуются селективно и с высокими выходами, несмотря на наличие нескольких потенциальных конкурирующих процессов.

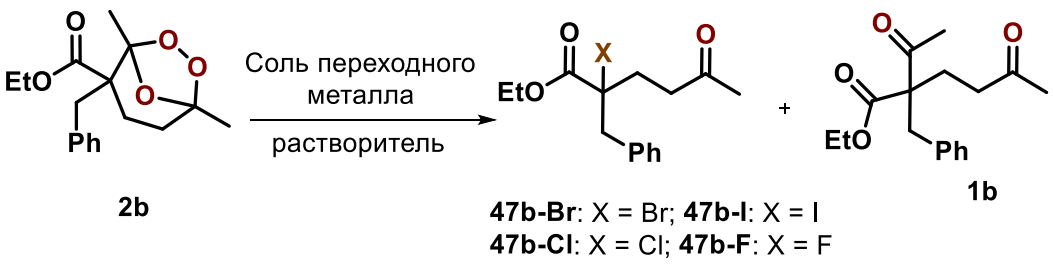
Схема 4.6 Превращение озонидов **2** в α-галогензамещенные δ-кетоэфиры и δ-дикетоны **47**.



α-Галогензамещенные δ-кетоэфиры и δ-дикетоны **47** являются привлекательными строительными блоками для синтеза гетероциклических соединений [313, 314]. Важно отметить, что исходные озониды **2** как было описано в Главе 1 могут быть легко синтезированы из H_2O_2 и δ-дикетонов и β,δ'-трикетонов, которые являются продуктами присоединения Михаэля β-кетоэфиров или β-дикетонов к метилвинилкетону. Последовательность дикетоэфир → озонид → кетоэфир протекает с формальной потерей ацетильной группы из фрагмента ROC(O)-C-C(O)Me. Такой каскад реакций представляет собой интересную альтернативу классическому синтезу ацетоуксусной кислоты, поскольку позволяет удалить ацетильную группу вместо сложноэфирной из β-кетоэфира после этапа функционализации.

Мостиковый озонид **2b** и $FeBr_2$ были выбраны в качестве модельных субстратов для исследования возможной селективной трансформации озонидов **2** под действием солей переходных металлов. Реакцию проводили в атмосфере аргона с контролем методом ТСХ. Влияние количества $FeBr_2$, растворителя, времени проведения реакции на выход α-бром-δ-кетоэфира **47b**-Br представлено в таблице 4.3.

Таблица 4.3 Поиск оптимальных условий для трансформации озонида **2b**.[a]



№	Соль переходного металла	Моль соли металла / 1 моль **2b**	Растворитель	Темп. ˚C	Время	Конв. **2b**, %	Выход **47** (%)	Выход **1b** (%)
1	$FeBr_2$	1	CH_3CN (10мл)	0 - 5	1.5 ч	80	**47b-Br**: 41	26
2	$FeBr_2$	1	CH_3CN (10мл)	комн	0.5 ч	100	**47b-Br**: 46	20
3	$FeBr_2$	1.5	CH_3CN (10мл)	комн	1 ч	100	**47b-Br**: 57	36
4	$FeBr_2$	1.5	CH_3CN(10мл)	комн	0.5 ч	100	**47b-Br**: 56	35
5	$FeBr_2$	1.5	CH_3CN (10мл)	комн	10 мин	100	**47b-Br**: 55	27
6	$FeBr_2$	1.5	CH_3CN (1мл)	комн	10 мин	100	**47b-Br**: 68	26
7	$FeBr_2$	0.5	CH_3CN (10мл)	комн	1.5 ч	87	**47b-Br**: 42	26
8	$FeBr_2$	0.1	CH_3CN (10мл)	комн	24 ч	30	-	10
9	$FeBr_2$	1.5	THF (10мл)	комн	1.5 ч	100	**47b-Br**: 51	7
10	$FeBr_2$	1.5	Толуол (10мл)	комн	1 ч	26	**47b-Br**: 18	2
11	$FeBr_2$	1.5	Ацетон (10мл)	комн	0.5 ч	100	**47b-Br**: 56	29
12	$FeBr_2$	1.5	CH_2Cl_2 (1мл)	комн	10 мин	100	**47b-Br**: 63	14
13[b]	$FeBr_2$ с $MgBr_2$	0.1 ($FeBr_2$) 1.4 ($MgBr_2$)	CH_3CN (1мл)	комн	10 мин	33	**47b-Br:** 10	-
14	$FeCl_2$	1.5	CH_3CN (1мл)	комн	10 мин	100	**47b-Cl**: 35	н.д..
15	$FeCl_3$	1.5	CH_3CN (1мл)	комн	10 мин	100	**47b-Cl:** следы	26[e]
16[c]	$FeCl_2$ с $FeCl_3$	0.1 ($FeCl_2$) 1.4 ($FeCl_3$)	CH_3CN (1мл)	комн	10 мин	100	**47b-Cl**: 10	48
17	FeI_2	1.5	CH_3CN (1мл)	комн	10 мин	100	**47b-I**: 66	26
18[d]	FeI_2	2.0	CH_3CN (1мл)	комн	20 мин	100	**47b-I**: 50	25
19	FeF_2	1.5	CH_3CN (1мл)	комн	10 мин	<5	**47b-F**: -	-
20	$CuBr_2$	1.5	CH_3CN (10мл)	комн	1 ч	100	**47b-Br**: 15	80
21	CuBr	1.5	CH_3CN (10мл)	комн	1 ч	57	**47b-Br:** traces	36
22	CuCl	1.5	CH_3CN (10мл)	комн	1 ч	77	**47b-Cl:** следы	53
23	CuI	1.5	CH_3CN (10мл)	комн	1 ч	82	**47b-I:** следы	53
24	$AlCl_3$	1.5	CH_3CN (1мл)	комн	10 мин	10	-	-
25	$SnCl_2$•1,4-диоксан	1.5	CH_3CN (1мл)	комн	10 мин	9	**47b-Cl:** следы	3

[a] Условия реакции: К раствору озонида **2b** (0,300 г, 0,98 ммоль) в растворителе (1–10 мл) в атмосфере аргона при температуре 20–25°C при перемешивании добавляли одной порцией безводную соль переходного металла (0,1–1,5 моль соли переходного металла / 1,0 моль **2b**).

[b] $FeBr_2$ (0,1 моль $FeBr_2$ / 1,0 моль 1h) добавляли одной порцией при перемешивании к смеси **2b** (0,300 г, 0,98 ммоль) и $MgBr_2$ (1,4 моль $MgBr_2$ / 1,0 моль **2b**) в CH_3CN (1 мл).

[c] Смесь $FeCl_2$ и $FeCl_3$ добавляли одной порцией при перемешивании к раствору **2b** в CH_3CN (1 мл).

[d] К раствору **2b** (0,300 г, 0,98 ммоль) в CH_3CN (1 мл) в атмосфере аргона при температуре 20–25 °C при перемешивании последовательно добавляли железный порошок (2,0 моль Fe^0 / 1,0 моль **2b**), I_2 (2,0 моль I_2 / 1,0 моль **2b**).

[e] Выход по данным ЯМР-спектроскопии

н.д. Невозможно выделить из сложной смеси побочных продуктов.

Наилучший результат был получен в условиях эксперимента 6 (Таблица 4.3), где α-бром-δ-кетоэфир **47b-Br** был получен с выходом 68% при проведении реакции в течение 10 мин. при комнатной температуре. Одновременно в качестве побочного продукта образовывался 1,5-дикетон **1b** с выходом 26%. Поскольку соли и растворители были тщательно высушены, маловероятно, что этот побочный продукт образовывался в результате гидролиза **2b**. Кроме того, образование изомерных продуктов **47b-Br** не наблюдалось. Оптимальное мольное соотношение $FeBr_2$: **2b** = 1,5 : 1,0. Уменьшение

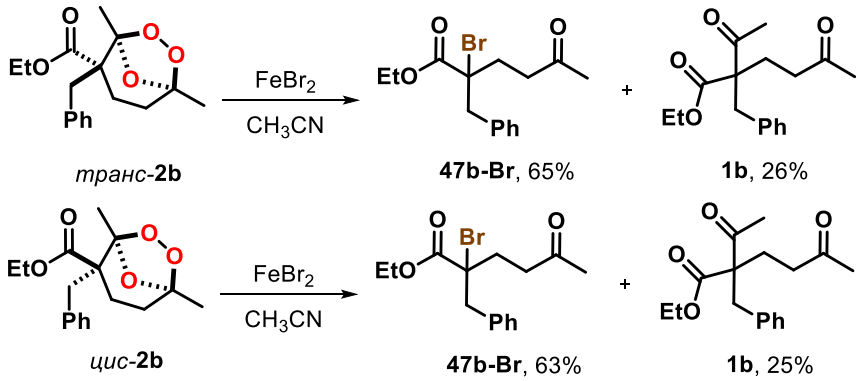
количества $FeBr_2$ приводит как к снижению выхода **47b-Br**, так и к снижению конверсии **2b** (Таблица 4.3, опыты 1, 2, 7 и 8). При увеличении количества растворителя (CH_3CN) полная конверсия озонида **2b** достигается за 10 мин., однако выход α-бром-δ-кетоэфира **47b-Br** снижается с 68% до 55% (Таблица 4.3, опыты 5-6). При использовании ТГФ, ацетона или дихлорметана в качестве растворителей выход α-бром-δ-кетоэфира **47b-Br** составляет 51%, 56% и 63% соответственно (Таблица 4.3, опыты 9, 11 и 12). При использовании каталитических количеств $FeBr_2$ с $MgBr_2$ в качестве источника «Br» конверсия **2b** достигла 33%, но выход **47b-Br** составил всего 10% (Таблица 4.3, опыт 13). В случае $FeCl_2$ соответствующий α-хлор-δ-кетоэфир **47b-Cl** был получен с выходом 35% (Таблица 4.3, опыт 14). При замене $FeCl_2$ на $FeCl_3$ выход целевого продукта **47b-Cl** снизился до следовых количеств. Это интересно, поскольку $FeCl_3$ часто является лучшим хлорирующим агентом, чем $FeCl_2$. Для увеличения выхода α-хлор-δ-кетоэфира **47b-Cl** пробовали применить смесь солей $FeCl_2$ и $FeCl_3$. Однако выход целевого продукта **47b-Cl** составил всего 10%, а нежелательный 1,5-дикетон **1b** образовывался в качестве основного продукта с выходом 48% (Таблица 4.3, опыт 16). Учитывая полученные результаты, можно предположить, что образование α-галоген-δ-кетоэфира **47b** является внутримолекулярным, а не межмолекулярным процессом.

Исследовали превращение озонида **2b** под действием FeI_2. В этом случае соответствующий α-иод-δ-кетоэфир **47b-I** был получен с выходом 66% (Таблица 4.3, опыт 17). Поскольку FeI_2 является коммерчески недешевым реагентом, мы проверили возможность осуществления такого превращения под действием FeI_2, полученного *in situ* из доступного порошка Fe^0 и I_2. Для это добавили порошок Fe^0 к раствору озонида **2b** в ацетонитриле, а затем добавили I_2. В результате был получен α-иод-δ-кетоэфир **47b-I** с выходом 50% (Таблица 4.3, опыт 18). В случае FeF_2 образования α-фтор-δ-кетоэфира **47b-F** не наблюдалось (Таблица 4.3, опыт 19). Кроме того, в случае других источников галогенов, таких как $CuBr_2$, CuBr, CuCl и CuI, наблюдались только следы α-галоген-δ-кетоэфира **47**, а дикетон **1b** образовывался в качестве основного продукта (Таблица 4.3, опыт 20-23). В случае $AlCl_3$ конверсия **2b** составила 10%, а образование α-хлор-δ-кетоэфира **47b-Cl** не наблюдалось (Таблица 4.3, опыт 24). В случае комплекса $SnCl_2$•1,4-

диоксан конверсия **2b** также была низкой – 9%, а α-хлор-δ-кетоэфир **47b-Cl** был обнаружен в следовых количествах (Таблица 4.3, опыт 25).

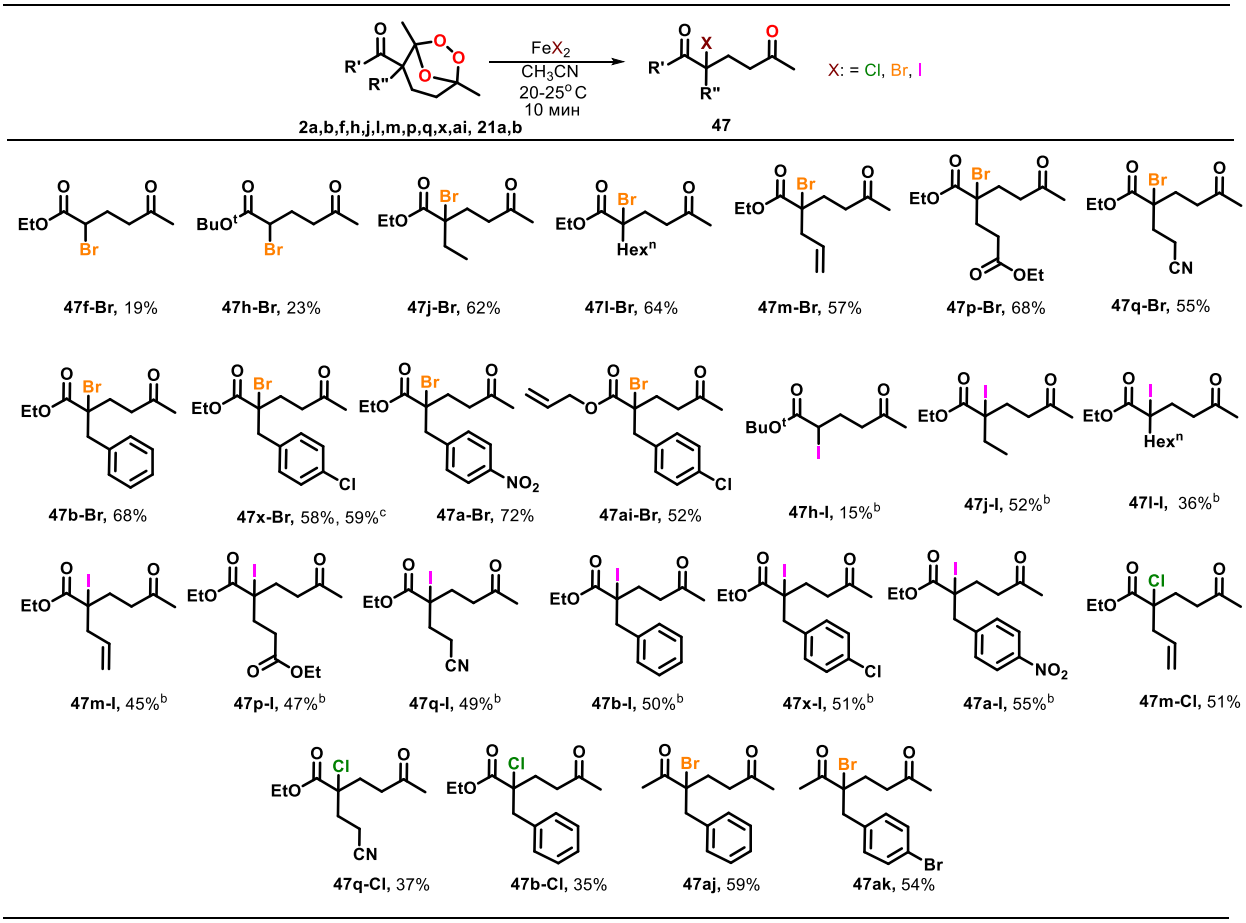
Поскольку первоначально в реакции использовалсь смесь диастереомеров **2b**, то проверили реакционную способность индивидуальных диастереомеров в реакции с $FeBr_2$ (схема 4.7). Выходы и соотношения продуктов, полученных из стереоизомеров *транс*-**2b** и *цис*-**2b**, были близки друг к другу и к выходу, полученному из смеси диастереомеров **2b** (Таблица 4.3, опыт 6).

Схема 4.7 Превращения озонидов *транс*-**2b** и *цис*-**2b**.



С использованием найденных оптимальных условий (Таблица 4.3, опыты 6, 14 и 18) исследовали возможности и ограничения синтеза α-галоген-δ-кетоэфиров путём введения озонидов **2** в реакцию с $FeBr_2$, $FeCl_2$ и генерируемым *in situ* FeI_2 (Схема 4.8). Во всех случаях α-галоген-δ-кетоэфиры образовывались с хорошими выходами (до 72% для α-бром-δ-кетоэфира **47a-Br**; до 55% для α-иод-δ-кетоэфира **47a-I**; до 51% для α-хлор-δ-кетоэфира **47m-Cl**). Трансформация озонида **2x** под действием $FeBr_2$ была проведена в масштабе 1,5 г. и привела к образованию α-бром-δ-кетоэфира **47x-Br** с выходом 59%. В случае озонидов **2f** и **2h** получалась сложная смесь продуктов. Выходы **47f-Br**, **47h-Br** и **47h-I** составили 19%, 23% и 15% соответственно. Низкий выход целевых продуктов можно объяснить тем, что их образование, вероятно, происходит через менее стабильный вторичный *C*-центрированный радикал, чем в случаях, когда образование продуктов происходит через третичный *C*-центрированный радикал. Кроме того, из озонидов **21a** и **21b**, полученных из трикетонов, также удалось получить α-бром-δ-дикетоны **47aj**, **47ak** с выходами 59% и 54% соответственно.

Схема 4.8. Структуры и выходы % полученных α-галогензамещенных δ-кетоэфиров и δ-дикетонов **47**.



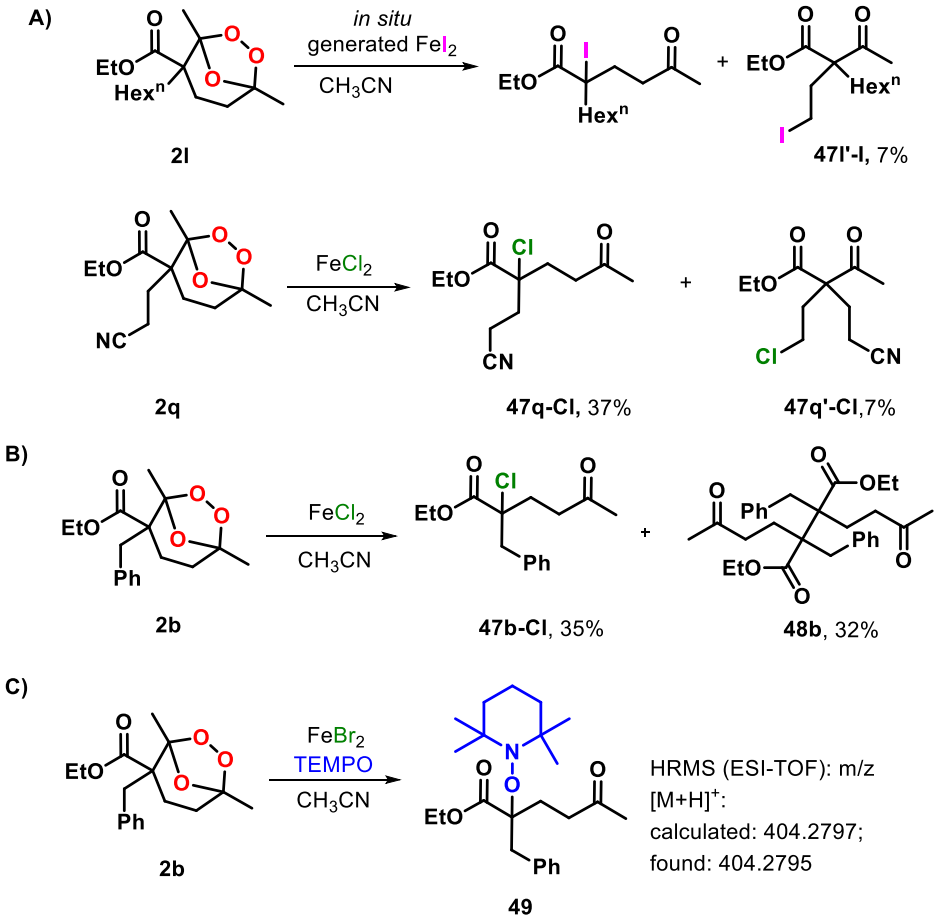
[a] Условия реакции: К раствору озонида **2**, **21** (0,300 г, 0,85–1,39 ммоль) в CH_3CN (1 мл) в атмосфере аргона при перемешивании при температуре 20–25 °C добавляли одной порцией $FeBr_2$ или $FeCl_2$ (1,5 моль соли переходного металла / 1,0 моль **2**, **21**).

[b] К раствору **2** (0,300 г, 0,854–1,23 ммоль) в CH_3CN (1 мл) в атмосфере аргона при температуре 20–25 °C при перемешивании последовательно добавляли железный порошок (2,0 моль Fe^0 / 1,0 моль **2**), I_2 (2,0 моль I_2 / 1,0 моль **2**). Время реакции 20 мин.

[c] Масштабирование на 1,5 г озонида **2x**, CH_3CN – 10 мл

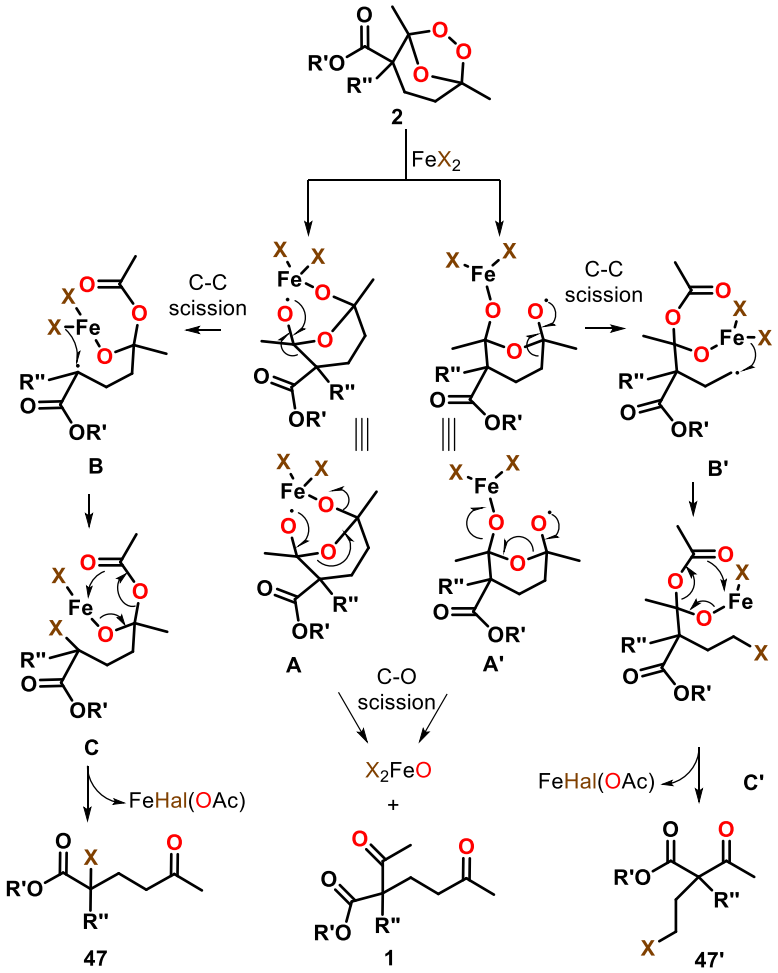
В результате превращения озонидов **2q** и **2l** под действием $FeCl_2$ и полученного *in situ* FeI_2 удалось выделить побочные продукты, а именно β-кетоэфиры **47q'-Cl** и **47l'-I** (схема 4.9A). В случае озонида **2b** (Таблица 4.3, опыт 14) в качестве побочного продукта с выходом 32% было выделено димерное соединение **48b**, которое является продуктом рекомбинации третичного *C*-центрированного радикала (схема 4.9B). Радикальный путь превращения озонида **2b**, промотируемого Fe(II), также подтверждается образованием кетоэфира **49**, который является продуктом перехвата *C*-центрированного радикала ТЕМРО (схема 4.9C).

Схема 4.9. Превращения озонидов **2l**, **2q** и **2b**.



На основании экспериментальных наблюдений и литературных данных [315, 316] предложен следующий возможный путь превращения озонидов **2** в α-галогензамещенные δ-кетоэфиры **47** (Схема 4.10). Одноэлектронное восстановление пероксида Fe(II) приводит к гомолитическому разрыву связи O–O в озониде **2** с образованием связи Fe–O и *O*-центрированных радикалов A и A'. Эти радикалы перегруппировываются в *C*-центрированные третичные **B** или первичные **B'** радикалы, соответственно. Далее перенос атома галогена и элиминирование FeHal(OAc) приводят к образованию изомерных продуктов **47** и **47'**. Альтернативно, каждый из радикалов **A** и **A'** может претерпевать разрыв связи C-O в цикле, что приводит к образованию дикетона **1**. В последнем процессе Fe(II) действует как формальный «отрывающий кислород» реагент, восстанавливая озонид в исходный дикетон.

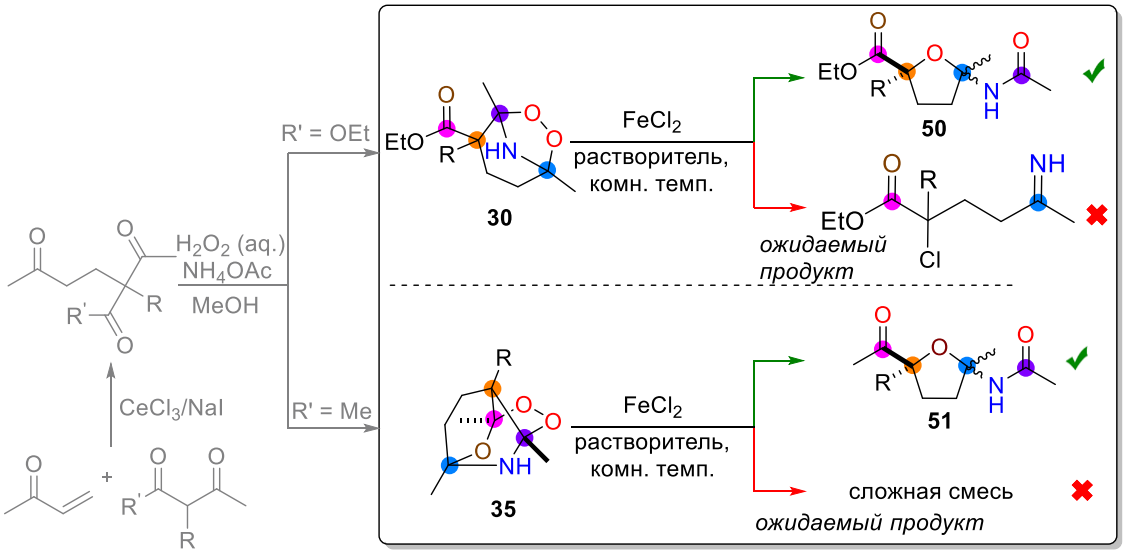
Схема 4.10 Предполагаемый путь превращения озонидов **2**.



4.3 Перегруппировки аминопероксидов с образованием замещенных тетрагидрофуранов

Открыта перегруппировка каркасных аминопероксидов **30** и **35**, полученных из δ-дикетонов и β,δ′-трикетонов в дифункциональные тетрагидрофураны **50**, **51** под действием $FeCl_2$ (схема 4.11). Это первый пример перегруппировки пероксидов под действием Fe^{2+} с сохранением брутто-формулы. Открытая перегруппировка представляет собой первый пример построения тетрагидрофуранового цикла из 1,5-дикетона и открывает новый путь синтеза дифункционализированных тетрагидрофуранов.

Схема 4.11. Перегруппировки аминопероксидов **30** и **35** в замещенные тетрагидрофураны **50** и **51**.

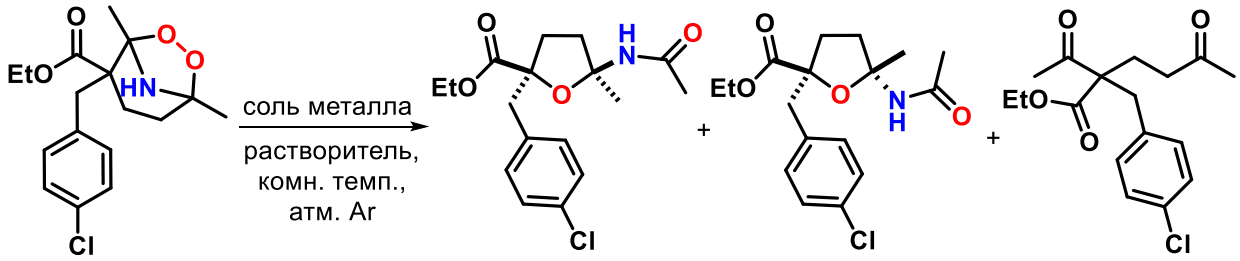


В литературе известно множество различных стратегий синтеза замещенных тетрагидрофуранов [317-324]. Однако разработка инновационных подходов, позволяющих эффективно преобразовывать легкодоступные исходные субстраты в функционализированные тетрагидрофураны, остается актуальной задачей. В данной работе предложен и разработан алгоритм синтеза производных тетрагидрофурана, включающий последовательность превращений: дикетон (трикетон) → аминопероксид → дифункционализированный тетрагидрофуран. В зависимости от строения исходного аминопероксида можно получать тетрагидрофураны, которые одновременно содержат сложноэфирную и ацетамидную группы или ацетильную и ацетамидную группы.

На первом этапе исследования превращений аминопероксидов под действием солей металлов переходной валентности в качестве модельных реагентов для исследования был выбран мостиковый аминопероксид **30x** и $FeBr_2$. Реакцию проводили в атмосфере аргона и контролировали методом ТСХ. Влияние количества $FeBr_2$, растворителя, времени реакции на выходы тетрагидрофурана **50x** показано в Таблице 4.4 (опыты 1–6). В случае $FeBr_2$ оптимальными условиями являются условия опыта 2 (Таблица 4.4). В этих условиях тетрагидрофуран **50x**, содержащий амидную и сложноэфирную функциональные группы, был получен с выходом 41% при проведении реакции в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Соотношение *цис*-**50x** : *транс*-**50x** составило 50 : 50 (соотношение *цис* :

транс изомеров определяли по данным ЯМР-спектроскопии). Хотя выход тетрагидрофурана **50x** немного ниже, чем в опыте 1 (Таблица 4.4) (41% против 43%), количество использованного $FeBr_2$ было значительно меньше (1,1 против 1,5 моль $FeBr_2$ на 1 моль **30x**). Близкий выход **50x** в 42% наблюдался при использовании 2-Me-THF вместо CH_3CN (Опыт 4, Таблица 4.4). Соотношение *цис*-**50x** : *транс*-**50x** составило 80 : 20. Однако время реакции увеличилось с 0,5 ч до 2 ч. В обоих случаях в качестве побочного продукта образовался 1,5-дикетон **1x** с выходом 15-16%. При замене $FeBr_2$ на $FeCl_2$ выход тетрагидрофурана **50x** увеличился с 41% до 67% (Опыт 8, Таблица 4.3). При увеличении времени реакции выход целевого продукта снизился до 59%, но соотношение *цис*:*транс* изомеров изменилось до 78:22 (Опыт 7, Таблица 4.4). Сравнимые с опытом 8 (Таблица 4.4) результаты были получены при проведении реакции в течение 10 мин (Опыт 9, Таблица 4.4). Тетрагидрофуран **50x** был получен с выходом 65% при соотношении *цис*-**50x**:*транс*-**50x** 65:35. При проведении реакции на воздухе выход тетрагидрофурана **50x** немного снизился до 62% (Опыт 10, Таблица 4.3). Уменьшение количества $FeCl_2$ привело к снижению выхода и увеличению времени реакции (Опыт 11, Таблица 4.4). Во всех случаях ожидаемые галогенированные иминоэфиры не были обнаружены (Схема 4.6). В случае других солей, таких как FeI_2, $Fe(SO_3CF_3)_2$, $Fe(acac)_2$, $CoCl_2$ и CuCl, целевой тетрагидрофуран **50x** не был обнаружен. Учитывая несовершенство материального баланса, мы предприняли несколько попыток идентифицировать побочные продукты. Помимо исходного 1,5-дикетона **1x**, были обнаружены лишь небольшие количества неидентифицированных побочных продуктов. Кроме того, возможно, что водорастворимые побочные продукты были потеряны в процессе экстракции **50x**. На основании полученных результатов условия опыт 9 (Таблица 4.4) были выбраны в качестве оптимальных.

Таблица 4.4. Оптимизация перегруппировки аминопероксида **30x**. [a]



30x *цис*-**50x** *транс*-**50x** **1x**

опыт	соль металла	моль соли металла / моль **30x**	р-ль	время	выход **50x** (%)	dr *цис/транс*	выход **1x** (%)
1	$FeBr_2$	1.5	CH_3CN	1 ч	43	58/42	17
2	$FeBr_2$	1.1	CH_3CN	0.5 ч	41	50/50	16
3	$FeBr_2$	0.5	CH_3CN	0.5 ч	26	58/42	22
4	$FeBr_2$	1.1	2-Me-THF	2 ч	42	80/20	15
5	$FeBr_2$	1.1	2-Me-THF	1 ч	27	80/20	12
6	$FeBr_2$	1.1	MeOH	0.5 ч	33	56/44	20
7	$FeCl_2$	1.1	CH_3CN	2 ч	59	78/22	6
8	$FeCl_2$	1.1	CH_3CN	0.5 ч	67	62/38	4
9	$FeCl_2$	1.1	CH_3CN	10 мин	65	65/35	4
10[b]	$FeCl_2$	1.1	CH_3CN	10 мин	62	54/46	6
11	$FeCl_2$	0.5	CH_3CN	1 ч	60	70/30	6
12[c]	FeI_2	2.0	CH_3CN	0.5 ч	-	-	14
13	$Fe(SO_3CF_3)_2$	1.1	CH_3CN	0.5 ч	-	-	2
14	$Fe(acac)_2$	1.1	CH_3CN	7.5 ч	-	-	следы
15	$CoCl_2$	1.1	CH_3CN	10 мин	-	-	27
16	CuCl	1.1	CH_3CN	36 ч	-	-	13

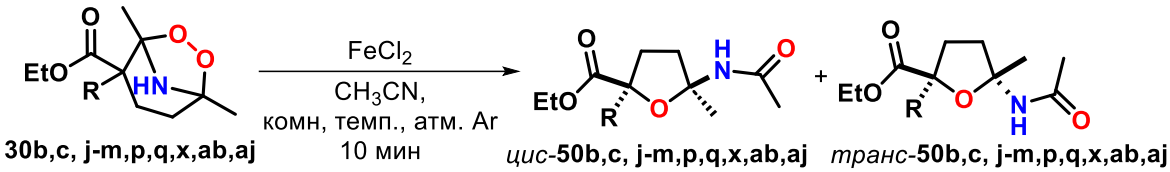
[a] К раствору **30x** (0,300 г, 0,98 ммоль) в растворителе (1 мл) в атмосфере аргона при 20–25°C при перемешивании добавляли одной порцией соль металла (0,5–1,5 моль соли металла / 1,0 моль **30x**).

[b] В атмосфере воздуха при температуре 20–25°C.

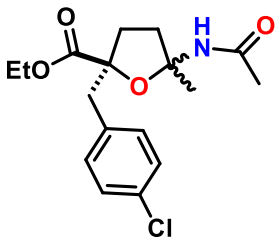
[c] К раствору **30x** (0,300 г, 0,88 ммоль) в CH_3CN (1 мл) в атмосфере аргона при 20 - 25 °C добавляли последовательно при перемешивании железный порошок (2,0 моль Fe^0 / 1,0 моль **30x**) и I_2 (2,0 моль I_2 / 1,0 моль **30x**).

С использованием оптимальных условий (Опыт 9, Таблица 4.4), были исследованы возможности и ограничения открытого нами подхода к синтезу замещенных тетрагидрофуранов с использованием серии аминопероксидов **30b,c,j-m,p,q,ab,aj** (Таблица 4.5). Во всех случаях тетрагидрофураны образуются с хорошими выходами (до 79% для тетрагидрофурана **50c**). Кроме того, проведено превращение аминопероксида **30x** в присутствии $FeCl_2$ в количестве 0,5 г **30x** и был выделен тетрагидрофуран **50x** с выходом 65%.

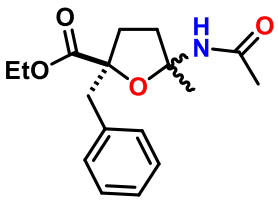
Таблица 4.5 Синтезированные тетрагидрофураны **50** из аминопероксидов **30**.[a]



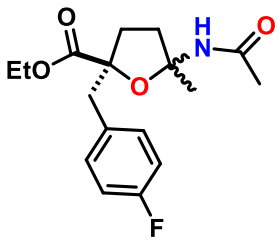
30b,c, j-m,p,q,x,ab,aj → *цис*-**50b,c, j-m,p,q,x,ab,aj** + *транс*-**50b,c, j-m,p,q,x,ab,aj**



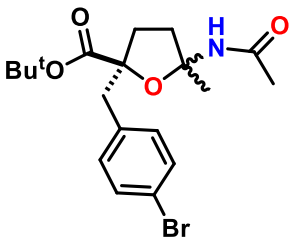
50x, 65%, 65%[b]
цис/*транс* = 63/37



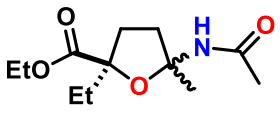
50b, 59%
цис/*транс* = 57/43



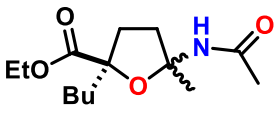
50ai, 62%
цис/*транс* = 60/40



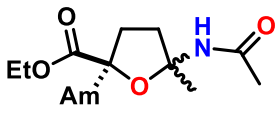
50c, 79%
цис/*транс* = 73/27



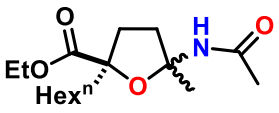
50j, 53%
цис/*транс* = 80/20



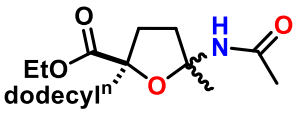
50k, 55%
цис/*транс* = 62/38



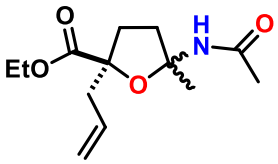
50ab, 66%
цис/*транс* = 60/40



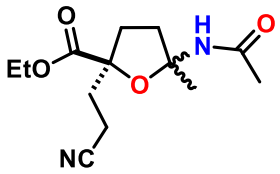
50l, 69%
цис/*транс* = 60/40



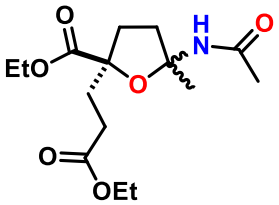
50aj, 65%
цис/*транс* = 71/29



50m, 60%
цис/*транс* = 60/40



50q, 71%
цис/*транс* = 56/44

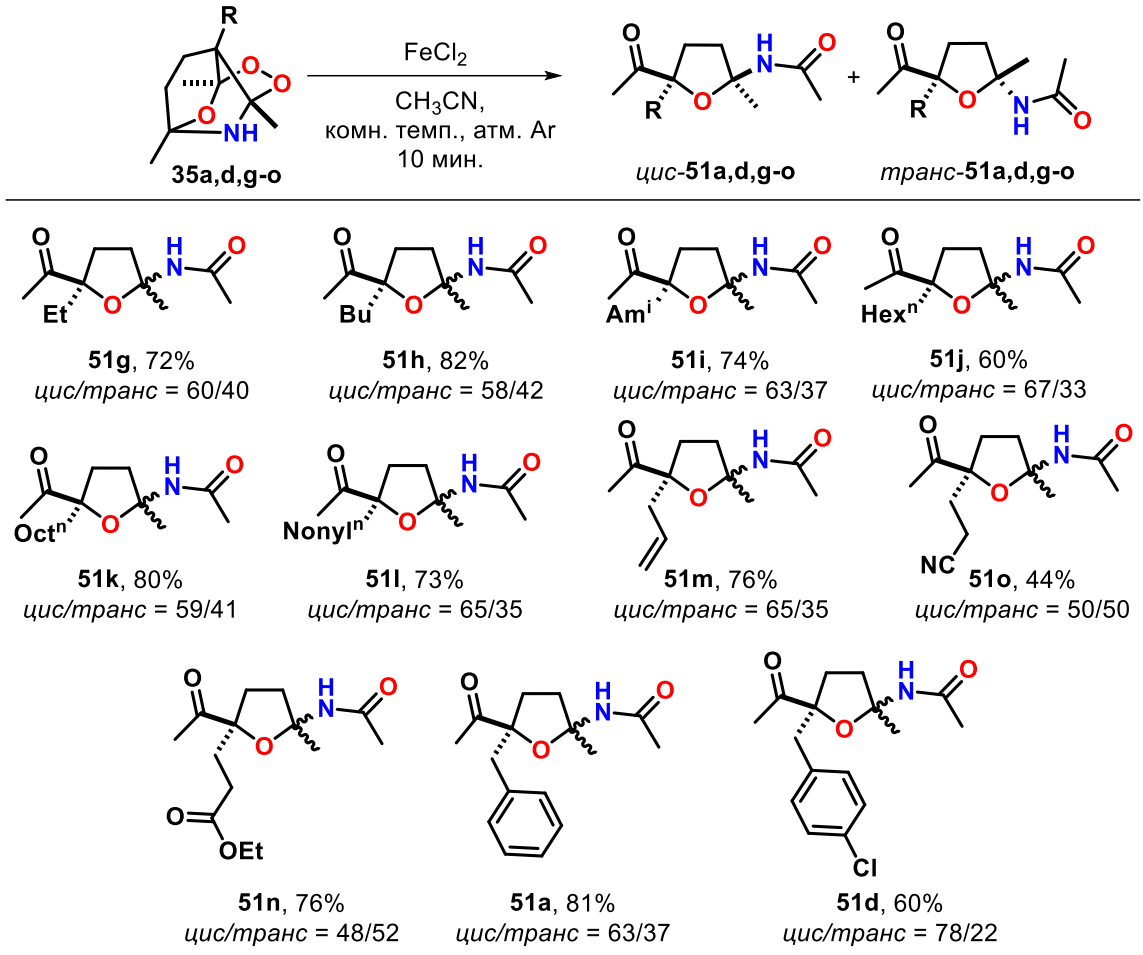


50p, 65%
цис/*транс* = 70/30

[a] К раствору аминопероксида **30** (0.300 г, 0.78 – 1.23 ммоль) в CH_3CN (1 мл) в атм. Ar при 20 – 25°C при перемешивании одной порцией добавляли $FeCl_2$ (1.1 моль $FeCl_2$ / 1.0 моль **30i**).
[b] Загрузка 0.5 г аминопероксида **30x**

Полученные результаты послужили импульсом для развития нашего исследования с использованием более сложных трициклических аминопероксидов **35**, полученных из трикетонов. К большому удивлению, в условиях опыта 9 (Таблица 4.4) вместо ожидаемой сложной смеси продуктов образовывались тетрагидрофураны **51**, содержащие одновременно амидную и ацетильную функциональные группы (Таблица 4.6). Выходы тетрагидрофуранов **51a,d,g-o** на выделеный продукт находились в диапазоне 44–82%. Соотношение *цис*-**51** : *транс*-**51** определяли по данным ЯМР-спектроскопии.

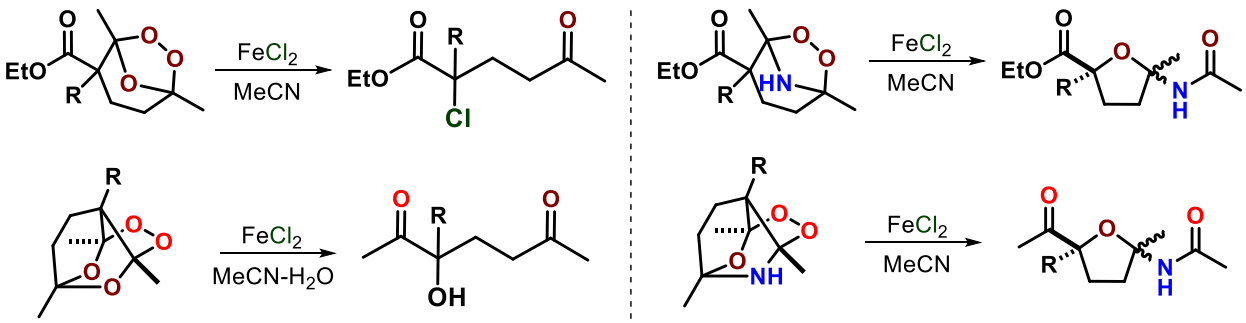
Таблица 4.6 Синтезированные тетрагидрофураны **51** из аминопероксидов **35**.[a]



[a] К раствору аминопероксида **35** (0.300 г, 0.78 – 1.23 ммоль) в CH_3CN (1 мл) в атмосфере аргона при 20 – 25°C при перемешивании одной порцией добавляли $FeCl_2$ (1.1 моль $FeCl_2$ / 1.0 моль **35**).

Примечательно, что замена атома кислорода на аминогруппу в структуре мостикового пероксида кардинально влияет на его превращения под действием Fe^{2+} (схема 4.12). При наличии атома азота в структуре пероксида наблюдается более глубокая перестройка скелета.

Схема 4.12 Сравнение аминопероксидов с пероксидами в реакции с $FeCl_2$.



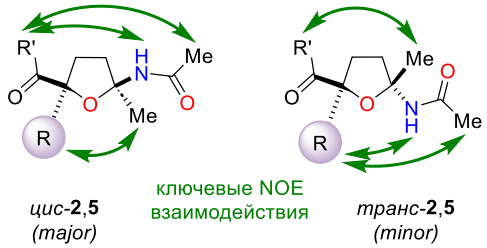
Рутинный анализ ЯМР (NOESY и отнесение сигналов с помощью HSQC/HMBC) не позволил получить достаточно надежных стереохимических данных из-за значительного

перекрывания сигналов в алифатической области протонного спектра, особенно учитывая наличие смеси двух диастереомеров, даже несмотря на кажущуюся простоту структур тетрагидрофуранов. Стереоцентры и заместители, необходимые для анализа, далеки друг от друга, что приводит к слабому проявлению целевых кросс-пиков NOE, интенсивность которых обратно пропорциональна расстоянию в шестой степени. Для решения этой проблемы были использованы более сложные алгоритмы и методы ЯМР-анализа, позволяющие улучшить ситуацию с перекрытием сигналов в спектрах, а также надежно идентифицировать необходимые слабые кросс-пики NOE среди большого числа гораздо более интенсивных других нехарактеристичных сигналов.

Для полного отнесения сигналов в смеси обоих диастереомеров тетрагидрофурана были использованы эксперименты ЯМР ^{1}H-^{13}C HSQC-TOCSY [325], а для стереохимического анализа использовались спектры NOESY высокого разрешения с не менее чем >400 точками данных в непрямом измерении с использованием ЯМР-спектрометра с рабочей частотой 600 МГц и вязкого растворителя ДМСО-d_6 для предотвращения чрезмерной диффузии. В особо сложных случаях для нескольких структур и для наиболее надёжного подтверждения правильности сделанного стереохимического отнесения были проведены двумерные эксперименты ^{1}H-^{13}C HSQC-NOESY и трёхмерные эксперименты ^{1}H-^{1}H-^{13}C NOESY—HSQC [325-329]. Это позволяет идентифицировать необходимые слабые кросс-пики NOE, несущие информацию о структуре, из любой чрезвычайно сложной перекрывающейся смеси кросс-пиков алифатических протонов. Эти эксперименты довольно сложны и требуют много времени для постановки (не менее 1-1,5 суток накопления для получения достаточного разрешения и интенсивности сигнала), но в данном случае они оказались весьма полезны. Это очень редкий случай практического использования методологии 3D ЯМР в синтетической органической химии для анализа малых молекул [327-329].

Таким образом были проанализированы 7 различных структур **50b**, **50j**, **50l**, **50q**, **50p**, **51h** и **51o** с различными заместителями. Остальные полученные структуры близки к этим 7 типам и могут быть надежно идентифицированы по аналогии на основе ключевых сигналов, включая стереохимию (Рисунок 4.1).

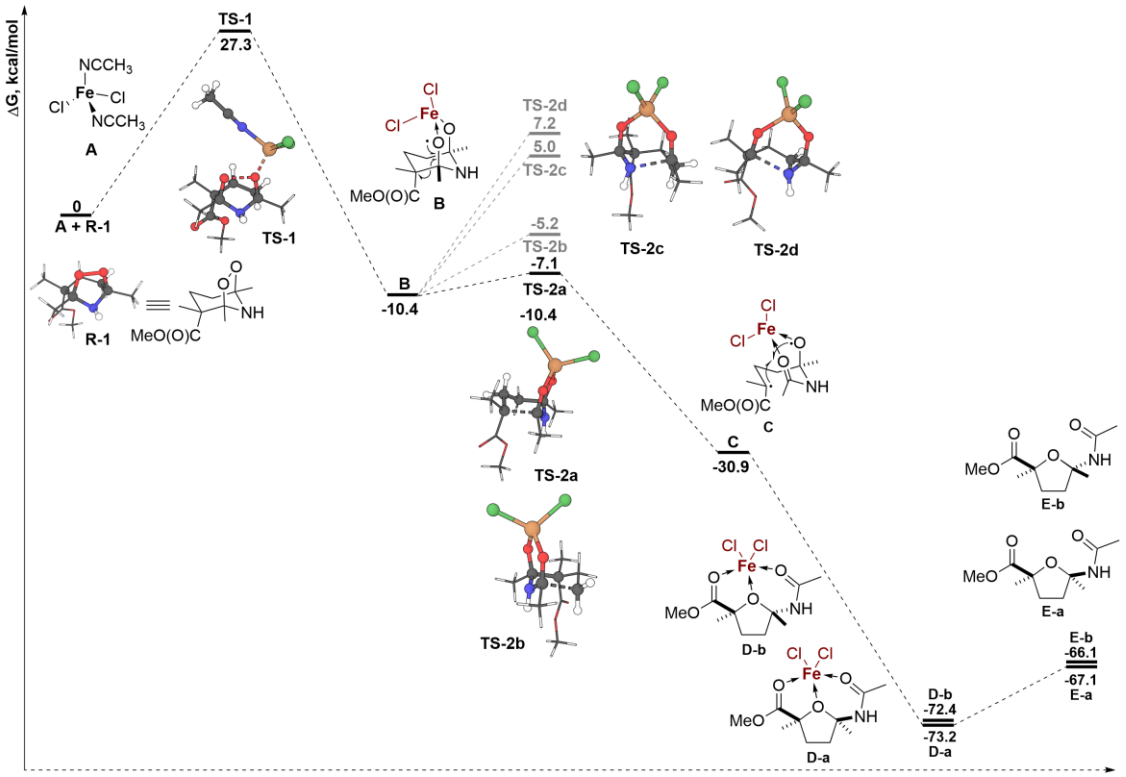
Рисунок 4.1 Ключевые NOE взаимодействия для стереохимического анализа основных типов синтезированных тетрагидрофуранов **50** и **41**.



Преполагаемый маршрут перегруппировки аминопероксидов 1

Для понимания маршрута протекания обнаруженной перегруппировки аминопероксидов **30** под действием $FeCl_2$ были применены квантово-химические расчеты. В качестве модельного субстрата использовали соединение **R-1**, представляющее собой упрощенный аналог **30a**, где R=Me, CO_2Et-группа заменена на CO_2Me. Такие упрощения снижают конформационную подвижность системы, не оказывая влияния на реакционную способность. В качестве модельной соли был выбран $FeCl_2$, который, как предполагается, существует в растворе в виде тетраэдрического комплекса **A** с двумя молекулами растворителя. Как было показано Хуангом (Huang) и соавторами [330], это координационное число наиболее благоприятно для $FeCl_2$ в растворе ацетонитрила (Рисунок 4.2).

Рисунок 4.2 Энергетический профиль перегруппировки аминопероксида **30**.



Последовательность реакций инициируется окислительным присоединением $FeCl_2$ к аминопероксиду **R-1** по связи O-O через промежуточное состояние **TS-1** и приводит к образованию промежуточного соединения **B**, в котором оба атома кислорода пероксида связаны с железом. Эта формальная вставка железа по связи O-O является экзергонической ~ на 10 ккал/моль. Далее интермедиат **B** может участвовать в четырёх различных реакциях β-распада. Предпочтительным направлением являются разрывы связяй C-C: **TS-2a** ($\Delta G^{\neq}$ = 3,3) и **TS-2b** ($\Delta G^{\neq}$ = 5,1). Образование **TS-2a** является наиболее благоприятным благодаря образованию третичного радикала, дополнительно стабилизированного конъюгацией со сложноэфирной группой. Разрывы связей C-N менее выгодны, поскольку они протекают через переходные состояния с более высокой энергией **TS-2c** и **TS-2d** (15,4 и 17,6 ккал/моль соответственно). Далее *C*-центрированный радикал в интермедиате **C** атакует кислород, который координирован с железом в качестве X-лиганда. Интересно, что этот процесс является безбарьерным и высокоэкзергоничным для обоих возможных диастереомерных продуктов (**D-a** и **D-b**). При высвобождении $FeCl_2$ из **D-a** и **D-b** конечный продукт образуется в виде одного из двух диастереомеров (**E-a** и **E-b**). Изменение свободной энергии на стадии распада комплекса составляет ~6 ккал/моль как для **E-a**, так и для **E-b**.

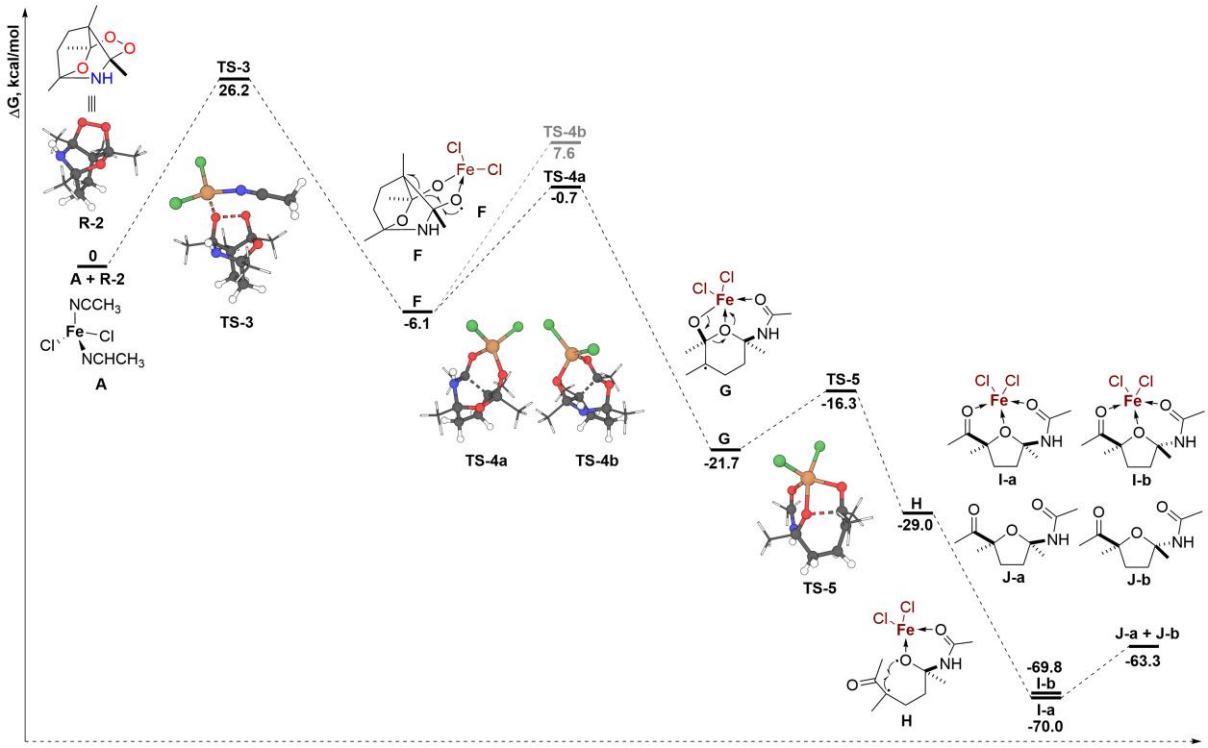
Данный раздел диссертационного исследования был выполнен при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2024-531)

Преполагаемый маршрут перегруппировки аминопероксидов 35

В случае трициклического аминопероксида **35** перегруппировка моделировалась с использованием субстрата **R-2**, упрощенной версии аминопероксидов **35** с R=Me (Рисунок 4.3). Здесь реакция также инициируется окислительным присоединением $FeCl_2$ к трициклическому аминопероксиду **R-2** по связи O-O через промежуточное состояние **TS-3** и приводит к образованию промежуточного соединения **F**, в котором оба атома кислорода пероксида связаны с железом. Относительно высокая энергия переходного состояния **TS-3** (26,2 ккал/моль) делает внедрение железа по O-O лимитирующей стадией. Образующийся интермедиат **F** может участвовать в четырёх различных реакциях β-распада. Интермедиат **F** через наиболее выгодное переходное состояние **TS-4a** образует третичный радикал **G**, который претерпевает перегруппировку по пути раскрытия пиранового цикла **TS-5** ($\Delta G\neq$

= 5,5). Образующийся интермедиат **H** претерпевает безбарьерную циклизацию, аналогичную механизму для аминопероксида **R-1**. Вероятно, высокая селективность этих превращений обусловлена хелатированием железа тремя атомами кислорода продукта. В конечном итоге возможно образование двух изомерных хелатных комплексов железа в конфигурациях *цис*-**I-a** и *транс*-**I-b**. При высвобождении $FeCl_2$ из **I-a** и **I-b** конечный продукт образуется в виде одного из двух диастереомеров (**J-a** и **J-b**). Изменение свободной энергии на стадии распада комплекса составляет ~6.7 и 6.5 ккал/моль для **J-a** и для **J-b**, соответсвенно. Отличительной особенностью перегруппировки трициклического монопероксида **35**, в отличие от перегруппировки мостикового аминопероксида **30**, является включение дополнительной стадии с участием промежуточного пиранового производного (**G** в **H**).

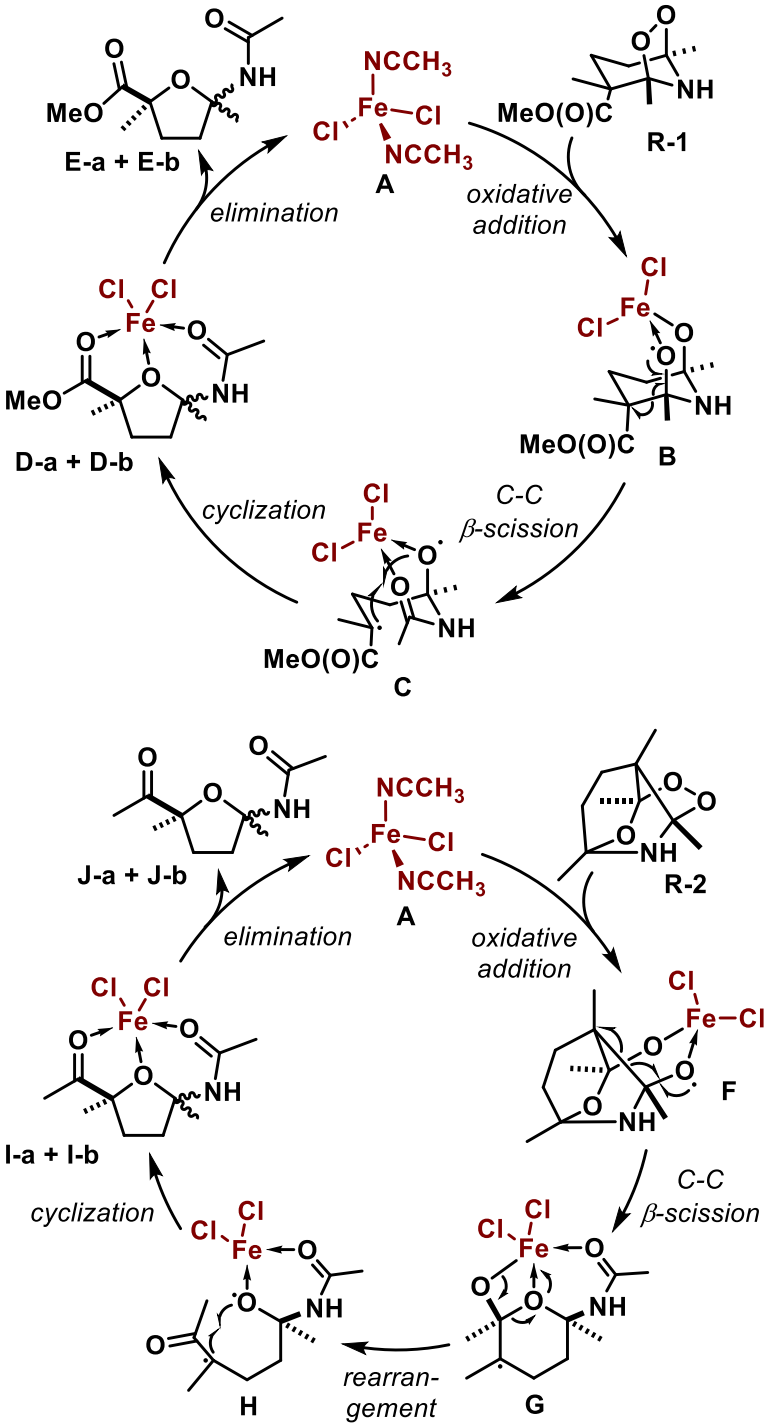
Рисунок 4.3 Энергетический профиль перегруппировки аминопероксида **4**.



На основе экспериментальных данных и квантово-химических расчетов предложены маршруты перегруппировок аминопероксидов (Схема 4.13). *O*-Лиганды при Fe-центре имеют достаточно радикальный характер, чтобы способствовать фрагментации связи C–C и последующей циклизации. Стереоэлектронная гибкость кислорода в сочетании со способностью железа стабилизировать множественные реакционноспособные

промежуточные продукты во время многоступенчатого каскада объясняет эффективность открытой атом-экономичной перегруппировки аминопероксидов.

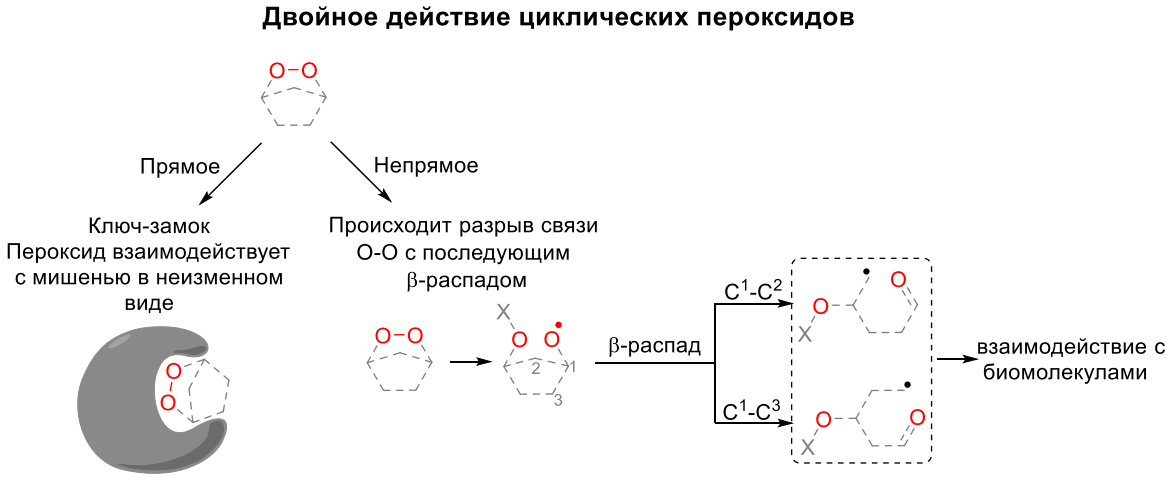
Схема 4.13. Предполагаемые маршруты перегруппировок аминопероксидов.



ГЛАВА 5. Поиск биологически активных пероксидов для медицинской химии и сельского хозяйства

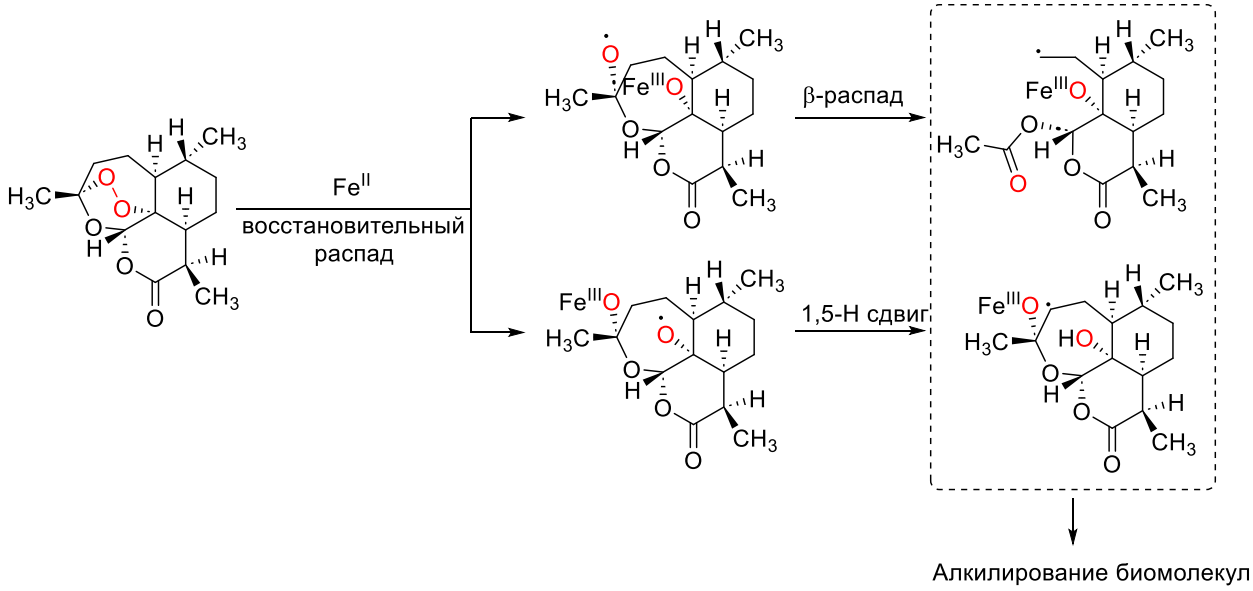
Органические пероксиды являются важным классом соединений для разработки на их основе биологически активных веществ. Об этом, частности, свидетельствует Нобелевская премия 2015 года, присужденная Ту Юю за выделение и изучение природного противомалярийного пероксида артемизинина. Пероксиды проявляют особое свойство, присущее только соединениям с фрагментом O–O: разрыв пероксидной связи с последующим β-распадом и образованием *C*-центрированных радикалов (Схема 5.1). Это определяет уникальность и нестандартность проявления активности пероксидов.

Схема 5.1 Пути действия пероксидов.



Разработка биологически активных соединений на основе пероксидов является важной и сложной задачей. Сложность обусловлена тем, что пероксиды могут взаимодействовать с биомишенью как в неизменном виде, так и претерпевать каскад сложных химических превращений, продукты которых далее взаимодействуют с биомишенью [316, 331-334]. Так восстановительный разрыв связи O–O в молекуле артемизинина сопровождается образованием высокореакционного *O*-центрированного радикала, который подвергается β-распаду или 1,5-H-сдвигу с образованием «мягкого» *C*-центрированного радикала, ответственного за биологическую активность (Схема 5.2) [335]. β-Распад является хорошо известной стандартной реакцией в органической химии, однако ее применение в медицинской химии выглядит неочевидным.

Схема 5.2 β-Распад артемизинина.



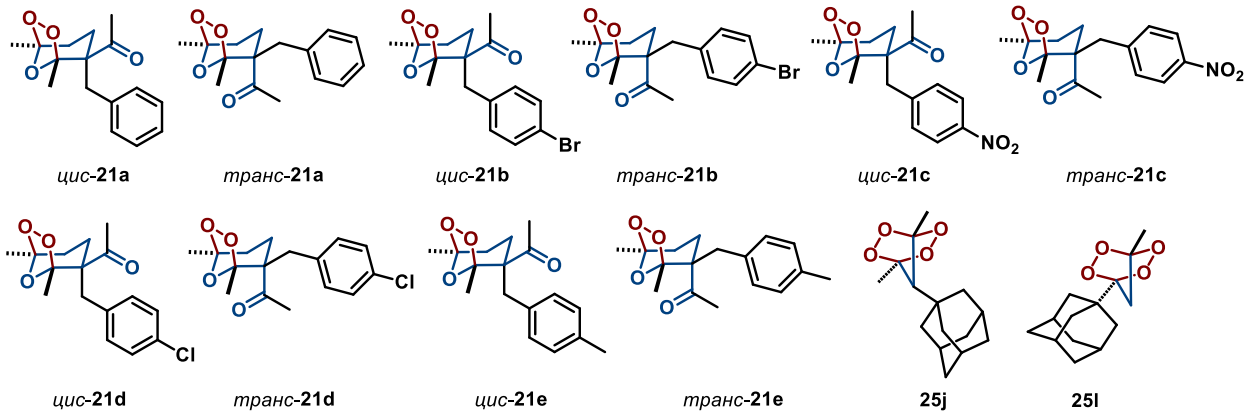
В диссертационном исследовании разработаны пероксиды с цитотоксической ативностью и селективностью в отношении клеточных линий рака печени HepG2, рака легкого A549, а также клеток рака простаты PC-3 и DU-145. Кроме того, полученны пероксиды с противомалярийными и антишистосомными свойствами. Созданы пероксиды с фунгицидной активностью в отношении фитопатогенных грибов, а также активностью против энтомопатогенного гриба *A.apis*, наносящего огромный ущерб опылителям.

5.1 Разработка веществ с противораковой активностью на основе органических циклических пероксидов

5.1.1 Циклические пероксиды с цитотоксическим действием по отношению к раковым клеткам простаты линий PC-3 и DU-145

С использованием разработанных в диссертационном исследовани методов синтеза циклических пероксидов былс синтезирован ряд озонидов и тетраоксанов для оценки их цитотоксического действия по отношению к гормононезависимым раковым клеткам простаты линий PC-3 и DU-145 (Рисунок 5.1).

Рисунок 5.1 Исследованные пероксиды.



Цитотоксичность стереоизомерных озонидов **21** и тетраоксанов **25** (Таблица 5.1) оценивали на двух линиях раковых клеток предстательной железы человека (DU-145 и PC-3), а также на иммортализованной линии нормальных эпителиальных клеток предстательной железы PZ-HPV-7.

Таблица 5.1 Данные по цитотоксичности озонидов **21** и тетраоксанов **25** в отношении к DU145, PC3 и PZ-HPV-7.[a]

Пероксид	DU-145		PC-3		PZ-HPV-7
	IC_{50} [μM] (SD	SI	IC_{50} [μM] (SD	SI	IC_{50} [μM] (SD
цис-**21a**	n.d.	n.d.	7.8 (0.4)	0.8	6.5 (0.7)
транс-**21a**	3.7 (0.3)	2.5	12.4 (0.9)	0.7	9.1 (1,2)
цис-**21b**	0.4 (0.1)	42.0	13.5 (0.9)	1.2	16.8 (0.5)
транс-**21b**	0.3 (0.1)	8.7	2.0 (0.4)	1.3	2.6 (0.8)
цис-**21c**	1.7 (0.4)	6.5	6.8 (0.9)	1.6	11.1 (2.9)
транс-**21c**	n.d.	n.d.	8.8 (1.8)	0.6	5.5 (0.9)
цис-**21d**	0.6 (0.1)	23.7	15.2 (0.8)	0.9	14.2 (1.1)
транс-**21d**	0.7 (0.3)	5.7	4.0 (0.7)	1.0	4.0 (0.4)
цис-**21e**	1.2 (0.4)	4.1	5.7 (0.4)	0.9	4.9 (0.2)
транс-**21e**	1.4 (0.3)	5.3	12.5 (0.8)	0.6	7.4 (0.5)
25j	n.d.	n.d.	2.0 (0.1)	0.8	1.7 (0.1)
25l	n.d.	n.d.	1.2 (0.1)	1.1	1.3 (0.1)

[a] Время инкубации – 72 ч; n.d. - не проводилось; SD - стандартное отклонение; SI: индекс селективности (IC_{50} для нормальных клеток /IC_{50} для раковых клеток)

Озониды *цис*-**21c**, *транс*-**21a**, *цис*-**21b,d,e** и *транс*-**21b,d,e** проявили высокую цитотоксичность и селективность по отношению к клеткам линии DU-145 (IC_{50} от 0,3 до 3,7 мкМ) предстательной железы. Все протестированные пероксиды также проявляли

цитотоксичноть против клеток линии PC-3, но только пероксиды *цис*-**21c**, *цис*-**21b**, *транс*-**21b** и **25l** обладаот умеренной селективностью (индекс селективности >1, Таблица 5.1). Важно отметить, что при инкубации клеток PC-3 с пероксидами *цис*-**21e**, **25j** и **25l** в течение 24 ч индекс селективности составил > 2 (Таблица 5.2). Цитотоксическое действие озонидов *цис*-**21e**, *транс*-**21b** и тетраоксанов **25j**, **25l** на PC-3 и PZ-HPV-7 сравнивали с действием природного пероксида артемизинина, артесуната и широко используемых противораковых препаратов доксорубицина, камптотецина, цисплатина и этопозида (Таблица 5.2). В эксперименте, представленном в таблице 5.2, время инкубации клеток с пероксидами оставляло 24 ч.

Таблица 5.2 Цитотоксичность озонидов **21**, тетраоксанов **25** и стандартов по отношению к раковым клеткам линии PC-3 и нормальным клеткам линии PZ-HPV-7.[a]

Пероксид	PC3		PZ-HPV-7
	IC_{50} [μM] (SD)	S.I.	IC_{50} [μM] (SD)
цис-**21e**	5.2 (0.8)	3.0	15.5 (2.0)
транс-**21b**	3.0 (0.7)	1.6	4.9 (0.3)
25j	2.6 (0.6)	2.1	5.6 (0.8)
25l	1.2 (0.2)	3.3	3.9 (0.5)
Doxorubicin	2.4 (0.6)	0.5	1.2 (0.3)
Camptothecin	0.6 (0.2)	1.5	0.9 (0.6)
Cisplatin	21.0 (4.6)	0.8	17.3 (1.0)
Etoposide	(7.6)	0.3	6.1 (1.2)
Artemisinin	>30.0	ND	ND
Artesunate	>30.0	ND	ND

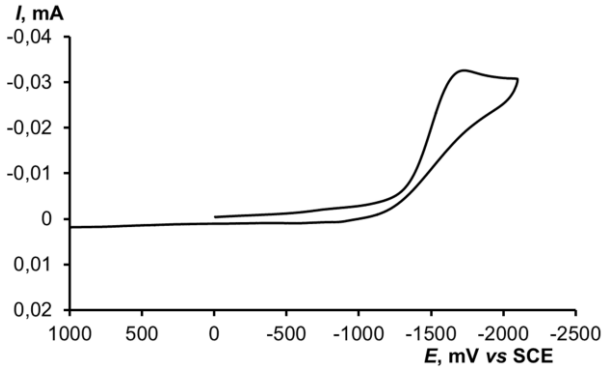
[a] Время инкубации – 72 ч; n.d. - не проводилось; SD - стандартное отклонение; S.I.: индекс селективности (IC_{50} для нормальных клеток /IC_{50} для раковых клеток)

Сравнивая данные Таблицы 5.1 (время инкубации 72 ч) и Таблицы 5.2 (время инкубации 24 ч), можно отметить, что SI увеличился для *цис*-**21e** с 0,9 до 3,0, для *транс*-**21b** с 1,3 до 1,6, для **25j** с 0,8 до 2,1 и для **25l** с 1,1 до 3,3. Как показано в таблице 5.1, все протестированные озониды продемонстрировали высокую активность и селективность на клетках DU-145. Что касается другой линии раковых клеток PC-3 (Таблица 5.2), то более эффективными оказались озониды *цис*-**21c**, *цис*-**21e**, *транс*-**21b**, *транс*-**21d** и тетраоксаны **25j,l**. Наиболее активные озонид *транс*-**21b** и тетраоксан **25j** обладали схожей активностью в сравнении с доксорубицином и превосходили по своей эффективности цисплатин, этопозид, артемизинин и артесунат. Тетраоксан **25l** оказался более активным,

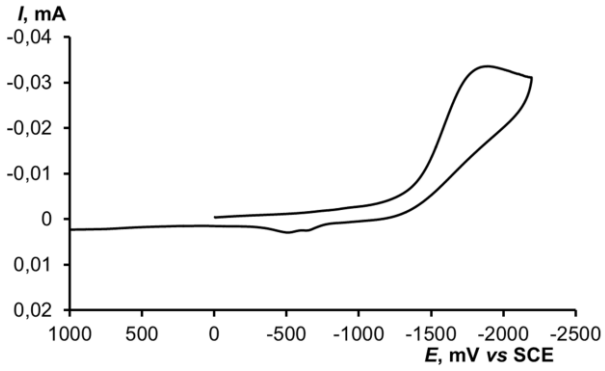
чем доксорубицин, цисплатин, этопозид, артемизинин и артесунат. Активность стереоизомеров озонидов **21a-e** в каждой паре различается.

Считается, что биологическая активность пероксидов зависит от их окислительных свойств и что окислительный потенциал пероксидов напрямую коррелирует с их активностью [47, 336-340]. В данной работе был измерен потенциал восстановления двух пар диастереоизомеров озонидов *цис*-**21a**, *транс*-**21a** и *цис*-**21b**, *транс*-**21b** в CH_3CN с фоновым электролитом 0,1 M Bu_4NClO_4: *цис*-**21a** (-1,732 В), *транс*-**21a** (-1,891 В), *цис*-**21b** (-1,716 В) и *транс*-**21b** (-1,830 В). Циклические вольтамперные кривые представлены на рисунке 5.2.

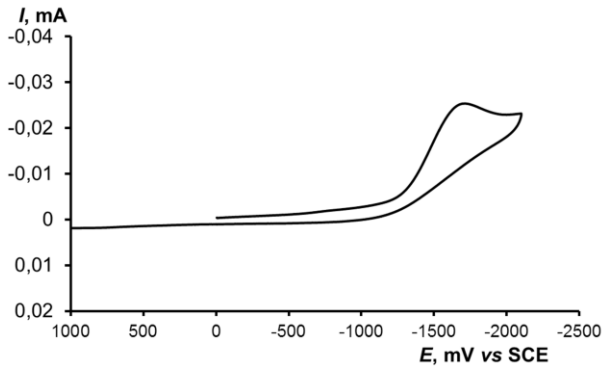
Рисунок 5.2 Кривые ЦВА для пероксидов **21a,b** в концентрации 5 ммоль $л^{-1}$ в 0.1 M Bu_4NClO_4 в MeCN при скорости развертки потенциала 0.1 $В \cdot с^{-1}$.



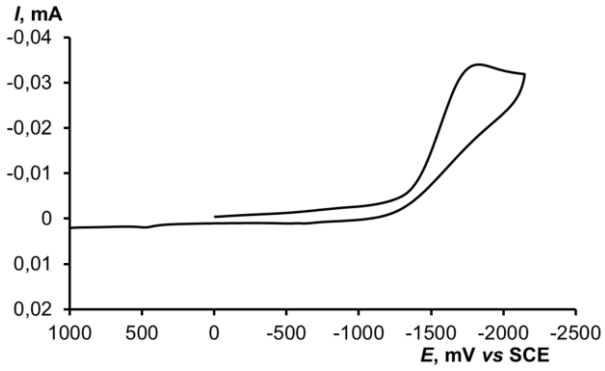
Кривая ЦВА для *цис*-**21a**



Кривая ЦВА для *транс*-**21a**



Кривая ЦВА для *цис*-**21b**



Кривая ЦВА для *транс*-**21b**

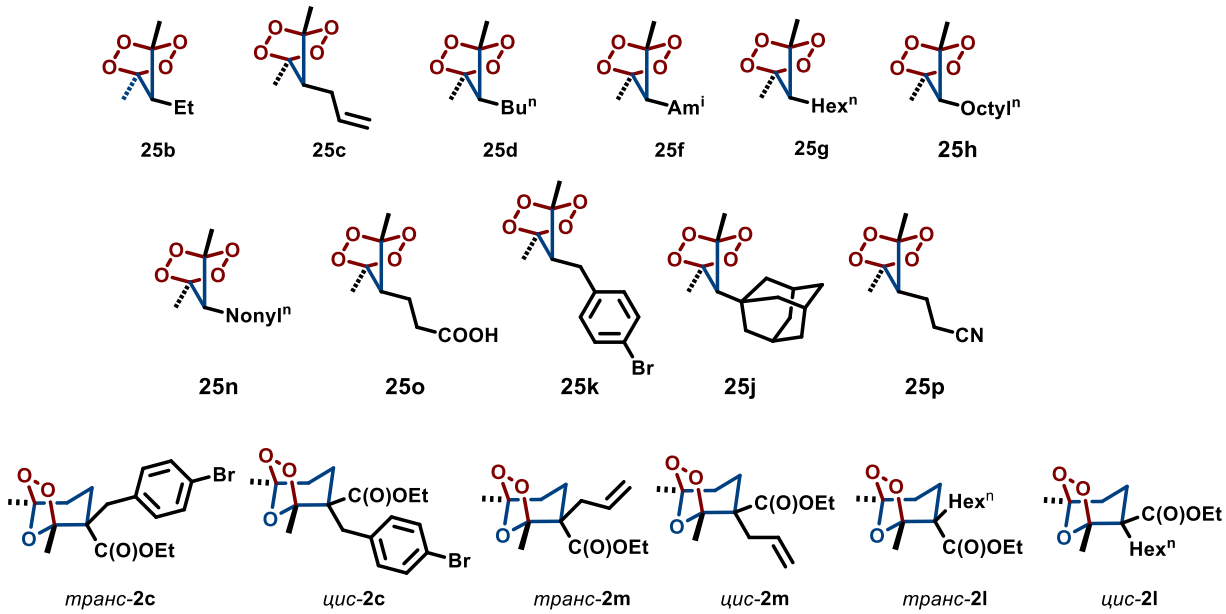
Установлено, что озониды *цис*-**21a,b** обладают более высокой окислительной способностью, чем их *транс*-изомеры **21a,b**. Однако данные, полученные по цитотоксичности пероксидов в отношении линий раковых клеток и циклической вольтамперометрии, не показывают прямой корреляции (окислительные свойства -

цитотоксическая активность). По отношению к линии PC-3 озонид *транс*-**21b** (IC_{50} = 2,0 мкМ) был более активен, чем *цис*-**21b** (IC_{50} = 13,5 мкМ). Мы предполагаем, что механизм действия пероксидов очень сложен и его выяснение требует дальнейшего более детального изучения. Это исследование в диссертационной работе является первым, описывающим цитотоксическую активность синтетических мостиковых озонидов и мостиковых тетраоксанов.

5.1.2 Циклические пероксиды с цитотоксической активностью в отношении раковых клеток печени HepG2 и легкого A549

Для оценки противоракового потенциала синтезированных циклических пероксидов была проведена оценка цитотоксичности тетраоксанов **25** и озонидов в отношении клеточных линий рака печени HepG2, рака легкого A549. Для оценки индекса селективности использовались бессмертные клеточные линии нормальных клеток печени LO2 и легких BEAS-2B. В качестве веществ сравнения выступали артемизинин, артесуновая кислота, хлорохин и паклитаксел.

Рисунок 5.3 Исследуемые пероксиды.



Про отношению к раковым клеткам печени линии HepG2 11 соединений (тетраоксаны **25d,f,g**,**h** и озониды *транс*-**2c,l,m**, *цис*-**2c,l,m**) показали IC_{50} <1.0 μM, среди которых 9 соединений (**25d,f,g** *транс*-**2c,l,m**, *цис*-**2c,l,m**) показали индекс селективности SI > 1.0. Наилучшие результаты продемонстрировали озониды *транс*-**2m** и *транс*-**2l**

(IC_{50}=0.59μM и 0.36 μM, SI=19.8 и 28.3, соответственно) (Таблица 5.3). Озониды *транс*-**2m** и *транс*-**2l** превзошли по активности и селективности артемизинин, артесуновую кислоту, хлорохин и паклитексел.

По отношению к раковым клеткам легкого линии A549 пероксиды проявили умеренную актиность (Таблица 5.3). Только 6 соединений (**25d,f,h**, *транс*-**2c** и *цис*-**2c**, *цис*-**2l**) показали IC_{50} <5.0 μM. Наилучшй результат показал тетраоксан **25d** (IC_{50}=2.24μM, SI=1.5), который по активности и селективности превзошел артемизинин, артесуновую кислоту и хлорохин.

Таблица 5.3 Данные цитотоксичности тетраоксанов **25** и озонидов **2**.[a]

Класс пероксида	Соединение	BEAS-2B IC_{50} [μM] (SD)	A549 IC_{50} [μM] (SD)	S.I.	LO_2 IC_{50} [μM] (SD)	HepG2 IC_{50} [μM] (SD)	S.I.
Тетраоксаны	**25b**	19.3 (±0.4)	36.7 (±0.6)	0.52	12.11 (±0.7)	7 (±0.3)	1.73
	25c	14.3	38.5 (±1.2)	0.37	4.68 (±1.1)	7.08 (±0.1)	0.66
	25d	3.36 (±0.5)	2.24 (±0.1)	1.5	1.07 (±0.1)	0.39 ((±0.06)	2.74
	25f	4.97 (±0.9)	3.05 (±0.1)	1.62	1.01 (±0.1)	0.55 (±0.05)	1.83
	25g	6.51 (±0.1)	5.62 (±0.5)	1.15	0.69	0.62 (±0.07)	1.11
	25h	0.76	3.47 (±0.5)	0.21	0.27 (±0.1)	0.63 (±0.06)	0.42
	25n	1.93 (±0.3)	5.13 (±0.7)	0.37	0.33	1.01 (±0.2)	0.32
	25o	>100	>100	----	>100	>100	----
	25k	16.1 (±0.5)	14.5 (±0.5)	1.11	2.03 (±0.1)	1.74 (±0.1)	1.16
	25j	0.82	1.32 (±0.04)	0.62	0.35	0.37 (±0.1)	0.94
	25p	18.9 (±1.4)	47.9 (±3.5)	0.39	4.33	5.89 (±1.2)	0.73
Озониды	*транс*-**2c**	1.55 (±0.2)	4.57 (±0.4)	0.33	0.88 (±0.1)	0.49 (±0.6)	1.79
	цис-**2c**	1.69	3.94 (±0.05)	0.42	0.42	0.19 (±0.01)	2.21
	транс-**2m**	13.7 (±3)	20.2 (±1.9)	0.67	11.7 (±2.2)	0.59 (±0.01)	19.83
	цис-**2m**	3.39 (±0.5)	5.01 (±0.2)	0.67	1.92 (±0.1)	0.39 (±0.08)	4.92
	транс-**2l**	8.25 (±4.21)	7.24 (±0.6)	1.13	10.2 (±3.4)	0.36 (±0.08)	28.33
	цис-**2l**	1.51 (±0.1)	3.85 (±0.4)	0.39	1.6 (±0.1)	0.22 (±0.03)	7.27
Артемизинин		<0.1	33.2	0.003	>100	>100	----
Артесунова к-та		7.53	9.85	0.76	8.25	4.09(±0.4)	2.01
Хлорохин		3.07	100	0.030	15	49.02 (±0.4)	0.30
Паклитаксел		<0.1	0.003	33.2	<0.1	0.19 (±0.4)	0.52

[a]S.I.: индекс селективности (IC_{50}(нормальные клетки) /IC_{50}(раковые клетки); SD - стандартное отклонение.

Далее для наиболее активных пероксидов был измерен их потенциал восстановления в CH_3CN с фоновым электролитом 0,1 M Bu_4NClO_4. Установлено, что тетраоксан **25d** имеет самую высокую окислительную способность (Ep = -0,797 В), а озонид *транс*-**2c** имеет самую низкую окислительную способность (Ep = -1,440 В) из трех исследованных

классов. Артемизинин имеет самую низкую окислительную способность (Ep = -1,580 В) по сравнению со всеми соединениями, в то время как артесуновая кислота имеет окислительную способность (Ep = -1,270 В), аналогичную *транс*-**2m** и *транс*-**2l** (Таблица 5.4). В случае с клеточной линией HepG2, как и в случае с линией PC-3 (раздел 5.1.1) не наблюдается корреляции активность-окислительная способность. Исходя из значений таблицы 5.4 самым активным должен быть тетраоксан **25d**, однако самым активным оказался озонид *цис*-**2c**. Соединения *транс*-**2m**, *транс*-**2l** демонстрируют активность и селективность выше, чем у артесуновой кислоты, при том, что они имеют одинаковые восстановительные потенциалы.

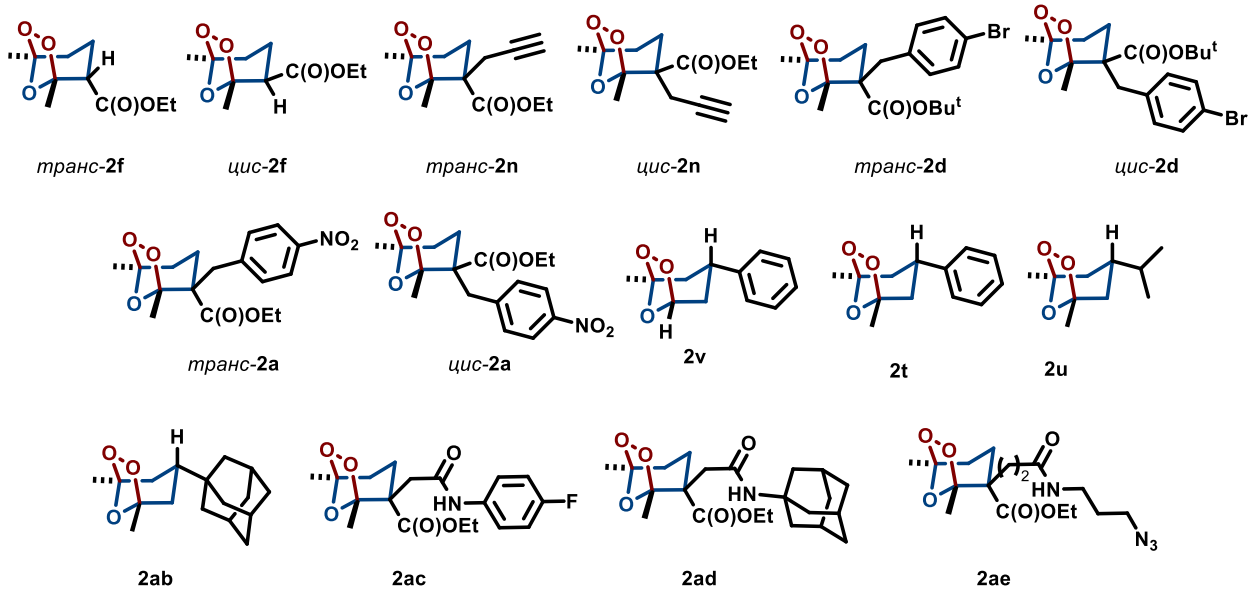
Таблица 5.4 Потенциалы восстановления пероксидов.

Класс пероксидов	Соединение	Ep (V)
Тетраоксаны	**25b**	-1.067
	25d	-0.797
	24f	-1.101
	25o	-0.947
Озониды	*транс*-**2c**	-1.440
	цис-**2c**	-1.375
	транс-**2m**	-1.270
	цис-**2m**	-1.191
	транс-**2l**	-1.271
	цис-**2l**	-1.352
Артемизинин		-1.580
Артесуновая к-та		-1.270

[a] Ep - потенциал катодного пика восстановления

Получив результаты по противораковой активности пероксидов, был расширен структурный ряд озонидов с целью поиска более активных пероксидов по отношению к раковым клеткам печени HepG2 и легкого A549. Для этого были синтезированы озониды с различными заместителями (Рисунок 5.4). Пероксиды были выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы физико-химическими методами анализа.

Рисунок 5.4 Структуры исследуемых пероксидов.



Озонид *цис*-**2f** продемонстрировал умеренную противораковую активность (IC_{50} <4.0 μM) и хороший индекс селективности (S.I.= 8.96**)** в отношении клеток линии рака печени HepG2 и превзошел артесуновую кислоту (Таблица 5.5). По сравнению с паклитакселом пероксид *цис*-**2f** по цитотоксичности по отношению к раковым клеткам хотя и уступал, но превосходил по индексу селективности (для паклитаксела S.I.= 0.5) Озониды *транс*-**2d** и *цис*-**2d** продемонстрировали высокую противораковую активность в отношении клеток линии A549 (IC_{50} = 1.14 μM и 0.85 μM, соответственно), но не проявили селективности. Стоит отметить, что диастереомерные озониды **2f** и **2a** проявляют различную цитотоксичность по отношению к HepG2 (*транс*-**2f** IC_{50} 79.4 μM, *цис*-**2f** IC_{50} 2.42 μM; *транс*-**2a** IC_{50} 4.11 μM, *цис*-**2a** IC_{50} 10.1 μM). Это свидетельствует о том, что пероксиды действуют не как окислители, а имеют сложный механизм действия, и это требует отдельных детальных исследований.

Таблица 5.5 Данные цитотоксичности тетраоксанов **25**, озонидов **2**.[a]

Класс пероксида	Соединение	BEAS-2B IC_{50} [μM] (SD)	A549 IC_{50} [μM] (SD)	S.I.	LO_2 IC_{50} [μM] (SD)	HepG2 IC_{50} [μM] (SD)	S.I.
Озониды	*транс*-**2f**	10.9 (±1.05)	94 (±3.1)	0.11	21.7 (±8.5)	79.4 (±2.7)	0.27
	цис-**2f**	13.7 (±1.91)	90.9 (±2.5)	0.15	21.7 (±4.3)	2.42 (±0.3)	8.96
	транс-**2n**	8.84 (±0.82)	50.7 (±1.3)	0.17	97 (±9.04)	17.8 (±1.3)	5.44
	цис-**2n**	6.54 (±0.43)	35.6 (±2.1)	0.18	14.3 (±2.87)	16.1 (±2.1)	0.88
	транс-**2d**	<0.1	1.14 (±0.1)	0.08	0.352 (±0.04)	2.1 (±1.1)	0.16
	цис-**2d**	0.23 (±0.1)	0.85 (±0.1)	0.28	0.558 (±0.09)	1.57 (±0.2)	0.35
	транс-**2a**	2.8 (±0.55)	64.8 (±1.3)	0.04	2.07 (±0.34)	4.11 (±2.2)	0.50
	цис-**2a**	5.39 (±1.00)	94.4 (±2.03)	0.05	5.45 (±7.67)	10.1 (±1.2)	0.53

	2v	5.71 (±1.38)	>100	0.05	27.3 (±1.99)	46.4 (±2.8)	0.58
	2t	1.29 (±0.08)	9.12 (±0.2)	0.14	0.80 (±0.26)	14.6 (±1.2)	0.055
	2u	2.76 (±0.83)	>100	0.02	1.08 (±0.24)	89.1 (±0.1)	0.012
	2ab	0.25 (±0.15)	0.916 (±0.2)	0.27	0.344 (±0.01)	3.32 (±0.6)	0.10
	2ac	2.75 (±0.66)	25.3 (±1.1)	0.10	1.76 (±1.88)	21.4 (±3.1)	0.08
	2ad	2.12 (±0.42)	19.1 (±0.5)	0.11	3.52 (±1.16)	22.2 (±0.8)	0.15
	2ae	36.3 (±1.68)	>100	0.36	9.05 (±2.33)	63.6 (±0.3)	0.14
Артемизинин		100	100	--	>100	>100	---
Артесунова к-та		7.53 (±0.3)	9.85 (±0.1)	0.76	8.25 (±0.35)	4.09 (±0.4)	2.01
Хлорохин		3.07 (±0.5)	100	0.030	15.0 (±1.7)	49.02 (±0.4)	0.30
Паклитаксел		<0.1	0.003	33.3	<0.1	0.19 (±0.4)	0.52

[a]S.I.: индекс селективности (IC_{50}(нормальные клетки) /IC_{50}(раковые клетки); SD - стандартное отклонение.

Для наиболее активных пероксидов был измерен потенциал их восстановления в CH_3CN с фоновым электролитом 0,1 M Bu_4NClO_4 (Таблица 5.6). Установлено, что среди них озонид *цис*-**2a** имеет наибольшей окислительной способностью (Ep = −1,090 В), а озонид *транс*-**2n** – наименьшей (Ep = −1,640 В). Артемизинин показал наименьшую окислительную способность (Ep = −1,700 В) по сравнению со всеми остальными соединениями. Озонид *транс*-**2f** и озонид *транс*-**2m** имеют близкие окислительные потенциалы (для *транс*-**2f** Ep = −1,480 В; для *транс*-**2m** Ep = −1,487 В), но их активность *in vitro* против HepG2 и индекс селективности существенно различались (*транс*-**2m** IC_{50} = 0,59 μM; SI = 19,83; *транс*-**2f** IC_{50} = 79,4 μM; SI = 0,27). В случае пары озонидов *цис*-**2d** и *транс*-**2l** (для *цис*-**2d** Ep = −1,514 В; для *транс*-**2l** Ep = −1,510 В) активность обоих соединений *цис*-**2d** и *транс*-**2l** высокая, но индекс селективности сильно различается: для *цис*-**2d** SI = 0,35, а для *транс*-**2l** SI = 28,33. Аналогичная ситуация наблюдается и в случае пары озонидов *транс*-**2n** и *транс*-**2d**. Полученные данные подтверждают отсутствие прямой зависимости окислительного потенциала от активности. Также не обнаружено прямой корреляции «окислительные свойства пероксидов – активность» в случае клеток рака лёгкого линии A549.

Таблица 5.6 Потенциалы восстановления пероксидов.[a]

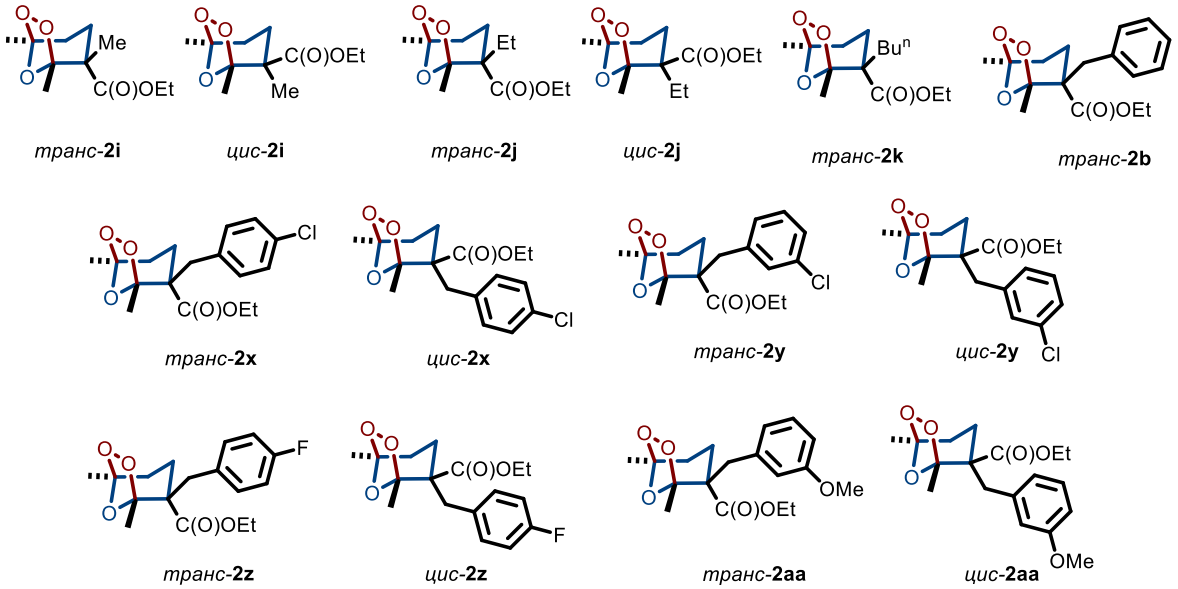
Класс пероксидов	Соединение	Ep (V)
Озониды	*транс*-**2f**	−1.480
	цис-**2f**	−1.552
	транс-**2n**	−1.640
	цис-**2n**	−1.593
	транс-**2d**	−1.632
	цис-**2d**	−1.514
	транс-**2a**	−1.085

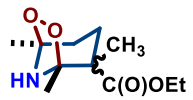
	цис-**2a**	−1.090
	2ad	−1.511
	транс-**2m**	−1.487
	цис-**2m**	−1.414
	транс-**2l**	−1.510
	цис-**2l**	−1.447
Артемизинин		−1.700

[a] Ep - потенциал катодного пика восстановления

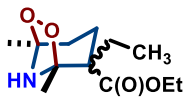
Для выявления зависимости «структура-активность» с учетом полученных результатов был расширен ряд озонидов, а также синтезированы аминопероксиды с различными заместителями с использованием разработанного в диссертационной работе метода их синтеза (Рисунок 5.5). В случае аминопероксидов введение атома азота в состав пероксидного цикла может повлиять на взаимодействие с биомолекулами и придать новые свойства пероксидам. Аминопероксиды использовались в виде смесей диастереомеров, поскольку в отличие от озонидов их не удается разделить обычной колоночной хроматографией на SiO_2. Известно, что изомерные соединениямогут проявлять различную активность, вплоть до противоположной. На данном этапе было важно выявить принципиальное наличие цитотоксической активности аминопероксидов по отношению к раковым клеткам. В качестве веществ сравнения использовались артемизинин, артесуновая кислота, хлорохин и противораковый препарат паклитаксел.

Рисунок 5.5 Структуры исследуемых пероксидов.

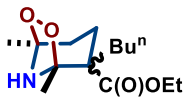




30i, *транс*/*цис* = 80/20

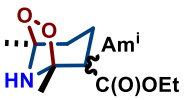


30j, *транс*/*цис* = 97/3

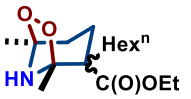


30k,*транс*/*цис* = 98/2

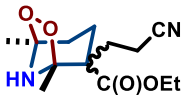
30ab, *транс*/*цис* = 96/4



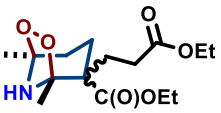
30ac, *транс*/*цис* = 70/30



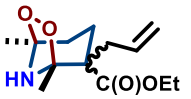
30l, *транс*/*цис* = 95/5



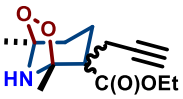
30q, *транс*/*цис* = 79/21



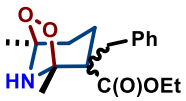
30p, *транс*/*цис* = 59/41



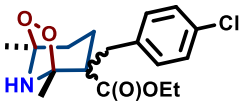
30m, *транс*/*цис* = 88/12



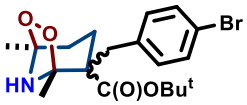
30n, *транс*/*цис* = 70/30



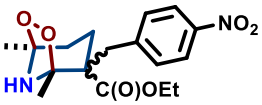
30b, *транс*/*цис* = 69/31



30x, *транс*/*цис* = 92/8



30c, *транс*/*цис* = 35/65



30a, *транс*/*цис* = 70/30

Озониды *цис*-**2x**, *транс*-**2y** и *транс*-**2z** проявили умеренную активность *in vitro* (<17 мкМ) в отношении линии клеток рака печени HepG2. Среди всех протестированных соединений озонид *транс*-**2z** показал наилучшую активность против клеток HepG2 (IC_{50} 10 μм, S.I. = 3,3) (Таблица 5.7). С другой стороны, озониды *транс*-**2x**, *цис*-**2x**, *транс*-**2y**, *транс*-**2z** были активны (<8,4 μм) против линии клеток рака легких A549 по сравнению с артесуновой кислотой, однако индекс селективности был < 1,0 (Таблица 5.7). Интересные результаты были получены в случае аминопероксидов, в которых один атом кислорода в озонидном цикле заменен на NH-группу. Аминопероксиды **30q** и **30x** обладают хорошей цитотоксичностью (IC_{50} 9,1 μм и 7,9 μм соответственно) с селективностью (S.I. 2,97 и 2,10 соответственно). Введение атома азота, по-видимому, повышает селективность в отношении раковых клеток A549. Установление причины увеличения селективности требует отдельных исследований.

Таблица 5.7 Данные цитотоксичности озонидов **2** и аминопероксидов **30**.[a]

Класс пероксида	Соединение	BEAS-2B IC_{50} [μM] (SD)	A549 IC_{50} [μM] (SD)	S.I.	LO_2 IC_{50} [μM] (SD)	HepG2 IC_{50} [μM] (SD)	S.I.
Озониды	*транс*-**2i**	>100	100	---	>100	>100	---
	цис-**2i**	29.5 (± 0.5)	31.9 (± 2.1)	0.92	>100	75.3 (± 0.7)	1.32
	транс-**2j**	28.3 (± 2.1)	39.6 (± 0.8)	0.71	>100	75.3 (± 4.1)	1.32
	цис-**2j**	56.2 (± 1.1)	43 (± 0.8)	1.30	>100	100	---
	транс-**2k**	>100	100	---	>100	100	---
	транс-**2b**	25.6 (± 0.8)	25.1 (± 1.2)	1.01	>100	75.3 (± 3.7)	1.32
	транс-**2x**	3.35 (± 0.1)	6.5 (± 0.1)	0.51	12 (± 0.5)	28 (± 2.3)	0.42
	цис-**2x**	2.27 (± 0.2)	8.2 (± 1.1)	0.27	11.2 (± 1.5)	16.1 (± 1.2)	0.69
	транс-**2y**	2.2 (± 0.35)	5.6 (± 0.5)	0.39	14.5 (± 2.1)	13.1 (± 2.7)	1.10
	цис-**2y**	14 (± 0.5)	38.4 (± 2.7)	0.36	51.2 (± 4.8)	33.6 (± 3.2)	1.53

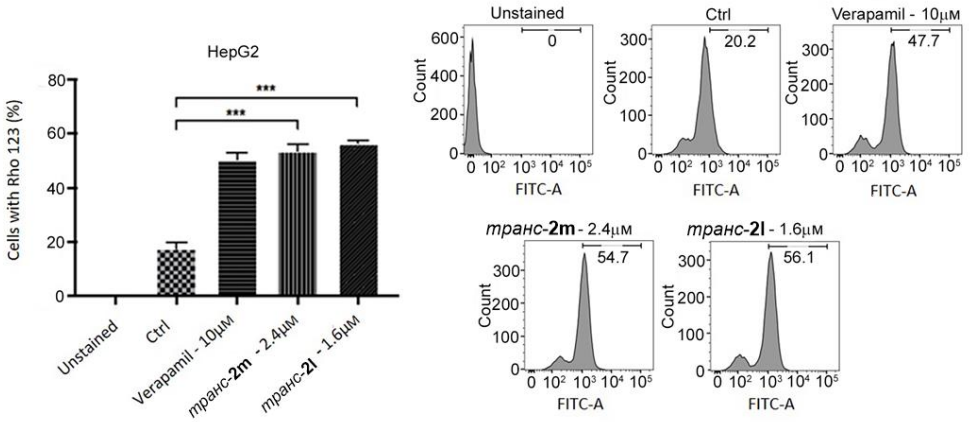
	транс-**2z**	5.3 (± 0.2)	8.4 (± 2.1)	0.63	33.5 (± 4.9)	10.06 (± 1.2)	3.33
	цис-**2z**	10.7 (± 1.1)	77.4 (± 4.1)	0.14	>100	>100	---
	транс-**2aa**	9.6 (± 1.2)	34.3 (± 5.2)	0.27	>100	90.5 (± 5.1)	1.10
	цис-**2aa**	31.3 (± 3.7)	31.9 (± 0.5)	0.98	>100	>100	---
Аминопероксиды	**30i**	>100	100	---	>100	100	---
	30j	>100	100	---	>100	100	---
	30k	>100	100	---	>100	100	---
	30ab	>100	100	---	>100	100	---
	30ac	>100	62.5 (± 1.1)	1.6	>100	100	---
	30l	63.4 (± 1.2)	24.9 (± 1.3)	2.54	>100	59.8 (± 2.1)	1.67
	30q	27.1 (± 2.3)	9.1 (± 0.4)	2.97	85 (± 1.6)	31.4 (± 1.2)	2.70
	30p	>100 (± 0.7)	>100	---	>100	>100	---
	30m	>100	>100	---	>100	87.32 (± 1.2)	1.14
	30n	>100	>100	---	>100	100	---
	30b	>100	>100	---	>100	100	---
	30x	16.7 (± 0.6)	7.94 (± 2.1)	2.10	62.5 (± 2.6)	21.23 (± 0.5)	2.93
	30c	75.1 (± 1.2)	26.7 (± 1.3)	2.81	100	66.47 (± 0.7)	1.50
	30a	32.8 (± 1.3)	13.5 (± 0.6)	2.42	100	92.95 (± 1.3)	1.07
Артемизинин		100	100	---	>100	>100	---
Артесунова к-та		7.53	9.85	0.76	8.25	4.09	2.01
Хлорохин		3.07	100	0.03	15	49.02	0.30
Паклитаксел		0.1	0.003	33.2	<0.1	0.19	0.52

[a]S.I.: индекс селективности (IC_{50}(нормальные клетки) /IC_{50}(раковые клетки); SD - стандартное отклонение.

Клеточная линия HepG2 отличается выраженной лекарственной устойчивостью, связанной с гиперэкспрессией мембранного белка-транспортера Р-гликопротеина (ABCB5). Повышение экспрессии этого белка усиливает выведение ксенобиотиков из клетки, снижая их концентрацию внутри клетки и тем самым ослабляя цитотоксический эффект противораковых препаратов. В связи с этим поиск ингибиторов Р-гликопротеина является важной задачей. Установлено, что озониды *транс*-**2m** и *транс*-**2l** способны ингибировать Р-гликопротеин. Для оценки ингибирующего действия озонидов *транс*-**2m** и *транс*-**2l** на активность Р-гликопротеина был использован метод эксклюзии родамина 123 (Rho 123). В качестве положительного контроля применялся верапамил - известный ингибитор Р-гликопротеина. При добавлении Rho 123 к интактным клеткам его накопление наблюдалось примерно в 20% клеток. Предварительная инкубация с верапамилом (10 μM) увеличивала долю клеток, содержащих Rho 123, до 55%, что указывает на подавление активности Р-гликопротеина. Схожий результат с верапамилом по накоплению Rho123 продемонстрировали озониды *транс*-**2m** и *транс*-**2l** при более низких концентрациях – 2,4μM и 1,6μM соответственно. Таким образом, можно

предположить, что озониды *транс*-**2m** и *транс*-**2l** ингибируют активность Р-гликопротеина (Рисунок 5.6)

Рисунок 5.6 Накопление Rho123 в раковых клетках HepG2.[a]



[a] Клетки HepG2 инкубировали с ДМСО (контроль), верапамилом (10 μM) или озонидами в течение 4 часов. Столбчатая диаграмма отображает количественное определение клеток, содержащих краситель Rho123. Средние значения ± S.D. получены из трех независимых экспериментов.

5.2 Разработка веществ с антипаразитарной активностью на основе органических циклических пероксидов

5.2.1 Разработка веществ с противомаляйной активностью

Синтезированные пероксиды, представленные на рисунках 5.3 и 5.4 были исследованы на наличие противомалярийной активности по отношению к плазмодию *P. falciparum* 3D7 (хлорохин-чувствительный штамм) (Таблица 5.8). Озониды *транс*-**2c**, *цис*-**2c**, *транс*-**2l**, *цис*-**2l**, *цис*-**2n**, *транс*-**2d**, *цис*-**2d**, *транс*-**2a**, **2ac**, **2ad**, проявили умеренную противомалярийную активность (0.96–10 μM), тогда как пероксиды двух других классов (трициклические монопероксиды и мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны) не проявили активности, за исключением соединений **25n**, **25k**, **25j**, *транс*-**2m**, *цис*-**2m**, *цис*-**2a**, **2t**, **2u** показавших низкую активность. Только озониды *транс*-**2k**, *транс*-**2n**, *цис*-**2n**, и **2ad** проявили индекс селективности >1.

Таблица 5.8 Данные по противомалярийной активности пероксидов в отношении *P. falciparum* 3D7.[a]

класс пероксида	соединение	IC_{50} [μM] (SD)	S.I.
Тетраоксан	**25b**	147.78 (±28.88)	0.081
	25c	192.21 (±20.12)	0.024
	25d	124.95 (±12.81)	0.0085
	25f	119.90 (±26.06)	0.0084

	25g	112.85 (±50.84)	0.0061
	25h	195.20 (±23.79)	0.0013
	25n	67.34 (±35.64)	0.0040
	25o	276.72 (± 8.96)	0.36
	25k	69.21 (±10.35)	0.029
	25j	52.80 (± 1.97)	0.0066
	25p	339.40 (±41.58)	0.012
Озонид	*транс*-**2c**	8.52 (± 1.60)	0.1
	цис-**2c**	2.76 (± 0.99)	0.15
	транс-**2m**	20.14 (± 6.52)	0.58
	цис-**2m**	13.25 (± 3.14)	0.14
	транс-**2l**	6.32 (± 2.50)	1.61
	цис-**2l**	4.77 (± 0.61)	0.33
	транс-**2f**	74.78 (± 18.86)	0.290
	цис-**2f**	61.35 (± 14.71)	0.35
	транс-**2n**	65.18 (± 16.86)	1.48
	цис-**2n**	5.81 (± 0.93)	2.46
	транс-**2d**	1.40 (± 0.12)	0.25
	цис-**2d**	4.77 (± 2.32)	0.11
	транс-**2a**	2.90 (± 0.57)	0.71
	цис-**2a**	16.10 (± 2.78)	0.33
	2v	>500	0.0546
	2t	14.08 (± 4.87)	0.057
	2u	11.66 (± 5.89)	0.092
	2ab	>500	0.0006
	2ac	4.36 (± 2.36)	0.40
	2ad	0.96 (± 0.41)	3.78
	2ae	64.72 (±17.11)	0.13
Хлорохин		0.0124 (±0.0009)	>1000
Дигидроартемизинин		0.0052 (±0.0002)	n/a
Артемизинин		0.0039 (± 0.08)	n/a
Артесунат		0.0005	n/a

[a]S.I.: индекс селективности. Значения IC_{50} со стандартным отклонением (SD) были рассчитаны на основе результатов как минимум 3 экспериментов.

Синтезированные пероксиды, представленные на рисунке 5.5 были протестированы на противомалярийную активность в отношении плазмодия *P. falciparum* K1, устойчивого к хлорохину (Таблица 5.9). Наиболее выраженный эффект показали озониды *транс*-**2x**, *цис*-**2x** и *цис*-**2y**, для которых IC_{50} < 2 μM и индекс селективности в диапазоне 6-25. Соединения *транс*-**2b**, *транс*-**2y**, *транс*-**2z**, *цис*-**2z**, *транс*-**2aa** и *цис*-**2aa** также продемонстрировали хорошую противомалярийную активность (IC_{50} = 2-5 μM) в сочетании с высокой селективностью (S.I. 6-37). Аминопероксиды **30a**, **30c** и **30x** проявили умеренную активность (IC_{50} = 10-15 μM), тогда как остальные – низкую активность.

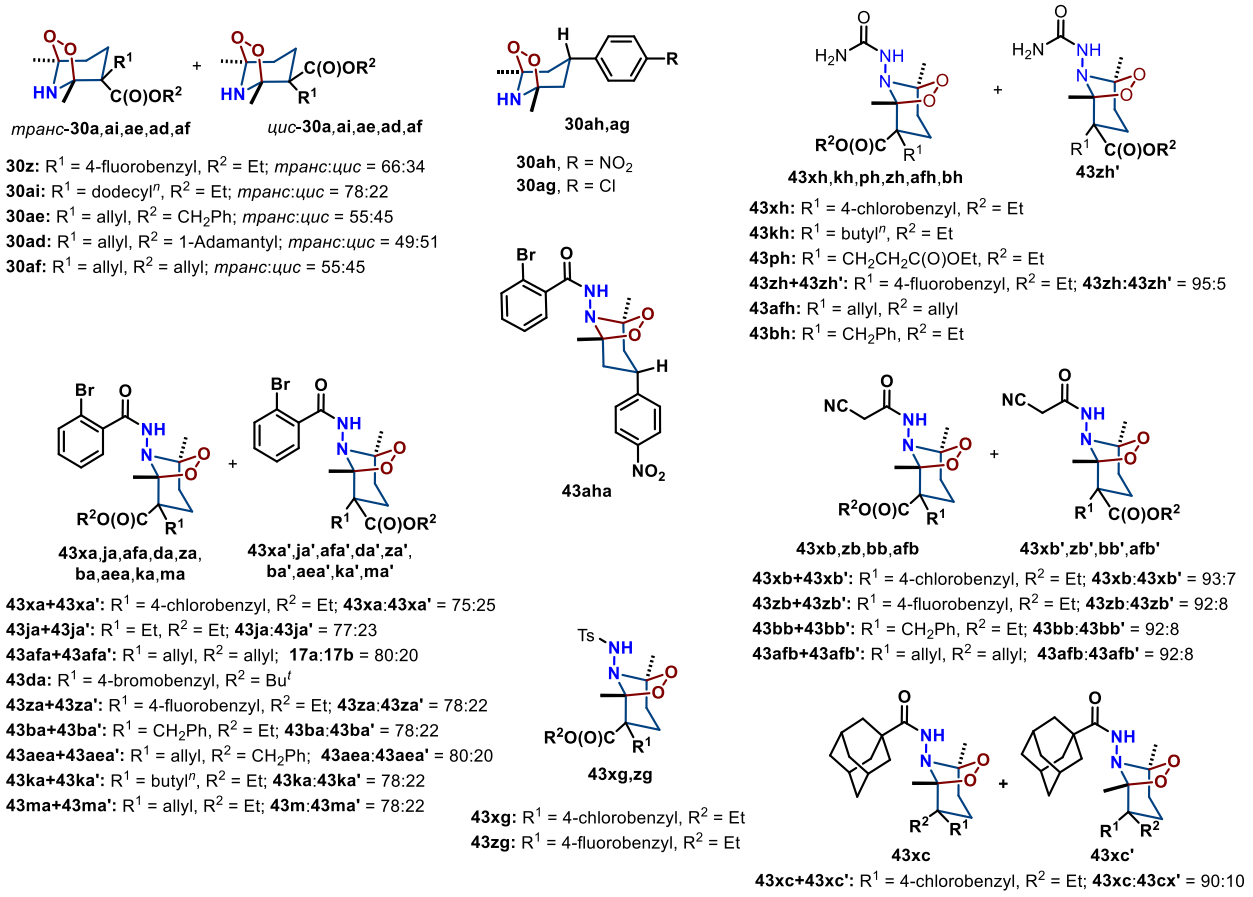
Таблица 5.9 Данные по противомалярийной активности пероксидов в отношении *P. falciparum* K1.[a]

Класс пероксидов	Соединение	IC_{50} [μM] (SD)	S.I
Озониды	*транс*-**2i**	149.48 (± 25.14)	0.66
	цис-**2i**	44.85(± 7.89)	2.22
	транс-**2j**	44.90 (± 5.25)	2.22
	цис-**2j**	17.27 (± 5.04)	5.79
	транс-**2k**	14.56 (± 2.51)	6.86
	транс-**2b**	3.00 (± 0.70)	33.3
	транс-**2x**	1.19 (± 0.10)	10.08
	цис-**2x**	1.89 (± 0.29)	5.92
	транс-**2y**	2.15 (± 0.55)	6.74
	цис-**2y**	1.97 (± 0.14)	25.98
	транс-**2z**	2.07 (± 0.11)	16.18
	цис-**2z**	2.67 (± 0.20)	37.45
	транс-**2aa**	3.44 (± 0.42)	29.06
	цис-**2aa**	4.82 (± 0.59)	20.74
Аминопероксиды	**30i**	>300	0.33
	30j	182.48 (± 12.69)	0.54
	30k	179.44 (± 6.27)	0.55
	30ab	67.34 (± 13.26)	1.48
	30ac	89.11 (± 12.65)	1.12
	30l	40.58 (± 3.63)	2.46
	30q	>300	3.52
	30p	143.35 (± 7.41)	0.69
	30m	92.70 (± 7.86)	1.07
	30n	139.22 (± 13.63)	0.71
	30b	40.99 (± 7.13)	2.43
	30x	10.94 (± 1.88)	5.71
	30c	12.89 (± 3.95)	7.75
	30a	14.84 (± 2.11)	6.73
Хлорохин		0.15118 (± 0.001)	325
Дигидроартемизини		0.00376 (± 0.000)	n/a
Артемизинин		0.0041	n/a
Артесуновая кислота		0.00326	

[a]S.I.: индекс селективности. Значения IC_{50} со стандартным отклонением (SD) были рассчитаны на основе как минимум 3 экспериментов.

В результате проведенных исследований, из небольшой выборки протестированных аминопероксидов (14 веществ), 3 аминопероксида проявили противомалярийную активность, что является очень хорошим результатом для нового класса тестируемых против малярии веществ (Таблица 5.9). Приняв во внимание полученные результаты был расширен ряд аминопероксидов и добавлены *N*-замещенные аминопероксиды (Рисунок 5.7), которые в виде смесей диастереомеров были протестированы против штамма *P. falciparum* 3D7.

Рисунок 5.7 Структуры исследуемых аминопероксидов.



Среди протестированных соединений мостиковые *N*-замещенные аминопероксиды (**43xa+43xa'**, **43ja+43ja'**, **43afa+43afa'**, **43za+43za'**, **43ba+43ba'**, **43ka+43ka'** и **43ma+43ma'**) демонстрируют высокую противомалярийную активность ($IC_{50} < 1$ μM) (Таблица 5.10). Соединения **30z**, **30ae**, **30ag**, **43aea+43aea'** и **43aha** проявляют умеренную активность (IC_{50} = 1-10 мкМ), в то время как другие пероксиды неактивны. Таким образом, впервые было показно, что синтетические аминопероксиды обладают высокой противомалярийной активностью и селективностью. Примечательно, что соединение **43ka+43ka'** с самой высокой противомалярийной активностью (IC_{50} = 0,07 μM) обладает почти в четыре раза большей селективностью, чем классический противомалярийный препарат хлорохин (S.I. = 1428 и 325 соответственно). Анализ структуры и активности показал, что все наиболее активные соединения содержат арилкарбогидразидный фрагмент. Химически противоречивое сочетание арилкарбогидразидного фрагмента с группой O-O в геминальном положении представляется перспективным подходом для разработки противомалярийных препаратов. Полученные результаты открывают новые горизонты в медицинской химии пероксидов.

Таблица 5.10 Данные по противомалярийной активности пероксидов в отношении *P. falciparum* 3D7.[a]

Класс пероксидов	Соединение	IC_{50}[a][μM] (SD)	S.I
Аминопероксиды	**30z**	6.02 (± 0.36)	6.76
	30ai	54.38 (± 2.26)	0.074
	30ae	3.41 (± 1.02)	16.97
	30ad	128.83 (± 10.32)	0.082
	30af	84.26 (± 14.06)	1.18
	30ah	51.10 (± 3.52)	1.96
	30ag	1.52 (± 0.47)	43.65
N-замещенные	**43xh**	111.55 (± 24.96)	0.89
аминопероксиды	**43kh**	146.31 (± 99.94)	0.68
	43ph	186.73 (± 61.47)	0.53
	43zh+43zh'	77.27 (± 13.68)	1.29
	43afh	106.7 (± 6.65)	0.93
	43bh	100.5 (± 23.05)	0.99
	43xa+43xa'	0.70 (± 0.42)	142.85
	43ja+43ja'	0.59 (± 0.23)	131.27
	43afa+43afa'	0.26 (± 0.04)	384.61
	43da	28.93 (± 7.51)	3.45
	43za+43za'	0.15 (± 0.05)	666.66
	43ba+43ba'	0.88 (± 0.95)	113.63
	43aea+43aea'	1.92 (± 0.17)	82.64
	43ka+43ka'	0.07 (± 0.04)	1428.57
	43ma+43ma'	0.56 (± 0.45)	178.57
	43aha	9.74 (± 1.17)	10.26
	43xb+43xb'	71.29 (± 6.79)	1.40
	43zb+43zb'	142.38 (± 19.47)	0.70
	43bb+43bb'	69.89 (± 17.46)	1.43
	43afb+43afb'	105.13 (± 18.26)	0.95
	43xg	63.31 (± 9.93)	1.57
	43zg	81.75 (± 8.34)	1.22
	43xc+43xc'	29.32 (± 4.40)	1.05
Хлорохин		0.0131 (±0.002)	325
Артеметер		0.0037	n/a
Артемизинин		0.0039 (± 0.08)	n/a
Артесуновая кислота		0.0005	n/a

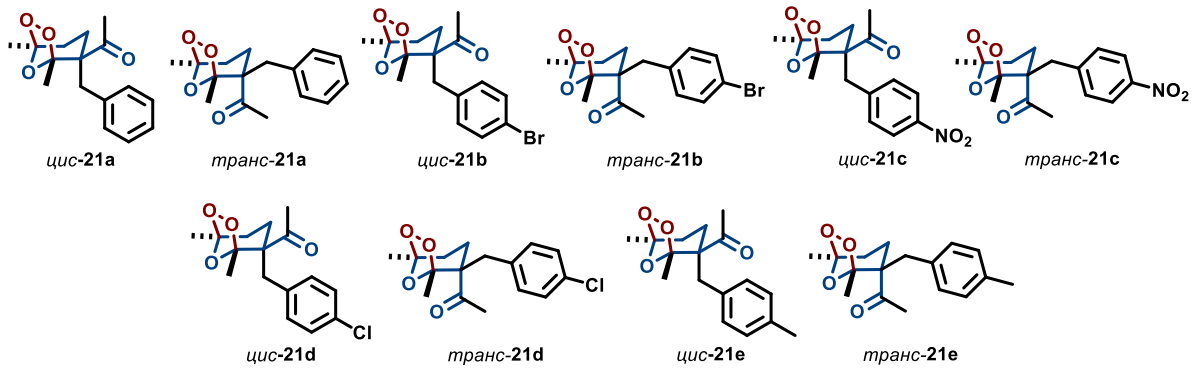
[a]S.I.: индекс селективности. Значения IC_{50} со стандартным отклонением (SD) были рассчитаны на основе результатов как минимум 3 экспериментов.

5.2.2 Разработка веществ с антишистосомной активностью по отношению к *S. mansoni*

Шистосомоз относится к группе тропических паразитарных заболеваний, вызываемое плоскими паразитическими червями (кровяными сосальщиками) рода *Schistosoma* [341]. Ежегодно таким заболеванием заражается свыше 250 миллионов человек. В настоящее время терапия практически полностью основана на одном препарате – празиквантеле. Появление и распространение устойчивых штаммов паразита может поставить под угрозу эффективность лечения шистосомоза. [342, 343]. Дополнительную проблему создает тот факт, что празиквантел неэффективен против ювенильных форм паразита. В связи с этим существует острая необходимость в разработке новых классов веществ с антишистосомной активностью.

Синтезированные мостиковые озониды были протестированы на антишистосомную активность против ювенильной формы шистосом (шистосомул) (Рисунок 5.8). Озонид *цис*-**21a** проявил очень высокую (IC_{50} < 1 μM) активность. IC_{50} для озонида **21** = 0.4 μM. Озониды *цис*-**21a**, *цис*-**21c,** *транс*-**21c**, *цис*-**21d**, *транс*-**21d**, *цис*-**21b** и *транс*-**21b** проявили высокую (IC_{50} 1-10 μM) активность. Умеренную активность (IC_{50} > 10 μM) проявил озонид *транс*-**21e**. В испытания против взрослой формы шистосом высокую активность (IC_{50} 1-10 μM) проявили озониды *цис*-**21a**, *цис*-**21c**, *транс*-**21e**, *цис*-**21d**, *цис*-**21b**, *транс*-**21b**. Умеренную активность появили озониды *транс*-**21a,** *транс*-**21c,** *цис*-**21e,** *транс*-**21d** (IC_{50} > 10 μM).

Рисунок 5.8 Структуры исследуемых озонидов **21** на антишистосомную активность.



Соединения со значениями IC_{50} ≤10 μM в отношении взрослой формы шистосом были протестированы на клеточной линии млекопитающих (клеточная линия L6) для оценки их токсичности и индекса селективности (Таблица 5.11). Полученные результаты

показывают, что озониды *цис*-**21a**, *цис*-**21c**, *транс*-**21e**, *цис*-**21a**, *цис*-**21b**, а также *транс*-**21b** обладают селективностью в отношении паразита (SI >1).

Таблица 5.11 *In vitro* антишистосомная активность озонидов **21** против *S. mansoni*.

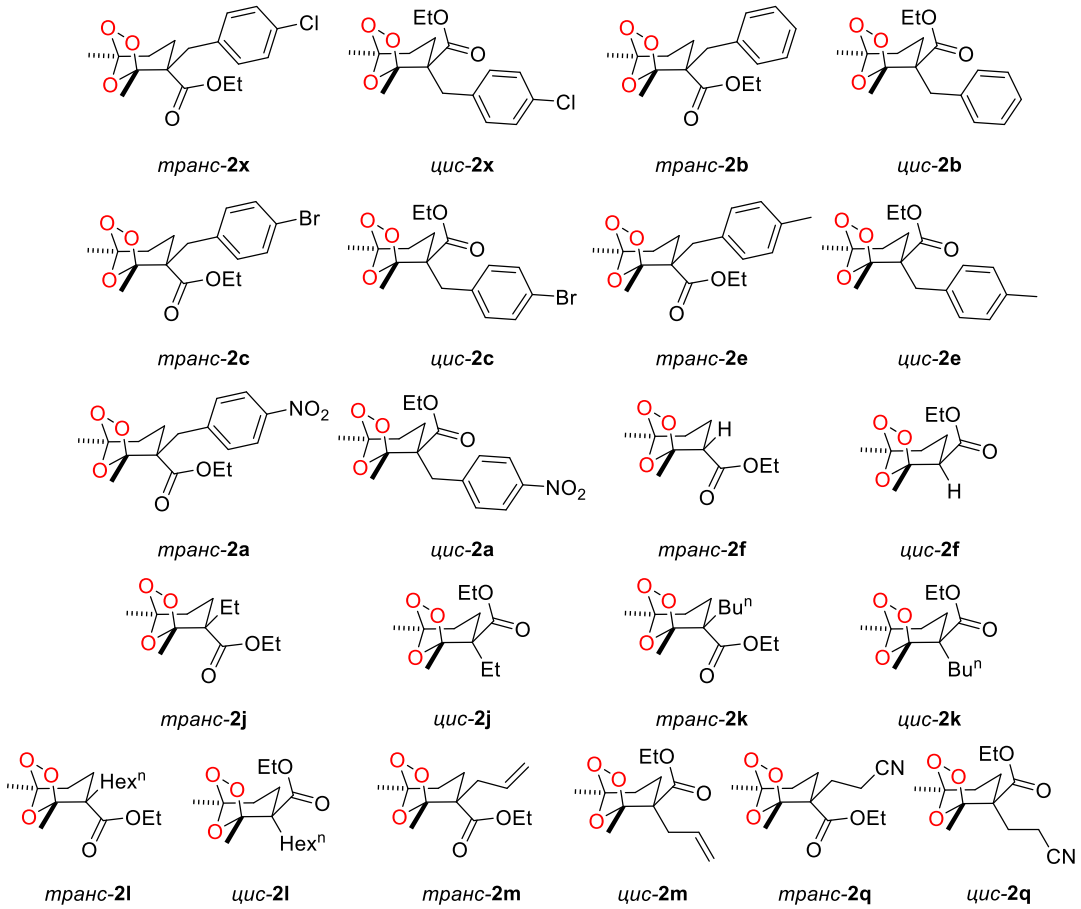
Озонид	Ювенильная форма IC_{50}, [μM]	Взрослая форма IC_{50}, [μM]	L6-клетки IC_{50}, [μM]	SI
цис-**21a**	0.4	1.8	5.4	2.9
транс-**21a**	5.6	10.3	ND	-
цис-**21c**	5.7	7.0	22.7	1.7
транс-**21c**	7.7	22.8	ND	-
цис-**21e**	ND	10.0	ND	-
транс-**21e**	12.2	7.4	15.3	7.4
цис-**21d**	2.8	4.2	2.7	-
транс-**21d**	3.2	11.2	ND	-
цис-**21b**	6.2	6.6	7.3	1.1
транс-**21b**	2.2	4.2	8.1	1.6
Празиквантел [344]	2.2	0.1	>96	>960

ND: не исследовалось

Озониды *цис*-**21a**, *транс*-**21e**, *цис*-**21d**, *транс*-**21b**, продемонстрировавшие наилучшие результаты были протестированы *in vivo*. В случае соединений *транс*-**21b** и *цис*-**21d** снижение паразитарной нагрузки при однократном пероральном применении в концентрации 400мг/кг составило 44.3% и 42.9%, соответственно. Озониды *цис*-**21a** и *транс*-**21e** показали низкую активность, снижение паразитарной нагрузки составило 6.2 и 9.9% соответственно.

На основе полученных результатов была расширена библиотека озонидов для испытаний на антишистосомную активность (Рисунок 5.9). В тестах против ювенильной формы шистосом (шистосомул) при концентрации пероксида (33,3 μM) 11 соединений (*транс*-**2a-c**,**e**,**f**,**l**,**m**,**q**, *цис*-**2c**,**k**,**m**) проявили высокую эффективность (% гибели шистосом > 90%). При 10 μM только 7 озонидов (Таблица 5.12) проявили удовлетворительную активность (% гибели шистосом > 50%). Соединения *транс*-**2a**,**e** и *цис*-**2c** проявили очень высокую активность против шистосомул (IC_{50} < 2 μM), в то время как активность соединений *транс*-**2l** и *цис*-**2m** была несколько ниже со значениями IC_{50} 3,4 и 3,3 μM соответственно. Соединения *транс*-**2a**,**e** и *цис*-**2c** оказались более активными, чем артесунат и празиквантел против шистосомул.

Рисунок 5.9. Структуры исследуемых озонидов **2** на антишистосомную активность.



Озониды *транс*-**2e**,**c**,**l** и *цис*-**2c** показали хорошую активность против взрослых шистосом (подавление жизнедеятельности > 50%). Однако при испытании на клеточной линии млекопитающих они показали, что умеренно цитотоксичны и обладают недостаточной селективностью по отношению к паразитам (SI < 1). При этом соединения *транс*-**2c**,**e**,**l** и *цис*-**2c** по активности против взрослых форм шистосом превосходили артесунат. Артесунат используемый в качестве стандартного вещества сравнения, оказался более токсичным, чем озониды.

Полученные результаты показывают, что противопаразитарное действие озонидов определяется как конфигурацией изомера, так и заместителем в мостике. Это может указывать на то, что озониды действуют не как окислители, а имеют иной сложный механизм действия.

Таблица 5.12 *In vitro* антишистосомная активность озонидов **2** против *S. mansoni*.

Озонид	Ювенильная форма			Взрослая форма		L6-клетки	SI
	% гибели при 33.3 μM	% гибели при 10 μM	$IC_{50,}$ [μM]	% гибели при 10 μM	$IC_{50,}$ [μM]	$IC_{50,,}$ [μM]	

транс-**2b**	100	74.6	3.8	23.0	ND	ND	ND
транс-**2c**	100	67.7	3.9	70.0	15.1	1.3	0.1
транс-**2e**	100	100	1.9	82.0	16.6	6.8	0.4
транс-**2a**	100	100	1.9	14.0	ND	ND	ND
транс-**2f**	93.7	30.2	11.1	ND	ND	ND	ND
транс-**2j**	36.5	39.7	ND	ND	ND	ND	ND
транс-**2k**	77.8	17.5	19.4	ND	ND	ND	ND
транс-**2l**	100	87.3	3.4	55.0	12.8	4.6	0.4
транс-**2m**	96.8	23.8	9.9	ND	ND	ND	ND
транс-**2q**	90.5	23.8	13.3	ND	ND	ND	ND
цис-**2b**	22.6	12.9	ND	ND	ND	ND	ND
цис-**2c**	100	100	1.9	76.0	14.3	0.8	0.1
цис-**2e**	74.2	22.6	ND	ND	ND	ND	ND
цис-**2a**	22.8	12.9	ND	ND	ND	ND	ND
цис-**2f**	61.5	11.5	29.9	ND	ND	ND	ND
цис-**2j**	73.8	15.4	21.9	ND	ND	ND	ND
цис-**2k**	100	42.3	4.5	ND	ND	ND	ND
цис-**2m**	100	88.5	3.3	23.0	ND	ND	ND
цис-**2q**	12.9	3.23	ND	ND	ND	ND	ND
Артесунат [344]	-	-	4.97	-	41.2	1.5	0.04
Празиквантел [344]	-	-	2.2	-	0.1	>96	>960

ND: не исследовалось, так как эффект при концентрации 10 μM в отношении шистосомул и взрослой формы шистосом был <50%.

SI: (Индекс селективности) = IC_{50} [клетки L6] / IC_{50} [взрослая форма шистосом]

Полученные результаты демонстрируют перспективность мостиковых озонидов для разработки на их основе веществ с антишистосомной активностью. Стоит отметить, что удалось найди пероксиды (мостиковые озониды), обладающие активностью против ювенильной формы шистосом.

5.3 Разработка биологически активных пероксидов для применения в сельском хозяйстве

Современное растениеводство невозможно вести эффективно без использования химических средств защиты растений, в первую очередь фунгицидов. Ограниченное разнообразие фунгицидов с точки зрения механизма их действия привело к появлению агрессивных резистентных штаммов грибов, что представляет серьезную проблему для продовольственной безопасности страны. В связи с этим чрезвычайно актуальной является разработка новых фунгицидов, в том числе и с новым механизмом действия.

В работе открыто новое направление в агрохимии – использование органических пероксидов в качестве средств защиты растений. Синтезированные пероксиды различных классов были протестированны *in vitro* в отношении фитопатогенных грибов различных таксономических классов, наносящих значительный ущерб сельскому хозяйству и растениеводству: *Rhizoctonia solani (R.s.), Fusarium oxysporum (F.o.), Fusarium moniliforme (F.m.), Fusarium graminearum (F.g.), Fusarium heterosporum (F.h.), Fusarium culmorum (F.c.), Fusarium gibbosum (F.gb.), Fusarium nivale (F.m.n.), Fusarium sporotrichiella (F.s.), Venturia inaequalis (V.i.), Bipolaris sorokiniana (B.s.), Sclerotinia sclerotiorum (S.s.), Alternaria alternata (A.), Pythium graminicola (P.sp.), Phoma eupyrena (P.e.), Phytophthora infestans (P.i.).*

Влияние исследуемых пероксидов (Рисунок 5.10) на радиальный рост мицелия гриба на картофельно-сахарозном агаре оценивали при их концентрации 30 мг/л. В качестве препаратов сравнения использовали два коммерческих фунгицида – триадимефон и крезоксим-метил (Таблица 5.13).

Рисунок 5.10. Озониды **2** и тетраоксаны **25**, исследуемые на фунгицидную активность.

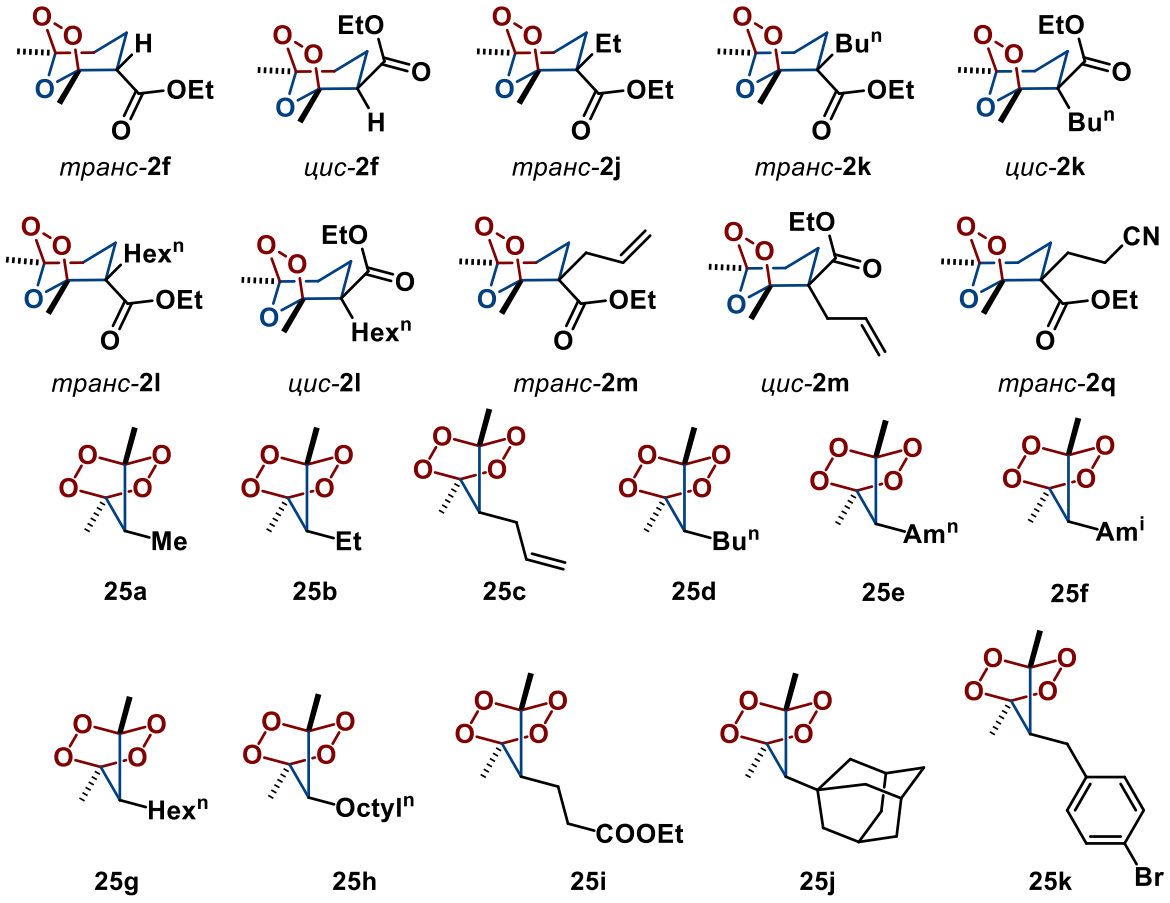


Таблица 5.13 Данные фунгицидной активности озонидов **2** и тетраоксанов **25**.[a]

Соединение	Ингибирование роста мицелия (*I*) ±(SD), % (C = 30 мг /л)															
	V. i.	***R. s.***	***F. o.***	***F. m.***	***B. s.***	***S. s.***	***F. g.***	***F. h.***	***F. c.***	***F. gb.***	***F. m.n.***	***F. s.***	***A.***	***P. sp.***	***P. e.***	***P.i.***
транс-**2f**	31±3	26±2	2±2	25±3	17±2	18±2	27±3	33±2	21±2	13±2	11±3	26±3	13±3	9±2	63±4	-
цис-**2f**	10±2	38±3	2±2	10±2	25±3	14±1	19±2	29±2	26±3	5±2	18±4	-11	8±2	21±3	57±4	-
транс-**2j**	33±3	18±1	18±3	14±2	20±2	11±1	46±4	59±3	54±5	23±2	19±3	57±5	8±2	30±3	57±5	-
транс-**2k**	50±2	14±2	20±2	31±3	17±2	16±2	33±3	48±4	57±4	30±3	21±3	60±3	16±3	43±4	59±4	-
цис-**2k**	38±2	46±2	13±1	22±2	25±3	17±2	32±2	26±2	31±3	17±2	21±2	40±2	31±4	36±3	40±3	-
транс-**2l**	3±2	49±3	19±4	45±5	31±5	8±4	17±2	30±4	14±6	19±3	2±1	40±4	20±2	5±4	24±2	-
цис-**2l**	42±8	53±5	30±4	46±3	21±4	10±3	32±2	12±3	23±3	24±2	23±5	49±4	28±2	15±5	28±2	-
транс-**2m**	31±3	85±3	53±4	24±3	31±2	31±2	64±1	61±2	19±4	37±2	39±4	47±4	21±2	44±3	28±2	-
цис-**2m**	45±4	91±2	76±5	50±4	47±3	42±3	94±1	75±6	40±4	67±3	40±4	58±3	32±2	37±5	40±3	-
транс-**2q**	31±2	12±2	26±4	7±2	18±2	17±3	34±1	49±3	8±3	24±2	18±3	31±4	12±1	47±3	40±1	-
25a	88±5	**100**	99±1	**100**	66±3	96±1	90±1	**100**	**100**	88±2	84±2	97±2	56±3	98±1	86±5	-
25b	88±4	**100**	97±1	**100**	68±3	69±3	88±1	**100**	99±1	95±2	82±2	**100**	58±3	94	78±6	-
25c	37±7	**100**	**100**	**100**	**100**	52±3	97±1	**100**	99±1	**100**	**100**	**100**	47±7	**100**	90±4	-
25d	88±8	**100**	95±1	**100**	71±3	71±2	90±1	97±2	99±1	90±1	83±3	95±2	58±6	99±1	76±5	**100**
25e	**100**	**100**	**100**	**100**	68±2	48±3	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	49±3	98±1	71±1	-
25f	**100**	**100**	97±1	97±1	68±3	31±1	97±2	96±1	**100**	**100**	96±1	99±1	32±2	97±1	77±4	**100**
25g	90±1	**100**	**100**	**100**	52±2	38±4	97±1	**100**	**100**	97±1	97±1	100	52±2	**100**	70±3	**100**
25h	74±6	98±2	71±6	96±2	71±3	42±1	91±6	**100**	85±5	**100**	89±5	94±5	56±4	93±1	**100**	**100**
25i	15±5	67±3	39±3	50±3	9±4	25±2	19±1	8±3	-2±1	12±3	10±2	22±5	9±2	52±3	5±2	79±4
25j	54±5	98±1	53±4	80±2	81±2	42±3	99±1	93±2	**100**	97±1	71±2	77±2	53±2	75±4	73±2	48±3
25k	26±6	**100**	30±2	98±2	64±2	20±1	**100**	98±2	68±3	99±2	59±4	74±3	29±2	59±4	37±2	-
Триадимефон	78±1	62±2	83±2	89±1	68±2	55±2	49±7	79±5	77±2	34±3	54±2	80±3	39±1	36±1	26±4	-
Крезоксим-метил	89±1	**100**	69±1	60±2	54±2	47±1	59±6	76±6	43±6	66±6	68±2	56±6	65±2	**100**	**100**	-

[a] SD – стандартное отклонение

Среди исследуемых озонидов *транс*-**2f**,**j**,**k-m**,**q**, *цис*-**2f**,**k-m**,**q** наибольшую фунгицидную активность проявил озонид *цис*-**2m**, содержащий в своем составе аллильный заместитель. Озонид *цис*-**2m** активен практически по отношению ко всем тестируемым грибам, за исключением *V.i., F.c., F.s.* и *P.e.* При использовании озонида *цис*-**2m** в концентрации 30 мг/л ингибирование роста мицелия более чем на 50% наблюдалось у 7 из 15 грибов, а именно у *R.s., F.o., F.m., F.g., F.h., F.g.* и *F.s.* Озонид *цис*-**2m** превосходит коммерческий фунгицид триадимефон в отношении таких грибов как *R.s., F.g., F.gb., P.sp* и *P.e*, а в отношении *F.o, F.g., F.gb.* и *F.s.* - превосходит крезоксим-метил. В отношении *F.h.* активность озонида *цис*-**2m** сравнима с активностью крезоксим-метила.

Наиболее эффективным среди озонидов в отношении *V.i., F.c.* и *F.s.* оказался озонид *транс*-**2k**; в отношении *F.c.* и *F.s.* он был более активен, чем крезоксим-метил. Все испытанные озониды, за исключением озонида *транс*-**2l** в случае *P.e.*, оказались активнее Триадимефона; наиболее активным среди них был озонид *транс*-**2f**, вызывавший ингибирование роста мицелия *P.e.* до 63%. В отношении *P.sp.* наиболее активным

оказался озонид *транс*-**2q**, который также превзошел по активности Триадимефон (ингибирование роста мицелия *P.sp.* составило 47% и 36% соответственно). Озонид *транс*-**2m** был более активен, чем триадимефон, в отношении *R.s., F.gb., P.sp.* и *P.e.* В отношении *F.g.* озонид *транс*-**2m** превзошел по активности как триадимефон, так и крезоксим-метил.

Очень интересные и беспрецедентные результаты были получены в случае тетраоксанов **25a-k**. Все испытанные тетраоксаны, содержащие алкильные заместители, проявили очень высокую фунгицидную активность при концентрации 30 мг/л. За исключением **25i**, они обеспечивали полное подавление роста мицелия (*I* = 100%) в отношении широкого спектра фитопатогенных грибов и в основном превосходили по активности как триадимефон, так и крезоксим-метил. Лишь в случае *Alternaria alternata (A.)* ингибирование роста мицелия составило 58%. Наиболее активным представителем в среди тетраоксанов **25a-k** оказался тетраоксан **25e**, содержащий амильный заместитель. Он полностью подавлял рост мицелия у 10 из 15 грибов (за исключением *B.s., S.s., A., P.sp.* и *P.e.*) и превосходил эталонные фунгициды триадимефон и крезоксим-метил. Следует отметить, что наличие в молекуле тетраоксана заместителя со сложноэфирной группой или объемного бензильного заместителя приводит к резкому снижению фунгицидной активности, в то время как длина алкильного заместителя от C1 до C8 незначительно влияет на фунгицидную активность.

Для наиболее активных тетраоксанов **25a**, **25c**, **25e-g** были определены значения EC_{50} в отношении ключевых фитопатогеных грибов: *Bipolaris sorokiniana* (*B.s.*), *Fusarium oxysporum* (*F.o.*), *Fusarium moniliforme* (*F.m.*), *Rhizoctonia solani* (*R.s.*), *Sclerotinia sclerotiorum* (*S.s.*), *Venturia inaequalis* (*V.i.*) (Таблица 5.14).

Таблица 5.14 Полумаксимальные эффективные концентрации (EC_{50}) тетраоксанов **25a**,**c**,**e-**g и эталонных фунгицидов.[a]

№	Соединение	EC_{50} (мг /л)±SD					
		V. i.	***R. s.***	***F. o.***	***F. m.***	***B. s.***	***S. s.***
1	**25a**	14.2±1.6	5.5±1.2	12.8±2.1	12.3±2.1	5.0±1.0	13.6±0.8
2	**25c**	>30.0	6.5±0.8	12.4±2.5	12.1±2.2	12.7±3.1	28.2±1.4
3	**25e**	8.9±1.4	3.4±0.9	10.2±1.7	10.5±1.6	2.8±0.4	>30
4	**25f**	12.5±1.2	4.8±0.5	12.8±1.1	13.4±0.9	15.0±3.5	>30
5	**25g**	15.6±0.9	4.4±0.5	12.3±2.6	7.8±0.6	27.8±2.5	>30

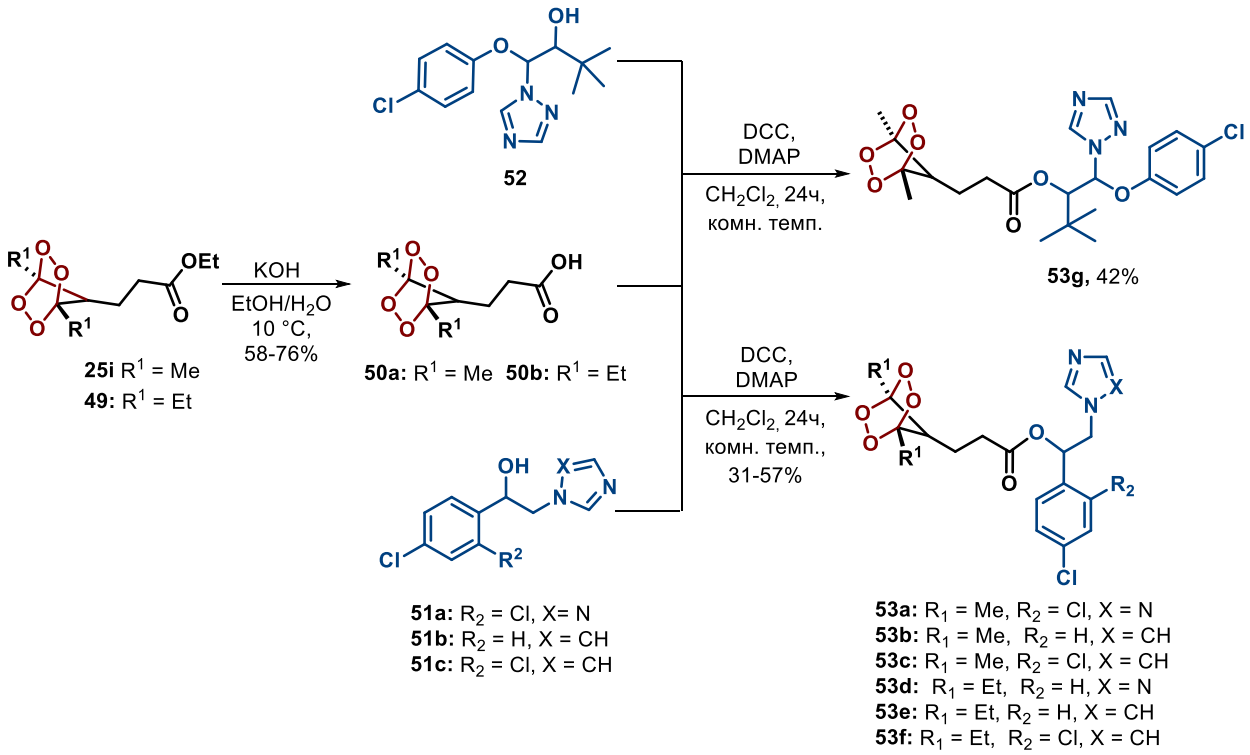
6	**Триадимефон**	7.6±0.4	23.2±3.2	2.6±0.2	2.1±0.2	8.7±0.7	18.3±2.2
7	**Крезоксим-метил**	2.2±0.1	<0.3	<0.3	7.6±1.3	18.2±1.6	>30.0

[a] SD – стандартное отклонение

Тетраоксаны **25a**, **25c**, **25e-g** проявляют фунгицидную активность в отношении *Rhizoctonia solani* (*R.s.*) превосходящую таковую у триадимефона, но уступают по этому показателю крезоксим-метилу. В отношении *Bipolaris sorokiniana* (*B.s.*) тетраоксаны **25a**, **25c** и **25f** оказались более эффективными, чем крезоксим-метил, а тетраоксан **25e** превзошел по активности как триадимефон, так и крезоксим-метил. Также более выраженное фунгицидное действие против *Sclerotinia sclerotiorum* (*S.s.*) по сравнению с триадимефоном и крезоксим-метилом демонстрирует тетраоксан **25a**

Поскольку известно, что сочетание двух фармакофорных фрагментов в одной молекуле может привести к синергетическому эффекту, была реализована стратегия создания гибридных структур. Удалось синтезировать стабильные соединения, в которых в одной молекуле объединены окислительный фрагмент (1,2,4,5-тетраоксан) и фрагмент способный к окислению (триазол и имидазол) (Рисунок 5.11).

Рисунок 5.11 Синтез гибридных молекул для испытаний на фунгицидную активность.



Синтезированные соединения **53a-g** были протестированы *in vitro* против фитопатогенных грибов, вызывающих значительные потери урожая: *Bipolaris sorokiniana*

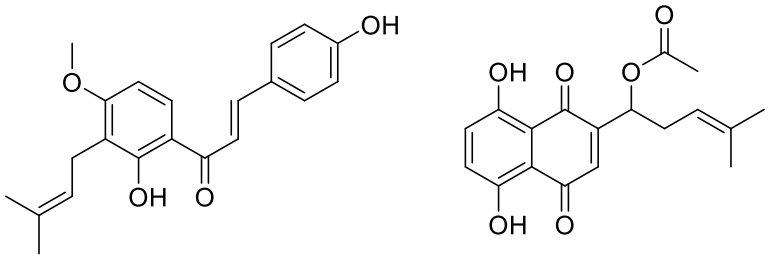
(*B.s.*), *Fusarium oxysporum* (*F.o.*), *Fusarium moniliforme* (*F.m.*), *Rhizoctonia solani* (*R.s.*), *Sclerotinia sclerotiorum* (*S.s.*), *Venturia inaequalis* (*V.i.*). В качестве эталонов использовались коммерческие фунгициды триадимефон и крезоксим-метил (Таблица 5.15).

Таблица 5.15 Ингибирование роста мицелия патогенных грибов пероксидами **53a–g**.

№	Соединение	Ингибирование роста мицелия (%) (С = 30 мг/л).					
		V. i.	***R. s.***	***F.o.***	***F. m.***	***B. s.***	***S. s.***
1	**53a**	**62**	16	23	**60**	**51**	**51**
2	**53b**	30	39	21	29	**46**	20
3	**53c**	30	**70**	36	35	**83**	**70**
4	**53d**	22	40	19	31	37	17
5	**53e**	35	19	26	**68**	**61**	**56**
6	**53f**	0	36	19	38	**48**	22
7	**53g**	30	19	39	19	**50**	**47**
8	**Триадимефон**	41	43	77	87	44	61
9	**Крезоксим-метил**	96	87	65	72	56	41

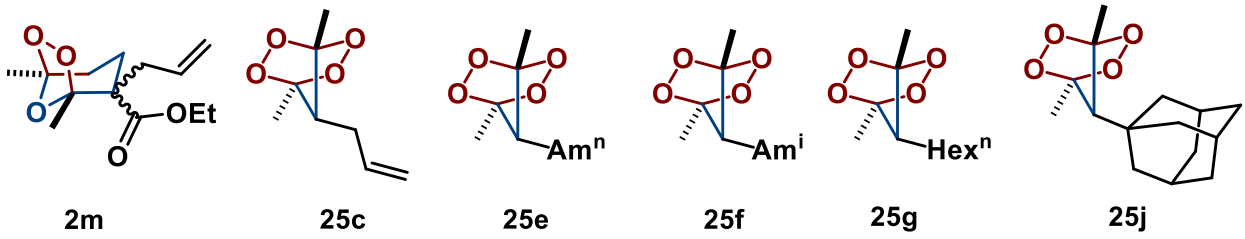
Среди полученных гибридных соединений наиболее широким спектром действия при концентрации 30 мг/л обладает пероксид **53a**, ингибирующий рост мицелия четырех из шести фитопатогенных грибов (Таблица 5.15). Соединения **53c** и **53e** проявляют активность в отношении трех фитопатогенов, а соединение **53g** – двух. Кроме того, установлено, что синтетические циклические пероксиды обладают противогрибковой активностью в отношении патогенного для шмелей и медоносных пчел микроорганизма - *Ascosphaera apis (A. apis*) – возбудитель аскосфероза. Заболевание, вызываемое этим возбудителем приводит к гибели пчелосемей. Разработка эффективных и нетоксичных для человека, насекомых-опылителей и окружающей среды противогрибковых веществ против *A. apis* является сложной задачей. Поиск фунгицидов против *A. apis* в основном сфокусирован на природных веществах, таких как 4-гидроксидеррицин, ацетилшиконин (МИК = 6,25 и 12,5 мг/л соответственно) (Рисунок 5.12) [345]. Однако применение природных соединений ограничено их низкой доступностью и высокой стоимостью, что делает разработку эффективных синтетических фунгицидов против *A. apis* особенно актуальной.

Рисунок 5.12 Природные вещества с противогрибкойо активностью в отношении *A. apis.*



Пероксиды, представленные на рисунке 5.13 были испытаны на способность ингибировать рост мицелия *A. apis* на картофельно-сахарозном агаре.

Рисунок 5.13 Исследуемые пероксиды в отношении *A. apis.*



2m **25c** **25e** **25f** **25g** **25j**

Установлено, что озонид **2m**, а также тетраоксаны **25c**, **25e** и **25j** обладают выраженной фунгицидной активностью, превосходящей активность триадимефона и крезоксим-метила в концентрации 30 мг/л (Таблица 5.16).

Таблица 5.16. Данные ингибирования роста мицелия (I, %) гриба *A. apis* пероксидами **2m, 25c**,**e**,**f**,**g**,**j** в концентрации 30 мг/л.

Соединение	Ингибирование роста мицелия (%) (*I*), %
2m	94
25c	100
25e	100
25f	66
25g	49
25j	94
Триадимефон	91
Крезоксим-метил	88

Озонид **2m** и тетраоксан **25j** демонстрируют высокий уровень ингибирования роста мицелия *A. apis* (94%). В случае тетраоксанов **25c** и **25e** результат был впечатляющим: ингибирование роста мицелия *A. apis* составило 100%. Для наиболее активных

пероксидов (**2m**, **25c**,**e**,**j**) и эталонов была определена полумаксимальная эффективная концентрация (EC_{50}) в отношении *A. apis*. Данные в Таблице 5.17 демонстрируют, что озонид **2m** и тетраоксан **25j** более эффективны против *A. apis*, чем триадимефон, однако уступают крезоксим-метилу. Тетраоксан **25e** проявляет активность, сопоставимую с триадимефоном. Несмотря на то что значение EC_{50} для крезоксим-метила ниже, чем для пероксидов, он не обеспечивает полного подавления роста мицелия *A. apis* даже при концентрации 30 мг/л. Стоит отметить, что пероксиды **2m**,**25c**,**e**,**j** не токсичны для шмелей и не оказывают влияния на их полетную активность.

Таблица 5.17. Значения EC_{50} для пероксидов **1**–**3**, **6** и эталонов.

Соединение	2m	25c	25e	25j	Триадимефон	Крезоксим-метил
EC_{50} (мг/L) ± SD	4.0 ± 0.2	10.9 ± 0.7	7.5 ± 1.0	1.6 ± 0.1	7.1 ± 0.8	<1.0

Наиболее перспективные тетраоксаны **25c**, **25f** и **25g** в составе разработанных препаративных форм исследуются в полевых условиях в качестве средств защиты растений для предпосевной обработки семян пшеницы и гороха. Длительные полевые испытания на протяжении нескольких сезонов показывают положительное влияние на прирост урожайности как пшеницы, так и гороха.

В результате проведенных исследований открыт новый класс фунгицидов - циклические органические пероксиды, который можно рассматривать как перспективную платформу для разработки средств защиты растений нового поколения, направленных на повышение устойчивости агросистем и обеспечение продовольственной безопасности.

ГЛАВА 6. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Предупреждение: Пероксиды представляют собой потенциально взрывоопасные вещества. Несмотря на то, что при работе с описанными в работе пероксидами взрывов не происходило, следует соблюдать технику безопасности и принимать надлежащие меры, такие как использование защитных экранов, вытяжных шкафов, средств индивидуальной защиты, избегание солей переходных металлов, нагревания, встряхивания и ударов. Все операции должны проводиться квалифицированным персоналом.

Спектральные приборы. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker AW-300 (с рабочей частотой 300.1 для ядер ^{1}H, 75.5 МГц для ядер ^{13}C, 30.4 МГц для ядер ^{15}N), Bruker AVANCE III 400 (с рабочей частотой 400.1 для ядер ^{1}H, 100.6 МГц для ядер ^{13}C, 40.6 МГц для ядер ^{15}N), Bruker AVANCE II (с рабочей частотой 600.1 для ядер ^{1}H, 150.9 МГц для ядер ^{13}C, 60.8 МГц для ядер ^{15}N) в среде дейтерированных растворителей ($CDCl_3$ DMSO-d_6, MeOD, химические сдвиги приведены в м.д. по шкале δ относительно ТМС. Масс-спектры высокого разрешения (МСВР) получены с использованием ионизации распылением в электрическом поле (ESI); в качестве масс-детектора использовался времяпролётный (TOF) детектор, приборы Bruker MicroTOF, Bruker MaXis. ИК-спектры регистрировали на спектрометре Bruker ALPHA. Все спектры комбинационного рассеяния были измерены с помощью рамановского микроскопа InVia Reflex (Renishaw, Великобритания) в конфокальном режиме с 633 нм HeNe-лазером (17 мВт).

Хроматографические методы. ТСХ-анализ проводили на хроматографических пластинках Macherey-Nagel Alugram UV254 с сорбентом силикагель 60. Характеристики сорбента: удельная поверхность (по БЭТ) ~ 500 м²/г, средний размер пор 60 Å, удельный объём пор 0.75 мл/г, размер частиц 5–17 мкм. Для колоночной хроматографии применяли силикагель (0.060-0.200 мм, 60A, CAS 7631-86-9) и (0.040-0.060 мм, 60A, CAS 7631-86-9)

Прочие приборы. Температуры плавления определяли с использованием нагревательного столика Кофлера. Термогравиметрический анализ проводился на

«Derivatograth-C» (MOM, Венгрия). Микрофотографии катализаторов были поулчены с использованием просвечивающего электронного микроскопа HT7700, Hitachi.

Исходные материалы. Растворители: дихлорметан, хлороформ, ацетон, ацетонитрил, петролейный эфир (ПЭ) (40/70), этилацетат (ЭА), метанол (MeOH), этанол (EtOH), диметилформамид (DMF), тетрагидрофуран (THF), толуол, диоксан, изопропанол, – очищали перед использованием перегонкой.

Реактивы: 2,4-пентадион, 3,5-гептадион, этилакрилат, бензальдегид, 4-хлорбензальдегид, ацетофенон, 1-(4-бромфенил)этан-1-он, 1-(*n*-толил)этан-1-он, акрилонитрил, бензоилацетон, метилвинилкетон, этилацетоацетат, бензил- и алкилгалогениды, *N*,*N*′-дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC), 4-(диметиламино)пиридин (DMAP), триэтиламин (Et_3N), этилхлорформиат, 4 -аминобензальдегид, 4,7-дихлорхинолин, этан-1,2-диамин, морфолин, пропан-1,3-диамин, 2-аминоэтан-1-ол, гидрохлорид семикарбазида, 1-адамантанамина шидрохлорид, 2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептандион, H_2O_2 (35% водный раствор), NH_3 (22% водный раствор), NH_3 (7M в метаноле), NH_4OAc, $HCOONH_4$, $(NH_4)_2CO_3$, $(NH_4)_2SO_4$, $MgSO_4$, $NaHCO_3$, KH_2PO_4, NaH_2PO_4, KOH, NaI, $Na_2S_2O_3$, Na_2SO_4, K_2CO_3, NaOH, I_2, $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, $SnCl_4$, $CeCl_3 \cdot 7H_2O$, Fe порошок, FeF_2, $FeCl_2$, $FeCl_3$, $FeBr_2$, FeI_2, I_2, $CuBr_2$, CuCl, CuBr, CuI, $CoCl_2$, $AlCl_3$, $Fe(SO_3CF_3)_2$, $HClO_4$ (70% водный раствор), H_3PO_4 (85% водный раствор), HBF_4 (48% водный раствор), HCl (36% водный раствор), моногидрат *p*-TsOH, H_2SO_4 (98%), $BF_3 \cdot Et_2O$, фосфорномолибденовая кислота (ФМК), фосфорновольфрамовая кислота (ФВК), Ph_3P – были приобретены у коммерческих поставщиков и использованы без предварительной очистки.

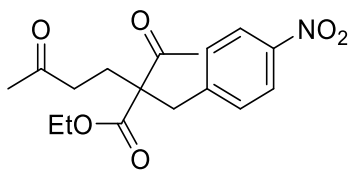
Раствор H_2O_2 в Et_2O – готовили многократной экстракцией малыми порциями диэтилового эфира (5×100 мл) из 35% водного раствора пероксида водорода (100 мл) с последующей сушкой над $MgSO_4$. Затем часть Et_2O удаляли в вакууме мембранного вакуумного насоса при 20 – 25°C. Концентрацию раствора определяли иодометрическим титрованием.

Экспериментальная часть к главе 2.1. Селективный синтез мостиковых 1,2,4-триоксоланов (озонидов) из δ-дикетонов и пероксида водорода без использования озона

1,5-Дикетоны **1a-r** [346, 347], **1s** [348], **1t,u** [349] и 1,5-дикетоальдегид **1v** [350] были синтезированы по известным методикам. 1,5 – Дикетоны **1f, k, n, q** - ранее неописанные соединения. Другие 1,5-дикетоны и 1,5-дикетоальдегид **1v** являются известными соединениями.

Синтез 1,5-дикетонов 1f,k,n,q (*общая методика*): К соответствующему β-кетоэфиру (1,5 г, 4,06-5,85 ммоль) при 20-25 °C (в случае кристаллических β-кетоэфиров, их предварительно растворяли в 5 мл CH_3CN; в случае жидких β-кетоэфиров реакцию проводили без растворителя) при перемешивании последовательно добавляли метилвинилкетон (1,2 моль / 1,0 моль β-кетоэфира), $CeCl_3$ (0,2 моль / 1,0 моль β-кетоэфира) и иодид натрия (0,1 моль / 1,0 моль β-кетоэфира). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем добавляли EtOAc (30 мл) и перемешивали еще 30 минут. После этого реакционную смесь переносили в делительную воронку, добавляли H_2O (10 мл) и две капли 36% водн. Водную фазу отделяли, органическую фазу промывали насыщенным водн. раствором $Na_2S_2O_3$ и затем водой (2 × 10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. 1,5-Дикетоны выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 с использованием смеси ПЭ: ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 90 об. %

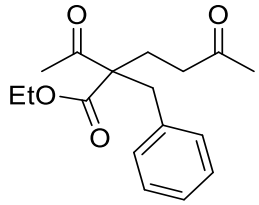
Этил-2-ацетил-2-(4-нитробензил)-5-оксогексаноат, 1a



Белые кристаллы. Выход 85%. Т.пл. = 84-86 °C. R_f = 0.36 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 8.10 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H), 7.25 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 4.24-4.05 (м, 2H), 3.32 (д, *J* = 13.9 Гц, 1H), 3.13 (д, *J* = 13.9 Гц, 1H), 2.52-2.26 (м, 2H), 2.14 (с, 3H), 2.13 (с, 3H), 2.22-2.01 (м, 2H), 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 205.5, 204.5,

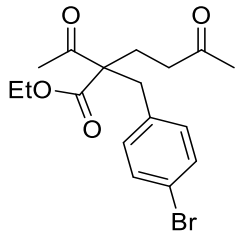
171.3, 147.2, 144.1, 131.0, 123.6, 63.9, 61.9, 38.11, 38.09, 30.1, 27.6, 25.9, 14.1. Вычислено для $C_{17}H_{21}NO_6$: C, 60.89%; H, 6.31%; N, 4.18%. Найдено: C, 60.78%; H, 6.29%; N, 4.21%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{21}NNaO_6]^+$: 358.1261; Найдено: 358.1259.

Этил-2-ацетил-2-бензил-5-оксогексаноат, 1b[351]



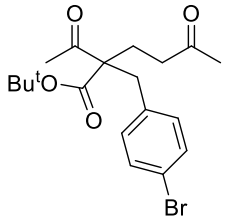
Белые кристаллы. Выход 73%. Т.пл. = 48-49 °C (Лит.[351] Т.пл. = 48-49 °C). R_f = 0.56 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.33-7.21 (м, 3H), 7.08 (д, *J* = 7.7 Гц, 2H), 4.21 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.31-3.08 (м , 2H), 2.57-2.28 (м, 2H), 2.16 (с, 3H), 2.15 (с, 3H), 2.23-2.00 (м, 2H), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 207.1, 205.3, 171.8, 135.9, 129.9, 128.5, 127.1, 63.9, 61.5, 38.3, 30.0, 27.6, 25.5, 14.0.

Этил-2-ацетил-2-(4-бромбензил)-5-оксогексаноат, 1c



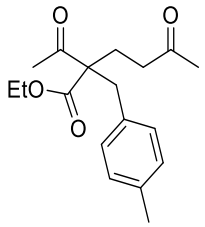
Белые кристаллы. Выход 85%. Т.пл. = 74-76 °C. R_f = 0.53 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.37 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H), 6.93 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H), 4.24-4.06 (м, 2H), 3.17 (д, *J* = 14.1 Гц, 1H), 3.04 (д, *J* = 14.1 Гц, 1H), 2.50-2.24 (м, 2H), 2.12 (с, 3H), 2.11 (с, 3H), 2.18-1.96 (м, 2H), 1.24 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 206.8, 205.0, 171.6, 135.1, 131.7, 131.65, 121.3, 63.9, 61.7, 38.3, 37.9, 30.1, 27.7, 25.7, 14.1. Вычислено для $C_{17}H_{21}BrO_4$: C, 55.30%; H, 5.73%; Br, 21.64%. Найдено: C, 55.30%; H, 5.78%; Br, 21.72%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{21}BrNaO_4]^+$: 391.0515; Найдено: 391.0511.

***трет*-бутил-2-ацетил-2-(4-бромбензил)-5-оксогексаноат, 1d**



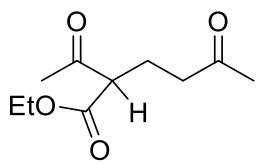
Бесцветное масло. Выход 85%. R_f = 0.37 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.36 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H), 6.96 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H), 3.12 (д, *J* = 14.1 Гц, 1H), 3.01 (д, *J* = 14.1 Гц, 1H), 2.12 (с, 3H), 2.11 (с, 3H), 2.47-1.96 (м, 4H), 1.42 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 206.9, 205.2, 170.6, 135.3, 131.9, 131.5, 121.1, 82.8, 64.3, 38.3, 37.5, 30.1, 28.0, 27.6, 25.8. Вычислено для $C_{19}H_{25}BrO_4$: C, 57.44%; H, 6.34%; Br, 20.11%. Найдено: C, 57.56%; H, 6.50%; Br, 20.31%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{19}H_{25}BrNaO_4]^+$: 419.0828; Найдено: 419.0813.

Этил-2-ацетил-2-(4-метилбензил)-5-оксогексаноат, 1e



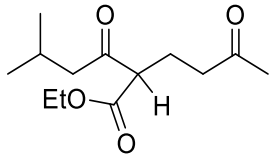
Белые кристаллы. Выход 79%. Т.пл. = 62-64 °C. R_f = 0.67 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.04 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H), 6.92 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H), 4.17 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.25-2.99 (м, 2H), 2.28 (с, 3H), 2.53-2.23 (м, 2H), 2.13 (с, 3H), 2.11 (с, 3H), 2.19-1.94 (м, 2H), 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 207.1, 205.4, 171.9, 136.8, 132.7, 129.8, 129.2, 64.0, 61.6, 38.4, 38.0, 30.1, 27.7, 25.5, 21.1, 14.1. Вычислено для $C_{18}H_{24}O_4$: C, 71.03%; H, 7.95%. Найдено: C, 71.01%; H, 7.96%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{18}H_{24}NaO_4]^+$: 327.1567; Найдено: 327.1562.

Этил-2-ацетил-5-оксогексаноат, 1f [352]



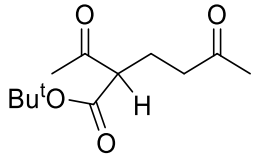
Бесцветное масло. Выход 67%. R_f = 0.52 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.18 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.47 (т, *J* = 7.1 Гц, 1H), 2.48 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H), 2.22 (с, 3H), 2.11 (с, 3H), 2.18-1.99 (м, 2H), 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 207.5, 202.9, 169.6, 61.5, 58.3, 40.5, 29.9, 29.1, 21.7, 14.3.

Этил 5-метил-3-оксо-2-(3-оксобутил)гексаноат, 1g



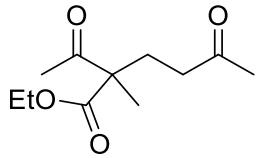
Светло-желтое масло. Выход 87%. R_f = 0.43 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.15 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.46 (т, *J* = 7.1 Гц, 1H), 2.46 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H), 2,10 (с, 3H), 2.34-2.43 (м, 2H), 2.25-1.95 (м, 3H), 1.24 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 0.90 (д, *J* = 2.3 Гц, 3H), 0.88 (д, *J* = 2.3 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 207.5, 204.6, 169.6, 61.5, 57.9, 51.0, 40.7, 30.0, 24.3, 22.6, 22.5, 21.8, 14.2. Вычислено для $C_{13}H_{22}O_4$: C, 64.44%; H, 9.15%. Найдено: C, 64.67%; H, 9.28%.

***трет*-бутил-2-ацетил-5-оксогексаноат, 1h[346]**



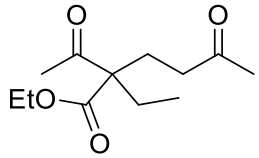
Желтое масло. Выход 62%, R_f = 0.28 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 3.30 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H), 2.39 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.13 (с, 3H), 2.04 (с, 3H), 2.00-1.89 (м, 2H), 1.37 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 207.4, 202.9, 168.5, 81.9, 59.2, 29.8, 28.8, 27.6, 21.6.

Этил-2-ацетил-2-метил-5-оксогексаноат, 1i[352]



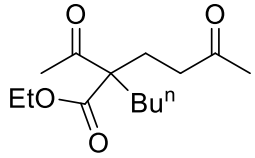
Бесцветное масло. Выход 92%. R_f = 0.36 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.22 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.29 (с, 3H), 2.16-1.92 (м, 2H), 2.09 (с, 3H), 2.11 (с, 3H), 2.46-2.26 (м, 2H) 4.15 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 207.3, 205.3, 172.6, 61.4, 58.7, 38.6, 29.9, 29.3, 28.4, 26.2, 14.0.

Этил-2-ацетил-2-этил-5-оксогексаноат, 1j[353]



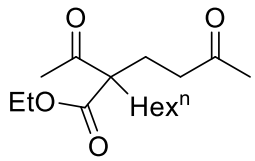
Светло-желтое масло. Выход 67%. R_f = 0.29 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.13 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 2.35-1.93 (м, 10H), 1.92-1.73 (м, 2H), 1.20 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 0.72 (т, *J* = 7.6 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 207.2, 205.2, 172.2, 62.9, 61.3, 38.2, 29.9, 26.8, 25.0, 24.6, 14.0, 8.2.

Этил-2-ацетил-2-бутил-5-оксогексаноат, 1k



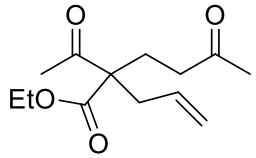
Светло-желтое масло. Выход 79%. R_f = 0.38 (ТСХ, РЕ: ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.18-4.05 (м, 2H), 2.34-2.16 (м, 2H), 2.13-1.90 (м, 8H), 1.84-1.63 (м, 2H), 1.30-1.12 (м, 5H) 1.09-0.90 (м, 2H), 0.80 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 207.2, 205.2, 172.2, 62.5, 61.3, 38.3, 31.9, 29.9, 26.7, 26.0, 25.1, 23.0, 14.0, 13.8. Вычислено для $C_{14}H_{24}O_4$: C, 65.60%; H, 9.44%. Найдено: C, 65.62%; H, 9.53%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{14}H_{24}NaO_4]^+$: 279.1567. Найдено: 279.1571.

Этил-2-ацетил-2-(3-оксобутил)октаноат, 1l



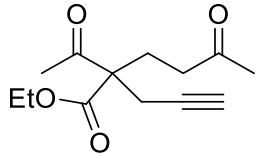
Светло-желтое масло. Выход 71%. R_f = 0.33 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.24-4.12 (м, 2H), 2.41-2.23 (м, 2H), 2.22-1.98 (м, 8H), 1.91-1.69 (м, 2H), 1.34-1.19 (м, 9H), 1.17-0.97 (м, 2H), 0.85 (т, *J* = 6.6 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 207.4, 205.4, 172.4, 161.4,62.7, 38.5, 32.4, 31.6, 30.0, 29.7, 26.9, 25.3, 23.9, 22.7, 14.2, 4.1. Вычислено для $C_{16}H_{28}O_4$: C, 67.57%; H, 9.92%. Найдено: C, 67.59%; H, 9.95%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{16}H_{28}NaO_4]^+$: 307.1880; Найдено: 307.1888.

Этил-2-ацетил-2-аллил-5-оксогексаноат, 1m[354]



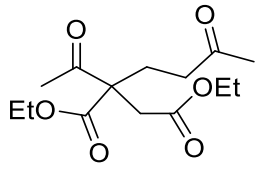
Бесцветное масло. Выход 80%. R_f = 0.45 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 5.65-5.47 (м, 1H), 5.13-5.01 (м, 2H), 4.17 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 2.64-2.48 (м, 2H), 2.43-2.21 (м, 2H), 2.19-2.00 (м, 8H), 1.24 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 207.2, 204.6, 171.7, 132.1, 119.3, 62.4, 61.5, 38.1, 36.8, 29.9, 26.9, 25.4,14.1.

Этил-2-ацетил-5-оксо-2-(проп-2-ин-1-ил)гексаноат, 1n



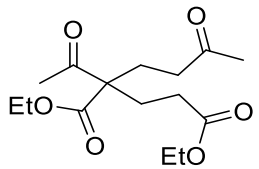
Бесцветное масло. Выход 69%. R_f = 0.31 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.27-4.12 (м, 2H), 2.79-2.62 (м, 2H), 2.16 (с, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.45-2.07 (м, 4H), 1.99 (т, *J* = 2.6 Гц, 1H), 1.24 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 206.9, 203.2, 170.7, 76.7, 72.0, 62.0, 61.8, 38.2, 30.0, 26.7, 25.4, 22.2,14.1. Вычислено для $C_{13}H_{18}O_4$: C, 65.53%; H, 7.61%. Найдено: C, 65.67%; H, 7.75%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{18}NaO_4]^+$: 261.1097; Найдено: 261.1109.

Диэтил-2-ацетил-2-(3-оксобутил)сукцинат, 1o [354]



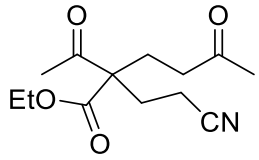
Бесцветное масло. Выход 76%. R_f = 0.23 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.18 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 4.07 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 2.92-2.77 (м, 2H), 2.23 (с, 3H), 2.40-2.15 (м, 4H), 2.10 (с, 3H), 1.24 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.20 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 206.6, 204.2, 171.1, 170.6, 61.8, 60.9, 60.4, 38.3, 37.5, 29.9, 27.1, 26.7, 14.1,13.9.

Диэтил-2-ацетил-2-(3-оксобутил)пентандиоат, 1p



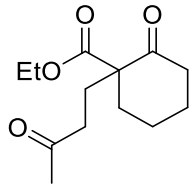
Светло-желтое масло. Выход 82%. R_f = 0.41 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.26-4.01 (м, 4H), 2.46-2.26 (м, 2H), 2.25-1.97 (м, 12H), 1.34-1.14 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 207.0, 204.7, 172.7, 171.8, 61.8, 61.7, 60.8, 38.1, 30.1, 29.2, 27.0, 26.9, 25.3, 14.3, 14.1. Вычислено для $C_{15}H_{24}O_6$: C, 59.98%; H, 8.05%. Найдено: C, 60.10%; H, 8.15%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{15}H_{24}NaO_6]^+$: 323.1465; Найдено: 323.1461.

Этил-2-ацетил-2-(2-цианоэтил)-5-оксогексаноат, 1q



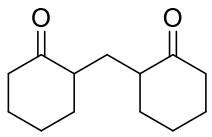
Светло-желтые кристаллы. Выход 64%. Т.пл. = 52-54 °C. R_f = 0,26 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.22 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 2.50-1.93 (м, 8H), 2.15 (с, 3H), 2.12 (с, 3H), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 206.4, 203.9, 171.0, 119.0, 62.2, 61.6, 37.8, 30.1, 27.9, 26.9, 25.4, 14.1, 12.8. Вычислено для $C_{13}H_{19}NO_4$: C, 61.64%; H, 7.56%; N, 5.53%. Найдено: C, 61.63%; H, 7.71%; N, 5.40%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{19}NNaO_4]^+$: 276.1206; Найдено: 276.1210.

Этил-2-оксо-1-(3-оксобутил)циклогексанкарбоксилат, 1r[352]



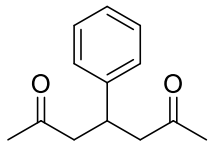
Светло-желтое масло. Выход 87%. R_f = 0,35 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.15 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 2.59-2.22 (м, 5H), 2.07 (с, 3H), 2.10-1.33 (м, 7H), 1.22 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 207.9, 207.7, 171.9, 61.3, 59.9, 40.9, 38.8, 36.6, 29.9, 28.4, 27.5, 22.5, 14.1.

2,2'-Метиленциклогексанон, 1s [348]



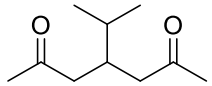
Бесцветное масло. Выход 45%. R_f = 0.33 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 2.55-0.77 (м, 20H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 214.0, 213.4, 49.1, 47.9, 42.5, 42.1, 35.5, 34.5, 30.7, 29.8, 28.4, 28.2, 25.3, 25.0.

4-Фенил-гептан-2,6-дион, 1t [349]



Бесцветное масло. Выход 75%. R_f = 0.31 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.34-7.17 (м, 5H, CH), 3.78-3.65 (м, 1H, CH), 2.87-2.70 (м, 4H, CH_2), 2.06 (с, 6H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 207.3, 143.6, 128.8, 127.4, 126.9, 49.8, 36.6, 30.5.

4-Изопропил-гептан-2,6-дион, 1u [349]

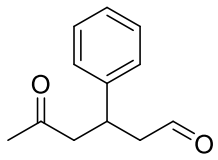


Бесцветное масло. Выход 70%. R_f = 0.46 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 2.50-2.19 (м, 5H), 2.13 (с, 6H), 1.74-1.61 (м, 1H), 0.84 (д, *J* = 6.8 Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 208.8, 45.4, 35.4, 30.6, 30.1, 19.1.

Синтез 1,5-кетоальдегида 1v

4-Фенилгепт-6-ен-2-он (0,94 г, 5,0 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (30 мл) и при перемешивании при -78 °C озонировали. Реакцию контролировали методом ТСХ. Затем через раствор барботировали аргон и добавляли Et_3N (1,7 мл, 12,5 ммоль) через шприц при -78 °C. Полученный раствор перемешивали при -78 °C в течение 30 минут, затем при 0 °C в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Продукт **1v** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (4:1 ПЭ: ЭА).Получали альдегид **1v** с выходом 0,76 г (80%).

5-Оксо-3-фенилгексаналь, 1v [350]



Бесцветное масло. Выход 80%. . ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 9.63 (с, 1H), 7.11-7.37 (м, 5H), 3.65-3.84 (м, 1H), 2.64-2.86 (м, 4H), 2.04 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 206.63, 200.94, 142.86,128.66, 127.16, 126.79, 49.43, 49.34, 34.86, 30.22.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.1., опыты 1-4.

Пероксидирование 1a с использованием 35% водн. H_2O_2 и $BF_3 \cdot Et_2O$.

К раствору 1,5-дикетона **1a** (0,350 г, 1,04 ммоль) в CH_3CN (5 мл) последовательно при перемешивании добавляли 35% водн. раствор H_2O_2 (1,5 моль H_2O_2 / 1,0 моль **1a**) и $BF_3 \cdot Et_2O$ (1,0-6,0 моль $BF_3 \cdot Et_2O$ / 1,0 моль **1a**) при 20-25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. После добавляли смесь CH_2Cl_2: ПЭ = 1: 1 (10 мл) и воды (0,5 мл). Затем при перемешивании добавляли $NaHCO_3$ до достижения pH 7,0. Осадок отфильтровывали, а фильтрат сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Выходы *транс*-**2a** и *цис*-**2a** определяли по данным ^{1}H ЯМР-спектроскопии (для озонида *транс*-**2a** характеристичный сигнал – синглет группы C**H**$_3$CCH$_2$ при 1.50 м.д.; для озонида *цис*-**2a** – синглет при 1.57 м.д.). В качестве внутреннего стандарта использовался 1,4-динитробензол.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.1., опыты 5-10.

Пероксидироваие 1a с использованием 3,7 М эфирного раствора H_2O_2 и $BF_3 \cdot Et_2O$.

К раствору 1,5-дикетона **1a** (0,350 г, 1,04 ммоль) в CH_3CN (5 мл) последовательно при перемешивании при 20-25°C добавляли 3,7 М эфирный раствор H_2O_2 (1,0-3,0 моль H_2O_2 / 1,0 моль **1a**) и $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,5-4,0 моль $BF_3 \cdot Et_2O$ / 1,0 моль **1a**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. Последующие шаги процедуры были аналогичными как в опытах 1-4.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.1., опыт 11.

Пероксидироваие 1a с использованием комплекса H_2O_2 с мочевиной и $BF_3 \cdot Et_2O$.

К раствору 1,5-дикетон **1a** (0,350 г, 1,04 ммоль) в CH_3CN (5 мл) последовательно при перемешивании при 20-25°C добавляли комплекс H_2O_2 с мочевиной (0,146 г, 1,56 ммоль; 1,5 моль H_2O_2 / 1,0 моль **1a**) и $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,074 г, 0,52 ммоль; 0,5 моль $BF_3 \cdot Et_2O$ / 1,0 моль **1a**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. Последующие шаги процедуры были были аналогичными как в опытвх 1-4.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.1., опыты 12-19.

Пероксидироваие 1a с использованием 35% водного раствора H_2O_2 и H_2SO_4.

К раствору 1,5-дикетона **1a** (0,350 г, 1,04 ммоль) в CH_3CN (5 мл) последовательно при перемешивании при 20-25°C добавляли 35% водный раствор H_2O_2 (1,5 моль H_2O_2 / 1,0 моль **1a**; в случае опыта 14 использовали 3,0 моль H_2O_2 / 1,0 моль **1a**) и H_2SO_4 (1,0-11,0 моль H_2SO_4 / 1,0 моль **1a**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 или 5 часов. Последующие шаги процедуры были аналогичными как в опытах 1-4.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.1., опыты 20-21.

Пероксидироваие 1a с использованием 35% водн. H_2O_2 и *p*-TsOH

К раствору 1,5-дикетона **1a** (0,350). г, 1,04 ммоль) в CH_3CN (5 мл) последовательно при перемешивании при 20-25°C добавляли 35% водный раствор H_2O_2 (1,5 моль H_2O_2 / 1,0 моль **1a**) и *p*-TsOH (8,0-10,0 моль *p*-TsOH / 1,0 моль **1a**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. Последующие шаги процедуры были аналогичными как в опытах 1-4.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.1., опыты 22-23.

Пероксидироваие 1a с использованием 35% водн. H_2O_2 и 50% водн. HBF_4.

К раствору 1,5-дикетона **1a** (0,350 г, 1,04 ммоль) в CH_3CN (5 мл) последовательно при перемешивании при 20-25°C добавляли 35% водн. раствор H_2O_2 (1,5 моль H_2O_2 / 1,0 моль **1a**) и 50% водный раствор HBF_4 (8,0-12,0 моль HBF_4 / 1,0 моль **1a**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 или 5 часов. Последующие шаги процедуры были аналогичными как в опытах 1-4.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.2.

Общая методика синтеза озонидов из дикетонов 1a-u и кетоальдегида 1v.

К раствору 1,5-дикарбонильного соединения **1a-v** (0,350 г, 0,88 - 2,06 ммоль) в CH_3CN (5 мл) последовательно добавляли при перемешивании при 20-25°C 3,7 М эфирный раствор H_2O_2 (1,5 моль H_2O_2 / 1,0 моль **1a-v**) и $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0,5 моль $BF_3{\cdot}Et_2O$ / 1,0 моль **1a-v**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 часа. После этого добавляли смесь CH_2Cl_2:ПЭ = 1: 1 (10 мл) и H_2O (0,5 мл). Затем при перемешивании добавляли $NaHCO_3$ до достижения pH 7,0. Осадок отфильтровывали, фильтрат сушили над $MgSO_4$. Осадок отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса.

Озониды *транс*-**2a-q**, *цис*-**2a-q**, **2t-v** в индивидуальном виде выделяли методом колоночной хроматографии хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 1 до 5 об. %

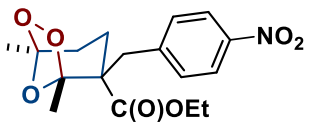
Соединения: *транс*-**2a**: 198,0 мг, 0,56 ммоль, выход 54%; *цис*-**2a**: 110,0 мг, 0,31 ммоль, выход 30%; *транс*-**2b**: 158,8 мг, 0,52 ммоль, выход 43%; *цис*-**2b**: 96,0 мг, 0,31 ммоль, выход 26%; *транс*-**2c**: 200,8 мг, 0,52 ммоль, выход 55%; *цис*-**2c**: 91,3 мг, 0,24 ммоль, выход 25%; *транс*-**2d**: 109,2 мг, 0,26 ммоль, выход 30%; *цис*-**2d**: 61,9 мг, 0,15 ммоль, выход 17%; *транс*-**2e**; 88,4 мг, 0,28 ммоль, выход 24%; *цис*-**2e**: 92,1 мг, 0,29 ммоль, выход 25%; *транс*-**2f**: 75,6 мг, 0,35 ммоль, выход 20%; *цис*-**2f**:: 181,4 мг, 0,84 ммоль, выход 48%; *транс*-**2g**: 18,7 мг, 0,07 ммоль, выход 5%; *цис*-**2g**: 56,0 мг, 0,22 ммоль, выход 15%; *транс*-**2h**: 90,0 мг, 0,37 ммоль, выход 24%; *цис*-**2h**: 127,3 мг, 0,52 ммоль, выход 34%; *транс*-**2i**: 139,2 мг, 0,60 ммоль, выход 37%; *цис*-**2i**: 75,2 мг, 0,33 ммоль, выход 20%; *транс*-**2j**: 194,8 мг, 0,80 ммоль, выход 52%; *цис*-**2j**: 33,7 мг, 0,14 ммоль, выход 9%; *транс*-**2k**: 148,7 мг, 0,55 ммоль, выход 40%; *цис*-**2k**: 93,0 мг, 0,34 ммоль, выход 25%; *транс*-**2l**: 240,3 мг, 0,80 ммоль, выход 65%; *цис*-**2l**: 33,3 мг, 0,11 ммоль, выход 9%; *транс*-**2m**: 149,3 мг, 0,58 ммоль, выход 40%; *цис*-**2m**: 85,9 мг, 0,33 ммоль, выход 23%; *транс*-**2n**: 115,8 мг, 0,46 ммоль, выход 31%; *цис*-**2n**: 52,3 мг, 0,21 ммоль, выход 14%; *транс*-**2o**: 103,5 мг, 0,34 ммоль, выход 28%; *цис*-**2o**: 66,5 мг, 0,22 ммоль, выход 18%; *транс*-**2p**: 195,4 мг, 0,62 ммоль, выход 53%; *цис*-**2p**: 70,0 мг, 0,22 ммоль, выход 19%; *транс*-**2q**: 171,2 мг, 0,64 ммоль, выход 46%; *цис*-**2q**: 52,1 мг, 0,19 ммоль, выход 14%; **2t**: 313,3 мг, 1,42 ммоль, выход 83%; **2u**: 271,9 мг, 1,46 ммоль, выход 71%; **2v**: 265,6 мг, 1,29 ммоль, выход 70%;

Смеси озонидов **2a-s** + **3a-s** выделяли хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 5 до 20 об. %

Смеси **2a** (*транс/цис* = 65/35): 330,0 мг, 0,94 ммоль, выход 90%; **2b** (*транс/цис* = 60/40): 306,5 мг, 1,00 ммоль, выход 83%; **2c** (*транс/цис* = 65/35): 328,6 мг, 0,85 ммоль, выход 90%; **2d** (*транс/цис* = 70/30): 254,9 мг, 0,62 ммоль, выход 70%; **2e** (*транс/цис* = 55/45): 257,9 мг, 0,80 ммоль, выход 70%; **2f** (*транс/цис* = 30/70): 257,0 мг, 1,19 ммоль, выход 68%; **2g** (*транс/цис* = 30/70): 85,8 мг, 0,33 ммоль, выход 23%; **2h** (*транс/цис* = 40/60): 228,5 мг, 0,94 ммоль, выход 63%; **2i** (*транс/цис* = 65/35): 267,1 мг, 1,16 ммоль, выход 71%; **2j** (*транс/цис* = 85/15): 247,2 мг, 1,01 ммоль, выход 66%; **2k** (*транс/цис* = 70/30): 323,5 мг, 1,19 ммоль,

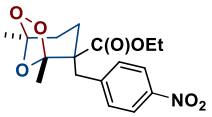
выход 87%; **2l** (*транс/цис* = 87/13): 310,5 мг, 1,03 ммоль, выход 84%; **2m** (*транс/цис* = 65/35): 309,8 мг, 1,21 ммоль, выход 83%; **2n** (*транс/цис* = 70/30): 183,0 мг, 0,72 ммоль, выход 49%; **2o** (*транс/цис* = 70/30): 240,2 мг, 0,79 ммоль, выход 65%; **2p** (*транс/цис* = 75/25): 280,2 мг, 0,89 ммоль, выход 76%; **2q** (*транс/цис* = 65/35): 316,3 мг, 1,17 ммоль, выход 85%; **2r** (*транс/цис* = 2/1): 231,4 мг, 0,90 ммоль, выход 62%; **2s** (*транс/цис* = 2/1): 320,4 мг, 1,43 ммоль, выход 85%.

Этил (1*R,2*S**,5*S**)-1,5-диметил-2-(4-нитробензил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2a**



Белые кристаллы. Т.пл. = 97-98 °C. R_f = 0.50 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 8.10 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, C**H**), 7.25 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, C**H**), 4.27-4.14 (м, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$), 3.44 (д, *J* = 12.7 Гц, 1H, CC**H**$_2$C), 2.74 (д, *J* = 12.7 Гц, 1H, CC**H**$_2$C), 2.13-1.94 (м, 2H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$, C**H**$_2$CCH$_3$), 1.79 (с, 3H, C**H**$_3$CC), 1.83-1.68 (м, 1H, C**H**$_2$CCH$_3$), 1.65-1.51 (м, 1H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 1.48 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$O). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 172.2 (**C**(O)OEt), 147.2 (**C**NO$_2$), 144.2 (**C**CH$_2$), 131.0 (**C**H), 123.6 (**C**H), 111.0 (O**C**C), 109.2 (O**C**CH$_2$), 61.7 (O**C**H$_2$CH$_3$), 54.4 (**C**C(O)), 37.4 (C**C**H$_2$C), 21.9 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$), 31.1 (CH$_3$C**C**H$_2$), 20.8 (**C**H$_3$CCH$_2$), 19.0 (**C**H$_3$CC), 14.2 (**C**H$_3$CH$_2$O). ИК (KBr): 3446, 3112, 3085, 2990, 2938, 1737, 1605, 1519, 1346, 1237, 1185, 1137, 1107, 1058, 945, 856, 828, 745, 700 см$^{-1}$. Вычислено для $C_{17}H_{21}NO_7$: C, 58.11%; H, 6.02%; N, 3.99%. Найдено: C, 58.29%; H, 5.91%; N, 3.98%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: Вычислено для [$C_{17}H_{21}NNaO_7$]$^+$: 374.1210; Найдено: 374.1217.

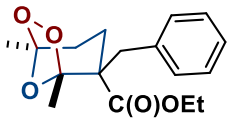
Этил (1*S,2*R**,5*R**)-1,5-диметил-2-(4-нитробензил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2a**



Белые кристаллы. Т.пл. = 143-144 °C. R_f = 0.44 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 8.12 (д, *J* = 8.75 Гц, 2H, C**H**), 7.30 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, C**H**), 4.22-4.10 (м, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$), 3.46 (д, *J* = 13.5 Гц, 1H, CC**H**$_2$C), 3.16 (д, *J* = 13.5 Гц, 1H, CC**H**$_2$C), 2.75-2.59 (м,

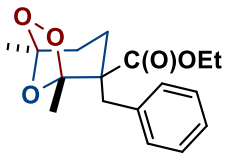
1H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 1.98-1.78 (м, 2H, C**H**$_2$CCH$_3$), 1.66 (с, 3H, C**H**$_3$CC), 1.56 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.46-1.35 (м, 1H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 1.23 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$O). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 172.2 (**C**(O)OEt), 147.2 (**C**NO$_2$), 145.2 (**C**CH$_2$), 131.0 (**C**H), 123.6 (**C**H), 111.0 (O**C**C), 109.2 (O**C**CH$_2$), 61.7 (O**C**H$_2$CH$_3$), 54.4 (**C**C(O)), 37.4 (C**C**H$_2$C), 31.1 (CH$_3$C**C**H$_2$), 21.9 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$), 20.8 (**C**H$_3$CCH$_2$), 19.0 (**C**H$_3$CC),14.2 (**C**H$_3$CH$_2$O). ИК (KBr): 3435, 2998, 2952, 1732, 1605, 1520, 1344, 1218, 1194, 1110, 1032, 943, 862, 830, 709, 578 cm^{-1}. Вычислено для $C_{17}H_{21}NO_7$: C, 58.11%; H, 6.02%; N, 3.99%. Найдено: C, 58.08%; H, 5.99%; N, 3.98%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: Вычислено для [$C_{17}H_{21}NNaO_7$]$^+$: 374.1210; Найдено: 374.1209.

Этил (1*R,2*R**,5*S**)-2-бензил-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2b**



Белые кристаллы. Т.пл. = 59-60 °C. Rf = 0.67 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.33-7.20 (м, 3H, CH), 7.17-7.06 (м, 2H, CH), 4.23 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$), 3.39 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H, CCH$_2$C), 2.67 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H, CCH$_2$C), 2.16-1.97 (м, 2H, CC**H**$_2$C**H**$_2$C), 1.86 (с, 3H, CH$_3$CC), 1.88-1.59 (м, 2H, CC**H**$_2$C**H**$_2$C), 1.52 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.30 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$O), ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 172.5 (**C**(O)OEt), 136.1 (**C**CH$_2$), 130.0 (CH), 128.3 (CH), 126.9 (CH), 111.2 (O**C**C), 109.9 (O**C**CH$_2$), 61.1 (O**C**H$_2$CH$_3$), 54.3 (**C**C(O)), 41.0 (C**C**H$_2$C), 32.9 (CH$_3$C**C**H$_2$), 25.8 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$), 20.6 (**C**H$_3$CCH$_2$), 18.8 (**C**H$_3$CC), 14.2 (**C**H$_3$CH$_2$O). Вычислено для $C_{17}H_{22}O_5$: C, 66.65%; H, 7.24%. Найдено: C, 66.79%; H, 7.41%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: Вычислено для [$C_{17}H_{22}NaO_5$]$^+$: 329.1359; Найдено: 329.1360.

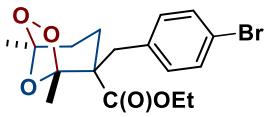
Этил (1*S,2*R**,5*R**)-2-бензил-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2b**



Белые кристаллы. Т.пл. = 42-43 °C. R$_f$ = 0.63 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.34-7.20 (м, 3H, CH), 7.17-7.09 (м, 2H, CH), 4.17 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$),

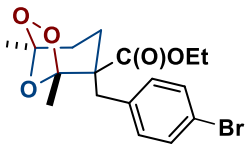
3.39 (д, *J* = 13.6 Гц, 1H, CCH_2C), 3.07 (д, *J* = 13.6 Гц, 1H, CCH_2C), 2,62 (т.д, *J* = 13.5, 6.3 Гц, 1H, $C(O)CC\mathbf{H}_2CH_2$), 2.04-1.78 (м, 2H, $C\mathbf{H}_2CCH_3$), 1.72 (с, 3H, CH_3CC), 1.59 (с, 3H, $C\mathbf{H}_3CCH_2$), 1.63-1.49 (м, 1H, $C(O)CC\mathbf{H}_2CH_2$), 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $C\mathbf{H}_3CH_2O$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 172.6 (**C**(O)OEt), 137.3 ($\mathbf{C}CH_2$), 130.0 (CH), 128.4 (CH), 126.9 (CH), 111.5 (O**C**C), 109.2 ($O\mathbf{C}CH_2$), 61.2 ($O\mathbf{C}H_2CH_3$), 54.4 (**C**C(O)), 37.7 ($C\mathbf{C}H_2C$), 31.2 ($CH_3C\mathbf{C}H_2$), 21.8 ($C(O)C\mathbf{C}H_2CH_2$), 20.9 ($\mathbf{C}H_3CCH_2$), 19.1 ($\mathbf{C}H_3CC$), 14.1 ($\mathbf{C}H_3CH_2O$). Вычислено для $C_{17}H_{22}O_5$: C, 66,65%; H, 7,24%. Найдено: C, 66,55%; H, 7,59%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{22}NaO_5]^+$: 329.1359; Найдено: 329.1356.

Этил (1*R,2*R**,5*S**)-2-(4-бромбензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2c**



Белые кристаллы. Т.пл. = 108-109 °C. R_f = 0.63 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10: 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.36 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H), 6.95 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H), 4.19 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.29 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H), 2.58 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H), 2.13-1.89 (м, 2H), 1.79 (с, 3H), 1.83-1.54 (м, 2H), 1.48 (с, 3H), 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 172.3, 135.2, 131.7, 131.5, 121.0, 111.0, 109.9, 61.3, 54.1, 40.4, 32.9, 25.7, 20.6, 18.7, 14.2. Вычислено для $C_{17}H_{21}BrO_5$: C, 53.00%; H, 5.49%; Br, 20.74%. Найдено: C, 53.12%; H, 5.53%; Br, 20.32%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{21}BrNaO_5]^+$: 407.0465; Найдено: 407.0462.

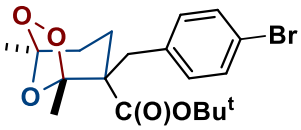
Этил (1*S,2*R**,5*R**)-2-(4-бромбензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2c**



Белые кристаллы. Т.пл. = 104-105 °C. R_f = 0.59 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.38 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H), 6,99 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H), 4.14 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.31 (д, *J* = 13.6 Гц, 1H), 2.99 (д, *J* = 13.6 Гц, 1H), 2.61 (т.д, *J* = 13.2, 6.6 Гц, 1H), 1.96-1.73 (м, 2H), 1.66 (с, 3H), 1.55 (с, 3H), 1..47 (ддд, *J* = 14.4, 5.3, 2.3 Гц, 1H), 1.22 (т, *J* = 7.1 Гц,

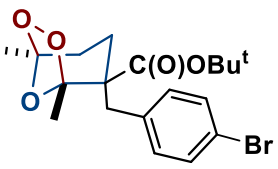
3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 172.4, 136.3, 131.8, 131.6, 121.0, 111.3, 109.2, 61.4, 54.3, 37.1, 31.2, 21.8, 20.8, 19.1,14.2. Вычислено для $C_{17}H_{21}BrO_5$: C, 53.00%; H, 5.49%; Br, 20.74%. Найдено: C, 53.03%; H, 5.40%; Br, 20.76%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{21}BrNaO_5]^+$: 407.0465; Найдено: 407.0461.

***трет*-Бутил (1*R**,2*R**,5*S**)-2-(4-бромбензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2d**



Белые кристаллы. Т.пл. = 94-96 °C. R_f = 0.28 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.36 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, C**H**), 7.01 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, C**H**), 3.28 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H, CC**H**$_2$C), 2.53 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H, CC**H**$_2$C), 2.13-1.84 (м, 2H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$, C**H**$_2$CCH$_3$), 1.82-1.66 (м, 1H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 1.76 (с, 3H, C**H**$_3$CC), 1.60-1,37 (м, 1H, C**H**$_2$CCH$_3$), 1.48 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.46 (с, 9H, (C**H**$_3$)$_3$C). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 171.5 (C(O)OBu^t), 136.6 (**C**CH$_2$), 131.9 (**C**H), 131.4 (**C**H), 120.8 (**C**Br), 111.4 (O**C**C), 109.1 (O**C**CH$_2$), 82.1 (O**C**(CH$_3$)$_3$), 54.7 (**C**C(O)), 36.9 (C**C**H$_2$C), 31.3 (CH$_3$**C**CH$_2$), 28.1 (**C**H$_3$), 22.0 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$), 20.8 (**C**H$_3$CCH$_2$), 19.1 (**C**H$_3$CC). ИК (KBr): 2982, 2936, 1722, 1707, 1488, 1447, 1380, 1363, 1297, 1272, 1247, 1221, 1155, 1135 1106, 1073, 1012, 944, 849, 864, 849, 836, 819 см$^{-1}$. Вычислено для $C_{19}H_{25}BrO_5$: C, 55.22%; H, 6.10%; Br, 19.33%. Найдено: C, 55.23%; H, 5.93%; Br, 19.52%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{19}H_{26}BrO_5]^+$: 413.0958; Найдено: 413.0937.

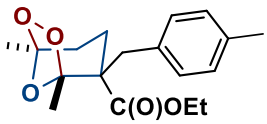
***трет*-Бутил (1*S**,2*R**,5*R**)-2-(4-бромбензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2d**



Белые кристаллы. Т.пл. = 102-104 °C. R_f = 0.25 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.37 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, C**H**), 7.04 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, C**H**), 3.30 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H, CC**H**$_2$C), 2.95 (д, *J* = 13.7 Гц, 1H, CC**H**$_2$C), 2.65-2.49 (м, 1H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 1.93-1.74 (м, 2H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$, C**H**$_2$CCH$_3$), 1.63 (с, 3H, C**H**$_3$CC), 1.54 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.47-

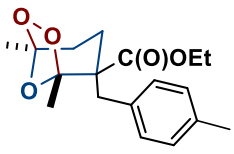
1.35 (м, 1H, C**H**$_2$CCH$_3$), 1.43 (с, 9H, (C**H**$_3$)$_3$C). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 171.4 (**C**(O)OBu^t), 135,4 (**C**CH$_2$). 131.9 (**C**H), 120.8 (**C**Br), 131.3 (**C**H), 111.2 (O**C**C), 109.7 (O**C**CH$_2$), 81.9 (O**C**(CH$_3$)$_3$), 54.3 (**C**C(O)), 40.3 (C**C**H$_2$C), 32.9 (CH$_3$C**C**H$_2$), 28.1 (**C**H$_3$), 25.8 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$), 20.7 (**C**H$_3$CCH$_2$), 18.6 (**C**H$_3$CC). ИК (KBr): 3399, 2972, 1708, 1489, 1378, 1368, 1231, 1223, 1130, 1014, 945, 846, 823 см$^{-1}$. Вычислено для $C_{19}H_{25}BrO_5$: C, 55.22%; H, 6.10%; Br, 19.33%. Найдено: C, 55.43%; H, 6.23%; Br, 19.42%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: Вычислено для [$C_{19}H_{25}BrNaO_5$]$^+$: 435.0778; Найдено: 435.0779.

Этил (1*R,2*R**,5*S**)-1,5-диметил-2-(4-метилбензил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2e**



Белые кристаллы. Т.пл. = 62-64 °C. R_f = 0.51 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.05 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H), 6.95 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H), 4.20 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.30 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H), 2.59 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H), 2.30 (с, 3H), 2.12-1.91 (м, 2H), 1.81 (с, 3H), 1.78-1.54 (м, 2H), 1.48 (с, 3H), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 172.6, 136.4, 132.9, 129.8, 129.0, 111.2, 109.9, 61.1, 54.3, 40.6, 32.9, 25.8, 21.2, 20.6, 18.8, 14.2. Вычислено для $C_{18}H_{24}O_5$: C, 67.48%; H, 7.55%. Найдено: C, 67.55%; H, 7.58%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: Вычислено для [$C_{18}H_{24}NaO_5$]$^+$: 343.1529; Найдено: 343.1526.

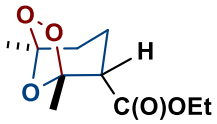
Этил (1*S,2*R** 5*R**)-1,5-диметил-2-(4-метилбензил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2e**



Белые кристаллы. Т.пл. = 48-50 °C. R_f = 0.47 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 6.98 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.06 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H), 4.15 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.32 (д, *J* = 13.6 Гц, 1H), 3.00 (д, *J* = 13.6 Гц, 1H), 2.58 (тд, *J* = 13.2, 6.5 Гц, 1H), 2.30 (с, 3H), 1.23 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 2.03-1.74 (м, 2H), 1.68 (с, 3H), 1.62-1.47 (м, 1H), 1.56 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48

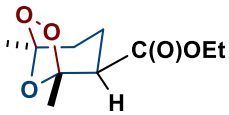
МГц, $CDCl_3$, δ): 172.7, 136.5, 134.1, 129.9, 129.1, 111.5, 109.2, 61.2, 54.5, 37.3, 31.2, 21.8, 21.1, 20.9, 19.1, 14.2. Вычислено для $C_{18}H_{24}O_5$: C, 67.48%; H, 7.55%. Найдено: C, 67.52%; H, 7.65%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{18}H_{24}NaO_5]^+$: 343.1516; Найдено: 343.1518.

Этил (1*R,2*S**,5*S**)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2f**



Бесцветное масло. R_f = 0.42 (ТСХ. ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.29-4.04 (м, 2H, OCH_2CH_3), 2.73 (д, *J* = 6.2 Гц, 1H, CH), 2.50-2.27 (м, 1H, $CHCH_2CH_2$), 2.27-2.02 (м, 1H, $CHCH_2CH_2$), 2.01-1.81 (м, 1H , CH_2CCH_3), 1.81-1.67 (м, 1H, CH_2CCH_3), 1.62 (с, 3H, CH_3CC), 1.51 (с, 3H, CH_3CCH_2)1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH_3CH_2O). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 171.3 (**C**(O)OEt), 110.0 (O**C**C), 108.1 (O**C**CH_2), 60.9 (O**C**H_2CH_3), 46.8 (**C**H), 31.1 (CH_3C**C**H_2), 21.1 (C(O)C**C**H_2CH_2), 21.0 (**C**H_3CCH_2), 20.5 (**C**H_3CC), 14.3 (**C**H_3CH_2O). ИК (KBr): 2984, 2944, 2875, 1736, 1448, 1380, 1350, 1319, 1244, 1212, 1188, 1172, 1125, 1094, 1066, 1032, 944, 909, 879, 823, 762, 650, 625 $см^{-1}$. Вычислено для $C_{10}H_{16}O_5$: C, 55.55%; H, 7.46%. Найдено: C, 55.25%; H, 7.38%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{10}H_{16}NaO_5]^+$: 239.0890; Найдено: 239.0894.

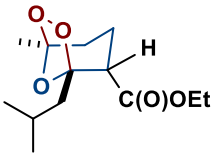
Этил (1*S,2*S**,5*R**)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2f**



Белые кристаллы. Т.пл. = 49-50 ° C. R_f = 0.31 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10: 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.16 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, O**C**H_2CH_3), 2.77 (дд, *J* = 12.3, 4.9 Гц, 1H, C**H**), 2.57-2.37 (м , 1H, $CHCH_2CH_2$), 1.98-1.70 (м, 3H, CH_2CCH_3, $CHCH_2CH_2$), 1.57 (с, 3H, CH_3CC), 1.51 (с, 3H, CH_3CCH_2), 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH_3CH_2O). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 171.6 (**C**(O)OEt), 108.7 (O**C**C), 107.7 (O**C**CH_2), 60.9 (O**C**H_2CH_3), 49.4 (**C**H), 33.4 (CH_3C**C**H_2), 21.3 (C(O)C**C**H_2CH_2), 21.0 (**C**H_3CCH_2), 20.4 (**C**H_3CC), 14.3 (**C**H_3CH_2O). ИК (KBr): 2977, 2939, 1728, 1459, 1386, 1373, 1318, 1251, 1227, 1190, 1138, 1027, 979, 938, 911, 826, 769, 620, 485

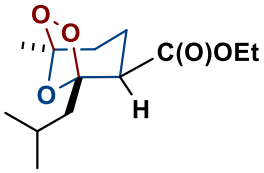
см$^{-1}$. Вычислено для $C_{10}H_{16}O_5$: C, 55.55%; H, 7.46%. Найдено: C, 55.35%; H, 7.40%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{10}H_{16}NaO_5]^+$: 239.0890; Найдено: 239.0889.

Этил (1*R,2*S**,5*S**)-1-изобутил-5-метил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2g**



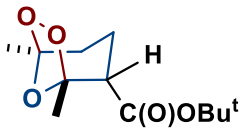
Бесцветное масло. R_f = 0.53 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.27-4.06 (м, 2H), 2.76 (д, *J* = 6.1 Гц, 1H), 2.46-2.29 (м, 1H), 2.24-2.09 (м, 1H), 2.07-1.67 (м, 5H), 1.51 (с, 3H), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 0.95 (д, *J* = 2.3 Гц, 3H), 0.93 (д, *J* = 2.3 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 171.4, 109.7, 109.2, 60.8, 45.7, 42.6, 31.3, 24.2, 23.3, 21.0, 20.6, 14.3. Вычислено для $C_{13}H_{22}O_5$: C, 60.45%; H, 8.58%. Найдено: C, 60.60%; H, 8.72%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{22}NaO_5]^+$: 281.1359; Найдено: 281.1369.

Этил (1*S,2*S**,5*R**)-1-изобутил-5-метил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2g**



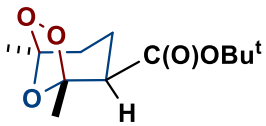
Бесцветное масло. R_f = 0.45 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.14 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 2.76 (дд, *J* = 12.2, 4.8 Гц, 1H), 2.54-2.36 (м, 1H), 2.07-1.67 (м, 5H), 1.65-1.45 (м, 1H), 1.49 (с, 3H), 1.24 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 0.95 (д, *J* = 6.6 Гц, 3H), 0.93 (д, *J* = 6.6 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 171.9, 109.2, 108.5, 60.8, 48.8, 41.1, 33.4, 24.3, 23.5, 23.2, 21.6, 20.9, 14.3. Вычислено для $C_{13}H_{22}O_5$: C, 60.45%; H, 8.58%. Найдено: C, 60.62%; H, 8.70%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{22}NaO_5]^+$: 281.1359; Найдено: 281.1369.

***трет*-Бутил (1*R**,2*S**,5*S**)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2h**



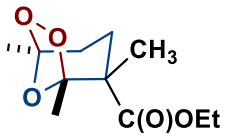
Белые кристаллы. Т.пл. = 38-39 °C. R_f = 0.69 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 2.63 (д, *J* = 6.3 Гц, 1H, C**H**), 2.41-2.24 (м, 1H, CHC**H**$_2$CH$_2$), 2.12 (тд, *J* = 13.4, 5.8 Гц, 1H, CHC**H**$_2$CH$_2$), 1.85 (дд, *J* = 13.4, 5.8, Гц, 1H, C**H**$_2$CCH$_3$), 1.71 (дд, *J* = 13.4, 5.8 Гц, 1H, C**H**$_2$CCH$_3$), 1.61 (с, 3H, C**H**$_3$CC), 1.50 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.46 (с, 9H, (C**H**$_3$) 3C). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 170.6 (**C**(O)OBu^t), 109.9 (O**C**C), 108.3 (O**C**CH$_2$), 81.3 (O**C**(CH$_3$)$_3$), 47.6 (**C**H), 31.0 (CH$_3$C**C**H$_2$), 28.2 (**C**H$_3$), 21.2 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$), 21.0 (**C**H$_3$CCH$_2$), 20.5 (**C**H$_3$CC), ИК (KBr): 3436, 3002, 2972, 2939, 1725, 1450, 1380, 1369, 1331, 1319, 1246, 1206, 1160, 1125, 1091, 945, 911, 876, 823, 763, 624, 505 см$^{-1}$. Вычислено для $C_{12}H_{20}O_5$: C, 59.00%; H, 8.25%. Найдено: C, 58.99%; H, 8.22%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z [M+Na]+: Вычислено для [$C_{12}H_{20}NaO_5$]$^+$: 267.1203; Найдено: 267.1199.

***трет*-Бутил (1S*,2S*,5R*)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2h**



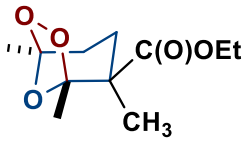
Белые кристаллы. Т.пл. = 34-35 °C. Rf = 0.56 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 2.66 (дд, *J* = 12.3, 4.8 Гц, 1H, C**H**), 2.51-2.32 (м, 1H, CHC**H**$_2$CH$_2$), 1.96-1.68 (м, 3H, C**H**$_2$CCH$_3$, CHC**H**$_2$CH$_2$), 1.57 (с, 3H, C**H**$_3$CC), 1.49 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.44 (с, 9H, (C**H**$_3$)$_3$C). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 170.9 (**C**(O)OBu^t), 108.6 (O**C**C), 107.9 (O**C**CH$_2$), 81.3 (O**C**(CH$_3$)$_3$), 50.1 (**C**H), 33.5 (CH$_3$C**C**H$_2$), 28.1 (**C**H$_3$), 21.3 (C(O) C**C**H$_2$CH$_2$), 21.0 (**C**H$_3$CCH$_2$), 20.4 (**C**H$_3$CC). ИК (KBr): 2979, 2942, 2879, 1734, 1479, 1456, 1379, 1369, 1340, 1297, 1250, 1227, 1207, 1163, 1135, 1022, 988, 942, 312, 879, 858, 825, 797, 770, 747, 626, 487 см$^{-1}$. Вычислено для $C_{12}H_{20}O_5$: C, 59.00%; H, 8.25%. Найдено: C, 59.02%; H, 8.23%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: Вычислено для [$C_{12}H_{20}NaO_5$]$^+$: 267.1203; Найдено: 267.1201.

Этил (1*R,2*S**,5*S**)-1,2,5-триметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2i**



Бесцветное масло. R_f = 0.32 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.17 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, OCH_2CH_3), 2.15-1.97 (м, 3H, C (O)CCH_2CH_2, CH_2CCH_3), 1.80-1.71 (м, 1H, CH_2CCH_3), 1.65 (с, 3H, CH_3CC), 1.48 (с, 3H, CH_3CCH_2), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH_3CH_2O),1.20 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 173.7 (C(O)OEt), 110.9 (OCC), 109.5 ($OCCH_2$), 61.0 (OCH_2CH_3), 49.1 (CH_2CC), 33.1 (CH_3CCH_2), 28.7 (C(O)CCH_2CH_2), 21.9 (CH_3C), 20.8 (CH_3CCH_2), 18.6 (CH_3CC), 14.2 (CH_3CH_2O). ИК (KBr): 2981, 2944, 2911, 1730, 1447, 1382, 1291, 1277, 1213, 1177, 1134, 1094, 1074, 1022, 989, 944, 908, 883, 968, 830, 773, 759, 640, 631, 534 см$^{-1}$. Вычислено для $C_{11}H_{18}O_5$: C, 57.38%; H, 7.88%. Найдено: C, 57.29%; H, 7.95%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{18}NaO_5]^+$: 253.1046; Найдено: 253.1043.

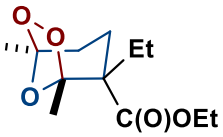
Этил (1*S,2*S**,5*R**)-,2,5-триметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2i**



Бесцветное масло. R_f = 0.23 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.15 (кв, *J* = 7,1 Гц, 2H, OC**H**$_2$$CH_3$), 2.75-2.59 (м, 1H, C(O)CC**H**$_2$$CH_2$), 1.96-1.74 (м, 2H, C**H**$_2$$CCH_3$, C(O)CC**H**$_2$$CH_2$), 1.56 (с, 3H, C**H**$_3$CC), 1.50 (с, 3H, C**H**$_3$$CCH_2$), 1.60-1.46 (м, 1H, CH_2CC**H**$_3$), 1.36 (с, 3H, C**H**$_3$), 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH_3CH_2O). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 174.1 (**C**(O)OEt), 110.8 (O**C**C), 108.7 (O**C**CH_2), 61.0 (O**C**H_2CH_3), 48.9 (CH_2**C**C), 31.0 (CH_3C**C**H_2), 28.0 (C(O)C**C**H_2CH_2), 20.8 (**C**H_3CCH_2), 19.5 (**C**H_3C), 18.7 (**C**H_3CC), 14.2 (**C**H_3CH_2O). ИК (KBr): 2987, 2945, 2878, 1731, 1468, 1449, 1382, 1290, 1266, 1217, 1206, 1178, 1131, 1098, 1065, 1025, 944, 908, 883, 830, 759, 710, 634, 405 см$^{-1}$. Вычислено для $C_{11}H_{18}O_5$: C, 57.38%; H, 7.88%. Найдено: C, 57.45%; H, 8.00%. Масс-спектр высокого

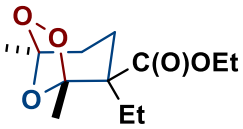
разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{18}NaO_5]^+$: 253.1046; Найдено: 253.1048.

Этил (1*R,2*S**,5*S**)-2-этил-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2j**



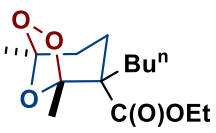
Бесцветное масло. R_f = 0.42 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.19 (кв, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2.32-2.04 (м, 2H), 1.99-1.74 (м, 3H), 1.67 (с, 3H), 1.47 (с, 3H), 1.54-1.37 (м, 1H), 1.28 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 0,79 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 172.9, 111.4, 108.9, 61.0, 53.8, 33.0, 28.1, 25.2, 20.6, 18.7, 14.3, 8.2. Вычислено для $C_{12}H_{20}O_5$: C, 59.00%; H, 8.25%. Найдено: C, 59.02%; H, 8,30%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{12}H_{20}NaO_5]^+$: 267.1203; Найдено: 267.1203.

Этил (1*S,2*S**,5*R**)-2-этил-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2j**



Бесцветное масло. R_f = 0.36 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.16 (кв, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2.73-2.59 (м, 1H), 2.01-1.62 (м, 5H), 1.58 (с, 3H), 1.48 (с, 3H), 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 0.84 (т, *J* = 7.4 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 172.9, 111.3, 109.6, 60.9, 53.7, 31.1, 24.5, 21.7, 20.7, 18.9, 14.3, 9.3. Вычислено для $C_{12}H_{20}O_5$: C, 59.00%; H, 8.25%. Найдено: C, 59.20%; H, 8.32%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{12}H_{20}NaO_5]^+$: 267.1203; Найдено: 267.1207.

Этил (1*R,2*S**,5*S**)-2-бутил-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2k**

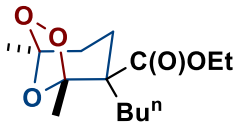


Светло-желтое масло. R_f = 0.40 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.25-4.11 (м, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$), 2.19-2.05 (м, 2H, C**H**$_2$CCH$_3$, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 1.97-1.72 (м, 3H,

CC**H**$_2$CH$_2$CH$_2$, C**H**$_2$CCH$_3$, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 1.67 (с, 3H, CH$_3$CC), 1,46 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.53-1.35 (м, 1H, CC**H**$_2$CH$_2$CH$_2$), 1.27 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$O), 1.18-1.34 (м, 3H, CCH$_2$C**H**$_2$C**H**$_2$), 1.06-0.80 (м, 1H, CCH$_2$C**H**$_2$CH$_2$), 0.86 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, C***H***$_3$CH$_2$CH$_2$).

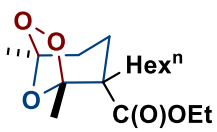
^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl$_3$, δ): 173.0 (**C**(O)OEt), 111.3 (O**C**C), 109.6 (O**C**CH$_2$), 60.9 (O**C**H$_2$CH$_3$), 53.3 (CH$_2$**C**C), 34.9 (C**C**H$_2$CH$_2$CH$_2$), 33.0 (CH$_3$C**C**H$_2$), 26.0 (CCH$_2$**C**H$_2$), 25.7 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$), 23.1 (CCH$_2$CH$_2$**C**H$_2$), 20.6 (**C**H$_3$CCH$_2$), 18.7 (**C**H$_3$CC), 14.3 (**C**H$_3$CH$_2$O), 14.0 (**C**H$_3$CH$_2$). Вычислено для C$_{14}$H$_{24}$O$_5$: C, 61.74%; H, 8.88%. Найдено: C, 62.02%; H, 8.73%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: Вычислено для [C$_{14}$H$_{24}$NaO$_5$]$^+$: 295.1516; Найдено: 295.1514.

Этил (1*S,2*S**,5*R**)-2-бутил-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2k**



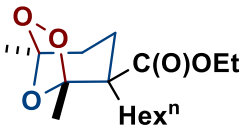
Бесцветное масло. R$_f$ = 0.33 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, CDCl$_3$, δ): 4.15 (кв., *J* = 7.1 Гц, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$), 2.74-2.59 (м, 1H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 1.90-1.61 (м, 5H, CC**H**$_2$CH$_2$CH$_2$, C**H**$_2$CCH$_3$, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 1.57 (s, 3H, CH$_3$CC), 1.48 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$),0.88 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$CH$_2$), 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$O), 1.37-1.18 (м, 3H, CCH$_2$C**H**$_2$C**H**$_2$), 1.14-1.00 (м, 1H, CCH$_2$C**H**$_2$CH$_2$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl$_3$, δ): 173.0 (**C**(O)OEt), 111.4 (O**C**C), 108.9 (O**C**CH$_2$), 61.0 (O**C**H$_2$CH$_3$), 53.4 (CH$_2$**C**C), 31.4 (C**C**H$_2$CH$_2$CH$_2$), 31.2 (CH$_3$C**C**H$_2$), 27.2 (CCH$_2$**C**H$_2$), 23.3 (CCH$_2$CH$_2$**C**H$_2$), 22.3 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$), 20.7 (**C**H$_3$CCH$_2$), 18.9 (**C**H$_3$CC), 14.2 (**C**H$_3$CH$_2$O), 14.0 (**C**H$_3$CH$_2$). Вычислено для C$_{14}$H$_{24}$O$_5$: C, 61.74%; H, 8.88%. Найдено: C, 62.00%; H, 8.63%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: Вычислено для [C$_{14}$H$_{24}$NaO$_5$]$^+$: 295.1516; Найдено: 295.1510.

Этил (1*R,2*S**,5*S**)-2-гексил-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2l**



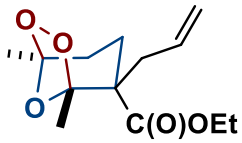
Светло-желтое масло. R_f = 0.41 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.23-4.14 (м, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$), 2.19-2.06 (м, 2H, C**H**$_2$CCH$_3$, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 1.97-1.73 (м, 3H, CC**H**$_2$CH$_2$CH$_2$, C**H**$_2$CCH$_3$, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 1.68 (с, 3H, C**H**$_3$CC), 1.47 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.50-1.36 (м, 1H, CC**H**$_2$CH$_2$CH$_2$), 1.34-1.18 (м, 10H, C**H**$_3$CH$_2$O, CCH$_2$C**H**$_2$C**H**$_2$C**H**$_2$C**H**$_2$CH$_3$), 1.08-0.91 (м, 1H,CCH$_2$C**H**$_2$CH$_2$), 0.86 (т, *J* = 6,7 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$CH$_2$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 173.0 (**C**(O)OEt), 111.3 (O**C**C), 109.6 (O**C**CH$_2$), 60.9 (O**C**H$_2$CH$_3$), 53.4 (CH$_2$**C**C), 35.2 (C**C**H$_2$CH$_2$CH$_2$), 33.0 (CH$_3$**C**H$_2$), 31.7 (CCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$**C**H$_2$CH$_3$), 29.7 (CCH$_2$CH$_2$**C**H$_2$), 25.7 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$), 23.8 (CCH$_2$**C**H$_2$), 22.7 (CCH$_2$CH$_2$CH$_2$**C**H$_2$CH$_2$CH$_3$), 20.7 (**C**H$_3$CCH$_2$), 18.8 (**C**H$_3$CC), 14.3 (**C**H$_3$CH$_2$O),14.1 (**C**H$_3$CH$_2$). ИК (KBr): 2958, 2932, 2861, 1728, 1447, 1380, 1316, 1291, 1277, 1241, 1213, 1195, 1162, 1134, 1110, 1068, 1039, 1025, 995, 944, 913, 885, 866, 830, 631 см$^{-1}$. Вычислено для $C_{16}H_{28}O_5$: C, 63.97%; H, 9.40%. Найдено: C, 63.89%; H, 9.52%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: Вычислено для [$C_{16}H_{28}NaO_5$]$^+$: 323.1829; Найдено: 323.1830.

Этил (1*S,2*S**,5*R**)-2-гексил-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2l**



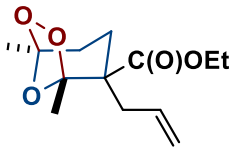
Бесцветное масло. Rf = 0.37 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.15 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$), 2.77-2.58 (м, 1H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 1.90-1.62 (м, 5H, CC**H**$_2$CH$_2$CH$_2$, C**H**$_2$CCH$_3$, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 1,58 (с, 3H, C**H**$_3$CC), 1,49 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.36-0.97 (м, 11H, C**H**$_3$CH$_2$O, CCH$_2$C**H**$_2$C**H**$_2$C**H**$_2$C**H**$_2$CH$_3$), 0.94-0.79 (м, 3H, C**H**$_3$CH$_2$CH$_2$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 173.0 (**C**(O)OEt), 111.4 (O**C**C), 108.9 (O**C**CH$_2$), 61.0 (O**C**H$_2$CH$_3$), 53.4 (CH$_2$**C**C), 31.78 (CCH$_2$CH$_2$CH$_2$**C**H$_2$**C**H$_2$CH$_3$), 31.75 (C**C**H$_2$CH$_2$CH$_2$), 31.2 (CH$_3$C**C**H$_2$), 29.9 (CCH$_2$CH$_2$**C**H$_2$), 25.0 (CCH$_2$CH$_2$), 22.7 (CCH$_2$CH$_2$CH$_2$**C**H$_2$**C**H$_2$CH$_3$), 22.4 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$),20.7 (**C**H$_3$CCH$_2$), 18.9 (**C**H$_3$CC) 14.3 (**C**H$_3$CH$_2$O), 14.1 (C**H**$_3$CH$_2$). ИК (KBr): 2957, 2929, 2859, 1730, 1459, 1449, 1382, 1367, 1272, 1250, 1216, 1191, 1131, 1100, 1061, 1037, 944, 912, 882, 830 см$^{-1}$. Вычислено для $C_{16}H_{28}O_5$: C, 63.97%; H, 9.40%. Найдено: C, 63.97%; H, 9.58%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z [M+Na]$^+$: Вычислено для [$C_{16}H_{28}NaO_5$]$^+$: 323.1829; Найдено: 323.1832.

Этил (1*R,2*R**,5*S**)-2-аллил-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2m**



Светло-желтое масло. R_f = 0.28 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 60 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 5.70-5.50 (м, 1H, CH_2=C**H**CH_2), 5.14-4.99 (м, 2H, C**H**$_2$=$CHCH_2$), 4.19 (кв, *J* = 7,1 Гц, 2H, OC**H**$_2CH_3$), 2.63 (дд, *J* = 13.2, 6.8 Гц, 1H, C**H**$_2CH$=CH_2), 2.23-1.73 (м, 5H, C**H**$_2CCH_3$, C(O)CC**H**$_2CH_2$, C**H**$_2CH$=CH_2), 1.68 (с, 3H, C**H**$_3CC$), 1.47 (с, 3H, C**H**$_3CCH_2$), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3CH_2O$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 172.4 (**C**(O)OEt), 132.4 (CH_2**C**H=CH_2), 118.9 (CH_2CH=**C**H_2), 110.9 (O**C**C), 109.8 (O**C**CH_2), 61.1 (O**C**H_2CH_3), 53.1 (CH_2**C**C), 39.8 (**C**H_2CH=CH_2), 32.9 (CH_3C**C**H_2), 26.0 (C(O)C**C**H_2CH_2), 20.7 (**C**H_3CCH_2), 18.7 (**C**H_3CC), 14.3 (**C**H_3CH_2O). ИК (KBr): 3080, 2981, 2942, 2873, 1730, 1642, 1446, 1417, 1382, 1367, 1319, 1301, 1274, 1241, 1210, 1174, 1131, 1104, 1064, 1039, 1028, 995, 944, 916, 885, 865, 829, 683, 666, 632, 531 см$^{-1}$. Вычислено для $C_{13}H_{20}O_5$: C, 60.92%; H, 7.87%. Найдено: C, 61.02%; H, 7.97%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{20}NaO_5]^+$: 297.1203; Найдено: 297.1214.

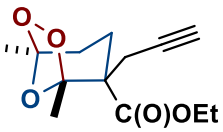
Этил (1*S,2*R**,5*R**)-2-аллил-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2m**



Светло-желтое масло. R_f = 0.24 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 60 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 5.72-5.54 (м, 1H, CH_2=C**H**CH_2), 5.14-5.03 (м, 2H, C**H**$_2$=$CHCH_2$), 4.16 (кв., *J* = 7.1 Гц, 2H, OC**H**$_2CH_3$), 2.77-2.56 (м, 2H, C**H**$_2CH$=CH_2, C(O)CC**H**$_2CH_2$), 2.47 (дд, *J* = 13.9, 8.7 Гц, 1H, C**H**$_2CH$=CH_2), 1.83-1.60 (м, 3H, C**H**$_2CCH_3$, C(O)CC**H**$_2CH_2$), 1.57 (с, 3H, C**H**$_3CC$), 1.50 (с, 3H, C**H**$_3CCH_2$), 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3CH_2O$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 172.6 (**C**(O)OEt), 133.7 (CH_2**C**H=CH_2), 118.8 (CH_2CH=**C**H_2), 110.9 (O**C**C), 109.0 (O**C**CH_2), 61.2 (O**C**H_2CH_3), 52.8 (CH_2**C**C), 36.4 (**C**H_2CH=CH_2), 30.8 (CH_3C**C**H_2), 22.7 (C(O)C**C**H_2CH_2), 20.8 (CH_3CCH_2), 18.8 (**C**H_3CC), 14.3 (**C**H_3CH_2O). ИК (KBr): 3078, 2982, 2947, 2908, 2876, 1731,

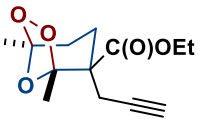
1641, 1449, 1416, 1383, 1366, 1289, 1227, 1216, 1175, 1132, 1097, 1058, 1031, 999, 969, 945, 915, 883, 865, 832, 710, 630 см$^{-1}$. Вычислено для $C_{13}H_{20}O_5$: C, 60.92%; H, 7.87%. Найдено: C, 61,02%; H, 7,95%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{20}NaO_5]^+$: 297.1203; Найдено: 297.1223.

Этил (1*R,2*R**,5*S**)-1,5-диметил-2-(проп-2-ин-1-ил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2n**



Светло-желтое масло. R_f = 0.36 (ТСХ, PE : ЭА, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.19 (кв., *J* = 7.1 Гц, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$), 2.75 (дд, *J* = 16.2, 2.6 Гц, 1H, C**H**$_2$CCH), 2.36-2.10 (м, 3H, C**H**$_2$CCH$_3$, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$, C**H**$_2$CCH), 2.08-1.88 (м, 2H, C**H**CCH$_2$, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 1.84-1.74 (м, 1H, C**H**$_2$CCH$_3$), 1.58(с, 3H, C**H**$_3$CC), 1.45 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$O). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 171.4 (**C**(O)OEt), 110.0 (O**C**C), 109.7 (O**C**CH$_2$), 79.1 (CH**C**CH$_2$), 71.1 (**C**HCCH$_2$), 61.3 (O**C**H$_2$CH$_3$), 52.3 (**C**H$_2$CC), 32.9 (**C**H$_2$CCH), 26.2 (CH$_3$C**C**H$_2$), 25.6 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$), 20.5 (**C**H$_3$CCH$_2$), 18.3 (**C**H$_3$CC)14.1 (CH$_3$CH$_2$O). ИК (KBr): 3289, 2982, 2942, 2873, 1732, 1447, 1383, 1318, 1300, 1241, 1209, 1141, 1088, 1040, 945, 916, 885, 823, 666, 631, 593 см$^{-1}$. Вычислено для $C_{13}H_{18}O_5$: C, 61.41%; H, 7.14%. Найдено: C, 61.51%; H, 7.28%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{18}NaO_5]^+$: 277.1046; Найдено: 277.1008.

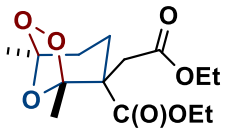
Этил (1*S,2*R**,5*R**)-1,5-диметил-2-(проп-2-ин-1-ил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2n**



Белые кристаллы. Т.пл. = 62-64 °C, R_f = 0.34 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.20 (кв., *J* = 7.1 Гц, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$), 2.90-2.69 (м, 2H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$, C**H**$_2$CCH), 2.64 (дд, *J* = 16.7, 2.7 Гц, 1H, C**H**$_2$CCH), 2.07-1.94 (м, 2H, C**H**CCH$_2$, C**H**$_2$CCH$_3$), 1.88-1.75 (м, 2H, C**H**$_2$CCH$_3$, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$),1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$O), 1.52 (с, 3H, C**H**$_3$CC), 1.48 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 171.6 (**C**(O)OEt), 110.0 (O**C**C), 109.3 (O**C**CH$_2$), 80.2 (CH**C**CH$_2$), 71.2 (**C**HCCH$_2$), 61.5 (O**C**H$_2$CH$_3$), 52.7 (**C**H$_2$CC), 30.8

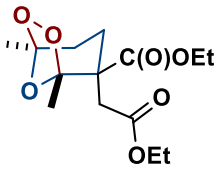
(**C**H$_2$CCH), 23.5 (CH$_3$C**C**H$_2$), 22.6 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$), 20.7 (**C**H$_3$CCH$_2$), 18.6 (**C**H$_3$CC), 14.2 (**C**H$_3$CH$_2$O). ИК (KBr): 3279, 3009, 2992, 2954, 2941, 2904, 1717, 1449, 1383, 1324, 1287, 1243, 1216, 1190, 1135, 1101, 1095, 1065, 1035, 1021, 951, 939, 879, 868, 828, 702, 666, 624, 584 см$^{-1}$. Вычислено для C$_{13}$H$_{18}$O$_5$: C, 61.41%; H, 7.14%. Найдено: C, 61.55%; H, 7.22%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: Вычислено для [C$_{13}$H$_{18}$NaO$_5$]$^+$: 277.1046; Найдено: 277.1027.

Этил (1*R,2*R**,5*S**)-2-(2-этокси-2-оксоэтил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2о**



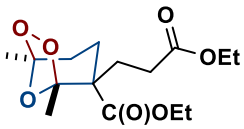
Бесцветное масло. R$_f$ = 0.72 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, CDCl$_3$, δ): 4.22 (кв., *J* = 7.1 Гц, 2H, CC(O)OC**H**$_2$CH$_3$), 4.10 (кв., *J* = 7.1 Гц, 2H, CH$_2$C(O)OC**H**$_2$CH$_3$), 2.99 (д, *J* = 15.6 Гц, 1H, CC**H**$_2$C(O)),2.45 (д, J = 15.6 Гц, 1H, CC**H**$_2$C(O)), 2.37-2.23 (м, 2H, C**H**$_2$CCH$_3$, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 2.03-1.93 (м, 1H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 1.83-1.73 (м, 1H, C**H**$_2$CCH$_3$), 1.60 (с, 3H, C**H**$_3$CC), 1.49 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.29 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$OC(O)C),1.22 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$OC(O)CH$_2$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, CDCl$_3$, δ): 171.9 (**C**(O)OEt), 170.4 (CH$_2$**C**(O)OEt), 110.2 (O**C**C), 110.0 (O**C**CH$_2$), 61.4 (O**C**H$_2$CH$_3$), 60.8 (CH$_3$**C**H$_2$OC(O)CH$_2$), 50.8 (**C**C(O)), 40.5 (C**C**H$_2$C), 32.7 (CH$_3$C**C**H$_2$), 25.8 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$), 20.7 (**C**H$_3$CCH$_2$), 18.5 (**C**H$_3$CC), 14.3 (**C**H$_3$CH$_2$OC(O)CH$_2$), 14.1 (**C**H$_3$CH$_2$OC(O)C). ИК (KBr): 2984, 2942, 2909, 2875, 1740, 1447, 1419, 1382, 1372, 1344, 1301, 1279, 1243, 1214, 1181, 1141, 1088, 1028, 968, 945, 919, 886, 865, 830, 649, 630 см$^{-1}$. Вычислено для C$_{14}$H$_{22}$O$_7$: C, 55,62%; H, 7,34%. Найдено: C, 55.38%; H, 7.31%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: Вычислено для [C$_{14}$H$_{22}$NaO$_7$]$^+$: 325.1258; Найдено: 325.1252.

Этил (1*S,2*R**,5*R**)-2-(2-этокси-2-оксоэтил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2о**



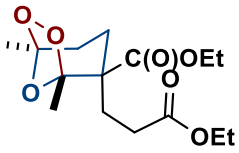
Бесцветное масло. R_f = 0.63 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.19 (кв., *J* = 7.1 Гц, 2H, CC(O)OC**H**$_2$CH$_3$), 4.12 (кв., *J* = 7.1 Гц, 2H, CH$_2$C(O)OC**H**$_2$CH$_3$), 3.01 (д, *J* = 16,6 Гц, 1H, CC**H**$_2$C(O)), 2.97-2.83 (м, 1H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 2.77 (д, *J* = 16.6 Гц, 1H, CC**H**$_2$C(O)), 2.00-1.90 (м, 1H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 1.89-1.79 (м, 2H, C**H**$_2$CCH$_3$), 1.53 (с, 3H, C**H**$_3$CC), 1.51 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$OC(O)C), 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$OC(O)CH$_2$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 172.0 (**C**(O)OEt), 171.0 (CH$_2$**C**(O)OEt), 110.2 (O**C**C), 109.1 (O**C**CH$_2$), 61.5 (CH$_3$**C**H$_2$OC(O)C), 60.8 (CH$_3$**C**H$_2$OC(O)CH$_2$), 51.1 (**C**C(O)), 36.9 (C**C**H$_2$C), 31.1 (CH$_3$C**C**H$_2$), 23.6 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$), 20.6 (**C**H$_3$CCH$_2$), 18.8 (**C**H$_3$CC), 14.3 (**C**H$_3$CH$_2$OC(O)CH$_2$), 14.2 (**C**H$_3$CH$_2$OC(O)C). ИК (KBr): 2984, 2944, 2908, 2875, 1740, 1463, 1447, 1419, 1383, 1372, 1289, 1273, 1218, 1190, 1138, 1097, 1068, 1032, 967, 944, 918, 886, 832, 786, 714, 632, 504 см$^{-1}$. Вычислено для $C_{14}H_{22}O_7$: C, 55.62%; H, 7.34%. Найдено: C, 55.38%; H, 7.45%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: Вычислено для [$C_{14}H_{22}NaO_7$]$^+$: 325,1258; Найдено: 325.1250.

Этил (1*R,2*R**,5*S**)-2-(3-этокси-3-оксопропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2p**



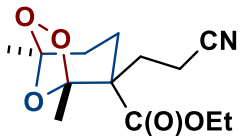
Бесцветное масло. Rf = 0.45 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.19 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 4.10 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 2.36-1.72 (м, 8H), 1.68 (с, 3H), 1.47 (с, 3H), 1.28 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.23 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 172.9, 172.3, 110.0, 109.6, 61.3, 60.7, 52.5, 32.8, 30.1, 29.1, 25.4, 20.6, 18.7, 14.3,14.2. Вычислено для $C_{15}H_{24}O_7$: C, 56.95%; H, 7.65%. Найдено: C, 57.05%; H, 7.70%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: Вычислено для [$C_{15}H_{24}NaO_7$]$^+$: 339.1414; Найдено: 339.1412.

Этил (1*S,2*R**,5*R**)-2-(3-этокси-3-оксопропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2p**



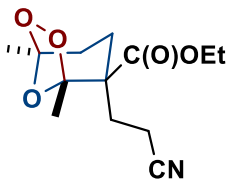
Бесцветное масло. R_f = 0.33 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.22-4.05 (м, 4H), 2.77-2.62 (м, 1H), 2.29-2.05 (м, 4H), 1.86-1.72 (м, 2H), 1.63-1.52 (м, 1H), 1.56 (с, 3H), 1.48 (с, 3H), 1.30-1.18 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 173.1, 172.4, 110.9, 108.9, 61.3, 60.7, 52.7, 30.9, 30.2, 26.4, 22.4, 20.6, 18.8, 14.3, 14.2. Вычислено для $C_{15}H_{24}O_7$: C, 56.95%; H, 7.65%. Найдено: C, 57.10%; H, 7.76%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{15}H_{24}NaO_7]^+$: 339.1414; Найдено: 339.1407.

Этиловый эфир (1*R,2*S**,5*S**)-2-(2-цианоэтил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикнул[3.2.1]октан-2-карбоновая кислота, *транс*-2q**



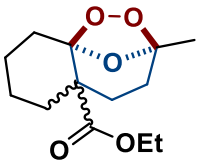
Белые кристаллы. Т.пл. = 83-84 °C. R_f = 0.61 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.25 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$), 2.41-2.13 (м, 4H,CC**H**$_2$CH$_2$CN, C**H**$_2$CN, C**H**$_2$CCH$_3$), 2.12-1.90 (м, 2H, CC**H**$_2$CH$_2$), 1.89-1.80 (м, 2H, C**H**$_2$CN, C**H**$_2$CCH$_3$), 1.66 (с, 3H, C**H**$_3$CC), 1.50 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.32 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$O). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 171.5 (**C**(O)OEt), 118.9 (CN), 110.4 (O**C**C), 109.7 (O**C**CH$_2$), 61.8 (O**C**H$_2$CH$_3$), 52.2 (**C**C(O)), 32.6 (CH$_3$C**C**H$_2$), 30.8 (**C**H$_2$CN), 25.1 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$), 20.6 (**C**H$_3$CCH$_2$), 18.5 (**C**H$_3$CC), 14.2 (**C**H$_3$CH$_2$O), 12.4 (C**C**H$_2$CH$_2$CN). ИК (KBr): 3426, 3005, 2997, 2985, 2965, 2955, 2944, 2252, 1725, 1465, 1449, 1386, 1370, 1296, 1273, 1240, 1190, 1143, 1124, 1094, 1070, 1059, 1012, 883, 866, 828, 750, 654, 631, 577, 525 см$^{-1}$. Вычислено для $C_{13}H_{19}NO_5$: C, 57.98%; H, 7.11%; N, 5.20%. Найдено: C, 57.92%; H, 7.25%; N, 5.19%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H19NNaO_5]^+$: 292.1155; Найдено: 292.1163.

Этиловый эфир (1*S,2*S**,5*R**)-2-(2-цианоэтил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикнул[3.2.1]октан-2-карбоновая кислота, *цис*-2q**

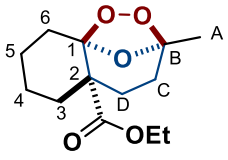


Бесцветное масло. R== 0.53 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 4.21 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$), 2.89-2.75 (м, 1H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 2.45-2.15 (м, 4H, C**H**$_2$CCH$_3$, CC**H**$_2$CH$_2$CN), 1.93-1.79 (м, 2H, C**H**$_2$CN), 1.72-1.61 (м, 1H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 1.53 (с, 3H, C**H**$_3$CC), 1.52 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.30 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$O). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 171.8 (**C**(O)OEt), 119.4 (**C**N), 110.3 (O**C**C), 109.0 (O**C**CH$_2$), 61.8 (O**C**H$_2$CH$_3$), 52.7 (**C**C(O)), 30.9 (**C**H$_2$CN), 27.1 (CH$_3$C**C**H$_2$), 22.1 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$), 20.6(**C**H$_3$CCH$_2$), 18.6 (**C**H$_3$CC), 14.2 (**C**H$_3$CH$_2$O), 13.4 (C**C**H$_2$CH$_2$CN). ИК (KBr): 2987, 2958, 2945, 2878, 2248, 1728, 1452, 1426, 1384, 1367, 1350, 1279, 1263, 1224, 1193, 1138, 110, 1070, 1024, 999, 944, 911, 883, 865, 829, 634 см$^{-1}$. Вычислено для $C_{13}H_{19}NO_5$: C, 57.98%; H, 7.11%; N, 5.20%. Найдено: C, 58.01%; H, 7.15%; N, 5.25%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: Вычислено для [$C_{13}H_{19}NNaO_5$]$^+$: 292.1155; Найдено: 292.1150.

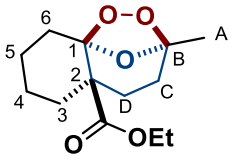
Этил-3-метилгексагидро-3,9a-эпоксибензо[c][1,2]диоксепин-5a(3H)-карбоксилат, 2r+3r



2r+3r



2r

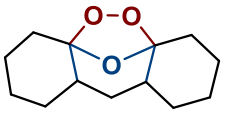


3r

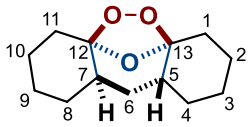
Светло-желтое масло. R$_f$ = 0.70 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 7: 1). **2r** : **3r** = 2 : 1. ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): для **2r**, δ: 1.18-1.41 (м, 5H, C**H**$_3$CH$_2$O, CH$_2^4$CH$_2^5$), 1.47 (с, 3H, CH$_3^A$), 1.42-2.01 (м, 7H, CH$_2^3$, CH$_2^4$, CH$_2^5$, CH$_2^6$, CH$_2^C$), 2.03-2.14 (м, 2H, CH$_2^D$), 2.50-2.66 (м, 1H, CH$_2^6$), 4.09-

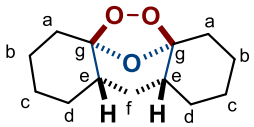
4.27 (м, 2H, CH_2O); для **3r**, δ: 1.18-1.41 (м, 4H, CH_3CH_2O, CH_2^4), 1.49 (с, 3H, CH_3^A), 1.42-2.01 (м, 9H, CH_2^3, $CH_2^{4,}$ CH_2^5, CH_2^6, CH_2^C, CH_2^D), 2.23-2.45 (м, 2H, CH_2^6, CH_2^D), 4.09-4.27 (м, 2H, CH_3CH_2O). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): для **2r**, δ: 14.3 (**C**H_3CH_2O), 20.8 (C^AH_3), 21.6 (C^4H_2), 23.4 (C^5H_2), 29.0 (C^DH_2), 30.4 (C^6H_2), 33.0 (C^CH_2), 34.9 (C^3H_2), 50.1 (C^2), 60.8 (CH_3**C**H_2O), 109.0 (C^B), 109.3 (C^1), 173.1 (**C**(O)OEt); для **3r**, δ: 14.3 (**C**H_3CH_2O), 21.4 (C^AH_3), 22.3 (C^4H_2), 24.0 (C^5H_2), 27.5 (C^DH_2), 30.0 (C^6H_2), 31.2 (C^CH_2), 32.2 (C^3H_2), 49.6 (C^2), 60.6 (CH_3**C**H_2O), 107.6 (C^B), 109.8 (C^1), 174.0 (**C**(O)OEt). Вычислено для $C_{13}H_{20}O_5$: C, 60.92%; H, 7.87%. Найдено: C, 61.03%; H, 7.98%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{20}NaO_5]^+$: 279.1203; Найдено: 279.1193.

Декагидро-2H-4a, 6a-эпоксидибензо[c, e][1,2]диоксепан, 2s+3s



2s+3s

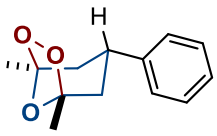




2s rac-form **3s, meso-form**

Белые кристаллы. Т.пл. = 85-86 °C. R_f = 0.67 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 20 : 1). **2s** : **3s** = 2 : 1. ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 0.90 – 2.00 (м, 20H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): для рацемической формы, δ: 23.74 (C^2H_2), 24.2 ($C^{10}H_2$), 24.93 (C^3H_2), 25.2 (C^9H_2), 30.16 (C^8H_2), 30.23 (C^6H_2), 30.6 (C^4H_2), 31.47 ($C^{11}H_2$), 32.6 (C^1H_2), 37.0 (C^5H), 40.6 (C^7H), 109.1 (C^{12}), 109.3 (C^{13}); для мезоформы, δ: 23.72 (C^bH_2), 24.87 (C^cH_2), 30.5 (C^dH_2), 31.37 (C^fH_2), 32.3 (C^aH_2), 41.0 (C^eH), 108.2 (C^g). Вычислено для $C_{13}H_{20}O_3$: C, 69.61%; H, 8.99%. Найдено: C, 69.75%; H, 9.10%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{20}NaO_3]^+$: 247.1305; Найдено: 247.1304.

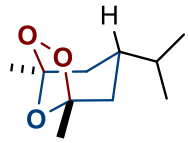
1,5-диметил-3-фенил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан, 2t



Белые кристаллы. Т.пл. = 68-70 °C. R_f = 0.60 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.60 (с, 6H, C**H**$_3$), 1.86-2.00 (м, 2H, C**H**$_2$, C**H**$_2$), 2.09-2.19 (м, 2H, C**H**$_2$, C**H**$_2$), 3.60-

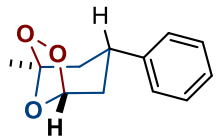
3.77 (м, 1H, C**H**), 7.21-7.40 (м, 5H, C**H**$_{ar}$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 21.4 (**C**H_3), 35.4 (CH_2**C**H), 41.1 (**C**H_2), 109.0 (O**C**O), 126.8 (**C**H), 127.1 (**C**H), 128.8 (**C**H), 143.5 (CH**C**CH). Вычислено для $C_{13}H_{16}O_3$: C, 70.89%; H, 7.32%. Найдено: C, 70.95%; H, 7.40%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{17}O_3]^+$: 221.1172; Найдено: 221.1178.

3-Изопропил-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан, 2u



Светло-желтое масло. R_f = 0.81 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 0.87 (д, *J* = 6.7 Гц, 6H, C**H**$_3$CHC**H**$_3$), 1.31-1.44 (м, 3H, C**H**$_2$CH), 1.50 (с, 6H, C**H**$_3$), 1.85-1.96 (м, 2H, C**H**$_2$), 1.98-2.16 (м, 1H, C**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 19.8 (**C**H_3CH), 21.6 (**C**H_3C), 32.6 (CH_2**C**H), 35.3 (CH_3**C**H), 37.9 (**C**H_2), 108.9 (O**C**O). Вычислено для $C_{10}H_{18}O_3$: C, 64.49%; H, 9.74%. Найдено: C, 64.54%; H, 9.80%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{10}H_{18}NaO_3]^+$: 209.1148; Найдено: 209.1154.

1-метил-3-фенил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан, 2v



Белые кристаллы. Т.пл. = 82-84 °C. R_f = 0.55 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.61 (с, 3H, C**H**$_3$), 1.87-2.04 (м, 2H, C**H**$_2$, C**H**$_2$), 2.06-2.21 (м, 2H, C**H**$_2$, C**H**$_2$), 3.59-3.76 (м, 1H, C**H**), 5.92 (с, 1H, OC**H**O), 7.17-7.41 (м, 5H, C**H**ar). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 21.0 (**C**H_3), 34.4 (CH_2**C**H), 36.9 (CH**C**H_2CH), 41.8 (C**C**H_2CH), 102.8 (O**C**HO), 108.0 (O**C**O), 126.9(**C**H), 127.1(**C**H), 128.9 (**C**H), 143.3 (CH**C**CH). Вычислено для $C_{12}H_{14}O_3$: C, 69.88%; H, 6.84%. Найдено: C, 69.95%; H, 6.95%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{17}O_3]^+$: 221.1172; Найдено: 221.1178.

Масштабированный синтез озонидов из 1,5-дикетонов 1a, f, i, o.

К раствору 1,5-дикетона **1** (1,00 г) в CH_3CN (10 мл) последовательно добавляли при перемешивании при 20-25 °C 3.7 М эфирный раствор H_2O_2 (1,5 моль H_2O_2 / 1,0 моль 1,5-дикетона 1) и $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0,5 моль $BF_3{\cdot}Et_2O$ / 1,0 моль **1i** или **1o**; 2,0 моль $BF_3{\cdot}Et_2O$ / 1,0

моль **1a** или **1f**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. После этого добавляли смесь CH_2Cl_2 : ПЭ = 1: 1 (20 мл) и воду (0,5 мл). Затем при перемешивании добавляли $NaHCO_3$ до достижения pH 7,0, отфильтровывали и фильтрат сушили над $MgSO_4$. Осадок отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Озониды **2a**,**f**,**i**,**o** в виде смесей диастереомеров выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2, используя смесь ПЭ: ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 5 до 20 об. %. **2a**: 0,953 г, 2,71 ммоль, выход 91%.; **2f**: 0,626 г, 2,90 ммоль, выход 58%; **2i**: 0,795 г, 3,45 ммоль, выход 74%; **2o**: 0,813 г, 2,69 ммоль, выход 77%;

Синтез озонидов 2l из 1,5-дикетона 1l в граммовых кичествах.

К раствору 1,5-дикетона **1l** (3,00 г, 10,55 ммоль) в CH_3CN (30 мл) последовательно добавляли при перемешивании при 20-25°C 3,7 М эфирный раствор H_2O_2 (1,5 моль H_2O_2 / 1,0 моль 1 г) и $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0,5 моль $BF_3{\cdot}Et_2O$ / 1,0 моль **1l**) Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 часа. После этого добавляли смесь CH_2Cl_2 : ПЭ = 1:1 (20 мл) и воду (0,5 мл). Затем при перемешивании добавляли $NaHCO_3$ до достижения pH 7,0. Осадок отфильтровывали и фильтрат сушили над $MgSO_4$. Осадок отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Озониды **2l** в виде смеси диастереомеров выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 5 до 20 об. %. **2l**: 2,10 г, 7,00 ммоль, выход 66%.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.3.

Восстановление озонидов *транс*-2a и *цис*-2a с трифенилфосфином в ЯМР-ампуле.

К раствору озонида *транс*-**2a** и**ли** *цис*-**2a** (40,0 мг, 0,11 ммоль) в $CDCl_3$ (0,7 мл) добавляли трифенилфосфин (86,0 мг, 0,33 ммоль). Ход реакции контролировали в ЯМР-ампуле. Через 8 ч после смешивания реагентов наблюдались только сигналы дикетона **1a**.

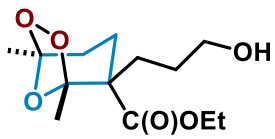
Экспериментальная процедура к Схеме 2.4.

Синтез этил (1*R,2*S**,5*S**)-2-(3-гидроксипропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло [3.2.1]октан-2-карбоксилата (3) из этил (1*R**,2*R**,5*S**)-2-(3-этокси-3-оксопропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (*транс*-2p).**

К раствору озонида *транс*-**2p** (0,200 г, 0,632 ммоль) в сухом Et_2O (10 мл) при перемешивании при -78 °C добавляли $LiAlH_4$ (0,053 г, 1,26 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при -78 °C в течение 1 часа. После этого к реакционной смеси при -78 °C при перемешивании добавляли водный раствор NaOH (5M, 5 мл) и H_2O (15 мл). Затем реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и добавляли Et_2O (30 мл). Органический слой отделяли и спирт **3** экстрагировали Et_2O (3 × 15 мл) из водного слоя. Объединенные органические фазы промывали водой (5 мл), сушили над $MgSO_4$. Осадок фильтровали, а растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса и получали чистый продукт **3**. Озонид **3**, 0,169 г, 0,619 ммоль, выход 98%.

Этил (1*R,2*S**,5*S**)-2-(3-гидроксипропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 3**



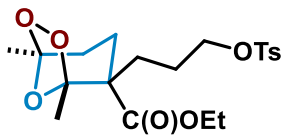
Желтое масло. R_f = 0.70 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ):1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.47 (с, 3H), 1.67 (с, 3H), 1.41-2.21 (м, 8H), 3.58 (т, *J* = 6.2 Гц, 2H), 4.19 (кв. *J* = 7.1 Гц, 2H), 5.29 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.2, 18.7, 20.6, 25.6, 27.1, 31.4, 32.9, 52.9, 61.2, 62.9, 109.6, 111.2, 172.9. Вычислено для $C_{13}H_{22}O_6$: C, 56.92%; H, 8.08%. Найдено: C, 57.12%; H, 8.25%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{22}NaO_6]^+$: 297.1309; Найдено: 297.1310.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.4.

Синтез этил (1*R,2*S**,5*S**)-1,5-диметил-2-(3-(тозилокси)пропил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (4) из этил (1*R**, 2*S**, 5*S**)-2-(3-гидроксипропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (3).**

К раствору **3** (0,200 г, 0,729 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при перемешивании при 0 °C последовательно добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (0,277 г, 1,45 ммоль), триэтиламин (0,147 г, 1,45 ммоль) и DMAP (0,009 г, 0,073 ммоль). Смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при 20-25 °C в течение 10 часов. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Продукт **4** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 с использованием смеси ПЭ: ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 15 об. %. Продукт: **4**, 0,231 г, 0,539 ммоль, выход 74%.

(1*R,2*S**,5*S**)-1,5-диметил-2-(3-(тозилокси)пропил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 4**



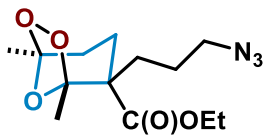
Белые кристаллы. Т.пл. = 94-96 °C. R_f = 0.45 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.33-1.89 (м, 6H), 1.45 (с, 3H), 1.49 (с, 3H), 1.96-2.18 (м, 2H), 2.43 (с, 3H) 3.97 (т, *J* = 5.0 Гц, 2H), 4.16 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 7.34 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.76 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.2, 18.6, 20.6, 21.7, 23.7, 25.5, 31.1, 32.8, 52.6, 61.3, 70.4, 109.6, 110.8, 128.0, 130.0, 133.1, 145.0, 172.4. Вычислено для $C_{20}H_{28}O_8S$: C, 56.06%; H, 6.59%; S, 7.48%. Найдено: C, 56.15%; H, 6.72%; S, 7.60%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{20}H_{28}NaO_8S]^+$: 451.1397; Найдено: 451.1393.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.4.

Синтез этил (1*R,2*S**,5*S**)-2-(3-азидопропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (5) из этил (1*R**, 2*S**, 5*S**)-1,5-диметил-2-(3-(тозилокси) пропил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (4).**

К раствору **4** (0,100 г, 0,233 ммоль) в ДМФА (5 мл) при перемешивании при 20-25 °C добавляли азид натрия (0,023 г, 0,35 ммоль). Смесь перемешивали при 45 °C в течение 8 часов. Растворитель удаляли в вакууме масляного насоса. Продукт **5** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 15 об. %. Продукт: **5**, 0,043 г, 0,144 ммоль, выход 62%.

Этил (1*R,2*S**,5*S**)-2-(3-азидопропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1] октан-2-карбоксилат, 5**



Желтое масло. R_f = 0.53 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.22-2.22 (м, 8H), 1.28 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.47 (с, 3H), 1.66 (с, 3H), 3.24 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H), 4.20 (кв. *J* = 7.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.2, 18.7, 20.6, 23.6, 25.7, 32.4, 32.9, 51.6,

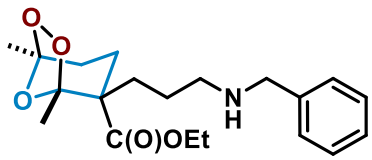
52.9, 61.3, 109.6, 111.0, 172.6. Вычислено для $C_{13}H_{21}N_3O_5$: C, 52.16%; H, 7.07%; N, 14.04%. Найдено: C, 52.25%; H, 7.15%; N, 14.20%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{21}N_3NaO_5]^+$: 322.1373; Найдено: 322.1379.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.4.

Синтез этил (1*R,2*S**,5*S**)-2-(3-(бензиламино)-пропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (8) из этил (1*R**,2*S**,5*S**)-1,5-диметил-2-(3-(тозилокси)пропил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (4).**

К раствору **12** (0,090 г, 0,21 ммоль) в ДМФА (5 мл) при перемешивании при 20-25 °C добавляли бензиламин (0,033 г, 0,315 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45 °C в течение 6 часов. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Продукт **8** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 50 до 100 об. %. Продукт: **8**, 0,022 г, 0,061 ммоль, выход 29%.

Этил (1*R,2*S**,5*S**)-2-(3-(бензиламино)-пропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло [3.2.1]октан-2-карбоксилат, 8**



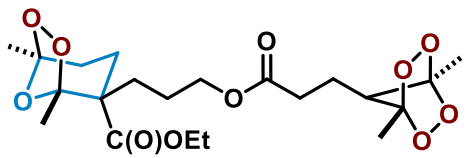
Желтое масло. R_f = 0.23 (ТСХ, ЭА). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.18-2.22 (м, 9H), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.48 (с, 3H), 1.67 (с, 3H), 2.59 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H), 3.77 (с , 2H), 4.18 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 2.56-2.63 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.3, 18.7, 20.7, 24.3, 25.7, 32.92, 32.95, 49.4, 53.1, 53.8, 61.1, 109.6, 111.2, 127.2, 128.4, 128.6, 172.9. Вычислено для $C_{20}H_{29}NO_5$: C, 66,09%; H, 8,04%; N, 3,85%. Найдено: C, 66,20%; H, 8,24%; N, 4,02%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{20}H_{30}NO_5]^+$: 364,2118; Найдено: 364,2118.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.4.

Синтез этил (1*R,2*S**,5*S**)-2-(3-((3-(1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пропаноил)окси)пропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (7) из этил (1*R**,2*S**,5*S**)-2-(3)-гидроксипропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (3).**

В атмосфере агрона озонид **3** (0,100 г, 0,36 ммоль) добавляли к раствору тетроксановой кислоты (0,078 г, 0,38 ммоль) и DMAP (0,026 г, 0,21 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при перемешивании при 0°C. После добавляли DCC (0,148 г, 0,72 ммоль) и затем реакционную смесь медленно отогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. После этого осадок отфильтровывали, а растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Продукт **7** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 100 об. %. Продукт: **7**, 0,100 г, 0,022 ммоль, выход 60%.

Этил (1*R,2*S**,5*S**)-2-(3-((3-(1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пропаноил)окси)пропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 7**



Бесцветное масло. R_f = 0.64 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2: 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.20-2.20 (м, 10H), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.47 (с, 3H), 1.56 (с, 6H), 1.65 (с, 3H), 2.49 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.67 (т, *J* = 6.0 Гц, 1H), 4.05 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H), 4.18 (кв. *J* = 7.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 9.9, 14.2, 18.6, 19.2, 20.6, 23.3, 25.5, 31.6, 31.7, 32.8, 52.8, 58.2, 61.2, 64.8, 109.6, 110.8, 111.0, 172.4, 172.6. Вычислено для $C_{21}H_{32}O_{11}$: C, 54.78%; H, 7.00%. Найдено: C, 54.85%; H, 7.20%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{21}H_{32}NaO_{11}]^+$: 483.1837; Найдено: 483.1836.

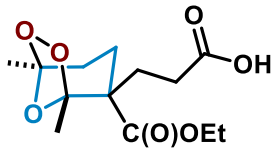
Экспериментальная процедура к Схеме 2.4.

Синтез 3-((1*R,2*R**,5*S**)-2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-ил) пропановой кислоты (6) из этил (1*R**,2*R**,5*S**) - 2-(3-этокси-3-оксопропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (*транс*-2р).**

К раствору озонида *транс*-**2р** (0,476 г, 1,5 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли при перемешивании при 20-25 °C водный раствор KOH (0,168 г, 3 ммоль KOH в 5 мл воды). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 часов. Затем добавляли H_2SO_4 при перемешивании при охлаждении до достижения pH 4,0. После этого добавляли

CH_2Cl_2 (20 мл) и H_2O (10 мл). Органический слой отделяли и кислоту **6** экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 15 мл) из водного слоя. Объединенные органические фазы промывали водой (5 мл), сушили над $MgSO_4$. Осадок отфильтровывали, а растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Технический продукт **6** промывали петролейным эфиром (4 × 5 мл) и получали чистый продукт **6**. Озонид **6**: 0,355 г, 1,23 ммоль, выход 82%.

3-((1*R,2*R**,5*S**)-2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-ил) пропановая кислота, 6**



Белые кристаллы. Т.пл. = 95-97 °C. R_f = 0.11 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5: 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.29 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.49 (с, 3H), 1.69 (с, 3H), 1.74-2.45 (м, 8H), 4.20 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 8.86 (уш. с, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.2, 18.7, 20.6, 25.4, 28.8, 29.8, 32.8, 61.4, 109.7, 110.9, 172.6, 178.7. Вычислено для $C_{13}H_{20}O_7$: C, 54.16%; H, 6.99%. Найдено: C, 54.28%; H, 7.15%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{20}NaO_7]^+$: 311.1101; Найдено: 311,1103.

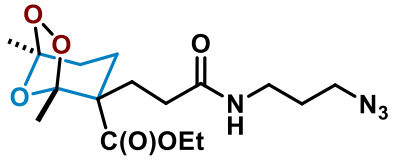
Экспериментальная процедура к Схеме 2.4.

Синтез этил (1*R,2*R**,5*S**)-2-(3-((3-азидопропил)амино)-3-оксопропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (9) из 3-((1*R**,2*R**,5*S**)-2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-ил) пропановой кислоты (6).**

К раствору **6** (0,200 г, 0,69 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при перемешивании при 0 °C добавляли этилхлорформиат (0,149 г, 1,38 ммоль) и триэтиламин (0,139 г, 1,38 ммоль). Смесь перемешивали при 0-5 °C в течение 1 часа. Затем добавляли 3-азидопропан-1-амин (0,191 г, 2,07 ммоль). Смесь перемешивали при 0-5 °C в течение 1 часа. Затем добавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и смесь промывали водой (1 × 10 мл), 5% водным раствором H_2SO_4 (2 × 10 мл), 5% водным раствором $NaHCO_3$ (2 × 10 мл) и снова водой (1 × 10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$. Осадок отфильтровывали, а растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Озонид **9** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с

использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 20 до 40 об. %. Озонид: **9**, 0,159 г, 0,43 ммоль, выход 63%.

Этил (1*R,2*R**,5*S**)-2-(3-((3-азидопропил)амино)-3-оксопропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата, 9**



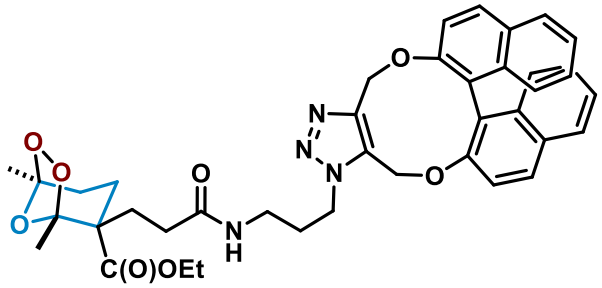
Белые кристаллы. Выход 63%. Т.пл. = 54-56 °C. R_f = 0.16 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.29 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.48 (с, 3H), 1.69 (с, 3H), 1.60-2.28 (м, 10H), 3.22-3.44 (м, 4H), 4.20 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 5.66 (уш. с, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.3, 18.8, 20.6, 25.5, 28.9, 30.8, 31.2, 32.8, 37.5, 49.6, 52.7, 61.4, 109.62, 111.0, 172.1, 172.5. Вычислено для $C_{16}H_{26}N_4O_6$: C, 51.88%; H, 7.08%; N, 15.13%. Найдено: C, 51.98%; H, 7.28%; N, 15.25%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{16}H_{27}N_4O_6]^+$: 371.1925; Найдено: 371.1923.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.4.

Синтез этил (1*R,2*R**,5*S**)-2-(3-([3-(4,19-дигидро-1*H*-динафто[1',2':9,10;2'',1'':7,8][1,6]диоксецино[3,4-*d*][1,2,3]triazol-1-yl)пропил]амино)-3-оксопропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксобицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (10)**

К раствору азида **9** (0,050 г, 0,135 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при перемешивании при 20-25 °C добавляли алкин (0,068 г, 0,202 ммоль). Реационную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 72 часов. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Продукт **10** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 50 до 100 об. % Продукт: **10**, 0,090 г, 0,128 ммоль, выход 95%.

Этил (1*R,2*R**,5*S**)-2-(3-([3-(4,19-дигидро-1*H*-динафто[1',2':9,10;2'',1'':7,8][1,6]диоксецино[3,4-*d*][1,2,3]triazol-1-yl)пропил]амино)-3-оксопропил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксобицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 1**



Белые кристаллы. Выход 95%. Т.пл. = 144-146 °C. R_f = 0.54 (ТСХ, ЭА). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.18-1.33 (м, 3H), 1.48, 1.50 (с, 3H), 1.67, 1.68 (с, 3H), 1.43-2.15 (м, 11H), 2.67-2.82 (м, 1H), 4.03-4.43 (м. , 4H), 5.01 (д, *J* = 13.0 Гц, 1H), 5.23 (д, *J* = 14.0 Гц, 1H), 5.33-5.43 (м, 1H), 5.33-5.50 (м, 1H), 5.76 (д, *J* = 14,0 Гц, 1H), 6.96-7.05 (м, 1H), 7.12-7.35 (м, 4H), 7.39-7.56 (м, 3H), 7.77 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H), 7.81 (д , *J* = 9.0 Гц, 1H), 7.94 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H), 8.04 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.13, 14.16, 18.8, 20.55, 20.57, 25.3, 25.5, 28.9, 29.0, 30.4, 30.73, 30.77, 30.84, 32.8, 34.9, 44.9, 52.5, 52.6, 61.2, 62.9, 109.50, 109.53, 111.0, 117.0, 117.1, 119.8, 120.0, 121.54, 121.56, 124.41, 124.46, 125.1, 125.4, 126.3, 126.7, 127.2, 128.1, 128.3, 129.3, 129.4, 130.5, 131.2, 132.2, 133.5, 133.7, 144.1, 152.3, 155.41, 155.44, 171.8, 171.9, 172.3, 172.4. Вычислено для $C_{40}H_{42}N_4O_8$: C, 67.97%; H, 5.99%; N, 7.93%. Найдено: C, 68.15%; H, 6.10%; N, 8.15%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{40}H_{42}N_4NaO_8]^+$: 729.2895; Найдено: 729.2890.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.5.

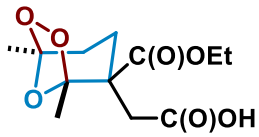
Реакции озонидов *транс*-2о и *цис*-2о с сохранением озонидного цикла.

Синтез 2-((1*R,2*R**,5*S**)-2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-ил) уксусной кислоты (12) из Этил (1*R**,2*R**,5*S**)-2-(2-этокси-2-оксоэтил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (*транс*-2о) и 2-((1*S**,2*R**,5*R**)-2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-ил) уксусной кислоты (11) из Этил (1*S**,2*R**,5*R**)-2-(2-этокси-2-оксоэтил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (*цис*-2о).**

К раствору озонида *транс*-**2о** или *цис*-**2о** (0,300 г, 0,99 ммоль) в EtOH (5 мл) при перемешивании при 20-25 °C добавляли водный раствор KOH (0,111 г, 1,98 ммоль KOH в 2 мл воды). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 24 часов. Затем добавляли при перемешиваниии и охлаждении 98% H_2SO_4 до достижения pH 4,0. После

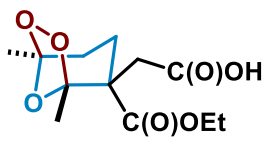
этого добавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и H_2O (10 мл). Органический слой отделяли, а кислоты **11** или **12** экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 15 мл) из водного слоя. Объединенные органические слои промывали водой (5 мл), сушили над $MgSO_4$. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Технический продукт **11** или **12** промывали петролейным эфиром (4 × 5 мл) и получали озонид **11** или **12** в индивидуальном виде. Озонид **12**: 0,200 г, 0,73 ммоль, выход 80%; **11**: 0,217 г, 0,79 ммоль, выход 74%.

2-((1*S,2*R**,5*R**)-2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-ил) уксусная кислота, 11**



Белые кристаллы. Выход 74%. Т.пл. = 106-108 °C. R_f = 0.21 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 1 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$OC(O)C), 1.50 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.51 (с, 3H, CH$_3$CC), 1.73-2.03 (м, 3H, C**H**$_2$CCH$_3$, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 2.77-3.11 (м, 3H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), CCH$_2$C(O)), 4.19 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, CC(O)OC**H**$_2$CH$_3$), 8.81 (уш. с, 1H, OH). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.1 (**C**H$_3$CH$_2$OC(O)C), 18.6 (**C**H$_3$CC), 20.5 (**C**H$_3$CCH$_2$), 23.4 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$), 31.0 (CH$_3$C**C**H$_2$), 36.4 (C**C**H$_2$C(O)), 51.0 (**C**C(O)), 61.7 (O**C**H$_2$CH$_3$), 109.1 (O**C**CH$_2$), 109.9 (O**C**C), 171.9 (**C**(O)OEt), 176.9 (CH$_2$**C**(O)OH). Вычислено для $C_{12}H_{18}O_7$: C, 52.55%; H, 6.62%. Найдено: C, 52.48%; H, 6.73%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{12}H_{19}O_7]^+$: 275.1125; Найдено: 275.1122.

2-((1*R,2*R**,5*S**)-2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-ил)укссная кислота, 12**



Белые кристаллы. Выход 80%. Т.пл. = 104-106 °C. R_f = 0.31 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$OC(O)C), 1.50 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.59 (с, 3H, C**H**$_3$CC), 1.72-1.85 (м, 1H, C**H**$_2$CCH$_3$), 1.88-2.04 (м, 1H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 2.24-2.41 (м, 2H, C**H**$_2$CCH$_3$, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 2.50 (д, *J* = 16,3 Гц, 1H, CC**H**$_2$C (O)), 3.07 (д, *J* =

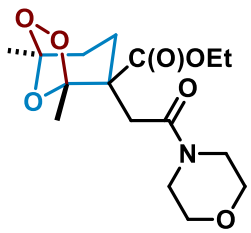
16.3 Гц, 1H, CC**H**$_2$C(O)), 4.22 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, CC(O)OC**H**$_2$CH$_3$), 9.32 (уш. с, 1H, O**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.1 (**C**H$_3$CH$_2$OC(O)C), 18.4 (**C**H$_3$CC), 20.7 (**C**H$_3$CCH$_2$), 25.8 (C(O)C**C**H$_2$CH$_2$), 32.5 (CH$_3$C**C**H$_2$), 40.2 (C**C**H$_2$C), 50.5 (**C**C(O)), 61.5 (O**C**H$_2$CH$_3$) 109.9 (O**C**C), 110.1 (O**C**CH$_2$), 171.8 (**C**(O)OEt), 176.8 (CH$_2$**C**(O)OH). Вычислено для $C_{12}H_{18}O_7$: C, 52.55%; H, 6.62%. Найдено: C, 52.53%; H, 6.62%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{12}H_{19}O_7]^+$: 275.1125; Найдено: 275.1121.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.5.

Синтез этил (1*S,2*R**,5*R**)-1,5-диметил-2-(2-морфолино-2-оксоэтил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (13) из 2-((1*S**,2*R**,5*R**)-2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-ил)-уксусной кислоты (11).**

К раствору **11** (0,100 г, 0,36 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) последовательно добавляли при перемешивании при 0 °C этилхлорформиат (0,079 г, 0,73 ммоль) и триэтиламин (0,074 г, 0,73 ммоль). Смесь перемешивали при 0-5 °C в течение 1 часа. Затем добавляли морфолин (0,095 г, 1,09 ммоль). Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 1 часа. Затем добавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и промывали водой (1 × 5 мл), 5% водным раствором H_2SO_4 (2 × 5 мл), 5% водным раствором $NaHCO_3$ (2 × 5 мл) и снова водой (1 × 5 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, затем осадок отфильтровывали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Технический продукт **13** промывали петролейным эфиром (4 × 5 мл) и получали продукт **6** в индивидуальном виде. Озонид: **13**, 0,066 г, 0,19 ммоль, выход 53%.

Этил (1*S,2*R**,5*R**)-1,5-диметил-2-(2-морфолино-2-оксоэтил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 6**



Белые кристаллы. Выход 53%. Т.пл. = 118-120 ° C. R_f = 0.27 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.25 (т, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.49 (с, 3H), 1.52 (с, 3H), 1.64-1.91 (м, 2H), 1.99-2.15 (м, 1H), 2.70 (д, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.86-3.03 (м, 1H), 2.96 (д, *J* = 16.5 Гц, 1H),

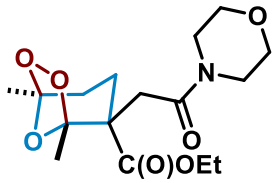
3.41-3.79 (м, 8H), 4.08-4.27 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.2, 18.9, 20.6, 23.1, 31.3, 35.1, 42.1, 46.0, 51.2, 61.3, 66.8, 109.0, 110.6, 168.6, 172.5. Вычислено для $C_{16}H_{25}NO_7$: C, 55.97%; H, 7.34%; N, 4.08%. Найдено: C, 56.05%; H, 7.42%; N, 4.12%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{16}H_{26}NO_7]^+$: 344.1704; найдено: 344.1694.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.5.

Синтез этил (1*R,2*R**,5*S**)-1,5-диметил-2-(2-морфолино-2-оксоэтил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (14); этил (1*R**,2*R**,5*S**)-2-(2-((4-фторфенил)-амино)-2-оксоэтил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (15); этил (1*R**,2*R**,5*S**)-2-(2-(((3*S**,5*S**,7S*)-адамантан-1-ил)-амино)-2-оксоэтил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (16) из 2-((1*R**,2*R**,5*S**)-2-(этоксикарбонил))-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-ил) уксусной кислоты (12).**

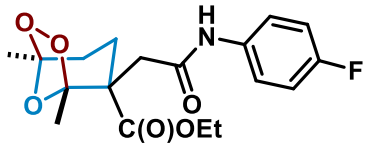
К раствору **5** (0,200 г, 0,73 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли последовательно при перемешивании при 0 °C этилхлорформиат (0,158 г, 1,46 ммоль) и триэтиламин (0,148 г, 1,46 ммоль). Смесь перемешивали при 0-5 °C в течение 1 часа. Затем добавляли морфолин (0,191 г, 2,19 ммоль), 4-фторанилин (0,243 г, 2,19 ммоль) или 1-адамантанамин гидрохлорид (0,411 г, 2,19 ммоль). Смесь перемешивали при 0-5 °C в течение 1 часа. После добавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и смесь промывали водой (1 × 10 мл), 5% водным раствором H_2SO_4 (2 × 10 мл), 5% водным раствором $NaHCO_3$ (2 × 10 мл) и снова водой (1 × 10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и осадок отфильтровывали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Технический продукт **14** или **16** промывали петролейным эфиром (4 × 5 мл) и получали чистый продукт **14** или **16**. Продукт **15** очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2, используя смесь ПЭ: ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 20 до 40. том % Озониды: **14**, 0,185 г, 0,54 ммоль, выход 75%; **15**, 0,180 г, 0,49 ммоль, выход 67%; **16**, 0,130 г, 0,32 ммоль, выход 44%.

Этил (1*R,2*R**,5*S**)- 1,5-диметил-2-(2-морфолино-2-оксоэтил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 14**



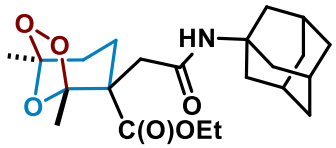
Белые кристаллы. Выход 75%. Т.пл. = 118-120 °C. R_f = 0.32 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.21 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$OC(O)C), 1.41 (с, 3H, C**H**$_3$CCH$_2$), 1.53 (с, 3H, C**H**$_3$CC), 1.62-1.79 (м, 2H, C**H**$_2$CCH$_3$, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 2.17-2.36 (м, 1H, C**H**$_2$CCH$_3$), 2.37-2.51 (м, 1H, C(O)CC**H**$_2$CH$_2$), 2.45 (д, *J* = 15.8 Гц, 1H, CC**H**$_2$C(O)), 2.85 (д, *J* = 15.8 Гц, 1H, CC**H**$_2$C(O)), 3.31-3.65 (м, 8H, C**H**$_2$), 4.08-4.22 (м, 2H, CC(O)OC**H**$_2$CH$_3$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 13.9 (**C**H$_3$CH$_2$OC(O)C), 18.4 (**C**H$_3$CC), 20.6 (**C**H$_3$CCH$_2$), 25.9 (C(O) C**C**H$_2$CH$_2$), 32.4 (CH$_3$C**C**H$_2$), 38.7 (C**C**H$_2$C(O)), 41.8 (**C**H$_2$N), 45.9 (**C**H$_2$N), 50.7 (**C**C(O)), 61.0 (O**C**H$_2$CH$_3$), 66.4 (**C**H$_2$O), 66.7 (**C**H$_2$O), 110.0 (O**C**CH$_2$), 110.4 (O**C**C), 167.9 (**C**(O)N), 172.3 (**C**(O)OEt). Вычислено для $C_{16}H_{25}NO_7$: C, 55.97%; H, 7.34%; N, 4.08%. Найдено: C, 56.05%; H, 7.42%; N, 4.12%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{16}H_{26}NO_7]^+$: 344.1704; Найдено: 344.1694.

Этил (1*R,2*R**,5*S**)-2-(2-((4-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновая кислота, 15**



Белые кристаллы. Выход 67%. Т.пл. = 148-150 °C. R_f = 0.60 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 2: 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.29 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.51 (с, 3H), 1.62 (с, 3H), 1.70-2.07 (м, 2H), 2.24-2.45 (м, 3H), 3.15 (д, *J* = 14.3 Гц, 1H), 4.21-4.33 (м, 2H), 6.96 (дд, *J* = 9.7, 8.5 Гц, 2H), 7.37-7.47 (м, 2H), 7.62 (уш.с, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.1, 18.5, 20.7, 25.5, 32.6, 42.9, 51.1, 61.6, 110.2, 110.4, 115.7 (д, $J_{C\text{-}F}$ = 22.5 Гц), 121.9 (д, $J_{C\text{-}F}$ = 7.8 Гц), 133.7 (д, $J_{C\text{-}F}$ = 2.6 Гц), 159.5 (д, $J_{C\text{-}F}$ = 243.8 Гц), 167.8, 172.4. Вычислено для $C_{18}H_{22}FNO_6$: C, 58.85%; H, 6.04%; F, 5.17%; N, 3.81%. Найдено: C, 58.80%; H, 6.05%; F, 5.01%; N, 3.81%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{18}H_{22}FNNaO_6]^+$: 390.1323; Найдено: 393.1306.

Этил (1*R, 2*R**, 5*S**)-2-(2 -(((3*S**, 5*S**, 7*S**)-адамантан-1-ил)амино)-2-оксоэтил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновая кислота, 16**



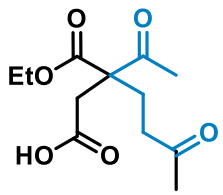
Белые кристаллы. Выход 44%. Т.пл. = 208-210 °C. R_f = 0.65 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.28 (т, J = 7.1 Гц, 3H), 1.46 (с, 3H), 1.56 (с, 3H), 1.38-2.15 (м, 18H), 2.17-2.36 (м, 2H), 2.87 (д, J = 13.8 Гц, 1H), 4.23 (кв, J = 7.1 Гц, 2H), 5.25 (уш. с, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.2, 18.5, 20.7, 25.2, 29.4, 32.6, 36.4, 41.6, 43.0, 51.1, 52.2, 61.3, 110.0, 110.5, 168.1, 172.3. Вычислено для $C_{22}H_{33}NO_6$: C, 64.84%; H, 8.16%; N, 3.44%. Найдено: C, 64.87%; H, 8.30%; N, 3.48%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{22}H_{34}NO_6]^+$: 408.2381; Найдено: 408.2390.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.5.

Восстановление озонида 5 трифенилфосфином.

К раствору озонида **12** (1,00 ммоль) в $CHCl_3$ (10,0 мл) при перемешивании при 20-25 °C добавляли трифенилфосфин (1,5 моль PPh_3 / 1 моль озонида **12**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 24 часов. После этого добавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и раствор $NaHCO_3$ (10 мл, 1,20 ммоль $NaHCO_3$). Затем смесь переносили в делительную воронку. Органическую фазу отделяли, водную фазу промывали CH_2Cl_2 (2 × 20 мл). После этого 36% вод. HCl добавляли к водной фазе до достижения pH 2,0. Затем продукт **17** экстрагировали из водной фазы CH_2Cl_2 (2 × 20 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. 3-Ацетил-3-(этоксикарбонил)-6-оксогептановую кислоту **17** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя смесь ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 15 до 40 об. %. Соединение: **17**: 0,207 г, 0,80 ммоль, выход 80%

3-ацетил-3-(этоксикарбонил)-6-оксогептановая кислота, 17



Светло-желтое масло. Выход 80%. R_f = 0.37 (ТСХ, ПЭ : ЭА : AcOH, 2 : 1: 0,06). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.24 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$O), 2.12 (с, 3H, C**H**$_3$C(O)C), 2.24 (с, 3H, C**H**$_3$C (O) CH_2), 2.06-2.50 (м, 4H, C**H**$_2$C**H**$_2$) 2.80-3.00 (м, 2H, C**H**$_2$C(O)OH), 4.19 (кв, *J* =

7.1 Гц, 2H, $CH_3C\mathbf{H}_2O$), 9.41 (уш.с 1H, O**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.0, 26.8, 27.1, 30.1, 37.1, 38.3, 60.3, 62.1, 171.0, 176.1, 204.3, 207.1. Вычислено для $C_{12}H_{18}O_6$: C, 55.81%; H, 7.03%. Найдено: C, 55.90%; H, 7.15%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{12}H_{18}NaO_6]+$: 281.0996; Найдено: 281.0998.

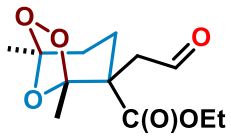
Экспериментальная процедура к Схеме 2.6.

Озонолиз озонида, содержащий аллильный фрагмент.

Синтез этил (1*R,2*R**,5*S**)-1,5-диметил-2-(2-оксоэтил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1] октан-2-карбоксилата, 18**

Через раствор озонида *транс*-**2m** (0,30 г, 1,17 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) при перемешивали при -78 °C барботировали поток озона в течение 2 часов. После через раствор барботировали аргон и через шприц добавляли Et_3N (0,4 мл, 3,0 ммоль). Раствор перемешивали при -78 °C в течение 30 минут, при 0 °C в течение 30 минут и затем при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Продукт **18** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 20 об. %. Соединение: **18**: 0,255 г, 0,99 ммоль, выход 85 %.

Этил (1*R, 2*R**, 5*S**)-1,5-диметил-2-(2-оксоэтил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 18**



Светло-желтое масло. Выход 85%. R_f = 0.52 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.24 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $C\mathbf{H}_3CH_2O$), 1.46 (с, 3H, $C\mathbf{H}_3CCH_2$), 1.55 (с, 3H, $C\mathbf{H}_3CC$), 1.69-1.95 (м, 2H, $C\mathbf{H}_2CCH_3$, $C(O)CC\mathbf{H}_2CH_2$), 2.20-2.38 (м, 2H, $C\mathbf{H}_2CCH_3$, $C(O)CC\mathbf{H}_2CH_2$), 2.65 (д, *J* = 17.6 Гц, 2H, $C\mathbf{H}_2CO$), 3.02 (д, *J* = 17.6 Гц, 2H, $C\mathbf{H}_2CO$), 4.18 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH_3CH_2O), 9.64 (с, 1H, O**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.0 ($\mathbf{C}H_3CH_2O$), 18.4 ($\mathbf{C}H_3CC$), 20.7 ($\mathbf{C}H_3CCH_2$), 26.3 ($C(O)C\mathbf{C}H_2CH_2$), 32.4 ($CH_3C\mathbf{C}H_2$), 49.5 ($\mathbf{C}H_2CO$), 49.8 ($CH_2\mathbf{C}C$), 61.4 ($O\mathbf{C}H_2CH_3$), 109.9 ($O\mathbf{C}CH_2$), 110.0 ($O\mathbf{C}C$), 171.8 ($\mathbf{C}(O)OEt$), 198.7 ($\mathbf{C}HO$). $C_{12}H_{18}O_6$: C, 55.81%; H, 7.03%. Вычислено для $C_{12}H_{18}O_6$: C, 55.81%; H, 7.03%. Найдено: C,

55.91%; H, 7.10%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{12}H_{18}NaO_6]^+$: 281.0996; Найдено: 281.0991.

Данные рентгеноструктурного анализа для *транс*-2а и *цис*-2а.

Рентгеноструктурные исследования для озонидов *транс*-**2а** и *цис*-**2а** были проведены в Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН). Эксперименты по рентгеновской дифракции монокристаллов проводились при комнатной температуре с использованием монохроматизированного CuKα-излучения на дифрактометре CAD-4 (Nonius BV, Нидерланды). Структуры были определены с помощью программного обеспечения SHELXS [355] и уточнены с помощью программного опеспечения SHELXL [355]. Все атомы водорода были локализованы на разностной карте Фурье, затем помещены в идеализированные положения (C-H 0,93-0,98 Å) и уточнены как верховые с *Uiso*(H) = 1,2-1,5Ueq(C). Кристаллографические данные для соединений *транс*-**2а** и *цис*-**2а** приведены в таблице 6.1, а молекулярные структуры, полученные с помощью программного обеспечения PLATON [356] и Olex2 [357], показаны на рисунках 6.1 и 6.2 соответственно.

Таблица 6.1 Кристаллографические данные соединений *транс*-**2а**, *цис*-**2а**,

	транс-**2а**	*цис*-**2а**
Номер в базе CCDC	1499579	1499580
Химическая формула	$C_{17}H_{21}NO_7$	$C_{17}H_{21}NO_7$
Молекулярный вес	351.35	351.35
Пространственная группа	*Триклинная, P-1*	*Триклинная, P-1*
a, Å	8.066(2)	8.1003(16)
b, Å	10.150(4)	9.038(2)
c, Å	11.542(4)	12.516(4)
α, °	97.90(3)	100.87(2)
β, °	109.19(3)	106.90(2)
γ, °	98.62(3)	93.36(2)
V, Å^3	864.6(5)	854.7(4)
$d_{расч}$, г·см$^{-3}$		
Z	2	2
Количество независимых (наблюдаемых) отражений	3325 (1425)	3285 (2354)

Уточнение по	F^2	F^2
$R[F^2>2\sigma(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.068, 0.183, 1.017	0.048, 0.129, 1.033

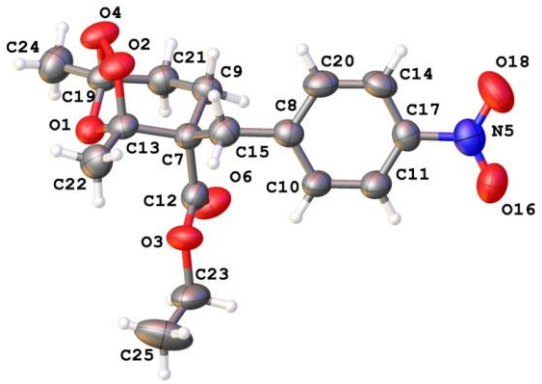


Рисунок 6.1. Молекулярная структура *транс*-**2а** (CCDC no 1499579)

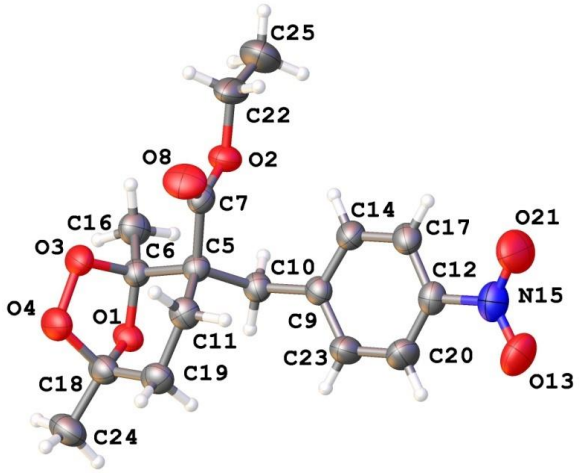


Рисунок 6.2. Молекулярная структура *цис*-**2а** (CCDC no 1499580)

Данные рентгеноструктурного анализа для озонида 12.

Рентгеноструктурные исследования для озонидов *транс*-**2а** и *цис*-**2а** были проведены в Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН). Кристаллическая и молекулярная структура соединения **12** была установлена методом рентгеновской дифракции монокристалла. Несмотря на наличие асимметричных атомов углерода C1, C4 и C5, молекула соединения **12** кристаллизуется в центросимметричных группах P-1 и P21/n. Молекулярная структура этого соединения представлена на рис. 6.3. В кристалле молекула соединения **12** образует центросимметричные димеры за счет связей O5-H5…O4 между карбоксильными группами (рисунок 6.4).

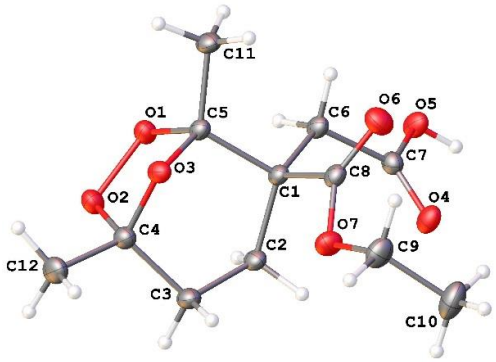


Рисунок 6.3. Молекулярная структура **12** (CCDC no 1499595)

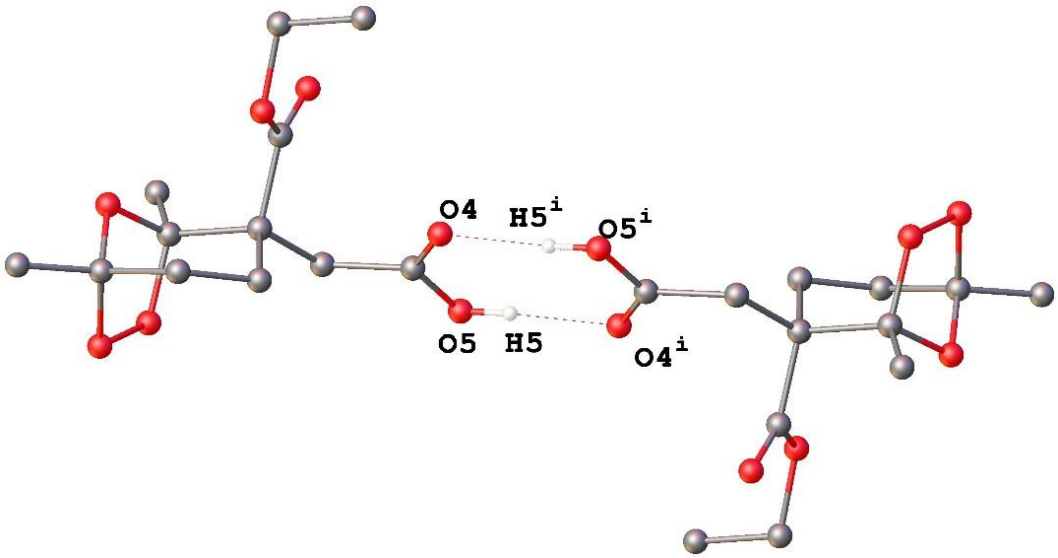


Рисунок 6.4. Центросимметричные димеры в кристалле **11**. Расстояния O5…O4^{i}, H5...O4^{i} и O5-H5…O4^{i} равны 2,6648(12)Å, 1,82Å и 175,7°. Атомы, обозначенные верхним индексом «i», получены преобразованием симметрии –x+1, -y+1, -z+2.

Таблица 6.2 Кристаллографические данные соединения **12**,

	12
Номер в базе CCDC	1499595
Химическая формула	$C_{12}H_{18}O_7$
Молекулярный вес	274.26
Пространственная группа	*P-1*
Z	2
a, Å	8.7888(5)
b, Å	9.4369(5)
c, Å	9.6073(5)
α, °	65.5520(10)
β, °	70.1030(10)
γ, °	79.8020(10)
V, Å^3	681.46(6)
$d_{расч}$, г·см$^{-3}$	1.337
μ, см$^{-1}$	1.11
F(000)	292
$2\theta_{max}$, °	50

Общее число отражений	10242
Количество независимых отражений	4936
Количество отражений с I>2σ(I)	4162
Количество параметров	176
R_1 (I>2σ(I))	0.0382
wR_2	0.1069
GOF	1.035
Остаточная электронная плотность $e \cdot Å^{-3}$(ρ_{min}/ρ_{max})	0.452/-0.252

Монокристалл соединения **12** представляет собой бесцветные призмы и блоки, выращенные из этанола. Все дифракционные данные были получены на дифрактометре Bruker APEX-II CCD при 120 K. Структура была определена прямым методом с помощью программного обеспечения ShelXT [358] и уточнена в анизотропном приближении для неводородных атомов с помощью пакета уточнения ShelXL [359]. Молекулярная графика была построена с помощью программы Olex2 [357]. Экспериментальные данные, координаты атомов и параметры анизотропных смещений были представлены в CCDC № 1499595 и могут быть получены на веб-странице https://summary.ccdc.cam.ac.uk/structure-summary-form.

Данные рентгеноструктурного анализа для 2v, *цис*-2f и 11.

Рентгеноструктурные исследования монокристаллов **2v**, *цис*-**2f** и **11** были проведены в Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН). Все дифракционные данные были получены на дифрактометре Bruker APEX-II CCD при 120 K. Структура была определена прямым методом с помощью программного обеспечения ShelXT [358] и уточнена в анизотропном приближении для неводородных атомов с помощью пакета уточнения ShelXL [359]. Молекулярная графика была построена с помощью программы Olex2 [357]. Экспериментальные данные, координаты атомов и параметры анизотропных смещений были представлены в CCDC (для **2v** CCDC №1815295, для *цис*-**2f** CCDC №1815296, для **11** CCDC №1499596) и могут быть получены на веб-странице https://summary.ccdc.cam.ac.uk/structure-summary-form. Кристаллографические данные для соединений **2v**, *цис*-**2f** и **11** приведены в таблице 6.3, а молекулярные структуры представлены на рисунках 6.5-6.8.

Таблица 6.3 Кристаллографические данные соединений **2v**, *цис*-**2f** и **11**,

	2v	*цис*-**2f**	**11**
Химическая формула	$C_{12}H_{14}O_3$	$C_{10}H_{16}O_5$	$C_{12}H_{18}O_7$
Молекулярный вес	206.23	216.23	274.26
Пространственная группа	$P2_12_12_1$	$P2_1/n$	$P2_1/n$
Z	4	4	4
a, Å	5.8015(9)	8.2550(4)	7.9354(5)
b, Å	7.9850(12)	8.7337(4)	16.2482(11)
c, Å	22.001(3)	15.3572(7)	10.2188(7)
α, °	90	90	90
β, °	90	104.4380(10)	92.3680(10)
γ, °	90	90	90
V, Å^3	1019.2(3)	1072.24(9)	1316.45(15)
$d_{расч}$, г·см$^{-3}$	1.344	1.339	1.384
μ, cm^{-1}	0.96	1.07	1.14
F(000)	440	464.0	584
$2\theta_{max}$, °	60	60	60
Общее число отражений	9569	14466	18080
Количество независимых отражений	2624	3295	4074
Количество отражений с I>2σ(I)	2439	295	3334
Количество параметров	138	139	227
R_1 (I>2σ(I))	0.0404	0.0331	0.0413
wR_2	0.1024	0.0921	0.1110
GOF	1.042	1.028	1.012
Остаточная электронная плотность e·Å^{-3}(ρ_{min}/ρ_{max})	0.308/-0.171	0.380/-0.239	0.493/-0.203

Монокристаллы **2v**, *цис*-**2f** и **11** представляли собой бесцветные призмы и блоки, выращенные из этанола.

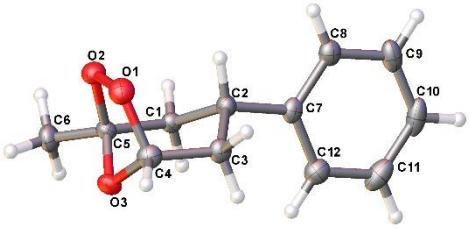


Рисунок 6.5. Молекулярная структура **2v** (CCDC no 1815295)

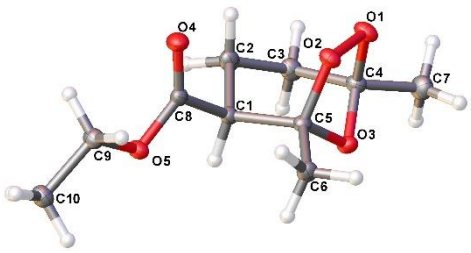


Рисунок 6.6. Молекулярная структура *цис*-**2f** (CCDC no 1815296)

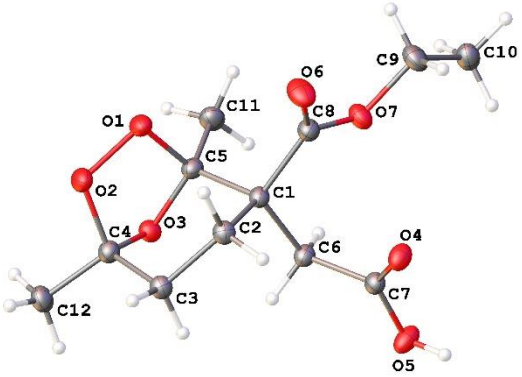


Рисунок 6.7. Молекулярная структура **11** (CCDC no 1499596)

В кристалле молекулы **11** образуют центросимметричные димеры за счет связей O5-H5…O4 между карбоксильными группами.

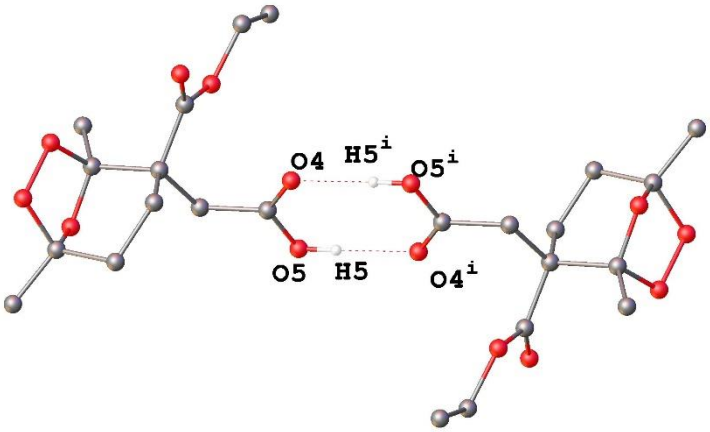


Рисунок 6.8. Центросимметричные димеры в кристалле **12**. Расстояния O5…O4^{i}, H5...O4^{i} и O5-H5…O4^{i} равны 2.6578(9)Å, 1,82Å и 175,3°. Атомы, обозначенные верхним индексом «i», получены преобразованием симметрии –x, -y, -z.

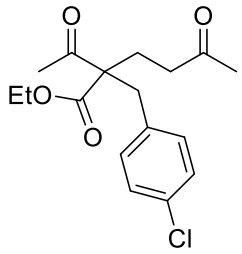
Экспериментальная часть к главе 2.2. $SnCl_4$-катализируемый синтез озонидов из δ-дикетонов и пероксида водорода

Синтез 1,5-дикетонов 1a-c,e,f,j-m,q,x.

Общая методика синтеза 1,5-дикетонов **1a-c,e,f,j-m,q** описана в экспериментальной части к **главе 2.1.** Аналитические характеристики **1a-c,e,f,j-m,q** представлены в

экспериментальной части к **главе 2.1.** 1,5-дикетон **1x** был получены с использованием метода, описанного в экспериментальной части к **главе 2.1.**

Этил-2-ацетил-2-(4-хлорбензил)-5-оксогексаноат, 1x



Белые кристаллы. Т.пл. = 63-65 °C. Выход 74%. R_f = 0.57 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.25 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H), 2.06-2.14 (м, 8H), 2.33-2.39 (м, 2H), 3.05 (д, *J* = 14.2 Гц, 1H), 3.18 (д, *J* = 14.2 Гц, 1H), 4.14-4.17 (м, 2H), 6.99 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H), 7.21 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.1, 25.6, 27.7, 30.1, 37.7, 38.3, 61.7, 63.9, 128.6, 131.3, 133.1, 134.5, 171.6, 205.1, 206.9. Вычислено для $C_{17}H_{21}ClO_4$: C, 62.87%; H, 6.52%; Cl, 10.91%. Найдено: C, 62.89%; H, 6.53%; Cl, 10.93%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{21}ClNaO_4]^+$: 347.1021; Найдено: 347.1013.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.2.

Методика синтеза озонидов *транс*-2x и *цис*-2x из 1,5-дикетона 1x.

К раствору 1,5-дикетона **1x** (0,300 г, 0,92 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) при перемешивании последовательно добавляли 5,1 М эфирный раствор H_2O_2 (0,27–0,54 мл, 1,38–2,76 ммоль, 1,5–3,0 моль, H_2O_2/ 1,0 моль 1a) и $SnCl_2$ (0,107–0,536 мл, 0,92–4,6 ммоль, 1,0–5,0 моль $SnCl_2$ / 1,0 моль **1x**). Реакционную смесь перемешивали при температуре 20–25°C в течение 24 ч. Затем добавили $CHCl_3$ (40 мл). Смесь переносили в делительную воронку и добавляли H_2O (10 мл). Водную фазу отделяли, органическую промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, а затем водой (2×10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и отфильтровали. Растворитель удалили в вакууме водоструйного насоса.

Озониды *транс*-**2x** и *цис*-**2x** в индивидуальном виде были выделены методом колоночной хроматографии на SiO_2, используя смесь ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 1 до 5 об.%.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.8.

Общая методика синтеза озонидов 2a-c,e,f,j-m,q,x из 1,5-дикетонов 1a-c,e,f,j-m,q,x.

К раствору 1,5-дикетонов **1a-c,e,f,j-m,q,x** (0,300 г, 0,812 – 1,49 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) при температуре 0 – 5 °C последовательно при перемешивании добавляли 5,1 М эфирный раствор H_2O_2 (0,238 – 0,438 мл, 1,22 – 2,24 ммоль, 1,5 моль, H_2O_2 / 1,0 моль **1**) и $SnCl_4$ (0,473 – 0,869 мл, 4,06 – 7,45 ммоль, 5,0 моль $SnCl_4$ / 1,0 моль **1**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 24 ч. Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл). Смесь пере носили в делительную воронку и добавляли H_2O (10 мл). Водную фазу отделяли, органическую промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, а затем водой (2×10 мл). Органическую фазу высушили над $MgSO_4$ и отфильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса.

Озониды *транс*-**2a-c,e,f,j-m,q,x** и *цис*-**2a-c,e,f,j-m,q,x** в индивидуальном виде были выделены методом колоночной хроматографии на SiO_2, используя смесь ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 1 до 5 об.%.

Соединения: *транс*-**2a**: 94,4 мг, 0,27 ммоль, выход 30%; *цис*-**2a**: 69,2 мг, 0,19 ммоль, выход 22%; *транс*-**2b**: 69,6 мг, 0,22 ммоль, выход 22%; *цис*-**2b**: 57,0 мг, 0,19 ммоль, выход 18%; *транс*-**2c**: 100,2 мг, 0,26 ммоль, выход 32%; *цис*-**2c**: 87,6 мг, 0,23 ммоль, выход 28%; *транс*-**2e**: 104,2 мг, 0,32 ммоль, выход 33%; *цис*-**2e**: 85,3 мг, 0,26 ммоль, выход 27%; *транс*-**2f**: 38,9 мг, 0,18 ммоль, выход 12%; *цис*-**2f**: 81,0 мг, 0,37 ммоль, выход 25%; *транс*-**2j**: 99,5 мг, 0,40 ммоль, выход 31%; *цис*-**2j**: 41,7 мг, 0,17 ммоль, выход 13%; *транс*-**2k**: 117,9 мг, 0,43 ммоль, выход 37%; *цис*-**2k**: 76,5 мг, 0,28 ммоль, выход 24%; *транс*-**2l**: 85,6 мг, 0,28 ммоль, выход 27%; *цис*-**2l**: 76,0 мг, 0,25 ммоль, выход 24%; *транс*-**2m**: 112,0 мг, 0,44 ммоль, выход 35%; *цис*-**2m**: 99,2 мг, 0,38 ммоль, выход 31%; *транс*-**2q**: 98,9 мг, 0,37 ммоль, выход 31%; *цис*-**2q**: 47,8 мг, 0,18 ммоль, выход 15%; *транс*-**2x**: 110,1 мг, 0,32 ммоль, выход 35%; *цис*-**2x**: 98,8 мг, 0,26 ммоль, выход 29%;

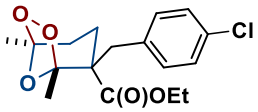
Озониды **2a-c,e,f,j-m,q,x** в виде смесей диастереомеров были выделены методом колоночной хроматографии на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 5 до 20 об.%

Озониды **2a**: 207,5 мг, 0,59 ммоль, выход 66% (транс/цис = 62/38); **2b**: 190,0 мг, 0,62 ммоль, выход 60% (транс/цис = 55/45); **2c**: 237,4 мг, 0,65 ммоль, выход 80% (транс/цис =

52/48); **2e**: 236,8 мг, 0,74 ммоль, выход 75% (транс/цис = 61/39); **2f**: 210,6 мг, 0,97 ммоль, выход 65% (транс/цис = 19/81); **2j**: 224,7 мг, 0,92 ммоль, выход 70% (транс/цис = 90/10); **2k**: 239,0 мг, 0,88 ммоль, выход 75% (транс/цис = 68/32); **2l**: 231,3 мг, 0,77 ммоль, выход 73% (транс/цис = 58/42); **2m**: 268,8 мг, 1,04 ммоль, выход 84% (транс/цис = 58/42); **2q**: 159,5 мг, 0,59 ммоль, выход 50% (транс/цис = 67/33); **2x**: 251,8 мг, 0,74 ммоль, выход 83% (транс/цис = 50/50).

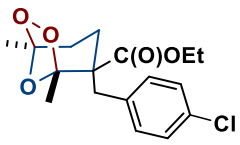
Аналитические характеристики озонидов *транс*-**2a-c,e,f,j-m,q** и *транс*-**2a-c,e,f,j-m,q** представлены в экспериментальной части к **главе 2.1**.

Этил (1*R,2*R**,5*S**)-2-(4-хлорбензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2x**



Белые кристаллы. Т.пл. = 99 – 100 °C. Rf = 0.46 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.48 (с, 3H), 1.53 – 1.82 (м, 2H), 1.79 (с, 3H), 1.97 – 2.12 (м, 2H), 2.59 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H), 3.31 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H), 4.18 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 7.00 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H), 7.21 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.2, 18.8, 20.6, 25.8, 32.9, 40.3, 54.2, 61.3, 109.9, 111.1, 128.5, 131.3, 132.9, 134.6, 172.3.

Этил (1*R,2*S**,5*S**)-2-(4-хлорбензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2x**



Белые кристаллы. Т.пл. = 89 – 90 °C. Rf = 0.40 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.23 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.40 – 1.52 (м, 1H), 1.56 (с, 3H), 1.66 (с, 3H), 1.75 – 1.97 (м, 2H), 2.61 (тд, *J* = 13.2, 6.5 Гц, 1H), 3.00 (д, *J* = 13.7 Гц, 1H), 3.33 (д, *J* = 13.7 Гц, 1H), 4.14 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 7.05 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H), 7.23 (д, J = 8.3 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.2, 19.1, 20.8, 21.8, 31.2, 37.0, 54.4, 61.4, 109.2, 111.3, 128.6, 131.4, 132.9, 135.8, 172.4.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.9.

Синтез (2-(4-хлорбензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-ил)метанола, 19.

К раствору озонида **2x** (*транс*/*цис* = 63/37) (0,341 г, 1,0 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при перемешивании в атмосфере аргона при -22 °C добавляли $LiAlH_4$ (0,152 г, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -22 °C в течение 72 ч. После этого к реакционной смеси при перемешивании при -78 °C добавили водный раствор NaOH (5 М, 5 мл) и H_2O (15 мл). Затем реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и добавляли $CHCl_3$ (30 мл). Органический слой отделяли, и из водного слоя озонид **19** экстрагировали $CHCl_3$ (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (5 мл), сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, получая чистый продукт **19**. Озонид **19**, 60,0 мг, 0,2 ммоль, выход 20%.

(1*R,2*S**,5*S**)-2-(4-Хлорбензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-ил)метанол, 19**

Бесцветное масло. Rf = 0.35 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.51 (с, 3H), 1.68 (с, 3H), 1.70 – 1.80 (м, 3H), 2.05 – 2.19 (м, 1H), 2.55 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H), 2.97 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H), 3.52 (д, *J* = 11.0 Гц, 1H), 3.92 (дд, *J* = 11.0 Гц, 4.5 Гц, 1H), 7.18 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.26 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 18.7, 20.8, 26.4, 32.2, 37.5, 44.6, 64.4, 109.1, 112.9, 128.2, 132.0, 132.4, 135.3. HRMS (ESI-TOF): m/z [M+H]+: рассчитано для $[C_{15}H_{20}ClO_4]^+$: 299.1046; найдено: 299.1045.

Экспериментальная часть к главе 2.3. Перегруппировка озонидов с сохранением фрагмента О–О

Экспериментальная процедура к Схеме 2.10.

ЯМР-мониторинг пероксидирования 3-ацетил-3-бензилгептан-2,6-диона 20a.

К раствору β,δ-трикетона **20a** (60 мг, 0.23 ммоль) в CD_3CN (0.6 мл) в ЯМР-ампуле при комнатной температуре последовательно добавили 1.10М эфирный раствор H_2O_2 (0.31 мл, 0.35 ммоль) и фосфомолибденовую кислоту (ФМК) (27 мг, 0.01 ммоль). Протекание реакции наблюдали с использованием ЯМР-спектроскопии.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.11.

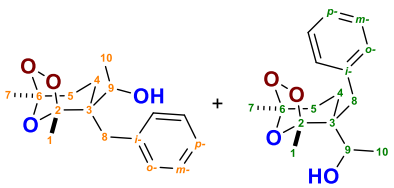
Методика для превращений пероксидов *транс*-21a, 22a и 23a в условиях проведения реакции пероксидирования трикетона 20a.

К раствору пероксида *транс*-**21a** (**22a** или **23a**) (0.20 ммоль) в CH_3CN (0.7 мл) при температуре 20–25 °C при перемешивании последовательно добавляли 1.1M эфирный раствор H_2O_2 (1.5 моль H_2O_2 / 1моль пероксида; 0.30 ммоль, 0.27 мл) и ФМК (5 мол. %). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 8 ч. Затем добавляли CH_2Cl_2 (5 мл). Органический слой промывали водой (1.5 мл), 5% водн. раствором $NaHCO_3$и снова водой (1.5 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукты превращения пероксидов *транс*-**21a**, **22a** и **23a** были идентифицированы методами ^{1}H ЯМР и ^{13}C ЯМР-спектроскопии.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.12.

Методика синтеза пероксида 24.

К раствору озонида **21a** (*цис*/*транс* = 1.5/1) (0.200 г, 0.724 ммоль) в абс. ТГФ (10 мл) в атмосфере аргона при -22 °C добавляли при перемешивании $LiAlH_4$ (0.055 г, 1.45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -22 °C в течение 3 ч. После этого при -22 °C к реакционной смеси добавляли при перемешивании 5M NaOH (5 мл). Затем реакционную смесь отогревали до комнатной температуры, добавляли $CHCl_3$ (30 мл) и воду (15 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали $CHCl_3$ (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (5 мл), сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. Озонид **24** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА–гексан, 10:1, об./об.). Озонид **24**: 0.121 г, 0.43 ммоль, выход 60% (*цис*/*транс* = 2/1), бесцветное масло, R_f = 0.30 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1).



цис-24 *транс*-24

цис-**24**: ^{1}H ЯМР (300,13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.34 (д, *J* = 6.5 Гц, 3H, (**H**^{10})), 1.56 (с, 3H, (**H**^{7})), 1.58 (с, 3H, (**H**^{1})), 1.74 – 2.30 (м, 4H, (**H**^{4} ,**H**^{5})), 2.34 (уш.с. 1H, O**H**), 2.96 (д, *J* = 13.6 Гц, 1H, (**H**^{8})), 3.10 (д, *J* = 13.6 Гц, 1H (**H**^{8})), 3.62 – 3.72 (м, 1H, (**H**^{9})), 7.28 – 7.32 (м, 5H, (**H**$^{o-,\ m-,\ p-}$)).

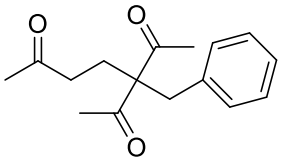
^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 19.5 (***C*^{1}**), 19.6(***C*^{10}**), 20.7(***C*^{7}**), 21.6(***C*^{4}**), 31.4(***C*^{5}**), 36.8(***C*^{8}**), 47.8(***C*^{3}**), 69.4(***C*^{9}**), 108.9(***C*^{6}**), 114.2(***C*^{2}**), 126.6(***C*$^{p-}$**), 128.2(***C*$^{m-}$**), 130.9(***C*$^{o-}$**), 138.2(***C*$^{i-}$**).

транс-**24**: ^{1}H ЯМР (300,13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.26 (д, *J* = 6.5 Гц, 3H (**H**^{10})), 1.28 – 1.38 (м, 1H, (**H**^{4})), 1.53 (с, 3H, (**H**^{7})), 1.70 (с, 3H, (**H**^{1})), 1.74 – 2.30 (м, 3H, (**H**^{4} ,**H**^{5})), 2.33 (уш.с. 1H, O**H**), 2.71 (д, *J* = 13.6 Гц, 1H, (**H**^{8})), 3.05 (д, *J* = 13.6 Гц, 1H, (**H**^{8})), 3.88 – 3.97 (м, 1H, (**H**^{9})), 7.28 – 7.32 (м, 5H, (**H**$^{o-,\ m-,\ p-}$)). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 19.7(***C*^{1}**), 20.9(***C*^{7}**), 21.1(***C*^{10}**), 24.8(***C*^{4}**), 32.8(***C*^{5}**), 40.4(***C*^{8}**), 46.8(***C*^{3}**), 71.0(***C*^{9}**), 108.6(***C*^{6}**), 113.4(***C*^{2}**), 126.5(***C*$^{p-}$**), 128.1(***C*$^{m-}$**), 131.1(***C*$^{o-}$**), 137.6(***C*$^{i-}$**). Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{16}H_{22}NaO_4]^+$: 301.1410; Найдено: 301.1409. Вычислено для $C_{16}H_{22}O_4$: C, 69.04; H, 7.97. Найдено: C, 69.08; H, 8.00. ИК (KBr): 3561, 2945, 1722, 1603, 1496, 1453, 1382, 1226, 1141, 1082, 944, 913, 827, 732, 705, 662 см$^{-1}$.

Экспериментальная часть к главе 2.4. Пероксидирование β,δ-трикетонов в гетерогенных условиях с использованием фосфорномолибденовой кислоты

β,δ'-трикетоны **20a-d** были синтезированы по известным методикам [52, 347].

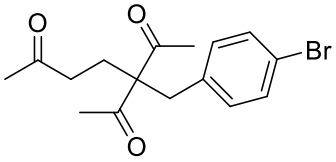
3-Ацетил-3-бензилгептан-2,6-дион, 20a [347]



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 79 – 80 °C (Лит.[347] $T_{пл.}$ = 77 – 79 °C). R_f = 0.34 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.09 (с, 11H), 2.26 – 2.34 (м, 2H), 3.16 (с, 2H), 6.97 – 7.06 (м, 2H), 7.16 – 7.27 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 24.2, 27.4, 29.9, 37.5, 38.0, 70.0, 127.0, 128.5, 129.6, 135.5, 206.8, 206.9.

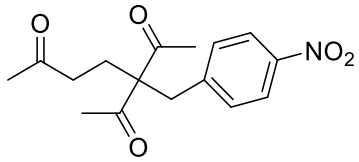
3-Ацетил-3-(4-бромбензил)гептан-2,6-дион, 20b



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 123 – 125°C. R_f = 0.47 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.02 – 2.16 (м, 11H), 2.29 (т, *J* = 7.3Гц, 2H), 3.11 (с, 2H), 6.88 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.36 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 24.3, 27.8, 30.0, 36.9, 37.9, 69.9, 121.1, 131.3, 131.9, 134.6, 206.57, 206.63.

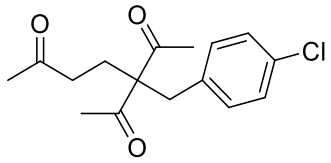
3-Ацетил-3-(4-нитробензил)гептан-2,6-дион, 20c [52]



Светло-коричневые кристаллы. $T_{пл.}$ = 110 – 112 °C (Лит. [52] $T_{пл.}$ = 113 – 114 °C). R_f = 0.31 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.11 (с, 11H), 2.32 (т, *J* = 7.7 Гц, 2H), 3.24 (с, 2H), 7.19 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H), 8.08 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 24.5, 27.8, 30.0, 37.1, 37.7, 70.0, 123.6, 130.6, 143.6, 147.1, 206.1, 206.3.

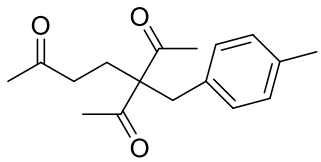
3-Ацетил-3-(4-хлорбензил)гептан-2,6-дион, 20d [347]



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 132 – 133 °C (Лит.[347] $T_{пл.}$ = 131 – 132 °C). R_f = 0.49 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.04 – 2.13 (м, 11H), 2.28 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 3.11 (с, 2H), 6.93 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H), 7.20 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 24.2, 27.8, 30.0, 36.8, 37.9, 69.9, 128.7, 130.9, 133.0, 134.1, 206.56, 206.61.

3-Ацетил-3-(4-метилбензил)гептан-2,6-дион, 20e [52]



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 125–126 С (Лит. [52] $T_{пл.}$ = 125 – 126 °C). R_f = 0.56 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.09 (с, 11H), 2.24–2.35 (м, 5H), 3.12 (с, 2H), 6.87 (в, 2H, *J* = 7.3 Гц), 7.03 (д, 2H, *J* = 7.3 Гц). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 20.9, 24.2, 27.8, 30.0, 37.1, 38.0, 70.1, 129.2, 129.4, 132.2, 136.7, 206.9, 207.1.

Приготовление ФМК.

Фосфорномолибденовую кислоту (ФМК) растворяли в EtOH (10 мл), затем EtOH выпаривали и остаток нагревали в течение 2 часов при 120 °C и атмосферном давлении. Исходная коммерческая ФМК в процессе обработки меняет цвет с желтого на зеленый и происходит потеря массы в 20 масс.%.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.3 (опыты 1, 2, 5, 6, 9).

Пероксидирование 3-ацетил-3-бензилгептан-2,6-диона (20a) с использованием коммерческой ФМК.

R раствору β,δ'-трикетона **20a** (0.30 г, 1.15 ммоль) в C_6H_6, CCl_4 или $C_6H_5CH_3$ (4 мл) при 20–25 °C и перемешивани были последовательно добавлены 1.1 M эфирный раствор H_2O_2 (1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль β,δ'-трикетона **20a**, 1.57 мл, 1.73 ммоль) и ФМК (0.26 г, 10 мольн. %)/ Реакционную смесь перемешивали в течение 8 часов (в опытах 2 и 6 перемешивали в течение 24 часов) при 20–25 °C. Затем реакционную смесь переносили на слой SiO_2 (диаметр 1 см, высота 7 см) и элюировали смесью ПЭ:ЭА = 1:3, 40 мл. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Выходы продуктов *цис*-**21a,** *транс*-**21a, 22a** и **23a** определяли по данным ЯМР-спектроскопии.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.3 (опыты 3, 4, 7, 8, 10).

Пероксидирование 3-ацетил-3-бензилгептан-2,6-диона (20a) с использованием ФМК после обработки.

К раствору β,δ'-трикетона **20a** (0.30 г, 1.15 ммоль) в C_6H_6, CCl_4 или $C_6H_5CH_3$ (4 мл) при 20–25 °C и перемешивании последовательно добавляли 1.1 M эфирный раствор H_2O_2 (1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль β,δ'-трикетона **1a**, 1.57 мл, 1.73 ммоль) и приготовленный катализатор (ФМК) (0.21 г, 10 мольн. %). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 часов (в опытах 4 и 8 перемешивали в течение 24 часов) при 20–25 °C. Затем реакционную смесь декантировали, катализатор промывали 2×2 мл растворителя (C_6H_6, CCl_4 или $C_6H_5CH_3$) (катализатор находится на стенках колбы в связи с высокой его адгезией к стеклу), объединенные органические фазы переносили на слой SiO_2 (диаметр 1 см, высота 7 см) и элюировали смесью ПЭ:ЭА = 1:3, 40 мл. Растворитель удаляли с помощью водоструйного насоса. Выходы продуктов *цис*-**21a,** *транс*-**21a, 22a** и **23a** определяли по данным ЯМР. В опыте № 7 продукты *цис*-**21a,** *транс*-**21a, 22a** и **23a** выделяли колоночной

хроматографией на силикагеле с использованием градиентного элюирования от 10% до 80% (объемн.) ЭА в ПЭ. Выход *цис*-**21a** 0.035 г (11%); *транс*-**21a** 0.029 г (9%); **22a** 0.080 г (25%); **23a** 0.081 г (24%).

Экспериментальная процедура к Схема 2.13.

Методика синтеза пероксидов из β,δ'-трикетонов 20b-e в гетерогенных условиях.

К раствору β,δ'-трикетона 20**1b-e** (0.30 г) в толуоле (4 мл) при 20-25 °C и перемешивании последовательно добавляли 1.1 M эфирный раствор H_2O_2 (1.5 моль / 1.0 моль β,δ'-трикетона **20b-e**) и приготовленный катализатор ФМК (10 мольн. %). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 часов при 20–25 °C. Затем реакционную смесь декантировали, катализатор промывали толуолом 2×2 мл (катализатор находится на стенках колбы в связи с его высокой адгезией к стеклу), объединенные органические фазы переносили на слой SiO_2 (диаметр 1 см, высота 7 см) и элюировали смесью ПЭ:ЭА = 1:3, 40 мл. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Продукты *цис*-**21b-e,** *транс*-**21b-e, 22b-e** и **23b-e** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиентного элюирования от 10% до 80% (объемн.) ЭА в ПЭ.

Выход: *цис*-**21b** 0.035 г (11%); *транс*-**21b** 0.028 г (8%); **22b** 0.079 г (25%); **23b** 0.066 г (20%).*цис*-**21c** 0.044 г (14%); *транс*-**21c** 0.038 г (12%); **22c** 0.069 г (22%); **23c** 0.083 г (25%); *цис*-**21d** 0.060 г (19%); *транс*-**21d** 0.032 г (10%); **22d** 0.079 г (25%); **23d** 0.076 г (23%); *цис*-**21e** 0.044 г (14%); *транс*-**21e** 0.032 г (10%); **22e** 0.063 г (20%); **23e** 0.064 г (19%).

1-((1*R,2*R**,5*S**)-2-Бензил-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]окт-2-ил)этанон, *цис*-21a**

Бесцветное масло, n_D^{22} = 1.5162; ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.47 с (3H, CH_3CC), 1.52-1.62 м (4H, CH_3CCH_2, CH_2), 1.75-1.85 м (1H, CH_2CCH_3), 1.90-2.03 м (1H, CH_2CCH_3), 2.14 с (3H, CH_3C=O), 2.56-2.70 м (1H, CH_2), 2.88 д (1H, CH_2Ar, *J* = 13.2 Гц), 3.53 д (1H, CH_2Ar, *J* = 13.2 Гц), 7.03-7.09 м (2H, 2×CH), 7.15-7.26 м (3H, 3×CH). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 18.4 (CH_3CC), 20.8 (CH_3CCH_2), 22.3 (CH_2), 30.3 (CH_3C=O), 31.0 (CH_2CCH_3), 36.2 (CH_2Ar), 59.2 (C), 109.2 (OO*C*CH_2), 111.4 (OO*C*C), 126.6, 128.3, 130.2 (CH), 137.7 (CH*C*CH), 210.9 (C=O). Найдено, %: C 69.50; H 7.40. Вычислено, %: C 69.54; H 7.30.

1-((1*R,2*S**,5*S**)-2-Бензил-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]окт-2-ил)этанон, *транс*-21a**

Белые кристаллы, т.пл. 89–90°C (EtOAc); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.50 с (3H, C*H*$_3$CCH$_2$), 1.61-1.78 м (4H, C*H*$_3$CC, C*H*$_2$CCH), 1.86-1.96 м (2H, C*H*$_2$CCH$_3$), 2.07 с (3H, CH$_3$C=O), 2.18-2.34 м (1H, CH$_2$), 2.59 д (1H, C*H*$_2$Ar, *J* = 13.2 Гц), 3.35 д (1H, C*H*$_2$Ar, *J* = 13.2 Гц), 7.00-7.10 м (2H, 2×CH), 7.15-7.29 м (3H, 3×CH). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 18.9 (*C*H$_3$CC), 20.6 (*C*H$_3$CCH$_2$), 25.8 (CH$_2$), 30.0 (*C*H$_3$C=O), 33.0 (*C*H$_2$CCH$_3$), 41.4 (CH$_2$Ar), 58.3 (C), 109.0 (OO*C*CH$_2$), 111.3 (OO*C*C), 126.7, 128.3, 130.1 (CH), 136.0 (CH*C*CH), 210.3 (C=O). Найдено, %: C 69.45, H 7.35. Вычислено, %: C 69.54, H 7.30.

1-((1*R,2*R**,5*S**)-2-(4-Бромбензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]окт-2-ил)этанон, *цис*-21b**

Белые кристаллы, т.пл.109-110 °C; ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.35-1.63 м (7H, CH$_3$CC, C*H*$_3$CCH$_2$, CH$_2$), 1.74-2.00 м (2H, C*H*$_2$CCH$_3$), 2.18 с (3H, CH$_3$C=O), 2.57-2.75 м (1H, CH$_2$), 2.84 д (1H, CH$_2$Ar, *J* = 13.2 Гц), 3.50 д (1H, CH$_2$Ar, *J* = 13.2 Гц), 6.96 д (2H, 2×CH, *J* = 8.1 Гц), 7.35 д (2H, 2×CH, *J* = 8.1 Гц). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 18.3 (*C*H$_3$CC), 20.8 (*C*H$_3$CCH$_2$), 22.2 (CH$_2$), 30.2 (*C*H$_3$C=O), 30.9 (*C*H$_2$CCH$_3$), 35.3 (*C*H$_2$Ar), 59.2 (C), 109.2 (OO*C*CH$_2$), 111.1 (OO*C*C), 120.6 (CBr), 131.4, 132.0 (CH), 136.8 (CH*C*CH), 210.7 (C=O). Найдено, %: C 54.05, H 5.46, Br 22.59. Вычислено, %: C 54.10, H 5.39, Br 22.49.

1-((1*R,2*S**,5*S**)-2-(4-Бромбензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]окт-2-ил)этанон, *транс*-21b**

Белые кристаллы, т.пл. 107-108 °C; ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.46-1.72 м (7H, C*H*$_3$CCH$_2$, CH$_3$CC, CH$_2$), 1.87-1.98 м (2H, C*H*$_2$CCH$_3$), 2.11 с (3H, CH$_3$C=O), 2.13-2.28 м (1H, CH$_2$), 2.52 д = (1H, CH$_2$Ar, *J* = 12.8 Гц), 3.33 д (1H, CH$_2$Ar, *J* = 12.8 Гц), 6.93 д (2H, 2×CH, *J* = 8.3 Гц), 7.35 д (2H, 2×CH, *J* = 8.3 Гц). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 18.7 (*C*H$_3$CC), 20.6 (*C*H$_3$CCH$_2$), 25.6 (CH$_2$), 30.1 (*C*H$_3$C=O), 32.9 (*C*H$_2$CCH$_3$), 40.6 (*C*H$_2$Ar), 58.1 (C), 109.0 (OO*C*CH$_2$), 111.0 (OO*C*C), 120.8 (CBr), 131.4, 131.9 (CH), 135.2 (CH*C*CH), 210.0 (C=O). Найдено, %: C 54.15, H 5.45, Br 22.60. Вычислено, %: C 54.10, H 5.39, Br 22.49.

1-((1*R,2*R**,5*S**)-1,5-Диметил-2-(4-нитробензил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]окт-2-ил)этанон, *цис*-21c**

Белые кристаллы, т.пл. 115–116°C (EtOAc); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.37-1.49 м (4H, C*H*$_3$CC, CH$_2$), 1.58 с (3H, C*H*$_3$CCH$_2$), 1.77-2.03 м (2H, C*H*$_2$CCH$_3$), 2.21 с (3H, CH$_3$C=O), 2.64-2.79 м (1H, CH$_2$), 3.00 д (1H, CH$_2$Ar, *J* = 13.2 Гц), 3.66 д (1H, CH$_2$Ar, *J* = 13.2 Гц), 7.27

д (2H, 2×CH, *J* = 8.8 Гц), 8.08 д (2H, 2×CH, *J* = 8.8 Гц). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 18.2 (*C*H_3CC), 20.7 (*C*H_3CCH_2), 22.2 (CH_2), 29.9 (*C*H_3C=O), 30.8 (*C*H_2CCH_3), 35.4 (*C*H_2Ar), 59.6 (C), 109.2 (OO*C*CH_2), 110.8 (OO*C*C), 123.4, 131.2 (CH), 145.8 (CH*C*CH), 146.8 (CNO_2), 210.3(C=O). Найдено, %: C 59.74, H 5.82, N 4.40. Вычислено, %: C 59.81, H 5.96, N 4.36.

1-((1*R,2S*,5*S**)-1,5-Диметил-2-(4-нитробензил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]окт-2-ил)этанон, *транс*-21c**

Белые кристаллы, т.пл. 133–134°C (EtOAc); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.48-1.61 м (4H, C*H*$_3$CCH_2, CH_2), 1.66 с (3H, CH_3CC), 1.89-2.09 м (2H, C*H*$_2$CCH_3), 2.13-2.31 м (4H, CH_3C=O, CH_2), 2.67 д (1H, CH_2Ar, *J* = 13.2 Гц), 3.54 д (1H, CH_2Ar, *J* = 13.2 Гц), 7.25 д (2H, 2×CH, *J* = 8.8 Гц), 8.09 д (2H, 2×CH, *J* = 8.8 Гц). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 18.5 (*C*H_3CC), 20.6 (*C*H_3CCH_2), 25.5 (CH_2), 30.1 (*C*H_3C=O), 32.8 (*C*H_2CCH_3), 40.6 (*C*H_2Ar), 58.3 (C), 109.0 (OO*C*CH_2), 110.6 (OO*C*C), 123.3, 131.1 (CH), 144.3 (CH*C*CH), 147.0 (CNO_2), 209.5 (C=O). Найдено, %: C 59.90, H 5.90, N 4.38. Вычислено, %: C 59.81, H 5.96, N 4.36.

1-((1*R,2*R**,5*S**)-2-(4-Хлорбензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]окт-2-ил)этанон, *цис*-21d**

Белые кристаллы, т.пл. 121-122 °C (EtOAc); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.44 с (3H, CH_3CC), 1.48-1.62 м (4H, C*H*$_3$CCH_2, CH_2), 1.76-1.99 м (2H, C*H*$_2$CCH_3), 2.17 с (3H, CH_3C=O), 2.59-2.73 м (1H, CH_2), 2.85 д (1H, CH_2Ar, *J* = 13.6 Гц), 3.51 д (1H, CH_2Ar, *J* = 13.6 Гц), 7.01 д (2H, 2×CH, *J* = 8.4 Гц), 7.19 д (2H, 2×CH, *J* = 8.4 Гц). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 18.3 (*C*H_3CC), 20.8 (*C*H_3CCH_2), 22.2 (CH_2), 30.2 (*C*H_3C=O), 30.9 (*C*H_2CCH_3), 35.2 (*C*H_2Ar), 59.3 (C), 109.2 (OO*C*CH_2), 111.1 (OO*C*C), 128.4, 131.6 (CH), 132.5 (CCl), 136.2 (CH*C*CH), 210.7 (C=O). Найдено, %: C 61.92, H 6.23, Cl 11.51. Вычислено, %: C 61.84, H 6.16, Cl 11.41.

1-((1*R,2*S**,5*S**)-2-(4-Хлорбензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]окт-2-ил)этанон, *транс*-21d**

Белые кристаллы, т.пл. 105-106 °C (EtOAc); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.48-1.73 м (7H, C*H*$_3$CCH_2, CH_3CC, CH_2), 1.87-2.01 м (2H, C*H*$_2$CCH_3), 2.08-2.29 м (4H, CH_3C=O, CH_2), 2.54 д (1H, CH_2Ar, *J* = 12.9 Гц), 3.35 д (1H, CH_2Ar, *J* = 12.9 Гц), 6.98 д (2H, 2×CH, *J* = 8.3 Гц), 7.20 д (2H, 2×CH, *J* = 8.3 Гц). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 18.7 (*C*H_3CC), 20.6 (*C*H_3CCH_2), 25.6 (CH_2), 30.1 (*C*H_3C=O), 32.9 (*C*H_2CCH_3), 40.5 (*C*H_2Ar), 58.2 (C), 109.0

(OO*C*CH_2), 111.0 (OO*C*C), 128.4, 131.5 (CH), 132.7 (CCl), 134.6 (CH*C*CH), 210.0 (C=O). Найдено, %: C 61.92, H 6.22, Cl 11.53. Вычислено, %: C 61.84, H 6.16, Cl 11.41.

1-((1*R,2*R**5*S**)-1,5-Диметил-2-(4-метилбензил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]окт-2-ил)этанон, *цис*-21e**

Желтое масло, n_D^{22} = 1.5214; ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.48 с (3H, CH_3CC), 1.51-1.65 м (4H, C*H*$_3$CCH_2, CH_2), 1.74-1.86 м (1H, C*H*$_2$CCH_3), 1.90-2.04 м (1H, C*H*$_2$CCH_3), 2.14 с (3H, CH_3C=O), 2.28 с (3H, CH_3Ar), 2.55-2.71 м (1H, CH_2), 2.85 д (1H, CH_2Ar, *J* = 13.2 Гц), 3.49 д (1H, CH_2Ar, *J* = 13.2 Гц), 6.95 д (2H, 2×CH, *J* = 8.1 Гц), 7.03 д (2H, 2×CH, *J* = 8.1 Гц). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 18.4 (*C*H_3CC), 20.8 (*C*H_3CCH_2), 20.9 (*C*H_3Ar), 22.3 (CH_2), 30.3 (*C*H_3C=O), 30.9 (*C*H_2CCH_3), 35.8 (*C*H_2Ar), 59.1 (C), 109.2 (OO*C*CH_2), 111.4 (OO*C*C), 129.0, 130.0 (CH), 134.5 (CH*C*CH_3), 136.1 (CH*C*CH), 211.0 (C=O). Найдено, %: C 70.30, H 7.68. Вычислено, %: C 70.32, H 7.64.

1-((1*R,2*S**,5*S**)-1,5-Диметил-2-(4-метилбензил)-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]окт-2-ил)этанон, *транс*-21e**

Белые кристаллы, т.пл. 90-91 °C (EtOAc); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.50 с (3H, C*H*$_3$CCH_2), 1.62-1.78 м (4H, CH_3CC, CH_2), 1.85-1.96 м (2H, C*H*$_2$CCH_3), 2.07 м (3H, CH_3C=O), 2.13-2.35 м (4H, CH_3Ar, CH_2), 2.56 д (1H, CH_2Ar, *J* = 13.2 Гц), 3.30 д (1H, CH_2Ar, *J* = 13.2 Гц), 6.93 д (2H, 2×CH, *J* = 8.1 Гц), 7.04 д (2H, 2×CH, *J* = 8.1 Гц). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 18.9 (*C*H_3CC), 20.6 (*C*H_3CCH_2), 21.0 (*C*H_3Ar), 25.8 (CH_2), 30.0 (*C*H_3C=O), 33.1 (*C*H_2CCH_3), 41.0 (*C*H_2Ar), 58.3 (C), 109.0 (OO*C*CH_2), 111.3 (OO*C*C), 128.9, 130.0 (CH), 132.8 (CH*C*CH_3), 136.3 (CH*C*CH), 210.4 (C=O). Найдено, %: C 70.40, H 7.70. Вычислено, %: C 70.32, H 7.64.

3a-Бензил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*,4*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-*b*]пиран, 22a

Белые кристаллы, т.пл. 94–95°C (EtOAc); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.37 с (3H, C*H*$_3$-CCH_2), 1.42 с (6H, 2×CH_3), 1.64-1.77 м (2H, C*H*$_2$CCH_3), 1.78-1.89 м (2H, CH_2), 2.86 с (2H, CH_2Ar), 7.16-7.33 м (5H, 5×CH). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 16.1 (CH_3), 18.9 (*C*H_2C), 24.7 (*C*H_3CCH_2), 30.9 (*C*H_2CCH_3), 36.8 (*C*H_2Ar), 51.8 (CH_2*C*CH_2), 93.7 (O*C*(CH_2)O), 107.5 (O*C*(CH_3)O), 126.8, 128.1, 131.2 (CH), 136.5 (C). Найдено, %: C 69.47, H 7.32. Вычислено, %: C 69.54, H 7.30.

3a-(4-Бромбензил)-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*,4*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-*b*]пиран, 22b

Белые кристаллы, т.пл. 123-124 °C (EtOAc); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.38 с (3H, C*H*$_3$CCH$_2$), 1.41 с (6H, 2×CH$_3$), 1.64-1.74 м (2H, C*H*$_2$CCH$_3$), 1.75-1.86 м (2H, CH$_2$), 2.81 с (2H, CH$_2$Ar), 7.09 д (2H, 2×CH, *J* = 8.2 Гц), 7.40 д (2H, 2×CH, *J* = 8.2 Гц). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 16.7 (CH$_3$), 18.9 (*C*H$_2$C), 24.7 (*C*H$_3$CCH$_2$), 30.8 (*C*H$_2$CCH$_3$), 36.3 (*C*H$_2$Ar), 51.6 (CH$_2$*C*CH$_2$), 93.7 (O*C*(CH$_2$)O), 107.4 (O*C*(CH$_3$)O), 120.9 (CBr), 131.3, 132.8 (CH), 135.4 (CH$_2$*C*CH). Найдено, %: C 54.05, H 5.45, Br 22.53. Вычислено, %: C 54.10, H 5.39, Br 22.49.

3,6,7a-Триметил-3a-(4-нитробензил)тетрагидро-3*H*,4*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-*b*]пиран, 22c

Белые кристаллы, т.пл. 149–150°C (EtOAc); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.40 с (3H, C*H*$_3$CCH$_2$), 1.43 с (6H, 2×CH$_3$), 1.69-1.80 м (2H, C*H*$_2$CCH$_3$), 1.80-1.92 м (2H, CH$_2$), 2.98 с (2H, C*H*$_2$Ar), 7.43 д (2H, 2×CH, *J* = 8.8 Гц), 8.17 д (2H, 2×CH, *J* = 8.8 Гц). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 16.7 (CH$_3$), 19.0 (*C*H$_2$C), 24.6 (*C*H$_3$CCH$_2$), 30.7 (*C*H$_2$CCH$_3$), 36.8 (*C*H$_2$Ar), 51.9 (CH$_2$*C*CH$_2$), 93.8 (O*C*(CH$_2$)O), 107.2 (O*C*(CH$_3$)O), 123.3, 131.9 (CH), 144.4 (CH$_2$*C*), 147.0 (CNO$_2$). Найдено, %: C 59.90, H 5.84, N 4.40. Вычислено, %: C 59.81, H 5.96, N 4.36.

3a-(4-Хлорбензил)-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*,4*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-*b*]пиран, 22d

Белые кристаллы, т.пл. 120-121 °C (EtOAc); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.32 с (3H, C*H*$_3$CCH$_2$), 1.35 с (6H, 2×CH$_3$), 1.59-1.69 м (2H, C*H*$_2$CCH$_3$), 1.69-1.80 м (2H, CH$_2$), 2.77 с (2H, CH$_2$Ar), 7.09 д (2H, 2×CH, *J* = 8.4 Гц), 7.19 д (2H, 2×CH, *J* = 8.4 Гц). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 16.7 (CH$_3$), 18.9 (*C*H$_2$C), 24.6 (*C*H$_3$CCH$_2$), 30.8 (*C*H$_2$CCH$_3$), 36.2 (*C*H$_2$Ar), 51.7 (CH$_2$*C*CH$_2$), 93.7 (O*C*(CH$_2$)O), 107.4 (O*C*(CH$_3$)O), 128.3, 132.4 (CH), 132.9 (CCl), 134.9 (CH$_2$*C*CH). Найдено, %: C 61.80, H 6.21, Cl 11.53. Вычислено, %: C 61.84, H 6.16, Cl 11.41.

3,6,7a-Триметил-3a-(4-метилбензил)тетрагидро-3H,4H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиран, 22e

Белые кристаллы, т.пл. 106-107 °C (EtOAc); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.38 с (3H, C*H*$_3$CCH$_2$), 1.42 с (6H, 2×CH$_3$), 1.64-1.74 м (2H, C*H*$_2$CCH$_3$), 1.76-1.88 м (2H, CH$_2$), 2.32 с (3H, CH$_3$Ar), 2.82 с (2H, CH$_2$Ar), 7.04-7.12 м (4H, 4×CH). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 16.6 (CH$_3$), 18.9 (*C*H$_2$C), 21.0 (*C*H$_3$Ar), 24.7 (*C*H$_3$CCH$_2$), 30.9 (*C*H$_2$CCH$_3$), 36.3 (*C*H$_2$Ar), 51.7

($CH_2\mathit{C}CH_2$), 93.7 ($O\mathit{C}(CH_2)O$), 107.5 ($O\mathit{C}(CH_3)O$), 128.8, 131.0 (CH), 133.2 ($CH_3\mathit{C}CH$), 136.4 ($CH_2\mathit{C}CH$). Найдено, %: C 70.25, H 7.55. Вычислено, %: C 70.32, H 7.64.

4-(7-Бензил-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гепт-7-ил)-2-бутанон, 23a

Белые кристаллы, т.пл. 69–70°C (EtOAc); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.22 с (6H, 2×CH_3), 2.04-2.15 м (2H, $CC\mathit{H}_2CH_2$), 2.18 с (3H, CH_3C=O), 2.62-2.73 м (2H, CH_2C=O), 3.00 с (2H, $C\mathit{H}_2$Ar), 7.16-7.35 м (5H, 5×CH). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 9.2 (CH_3), 21.5 ($C\mathit{C}H_2CH_2$), 30.1 ($\mathit{C}H_3C$=O), 34.1 ($\mathit{C}H_2$Ar), 38.1 ($\mathit{C}H_2C$=O), 60.1 (C), 112.0 (OCO), 127.2, 128.4, 130.9 (CH), 135.2 ($CH_2\mathit{C}CH$), 206.9 (C=O). Найдено, %: C 65.68, H 7.02. Вычислено, %: C 65.74, H 6.90.

4-[7-(4-Бромбензил)-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гепт-7-ил]бутан-2-он, 23b

Белые кристаллы, т.пл. 82-83 °C (EtOAc); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.23 с (6H, 2×CH_3), 1.98-2.13 м (2H, CH_2), 2.19 с (3H, CH_3C=O), 2.62-2.73 м (2H, CH_2C=O), 2.95 с (2H, CH_2Ar), 7.13 д (2H, 2×CH, *J* = 8.4 Гц), 7.43 д (2H, 2×CH, *J* = 8.4 Гц). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 9.3 (CH_3), 21.5 ($C\mathit{C}H_2CH_2$), 30.2 ($\mathit{C}H_3C$=O), 33.8 ($\mathit{C}H_2$Ar), 38.0 ($\mathit{C}H_2C$=O), 60.0 (C), 111.9 (OCO), 121.3 (CBr), 131.6, 132.6 (CH), 134.2 ($CH_2\mathit{C}CH$), 206.9 (C=O). Найдено, %: C 51.85, H 5.29, Br 21.65. Вычислено, %: C 51.77, H 5.16, Br 21.52.

4-[1,4-Диметил-7-(4-нитробензил)-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гепт-7-ил]-2-бутанон, 23c

Белые кристаллы, т.пл. 121–122°C (EtOAc); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.22 с (6H, 2×CH_3), 2.04-2.17 м (2H, CH_2), 2.21 с (3H, CH_3C=O), 2.667-2.77 м (2H, CH_2C=O), 3.10 с (2H, $C\mathit{H}_2$Ar), 7.46 д (2H, 2×CH, *J* = 8.1 Гц), 8.18 д (2H, 2×CH, *J* = 8.1 Гц). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 9.3 (CH_3), 21.6 ($C\mathit{C}H_2CH_2$), 30.2 ($\mathit{C}H_3C$=O), 34.3 ($\mathit{C}H_2$Ar), 37.9 ($\mathit{C}H_2C$=O), 60.2 (C), 111.8 (OCO), 123.6, 131.9 (CH), 143.1 ($CH_2\mathit{C}CH$), 147.3 (CNO_2), 206.6 (C=O). Найдено, %: C 56.87, H 5.60, N 4.25. Вычислено, %: C 56.97, H 5.68, N 4.15.

4-(7-(4-Хлорбензил)-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гепт-7-ил)бутан-2-он, 23d

Белые кристаллы, т.пл. 96-97 °C (EtOAc); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.23 с (6H, 2×CH_3), 2.01-2.13 м (2H, CH_2), 2.19 с (3H, CH_3C=O), 2.64-2.73 м (2H, CH_2C=O), 2.97 с (2H, CH_2Ar), 7.19 д (2H, 2×CH, *J*= 8.4 Гц), 7.28 д (2H, 2×CH, *J* = 8.4 Гц). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц,

$CDCl_3$, δ): 9.3 (CH_3), 21.6 (CCH_2CH_2), 30.2 (CH_3C=O), 33.7 (CH_2Ar), 38.1 (CH_2C=O), 60.1 (C), 111.9 (OCO), 128.6, 132.3 (CH), 133.3 (CCl), 133.7 (CH_2CCH), 206.9 (C=O). Найдено, %: C 58.86, H 5.93, Cl 10.98. Вычислено, %: C 58.81, H 5.86, Cl 10.85.

4-[1,4-Диметил-7-(4-метилбензил)-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гепт-7-ил]бутан-2-он, 23e

Светло-желтые кристаллы, т.пл. 79-80 °C (EtOAc); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.23 с (6H, 2×CH_3), 1.99-2.25 м (5H, CH_3C=O, CH_2), 2.31 с (3H, CH_3Ar), 2.61-2.74 м (2H, CH_2C=O), 2.96 с (2H, CH_2Ar), 7.04-7.17 м (4H, 4×CH). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 9.3 (CH_3), 21.0 (CH_3), 21.5 (CCH_2CH_2), 30.1 (CH_3C=O), 33.7 (CH_2Ar), 38.1 (CH_2C=O), 60.1 (C), 112.0 (OCO), 129.1, 130.8 (CH), 132.0 ($CHCCH_3$), 136.8 (CH_2CCH), 207.0 (C=O). Найдено, %: C 66.60, H 7.30. Вычислено, %: C 66.65, H 7.24.

Экспериментальная часть к главе 2.5. Разработка катализатора для синтеза циклических пероксидов из β- и δ-дикетонов и H_2O_2 в гетерогенных условиях

Экспериментальная процедура к Рисунку 2.4.

Методика приготовления ФМК-(A)

$H_3PMo_{12}O_{40} \times H_2O$ (0,625 г 80% фосфорномолибденовой кислоты; 0,500 г, 0,27 ммоль $H_3PMo_{12}O_{40}$) помещали в открытую чашку Петри (диаметр 9,5 см; ФМК распределяли равномерно по поверхности) и нагревали в печи при 150 °C в течение 2 ч.

Методика приготовления ФМК-(B)

$H_3PMo_{12}O_{40} \times H_2O$ (0,625 г 80% фосфорномолибденовой кислоты; 0,500 г, 0,27 ммоль $H_3PMo_{12}O_{40}$) поэтапно нагревали на нагревательном столике магнитной мешалки в открытой чашке Петри (диаметр 9,5 см, ФМК распределяли равномерно по поверхности) с комнатной температуры до 150 °C: при 40 °C в течение 30 мин, затем при 60 °C - 30 мин; при 80 °C - 30 мин; при 100 °C - 30 мин; и затем при 150 °C в течение одного часа.

Порядок приготовления ФМК-(C)

$H_3PMo_{12}O_{40} \times H_2O$ (0,625 г 80% фосфорномолибденовой кислоты; 0,500 г, 0,27 ммоль $H_3PMo_{12}O_{40}$) помещали в химический стакан и растворяли в этаноле (15 мл). Растворитель выпаривали при 150 °C и 1 атм. в атмосфере воздуха на нагревательном столике

магнитной мешалки, и полученный остаток нагревали при 150 °C в течение 1 часа. Полученный остаток измельчали в ступке.

Методика приготовления ФМК™/SiO_2-(D)

Силикагель SiO_2 (4,5 г, 60 Å, 0,060-0,200 мм, S = 470-530 $м^2/г$) добавляли к раствору $H_3PMo_{12}O_{40} \times H_2O$ (0,625 г 80% фосфорномолибденовой кислоты; 0,500 г, 0,27 ммоль $H_3PMo_{12}O_{40}$) в этаноле (50 мл) при перемешивании при 20-25 °C. Суспензию перемешивали при 20-25 °C в течение 10 мин. Затем растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. После этого полученный ФМК/SiO_2 (10 мас.% $H_3PMo_{12}O_{40}$) ступенчато нагревали на нагревательном столике магнитной мешалки в открытой чашке Петри (диаметр 9,5 см, ФМК/SiO_2 равномерно распределяли по поверхности, высота слоя составляла не более 3 мм) с повышением температуры от комнатной температуры до 150 °C: при 40 °C в течение 30 мин, затем при 60 °C - 30 ми; при 80 °C - 30 мин; при 100 °C - 30 мин; и затем при 150 °C в течение одного часа.

Методика приготовления ФМК™/SiO_2-(E)

Силикагель SiO_2 (4,5 г, 60 Å, 0,060-0,200 мм, S = 470-530 $м^2/г$) добавляли к раствору $H_3PMo_{12}O_{40} \times H_2O$ (0,625 г 80% фосфорномолибденовой кислоты; 0,500 г, 0,27 ммоль $H_3PMo_{12}O_{40}$) в этаноле (50 мл) при перемешивании при 20-25 °C. Суспензию перемешивали при 20-25 °C в течение 10 мин. Затем растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. После этого полученный ФМК/SiO_2 (10 мас.% $H_3PMo_{12}O_{40}$) ступенчато нагревали на нагревательном столике магнитной мешалки в открытой чашке Петри (диаметр 9,5 см, ФМК/SiO_2 равномерно распределяли по поверхности, высота слоя составляла не более 3 мм) с повышением температуры от комнатной температуры до 150 °C: при 40 °C в течение 30 мин, затем при 60 °C - 30 мин; при 80 °C - 30 мин; при 100 °C - 30 мин; и затем при 150 °C в течение одного часа (при достижении 150 °C чашку Петри немедленно закрывали крышкой чашки Петри).

Методика приготовления ФМК™/SiO_2-(F)

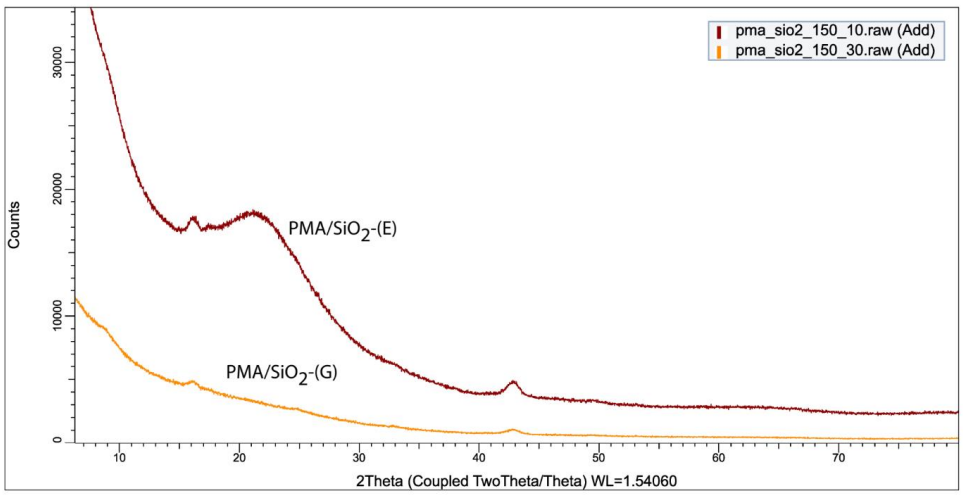
Силикагель SiO_2 (4,0 г, 60 Å, 0,060-0,200 мм, S = 470-530 $м^2/г$) добавляли к раствору $H_3PMo_{12}O_{40} \times H_2O$ (1,250 г 80% фосфорномолибденовой кислоты; 1,00 г, 0,54 ммоль $H_3PMo_{12}O_{40}$) в этаноле (50 мл) при перемешивании при 20-25 °C. Суспензию перемешивали при 20-25 °C в течение 10 мин. Затем растворитель выпаривали в вакууме

водоструйного насоса. После этого полученный ФМК/SiO_2 (20 мас.% $H_3PMo_{12}O_{40}$) ступенчато нагревали на нагревательном столике магнитной мешалки в открытой чашке Петри (диаметр 9,5 см, ФМК/SiO_2 равномерно распределяли по поверхности, высота слоя составляла не более 3 мм) с повышением температуры от комнатной температуры до 150 °C: при 40 °C в течение 30 мин, затем при 60 °C - 30 мин; при 80 °C - 30 мин; при 100 °C - 30 мин; и затем при 150 °C в течение одного часа (при достижении 150 °C чашку Петри немедленно закрывали крышкой чашки Петри).

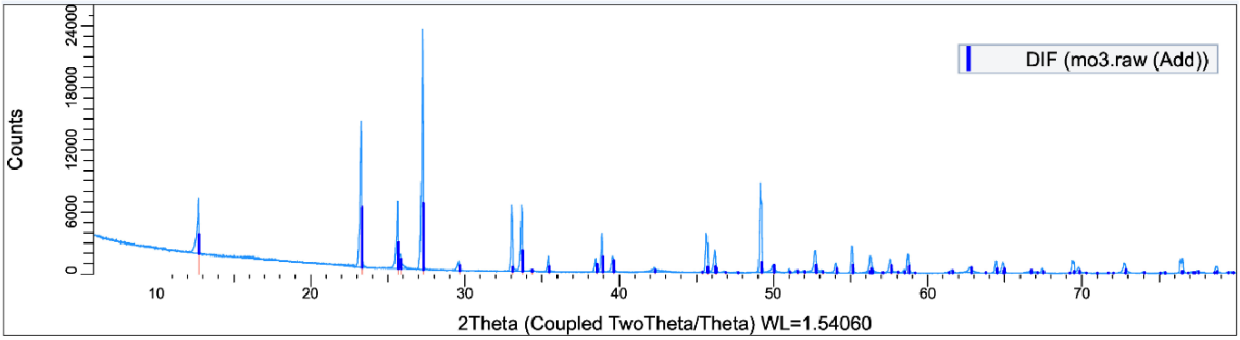
Методика приготовления ФМК^м/SiO_2-(G)

Силикагель SiO_2 (3,5 г, 60 Å, 0,060-0,200 мм, S = 470-530 $м^2/г$) добавляли к раствору $H_3PMo_{12}O_{40} \times H_2O$ (1,875 г 80% фосфорномолибденовой кислоты; 1,500 г, 0,81 ммоль $H_3PMo_{12}O_{40}$) в этаноле (50 мл) при перемешивании при 20-25 °C. Суспензию перемешивали при 20-25 °C в течение 10 мин. Затем растворитель выпаривали в вакууме водоструйного насоса. После этого полученный ФМК/SiO_2 (30 мас.% $H_3PMo_{12}O_{40}$) ступенчато нагревали на нагревательном столике магнитной мешалки в открытой чашке Петри (диаметр 9,5 см, ФМК/SiO_2 равномерно распределяли по поверхности, высота слоя было не более 3 мм) с повышением температуры от комнатной температуры до 150 °C: при 40 °C в течение 30 мин, затем при 60 °C - 30 мин; при 80 °C - 30 мин; при 100 °C - 30 мин; и затем при 150 °C в течение одного часа (при достижении 150 °C чашку Петри немедленно закрывали крышкой чашки Петри).

Рентгенограмма РФА для ФМК/SiO_2-(E) и ФМК/SiO_2-(G)



Рентгенограмма РФА для MoO_3



Методика регенерации ФМК™/SiO_2-(G)

После реакции отфильтрованный и промытый CH_2Cl_2 (3×10 мл) катализатор **ФМК™/SiO_2-(G)** постепенно нагревали на нагревательном столике магнитной мешалки в чашке Петри (диаметр 9,5 см) с повышением температуры от комнатной температуры до 150 °C: при 40 °C в течение 30 мин, затем при 60 °C - 30 мин; при 80 °C - 30 мин; при 100 °C - 30 мин; и затем при 150 °C в течение одного часа (при достижении 150 °C чашку Петри немедленно закрывали крышкой чашки Петри).

Экспериментальная процедура к Таблице 2.4 (опыты 1-4).

Пероксидироваие 1x в течение 1 часа с использованием 7,4 М эфирного раствора H_2O_2 и ФМК или ФМК-(A-C).

К раствору 1,5-дикетона **1x** (0,300 г; 0,92 ммоль) в толуоле (10 мл) при перемешивании при 20-25 °C последовательно добавляли 7,4 М эфирный раствор H_2O_2 (0,186 мл, 1,38 ммоль, 1,5 моль H_2O_2 / 1,0 моль 1,5-дикетона **1x**) и ФМК (0,105 г, 0,046 ммоль $H_3PMo_{12}O_{40}$) или ФМК-(**A-C**) (0,084 г, 0,046 ммоль $H_3PMo_{12}O_{40}$). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. По истечении этого времени катализатор отфильтровывали и промывали CH_2Cl_2 (3 × 10 мл). Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Смесь озонидов *транс*-**2x** + *цис*-**2x** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 5 до 20 об. % Соотношение озонидов *транс*-**2x** / *цис*-**2x** определяли по данным ^{1}H ЯМР- спектроскопии.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.4 (опыты 5-18).

Пероксидироваие 1x в течение 1 часа с использованием 7,4 М эфирного раствора H_2O_2 и ФМК™/SiO_2- (D) или ФМК™/SiO_2-(E).

К раствору 1,5-дикетона **1x** (0,300 г; 0,92 ммоль) в толуоле, CCl_4, CH_2Cl_2 или Et_2O (10 мл) при перемешивании при 20-25°C последовательно добавляли 7,4 М эфирный раствор H_2O_2 (0,121–0,363 мл, 0,92–2,76 ммоль, 1,0–3,0 моль H_2O_2 / 1,0 моль 1,5-дикетона **1x**) и ФМК^{м}/SiO_2-(**D**) или ФМК^{м}/SiO_2-(**E**) (0,165-2,518 г, 10 мас.% $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$, 0,009-0,138 ммоль $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$, 0,01-0,15 моль $H_3PMo_{12}O_{40}$ / 1,0 моль 1,5-дикетона **1x**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 0,5-24 часа. Затем катализатор отфильтровывали и промывали CH_2Cl_2 (3 × 10 мл). Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Озонид **2x** в виде смеси диастереомеров выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 5 до 20 об. % Соотношение озонидов *транс*-**2x** : *цис*-**2x** определяли по данным ^{1}H ЯМР-спектроскопии.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.4 (опыты 19-20).

Пероксидироваие 1x в течение 1 часа с использованием 7,4 М эфирного раствора H_2O_2 и ФМК^{м}/SiO_2-(F).

К раствору 1,5-дикетона **1x** (0,300 г; 0,92 ммоль) в толуоле (10 мл) при перемешивании при 20-25 °C последовательно добавляли 7,4 М эфирный раствор H_2O_2 (0,186 мл, 1,38 ммоль, 1,5 моль H_2O_2 / 1,0 моль 1,5-дикетона, **1x**) и ФМК^{м}/SiO_2-(**F**) (0,420-0,840 г, 20 мас.% $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$, 0,046 - 0,092 ммоль $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$, 0,05-0,10 моль $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$ / 1,0 моль 1,5-дикетона **1x**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. Затем катализатор отфильтровывали и промывали CH_2Cl_2 (3 × 10 мл). Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Озонид **2x** в виде смеси диастереомеров выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 5 до 20 об. % Соотношение озонидов *транс*-**2x** : *цис*-**2x** определяли по данным ^{1}H ЯМР-спектроскопии.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.4 (опыты 21-23).

Пероксидироваие 1x в течение 1 часа с использованием 7,4 М эфирного раствора H_2O_2 и РМА^{м}/SiO_2-(G).

К раствору 1,5-дикетона **1x** (0,300 г; 0,92 ммоль) в толуоле (10 мл) при перемешивании при 20-25 °C последовательно добавляли 7,4 М эфирный раствор H_2O_2 (0,186 мл, 1,38 ммоль, 1,5 моль H_2O_2 / 1,0 моль 1,5-дикетона, **1x**) и ФМК^{м}/SiO_2-(**G**) (0,420-1,260 г, 30

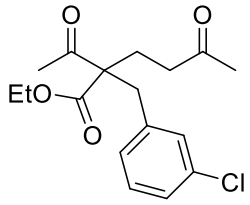
мас.% $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$, 0,046 - 0,138 ммоль $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$, 0,05-0,15 моль $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$ / 1,0 моль 1,5-дикетона **1x**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. Затем катализатор отфильтровывали и промывали CH_2Cl_2 (3 × 10 мл). Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Озонид **2x** в виде смеси диастереомеров выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 5 до 20 об. % Соотношение озонидов *транс*-**2x** : *цис*-**2x** определяли по данным ^{1}H ЯМР-спектроскопии.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.16.

Синтез δ-дикетонов 1f,j-m,q,x-z,aa и β-дикетонов 24a-k.

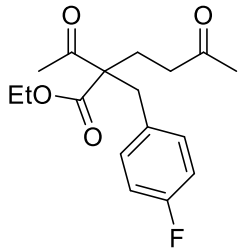
Общая методика синтеза δ-дикетонов **1f,j-m,q,x** описана в экспериментальной части к **главе 2.1.** Аналитические характеристики **1f,j-m,q,** представлены в экспериментальной части к **главе 2.1**, Аналитические характеристики **1x** представлены в экспериментальной части к **главе 2.2**, δ-дикетоны **1y**,**z**,**aa** были получены с использованием метода, описанного в экспериментальной части к **главе 2.1.** 1,3-дикетоны **24a-h,k** [360], **24i** [349], **24j** [361] были синтезированы в соответствии с известными методиками.

Этил-2-ацетил-2-(3-хлорбензил)-5-оксогексаноат, 1y



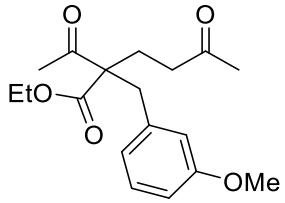
Белые кристаллы. Т.пл. = 56-58 °C. Выход 61%. R_f = 0.52 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.23 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H), 2.04-2.12 (м, 8H), 2.32-2.42 (м, 2H), 3.04 (д, *J* = 14.2 Гц, 1H), 3.18 (д, *J* = 14.2 Гц, 1H), 4.12-4.20 (м, 2H), 6.92-7.18 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.0, 25.6, 27.6, 30.1, 37.9, 38.2, 61.7, 63.8, 127.3, 128.1, 129.7, 130.0, 134.2, 138.1, 171.5, 204.9, 206.8. Вычислено для $C_{17}H_{21}ClO_4$: C, 62.87%; H, 6.52%; Cl, 10.91%. Найдено: C, 62.86%; H, 6.51%; Cl, 10.92%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{21}ClNaO_4]^+$: 347.1021; Найдено: 347.1018.

Этил-2-ацетил-2-(4-фторбензил)-5-оксогексаноат, 1z



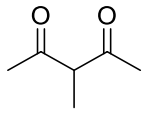
Белые кристаллы. Т.пл. = 56-58 °С. Выход 61%. R_f = 0.52 (ТСХ, ПЭ: ЭА, 2: 1). ^{1}Н ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.23 (т, *J* = 7.3 Гц, 3Н), 2.07-2.11 (м, 8Н), 2.33-2.42 (м. 2Н), 3.04 (д, *J* = 14.2 Гц, 1Н), 3.18 (д, *J* = 14.2 Гц) , 1Н), 4.12-4.20 (м, 2Н), 6.90-7.04 (м, 4Н). ^{13}С ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.0, 25.6, 27.7, 30.1, 37.6, 38.3, 61.6, 63.9, 115.4 (д, $^2J_{CF}$ = 21.3 Гц), 131.5 (д, $^3J_{CF}$ = 7.9 Гц), 131.7 (d, $^4J_{CH}$ = 3.4 Гц), 162.1 (d, $^1J_{CF}$ = 245.8 Гц), 171.2, 205.1, 206.9. Вычислено для $C_{17}H_{21}FO_4$: С, 66.22%; Н, 6.86%; F, 6.16%. Найдено: С, 66.24%; Н, 6.87%; F, 6.17%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{21}FNaO_4]^+$: 331.1316; Найдено: 331.1314.

Этил 2-ацетил-2-(3-метоксибензил)-5-оксогексаноат, 1aa



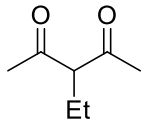
Белые кристаллы. Т.пл. = 39-40 °С. Выход 83%. R_f = 0.21 (ТСХ, РЕ : ЭА, 5 : 1). ^{1}Н ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.25 (т, *J* = 7.3 Гц, 3Н), 2.07-2.17 (м, 8Н), 2.33-2.42 (м, 2Н), 3.09 (д, *J* = 14.2 Гц, 1Н), 3.17 (д, *J* = 14.2 Гц) , 1Н), 3.75 (с, 3Н), 4.16 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2Н), 6.60-6.76 (м, 3Н), 7.15 (т, *J* = 7.1 Гц, 1Н). ^{13}С ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.1, 25.6, 27.6, 30.1, 38.3, 38.4, 55.2, 61.6, 64.0, 112.4. 115,9. 122,3. 129,5. 137,5. 159,7. 171,8. 205,2, 207.0. Вычислено для $C_{18}H_{24}O_5$: С, 67.48%; Н, 7.55%. Найдено: С, 67.49%; Н, 7.56%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{18}H_{24}NaO_5]^+$: 343.1516; Найдено: 343.1516.

3-метилпентан-2,4-дион, 24a[347]



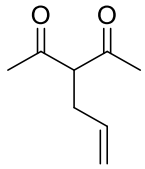
Желтое масло. Выход 69%. ^{1}H ЯМР (300,13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.29 (д, 1,8H, J = 7.4 Гц), 1.80 (с, 1,2H), 2.08 (с, 1,2H), 2.09 (с, 1,2H), 2.15 (с, 3,6H), 3.63 (кв, 0,6 H, J = 7,4 Гц), 16.37 (уш. с, 0,4H). ^{13}C NMR (75.48 MHz, $CDCl_3$), δ: 12.9, 21.1, 22.4, 23.3, 24.6, 28,6, 61.9, 104.8, 190.4, 205.1, 207.3.

3-этилпентан-2,4-дион, 24b [362]



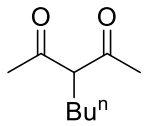
Желтое масло. Выход 43%. ^{1}H ЯМР (300,13 МГц, $CDCl_3$, δ): 0.83 (т, 2,1H, *J* = 7.4 Гц), 0.97 (т, 0,9H, *J* = 7.4 Гц), 1.74-1.87 (м, 1,4H), 1.97 (с, 0,9H), 2.06 (с, 0,9H)), 2.10 (с, 4,2H), 2.12-2.23 (м, 0,6H), 3.48 (т, 0,7H, *J* = 7.4 Гц), 16.56 (уш. с, 0,3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 11.9, 14.7, 20.3, 21.5, 22.5, 29.0, 70.3, 111.8, 190.8, 204.5.

3-аллилпентан-2,4-дион, 24c [192]



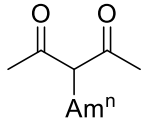
Желтое масло. Выход 55%. ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 2.06 (с, 3H), 2.15 (с, 3H), 2.55 (т, 1H, *J* = 7.4 Гц), 2.91-3.00 (м, 1H), 3.70 (т, 0,5H, *J* = 7.4 Гц), 4.90 -5.13 (м, 2H), 5.41-5.92 (м, 1H), 16.69 (уш. с, 0,5 H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 31.1, 32.1, 67.9, 117.4, 134.0, 203.6.

3-бутилпентан-2,4-дион, 24d [347]



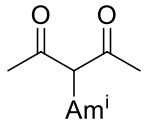
Светло-желтое масло. Выход 50%. ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 0.78-0.92 (м, 3H), 1.08-1.35 (м, 4H), 1.77 (дд, 2H, *J* = 15.4, 7.4 Гц), 2.04-2.19 (м, 6H), 3.55 (т, 0,7H, *J* = 7.4 Гц), 16.62 (уш. с, 0,3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 13.6, 13.7, 22.4, 22.5, 22.7, 25.1, 27.2, 27.9, 28.9, 29.6, 32.7, 35.9, 68.8, 110.5, 190.8, 204.5.

3-пентилпентан-2,4-дион, 24e[363]



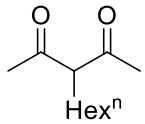
Желтое масло. Выход 58%. ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 0.80-0.92 (м, 3H), 1.13-1.40 (м, 6H), 1.73-1.85 (м, 1,44H), 2.08-2.22 (м, 0,6H), 2.09 (с, 4,2H), 2.13 (с, 1,8H), 3.55 (т, 0,7H, *J* = 7.2 Гц), 16,62 (уш. с, 0,3H).

3-изопентилпентан-2,4-дион, 24f



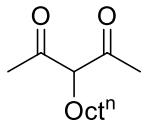
Желтое масло. Выход 51%. ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 0.82 (д, 3,6H, *J* = 6.6 Гц), 0.88 (д. 2,4H, *J* = 6.6 Гц), 0.98-1.10 (м, 1,2H), 1.15-1.26 (м, 0,8H), 1.40-1.60 (м, 1H), 1.72-1.82 (м, 1,2H), 2.06 (с, 1,2H), 2.11 (с, 4,8H), 2.20-2.23 (м, 0,8H), 3.52 (т, 0,6H, *J* = 7.3 Гц), 16.68 (уш. с, 0,4H).

3-гексилпентан-2,4-дион, 24g [347]



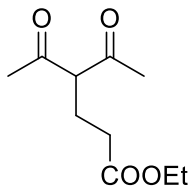
Желтое масло. Выход 70%. ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 0.81-0.94 (м, 3H), 1.10-1.15 (м, 8H), 1.77-1.87 (м, 1,2H), 2.10-2.20 (м, 0,8H), 2.14 (с, 2,4H), 2.16 (с, 3,6H), 3.56 (т, 0,6H, J = 7.3 Гц), 16.68 (уш. с, 0,4H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 13.9, 22.4, 22.6, 22.8, 23.6, 27.5, 27.5, 28.3, 28.9, 29.0, 29.2, 29.7, 30.3, 30.6, 31.4, 31.6, 69.0, 110.6, 190.8, 204.4.

3-октилпентан-2,4-дион, 24h[364]



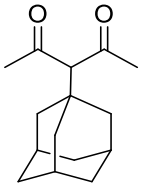
Желтое масло. Выход 25%. ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 0.79-0.91 (м, 3H), 1.14-1.41 (м, 12H), 1.75-1.87 (м, 1,4H), 2.06-2.20 (м, 0,6H), 2.11 (с, 1,8H), 2.15 (с, 4,2H), 3.58 (т, 0,7H, J = 7.3 Гц), 16.67 (уш. с, 0,3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.43, 23.22, 28.06, 28.16, 28.83, 29.63, 29.76, 29.85, 29.89, 29.97, 30.04, 30.17, 31.18, 32.40, 32.44, 69.12, 111.22, 191.57, 204.97.

Этил-4-ацетил-5-оксогексаноат, 24i [47]



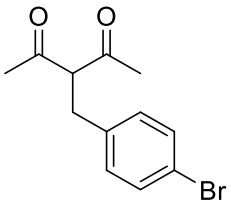
Желтое масло. Выход 64%. ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.07-1.21 (м, 3H), 1.95-2.34 (м, 9,4H), 2.43-2.54 (м, 0,6H), 3.65 (т, 0,7H, J = 7.0 Гц), 3.95-4.09 (м, 2H) 16.65 (уш. с, 0,3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.1, 18.8, 22.7, 22.9, 29.2, 29.8, 31.5, 33.1, 34.7, 42.3, 60.2, 60.5, 67.0, 172.5, 173.1, 191.2, 203.7, 208.1.

3-(1-адамантил)пентан-2,4-дион, 24j[361]



Белые кристаллы. Выход 32%; Т.пл. = 55-56 °C. ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.65-1.76 (м, 12H), 1.90-2.03 (м, 3H), 2.18 (с, 6H), 3.51 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 28.6, 33.0, 36.5, 38.4, 40.6, 78.1, 204.3.

3-(4-Бромбензил)пентан-2,4-дион, 24k



Желтое масло. Выход 42%. ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 2.03 (с, 3,6H), 2.11 (с, 2,4H) 3.07 (д, 1,2H, *J* = 7.3 Гц), 3.59 (с, 0,8 H), 3.96 (т, 0,6H, *J* = 7.3 Гц), 6.98-7.09 (м, 2H), 7.31-7.45 (м, 2H), 16.81 (уш. с, 0,4H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 23.5, 29.9, 32.6, 33.7, 70.0, 108.1, 120.9, 120.0, 129.4, 130.6, 132.0, 137.3, 138.9, 192.1, 203.3.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.16.

Общая методика синтеза озонидов из дикетонов 1a-c,e,f,j-m,q

К раствору δ-дикетона **1a-c,e,f,j-m,q** (0,300 г; 0,92-1,49 ммоль).) в толуоле (10 мл) при перемешивании при 20-25 °C последовательно добавляли 7,4 М эфирный раствор H_2O_2 (0,186-0,301 мл, 1,38-2,23 ммоль, 1,5 моль H_2O_2 / 1,0 моль δ-дикетона **1**) и ФМК^{м}/SiO_2-(**E**) (0,840 - 1,370 г, 10 мас. % $H_{3+x}PMo_{12-x}{}^{+6}Mo_x{}^{+5}O_{40}$, 0,046-0,075 ммоль $H_{3+x}PMo_{12-x}{}^{+6}Mo_x{}^{+5}O_{40}$, 0,05 моль $H_{3+x}PMo_{12-x}{}^{+6}Mo_x{}^{+5}O_{40}$ / 1,0 моль δ-дикетона **1**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 0,5-24 часа. Затемкатализатор отфильтровывали и промывали CH_2Cl_2 (3 × 10 мл). Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса.

Озониды *транс*-**2f,j-m,q,x-z,aa** и *цис*-**2f,j-m,q,x-z,aa** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси |ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 1 до 5 об. %. Соединения: *транс*-**2f:** 48,6 мг, 0,22 ммоль, выход 15%; *цис*-**2f:** 97.2мг, 0,45 ммоль, выход 30%; *транс*-**2j:** 131,6 мг, 0,54 ммоль, выход 41%; *цис*-**2j:** 70,6 мг, 0,29 ммоль, выход 22%; *транс*-**2k:** 137,1 мг, 0,50 ммоль, выход 43%; *цис*-**2k:** 66,9 мг, 0,24 ммоль, выход 21%, *транс*-**2l:** 164,7 мг, 0,55 ммоль, выход 52%; *цис*-**2l:** 79,2 мг, 0,26 ммоль, выход 25%; *транс*-**2m:** 137,6 мг, 0,54 ммоль, выход 43%; *цис*-**2m:** 73,6 мг, 0,28 ммоль, выход 23%; *транс*-**2p:** 120,1 мг, 0,38 ммоль, выход 38%; *цис*-**2p:** 75,8 мг, 0,24 ммоль, выход 24%; *транс*-**2q:** 57,4 мг, 0,21 ммоль, выход 18%; *цис*-**2q:** 30,4 мг, 0,12 ммоль, выход 10%; *транс*-**2x:** 66,0 мг, 0,19 ммоль, выход 21%; *цис*-**2x:** 75,5 мг, 0,22 ммоль, выход 24%; *транс*-**2y:** 88,0 мг, 0,26 ммоль, выход 28%; *цис*-**2y:** 94,3 мг, 0,27 ммоль, выход 30%; *транс*-**2z**: 75,7 мг, 0,23 ммоль, выход 24%; *цис*-**2z:** 104,1 мг, 0,32 ммоль, выход 33%; *транс*-**2aa:** 75,5 мг, 0,22 ммоль, выход 24%; *цис*-**2aa:** 97,6 мг, 0,29 ммоль, выход 31%.

Озониды **2a,e-h,k,l,w-z** в виде свесей диастереомеров выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 5 до 20 об. %

Озониды: **2f**: 0,171 г, 0,79 ммоль, выход 53% (*транс*/*цис* = 35/65); **2j**: 0,231 г, 0,94 ммоль, выход 72% (*транс*/*цис* = 59/41); **2k**: 0,236 мг, 0,86 ммоль, выход 74% (*транс*/*цис* = 67/33); **2l**: 0,269 мг, 0,90 ммоль, выход 85% (*транс*/*цис* = 66/34); **2m**: 0,243 мг, 0,95 ммоль, выход 76% (*транс*/*цис* = 59/41); **2p**: 0,221 г, 0,69 ммоль, выход 70% (*транс*/*цис* = 58/42); **2q**: 0,114 г, 0,42 ммоль, выход 36% (*транс*/*цис* = 62/38); **2x**: 0,285 мг, 0,84 ммоль, выход 90% (*транс*/*цис* = 37/63); **2y**: 0,275 г, 0,81 ммоль, выход 87% (*транс*/*цис* = 45/55); **2z**: 0,277 г, 0,85 ммоль, выход 88% (*транс*/*цис* = 42/58); **2aa**: 0,240 г, 0,71 ммоль, выход 76% (*транс*/*цис* = 37/63);

Экспериментальная процедура к Таблице 2.4. (опыт 6).

Синтез озонидов из δ-дикетона 1x в граммовом количестве с использованием PMA^{м}/SiO_2-(E).

К раствору δ-дикетона **1x** (1,00 г; 3,07 ммоль) в толуоле (30 мл) при перемешивании при 20-25 °C последовательно добавляли 7,4 М эфирный раствор H_2O_2 (0,624 мл, 4,61 ммоль, 1,5 моль H_2O_2 / 1,0 моль δ-дикетона, **1x**) и ФМК^{м}/SiO_2-(**E**) (2,80 г, 10 мас.% $H_{3+x}PMo_{12-}$

$_x{}^{+6}Mo_x{}^{+5}O_{40}$, 0,154 ммоль $H_{3+x}PMo_{12-x}{}^{+6}Mo_x{}^{+5}O_{40}$, 0,05 моль $H_{3+x}PMo_{12-x}{}^{+6}Mo_x{}^{+5}O_{40}$ / 1,0 моль δ-дикетона **1x**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. Затем катализатор отфильтровывали и промывали CH_2Cl_2 (3 × 10 мл). Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Озонид **2x** в виде смеси двух стереомеров выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 5 до 20 об. % Озонид **2x**: 0,596 г, 1,75 ммоль, выход 57%.

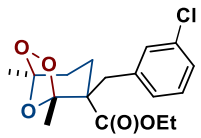
Экспериментальная процедура к Таблице 2.4. (опыт 23).

Синтез озонидов из δ-дикетона 1x в граммовом количестве с использованием ФМК^{м}/SiO_2-(G).

К раствору 1,5-дикетона **1x** (1,00 г; 3,07 ммоль) в толуоле (30 мл) при перемешивании при 20-25 °C последовательно добавляли 7,4 М эфирный раствор H_2O_2 (0,624 мл, 4,61 ммоль, 1,5 моль H_2O_2 / 1,0 моль 1,5-дикетона, **1x**) и ФМК^{м}/SiO_2-(**G**) (2,80 г, 30 мас.% $H_{3+x}PMo_{12-x}{}^{+6}Mo_x{}^{+5}O_{40}$, 0,460 ммоль $H_{3+x}PMo_{12-x}{}^{+6}Mo_x{}^{+5}O_{40}$ 0,15 моль $H_{3+x}PMo_{12-x}{}^{+6}Mo_x{}^{+5}O_{40}$ / 1,0 моль 1,5-дикетона **1x**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. По истечении этого времени катализатор отфильтровывали и промывали CH_2Cl_2 (3 × 10 мл). Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Озонид **2x** в виде смеси диастереомеров выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 5 до 20 об. % Озонид **2x**: 0,962 г, 2,82 ммоль, выход 92%.

Аналитические характеристики озонидов *транс*-**2f,j-m,q** и *цис*-**2f,j-m,q** представлены в экспериментальной части к **главе 2.1**. Аналитические характеристики озонидов *транс*-**2x** и *цис*-**2x** представлены в экспериментальной части к **главе 2.2**.

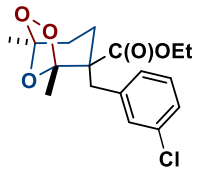
Этил (1*R,2*R**,5*S**)-2-(3-хлорбензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2y**



Светло-желтое масло. R_f = 0.53 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.27 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H), 1.49 (с, 3H), 1.55-1.87 (м, 2H), 1.80 (с, 3H), 1.90-2.16 (м, 2H), 2.60 (д,

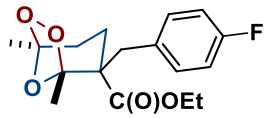
J = 12.8 Гц, 1H), 3.31 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H), 4.21 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H), 6.87-7.23 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.2, 18.7, 20.6, 25.7, 32.9, 40.7, 54.1, 61.3, 109.9, 111.0, 127.1, 128.2, 129.6, 130.0, 134.2, 138.2, 172.3. Вычислено для $C_{17}H_{21}ClO_5$: C, 59.91%; H, 6.21%; Cl, 10.40%. Найдено: C, 59.98%; H, 6.30%; Cl, 10.42%; Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{21}ClNaO_5]^+$: 363.0970; Найдено: 363.0973.

Этил (1*S,2*R**,5*R**)-2-(3-хлорбензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2y**



Светло-желтое масло. R_f = 0.49 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.24 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H), 1.56 (с, 3H), 1.67 (с, 3H), 1.40-1.72 (м, 1H), 1.74-1.99 (м, 2H), 2.52-2.72 (м, 1H), 3.01 (д, *J* = 13.6 Гц, 1H), 3.33 (д, *J* = 13.6 Гц, 1H), 4.16 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H), 6.90-7.24 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.2, 19.1, 20.8, 21.8, 31.2, 37.3, 54.3, 61.5, 109.3, 111.3, 127.2, 128.3, 129.7, 130.2, 134.3, 139.3, 172.4. Вычислено для $C_{17}H_{21}ClO_5$: C, 59.91%; H, 6.21%; Cl, 10.40%. Найдено: C, 59.9%; H, 6.30%; Cl, 10.46%; Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{21}ClNaO_5]^+$: 363.0970; Найдено: 363.0974.

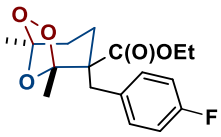
Этил (1*R,2*R**,5*S**)-2-(4-фторбензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2z**



Светло-желтое масло. R_f = 0.61 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.48 (с, 3H), 1.56-1.84 (м, 2H), 1.80 (с, 3H), 1.90-2.12 (м, 2H), 2.60 (д, *J* = 13.0 Гц, 1H), 3.30 (д, *J* = 13.0 Гц, 1H), 4.18 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 6.88-7.07 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.2, 18.7, 20.6, 25.7, 32.9, 40.2, 54.2, 61.2, 109.8, 111.1, 115.2 (д, $^2J_{CF}$ = 21.1 Гц), 131.4 (д, $^3J_{CF}$ = 7.8 Гц), 131.8 (д, $^4J_{CH}$ = 3.3 Гц), 162.0 (д, $^1J_{CF}$ = 244.9 Гц), 172.4. Вычислено для $C_{17}H_{21}FO_5$: C, 62.95%; H, 6.53%; F, 5.86%. Найдено: C, 63.08%; H,

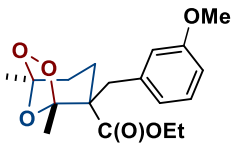
6.65%; F, 5.84%; Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{21}FNaO_5]^+$: 347.1265; Найдено: 347.1250.

Этил (1*S,2*R**,5*R**)-2-(4-фторбензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2z**



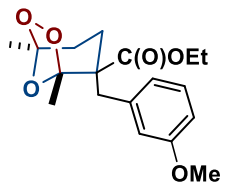
Белые кристаллы. Т.пл. = 57-58 °C. R_f = 0.54 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.22 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.56 (с, 3H), 1.43-1.59 (м, 1H), 1.67 (с, 3H), 1.74-2.05 (м, 2H), 2.52-2.67 (м, 1H), 3.01 (д, J = 13.7 Гц, 1H), 3.32 (д, *J* = 13.7 Гц, 1H), 4.14 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 6.88-7.11 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.2, 19.1, 20.8, 21.7, 31.1, 36.8, 54.5, 61.4, 109.2, 111.3, 115.3 (д, $^2J_{CF}$ = 21,2 Гц), 131.5 (д, $^3J_{CF}$ = 7.9 Гц), 131.9 (д, $^4J_{CH}$ = 3.4 Гц), 162.0 (д, $^1J_{CF}$ = 245.4 Гц) 172.5. Вычислено для $C_{17}H_{21}FO_5$: C, 62.95%; H, 6.53%; F, 5.86%. Найдено: C, 62.96%; H, 6.53%; F, 5.84%; Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z [M+Na]+: Вычислено для $[C_{17}H_{21}FNaO_5]$+: 347.1265; Найдено: 347.1262.

Этил (1*R,2*R**,5*S**)-2-(3-метоксибензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *транс*-2aa**



Светло-желтое масло. R_f = 0.58 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.48 (с, 3H), 1.62-1.84 (м, 2H), 1.81 (с, 3H), 1.93-2.13 (м, 2H), 2.59 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H), 3.33 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H), 3.76 (с, 3H), 4.20 (кв, J = 7.1 Гц, 2H), 6.60-6.69 (м, 2H), 6.72-6.79 (м, 1H), 7.15 (т, *J* = 7.9 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.2, 18.7, 20.6, 25.7, 32.9, 41.0, 54.2, 55.2, 61.1, 109.9, 111.2, 112.3, 115.7, 122.3, 129.2, 137.6, 159.5, 172.5. Вычислено для $C_{18}H_{24}O_6$: C, 64.27%; H, 7.19%. Найдено: C, 64.26%; H, 7.21%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{18}H_{24}NaO_6]^+$: 359.1465; Найдено: 359.1455.

Этил (1*S,2*R**,5*R**)-2-(3-метоксибензил)-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, *цис*-2aa**



Белые кристаллы. Т.пл. = 76-78 °C. R_f = 0.53 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.23 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.46-1.58 (м, 1H), 1.55 (с, 3H), 1.67 (с, 3H), 1.73-1.98 (м, 2H), 2.60 (тд, *J* = 13.3 Гц, J = 6.3 Гц, 1H), 3.00 (д, *J* = 13.5 Гц, 1H), 3.34 (д, *J* = 13.5 Гц, 1H), 3.75 (с, 3H), 4.15 (кв, *J* = 7,1 Гц, 2H), 6.63-6.71 (м, 2H), 6.72-6.79 (м, 1H), 7.16 (т, *J* = 7.9 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 14.1, 19.1, 20.8, 21.8, 31.2, 37.7, 54.3, 55.2, 61.3, 109.2, 111.4, 112.0, 115.9, 122.4, 129.3, 138.7, 159.6, 172.6. Вычислено для $C_{18}H_{24}O_6$: C, 64.27%; H, 7.19%. Найдено: C, 64.25%; H, 7.20%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{18}H_{24}NaO_6]^+$: 359.1465; Найдено: 359.1471.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.5. (опыты 1,4,5).

Пероксидирование 24d с использованием 7,4 М эфирного раствора H_2O_2 и ФМК^м/SiO_2-(E).

К раствору 1,3-дикетона **24d** (0,300 г; 1,92 ммоль) в толуоле (10 мл) при перемешивании при 20-25 °C последовательно добавляли 7,4 М эфирный раствор H_2O_2 (0,864 мл, 1,38 ммоль, 3,0 моль H_2O2 / 1,0 моль **24d**) и ФМК^м/SiO_2-(**E**) (1,750-2,255 г, 10 мас.% $H_{3+x}PMo_{12-x}{}^{+6}Mo_x{}^{+5}O_{40}$, 0,096-0,288 ммоль $H_{3+x}PMo_{12-x}{}^{+6}Mo_x{}^{+5}O_{40}$, 0,05-0,15 моль $H_{3+x}PMo_{12-x}{}^{+6}Mo_x{}^{+5}O_{40}$ / 1,0 моль 1,3-дикетона **24d**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. Затем катализатор отфильтровывают и промывают CH_2Cl_2 (3 × 10 мл). Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. 1,2,4,5-тетраоксан **25d** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием ПЭ : ЭА (10 : 1).

Экспериментальная процедура к Таблице 2.5. (опыт 2).

Пероксидирование 24d с использованием 7,4 М эфирного раствора H_2O_2 и ФМК^м/SiO_2-(F).

К раствору 1,3-дикетона **24d** (0,300 г; 1,92 ммоль) в толуоле (10 мл) при перемешивании при 20-25 °C последовательно добавляли 7,4 М эфирный раствор H_2O_2 (0,864 мл, 1,38 ммоль, 3,0 моль H_2O_2 / 1,0 моль **24d**) и ФМК^м/SiO_2-(**F**) (0,875 г, 20 мас.% $H_{3+x}PMo_{12-x}{}^{+6}Mo_x{}^{+5}O_{40}$, 0,096 ммоль $H_{3+x}PMo_{12-x}{}^{+6}Mo_x{}^{+5}O_{40}$, 0,05 моль

$H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$ / 1,0 моль 1,3-дикетона **24d**) Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 1 часа. Затем катализатор отфильтровывали и промывали CH_2Cl_2 (3 × 10 мл). Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Тетраоксан **24d** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием ПЭ : ЭА (10 : 1).

Экспериментальная процедура к Таблице 2.5. (опыты 3,6).

Пероксидирование 24d с использованием 7,4 М эфирного раствора H_2O_2 и ФМК^{м}/SiO_2-(G).

К раствору 1,3-дикетона **24d** (0,300 г; 1,92 ммоль) в толуоле (10 мл) при перемешивании при 20-25°С последовательно добавляли 7,4 М эфирный раствор H_2O_2 (0,864 мл, 1,38 ммоль, 3,0 моль H_2O_2 / 1,0 моль **24d**) и ФМК^{м}/SiO_2-(**G**) (0,584 - 1,168 г, 30 мас.% $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$, 0,096 - 0,192 ммоль $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$, 0,05-0,10 моль $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$ / 1,0 моль 1,3-дикетона **24d**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 1 часа. Затем катализатор отфильтровывали и промывали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Тетраоксан **25d** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием ПЭ : ЭА (10: 1).

Экспериментальная процедура к Таблице 2.5. (опыт 6).

Синтез тетраоксана 25f из 1,3-дикетона 24f в граммовом количестве с использованием ФМК^{м}/SiO_2-(G).

К раствору 1,3-дикетона **24f** (1,0 г; 5,87 ммоль) в толуоле (30 мл) при перемешивании при 20-25 °С 7,4 М эфирный раствор H_2O_2 (2,38 мл, 17,62 ммоль, 3,0 моль H_2O_2 / 1,0 моль **24f**) и ФМК^{м}/SiO_2-(**G**) (3,57 г, 30 мас.% $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$, 0,59 ммоль $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$, 0,10 моль $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$ / 1,0 моль 1,3-дикетона **24f**) последовательно добавляли. Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 1 часа. Затем катализатор отфильтровывали и промывали CH_2Cl_2 (3 × 10 мл). Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Тетраоксан **25f** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием ПЭ : ЭА (10: 1). Тетраоксан **25f**: 0,712 г, 3,52 ммоль, выход 60%.

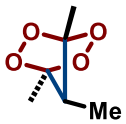
Экспериментальная процедура к Схеме 2.18.

Общая методика синтеза 1,2,4,5-тетраоксанов 25a-k из дикетонов 24a-k

К раствору 1,3-дикетона **24a-l** (0,300 г; 1,12-2,63 ммоль) в толуоле (10 мл) при перемешивании при 20-25 °C последовательно добавляли 7,4 М эфирный раствор H_2O_2 (0,454-1,066 мл, 3,36-7,89 ммоль, 3,0 моль H_2O_2 / 1,0 моль **24a-l**) и ФМК^{м}/SiO_2-(**G**) (0,682-1,600 г, 30 мас.% $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$, 0,112 - 0,263 ммоль $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$, 0,10 моль $H_{3+x}PMo_{12-x}^{+6}Mo_x^{+5}O_{40}$ / 1,0 моль 1,3-дикетона **20a-l**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 часа. По истечении этого времени катализатор отфильтровывали и промывали CH_2Cl_2 (3 × 10 мл). Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Тетраоксаны **25a-l** выделяли хроматографией на SiO_2 с использованием ПЭ : ЭА (10: 1).

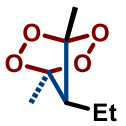
Соединения: **25a**: 222,7 мг, 1,52 ммоль, выход 58%; **25b**: 224,9 мг, 1,40 ммоль, выход 60%; **25c**: 206,3 мг, 1,19 ммоль, выход 56%; **25d**: 231,3 мг, 1,23 ммоль, выход 64%; **25e**: 245,9 мг, 1,21 ммоль, выход 69%; **21f**: 224,5 мг, 1,11 ммоль, выход 63%; **25g**: 207,7 мг, 0,96 ммоль, выход 59%; **25h**: 252,0 мг, 1,03 ммоль, выход 73%; **25i**: 226,0 мг, 0,97 ммоль, выход 65%; **25j**: 293,2 мг, 1,1 ммоль, выход 86%; **25k**: 273,0 мг, 0,90 ммоль, выход 81%; **25l**: 351,1 мг, 1,58 ммоль, выход 79%

1,4,7-Триметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан, 25a [249]



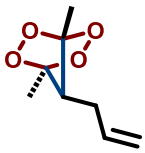
Светло-желтые кристаллы. Т.пл. = 55-56 °C (Лит. [249] Т.пл. = 56 °C). R_f = 0.31 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.18 (д, *J* = 6.7 Гц, 3H), 1.52 (с, 6H), 2,77 (кв, *J* = 6.7 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 8.3, 9.4, 54.4, 110.8.

7-Этил-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан, 25b [249]



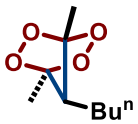
Светло-желтое масло. R_f = 0.53 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.11 (т, *J* = 6.3 Гц, 3H,), 1.55 (с, 6H), 1.61-1.68 (м, 2H), 2.56 (т, *J* = 6.3 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 10.0, 12.3, 17.2, 60.9, 110.9.

7-Аллил-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан, 25c [47]



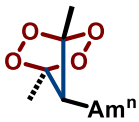
Светло-желтое масло. R_f = 0.56 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.53 (с, 6H), 2.38 (т, *J* = 6.7 Гц, 2H), 2.78 (т, *J* = 6.7 Гц, 1H), 5.15-5.20 (м, 2H), 5.80-5.93 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 10.0, 28.6, 57.9, 110.7, 118.0, 134.1.

7-Бутил-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан, 25d [47]



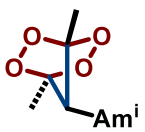
Светло-желтое масло. R_f = 0.68 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 0.93 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H), 1.30-1.53 (м, 4H), 1.55 (с, 6H), 1.57-1.61 (м, 2H), 2.60 (т, *J* = 5.9 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 9.9, 13.9, 22.9, 23.7, 29.9, 59.2, 110.9.

1,4Диметил-7-пентил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан, 25e



Светло-желтое масло. R_f = 0.64 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 0.91 (т, J = 7.0 Гц, 3H), 1.34-1.37 (м, 4H), 1.46-1.48 (м, 2H), 1.54 (с, 6H), 1.55-1.62. (м, 2H), 2.62 (т, J = 5.8 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 10.0, 14.1, 22.5, 24.0, 27.5, 32.1, 59.3, 111.0. Вычислено для $C_{10}H_{18}O_4$: C 59.39%; H 8.97%. Найдено: C 59.40%; H 8.98%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m / z $[M + H]^+$: Вычислено для $[C_{10}H_{18}O_4]^+$: 203.1278; Найдено: 203.1287.

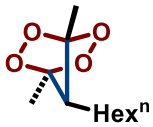
7-Изопентил-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан, 25f



Светло-желтое масло. R_f = 0.60 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 0.93 (д, *J* = 6.6 Гц, 6H), 1.30-1.40 (м, 2H), 1.54 (с, 6H), 1.50-1.64 (м, 3H), 2.59 (т, *J* = 6.6 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$) δ: 10.0, 21.9, 22.5, 28.4. 36,9. 59,5. 110,9 Вычислено для $C_{10}H_{18}O_4$: C 59.39%; H 8.97%. Найдено: C 59.41%; H 8.97%. Масс-спектр высокого

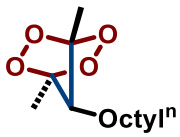
разрешения (ESI-TOF): m / z [M + H]$^+$: Вычислено для [$C_{10}H_{19}O_4$]$^+$: 203.1278; найдено: 203.1270.

7-Гексил-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан, 25g [192]



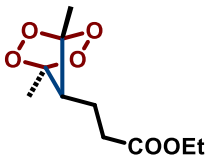
Светло-желтое масло. R_f = 0.67 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 0.92 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H), 1.27-1.41 (м, 6H), 1.43-1.54 (м, 2H), 1.56 (с, 6H), 1.58-1.54. (м, 2H), 2.64 (т, J = 5.9 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$) δ: 10.0, 14.2, 22.7, 24.0, 27.8, 29.6, 31.7, 59.3, 111.0.

1,4-Диметил-7-октил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан, 25h



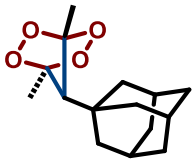
Светло-желтое масло. R_f = 0.5 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 0.88 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H), 1.20-1.35 (м, 10H), 1.54 (с, 6H), 1.46-1.58 (м, 4H), 2.61 (т, *J* = 5.8 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$) δ: 10.0, 14.2, 22.8, 24.0, 27.8, 29.3, 29.4, 29.9, 31.9, 59.3, 111.0. Вычислено для $C_{13}H_{24}O_4$: C 63,91%; H 9.90%. Найдено: C 63.92%; H 9.91%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m / z [M + K]$^+$: Вычислено для [$C_{13}H_{24}KO_4$]$^+$: 283.1306; найдено: 283.1307.

Этил-3-(1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил) пропаноат, 25i [47]



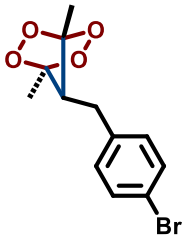
Светло-желтое масло. R_f = 0.50 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.21 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.50 (с, 6H), 1.84 (кв, *J* = 7.3 Гц, 2H), 2.44 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 2.63 (т, *J* = 5.9 Гц, 1H), 4.10 (кв, J = 7.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$) δ: 9.7, 14.2, 19.0, 31.7, 58.1, 60.7, 110.7, 172.3.

7-(Адамантан-1-ил)-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан, 25j [47]



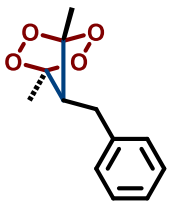
Белые кристаллы. Т.пл. = 131-132 °C (Лит. [192] Т.пл. 130-131 °C). Rf = 0.67 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.68-2.04 (м, 21H), 2.40 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$) δ: 12.8, 28.5, 33.1, 36.9, 40.8, 67.0, 110.7.

7-(4-Бромфенил)-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан, 25k



Белые кристаллы. Т.пл. = 121-123 °C. R_f = 0.5 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.39 (с, 6H), 2.90 (д, *J* = 7.2 Гц, 2H), 3.06 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.16 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H), 7.48 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$) δ: 10.0, 29.9, 59.14, 110.7, 121.0, 130.6, 132.1, 136.4. Вычислено для $C_{12}H_{13}BrO_4$: C 47.86%; H 4.35%; Br 26.53%. Найдено: C 47.63%; H 4.41%; Br 26.74%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m / z $[M + K]^+$: Вычислено для $[C_{12}H_{13}BrKO_4]^+$: 338.9629; найдено: 338.9635.

7-(4-Бензил)-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан, 25l



Белые кристаллы. Т.пл. = 58-60 °C. R_f = 0.45 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.42 (с, 6H), 2.96 (д, *J* = 7.3 Гц, 2H), 3.10–3.13 (м, 1H), 7.25–7.39 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$) δ: 9.9, 30.4, 59.3, 110.8, 127.0, 128.9, 137.3. Вычислено для $C_{12}H_{14}O_4$: C 64.85%; H 6.35%. Найдено: C 64.99%; H 6.48.

Экспериментальная часть к главе 2.6. Разработка подхода к синтезу циклических пероксидов из β-дикетонов с использованием ионнобменной смолы в качестве катализатора

Экспериментальная процедура к Таблице 2.6.

Пероксидирование дикетона 24j с использованием 35% водн. H_2O_2 и ионообменной смолы в качестве катализатора.

К раствору β-дикетона **24j** (300 мг, 1,28 ммоль) в CH_2Cl_2, MeCN, ТГФ, EtOH или толуоле (10 мл) при 20–25 °C при перемешивании добавляли 35% водн. H_2O_2 (0,35–0,59 г; 3,84–6,40 ммоль; 3–5 моль H_2O_2/1 моль **24j**). Затем к реакционной смеси при перемешивании добавляли ионообменную смолу (1,28–3,84 г; 1,0–3,0 г ионообменной смолы/1 ммоль β-**24j**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 24 ч. Затем ионообменную смолу отфильтровывали и промывали $CHCl_3$ (3×5 мл). Далее объединенные орагнические фазы промывали 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл) и H_2O (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с использованием ротационного испарителя (температура бани около 20–25 °C). Продукт **25j** выделяли колоночной хроматографией на SiO2, элюент: ПЭ : ЭА, градиент от 30:1 до 5:1).

Экспериментальная процедура к Схеме 2.20.

Общая методика синтеза мостиковых тетраоксанов 25d,g,j,l,m из β-дикетонов 24d,g,j,l,m.

К раствору β-дикетона **24d,g,j,l,m** (300 мг, 1,28–1,92 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли 35% водн раствор H_2O_2 (0,55–0,82 мл; 6,40–9,60 ммоль; 5 моль H_2O_2/1 моль β-дикетона **24d,g,j,l,m**). Затем к смеси добавляли ионообменную смолу MP SP112H (2,56–3,84 г; 2,0 г ионообменной смолы/1,0 ммоль β-дикетона **25**). Затем ионообменную смолу отфильтровывали и промывали $CHCl_3$ (3×5 мл). Далее объединенные орагнические фазы промывали 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл) и H_2O (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с использованием ротационного испарителя (температура бани около 20–25 °C). Продукты **25d,g,j,l,m** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, элюент: ПЭ : ЭА, градиент от 30:1 до 5:1).

1-(1-Адамантил)-4-метил-2,3,5,6-тетраоксобицикло[2.2.1]гептан, 25d. Выход 312 мг (91%), белые кристаллы, Т.пл. 111–113°C (EtOAc) (Т.пл. 112–115°C (EtOAc)[192]). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.64 (с, 3H, CH_3), 1.66–1.76 (м, 6H, Адам.), 1.76–1.85 (м, 6H, Адам.), 1.95–2.06 (м, 3H, Адам.), 2.66 (с, 2H, CH_2). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$) δ: 10.8, 28.0, 35.5, 36.5, 37.9, 46.4, 109.3, 116.0. Вычислено для $C_{14}H_{20}O_4$, %: C, 66.65; H, 7.99. Найдено, %: C, 66.33; H, 7.87.

1-(1-Адамантил)-4-этил-2,3,5,6-тетраоксобицикло[2.2.1]гептан, 25g. Выход 279 мг (82%), белые кристаллы, Т.пл. 93–95°C (EtOAc) (Т.пл. 92–95°C (EtOAc)[192]). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.11 (т, 3H, *J* = 7.6 Гц, CH_3), 1.65–1.78 (м, 6H, Адам.), 1.78–1.89 (м, 6H, Адам.), 1.94–2.07 (м, 5H, Адам., CH_2), 2.64 (с, 2H, CH_2). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$) δ: 9.0, 19.1, 28.0, 35.6, 36.5, 38.0, 44.7, 112.3, 115.7. Вычислено для $C_{15}H_{22}O_4$, %: C, 76.88; H, 9.46. Найдено, %: C, 76.70; H, 9.35.

7-(1-Адамантил)-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксобицикло[2.2.1]гептан, 25j. Выход 218 мг (64%), белые кристаллы, Т.пл. 134–136°C (EtOAc) (Т.пл. 135–135°C (EtOAc)[192]). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.63-1.81 (м, 6H, Адам.), 1.66 (с, 6H, CH_3), 1.82-1.91 (м, 6H, Адам.), 1.96-2.08 (м, 3H, Адам.), 2.38 (с, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$) δ: 12.8, 28.5, 33.1, 36.9, 40.7, 67.0, 110.7. Вычислено для $C_{15}H_{22}O_4$, %: C, 76.88; H, 9.46. Найдено, %: C, 76.81; H, 9.35.

7-Бутил-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксобицикло[2.2.1]гептан, 25l. Выход 249 мг (69%), бесцветное масло [47] ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 0.95 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$), 1.55 (с, 6H, $2CH_3$), 1.36-1.62 (м, 6H, $C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$), 2.60 (т, *J* = 6.0 Гц, 1H, $C\underline{H}CH_2$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$) δ: 9.8, 13.8, 22.8, 23.6, 29.8, 59.1, 110.8. Вычислено для $C_9H_{16}O_4$, %: C, 69.19; H, 10.32; O, 20.48. Найдено, %: C, 69.02; H, 10.25.

7-Гексил-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксобицикло[2.2.1]гептан, 25m. Выход 207 мг (59%), желтоватое масло [192] ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 0.90 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$), 1.26-1.59 (м, 10H, $C\underline{H}_2$ $C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.54 (с, 6H, $2CH_3$), 2.61(т, *J* = 6.0 Гц, 1H, $C\underline{H}CH_2$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$) δ: 10.0, 14.2, 22.6, 24.1, 27.7, 29.5, 31.7, 59.2, 111.0. Вычислено для $C_{11}H_{20}O_4$, %: C, 71.70; H, 10.94. Найдено, %: C, 71.48; H, 10.82.

Экспериментальная часть к главе 2.7. Разработка подхода к синтезу каркасных трициклических пероксидов из β,γ'-трикетонов и H_2O_2

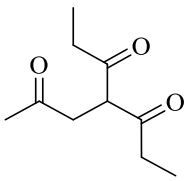
Синтез β, γ'-трикетонов 26a-q

β,γ'-трикетоны **26a** [365]**, 26e** [366], **26f** [367], **26g** [368], **26l** [369], **26h-j** [370] были синтезированы в соответствии с известными методиками. β,γ'-трикетоны **26b-d,k,m-q** являются ранее неописанными соединениями.

Методика синтеза β, γ'-трикетона 26b.

К раствору гептан-3,5-диона (3,0 г, 23,4 ммоль) в ацетоне (25 мл) при 20-25 °С при перемешивании порциями добавляли карбонат калия (6,4 г, 23,4 ммоль), иодид натрия (3,51 г, 23,4 ммоль) и дициклогексано-18-краун-6 (0,2г). Смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 15 мин. Затем к смеси при перемешивании по каплям добавляли раствор хлорацетона (2,16 г, 23,4 ммоль) в ацетоне (20 мл) в течение 15 минут. Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 часов. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме водоструйного насоса. Затем неочищенный продукт растворяли в этилацетате (50 мл). После смесь переносили в делительную воронку и добавляли H_2O (10 мл). Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (2 × 15мл) и затем водой (2 × 15 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Продукт **26b** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя смесь ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 90 об. % Соединение: **26b:** 2,7 г, 14,7 ммоль, выход 63%.

4-пропионил гептан-2,5-дион, 26b



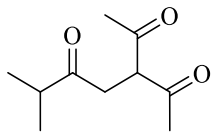
Бесцветное масло. R_f = 0.22 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 0.98 (т, *J* = 7.2 Гц, 6H), 2.11 (с, 3H), 2.45-2.55 (м, 4H), 2.94 (д, *J* = 7.0 Гц, 2H), 4.12 (т, *J* = 7.0 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.7, 29.8, 36.0, 42.1, 60.8, 205.8. Вычислено для

$C_{10}H_{16}O_3$: C, 65.19%; H, 8.75%. Найдено: C, 65.26%; H, 8.83%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{10}H_{16}NaO_3]^+$: 207.0992; Найдено: 207.0985.

Методика синтеза β,γ'–трикетонов 26c,d.

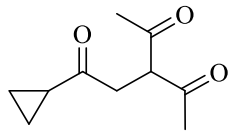
К раствору ацетилацетона (10,0 г, 0,1 моль) в ацетоне (100 мл) при перемешивании при 20-25 °C порциями добавляли карбонат калия (27,6 г, 0,2 моль) и дициклогексано-18-краун-6 (0,2г). Смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 15 минут. Затем по каплям добавляли раствор соответствующего бромкетона (16,3-16,5 г, 0,1 моль) в ацетоне (20 мл) в течение 15 мин. Полученную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 24 часов. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукты 22c и 22d очищали вакуумной перегонкой. Соединения: **26c**: 13,8 г, 0,075 ммоль, выход 75%; **26d**: 10,2 г, 0,056 ммоль, выход 56%.

3-ацетил-6-метилгептан-2,5-дион, 26c



Бесцветное масло. R_f = 0.22 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5: 1). Температура кипения 80-83 °C (1.0 мм рт. ст.). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.12 (д, *J* = 7.1 Гц, 4,8H), 1.16 (д, *J* = 7.1 Гц, 1,2H), 2.02 (с, 1,2H), 2.27 (с, 4,8H), 2.65 (септет, *J* = 7.1, 1H), 3.04 (д, *J* = 6.9 Гц, 1,8H), 3.42 (с, 0,2H), 4.19 (т, *J* = 6.9 Гц, 0,8H), 16.80 (с, 0,2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 18.2, 29.9, 39.0, 40.7, 62.4, 203.1, 211.7. Вычислено для $C_{10}H_{16}O_3$: C, 65.19%; H, 8.75%. Найдено: C, 65.23%; H, 8.79%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{10}H_{16}NaO_3]^+$: 207.0992; Найдено: 207.0992.

3-ацетил-1-cyclopropylpentane-1,4-дион, 26d



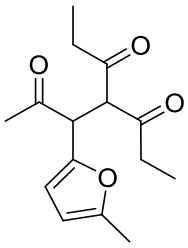
Желтое масло. R_f = 0.63 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). Температура кипения 85-88 °C (1,0 мм рт. ст.). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 0.87-0.92 (м, 2H), 0.96-1.01 (м, 2H), 1.91-1.97 (м, 1H),

2.02 (с, 1,2H), 2.23 (с, 4,8H), 3.14 (д, *J* = 6.9 Гц, 1,6H), 3.48 (с, 0,4H), 4.15 (т, *J* = 6.9 Гц, 0,8H), 16.76 (с, 0,2H), ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): кетоформа: 11.1, 20.5, 29.9, 41.7, 62.4, 203.0, 207.6; енольная форма: 11.2, 19.8, 23.3, 42.4, 104.4, 191.6, 207.9. Вычислено для $C_{10}H_{14}O_3$: C, 65.92%; H, 7.74%. Найдено: C, 65.97%; H, 7.78%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{10}H_{14}NaO_3]^+$: 205.0842; Найдено: 205.0835.

Методика синтеза β, γ'– трикетона 26k.

К гептан-3,5-диону (1,28 г, 0,01 моль) добавляли 2-метилфуран (0,82 г, 0,01 ммоль) в воде (5,0 мл) и водный раствор пировиноградного альдегида (1,8 г, 0,01 моль, 40 мас.%) Полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение 5 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (3×1,5 мл). Органические фазы объединяли, сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. β,γ'-трикетон выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 90 об. % Соединение: **22k**: 1,33 г, 5,0 ммоль, выход 50%.

3- (5-метилфуран-2-ил) -4-пропионилгептан-2,5-дион, 26k



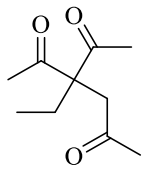
Белые кристаллы. Выход 50%. Т.пл. = 44-46 °C. R_f = 0.57 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 0.86 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H), 1.03 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H), 2.05-2.25 (м, 1H), 2.12 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 2.32-2.52 (м, 2H), 2.58-2.71 (м, 1H), 4.52-4.72 (м, 2H), 5.87 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 6.06 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.3, 7.5, 13.5, 28.2, 36.2, 36.5, 52.4, 66.2, 106.9, 110.3, 146.2, 152.9, 203.6, 203.9, 205.1. Вычислено для $C_{15}H_{20}O_4$: C, 68.16%; H, 7.63%. Найдено: C, 68.20%; H, 7.72%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{15}H_{20}NaO_4]^+$: 287.1254; Найдено: 287.1256.

Методика синтеза β, γ'– трикетона 26m.

К раствору β,γ'-трикетона (3-ацетилгексан-2,5-диона) (3,12 г, 0,02 моль) в ацетоне (50 мл) при перемешивании при 25 °C добавляли карбонат калия (5,5 г, 0,04 моль), EtI (6,2 г, 0,04

моль) и дициклогексано-18-краун-6 (0,2 г). Полученную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 24 часов. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт **26m** очищали колоночной хроматографией на SiO_2, используя смесь ПЭ: ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 90 об. % Соединение: **26m**: 1,51 г, 8,19 ммоль, выход 41%.

3-ацетил-3-этилгексан-2,5-дион, 26m

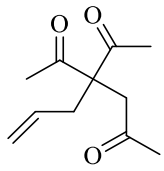


Желтое масло. R_f = 0.12 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 0.76 (т, *J* = 7.6 Гц, 3H), 2.05-2.11 (м, 2H), 2.16 (с, 6H). 2.20 (с, 3H), 3.14 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 8.9, 25.0, 26.9, 30.4, 44.9, 68.9, 206.0, 206.2. Вычислено для $C_{10}H_{16}O_3$: C, 65.19%; H, 8.75%. Найдено: C, 65.20%; H, 8.77%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{10}H_{16}NaO_3]^+$: 207.0993; Найдено: 207.0992.

Методика сннтеза β,γ'–трикетона 26n.

К раствору β,γ'-трикетона (3-ацетилгексан-2,5-диона) (3,12 г, 0,02 моль) в ацетоне (50 мл) при перемешивании при 25 °C добавляли карбонат калия (5,5 г, 0,04 моль), аллилбромид (4,84 г, 0,04 моль), NaI (6,0 г, 0,02 моль) и дициклогексано-18-краун-6 (0,2 г). Полученную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 24 часов. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт **26n** очищали хроматографией на SiO_2, используя смесь ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 90 об. % Соединение: **26n**: 1,8 г, 9,2 ммоль, выход 46%.

3-ацетил-3-аллилгексан-2,5-дион, 26n



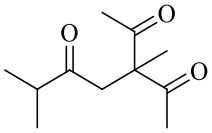
Желтое масло. R_f = 0.55 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 2.12 (с, 3H), 2.13 (с, 6H), 2.79 (д, J = 7.4 Гц, 3H), 3.14 (с, 2H), 5.00-5.08 (м, 2H), 5.38-5.53 (м, 1H). ^{13}C

ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 26.6, 30.2, 36.4, 45.5, 68.2, 119.5, 132.5, 204.9, 205.9. Вычислено для $C_{11}H_{16}O_3$: C, 67.32%; H, 8.22%. Найдено: C, 67.33%; H, 8.23%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{16}NaO_3]^+$: 219.0992; Найдено: 219.0996.

Методика снитеза β, γ'–трикетонов 26o,p.

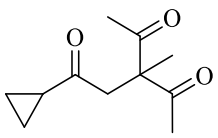
К раствору 3-метилпентан-2,4-диона (3,64-3,68 г, 0,02 моль) в ацетоне (50 мл) при перемешивани при 25 °C, добавляли карбонат калия (5,5 г, 0,04 моль), соответствующий бромкетон (6,52-6,6 г, 0,04 моль), NaI (6,0 г, 0,02 моль) и дициклогексано-18-краун-6 (0,2 г). Полученную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 24 часов. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме водоструйного насоса. Трикетоны **26o**,**p** очищали хроматографией на SiO_2, используя смесь ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 90 об. % Соединения: **22o:** 1,39 г, 7,0 ммоль, выход 35%. **26p:** 2,24 г, 11,4 ммоль, выход 57%.

3-ацетил-3,6-диметилгептан-2,5-дион, 26o



Желтое масло. R_f = 0.35 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.09 (д, *J* = 6.9 Гц, 6H), 1.45 (с, 3H), 2.16 (с, 6H), 2.61 (септет, *J* = 6.9 Гц, 1H), 3.13 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 18.1, 19.4, 26.5, 40.9, 46.56, 64.32, 206.3, 212.1. Вычислено для $C_{11}H_{18}O_3$: C, 66.64%; H, 9.15%. Найдено: C, 66.65%; H, 9.16%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{18}NaO_3]^+$: 221.1148; Найдено: 221.1153.

3-ацетил-1-циклопропил-3-метилпентан-1,4-дион, 26p



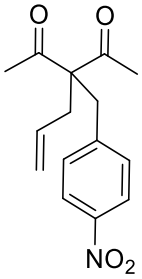
Желтое масло. R_f = 0.31 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 0.85-0.90 (м, 2H), 0.96-0.98 (м, 2H), 1.43 (с, 3H), 1.87-1.96 (м, 1H), 2.11 (с, 6H), 3.24 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 10.9, 19.3, 20.9, 26.4, 49.0, 64.2, 206.1, 207.8. Вычислено для $C_{11}H_{16}O_3$: C, 67.32%; H, 8.22%. Найдено: C, 67.31%; H, 8.21%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{16}NaO_3]^+$: 219.0992; Найдено: 219.0997.

Методика синтеза β, γ'-трикетона 26q.

Стадия 1: К раствору 3-аллилпентан-2,4-диона (3,0 г, 0,021 моль) в ацетоне (50 мл) при перемешивании при 25°C добавляли карбонат калия (5,8 г, 0,042 моль), 4-нитробензилбромид (9,2 г, 0,042 моль) и дициклогексано-18-краун-6 (0,2 г). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 48 часов. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме водоструйного насоса. 3-аллил-3-(4-нитробензил)пентан-2,4-дион очищали колоночной хроматографией на SiO_2, используя смесь ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 90 об. %. 3-Аллил-3-(4-нитробензил)пентан-2,4-дион: 2,18 г, 7,93 ммоль, выход 37%.

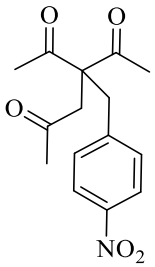
Стадия 2: В атмосфере O_2 к раствору 3-аллил-3-(4-нитробензил)пентан-2,4-диона (1,0 г, 3,6 ммоль) в растворителе (ДМФА / H_2O = 7:1; 7 мл) добавляли $PdCl_2$ (63,8 мг, 0,36 ммоль) и CuCl (0,36 г, 3,6 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре. После достижения полной конверсии исходного алкена (контролировали по ТСХ) добавляли воду (50 мл) и затем экстрагировали Et_2O (30,0 мл × 4). Объединенные органические фазы промывали водой (3 × 30,0 мл) и насыщенным раствором NaCl и сушили над Na_2SO_4. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Продукт **22q** очищали колоночной хроматографией на SiO_2, используя смесь ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 90 об. %. Соединение: **26q**: 524 мг, 1,8 ммоль, выход 50%.

3-аллил-3- (4-нитробензил) пентан-2,4-дион



Желтые кристаллы. Т.пл. = 82-84 °C. R_f = 0.33 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 2.14 (с, 6H), 2.62 (д, *J* = 7.1 Гц, 2H), 3.31 (с, 2H), 5.09-5.25 (м, 2H), 5.47-5.68 (м, 1H), 7.23 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H), 8.11 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 27.8, 35.2, 36.8, 71.2, 120.3, 123.7, 130.9, 131.5, 144.3, 147.1, 205.7. Вычислено для $C_{15}H_{17}NO_5$: C, 65.44%; H, 5.09%; N, 6.22%. Найдено: C, 65.45%; H, 5.10%; N, 4.81%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{15}H_{17}NNaO_4]^+$: 298.1050; Найдено: 298.1050.

3-ацетил-3- (4-нитробензил) гексан-2,5-дион, 26q



Желтые кристаллы. Т.пл. = 125 °C. R_f = 0.23 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 2.09 (с, 3H), 2.22 (с, 6H), 3.01 (с, 2H), 3.62 (с, 2H), 7.12 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 8.11 (д, J = 8.5 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 26.9, 30.1, 36.7, 45.3, 69.5, 123.7, 130.5, 144.6, 147.1, 204.3, 205.7. Вычислено для $C_{15}H_{17}NO_5$: C, 61.89%; H, 5.92%; N, 4.92%. Найдено: C, 61.85%; H, 5.88%; N, 4.81%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{15}H_{17}NHO_5]^+$: 292.1179; Найдено: 292.1183.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.8, опыты 1-6.

Пероксидирование 26a с использованием 6,5 М эфирного раствора H_2O_2 и $BF_3{\cdot}Et_2O$.

К раствору β,γ'-трикетона **26a** (0,300 г, 1,96 ммоль) в CH_3CN (5 мл) при 20-25 °C последовательно при перемешивании добавляли 6,5 М эфирный раствор H_2O_2 (2,0-4,0 моль H_2O_2 / 1,0 моль **26a**) и $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0,25-6,0 моль $BF_3{\cdot}Et_2O$ / 1,0 моль **26a**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 0,5-3 ч. Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл) и

смесь переносили в делительную воронку и добавляли H_2O (10 мл). Водную фазу отделяли; органическую фазу промывали насыщенным водн. раствором $NaHCO_3$ и затем водой (2 × 10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Выход **28a** определяли по данным ^{1}H ЯМР-спектроскопии (характеристичный сигнал представляет собой дублет группы C**H**C(OO) при 3.28 м.д.). В качестве внутреннего стандарта использовался 1,4-динитробензол.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.8, опыты 7-12.

Пероксидирование 26a с использованием 35% водн. H_2O_2 и H_2SO_4

К раствору β,γ'-трикетона **26a** (0,300 г, 1,96 ммоль) в EtOH (5 мл) при 20-25 °C последовательно при перемешивании добавляли 35% водн. H_2O_2 (3,0 моль H_2O_2 / 1,0 моль **26a**; в случае опыта 16: 3,0 моль 6,5 М эфирного раствора H_2O_2 / 1,0 моль **26a**) и H_2SO_4 (1,0-20,0 моль H_2SO_4 / 1,0 моль **26a**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. Следующие шаги процедуры были такими же как в опытах 1-6.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.8, опыты 13-16.

Пероксидирование 26a с использованием 35% водн. H_2O_2 и $HClO_4$

К раствору β,γ'-трикетона **26a** (0,300 г, 1,96 ммоль) в EtOH (5 мл); в случае опыта 21 в CH_3CN (5 мл) при 20-25 °C последовательно при перемешивании добавляли 35% водн. H_2O_2 (3,0 моль H_2O_2 / 1,0 моль **26a**) и $HClO_4$ (5,0-20,0 моль $HClO_4$ / 1,0 моль **26a**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. Следующие шаги процедуры были такими же как в опытах 1-6.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.8, опыты 17-20.

Пероксидирование 26a с использованием 35% водн. H_2O_2 и 50% водн. HBF_4

К раствору β, γ'-трикетона **26a** (0,300 г, 1,96 ммоль) в EtOH (5 мл); в случае опыта 19 и 20: в CH_3CN (5 мл) при 20-25 °C последовательно при перемешивании добавляли 35% водн. H_2O_2 (3,0 моль H_2O_2 / 1,0 моль **26a**) и HBF_4 (5,0-20,0 моль HBF_4 / 1,0 моль **26a**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. Следующие шаги процедуры были такими же как в опытах 1-6.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.8, опыты 21-24.

Пероксидирование 26a с использованием 6,5 М эфирного раствора H_2O_2 и *p*-TsOH

К раствору β,γ'-трикетона **26a** (0,300 г, 1,96 ммоль) в CH_3CN (5 мл) при 20-25 °C последовательно при перемешивании добавляли 6,5 М эфирный раствор H_2O_2 (3,0 моль H_2O_2 / 1,0 моль **26a**) и *p*-TsOH (0,1-10,0 моль *p*-TsOH / 1,0 моль **26a**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. Следующие шаги процедуры были такими же как в опытах 1-6.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.9, опыты 1-3,5.

Пероксидирование 26l с использованием 6,5 М эфирного раствора H_2O_2 и *p*-TsOH

К раствору β,γ'-трикетона **26l** (0,300 г, 1,76 ммоль) в CH_3CN (5 мл) при 20-25 °C последовательно при перемешивании добавляли 6,5 М эфирный раствор H_2O_2 (1,0-5,0 моль H_2O_2 / 1,0 моль **26l**) и *p*-TsOH (2,0 моль *p*-TsOH / 1,0 моль **26l**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл) и смесь переносили в делительную воронку и добавляли H_2O (10 мл). Водную фазу отделяли; органическую фазу промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и затем водой (2 × 10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Выходы **27l и 28l** определяли по данным ^{1}H ЯМР-спектроскопии (для пероксида **27l:** характерный сигнал - синглет группы C**H**$_2$CCH$_3$ при 1.80 м.д.; для пероксида **28l** характерный сигнал - дублет группы C**H**C(OO) при 2.42 м.д.). В качестве внутреннего стандарта использовали 1,4-динитробензол.

Экспериментальная процедура к Таблице 2.9, опыт 4.

Методика пероксидирования 26l с использованием 6,5 М эфирного раствора H_2O_2 и *p*-TsOH

К раствору β,γ'-трикетона **26l** (0,300 г 1,76 ммоль) в CH_3CN (5 мл) при -5 °C последовательно при перемешивании добавляли 6,5 М эфирный раствор H_2O_2 (1,0 моль H_2O_2 / 1,0 моль **26l**) и *p*-TsOH (2,0 моль *p*-TsOH / 1,0 моль **26l**). Реакционную смесь перемешивали при -5 °C в течение 1 часа. Следующие этапы процедуры были такими же как в опытах 1-3,5.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.23.

Общая методика синтеза трициклических бисперoксидов 28a-k из β,γ'-трикетона 26a-k.

К раствору β,γ'-трикетона **26a-k** (0,300 г, 1,01-1,92 ммоль) в CH_3CN (5 мл) при 20-25 °C последовательно при перемешивании добавляли 6,5 М эфирный раствор H_2O_2 (3 моль H_2O_2 / 1,0 моль **26a-k**) и *p*-TsOH (2,0 моль *p*-TsOH / 1,0 моль **26a-k**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл) и смесь переносили в делительную воронку и добавляли H_2O (10 мл). Водную фазу отделяли, органическую фазу промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и затем водой (2 × 10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Трициклические дипероксиды **28a-k** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 5 до 20 об. %

Соединения: **28a**: 325,3 г, 1,73 ммоль, выход 90%; **28b**: 281,7 г, 1,30 ммоль, выход 80%; **28c**: 204,2 г, 0,944 ммоль, выход 58%, **28d**: 211,6 г, 0,990 ммоль, выход 60%; **28e**: 154,8 г, 0,619 ммоль, выход 45%; **28f**: 141,5 г, 0,430 ммоль, выход 43%; **28g**: 126,1 г, 0,477 ммоль, выход 37%; **28h**: 143,9 г, 0,453 ммоль, выход 41%; **28i**: 121,9 г, 0,368 ммоль, выход 35%; **28j**: 119,2 г, 0,444 ммоль, выход 35%; **28k**: 161,4 г, 0,544 ммоль, выход 48%.

Экспериментальная процедура к Схеме 2.25.

Общая методика синтеза трициклических бисперoксидов 28l-p из β,γ'-трикетонов 26l-p.

К раствору β,γ'-трикетона **26l-p** (0,300 г, 1,01-1,92 ммоль) в CH_3CN (5 мл) при 20-25 °C последовательно при перемешивании добавляли 6,5 М эфирный раствор H_2O_2 (5 моль H_2O_2 / 1,0 моль **26l-p**) и *p*-TsOH (2,0 моль *p*-TsOH / 1,0 моль **26l-p**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 1 часа. Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл) и смесь переносили в делительную воронку и добавляли H_2O (10 мл). Водную фазу отделяли, органическую фазу промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и затем водой (2 × 10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Трициклические дипероксиды **28l-p** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 5 до 20 об. %

Соединения: **28l**: 310,1 г, 1,54 ммоль, выход 87%; **28m**: 165,5 г, 0,765 ммоль, выход 47%; **28n**: 104,7 г, 0,459 ммоль, выход 30%; **28o**: 69,7 г, 0,303 ммоль, выход 20%; **28p**: 191,9 г, 0,841 ммоль, выход 55%;

Общая методика синтеза трициклических монопероксидов 27l-q из β,γ'-трикетона 26l-q.

К раствору β,γ'- трикетона **26l-q** (0,300 г, 1,03-1,76 ммоль) в CH_3CN (5 мл) при -5 °C последовательно при перемешивании добавляли 6,5 М эфирный раствор H_2O_2 (1,0 моль H_2O_2 / 1,0 моль **26l-q**) и *p*-TsOH (2,0 моль *p*-TsOH / 1,0 моль **26l-q**). Реакционную смесь перемешивали при -5 °C в течение 1 часа. Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл) и смесь переносили в делительную воронку и добавляли H_2O (10 мл). Водную фазу отделяли; органическую фазу промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и затем водой (2 × 10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Трициклические монопероксиды **27l-q** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя смесь ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 5 до 20 об. %

Соединения: **27l**: 279,0 г, 1,49 ммоль, выход 85%; **27m**: 238,0 г, 1,19 ммоль, выход 73%; **27n**: 227,1 г, 1,07 ммоль, выход 70%; **27o**: 231,0 г, 0,938 ммоль, выход 62%; **27p**: 133,1 г, 0,627 ммоль, выход 41%; **27q**: 183,6 г, 0,597 ммоль, выход 58%;

Экспериментальная процедура к Схеме 2.26.

Пероксидирование 27l,n с использованием 6,5 М эфирного раствора H_2O_2 и *p*-TsOH

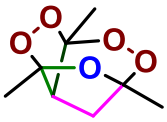
К раствору монопероксида **27l,n** (0,150 г, 0,70-0,80 ммоль) в CH_3CN (5 мл) при 20-25 °C последовательно при перемешивании добавляли 6,5 М эфирный раствор H_2O_2 (5 моль H_2O_2 / 1,0 моль **27l,n**) и *p*-TsOH (2,0 моль *p*-TsOH / 1,0 моль **27l,n**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 24 часов. Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл) и смесь переносили в делительную воронку и добавляли H_2O (10 мл). Водную фазу отделяли, органическую фазу промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и затем водой (2 × 10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Трициклические диперокси**ды 28l,n** в индивидуальной форме выделяли хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 5 до 20 об. %

Соединения: **28l**: 0,157 г, 0,77 ммоль, выход 97%; **28n**: 0,134 г, 0,588 ммоль, выход 87%.

Пероксидирование 28a,l с использованием 6,5 М эфирного раствора H_2O_2 и *p*-TsOH

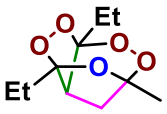
К раствору диперокcидов **28a,l** (0,150). г, 0,74-0,79 ммоль) в CH_3CN (5 мл) при 20-25 °C последовательно при перемешивании добавляли 6,5 М эфирный раствор H_2O_2 (15 моль H_2O_2 / 1,0 моль **28a,l**) и *p*-TsOH (2,0 моль *p*-TsOH / 1,0 моль **28a,l**). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 7 дней. Методы ^1H, ^{13}C ЯМР-спектроскопии и ESI-HRMS были использованы для обнаружения триперокcидов. Трициклические пероксиды **29a,l** обнаружены не были.

3,5,7a-триметилгидро-3H-3,5-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-c][1,2]диоксан, 28a



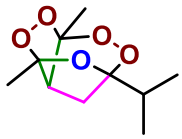
Белые кристаллы. Т.пл. = 119-121 °C. R_f = 0.47 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.55 (с, 3H, C**H₃**CCH_2), 1.56 (с, 6H, C**H₃**CCH), 2.06 (дд, *J* = 12.4, 4.5 Гц, 1H, CCHC**H₂**), 2.43 (д, *J* = 12.4 Гц, 1H, CCHC**H₂**), 3.28 (д, *J* = 4.5 Гц, 1H CC**H**CH_2). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 19.5 (**C**$H_3C(O)OOC$), 20.2 (**C**$H_3C(OO)OOC$), 21.2 (**C**$H_3C(O)OOCH_2$), 33.6 ($C(O)OO$**C**H_2CH_2), 59.2 ($C(O)OOCH_2$**C**H_2), 111.6 (CH_3**C**$(OO)OOC$), 112.8 (**C**$H_3C(O)OOC$), 114.2(**C**H_3**C**$(OO)OOCH_2$). Вычислено для $C_8H_{12}O_5$: C, 51.06%; H, 6.43%. Найдено: C, 51.08%; H, 6.46%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_8H_{12}NaO_5]^+$: 211.0577; Найдено: 211.0583.

3,7a-диэтил-5-метилтетрагидро-3H-3,5-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-c][1,2] диоксин, 28b



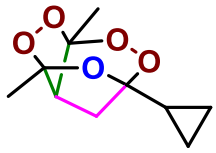
Белые кристаллы. Т.пл. = 36-38 °C. R_f = 0.33 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^1H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.02 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H), 1.04 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H), 1.57 (с, 3H), 1.86 (кв, *J* = 7.3 Гц, 4H), 2.02 (дд, *J* = 12.2, 4.5 Гц, 1H), 2.37 (д, *J* = 12.2 Гц, 1H), 3.33 (д, *J* = 4.5 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 7.6, 8.5, 21.2, 26.7, 27.2, 34.1, 55.5, 111.9, 114.6, 116.3. Вычислено для $C_{10}H_{16}O_5$: C, 55.55%; H, 7.46%. Найдено: C, 55.56%; H, 7.47%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{10}H_{16}NaO_5]^+$: 239.0890; Найдено: 239.0887.

5-изопропил-3,7а-диметилгидро-3Н-3,5-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-с][1,2]диоксан, 28c



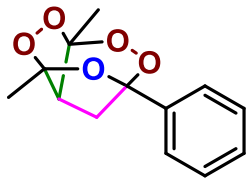
Белые кристаллы. Т.пл. = 81-83 °С. R_f = 0.28 (ТСХ, РЕ : ЭА, 5 : 1). ^{1}Н ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.01 (д, *J* = 6.9 Гц, 3Н), 1.03 (д, *J* = 6.9 Гц, 3Н), 1.54 (с, 3Н), 1.56 (с, 3Н), 1.99 (дд, *J* = 12.2, 4.5 Гц, 1Н), 2.03 (септет, *J* = 6.9 Гц, 1Н), 2.30 (д, *J* = 12.2 Гц, 1Н), 3.26 (д, J = 4.5 Гц, 1Н). ^{13}С ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$, δ): 16.9, 19.3, 20.3, 29.4, 32.9, 58.7, 112.9, 114.1, 116.1. Вычислено для $C_{10}H_{16}O_5$: С, 55.55%; Н, 7.46%. Найдено: С, 55.57%; Н, 7.48%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{10}H_{16}NaO_5]^+$: 239.0890; Найдено: 239.0885.

5-циклопропил-3,7а-диметилгидро-3Н-3,5-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-с][1,2]диоксан, 28d



Белые кристаллы. Т.пл. = 84-85 °С. R_f = 0.27 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}Н ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 0.44-0.75 (м, 3Н), 0.65-0.72 (м, 1Н), 1.15-1.24 (м, 1Н), 1.51 (с, 3Н), 1.55 (с, 3Н), 2.05 (дд, *J* = 12.4, 4.4 Гц, 1Н), 2.40 (д, *J* = 12.4 Гц, 1Н), 3.27 (д, *J* = 4.4 Гц, 1Н). ^{13}С ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.1, 1.7, 14.2, 19.3, 20.3, 32.9, 58.9, 112.5, 112.9, 113.9. Вычислено для $C_{10}H_{14}O_5$: С, 56.07%; Н, 6.59%. Найдено: С, 56.09%; Н, 6.61%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{10}H_{14}NaO_5]^+$: 237.0733; Найдено: 237.0733.

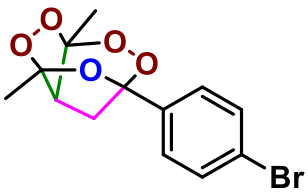
3,7а-диметил-5-фенилтетрагидро-3Н-3,5-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-с][1,2]диоксин, 28e



Белые кристаллы. Т.пл. = 135-138 °С. R_f = 0.18 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}Н ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.66 (с, 3Н), 1.70 (с, 3Н), 2.27 (дд, *J* = 12.4, 4.4 Гц, 1Н), 2.78 (д, *J* = 12.4 Гц, 1Н), 3.44 (д, *J* = 4.4 Гц, 1Н), 7.39-7.42 (м, 3Н), 7.57-7.60 (м, 2Н). ^{13}С ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$) δ: 19.5, 20.4, 35.5, 59.4, 112.4, 113.1, 114.4, 126.8, 128.4, 129.5, 135.8. Вычислено для

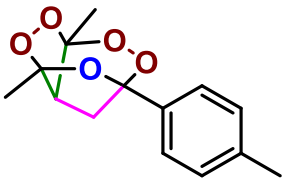
$C_{13}H_{14}O_5$: C, 62.39%; H, 5.64%. Найдено: C, 62.41%; H, 5.66%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{14}NaO_5]^+$: 273.0733; Найдено: 273.0730.

5-(4-бромфенил)-3,7a-диметилтетрагидро-3H-3,5эпокси[1,2]диоксоло[3,4-c][1,2]диоксин, 28f



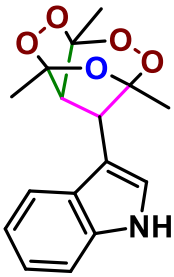
Белые кристаллы. Т.пл. = 120-122 °C. R_f = 0.23 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.64 (с, 3H), 1.67 (с, 3H), 2.20 (дд, *J* = 12.4, 4.4 Гц, 1H), 2.73 (д, *J* = 12.4 Гц, 1H), 3.41 (д, *J* = 4.4 Гц, 1H), 7.43 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H), 7.51 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 19.4, 20.3, 35.5, 59.3, 111.9, 113.0, 114.3, 123.9, 128.0, 131.6, 134.8. Вычислено для $C_{13}H_{13}BrO_5$: C, 47.44%; Br, 24.28%; H, 3.98. Найдено: C, 47.45%; Br, 24.30%; H, 3.99%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{14}BrO_5]^+$: 329.0019, 330.9999; Найдено: 329.0008, 330.9989.

3,7a-диметил-5-(p-толил)тетрагидро-3H-3,5-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-c][1,2]диоксин, 28g



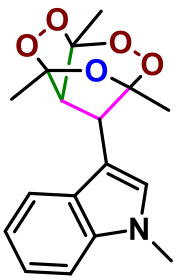
Белые кристаллы. Т.пл. = 144-146 °C. R_f = 0.31 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.65 (с, 3H), 1.68 (с, 3H), 2.24 (дд, J = 12.4, 4.4 Гц, 1H), 2.37 (с, 3H), 2.75 (д, J = 12.4 Гц, 1H), 3.41 (д , J = 4.4 Гц, 1H), 7.20 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 7.46 (д, J = 8.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$) δ: 18.9, 19.9, 20.7, 34.9, 58.9, 112.0, 112.5, 113.8, 125.7, 128.6, 132.5, 138.9. Вычислено для $C_{14}H_{16}O_5$: C, 63.63%; H, 6.10% Найдено: C, 63.64%; H, 6.12%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{14}H_{16}NaO_5]^+$: 287.0890; Найдено: 287.0885.

3-(3,5,7a-триметилтетрагидро-3H-3,5-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-c][1,2]диоксин-4-ил)-1H-индол, 28h



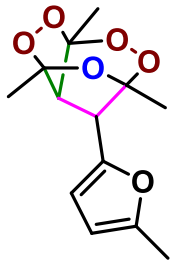
Белые кристаллы. Т.пл. = 150 °C. R_f = 0.47 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.56 (с, 3H), 1.71 (с, 3H), 1.72 (с, 3H), 3.31 (с, 1H), 4.23 (с, 1H), 7.20-7.35 (м, 3H), 7.49 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.62 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 8.33 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$) δ: 19.5, 19.9, 21.1, 41.9, 64.4, 108.4, 111.7, 113.6, 115.2, 115.7, 117.8, 120.3, 122.8, 123.1, 127.1, 135.9. Вычислено для $C_{16}H_{17}NO_5$: C, 63.36%; H, 5.65%; N, 4.62%. Найдено: C, 63.37%; H, 5.66%; N, 4.64%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{16}H_{17}NaO_5]^+$: 326.0999; Найдено: 326.1002.

1-метил-3-(3,5,7a-триметилтетрагидро-3H-3,5-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-c][1,2]диоксин-4-ил)-1H-индол, 28i



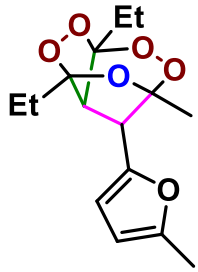
Желтое масло. R_f = 0.16 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.59 (с, 3H), 1.72 (с, 6H), 3.30 (с, 1H), 3.86 (с, 3H), 4.23 (с, 1H), 7.05 (с, 1H), 7.22-7.25 (м, 1H) 7.33-7.43 (м, 2H), 7.62 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$) δ: 19.4, 19.8, 21.2, 33.0, 41.9, 64.5, 106.8, 109.8, 113.5, 115.0, 115.6, 117.9, 119.8, 122.6, 127.4, 127.6, 136.7. Вычислено для $C_{17}H_{19}NO_5$: C, 64.34%; H, 6.04%; N, 4.41%. Найдено: C, 64.37%; H, 6.06%; N, 4.42%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{19}NaO_5]^+$: 340.1155; Найдено: 340.1154.

3,5,7a-триметил-4-(5-метилфуран-2-ил)тетрагидро-3H-3,5-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-c][1,2] диоксин, 28j



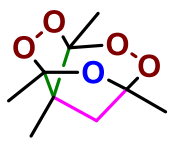
Желтое масло R_f = 0.35 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.51 (с, 3H), 1.60 (с, 3H), 1.70 (с, 3H), 2.29 (с, 3H), 3.49 (с, 1H), 3.82 (с, 1H), 5.96 (д, J = 3.1, 1H), 6.18 (д, J = 3.1 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$) δ: 13.5, 19.4, 19.8, 20.2, 44.7, 62.8, 106.5, 110.3, 113.6, 114.5, 115.1, 146.2, 152.4. Вычислено для $C_{13}H_{16}O_6$: C, 58.20%; H, 6.01%. Найдено: C, 58.22%; H, 6.03%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{16}NaO_6]^+$: 291.0839; Найдено: 291.0842.

3,5-диэтил-7a-метил-4-(5-метилфуран-2-ил)тетрагидро-3H-3,5-эпокси[1,2]диоксоло [3,4-c][1,2] диоксин, 28k



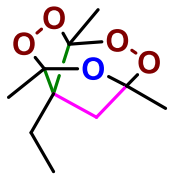
Желтое малос R_f = 0.6 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.03 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.07 (д, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.54 (с, 3H), 1.89 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 1.95-2.11 (м, 2H), 2.28 (с, 3H), 3.57 (с, 1H), 3.80 (с, 1H), 5.95 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H), 6.13 (д, *J* = 3.2 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$) δ: 7.6, 8.6, 13.6, 19.6, 26.7, 26.9, 44.7, 58.2, 106.6, 109.9, 114.4, 115.3, 117.3, 146.4, 152.3. Вычислено для $C_{15}H_{20}O_6$: C, 60.80%; H, 6.80%. Найдено: C, 60.82%; H, 6.81%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+K]^+$: Вычислено для $[C_{15}H_{20}KO_6]^+$: 335.0891; Найдено: 335.0881.

3,3a,5,7a-тетраметилгидро-3H-3,5-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-c][1,2]диоксан, 28l



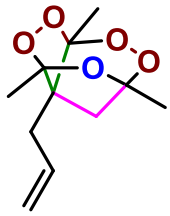
Белые кристаллы. Т.пл. = 103-105 °C. Rf = 0.32 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.31 (с. 3H). 1,40 (с. 3H), 1.46 (с, 3H), 1.53 (с, 3H), 1.83 (д, J = 12.2 Гц, 1H), 2.42 (д, J = 12.2 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$) δ: 15.6, 17.4, 18.1, 21.3, 40.1, 60.2, 110.2, 115.2, 115.3. Вычислено для $C_9H_{14}O_5$: C, 53.46%; H, 6.98%. Найдено: C, 53.42%; H, 6.83%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_9H_{14}NaO_5]^+$: 225.0733; Найдено: 225.0722.

3a-этил-3,5,7a-триметилтетрагидро-3H-3,5-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-c][1,2]диоксин, 28m



Белые кристаллы. Т.пл. = 52-54 °C. R_f = 0.5 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.10 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$C). 1.44 (с, 3H, C**H**$_3$C(O)OOC), 1.53 (с, 6H, C**H**$_3$C(O)OOCH$_2$, C**H**$_3$C(OO)OOC), 1.76-1.84 (м, 2H, CH$_3$C**H**$_2$C), 1.84 (д, *J* = 12.2 Гц, 1H, CC**H**$_2$C(O)OO), 2.42 (д, *J* = 12.2 Гц, 1H CC**H**$_2$C(O)OO). ^{13}C ЯМР (75,47 МГц, $CDCl_3$) δ: 9.9 (**C**H$_3$CH$_2$C**)**, 17.6 (**C**H$_3$C(O)OOCH$_2$), 18.5(**C**H$_3$C(OO)OOC), 21.6 (**C**H$_3$C(O)OOC), 22.2 (CH$_3$**C**H$_2$C**)**, 37.8 (CH$_3$C(O)OO**C**H$_2$, 63.6 (CH$_3$CH$_2$**C)**, 110.0 (CH$_3$**C**(O)OOCH$_2$), 115.8 (CH$_3$**C**(OO)OOC, CH$_3$**C**(O)OOC). Вычислено для $C_{10}H_{16}O_5$: C, 55.55%; H, 7.46%. Найдено: C, 55.57%; H, 7.48%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{10}H_{16}NaO_5]^+$: 239.0890; Найдено: 239.0893.

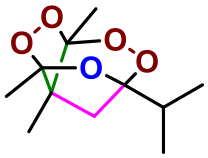
3a-аллил-3,5,7a-триметилтетрагидро-3H-3,5-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-c][1,2]диоксин, 28n



Светло-желтое масло. R_f = 0.5 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1).^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.46 (с, 3H), 1.54 (с, 3H), 1.55 (с, 3H), 1.90 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 2.43 (д, *J* = 12.3 Гц, 1H), 2.56 (д, *J*

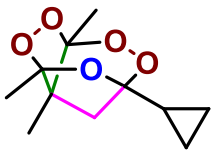
= 6.6, 2H), 5.20-5.26 (м, 2H), 5.81-5.94 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (75,47 МГц, $CDCl_3$), δ: 17.8, 18.5, 21.5, 33.9, 38.6, 62.7, 110.1, 115.6, 115.7, 119.7, 132.5. Вычислено для $C_{11}H_{16}O_5$: C, 57.89%; H, 7.07%. Найдено: C, 57.91%; H, 7.09%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{16}NaO_5]^+$: 251.0890; Найдено: 251.0885.

5-изопропил-3a, 7a-триметилтетрагидро-3H-3,5-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-c][1,2]диоксин, 28o



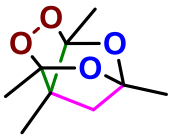
Белые кристаллы. Т.пл. = 82-84 °C. R_f = 0.5 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 0.97 (д, *J* = 6.5 Гц, 3H), 0.99 (д, *J* = 6.5 Гц, 3H), 1.29 (с, 3H), 1.36 (с, 3H), 1.42 (с, 3H), 1.73 (д, *J* = 12.2 Гц, 1H), 1.98 (септет, *J* = 6.5 Гц, 1H), 2.26 (д, *J* = 12.2 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 15.2, 16.50, 16.52. 17.0, 17.4, 32.5, 35.5, 59.2, 114.1, 114.7, 115.1. Вычислено для $C_{11}H_{18}O_5$: C, 57.38%; H, 7.88%. Найдено: C, 57.39%; H, 7.09%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{18}NaO_5]^+$: 253.1046; Найдено: 253.1051.

5-циклопропил-3,3a,7a-триметилгидро-3H-3,5-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-c][1,2]диоксан, 28p



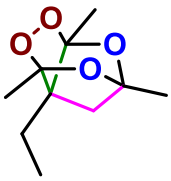
Белые кристаллы. Т.пл. = 88-90 °C. R_f = 0.33 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.43-0.59 (м, 3H), 0.66-0.74 (м, 1H), 1.12-1.19 (м, 1H), 1.30 (с, 3H), 1.36 (с, 3H, CH3), 1.45 (с, 3H), 1.82 (д, J = 12.2 Гц, 1H), 2.40 (д, J = 12.2 Гц, 1H).^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.9, 1.6, 14.3, 15.5, 17.5, 17.8, 39.5, 59.9, 111.0, 115.0, 115.5. Вычислено для$C_{11}H_{16}O_5$: C, 57.89%; H, 7.07%. Найдено: C, 57.88%; H, 7.08%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{16}O_5]^+$: 229.1071; Найдено: 229.1067.

3,3a,5,6a-тетраметилтетрагидро-3H-3,5-эпоксифуро[2,3-c][1,2]диоксол, 27l



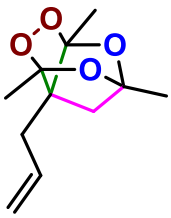
Белые кристаллы. Т.пл. = 93-95 °C. Rf = 0.27 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.16 (с, 3H, CH_3), 1.38 (с, 6H, CH_3), 1.47 (с, 3H, CH_3), 1.80 (с, 2H, CH_2). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$) δ: 9.8, 16.1, 17.2, 45.9, 63.9, 103.5, 111.8. Вычислено для $C_9H_{14}O_4$: C, 58.05%; H, 7.58%. Найдено: C, 58.12%; H, 7.62%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_9H_{14}NaO_4]^+$: 209.0784; Найдено: 209.0782.

3a-этил-3,5,6a-триметилтетрагидро-3H-3,5-эпоксифуро[2,3-c][1,2]диоксол, 27m



Светло-желтое масло. R_f = 0.24 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.05 (т, *J* = 7.6 Гц, 3H, C**H**$_3$CH$_2$C), 1.49 (с, 6H, C**H**$_3$C(O)OOC, C**H**$_3$C(OO)OOC), 1.55 (с, 3H, C**H**$_3$C(O)OOC), 1.74 (кв, *J* = 7.6 Гц, 2H, CH$_3$C**H**$_2$C), 1.84 (с, 3H CC**H**$_2$C(O)OO). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 9.7 (**C**H$_3$CH$_2$C**)**, 16.4 (**C**H$_3$C(O)OOC), 17.3 (**C**H$_3$C(O)OCH$_2$), 17.9 (CH$_3$**C**H$_2$C**)**, 44.7 (CH$_3$C(O)O**C**H$_2$, 67.4 (CH$_3$CH$_2$**C)**, 103.2 (CH$_3$**C**(O)OCH$_2$, 111.9 (CH$_3$**C**(O)OOC). Вычислено для $C_{10}H_{16}O_4$: C, 59.98%; H, 8.05%. Найдено: C, 59.99%; H, 8.07%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{10}H_{16}NaO_4]^+$: 223.0941; Найдено: 223.0940.

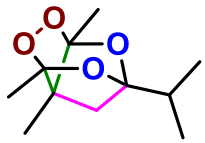
3a-аллил-3,5,6a-триметилтетрагидро-3H-3,5-эпоксифуро[2,3-c][1,2]диоксол, 27n



Светло-желтое масло. R_f = 0.44 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.50 (с, 6H), 1.56 (с, 3H), 1.88 (с, 2H), 2.49 (д, J = 7.1 Гц, 2H), 5.14-5.20 (м, 2H), 5.76-5.90 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 16.5, 17.3, 29.8, 44.9, 66.4, 103.4, 111.9, 118.8, 132.8. Вычислено для $C_{11}H_{16}O_4$: C, 62.25%; H, 7.60%. Найдено: C, 62.27%; H, 7.61%. Масс-спектр

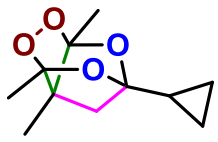
высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{16}NaO_4]^+$: 235.0941; Найдено: 235.0941.

5-изопропил-3,3a, 6a-триметилтетрагидро-3H-3,5-эпоксифуро[2,3-c][1,2]диоксол, 27o



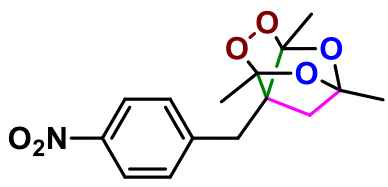
Белые кристаллы. Т.пл. = 60-62 °C. R_f = 0.73 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.02 (д, *J* = 6.9 Гц, 6H), 1.22 (с, 3H), 1.44 (с, 6H), 1.78 (с, 2H), 2.09 (септет, *J* = 6.9 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 10.2, 16.2, 17.4, 29.4, 42.1, 63.4, 108.6, 111.8. Вычислено для $C_{11}H_{18}O_4$: C, 61.66%; H, 8.47%. Найдено: C, 61.69%; H, 8.58%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{18}NaO_4]^+$: 237.1097; Найдено: 237.1098.

5-циклопропил-3-3a-6a-триметилтетрагидро-3H-3,5-эпоксифуро[2,3-c][1,2]диоксол, 27p



Белые кристаллы. Т.пл. = 83-85 °C. R_f = 0.41 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.58 (д, J = 6.8 Гц, 4H), 1.22 (с, 3H), 1.20-1.30 (м, 1H), 1.45 (с, 3H), 1.77 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.9, 9.9, 10.9, 16.1, 44.3, 63.3, 105.7, 111.7. Вычислено для $C_{11}H_{16}O_4$: C, 62.25%; H, 7.60%. Найдено: C, 62.32%; H, 7.61%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{16}NaO_4]^+$: 235.0941; Найдено: 235.0934.

3,7a-диметил-3a-(4-нитробензил)гидро-3H-3,5-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-c][1,2]диоксан, 27q



Белые кристаллы. Т.пл. = 190 °C разл. R_f = 0.31 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ: 1.42 (с, 6H), 1.56 (с, 3H), 1.99 (с, 2H), 3.12 (с, 2H), 7.41 (д, *J* = 7.7 Гц, 2H),

8.20 (д, *J* = 7.7 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$) δ: 17.1, 17.2, 31.2, 44.7, 66.9, 103.3, 112.2, 123.7, 130.8, 144.4, 147.01. Вычислено для $C_{15}H_{17}NO_6$: C, 58.63%; H, 5.58%; N, 4.56%. Найдено: C, 58.65%; H, 5.61%; N, 4.58%. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{15}H_{17}NNaO_6]^+$: 330.0948; Найдено: 330.0947.

Данные рентгеноструктурного анализа для 27l, 28l, and 27q

Рентгеноструктурные исследования монокристаллов **27l**, **27q** и **27l** были проведены в Институте элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) с помощью дифрактометра Bruker APEX II.

Структуры были расшифрованы прямым методом и уточнены в анизотропном приближении для все атомов, кроме атомов водорода. Атомы водорода метильных, метиленовых и ароматических фрагментов были рассчитаны исходя из идеализированной геометрии и уточнялись с учетом ограничений, применимых к связи C-H. Все структуры были определены с помощью программного обеспечения ShelXT [358] и уточнены с помощью программного обепечения ShelXL [359] Молекулярная графика была нарисована с использованием программы OLEX2 [357] (Рисунок 6.9).

Кристаллографические данные для **23l**, **23q** и **24l** приведены в Таблице 6.4.

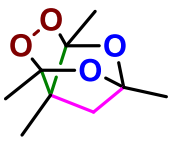
Таблица 6.4. Кристаллографические данные соединений **23l**, **23q** и **24l**.

	23l	**23q**	**24l**
Номер в базе CCDC	2002580	2002581	2002582
Химическая формула	$C_9H_{14}O_4$	$C_{15}H_{17}NO_6$	$C_9H_{14}O_5$
Молекулярный вес	186.20	307.29	202.20
Кристаллические размеры, мм	0.25 × 0.31 × 0.37	0.21 × 0.34 × 0.35	0.24 × 0.32 × 0.39
Цвет кристалла	бесцветный	бесцветный	бесцветный
Кристаллическая структура	орторомбическая	моноклинная	моноклинная
a, Å	11.618(2)	7.4874(5)	7.8247(11)
b, Å	8.5240(12)	20.1106(13)	9.4542(16)
c, Å	9.4840(12)	9.7517(6)	13.269(2)
α, °	90	90	90
β, °	90	96.8950(10)	104.054(4)
γ, °	90	90	90
V, Å^3	939.2(3)	1457.75(16)	952.2(3)
$d_{расч}$, г·см$^{-3}$	1.317	1.400	1.410
Температура, K	120	120	120
T_{min}/T_{max}	0.6711/0.7461	0.7873/0.8622	0.6752/0.7461
μ, мм$^{-1}$	0.103	0.109	0.115
Пространственная группа	Pnma	$P2_1/c$	$P2_1/n$

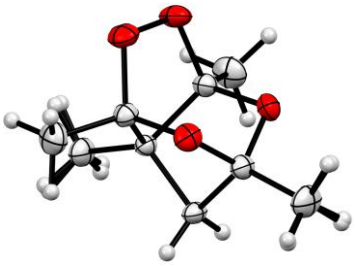
Z	4	4	4
F(000)	400	648	432
Количество собранных отражений	12102	15569	8595
Количество независимых отражений	1549	4475	2925
Отражения (I>2σ(I))	1345	3466	2245
Количество уточняемых параметров	71	202	131
R_{int}	0.0349	0.0325	0.0378
$2\theta_{min}$ - $2\theta_{max}$, °	5.544 - 61.418	4.050 - 61.186	5.346 - 61.150
wR_2 (все отражения)	0.1044	0.1396	0.1204
R_1(I>σ(I))	0.0366	0.0435	0.0463
GOF	1.029	0.964	1.046
Остаточная электронная плотность, ρ_{min}/ρ_{max}, eÅ^{-3}	-0.211/0.438	-0.191/0.433	-0.243/0.475

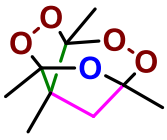
CCDC **2002580-2002582** содержит дополнительные кристаллографические данные для **27l**, **27q** и **28l**. Эти данные можно получить бесплатно в Кембриджском центре кристаллографических данных по адресу https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures.

Рисунок 6.9. Молекулярные структуры **27l**, **27q** и **28l**. Атомы показаны в виде параметрических эллипсоидов атомного смещения (50% вероятность).

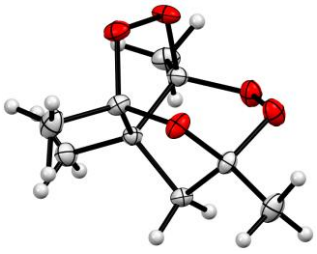


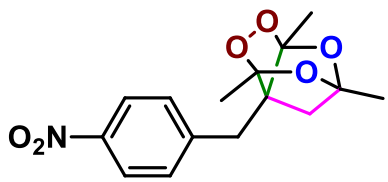
27l



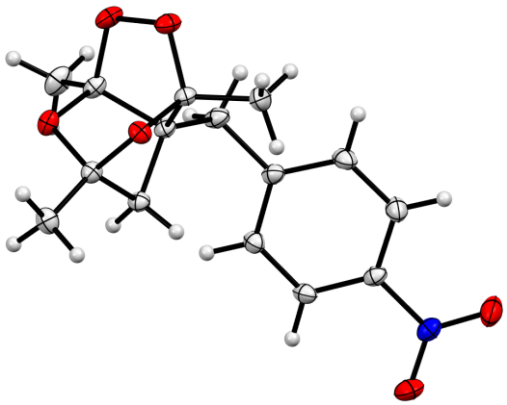


27l





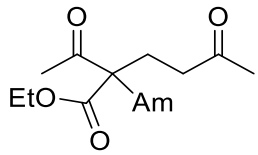
27q



Экспериментальная часть к главе 3.1. Синтез мостиковых *N*-незамещенных аминопероксидов из δ-дикетонов, пероксида водорода и источника *NH*-группы

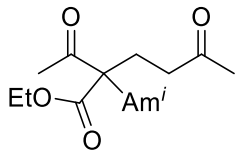
Общая методика синтеза δ -дикетонов **1a-c**,**f**,**i-n**,**p-r**,**v**,**x**, описана в экспериментальной части к **главам 2.1. и 2.2.** Аналитические характеристики **1a-c**,**f**,**i-n**,**p-r**,**v** представлены в экспериментальной части к **главе 2.1.** Аналитические характеристики **1x** представлены в экспериментальной части к **главе 2.2.** δ-Дикетоны **1aa-ah** были получены с использованием метода, описанного в экспериментальной части к **главе 2.1.**

Этил 2-ацетил-2-(3-оксобутил)гептаноат, 1ab



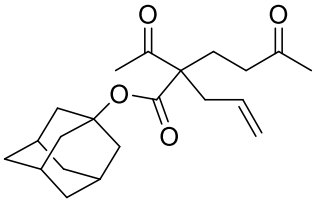
Светло-желтое масло. Выход 88 %, 1.17 г, 4.34 ммоль. R_f = 0.41 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.79 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H), 0.91 – 1.09 (м, 2H), 1.11 – 1.30 (м, 7H), 1.63 – 1.84 (м, 2H), 1.89 – 2.13 (м, 8H), 2.23 – 2.34 (м, 2H), 4.16 (кв, *J* = 7.3 Гц, 2H); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.0, 14.2, 22.4, 23.6, 25.2, 26.9, 30.0, 32.2, 38.5, 62.4, 62.7, 172.4, 205.4, 207.4; Вычислено для $C_{15}H_{26}O_4$: C, 66.64; H, 9.69. Найдено: C, 66.82; H, 9.75. Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{15}H_{26}NaO_4]^+$: 293.1723; Найдено: 293.1730.

Этил 2-ацетил-2-изопентил-5-оксогексаноат, 1ac



Светло-желтое масло. Выход 61 %, 1.24 г, 4.57 ммоль. R_f = 0.35 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.84 (д, *J* = 6.7 Гц, 6H), 0.88 – 1.01 (м, 2H), 1.22 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H), 1.46 (сеп, 1H), 1.72 – 1.84 (м, 2H), 1.98 – 2.15 (м, 8H), 2.22 – 2.34 (м, 2H), 4.05 – 4.17 (кв, *J* = 7.3 Гц, 2H); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1., 22.5, 25.1, 26.8, 28.4, 30.01, 30.07, 32.7, 38.4, 62.4, 62.6, 172.4, 205.4, 207.4; Вычислено для $C_{15}H_{26}O_4$: C, 66.64; H, 9.69. Найдено: C, 66.78; H, 9.81. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{15}H_{26}NaO_4]^+$: 293.1723; Найдено: 293.1721.

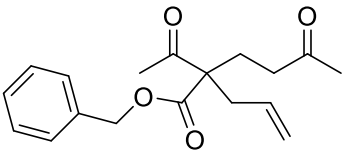
1-адамантил 2-ацетил-2-(3-оксобутил)пент-4-еноат, 1ad



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 71 – 73 °C. Выход 76 %, 1.43 г, 4.12 ммоль. R_f = 0.33 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.55 – 1.70 (м, 6H), 1.95 – 2.41 (м, 19H), 2.44 – 2.56 (м, 2H), 4.97 – 5.13 (м, 2H), 5.46 – 5.65 (м, 1H); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 25.2, 26.9, 29.9, 30.8, 36.0, 36.5, 38.1, 41.2, 62.9, 82.4, 118.9, 132.2, 170.4, 204.8, 207.3; Вычислено для $C_{21}H_{30}O_4$: C, 72.80; H, 8.73. Найдено: C, 72.87; H, 8.82. Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{21}H_{31}O_4]^+$: 347.2217; Найдено: 347.2216.

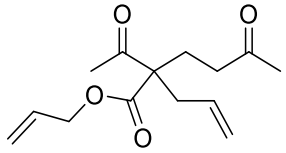
Бензил 2-ацетил-2-аллил-5-оксогексаноат, 1ae



Бесцветное масло. Выход 88 %, 1.72 г, 5.68 ммоль. R_f = 0.17 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.97 – 2.33 (м, 4H), 2.04 (с, 3H), 2.07 (с, 3H), 2.53 – 2.64 (м, 2H), 4.98 – 5.24 (м, 4H), 5.45 – 5.64 (м, 1H), 7.27 – 7.44 (м, 5H); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 25.5, 27.1, 29.9, 36.8, 38.1, 62.6, 67.3, 119.4, 128.70, 128.73, 131.9, 135.2, 171.6, 204.4, 207.1; Вычислено для $C_{18}H_{22}O_4$: C, 71.50; H, 7.33. Найдено: C, 71.57; H, 7.48. Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{18}H_{23}O_4]^+$: 303.1591; Найдено: 303.1592.

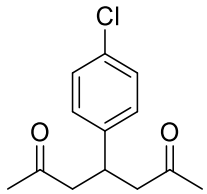
Аллил 2-ацетил-2-аллил-5-оксогексаноат, 1af



Бесцветное масло. Выход 74 %, 1.54 г, 6.09 ммоль. R_f = 0.28 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.02 – 2.15 (м, 2H), 2.07 (с, 3H), 2.09 (с, 3H), 2.20 – 2.39 (м, 2H), 2.50 – 2.61 (м, 2H), 4.58 (д, *J* = 5.9 Гц, 2H), 5.02 – 5.10 (м, 2H), 5.20 – 5.25 (м, 1H), 5.26 – 5.33 (м, 1H), 5.49 – 5.59 (м, 1H), 5.80 – 5.90 (м, 1H); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 25.4, 27.0, 30.0, 36.8, 38.1, 62.5, 66.1, 119.31, 119.35, 131.30, 131.90, 171.4, 204.3, 207.0; Вычислено для $C_{14}H_{20}O_4$: C, 66.65; H, 7.99. Найдено: C, 66.72; H, 8.15. Масс-спектр высокого разрешения (ESI): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{14}H_{21}O_4]^+$: 253.1434; Найдено: 253.1434.

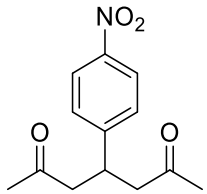
4-(4-Хлорфенил)гептан-2,6-дион, 1ag [371]



Бежевые кристаллы. $T_{пл.}$ = 54 – 56 °C. R_f = 0.41 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.07 (с, 6H), 2.62 – 2.91 (м, 4H), 3.56 – 3.94 (квинт, *J* = 7.1 Гц, 1H), 7.17 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H), 7.27 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H).

4-(4-Нитрофенил)гептан-2,6-дион, 1ah [371]



Светло-желтые кристаллы. $T_{пл.}$ = 56 – 58 °C (Лит.[372] $T_{пл.}$ = 49 – 50 °C). R_f = 0.18 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.09 (с, 6H), 2.72 – 2.95 (м, 4H), 3.69 – 4.03 (квинт, *J* = 7.1 Гц, 1H), 7.41 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H), 8.14 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 30.4, 35.9, 48.9, 123.9, 128.5, 146.8, 151.6, 206.1.

Экспериментальная процедура к Таблице 3.1, опыты 1-16

Методика синтеза стереоизомерных мостиковых аминопероксидов *транс*-30x и *цис*-30x с использованием 35% водн. H_2O_2 и 22% водн. NH_3

К раствору δ-дикетона **1x** (0.300 г, 0.92 ммоль) в MeOH, DMF, THF, CH_3CN или $CHCl_3$ (10 мл) при 20 – 25 °C последовательно при перемешивании добавляли 22% водн. раствор NH_3 (0.23 – 0.77 мл, 2.76 – 9.20 ммоль, 3 – 10 моль NH_3 / 1 моль δ-дикетона **1x**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.12 – 0.80 мл, 1.38 – 9.20 ммоль, 1.5 – 10.0 моль H_2O_2 / 1 моль δ-дикетона **1x**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 1.5 – 5 часов. Опыты 1 – 15: Затем растворитель, аммиак, пероксид водорода удаляли в вакууме мембранного насоса при 40 – 50 °C. Опыт 16: Затем добавляли $CHCl_3$ (30 мл) и воду (10 мл), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали $CHCl_3$ (3 x 30 мл). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса при 20 – 25 °C. Выходы **30x** определяли по данным ^{1}H ЯМР спектроскопии (характерный сигнал – синглет группы CH_3CCH_2 при 1.43 м.д. для аминопероксида *транс*-**30x** и 1.50 м.д. для аминопероксида *цис*-**30x**). В качестве внутреннего стандарта использовали 1,4-динитробензол. В опытах 11, 13 – 15 смесь аминопероксидов *транс*-**30x** + *цис*-**30x** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь ПЭ : ЭА = 20 : 1. В опытах 11 и 16 смесь аминопероксидов *транс*-**30x** + *цис*-**30x** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь 1 об.% Et_3N в $CHCl_3$. Соотношение аминопероксидов *транс*-**30x** : *цис*-**30x** определено по данным ^{1}H ЯМР-спектроскопии.

Экспериментальная процедура к Таблице 3.1, опыты 17-20

Методика синтеза стереоизомерных мостиковых аминопероксидов *транс*-30x и *цис*-30x с использованием 35% водн. H_2O_2 и солей аммония.

К раствору 0.300 г (0.92 ммоль) δ-дикетона **1x** в MeOH (10 мл) при 20 – 25 °C последовательно при перемешивании добавляли NH_4OAc (0.35 г; 4.60 ммоль), NH_4HCO_2 (0.29 г; 4.60 ммоль), $(NH_4)_2CO_3$ (0.44 г; 4.60 ммоль) или $(NH_4)_2SO_4$ (0.61 г; 4.60 ммоль) (5 моль аммониевой соли / 1 моль 1.5-дикетона **1x**), и 35 % водн. раствор H_2O_2 **(**0.12 мл, 1.38 ммоль, 1.5 моль H_2O_2 / 1 моль δ-дикетона **1x)**. Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 1.5 – 3 часов. Затем добавляли 30 мл $CHCl_3$ и 10 мл 5 % водного раствора

NaOH, отделяли органический слой, водный слой экстрагировали $CHCl_3$ (3 x 30 мл), объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса при 20 – 25 °C, смесь аминопероксидов *транс*-**30x** + *цис*-**30x** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь 1 об. % Et_3N в $CHCl_3$.Соотношение аминопероксидов *транс*-**30x** : *цис*-**30x** определено по данным ^1H ЯМР-спектроскопии.

Экспериментальная процедура к Рисунку 3.1.

ЯМР-мониторинг трехкомпонентной конденсации 1x с использованием 35% водн. H_2O_2 и 22% водн. NH_3.

К раствору δ-дикетона **1x** (21.0 мг, 0.065 ммоль) в CD_3OD (0.700 мл) при 20 – 25 °C последовательно добавляли 22 % водн. раствор NH_3 (27.0 мкл, 0.325 ммоль, 5 моль NH_3 / 1 моль δ-дикетона **1x**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (9.0 мкл, 0.098 ммоль; 1.5 моль H_2O_2 /1 моль δ-дикетона **1x**. ЯМР-мониторинг проводили в течение 36 ч при 25 °C. В качестве внутреннего стандарта использовали 1,4-динитробензол.

Экспериментальная процедура к Рисунку 3.4.

Методика ЯМР-мониторинга для исследования стабильности амииопероксидов *транс*-30x и *цис*-30x.

К раствору аминопероксидов *транс*-**30x +** *цис*-**30x** (50.0 мг, 0.147 ммоль) в CD_3OD (0.700 мл) при 20 – 25 °C добавляли 22% водн. раствор NH_3 (5 мкл, 0.06 ммоль), NH_4OAc (4.0 мг, 0.052 ммоль), 98% H_2SO_4 (5мкл, 0.09 ммоль) или KOH (4.0 мг, 0.07 ммоль). ЯМР-мониторинг проводили в течение 24 часов при 25 °C. Соотношение аминопероксидов *транс*-**30x :** *цис*-**30x** определяли по данным ^1H ЯМР-спектроскопии. В качестве внутреннего стандарта использовали 1,4-динитробензол и 1,4-диоксан.

Экспериментальная процедура к Схеме 3.5.

Методика перегруппировки аминопероксидов 30b, 30p и 30x.

Шаг 1: К раствору δ-дикетона **1b, p, x** (0.300 г , 0.92 – 1.03 ммоль) в MeOH (10 мл) при 20 – 25 °C последовательно при перемешивани добавляли ацетат аммония (0.385 – 0.398 г, 5.00 – 5.20 ммоль, 5 моль NH_4OAc / 1 моль δ-дикетона **1b** и **1p**), 22% водн. раствор NH_3 (0.39 мл, 4.62 ммоль, 5 моль NH_3 / 1 моль δ-дикетона **1x**) и 35 % водн. H_2O_2 (0.12 – 0.13 мл, 1.39 – 1.55 ммоль; 1.5 моль H_2O_2 / 1 моль δ-дикетона **1**) . Реакционную смесь

перемешивали при 20 – 25 °С в течение 1.5 часов (для δ-дикетонов **1b, 1p**) или 24 часов для **1x**. Затем добавляли $CHCl_3$ (30 мл) и воду (10 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали $CHCl_3$ (3 х 30 мл). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, удаляли растворитель в вакууме мембранного насоса при 40 – 50 °С. Аминопероксиды **30b,p,x** в виде смесей диастереомеров выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь 1 об. % Et_3N в $CHCl_3$. Соотношение аминопероксидов *транс* : *цис* определено по данным ^{1}H ЯМР-спектроскопии.

Смеси: **30b**: 0.284 г, 0.93 ммоль, выход 90%, *транс* : *цис* = 67 : 33; **30p**: 0.221 г, 0.70 ммоль, выход 70%, *транс* : *цис* = 70 : 30; **30x**: 0.270 г, 0.79 ммоль, выход 86%, *транс* : *цис* = 65 : 35.

Шаг 2: К раствору ранее полученного аминопероксида **30b**,**p**,**x** (0.200 г, 0.59 – 0.65 ммоль) в MeOH (10 мл) при 20 – 25 °С последовательно при перемешивани добавляли 22 % водн. раствор NH_3 (0.25 – 0.27 мл, 2.95 – 3.25 ммоль, 5 моль NH_3 / 1 моль **30**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.08 – 0.09 мл, 0.89 – 0.98 ммоль; 1.5 моль H_2O_2 / 1 моль **30**) Реакционную смесь выдерживали без перемешивания в течение 24 часов при 20 – 25 °С. Затем добавляли $CHCl_3$ (30 мл) и воду (10 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали $CHCl_3$ (3 х 30 мл). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, и удаляли растворитель в вакууме мембранного насоса при 40 – 50 °С. После этого по данным ^{1}H ЯМР спектроскопии определяли соотношение аминопероксидов *транс*-**30b,p,x** : *цис*-**30b,p,x**.

30b: *транс* : *цис* = 92 : 8; **30p**: *транс* : *цис* = 91 : 9; **30x**: *транс* : *цис* = 96 : 4

Экспериментальная процедура к Схеме 3.1.

Общая методика синтеза аминопероксидов 30a-c,i-n,p,q,x,ab,ac из дикетонов 1a-c,i-n,p,q,x,ab,ac, 35% водн. H_2O_2 и 22% водн. NH_3 в условиях опыта 5, таблица 3.1.

К раствору δ-дикетона **1a-c**,**i-n**,**p**,**q**,**x**,**ab**,**ac** (0.300 г, 0.76 – 1.40 ммоль) в MeOH (10 мл) при 20 – 25 °С при перемешивании последовательно добавляли 22 % водн. раствор NH_3 (0.32 – 0.59 мл, 3.76 – 7.0 ммоль, 5 моль NH_3 / 1 моль δ-дикетона **1**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.10 – 0.18 мл, 1.13 – 2.10 ммоль; 1.5 моль H_2O_2 / 1 моль δ-дикетона **1**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °С в течение 1,5 часов. Растворитель, избыток аммиака и

пероксид водорода удаляли в вакууме мембранного насоса при 40 – 50 °C. Смеси Аминопероксиды **30a-c**,**i-n**,**p**,**q**,**x**,**ab**,**ac** в виде смесей диасетеремеров выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь 1 об. % Et_3N в $CHCl_3$. Соотношение аминопероксидов *транс* : *цис* определяли методом ^1H ЯМР-спектроскопии.

30a: 0.298 г, 0.85 ммоль, выход 95% (*транс* : *цис* = 71 : 29); **30b**: 0.293 г, 0.96 ммоль, выход 93% (*транс* : *цис* = 57 : 43); **30c**: 0.296 г, 0.72 ммоль, выход 95% (*транс* : *цис* = 34 : 66); **30i**: 0.241 г, 1.05 ммоль, выход 75% (*транс* : *цис* = 65 : 35); **30j**: 0.243 г, 1.00 ммоль, выход 76% (*транс* : *цис* = 98 : 2); **30k**: 0.254 **г**, 0.94 ммоль, выход 80% (*транс* : *цис* = 98 : 2); **30l**: 0.272 г, 0.95 ммоль, выход 86% (*транс* : *цис* = 95 : 5); **30m**: 0.261 г, 1.02 ммоль, выход 82% (*транс* : *цис* = 90 : 10); **30n**: 0.230 г, 0.91 ммоль, выход 72% (*транс* : *цис* = 67 : 33); **30p**: 0.224 г, 0.71 ммоль, выход 71% (*транс* : *цис* = 61 : 39); **30q**: 0.235 г, 0.88 ммоль, выход 74% (*транс* : *цис* = 78 : 22); **30x**: 0.276 г, 0.81 ммоль, выход 88% (*транс* : *цис* = 89 : 11); **30ab**: 0.285 г, 1.00 ммоль, выход 90% (*транс* : *цис* = 72 : 28); **30ac**: 0.250 г, 0.83 ммоль, выход 79% (*транс* : *цис* = 94 : 6).

Общая методика синтеза аминопероксидов 30j,k,p,x,ac из дикетонов 1j,k,p,x,ac 35% водн. H_2O_2 и 22% водн. NH_3 в условиях опыта 6, таблица 3.1.

К раствору δ-дикетона **1j,k,p,x,ac** (0.300 г, 0.92 – 1.31 ммоль) в 10 мл MeOH при 20 – 25 °C при перемешивании последовательно добавляли 22% водн. раствор NH_3 (0.39 – 0.55 мл, 4.62 – 6.57 ммоль, 5 моль NH_3 / 1 моль δ-дикетона **1**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.12 – 0.17 мл, 1.39 – 1.97 ммоль; 1,5 моль H_2O_2 / 1 моль δ-дикетона **1**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 1,5 часов. Затем добавляли $CHCl_3$ (30 мл) и воду (10 мл), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали $CHCl_3$ (3 x 30 мл), объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса при 20 – 25 °C. Аминопероксиды **30j,k,p,x,ac** в виде смесей диасетеремеров выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь 1 об. % Et_3N в $CHCl_3$. Соотношение аминопероксидов *транс* : *цис* определяли методом ^1H ЯМР-спектроскопии.

30j: 0.246 г, 1.01 ммоль, выход 77% (*транс* : *цис* = 38 : 62); **30k**: 0.261 г, 0.96 ммоль, выход 82% (*транс* : *цис* = 33 : 67); **30p**: 0.252 г, 0.80 ммоль, выход 80% (*транс* : *цис* = 70 : 30);

30x: 0.276 г, 0.81 ммоль, выход 88% (*транс* : *цис* = 34 : 66); **30ac**: 0.272 г, 0.91 ммоль, выход 86% (*транс* : *цис* = 37 : 63).

Общая методика синтеза аминопероксидов 30a-c,i-n,p-r,x,ab-af из дикетонов 1a-c,i-n,p-r,x,ab-af, 35% водн. H_2O_2 и ацетата аммония в условиях опыта 7, таблица 3.1.

К раствору δ-дикетона **1a-c,i-n,p-r,x,ab-af** (0.300 г, 0.76 – 1.40 ммоль) в MeOH (10 мл) при 20 – 25 °C последовательно при перемешивании добавляли ацетат аммония (0.291 – 0.540 г, 3.78 – 7.00 ммоль, 5 моль NH_4OAc / 1 моль δ-дикетона **1**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.10 – 0.18 мл, 1.13 – 2.10 ммоль; 1.5 моль H_2O_2 / 1 моль δ-дикетона **1**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 1,5 – 5 часов. Затем добавляли $CHCl_3$ (30 мл) и 5 % водный раствор NaOH (10 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали $CHCl_3$ (3 х 30 мл), объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса при 20 – 25 °C. Аминопероксиды **30a-c,i-n,p-r,x,ab-af** в виде смесей диасетеремеров выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь 1 об. % Et_3N в $CHCl_3$. Соотношение аминопероксидов *транс* : *цис* определяли по данным ^{1}H ЯМР-спектроскопии.

Смеси: **30a**: 0.282 г, 0.81 ммоль, выход 90% (*транс* : *цис* = 58 : 42); **30b**: 0.306 г, 1.00 ммоль, выход 97% (*транс* : *цис* = 73 : 27); **30c**: 0.274 г, 0.66 ммоль, выход 88% (*транс* : *цис* = 85 : 15); **30i**: 0.292 г, 1.27 ммоль, выход 91% (*транс* : *цис* = 79 : 21); **30j**: 0.307 г, 1.26 ммоль, выход 96% (*транс* : *цис* = 98 : 2); **30k**: 0.300 г, 1.11 ммоль, выход 95% (*транс* : *цис* = 96 : 4); **30l**: 0.294 г, 1.03 ммоль, выход 93% (*транс* : *цис* = 86 : 14); **30m**: 0.287 г, 1.12 ммоль, выход 90% (*транс* : *цис* = 80 : 20); **30n**: 0.306 г, 1.21 ммоль, выход 96% (*транс* : *цис* = 39 : 61); **30p**: 0.296 г, 0.94 ммоль, выход 94% (*транс* : *цис* = 65 : 35); **30q**: 0.245 г, 0.91 ммоль, выход 77% (*транс* : *цис* = 88 : 12); **30r**: 0.220 г, 0.86 ммоль, выход 69% (*транс* : *цис* = 94 : 6); **30x**: 0.261 г, 0.77 ммоль, выход 83% (*транс* : *цис* = 48 : 52); **30ab**: 0.304 г, 1.07 ммоль, выход 96% (*транс* : *цис* = 86 : 14); **30ac**: 0.281 г, 0.94 ммоль, выход 89% (*транс* : *цис* = 86 : 14); **30ad**: 0.297 г, 0.82 ммоль, выход 95% (*транс* : *цис* = 49 : 51); **30ae**: 0.277 г, 0.87 ммоль, выход 88% (*транс* : *цис* = 55 : 45); **30af**: 0.254 г, 0.95 ммоль, выход 80% (*транс* : *цис* = 55 : 45).

Методика синтеза аминопероксида 30 из дикетона 1s, 35% водн. H_2O_2 и ацетата аммония в условиях опыта 7, таблица 3.1.

К раствору δ-дикетона **1t** (0.200 г, 0.98 ммоль) в MeOH (10 мл) при 20 – 25 °C последовательно при перемешивании добавляли ацетат аммония (0.377 г, 4.90 ммоль, 5 моль NH_4OAc / 1 моль δ-дикетона **1t**) и 35 % водн. H_2O_2 (0.13 мл, 1.47 ммоль; 1.5 моль H_2O_2 / 1 моль δ-дикетона **1t**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 1 часа. Затем добавляли $CHCl_3$ (30 мл) и воду (10 мл), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали $CHCl_3$ (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса при 20 – 25 °C. Технический продукт **30t** растворяли в небольшом количестве EtOAc, и полученный раствор добавляли по каплям в петролейный эфир при перемешивании. После этого полученные белые кристаллы отфильтровывали и промывали холодным петролейным эфиром, получали аминопероксид **30t**: 0.079 г, 0.36 ммоль, выход 37%.

Методика синтеза аминопероксида 30ag из дикетона 1ag, 35% водн. H_2O_2 и ацетата аммония в условиях опыта 7 таблица 3.1.

К раствору δ-дикетона **1ag** (0.200 г, 0.84 ммоль) в MeOH (1 мл) при 20 – 25 °C при перемешивании последовательно добавляли ацетат аммония (0.323 г, 4.19 ммоль, 5 моль NH_4OAc / 1 моль δ-дикетона **1ag**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.11 мл, 1.26 ммоль; 1.5 моль H_2O_2 / 1 моль δ-дикетона **1ag**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 10 минут. Затем добавляли 20 мл петролейного эфира. Органический слой отделяли и сушили над $MgSO_4$, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса при 20 – 25 °C. Аминопероксид **30ag** был получен в виде белых кристаллов: 0.166 г, 0.65 ммоль, выход 78%.

Методика синтеза аминопероксида 30ah из дикетона 1ah, 35% водн. H_2O_2 и ацетата аммония в условиях опыта 7, таблица 3.1.

К раствору δ-дикетона **1ah** (0.200 г, 0.80 ммоль) в MeOH (1 мл) при 20 – 25 °C при перемешивании последовательно добавляли ацетат аммония (0.310 г, 4.01 ммоль, 5 моль NH_4OAc /1 моль δ-дикетона **1ah**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.10 мл, 1.20 ммоль; 1.5 моль H_2O_2 / 1 моль δ-дикетона **1ah**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 10 минут. Затем выпавшие светло-бежевые кристаллы отфильтровывали и промывали холодным петролейным эфиром. Получали аминопероксид **30ah** в виде белых кристаллов: 0.128 г, 0.48 ммоль, выход 60%.

Экспериментальная процедура к Схеме 3.3.

Трансформация аминопероксида 30р с сохранением аминопероксидного фрагмента. Методика синтеза аминопероксидов 31, 32 и 34

Методика синтеза 3-(2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)пропановой кислоты (31) из этил 2-(3-этокси-3-оксопропил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (30р).

К раствору аминопероксида **30р** (*транс*/*цис* = 70/30) (0.40 г, 1.27 ммоль) в EtOH (8 мл) перемешивании при 20 – 25 °C добавляли водный раствор KOH (0.285 г, 5.07 ммоль KOH в 3.5 мл воды). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 1 часа. Затем добавляли $CHCl_3$ (30 мл), фосфатный буфер (pH = 5.5) (20 мл) и уксусную кислоту (2 мл). Органический слой отделяли, а кислоту **31** экстрагировали $CHCl_3$ (3×20 мл) из водного слоя. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. Кислоту **31** выделяли методом колоночной флэш-хроматографии на SiO_2, используя в качестве элюента смесь ПЭ : ЭА = 1 : 1.

Полуали аминопероксид **31**: 0.262 г, 0.91 ммоль, выход 72% (*транс*/*цис* = 98/2).

Методика синтеза этил 2-(3-((4-хлорбензил)амино)-3-оксопропил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (32) из 3-(2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)пропановой кислоты (31).

К раствору ксилоты **31** (*транс*/*цис* = 98/2) (0.200 г, 0.70 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) при 0 °C при перемешивании последовательно добавляли этилхлорформиат (0.151 г, 1.39 ммоль) и триэтиламин (0.141 г, 1.39 ммоль). Смесь перемешивали при 0 – 5 °C в течение 1 часа. Затем добавляли 4-хлорбензиламин (0.296 г, 2.09 ммоль). Смесь перемешивали при 0 – 5°C в течение 1 часа. Далее добавляли $CHCl_3$ (20 мл) и смесь промывали водой (1×10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. Аминопероксид **32** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь ПЭ : ЭА с градиентом ЭА от 15 до 50 об. %.

Получали аминопероксид **32**: 0.114 г, 0.28 ммоль, выход 40%.

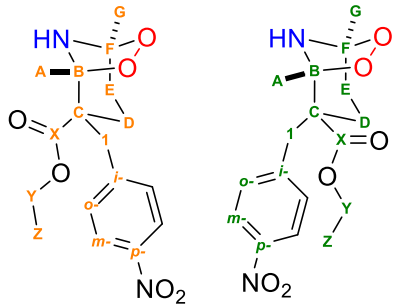
Методика синтеза метил-1-(3-(3-(2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)пропанамидо)пропила)-4,19-дигидро-1Н динафто[2',1':7,8;1'',2'':9,10][1,6]диоксецино[3,4-d][1, 2,3]триазол-14-карбоксилата

(34) из 3-(2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)пропановой кислоты (31).

Шаг 1: К раствору **31** (*транс*/*цис* = 98/2 (0.200 г, 0.70 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) при 0 °C добавляли при перемешивании этилхлорформиат (0.151 г, 1.39 ммоль) и триэтиламин (0.141 г, 1.39 ммоль). Смесь перемешивали при 0 – 5 °C в течение 1 часа. Затем добавляли 3-азидопропан-1-амин (0.209 г, 2.09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 – 5°C в течение 1 часа. Затем добавляли $CHCl_3$ (20 мл) и смесь промывали водой (1×10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Азидо-аминопероксид **33** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь ПЭ : ЭА с градиентом ЭА от 15 до 50 об. %.

Шаг 2. К раствору неочищенного азидо-аминопероксида **33** (0.115 г, 0.31 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (5 мл) при 20 – 25 °C при перемешивании добавляли алкин (метил (Z)-8,11-дигидродинафто[2,1-b:1',2'-d][1,6]диоксецин-3-карбоксилат) (0.184 г, 0.47 ммоль). Смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 90 часов. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. Продукт **34** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь ПЭ : ЭА с градиентом ЭА от 50 об. % к ЭА. Получали аминопероксид **34**: 0.150 г, 0.20 ммоль, выход 28% на две стадии.

Этил 1,5-диметил-2-(4-нитробензил)-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 30a



Светло-желтые кристаллы. $T_{пл.}$ = 118 – 120 °C. Выход 95%, 0.298 г, 0.85 ммоль, *транс* : *цис* = 71:29[b]; Выход 90%, 0.282 г, 0.81 ммоль, *транс* : *цис* = 58:42[d] (см. сноски к Схеме 3.1 в главе 3, раздел 3.1). R_f = 0.52 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1);

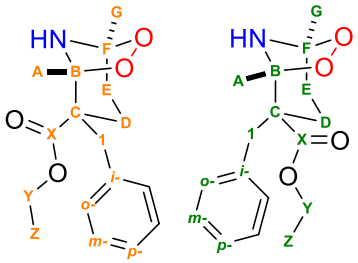
транс-**30a:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $\mathbf{H}^{\mathbf{Z}}$), 1.43 (с, 3H, $\mathbf{H}^{\mathbf{G}}$), 1.55 – 1.64 (м, 1H, $\mathbf{H}^{\mathbf{D}}$), 1.70 – 1.78 (м, 1H, $\mathbf{H}^{\mathbf{E}}$), 1.81 (с, 3H, $\mathbf{H}^{\mathbf{A}}$), 1.90 – 2.04 (м, 1H, $\mathbf{H}^{\mathbf{D}}$), 1.94

– 2.06 (м, 1H, **H**^{E}), 2.80 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H**^{1}), 3.21 (уш. с, 1H, N**H**), 3.44 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H**^{1}), 4.20 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, **H**^{Y}), 7.26 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, **H**$^{o\text{-}}$), 8.12 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, **H**$^{m\text{-}}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1 (**C**^{Z}), 19.3 (**C**^{A}), 20.97 (**C**^{G}), 26.7 (**C**^{D}), 33.9 (**C**^{E}), 40.8 (**C**^{1}), 54.6 (**C**^{C}), 61.0 (**C**^{Y}), 97.9 (**C**^{F}), 100.4 (**C**^{B}), 128.3 (**C**$^{m\text{-}}$), 130.67 (**C**$^{o\text{-}}$), 144.59 (**C**$^{i\text{-}}$), 146.98 (**C**$^{p\text{-}}$), 172.69 (**C**^{X}); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 111.4 (**N**H);

цис-**30a:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.23 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H**^{Z}), 1.51 (с, 3H, **H**^{G}), 1.38 – 1.50 (м, 1H, **H**^{D}), 1.61 (с, 3H, **H**^{A}), 1.80 – 1.95 (м, 2H, **H**^{E}), 2.54 – 2.69 (м, 1H, **H**^{D}), 3.18 (уш. с, 1H, N**H**), 3.30 – 3.46 (м, 2H, **H**^{1}), 4.16 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, **H**^{Y}), 7.33 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, **H**$^{o\text{-}}$), 8.12 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, **H**$^{m\text{-}}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1 (**C**^{Z}), 19.9 (**C**^{A}), 21.09 (**C**^{G}), 23.1 (**C**^{D}), 32.4 (**C**^{E}), 38.5 (**C**^{1}), 55.0 (**C**^{C}), 61.3 (**C**^{Y}), 97.9 (**C**^{F}), 100.3 (**C**^{B}), 123.33 (**C**$^{m\text{-}}$), 130.99 (**C**$^{o\text{-}}$), 145.84 (**C**$^{i\text{-}}$), 146.87 (**C**$^{p\text{-}}$), 172.6 (**C**^{X}); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 109.9 (**N**H);

Вычислено для $C_{17}H_{22}N_2O_6$: C, 58.28; H, 6.33; N, 8.00. Найдено: C, 58.36; H, 6.27; N, 8.08. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{22}N_2NaO_6]^+$: 373.1370; Найдено: 373.1369.

Этил 2-бензил-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 30b



транс-**30b**

цис-**30b**

Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 60 – 62 °C. Выход 93%, 0.293 г, 0.96 ммоль, *транс* : *цис* = 57:43[b]; Выход 97%, 0.306 г, 1.00 ммоль, *транс* : *цис* = 73:27[d] (см. сноски к Схеме 3.1 в главе 3, раздел 3.1). R_f = 0.33 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1);

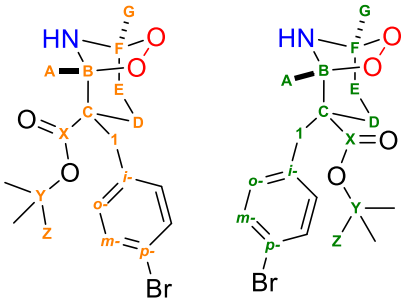
транс-**30b:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H**^{Z}), 1.44 (с, 3H, **H**^{G}), 1.64 – 1.77 (м, 1H, **H**^{D}), 1.69 – 1.82 (м, 1H, **H**^{E}), 1.82 (с, 3H, **H**^{A}), 1.91 – 2.05 (м, 1H, **H**^{D}), 1.92 – 2.06 (м, 1H, **H**^{E}), 2.70 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H**^{1}), 3.18 (уш. с, 1H, N**H**), 3.36 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H**^{1}), 4.19 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, **H**^{Y}), 7.05 – 7.16 (м, 2H, **H**$^{o\text{-}}$), 7.19 – 7.32 (м, 3H, **H**$^{m\text{-}}$, **H**$^{p\text{-}}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.0 (**C**^{Z}), 19.4 (**C**^{A}), 21.05 (**C**^{G}), 26.7 (**C**^{D}), 34.0 (**C**^{E}), 40.9

(**C**^{1}), 54.7 (**C**^{C}), 60.6 (**C**^{Y}), 97.9 (**C**^{F}), 100.5 (**C**^{B}), 126.61 (**C**$^{p-}$), 128.10 (**C**$^{m-}$), 129.84 (**C**$^{o-}$), 136.5 (**C**$^{i-}$), 173.2 (**C**^{X}); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 111.9 (**N**H);

цис-**30b:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.22 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H**^{Z}), 1.51 (с, 3H, **H**^{G}), 1.51 – 1.62 (м, 1H, **H**^{D}), 1.64 (с, 3H, **H**^{A}), 1.76 – 2.00 (м, 2H, **H**^{E}), 2.57 (кв, *J* = 7.2 Гц, 1H, **H**^{D}), 3.12 (уш. с, 1H, N**H**), 3.17 – 3.32 (м, 2H, **H**^{1}), 4.08 – 4.22 (м, 2H, **H**^{Y}), 7.05 – 7.16 (м, 2H, **H**$^{o-}$), 7.19 – 7.32 (м, 3H, **H**$^{m-}$**, H**$^{p-}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.0 (**C**^{Z}), 20.2 (**C**^{A}), 21.19 (**C**^{G}), 23.1 (**C**^{D}), 32.5 (**C**^{E}), 38.9 (**C**^{1}), 55.1 (**C**^{C}), 60.9 (**C**^{Y}), 97.3 (**C**^{F}), 101.2 (**C**^{B}), 126.58 (**C**$^{p-}$), 128.16 (**C**$^{m-}$), 130.07 (**C**$^{o-}$), 137.8 (**C**$^{i-}$), 173.1 (**C**^{X}); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 110.2 (**N**H);

Вычислено для $C_{17}H_{23}NO_4$: C, 66.86; H, 7.59; N, 4.59. Найдено: C, 66.93; H, 7.52; N, 4.65. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{23}NNaO_4]^+$: 328.1519; Найдено: 328.1519.

***Трет*-бутил 2-(4-бромбензил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 30c**



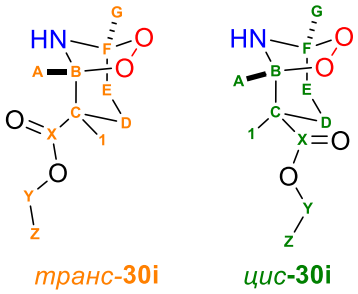
Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 115 – 117 °C. Выход 95%, 0.296 г, 0.72 ммоль, *транс* : *цис* = 34:66[b]; Выход 88%, 0.274 г, 0.66 ммоль, *транс* : *цис* = 85:15[d] (см. сноски к Схеме 3.1 в главе 3, раздел 3.1). R_f = 0.79 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1);

транс-**30c:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.43 (с, 3H, **H**^{G}), 1.46 (с, 9H, **H**^{Z}), 1.38 – 1.46 (м, 1H, **H**^{D}), 1.66 – 1.75 (м, 1H, **H**^{E}), 1.76 (s, 3H, **H**^{A}), 1.82 – 1.97 (м, 1H, **H**^{D}), 1.95 – 2.07 (м, 1H, **H**^{E}), 2.60 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H**^{1}), 3.14 (уш. с, 1H, N**H**), 3.29 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H**^{1}), 7.02 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, **H**$^{o-}$), 7.35 – 7.74 (м, 2H, **H**$^{m-}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 19.3 (**C**^{A}), 21.09 (**C**^{G}), 26.8 (**C**^{D}), 27.9 (**C**^{Z}), 34.0 (**C**^{E}), 40.3 (**C**^{1}), 54.6 (**C**^{C}), 81.23 (**C**^{Y}), 97.89 (**C**^{F}), 100.7 (**C**^{B}), 120.53 (**C**$^{p-}$), 131.08 (**C**$^{m-}$), 131.80 (**C**$^{o-}$), 135.8 (**C**$^{i-}$), 172.0 (**C**^{X}); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 111.4 (**N**H);

цис-**30c:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.44 (с, 9H, $\mathbf{H^Z}$), 1.49 (с, 3H, $\mathbf{H^G}$), 1.38 – 1.46 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 1.58 (с, 3H, $\mathbf{H^A}$), 1.75 – 1.94 (м, 2H, $\mathbf{H^E}$), 2.43 – 2.59 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 3.07 (уш. с, 1H, N**H**), 3.07 – 3.28 (м, 2H, $\mathbf{H^1}$), 7.04 – 7.10 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, $\mathbf{H}^{o\text{-}}$), 7.35 – 7.41 (м, 2H, $\mathbf{H}^{m\text{-}}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 20.1 ($\mathbf{C^A}$), 21.16 ($\mathbf{C^G}$), 23.0 ($\mathbf{C^D}$), 27.9 ($\mathbf{C^Z}$), 32.5 ($\mathbf{C^E}$), 38.1 ($\mathbf{C^1}$), 55.3 ($\mathbf{C^C}$), 81.56 ($\mathbf{C^Y}$), 97.13 ($\mathbf{C^F}$), 101.03 ($\mathbf{C^B}$), 120.44 ($\mathbf{C}^{p\text{-}}$), 131.13 ($\mathbf{C}^{m\text{-}}$), 132.02 ($\mathbf{C}^{o\text{-}}$), 137.1 ($\mathbf{C}^{i\text{-}}$), 171.94 ($\mathbf{C^X}$); ^{15}N ЯМР (40.56 MHz, $CDCl_3$), δ: 110.3 (**N**H);

Вычислено для $C_{19}H_{26}BrNO_4$: C, 55.35; H, 6.36; Br, 19.38; N, 3.40. Найдено: C, 55.42; H, 6.28; Br, 19.44; N, 3.47. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{19}H_{26}BrNNaO_4]^+$: 434.0937, 436.0918; Найдено: 434.0945, 436.0925.

Этил 1,2,5-триметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 30i



транс-**30i** *цис*-**30i**

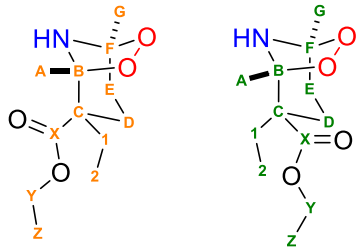
Бесцветное масло. Выход 75%, 0.241 г, 1.05 ммоль, *транс* : *цис* = 65:35[b]; Выход 91%, 0.292 г, 1.27 ммоль, *транс* : *цис* = 79:21[d] (см. сноски к Схеме 3.1 в главе 3, раздел 3.1). R_f = 0.48 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1);

транс-**30i:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.21 (с, 3H, $\mathbf{H^1}$), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $\mathbf{H^Z}$), 1.42 (с, 3H, $\mathbf{H^G}$), 1.65 (с, 3H, $\mathbf{H^A}$), 1.68 – 1.79 (м, 1H, $\mathbf{H^E}$), 1.91 – 2.11 (м, 2H, $\mathbf{H^D}$), 1.96 – 2.11 (м, 1H, $\mathbf{H^E}$), 3.13 (уш. с, 1H, N**H**), 4.16 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, $\mathbf{H^Y}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1 ($\mathbf{C^Z}$), 19.4 ($\mathbf{C^A}$), 21.3 ($\mathbf{C^G}$), 21.9 ($\mathbf{C^1}$), 29.7 ($\mathbf{C^D}$), 34.4 ($\mathbf{C^E}$), 49.9 ($\mathbf{C^C}$), 60.7 ($\mathbf{C^Y}$), 97.8 ($\mathbf{C^F}$), 100.3 ($\mathbf{C^B}$), 174.5($\mathbf{C^X}$); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 111.3 (**N**H);

цис-**30i:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $\mathbf{H^Z}$), 1.38 (s, 3H, $\mathbf{H^1}$), 1.44 (s, 3H, $\mathbf{H^G}$), 1.51 (с, 3H, $\mathbf{H^A}$), 1.55 (дд, *J* = 5.4, 2.3 Гц, 1H, $\mathbf{H^D}$), 1.77 – 1.87 (м, 2H, $\mathbf{H^E}$), 2.59 – 2.73 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 3.00 (уш. с, 1H, N**H**), 4.16 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, $\mathbf{H^Y}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2 ($\mathbf{C^Z}$), 19.5 ($\mathbf{C^A}$), 20.7 ($\mathbf{C^1}$), 21.3 ($\mathbf{C^G}$), 28.9 ($\mathbf{C^D}$), 32.4 ($\mathbf{C^E}$), 49.7 ($\mathbf{C^C}$), 60.7 ($\mathbf{C^Y}$), 97.0 ($\mathbf{C^F}$), 100.5 ($\mathbf{C^B}$), 174.7 ($\mathbf{C^X}$); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 110.0 (**N**H);

Вычислено для $C_{11}H_{19}NO_4$: C, 57.63; H, 8.35; N, 6.11. Найдено: C, 57.73; H, 8.41; N, 6.19. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{19}NNaO_4]^+$: 252.1206; Найдено: 252.1206.

Этил 2-этил-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат,30j



транс-**30j** *цис*-**30j**

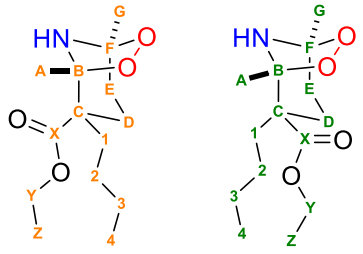
Бесцветное масло. Выход 76%, 0.243 г, 1.00 ммоль, *транс* : *цис* = 98:2[b]; Выход 77%, 0.246 г, 1.01 ммоль, *транс* : *цис* = 38:62[c]; Выход 96%, 0.307 г, 1.26 ммоль, **2** *транс* : *цис* = 98:2[d] (см. сноски к Схеме 3.1 в главе 3, раздел 3.1). R_f = 0.43 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1);

транс-**30j:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.80 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $\mathbf{H^2}$), 1.28 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $\mathbf{H^Z}$), 1.42 (с, 3H, $\mathbf{H^G}$), 1.47 – 1.55 (м, 1H, $\mathbf{H^1}$), 1.66 (с, 3H, $\mathbf{H^A}$), 1.72 – 1.82 (м, 1H, $\mathbf{H^E}$), 1.74 – 1.88 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 1.86 – 2.01 (м, 1H, $\mathbf{H^1}$), 2.00 – 2.17 (м, 1H, $\mathbf{H^E}$), 2.13 – 2.24 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 3.10 (уш. с, 1H, N**H**), 4.18 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, $\mathbf{H^Y}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 8.2 ($\mathbf{C^2}$), 14.1 ($\mathbf{C^Z}$), 19.4 ($\mathbf{C^A}$), 21.0 ($\mathbf{C^G}$), 26.0 ($\mathbf{C^D}$), 27.9 ($\mathbf{C^1}$), 34.1 ($\mathbf{C^E}$), 54.2 ($\mathbf{C^C}$), 60.5 ($\mathbf{C^Y}$), 97.7 ($\mathbf{C^F}$), 100.5 ($\mathbf{C^B}$), 173.6($\mathbf{C^X}$); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 112.2 (**N**H);

цис-**30j:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.98 (уш. с, 1H, N**H**). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 110.0 (**N**H);

Вычислено для $C_{12}H_{21}NO_4$: C, 59.24; H, 8.70; N, 5.76. Найдено: C, 59.32; H, 8.64; N, 5.81. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{12}H_{21}NNaO_4]^+$: 266.1363; Найдено: 266.1353.

Этил-2-бутил-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 30k



транс-**30k** *цис*-**30k**

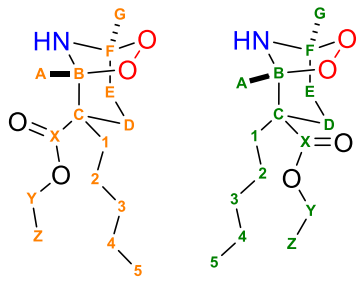
Бесцветное масло. Выход 80%, 0.254 г, 0.94 ммоль, *транс* : *цис* = 98:2[b]; Выход 82%, 0.260 г, 0.96 ммоль, *транс* : *цис* = 33:67[c]; Выход 95%, 0.300 г, 1.11 ммоль, *транс* : *цис* = 96:4[d] (см. сноски к Схеме 3.1 в главе 3, раздел 3.1). R_f = 0.53 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1);

транс-**30k:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.87 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H**^{4}), 0.88-1.04 (м, 1H, **H**^{2}), 1.18 – 1.33 (м, 2H, **H**^{3}), 1.23 – 1.38 (м, 1H, **H**^{2}), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H**^{Z}), 1.40 (с, 3H, **H**^{G}), 1.42 – 1.55 (м, 1H, **H**^{1}), 1.65 (с, 3H, **H**^{A}), 1.69 – 1.79 (м, 1H, **H**^{E}), 1.77 – 1.91 (м, 1H, **H**^{D}), 1.78 – 1.90 (м, 1H, **H**^{1}), 1.98 – 2.15 (м, 1H, **H**^{E}), 2.09 – 2.15 (м, 1H, **H**^{D}), 3.09 (уш. с, 1H, N**H**), 4.17 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, **H**^{Y}); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.8 (**C**^{4}), 14.1 (**C**^{Z}), 19.4 (**C**^{A}), 21.1 (**C**^{G}), 23.1 (**C**^{3}), 26.1 (**C**^{2}), 26.6 (**C**^{D}), 34.1 (**C**^{E}), 34.8 (**C**^{1}), 53.7 (**C**^{C}), 60.4 (**C**^{Y}), 97.7 (**C**^{F}), 100.6 (**C**^{B}), 173.7 (**C**^{X}); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 112.1 (**N**H);

цис-**30k:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.98 (уш. с, 1H, N**H**); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 110.0 (**N**H);

Вычислено для $C_{14}H_{25}NO_4$: C, 61.97; H, 9.29; N, 5.16. Найдено: C, 61.89; H, 9.34; N, 5.12. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{14}H_{25}NNaO_4]^+$: 294.1676; Найдено: 294.1678.

Этил 1,5-диметил-2-амил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 30l



транс-**30l** *цис*-**30l**

Бесцветное масло. Выход 86%, 0.272 г, 0.95 ммоль, *транс* : *цис* = 95:5[b]; Выход 93%, 0.294 г, 1.03 ммоль, *транс* : *цис* = 86:14[d] (см. сноски к Схеме 3.1 в главе 3, раздел 3.1). R_f = 0.73 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1);

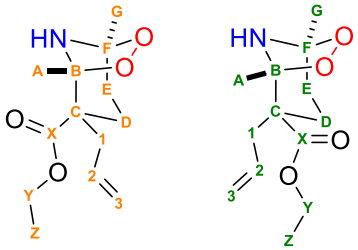
транс-**30l:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.87 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H**^{5}), 0.92 – 1.07 (м, 1H, **H**^{2}), 1.17 – 1.32 (м, 2H, **H**^{3}), 1.22 – 1.37 (м, 2H, **H**^{4}), 1.24 – 1.42 (м, 1H, **H**^{2}), 1.28 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H**^{Z}), 1.42 (с, 3H, **H**^{G}), 1.42 – 1.55 (м, 1H, **H**^{1}), 1.67 (с, 3H, **H**^{A}), 1.71 – 1.82 (м, 1H, **H**^{E}), 1.77 – 1.90 (м, 1H, **H**^{1}), 1.78 – 1.93 (м, 1H, **H**^{D}), 2.01 – 2.17 (м, 1H, **H**^{E}), 2.13 – 2.23 (м, 1H, **H**^{D}), 3.10 (уш. с, 1H, N**H**), 4.19 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, **H**^{Y}); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ:

13.9 (**C**^{4}), 14.1 (**C**^{Z}), 19.4 (**C**^{A}), 21.1 (**C**^{G}), 22.38 (**C**^{4}), 23.44 (**C**^{2}), 26.6 (**C**^{D}), 32.2 (**C**^{3}), 34.1 (**C**^{E}), 35.0 (**C**^{1}), 53.8 (**C**^{C}), 60.5 (**C**^{Y}), 97.7 (**C**^{F}), 100.6 (**C**^{B}), 173.7 (**C**^{X}); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 111.9 (**N**H);

цис-**30l:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.85 – 0.90 (м, 3H, **H**^{5}), 1.05 – 1.11 (м, 1H, **H**^{2}), 1.17 – 1.31 (м, 2H, **H**^{3}), 1.23 – 1.35 (м, 2H, **H**^{4}), 1.25 – 1.31 (м, 1H, **H**^{2}), 1.17 – 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H**^{Z}), 1.44 (с, 3H, **H**^{G}), 1.55 (с, 3H, **H**^{A}), 1.62 – 1.73 (м, 1H, **H**^{D}), 1.73 – 1.86 (м, 2H, **H**^{E}), 1.78 – 1.86 (м, 2H, **H**^{1}), 2.56-2.71 (м, 1H, **H**^{D}), 2.98 (уш. с, 1H, N**H**), 4.14 – 4.24 (м, 2H, **H**^{Y}); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.9 (**C**^{4}), 14.1 (**C**^{Z}), 19.9 (**C**^{A}), 21.1 (**C**^{G}), 22.44 (**C**^{4}), 23.37 (**C**^{D}), 24.7 (**C**^{2}), 32.3 (**C**^{3},**C**^{E}), 32.9 (**C**^{1}), 54.0 (**C**^{C}), 60.6 (**C**^{Y}), 96.9 (**C**^{F}), 101.4 (**C**^{B}), 173.5 (**C**^{X}); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 110.2 (**N**H);

Вычислено для $C_{15}H_{27}NO_4$: C, 63.13; H, 9.54; N, 4.91. Найдено: C, 63.17; H, 9.48; N, 4.86. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{15}H_{27}NNaO_4]^+$: 308.1832; Найдено: 308.1829.

Этил 2-аллил-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 30m



транс-**30m** *цис*-**30m**

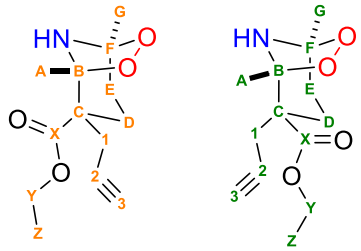
Светло-желтые кристаллы. $T_{пл.}$= 70 – 72 °C. Выход 82%, 0.261 г, 1.02 ммоль, *транс* : *цис* = 90:10[b]; Выход 90%, 0.287 г, 1.12 ммоль, *транс* : *цис* = 80:20[d] (см. сноски к Схеме 3.1 в главе 3, раздел 3.1). R_f = 0.57 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1);

транс-**30m:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.28 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H**^{Z}), 1.42 (с, 3H, **H**^{G}), 1.68 (с, 3H, **H**^{A}), 1.71 – 1.82 (м, 1H, **H**^{E}), 1.82 – 1.92 (м, 1H, **H**^{D}), 2.00 – 2.13 (м, 1H, **H**^{E}), 2.05 – 2.15 (м, 1H, **H**^{D}), 2.23 (дд, *J* = 13.2, 7.8 Гц, 1H, **H**^{1}), 2.59 – 2.70 (м, 1H, **H**^{1}), 3.12 (уш. с, 1H, N**H**), 4.18 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, **H**^{Y}), 5.00 – 5.13 (м, 2H, **H**^{3}), 5.55 – 5.73 (м, 1H, **H**^{2}); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2 (**C**^{Z}), 19.4 (**C**^{A}), 21.1 (**C**^{G}), 26.8 (**C**^{D}), 34.0 (**C**^{E}), 39.7 (**C**^{1}), 53.6 (**C**^{C}), 60.6 (**C**^{Y}), 97.8 (**C**^{F}), 100.2 (**C**^{B}), 118.38 (**C**^{3}), 132.8 (**C**^{2}), 173.1 (**C**^{X}); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 111.9 (**N**H);

цис-**30m:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.31 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H, $\mathbf{H^Z}$), 1.45 (с, 3H, $\mathbf{H^G}$), 1.53 (с, 3H, $\mathbf{H^A}$), 1.63 – 1.72 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 1.72 – 1.81 (м, 2H, $\mathbf{H^E}$), 2.56 – 2.69 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 2.59 – 2.70 (м, 2H, $\mathbf{H^1}$), 3.03 (уш. с, 1H, N**H**), 4.18 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, $\mathbf{H^Y}$), 5.00 – 5.13 (м, 2H, $\mathbf{H^3}$), 5.55 – 5.73 (м, 1H, $\mathbf{H^2}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2 ($\mathbf{C^Z}$), 19.7 ($\mathbf{C^A}$), 21.1 ($\mathbf{C^G}$), 23.6 ($\mathbf{C^D}$), 32.0 ($\mathbf{C^E}$), 37.6 ($\mathbf{C^1}$), 53.4 ($\mathbf{C^C}$), 60.8 ($\mathbf{C^Y}$), 97.1 ($\mathbf{C^F}$), 100.6 ($\mathbf{C^B}$), 118.25 ($\mathbf{C^3}$), 134.3 ($\mathbf{C^2}$), 173.1 ($\mathbf{C^X}$); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 110.0 (**N**H);

Вычислено для $C_{13}H_{21}NO_4$: C, 61.16; H, 8.29; N, 5.49. Найдено: C, 61.21; H, 8.22; N, 5.56. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{22}NO_4]^+$: 256.1543; Найдено: 256.1540.

Этил 1,5-диметил-2-(проп-2-ин-1-ил)-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 30n



транс-**30n** *цис*-**30n**

Светло-желтые кристаллы. $T_{пл.}$ = 50 – 52 °C. Выход 72%, 0.230 г, 0.91 ммоль, *транс* : *цис* = 67:33[b]; Выход 96%, 0.306 г, 1.21 ммоль, *транс* : *цис* = 39:61[d] (см. сноски к Схеме 3.1 в главе 3, раздел 3.1). R_f = 0.69 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1);

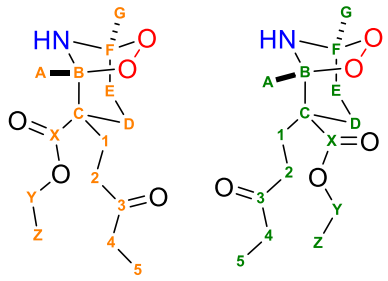
транс-**30n:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.30 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $\mathbf{H^Z}$), 1.45 (с, 3H, $\mathbf{H^G}$), 1.63 (с, 3H, $\mathbf{H^A}$), 1.75 – 1.86 (м, 1H, $\mathbf{H^E}$), 1.87 – 2.00 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 1.94 – 2.01 (м, 1H, $\mathbf{H^3}$), 2.09 – 2.22 (м, 1H, $\mathbf{H^E}$), 2.30 – 2.40 (м, 1H, $\mathbf{H^1}$), 2.38 – 2.46 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 2.77 – 2.87 (м, 1H, $\mathbf{H^1}$), 3.14 (уш. с, 1H, N**H**), 4.23 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, $\mathbf{H^Y}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1 ($\mathbf{C^Z}$), 19.0 ($\mathbf{C^A}$), 21.0 ($\mathbf{C^G}$), 25.5 ($\mathbf{C^1}$), 27.1 ($\mathbf{C^D}$), 34.1 ($\mathbf{C^E}$), 53.01 ($\mathbf{C^C}$), 60.99 ($\mathbf{C^Y}$), 70.86 ($\mathbf{C^3}$), 79.4 ($\mathbf{C^2}$), 97.87 ($\mathbf{C^F}$), 99.43 ($\mathbf{C^B}$), 172.14 ($\mathbf{C^X}$); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 111.5 (**N**H);

цис-**30n:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.30 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $\mathbf{H^Z}$), 1.45 (с, 3H, $\mathbf{H^G}$), 1.50 (с, 3H, $\mathbf{H^A}$), 1.75 – 1.88 (м, 2H, $\mathbf{H^E}$), 1.94 – 2.05 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 1.95 – 2.02 (м, 1H, $\mathbf{H^3}$), 2.68 – 2.80 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 2.78 – 2.83 (м, 2H, $\mathbf{H^1}$), 3.06 (уш. с, 1H, N**H**), 4.23 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, $\mathbf{H^Y}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1 ($\mathbf{C^Z}$), 19.4 ($\mathbf{C^A}$), 21.0 ($\mathbf{C^G}$), 23.6 ($\mathbf{C^1}$), 24.6 ($\mathbf{C^D}$), 32.1

(**C**^{E}), 53.34 (**C**^{C}), 61.16 (**C**^{Y}), 70.59 (**C**^{3}), 80.9 (**C**^{2}), 97.2 (**C**^{F}), 99.62 (**C**^{B}), 172.08 (**C**^{X}); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 109.8 (**N**H);

Вычислено для $C_{13}H_{19}NO_4$: C, 61.64; H, 7.56; N, 5.53. Найдено: C, 61.57; H, 7.63; N, 5.59. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{19}NNaO_4]^+$: 276.1206; Найдено: 276.1211.

Этил 2-(3-этокси-3-оксопропил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 30p



транс-**30p** *цис*-**30p**

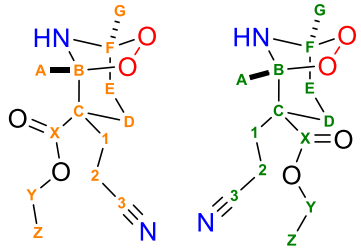
Бесцветное масло. Выход 71%, 0.224 г, 0.71 ммоль, *транс* : *цис* = 61:39[b]; Выход 80%, 0.252 г, 0.80 ммоль, *транс* : *цис* = 70:30[c]; Выход 94%, 0.296 г, 0.94 ммоль, *транс* : *цис* = 65:35[d] (см. сноски к Схеме 3.1 в главе 3, раздел 3.1). R_f = 0.56 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1);

транс-**30p:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.22 – 1.32 (м, 6H, **H**^{5},**H**^{Z}), 1.42 (с, 3H, **H**^{G}), 1.69 (с, 3H, **H**^{A}), 1.73 – 1.84 (м, 1H, **H**^{E}), 1.79 – 1.93 (м, 1H, **H**^{1}), 1.80 – 1.96 (м, 1H, **H**^{D}), 1.99 – 2.13 (м, 1H, **H**^{2}), 2.00 – 2.14 (м, 1H, **H**^{E}), 2.06 – 2.17 (м, 1H, **H**^{D}), 2.14 – 2.22 (м, 1H, **H**^{1}), 2.28 – 2.42 (м, 1H, **H**^{2}), 3.13 (уш. с, 1H, N**H**), 4.06 – 4.18 (м, 2H, **H**^{4}), 4.14 – 4.26 (м, 2H, **H**^{Y}); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.08 (**C**^{5}), 14.16 (**C**^{Z}), 19.4 (**C**^{A}), 20.9 (**C**^{G}), 26.3 (**C**^{D}), 29.2 (**C**^{2}), 30.1 (**C**^{1}), 33.9 (**C**^{E}), 53.1 (**C**^{C}), 60.5 (**C**^{4}), 60.8 (**C**^{Y}), 97.6 (**C**^{F}), 100.3 (**C**^{B}), 172.89 (**C**^{3}), 172.95 (**C**^{X}); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 111.9 (**N**H);

цис-**30p:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.22 – 1.32 (м, 6H, **H**^{5},**H**^{Z}), 1.43 (с, 3H, **H**^{G}), 1.54 (с, 3H, **H**^{A}), 1.56 – 1.62 (м, 1H, **H**^{D}), 1.76 – 1.85 (м, 2H, **H**^{E}), 2.11 – 2.34 (м, 2H, **H**^{1}), 2.20 – 2.28 (м, 2H, **H**^{2}), 2.61 – 2.76 (м, 1H, **H**^{D}), 3.04 (уш. с, 1H, N**H**), 4.06 – 4.18 (м, 2H, **H**^{4}), 4.14 – 4.26 (м, 2H, **H**^{Y}); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.08 (**C**^{5}), 14.16 (**C**^{Z}), 19.6 (**C**^{A}), 20.9 (**C**^{G}), 23.4 (**C**^{D}), 27.7 (**C**^{1}), 30.4 (**C**^{2}), 32.2 (**C**^{E}), 53.4 (**C**^{C}), 60.5 (**C**^{4}), 60.9 (**C**^{Y}), 97.0 (**C**^{F}), 100.6 (**C**^{B}), 172.89 (**C**^{3}), 173.2 (**C**^{X}); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 109.8 (**N**H);

Вычислено для $C_{15}H_{25}NO_6$: C, 57.13; H, 7.99; N, 4.44. Найдено: C, 57.17; H, 7.92; N, 4.52. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{15}H_{25}NNaO_6]^+$: 338.1574; Найдено: 338.1571.

Этил 2-(2-цианоэтил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 30q



транс-**30q** *цис*-**30q**

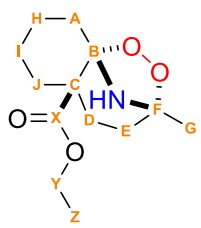
Бесцветное масло. Выход 74%, 0.235 г, 0.88 ммоль, *транс* : *цис* = 78:22[b]; Выход 77%, 0.245 г, 0.91 ммоль, *транс* : *цис* = 88:12[d] (см. сноски к Схеме 3.1 в главе 3, раздел 3.1). R_f = 0.56 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1);

транс-**30q:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.31 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $\mathbf{H^Z}$), 1.42 (с, 3H, $\mathbf{H^G}$), 1.66 (с, 3H, $\mathbf{H^A}$), 1.76 – 1.90 (м, 1H, $\mathbf{H^E}$), 1.83 – 1.97 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 1.86 – 2.00 (м, 1H, $\mathbf{H^1}$), 2.04 – 2.15 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 2.06 – 2.20 (м, 1H, $\mathbf{H^E}$), 2.13 – 2.44 (м, 2H, $\mathbf{H^2}$), 2.22 – 2.37 (м, 1H, $\mathbf{H^1}$), 3.16 (уш. с, 1H, N**H**), 4.23 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, $\mathbf{H^Y}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 12.4 ($\mathbf{C^2}$), 14.0 ($\mathbf{C^Z}$), 19.2 ($\mathbf{C^A}$), 20.9 ($\mathbf{C^G}$), 25.9 ($\mathbf{C^D}$), 30.8 ($\mathbf{C^1}$), 33.8 ($\mathbf{C^E}$), 52.8 ($\mathbf{C^C}$), 61.3 ($\mathbf{C^Y}$), 97.7 ($\mathbf{C^F}$), 99.9 ($\mathbf{C^B}$), 118.9 ($\mathbf{C^3}$), 172.2 ($\mathbf{C^X}$); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 111.4 (**N**H);

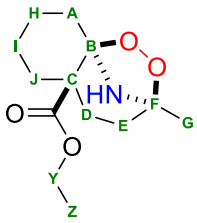
цис-**30q:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.30 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $\mathbf{H^Z}$), 1.43 (с, 3H, $\mathbf{H^G}$), 1.54 (с, 3H, $\mathbf{H^A}$), 1.76 – 1.88 (м, 2H, $\mathbf{H^E}$), 2.19 – 2.38 (м, 2H, $\mathbf{H^1}$), 2.27 – 2.37 (м, 2H, $\mathbf{H^2}$), 2.70 – 2.84 (м, 2H, $\mathbf{H^D}$), 3.10 (уш. с, 1H, $\mathbf{H^H}$), 4.17 – 4.27 (м, 2H, $\mathbf{H^Y}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.4 ($\mathbf{C^2}$), 14.1 ($\mathbf{C^Z}$), 19.3 ($\mathbf{C^A}$), 20.9 ($\mathbf{C^G}$), 23.0 ($\mathbf{C^D}$), 32.1 ($\mathbf{C^E}$), 33.0 ($\mathbf{C^1}$), 53.3 ($\mathbf{C^C}$), 62.1 ($\mathbf{C^Y}$), 96.9 ($\mathbf{C^F}$), 100.0 ($\mathbf{C^B}$), 119.5 ($\mathbf{C^3}$), 171.6 ($\mathbf{C^X}$); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 109.6 (**N**H);

Вычислено для $C_{13}H_{20}N_2O_4$: C, 58.19; H, 7.51; N, 10.44. Найдено: C, 58.11; H, 7.57; N, 10.39. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{20}N_2NaO_4]^+$: 291.1315; Найдено: 291.1313.

Этил 3-метилгексагидро-3,9a-эпиминобензо[c][1,2]диоксепин-5a(3H)-карбоксилат, 30r



транс-**30r**



цис-**30r**

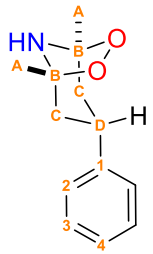
Светло-желтые кристаллы. $T_{пл.}$ = 79 – 81 °C. Выход 69%, 0.220 г, 0.86 ммоль, *транс* : *цис* = 94:6[d] (см. сноски к Схеме 3.1 в главе 3, раздел 3.1). R_f = 0.68 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1);

транс-**30r:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H^{Z}**), 1.42 (с, 3H, **H^{G}**), 1.30 – 1.50 (м, 1H, **H^{H}**), 1.37 – 1.58 (м, 2H, **H^{I}**), 1.49 – 1.81 (м, 2H, **H^{J}**), 1.55 – 1.66 (м, 1H, **H^{A}**), 1.72 – 1.88 (м, 2H, **H^{E}**), 1.59 – 1.77 (м, 1H, **H^{H}**), 1.93 – 2.10 (м, 1H, **H^{D}**), 2.14 – 2.24 (м, 1H, **H^{D}**), 2.61 – 2.83 (м, 1H, **H^{A}**), 3.08 (уш. с, 1H, N**H**), 4.09 – 4.26 (м, 2H, **H^{Y}**); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1 (**C^{Z}**), 21.19 (**C^{G}**), 21.2 (**C^{I}**), 22.8 (**C^{H}**), 29.9 (**C^{D}**), 30.7 (**C^{A}**), 34.2 (**C^{E},C^{J}**), 50.3 (**C^{C}**), 60.4 (**C^{Y}**), 97.1 (**C^{F}**), 98.7 (**C^{B}**), 173.6 (**C^{X}**); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 110.17 (**N**H);

цис-**30r:** ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 109.12 (**N**H);

Вычислено для $C_{13}H_{21}NO_4$: C, 61.16; H, 8.29; N, 5.49. Найдено: C, 61.24; H, 8.21; N, 5.56. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{22}NO_4]^+$: 256.1543; Найдено: 256.1544.

(1R,5S)-1,5-диметил-3-фенил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан, 30t

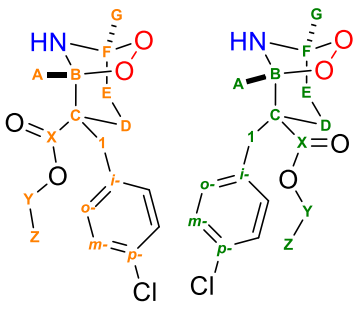


Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 84 – 85 °C. Выход 37%, 79.4 мг, 0.36 ммоль. R_f = 0.38 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.53 (с, 6H, **H^{A}**), 1.92 (дд, *J* = 13.2, 5.8 Гц, 2H, **H^{C}**), 2.11 (дд, *J* = 13.2, 5.8 Гц, 2H, **H^{C}**), 3.28 (уш. с, 1H, N**H**), 3.55 – 3.72 (м, 1H, **H^{D}**), 7.20 – 7.37 (м, 5H, **H^{2,3,4}**); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 21.8 (**C^{A}**), 36.7 (**C^{D}**), 42.4 (**C^{C}**), 97.6 (**C^{B}**), 126.5

(**C**[4]), 127.2 (**C**[2]), 128.6 (**C**[3]), 144.0 (**C**[1]); Вычислено для $C_{13}H_{17}NO_2$: C, 71.21; H, 7.81; N, 6.39. Найдено: C, 71.15; H, 7.88; N, 6.46. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{17}NNaO_2]^+$: 227.1043; Найдено: 227.1039.

Этил 2-(4-хлорбензил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 30x



транс-**30x** *цис*-**30x**

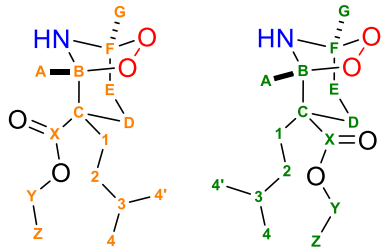
Светло-желтые кристаллы. $T_{пл.}$ = 76 – 78 °C. Выход 88%, 0.276 г, 0.81 ммоль, *транс* : *цис* = 92:8[b]; Выход 88%, 0.276 г, 0.81 ммоль, *транс* : *цис* = 34:66[c]; Выход 83%, 0.261 г, 0.77 ммоль, *транс* : *цис* = 48:52[d]; Выход 85%, 0.267 г, 0.78 ммоль, *транс* : *цис* = 75:25[e]; Выход 82%, 0.257 г, 0.76 ммоль, *транс* : *цис* = 52:48[f] (см. сноски к Схеме 3.1 в главе 3, раздел 3.1). R_f = 0.68 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1);

транс-**30x:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H**[Z]), 1.43 (с, 3H, **H**[G]), 1.58 – 1.71 (м, 1H, **H**[D]), 1.67 – 1.81 (м, 1H, **H**[E]), 1.80 (с, 3H, **H**[A]), 1.86 – 2.01 (м, 1H, **H**[D]), 1.91 – 2.06 (м, 1H, **H**[E]), 2.66 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H**[1]), 3.17 (уш. с, 1H, N**H**), 3.31 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H**[1]), 4.18 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, **H**[Y]), 6.99 – 7.04 (м, 2H, **H**[*o*-]), 7.19 – 7.25 (м, 2H, **H**[*m*-]); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1 (**C**[Z]), 19.4 (**C**[A]), 21.05 (**C**[G]), 26.7 (**C**[D]), 34.0 (**C**[E]), 40.9 (**C**[1]), 54.6 (**C**[C]), 60.6 (**C**[Y]), 97.9 (**C**[F]), 100.4 (**C**[B]), 128.3 (**C**[*m*-]), 131.13 (**C**[*o*-]), 131.43 (**C**[*p*-]), 135.0 (**C**[*i*-]), 173.0 (**C**[X]); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 111.8 (**N**H);

цис-**30x:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.20 – 1.30 (м, 3H, **H**[Z]), 1.51 (с, 3H, **H**[G]), 1.45 – 1.55 (м, 1H, **H**[D]), 1.61 (с, 3H, **H**[A]), 1.77 – 1.92 (м, 2H, **H**[E]), 2.53 – 2.55 (м, 1H, **H**[D]), 3.12 (уш. с, 1H, N**H**), 3.17 – 3.32 (м, 2H, **H**[1]), 4.07 – 4.19 (м, 2H, **H**[Y]), 7.04 – 7.10 (м, 2H, **H**[*o*-]), 7.19 – 7.25 (м, 2H, **H**[*m*-]); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1 (**C**[Z]), 20.0 (**C**[A]), 21.15 (**C**[G]), 22.9 (**C**[D]), 32.4 (**C**[E]), 38.1 (**C**[1]), 54.9 (**C**[C]), 61.0 (**C**[Y]), 97.2 (**C**[F]), 100.9 (**C**[B]), 128.3 (**C**[*m*-]), 131.13 (**C**[*o*-]), 132.6 (**C**[*p*-]), 136.3 (**C**[*i*-]), 172.9 (**C**[X]); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 110.0 (**N**H);

Вычислено для $C_{17}H_{22}ClNO_4$: C, 60.09; H, 6.53; Cl, 10.43; N, 4.12. Найдено: C, 60.15; H, 6.48; Cl, 10.43; N, 4.18. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{22}ClNNaO_4]^+$: 362.1130; Найдено: 362.1134.

Этил 2-изоамил-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 30ab



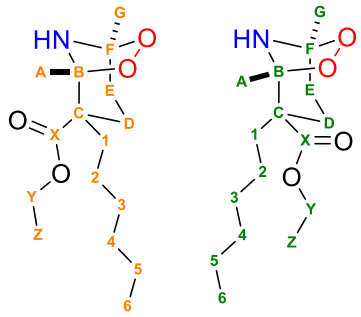
Бесцветное масло. Выход 90%, 0.285 г, 1.00 ммоль, *транс* : *цис* = 72:28[b]; Выход 96%, 0.304 г, 1.07 ммоль, *транс* : *цис* = 86:14[d] (см. сноски к Схеме 3.1 в главе 3, раздел 3.1). R_f = 0.46 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1);

транс-**30ab:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.77 – 0.93 (м, 1H, $\mathbf{H^2}$), 0.86 (д, *J* = 6.6 Гц, 6H, $\mathbf{H^{4,4'}}$), 1.15 – 1.29 (м, 1H, $\mathbf{H^2}$), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $\mathbf{H^Z}$), 1.42 (с, 3H, $\mathbf{H^G}$), 1.40 – 1.56 (м, 2H, $\mathbf{H^1}$,$\mathbf{H^3}$), 1.67 (с, 3H, $\mathbf{H^A}$), 1.71 – 1.88 (м, 2H, $\mathbf{H^1}$,$\mathbf{H^E}$), 1.77 – 1.90 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 2.01 – 2.21 (м, 1H, $\mathbf{H^E}$), 2.06 – 2.22 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 3.10 (уш. с, 1H, N**H**), 4.11 – 4.25 (м, 2H, $\mathbf{H^Y}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1 ($\mathbf{C^Z}$), 19.4 ($\mathbf{C^A}$), 21.1 ($\mathbf{C^G}$), 22.3($\mathbf{C^{4,4'}}$), 22.6 ($\mathbf{C^{4,4'}}$), 26.6 ($\mathbf{C^D}$), 28.4 ($\mathbf{C^3}$), 32.8 ($\mathbf{C^2}$), 32.85 ($\mathbf{C^1}$), 34.1 ($\mathbf{C^E}$), 53.8 ($\mathbf{C^C}$), 60.4 ($\mathbf{C^Y}$), 97.7 ($\mathbf{C^F}$), 100.6 ($\mathbf{C^B}$), 173.7 ($\mathbf{C^X}$); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 112.1 (**N**H);

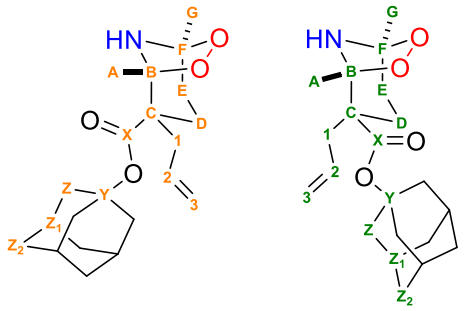
цис-**30ab:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.89 (д, *J* = 6.6 Гц, 6H, $\mathbf{H^{4,4'}}$), 0.90 – 1.03 (м, 1H, $\mathbf{H^2}$), 1.09 – 1.19 (м, 1H, $\mathbf{H^2}$), 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $\mathbf{H^Z}$), 1.44 (с, 3H, $\mathbf{H^G}$), 1.45 – 1.52 (м, 1H, $\mathbf{H^3}$), 1.54 (с, 3H, $\mathbf{H^A}$), 1.58 – 1.67 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 1.71 – 1.82 (м, 2H, $\mathbf{H^E}$), 1.77 – 1.87 (м, 2H, $\mathbf{H^1}$), 2.55 – 2.70 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 2.98 (уш. с, 1H, $\mathbf{H^H}$), 4.11 – 4.24 (м, 2H, $\mathbf{H^Y}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1 ($\mathbf{C^Z}$), 19.9 ($\mathbf{C^A}$), 21.1 ($\mathbf{C^G}$), 22.47 ($\mathbf{C^{4,4'}}$), 22.57 ($\mathbf{C^{4,4'}}$), 23.3 ($\mathbf{C^D}$), 28.6 ($\mathbf{C^3}$), 30.7 ($\mathbf{C^1}$), 32.3 ($\mathbf{C^E}$), 34.1($\mathbf{C^2}$), 54.0 ($\mathbf{C^C}$), 60.6 ($\mathbf{C^Y}$), 96.9 ($\mathbf{C^F}$), 101.1 ($\mathbf{C^B}$), 173.4 ($\mathbf{C^X}$); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 110.2 (**N**H);

Вычислено для $C_{15}H_{27}NO_4$: C, 63.13; H, 9.54; N, 4.91. Найдено: C, 63.19; H, 9.45; N, 4.96. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{15}H_{27}NNaO_4]^+$: 308.1832; Найдено: 308.1826.

Этил 2-гексил-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 30ac


HN
O
O
O

Адамантан-1-ил 2-аллил-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 30ad



транс-**30ad** *цис*-**30ad**

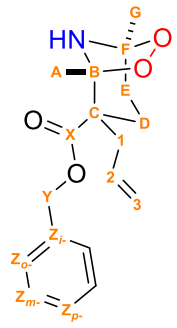
Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 77 – 79 °C. Выход 95%, 0.297 г, 0.82 ммоль, *транс* : *цис* = 49:51[d] (см. сноски к Схеме 3.1 в главе 3, раздел 3.1). R_f = 0.77 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1);

транс-**30ad:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.42 (с, 3H, $\mathbf{H^G}$), 1.67 (с, 3H, $\mathbf{H^A}$), 1.61 – 1.73 (м, 6H, $\mathbf{H^{Z2}}$), 1.69 – 1.78 (м, 1H, $\mathbf{H^E}$), 1.80 – 1.89 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 1.98 – 2.08 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 2.00 – 2.11 (м, 1H, $\mathbf{H^E}$), 2.08 – 2.18 (м, 6H, $\mathbf{H^Z}$), 2.11 – 2.21 (м, 3H, $\mathbf{H^{Z1}}$), 2.14 – 2.23 (м, 1H, $\mathbf{H^1}$), 2.56 – 2.67 (м, 1H, $\mathbf{H^1}$), 3.11 (уш. с, 1H, N**H**), 5.01 – 5.09 (м, 2H, $\mathbf{H^3}$), 5.57 – 5.58 (м, 1H, $\mathbf{H^2}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 19.4 ($\mathbf{C^A}$), 21.2 ($\mathbf{C^G}$), 26.9 ($\mathbf{C^D}$), 30.8 ($\mathbf{C^{Z1}}$), 34.0 ($\mathbf{C^E}$), 36.2 ($\mathbf{C^{Z2}}$), 39.8 ($\mathbf{C^1}$), 41.32 ($\mathbf{C^Z}$), 53.83 ($\mathbf{C^C}$), 80.1 ($\mathbf{C^Y}$), 97.9 ($\mathbf{C^F}$), 100.45 ($\mathbf{C^B}$), 118.2 ($\mathbf{C^3}$), 133.0 ($\mathbf{C^2}$), 171.73 ($\mathbf{C^X}$); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 111.8 (**N**H);

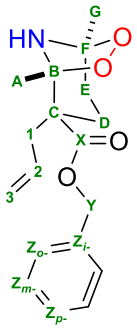
цис-**30ad:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.44 (с, 3H, $\mathbf{H^G}$), 1.54 (с, 3H, $\mathbf{H^A}$), 1.56 – 1.66 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$),1.61 – 1.73 (м, 6H, $\mathbf{H^{Z2}}$), 1.70 – 1.79 (м, 2H, $\mathbf{H^E}$), 2.08 – 2.18 (м, 6H, $\mathbf{H^Z}$), 2.11 – 2.21 (м, 3H, $\mathbf{H^{Z1}}$), 2.47 – 2.62 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 2.52 – 2.65 (м, 2H, $\mathbf{H^1}$), 2.98 (уш. с, 1H, N**H**), 5.10 – 5.15 (м, 2H, $\mathbf{H^3}$), 5.57 – 5.58 (м, 1H, $\mathbf{H^2}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 19.9 ($\mathbf{C^A}$), 21.1 ($\mathbf{C^G}$), 23.8 ($\mathbf{C^D}$), 30.8 ($\mathbf{C^{Z1}}$), 32.1 ($\mathbf{C^E}$), 36.2 ($\mathbf{C^{Z2}}$), 37.7 ($\mathbf{C^1}$), 41.36 ($\mathbf{C^Z}$), 53.64 ($\mathbf{C^C}$), 81.2 ($\mathbf{C^Y}$), 97.0 ($\mathbf{C^F}$), 100.61 ($\mathbf{C^B}$), 118.0 ($\mathbf{C^3}$), 134.6 ($\mathbf{C^2}$), 171.68 ($\mathbf{C^X}$); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 110.2 (**N**H);

Вычислено для $C_{21}H_{31}NO_4$: C, 69.78; H, 8.64; N, 3.87. Найдено: C, 69.72; H, 8.58; N, 3.93. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{21}H_{31}NNaO_4]^+$: 384.2145; Найдено: 384.2138.

Бензил 2-аллил-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 30ae



транс-**30ae**



цис-**30ae**

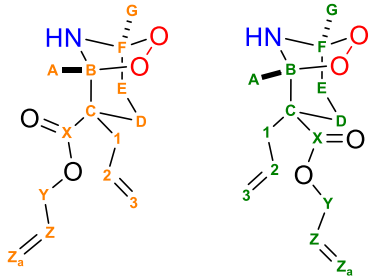
Светло-желтое масло. Выход 88%, 0.277 г, 0.87 ммоль, *транс* : *цис* = 55:45[d] (см. сноски к Схеме 3.1 в главе 3, раздел 3.1). R_f = 0.67 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1);

транс-**30ae:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.44 (с, 3H, $\mathbf{H^G}$), 1.69 (с, 3H, $\mathbf{H^A}$), 1.74 – 1.82 (м, 1H, $\mathbf{H^E}$), 1.88 – 1.99 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 2.03 – 2.14 (м, 1H, $\mathbf{H^E}$), 2.11 – 2.20 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 2.21 – 2.30 (м, 1H, $\mathbf{H^1}$), 2.63 – 2.73 (м, 1H, $\mathbf{H^1}$), 3.16 (уш. с, 1H, N**H**), 4.99 – 5.13 (м, 2H, $\mathbf{H^3}$), 5.10 – 5.24 (м, 2H, $\mathbf{H^Y}$), 5.52 – 5.72 (м, 1H, $\mathbf{H^2}$), 7.31 – 7.41 (м, 5H, $\mathbf{H^{Zo\text{-},m\text{-},p\text{-}}}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 19.4 ($\mathbf{C^A}$), 21.08 ($\mathbf{C^G}$), 26.8 ($\mathbf{C^D}$), 34.0 ($\mathbf{C^E}$), 39.8 ($\mathbf{C^1}$), 53.91 ($\mathbf{C^C}$), 66.60 ($\mathbf{C^Y}$), 97.9 ($\mathbf{C^F}$), 100.2 ($\mathbf{C^B}$), 118.57 ($\mathbf{C^3}$), 128.13, 128.51, 128.61, 132.6 ($\mathbf{C^2}$), 135.9 ($\mathbf{C^{Zi\text{-}}}$), 173.02 ($\mathbf{C^X}$); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 112.1 (**N**H);

цис-**30ae:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.47 (с, 3H, $\mathbf{H^G}$), 1.51 (с, 3H, $\mathbf{H^A}$), 1.70 – 1.78 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 1.75 – 1.83 (м, 2H, $\mathbf{H^E}$), 2.62 – 2.71 (м, 2H, $\mathbf{H^1}$), 2.65 – 2.73 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 3.04 (уш. с, 1H, N**H**), 4.99 – 5.13 (м, 2H, $\mathbf{H^3}$), 5.16 – 5.21 (м, 2H, $\mathbf{H^Y}$), 5.56 – 5.73 (м, 1H, $\mathbf{H^2}$), 7.31 – 7.41 (м, 5H, $\mathbf{H^{Zo\text{-},m\text{-},p\text{-}}}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 19.7 ($\mathbf{C^A}$), 21.13 ($\mathbf{C^G}$), 23.7 ($\mathbf{C^D}$), 32.0 ($\mathbf{C^E}$), 37.6 ($\mathbf{C^1}$), 53.68 ($\mathbf{C^C}$), 66.67 ($\mathbf{C^Y}$), 97.1 ($\mathbf{C^F}$), 100.6 ($\mathbf{C^B}$), 118.42 ($\mathbf{C^3}$), 122.19, 128.51, 128.65, 134.1 ($\mathbf{C^2}$), 135.9 ($\mathbf{C^{Zi\text{-}}}$), 172.94 ($\mathbf{C^X}$); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 110.0 (**N**H);

Вычислено для $C_{18}H_{23}NO_4$: C, 68.12; H, 7.30; N, 4.41. Найдено: C, 68.04; H, 7.38; N, 4.32. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{18}H_{24}NO_4]^+$: 318.1700; Найдено: 318.1698.

Аллил 2-аллил-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 30af



транс-**30af** *цис*-**30af**

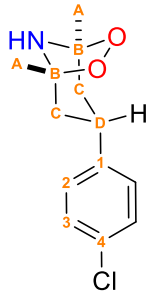
Светло-желтое масло. Выход 80%, 0.254 г, 0.95 ммоль, *транс* : *цис* = 55:45[d] (см. сноски к Схеме 3.1 в главе 3, раздел 3.1). R_f = 0.75 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1);

транс-**30af:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.44 (с, 3H, **H^G**), 1.70 (с, 3H, **H^A**), 1.73 – 1.83 (м, 1H, **H^E**), 1.88 – 1.99 (м, 1H, **H^D**), 2.03 – 2.16 (м, 1H, **H^E**), 2.09 – 2.18 (м, 1H, **H^D**), 2.26 (дд, *J* = 13.2, 7.8 Гц, 1H, **H^1**), 2.62 – 2.72 (м, 1H, **H^1**), 3.15 (уш. с, 1H, N**H**), 4.63 (д, *J* = 5.8 Гц, 2H, **H^Y**), 5.02 – 5.15 (м, 2H, **H^3**), 5.25 – 5.29 (м, 1H, **H^{Za}**), 5.37 – 5.41 (м, 1H, **H^{Za}**), 5.56 – 5.73 (м, 1H, **H^2**), 5.85 – 6.01 (м, 1H, **H^Z**); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 19.4 (**C^A**), 21.07 (**C^G**), 26.8 (**C^D**), 33,9 (**C^E**), 39.7 (**C^1**), 53.85 (**C^C**), 65.36 (**C^Y**), 97.9 (**C^F**), 100.2 (**C^B**), 118.19 (**C^{Za}**), 118.55 (**C^3**), 132.1 (**C^Z**), 132.7 (**C^2**), 172.81 (**C^X**); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 112.1 (**N**H);

цис-**30af:** 1.46 (с, 3H, **H^G**), 1.55 (с, 3H, **H^A**), 1.67 – 1.78 (м, 1H, **H^D**), 1.73 – 1.83 (м, 2H, **H^E**), 2.58 – 2.71 (м, 2H, **H^1**), 2.59 – 2.73 (м, 1H, **H^D**), 3.04 (уш. с, 1H, N**H**), 4.63 (д, *J* = 5.8 Гц, 2H, **H^Y**), 5.02 – 5.15 (м, 2H, **H^3**), 5.21 – 5.25 (м, 1H, **H^{Za}**), 5.31 – 5.35 (м, 1H, **H^{Za}**), 5.59 – 5.75 (м, 1H, **H^2**), 5.85 – 6.01 (м, 1H, **H^Z**); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 19.7 (**C^A**), 21.12 (**C^G**), 23.7 (**C^D**), 32.0 (**C^E**), 37,6 (**C^1**), 53.64 (**C^C**), 65.45 (**C^Y**), 97.1 (**C^F**), 100.5 (**C^B**), 118.33 (**C^{Za}**), 118.40 (**C^3**), 132.0 (**C^Z**), 134.2 (**C^2**), 172.73 (**C^X**); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 110.0 (**N**H);

Вычислено для $C_{14}H_{21}NO_4$: C, 62.90; H, 7.92; N, 5.24. Найдено: C, 62.98; H, 7.85; N, 5.34. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{14}H_{22}NO_4]^+$: 268.1543; Найдено: 268.1543.

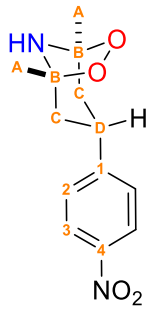
(1*R*,5*S*)-3-(4-хлорфенил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан, 30aq



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 94 – 95 °C. Выход 78%, 166.0 мг, 0.65 ммоль. R_f = 0.29 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.52 (с, 6H, $\mathbf{H^A}$), 1.87 (дд, *J* = 13.2, 5.8 Гц, 2H, $\mathbf{H^C}$), 2.06 (дд, *J* = 13.2, 5.8 Гц, 2H, $\mathbf{H^C}$), 3.24 (уш. с, 1H, N**H**), 3.53 – 3.58 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 7.19 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, $\mathbf{H^2}$), 7.28 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, $\mathbf{H^3}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 21.7 ($\mathbf{C^A}$), 36.1 ($\mathbf{C^D}$), 42.3 ($\mathbf{C^C}$), 97.5 ($\mathbf{C^B}$), 128.53 ($\mathbf{C^3}$), 128.69 ($\mathbf{C^2}$), 132.1 ($\mathbf{C^4}$), 142.5 ($\mathbf{C^1}$); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 113.1 (**N**H); Вычислено для $C_{13}H_{16}ClNO_2$: C, 61.54; H, 6.36; Cl, 13.97; N, 5.52. Найдено: C, 61.48; H, 6.43; Cl, 13.90; N, 5.59. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{17}ClNO_2]^+$: 254.0942; Найдено: 254.0947.

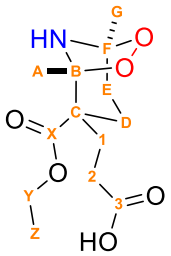
(1R,5S)-1,5-диметил-3-(4-нитрофенил)-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан, 30ah



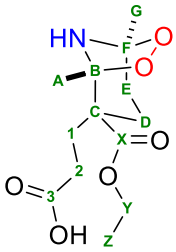
Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 132 – 134 °C. Выход 60% , 128.0 мг, 0.48 ммоль. R_f = 0.58 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 1 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.53 (с, 6H, $\mathbf{H^A}$), 1.93 (дд, *J* = 13.2, 5.8 Гц, 2H, $\mathbf{H^C}$), 2.11 (дд, *J* = 13.2, 5.8 Гц, 2H, $\mathbf{H^C}$), 3.32 (уш. с, 1H, N**H**), 3.64 – 3.86 (м, 1H, $\mathbf{H^D}$), 7.42 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, $\mathbf{H^2}$), 8.17 (д, J = 8.5 Гц, 2H, $\mathbf{H^3}$); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 21.6 ($\mathbf{C^A}$), 36.7 ($\mathbf{C^D}$), 41.9 ($\mathbf{C^C}$), 97.3 ($\mathbf{C^B}$), 123.9 ($\mathbf{C^3}$), 128.1 ($\mathbf{C^2}$), 146.7 ($\mathbf{C^4}$), 151.7 ($\mathbf{C^1}$); ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 112.9 (**N**H); Вычислено для $C_{13}H_{16}N_2O_4$: C, 59.08; H, 6.10; N, 10.60. Найдено: C, 59.15; H, 6.05; N, 10.68. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{17}N_2O_4]^+$: 265.1183; Найдено: 265.1188.

3-(2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)пропановая кислота, 31



транс-31



цис-31

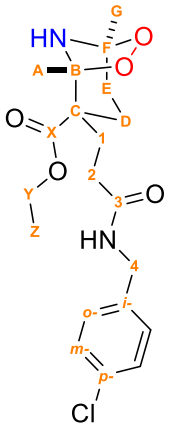
Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 97 – 99 °C. Выход 72 %, 0.262 г, 0.91 ммоль. *транс* : *цис* = 92 :8. R_f = 0.52 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 1 : 1).

транс-**31:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.19 – 1.31 (м, 3H, $\mathbf{H^Z}$), 1.41 (с, 3H, $\mathbf{H^G}$), 1.67 (с, 3H, $\mathbf{H^A}$), 1.72 – 1.92 (м, 3H, $\mathbf{H^{1,D,E}}$), 1.98 – 2.44 (м, 5H, $\mathbf{H^{1,2,D,E}}$), 4.06 – 4.23 (м, 2H, $\mathbf{H^Y}$); 8.83 (уш. с, 1H, O**H**); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2 ($\mathbf{C^Z}$), 19.5 ($\mathbf{C^A}$), 21.1 ($\mathbf{C^G}$), 26.4 ($\mathbf{C^D}$), 29.2 ($\mathbf{C^2}$), 30.0 ($\mathbf{C^1}$), 34.1($\mathbf{C^E}$), 53.1 ($\mathbf{C^C}$), 61.1 ($\mathbf{C^Y}$), 97.8 ($\mathbf{C^F}$), 100.4 ($\mathbf{C^B}$), 173.1 ($\mathbf{C^X}$), 178.6 ($\mathbf{C^3}$);

цис-**31:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.19 – 1.31 (м, 3H, $\mathbf{H^Z}$), 1.43 (с, 3H, $\mathbf{H^G}$), 1.51 (с, 3H, $\mathbf{H^A}$), 1.72 – 1.92 (м, 2H, $\mathbf{H^E}$), 1.98 – 2.44 (м, 4H, $\mathbf{H^{1,2}}$), 2.52 – 2.75 (м, 2H, $\mathbf{H^D}$), 4.06 – 4.23 (м, 2H, $\mathbf{H^Y}$); 8.83 (уш. с, 1H, O**H**).

Вычислено для $C_{13}H_{21}NO_6$: C, 54.35; H, 7.37; N, 4.88. Найдено: C, 54.42; H, 7.28; N, 4.98. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{21}NNaO_6]^+$: 295.1152; Найдено: 295.1147.

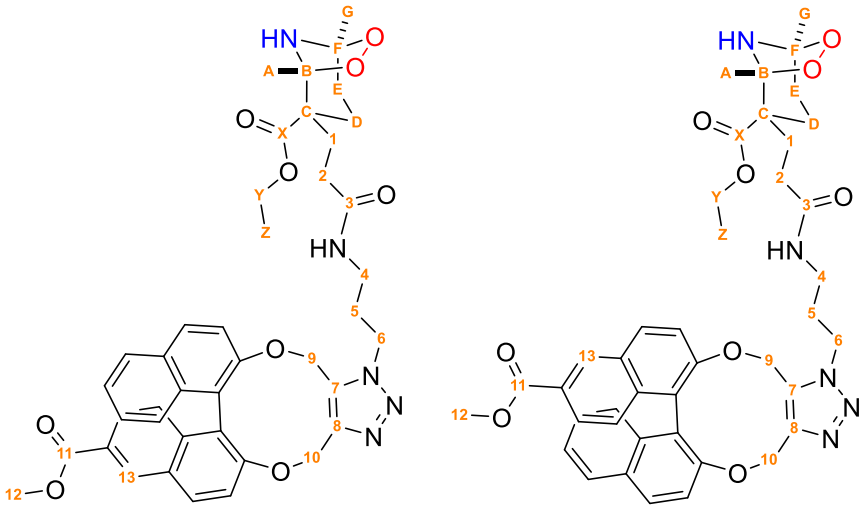
Этил(1R*,2R*,5S*)-2-(3-((4-хлорбензил)амино)-3-оксопропил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 32



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 85 – 87 °C. Выход 40%, 114.0 мг, 0.28 ммоль. R_f = 0.34 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 1 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.28 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, **H^{Z}**), 1.42 (с, 3H, **H^{G}**), 1.69 (с, 3H, **H^{A}**), 1.64 – 2.35 (м, 8H, **H^{1,2,D,E}**), 3.14 (с, 1H, N**H**), 4.18 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H, **H^{Y}**), 4.38 (д, 2H, **H^{4}**), 5.86 (с, 1H, N**H**C(O)), 7.21 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, **H^{o-}**), 7.30 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, **H^{m-}**); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2 (**C^{Z}**), 19.6 (**C^{A}**), 21.1(**C^{G}**), 26.5 (**C^{D}**), 30.8 (**C^{1}**), 31.4(**C^{2}**), 34.1 (**C^{E}**), 43.1 (**C^{4}**), 53.4 (**C^{C}**), 61.0 (**C^{Y}**), 97.8 (**C^{F}**), 100.5 (**C^{B}**), 128.9 (**C^{m-}**), 129.3 (**C^{o-}**), 133.4 (**C^{p-}**), 136.9 (**C^{i-}**), 172.0 (**C^{3}**), 173.2 (**C^{X}**); Вычислено для $C_{20}H_{27}ClN_2O_5$: C, 58.46; H, 6.62; Cl, 8.63; N, 6.82. Найдено: C, 58.53; H, 6.71; Cl, 8.52; N, 6.91. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{20}H_{27}ClN_2NaO_5]^+$: 433.1501; Найдено: 433.1491.

Метил 1-(3-(3-((1R*,2R*,5S*)-2-(этоксикарбонил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2 -ил)пропанамидо)пропил)-4,19-дигидро-1H-динафто[2',1':7,8;1'',2'':9,10][1,6]диоксецино[3,4 -d][1,2,3]триазол-14-карбоксилат, 34



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 143 – 145 °C. Выход 28% (на 2 стадии), 150.0 мг, 0.20 ммоль. R_f = 0.27 (ТСХ, ЭА).

^{1}H ЯМР (500.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.24 – 1.35 (м, 3H, **H^{Z}**), 1.47, 1.48 (с, 3H, **H^{G}**), 1.69, 1.70, 1.71 (с, 3H, **H^{A}**), 1.60 – 2.24 (м, 11H, **H^{D,E,1,2,6,7}**), 2.78 – 2.92 (м, 1H, **H^{D}**), 3.18 (с, 1H, N**H**), 3.97, 4.02 (с, 3H, **H^{12}**), 4.07 – 4.24 (м, 2H, **H^{Y}**), 4.25 – 4.47 (м, 2H), 5.06 – 5.14 (м, 1H, **H$^{9/10}$**), 5.25 – 5.34 (м, 1H, **H$^{9/10}$**), 5.36 – 5.41 (м, 0.25H, N**H**), 5.42 – 5.53 (м, 1.25H, **H$^{9/10}$**, N**H**), 5.60 – 5.66 (м, 0.25H, N**H**), 5.69 – 5.75 (м, 0.25H, N**H**), 5.77 – 5.87 (м, 1H, **H$^{9/10}$**), 6.97 – 7.05 (м, 0.5H, C**H**), 7.07-7.14 (м, 0.5H, C**H**),7.20 – 7.27 (м, 1H, C**H**), 7.30 – 7.39 (м, 2H, C**H**), 7.48 –

7.66 (м, 2H, C**H**), 7.77 – 7.86 (м, 1H, C**H**), 7.87 – 7.94 (м, 1H, C**H**), 7.96 – 8.02 (м, 1H, C**H**), 8.09 – 8.14 (м, 0.5H, C**H**), 8.18 – 8.23 (м, 0.5H, C**H**), 8.59 (с, 0.5H, **H**^{13}), 8.75 (с, 0.5H, **H**^{13}). ^{13}C ЯМР (125.76 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2, 19.6, 21.11, 21.14, 26.4, 26.5, 29.0, 29.15, 29.18, 30.4, 30.8, 31.05, 31.08, 31.1, 34.1, 35.0, 35.1, 44.9, 45.0, 45.1, 52.3, 52.4, 53.18, 53.21, 60.9, 62.82, 62.85, 62.9, 97.72, 97.77, 100.5, 116.72, 116.79, 117.22, 117.27, 119.6, 119.7, 120.6, 120.76, 120.79, 121.5, 123.5, 124.5, 124.6, 124.9, 125.41, 125.45, 125.9, 126.1, 126.5, 126.6, 126.9, 127.3, 128.3, 128.4, 129.4, 129.6, 130.2, 130.8, 130.9, 131.07, 131.1, 131.36, 131.41, 131.88, 131.9, 132.0, 132.10, 132.12, 133.3, 133.5, 135.8, 136.1, 144.0, 144.2, 152.36, 152.39, 154.4, 155.48, 155.49, 157.26, 157.3, 167.04, 167.07, 167.2, 172.11, 172.13, 172.2, 173.00, 173.01, 173.18, 173.21. Вычислено для $C_{42}H_{45}N_5O_9$: C, 66.04; H, 5.94; N, 9.17. Найдено: C, 66.11; H, 5.85; N, 9.09; Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{42}H_{45}N_5NaO_9]^+$: 786.3109; Найдено: 786.3101.

Данные рентгеноструктурного анализа для *транс*-30a, *цис*-30a, 30aq, 30x

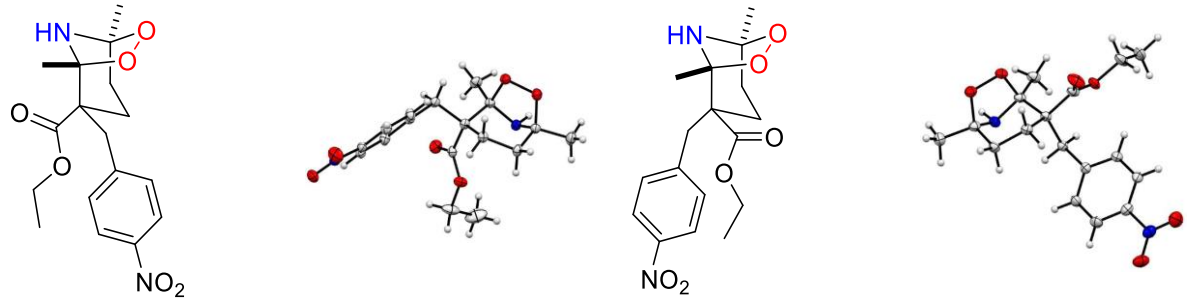
Кристаллографические данные для *транс*-**30a**, *цис*-**30a**, **30aq**, **30x** приведены в таблицах **6.5 и 6.6**. Структуры **2** *транс*-**30a**, *цис*-**30a**, **30aq**, расшифрованы с помощью программы ShelXT и уточнены по программе ShelXL. Структура **30x** расшифрована прямыми методами с помощью программы SHELXT и уточнена по F^5 с использованием программы SHELXL-2018. Молекулярные структуры показаны на рисунке **6.10**.

Таблица 6.5. Кристаллографические данные для соединений *транс*-**30a**, *цис*-**30a**, **30aq**.

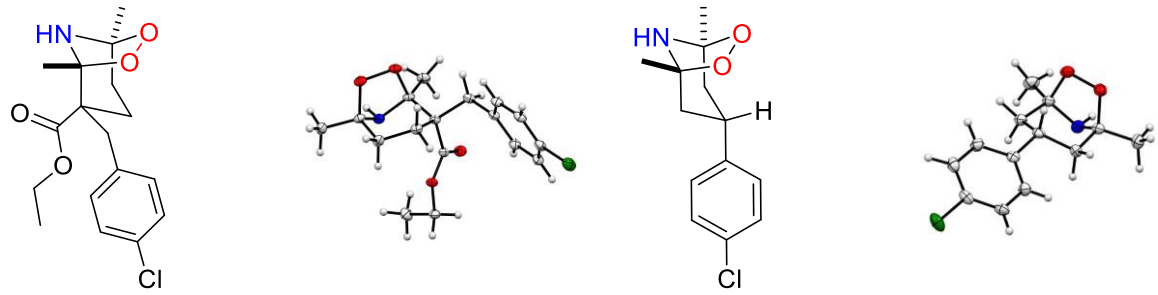
	транс-**30a**	*цис*-**30a**	**30aq**
Номер в базе CCDC	2052452	2052453	2052454
Эмпирическая формула	$C_{17}H_{22}N_2O_6$	$C_{17}H_{22}N_2O_6$	$C_{13}H_{16}ClNO_2$
Молекулярный вес	350.36	350.36	253.72
Режим сканирования	ϕ и ω	ϕ и ω	ω
Размер кристалла, мм	0.23 × 0.27 × 0.34	0.24 × 0.29 × 0.35	0.12 × 0.19 × 0.33
Цвет кристалла	бесцветный	бесцветный	бесцветный
Кристаллическая система	моноклинная	триклинная	моноклинная
a, Å	9.4854(7)	7.9104(3)	10.2266(17)
b, Å	20.0142(15)	9.0872(4)	14.239(2)
c, Å	9.5475(7)	12.4075(5)	8.6352(13)
α, °	90	102.5500(10)	90
β, °	103.143(2)	104.2340(10)	100.567(3)
γ, °	90	92.7280(10)	90
Объем, Å³	1765.0(2)	839.03(6)	1236.1(3)
Плотность, г/см3	1.318	1.387	1.363

Температура, K	100.15	120	120
$T_{мин.}/T_{макс.}$	0.6480/0.7461	0.7031/0.7458	0.4866/0.7472
μ, $мм^{-1}$	0.100	0.106	0.298
Пространственная группа	$P2_1/c$	P-1	$P2_1/c$
Z	4	2	4
F(000)	744	372	536
Число собранных отражений	23848	17748	13628
Число независимых отражений	5386	4544	3774
(I>2σ(I))	4068	3390	2141
Параметры	230	230	203
R_{int}	0.0397	0.0339	0.0954
$2\theta_{min}$ - $2\theta_{max}$, °	4.070 - 61.066	3.486 - 58.482	4.052 - 61.012
wR_2 (все отражения)	0.1136	0.1101	0.1243
$R_1(I>\sigma(I))$	0.0445	0.0419	0.0535
GOF	1.017	1.031	0.951
ρ_{min}/ρ_{max}, $eÅ^{-3}$	-0.280/0.430	-0.263/0.382	-0.382/0.348

Рисунок 6.10. Молекулярные структуры *транс*-**30a**, *цис*-**30a**, **30aq** и **30x**. Атомы представлены в виде параметрических эллипсоидов атомного смещения (вероятность 50%).



транс-**30a** *цис*-**30a**



30x **30aq**

Таблица 6.6. Кристаллографические данные и уточнение структуры для **30x**.

	30x
Номер в базе CCDC	2059164
Эмпирическая формула	$C_{17}H_{22}ClNO_4$
Молекулярный вес	339.80

Температура	100(2) K
Длина волны	0.71073 Å
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1/c$
Параметры элементарной ячейки	a = 8.0185(2) Å □= 90°. b = 11.7989(3) Å □= 100.1575(6)°. c = 17.8413(4) Å □ = 90°.
Объем	1661.50(7) Å3
Z	4
Плотность (вычислено)	1.358 г/см3
Коэффициент поглощения	0.250 мм-1
F(000)	720
Размер кристалла	0.59 x 0.53 x 0.52 мм3
Область сканирования	2.319 – 34.992°.
Диапазон индексов отражения	-12<=h<=12, -19<=k<=18, -28<=l<=28
Число собранных отражений	57696
Число независимых отражений	7279 [R(int) = 0.0272]
Число наблюдаемых отражений	6493
Полнота отражений до θ = 25.242°	99.7 %
Коррекция поглощения	Полноматричный метод наим. кв. F2
Данные / ограничения / параметры	7279 / 0 / 215
GOF	1.048
R [I>2σ(I)]	R1 = 0.0333, wR2 = 0.0873
R (по всем данным)	R1 = 0.0389, wR2 = 0.0915
Остаточная электронная плотность	0.473 и -0.327 e.Å-3

Экспериментальная часть к главе 3.2. Синтез трициклических аминопероксидов из β,δ'-трикетонов, пероксида водорода и источника *NH*-группы

7-Метилоктан-3,5-дион [373], 1-(*n*-толил)бутан-1,3-дион, 2 1-(4-бромфенил)бутан-1,3-дион [374], этил 4-бензоил-5-оксогексаноат [375], β,δ'-трикетоны **20a,d,w** [347], **20b,c,f-h,m-o,s-v** [376], **20x** [377] синтезировали по известным методикам. Производные 7-хлорхинолина получали по литературной методике [378, 379]. β,δ'-Трикетоны **20i,k,l,p-r** ранее не были описаны. Аналитические характеристики **20a-d** представлены в экспериментальной части к **главе 2.4.**

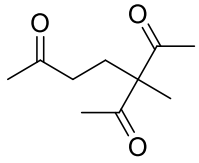
Методика синтеза β, δ'– трикетонов 20i,k,l,p-r.

К соответствующему β-дикетону (1.5 г, 4.14 − 7.57 ммоль) при 20 − 25 °C последовательно добавляли при перемешивании метилвинилкетон (1.2 моль / 1.0 моль β-дикетона), $CeCl_3$ (0.2 моль / 1.0 моль β-дикетона) и NaI (0.1 моль / 1.0 моль β-дикетона). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем добавляли EtOAc (30 мл) и перемешивали реакционную смесь еще 30 минут. После этого смесь переносили в

делительную воронку, добавляли H_2O (10 мл) и две капли 36% водн. HCl. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ и затем водой (2×10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. β,δ'–Трикетоны выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 90 об. %.

Соединения: **20i**: 1.29 г, 5.37 ммоль, выход 61 %; **20k**: 1.28 г, 4.53 ммоль, выход 64 %; **20l**: 1.34 г, 4.52 ммоль, выход 68 %; **20p**: 1.26 г, 3.79 ммоль, выход 50 %; **20q**: 0.96 г, 2.65 ммоль, выход 25 %; **20r**: 1.53 г, 7.72 ммоль, выход 66 %.

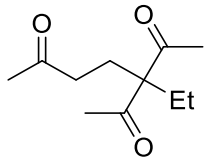
3-Ацетил-3-метилгептан-2,6-дион, 20f [376]



Бесцветное масло. R_f = 0.46 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.30 (с, 3H), 1.99 – 2.16 (м, 11H), 2.31 (т, *J* = 7.7 Гц, 2H).

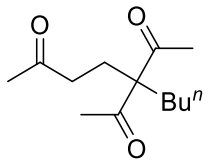
3-Ацетил-3-этилгептан-2,6-дион, 20g [376]



Бесцветное масло. R_f = 0.46 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.30 (с, 3H), 1.99 – 2.16 (м, 11H), 2.31 (т, *J* = 7.7 Гц, 2H).

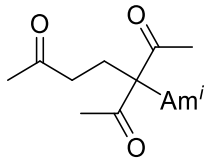
3-Ацетил-3-бутилгептан-2,6-дион, 20h [376]



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 44 – 45 °C (Лит.[376] $T_{пл.}$ = 45 – 46 °C). R_f = 0.51 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.85 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H), 0.92 – 1.05 (м, 2H), 1.21 – 1.34 (м, 2H), 1.75 – 1.84 (м, 4H), 2.01 – 2.12 (м, 9H), 2.15 – 2.24 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.7, 23.1, 24.2, 25.9, 26.9, 29.9, 31.4, 38.1, 69.3, 207.2.

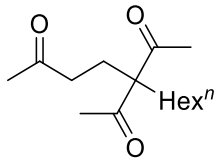
3-Ацетил-3-изопентилгептан-2,6-дион, 20i



Желтое масло. R_f = 0.32 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.85 (д, *J* = 6.6 Гц, 1H), 0.86 – 0.89 (м, 2H), 1.47 (септ, *J* = 6.6 Гц, 1H), 1.74 – 1.83 (м, 2H), 2.04 – 2.09 (м, 2H), 2.06 (с, 6H), 2.08 (с, 3H), 2.17 – 2.22 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 22.45, 22.50, 24.2, 27.1, 28.5, 29.5, 30.1, 32.7, 38.2, 69.4, 207.4. Вычислено для $C_{14}H_{24}O_3$: C, 69.96; H, 10.07. Найдено: C, 70.01; H, 10.12. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{14}H_{25}O_3]^+$: 241.1798; Найдено: 241.1800.

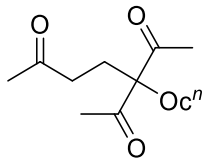
3-Ацетил-3-гексилгептан-2,6-дион, 20j [347]



Светло-желтое масло. R_f = 0.28 (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.82 (т, *J* = 5.95 Гц, 3H), 0.96 – 1.04 (м, 2H), 1.22 – 1.33 (м, 7H), 1.47 – 1.56 (м, 1H), 1.76 – 1.82 (м, 2H), 2.05 – 2.23 (м, 11H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.9, 22.5, 23.7, 24.2, 26.9, 29.7, 29.9, 31.4, 31.7, 38.1, 62.9, 207.2.

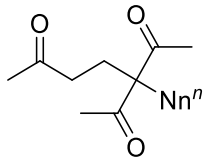
3-Ацетил-3-октилгептан-2,6-дион, 20k



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 40 – 42 °C. R_f = 0.43 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.84 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H), 0.96 – 1.04 (м, 2H), 1.16 – 1.29 (м, 10H), 1.76 – 1.83 (м, 2H), 2.05 – 2.12 (м, 2H), 2.07 (с, 6H), 2.09 (с, 3H), 2.18 – 2.24 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2, 22.7, 23.9, 24.4, 27.1, 29.4, 30.10, 30.22, 31.9, 38.3, 69.5, 207.5. Вычислено для $C_{17}H_{30}O_3$: C, 72.30; H, 10.71. Найдено: C, 72.35; H, 10.74. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{31}O_3]^+$: 283.2268; Найдено: 283.2273.

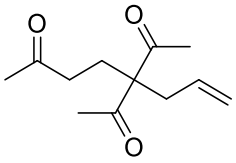
3-Ацетил-3-нонилгептан-2,6-дион, 20l



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 44 – 46 °C. R_f = 0.34 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.86 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H), 0.98 – 1.04 (м, 2H), 1.19 – 1.31 (м, 12H), 1.76 – 1.84 (м, 2H), 2.05 – 2.12 (м, 2H), 2.08 (с, 6H), 2.10 (с, 3H), 2.21 – 2.25 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2, 22.8, 23.9, 24.4, 27.1, 29.3, 29.37, 29.41, 29.59, 30.11, 30.24, 31.92, 31.95, 31.98, 38.3, 69.5, 207.5. Вычислено для $C_{18}H_{32}O_3$: C, 72.93; H, 10.88. Найдено: C, 72.99; H, 10.94. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{18}H_{33}O_3]^+$: 297.2424; Найдено: 297.2429.

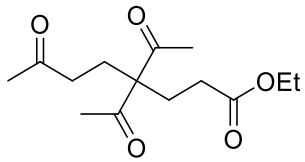
3-Ацетил-3-аллилгептан-2,6-дион, 20m [376]



Жёлтое масло. R_f = 0.51 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.94 – 2.30 (м, 13H), 2.57 (д, *J* = 7.3 Гц, 2H), 4.98 – 5.15 (м, 2H), 5.38 – 5.56 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 24.3, 27.1, 29.9, 35.9, 37.7, 69.1, 119.2, 131.6, 206.3, 207.0.

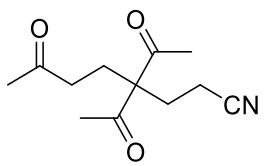
Этил 4,4-диацетил-7-оксооктаноат, 20n [376]



Бесцветное масло. R_f = 0.37 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.20 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H), 2.00 – 2.30 (м, 17H), 4.08 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1, 24.1, 26.1, 26.9, 28.8, 29.9, 37.7, 60.7, 68.4, 172.4, 206.5, 206.8.

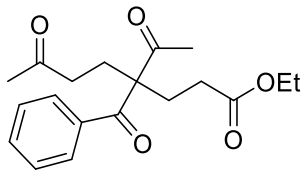
4,4-Диацетил-7-оксооктаннитрил, 20o [376]



Бежевые кристаллы. $T_{пл.}$ = 75 – 76 °C (Лит.[376] $T_{пл.}$ = 74 – 75 °C). R_f = 0.27 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.05 – 2.31 (м, 17H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 12.5, 24.1, 26.8, 26.9, 30.0, 37.4, 68.3, 118.7, 205.6, 206.1.

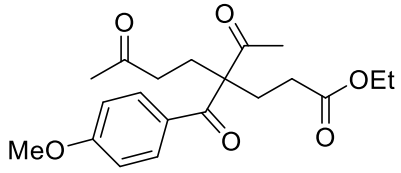
Этил-4-ацетил-4-бензоил-7-оксооктаноат, 20p



Бесцветное масло. R_f = 0.38 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.18 (т, *J* =7.0 Гц, 3H), 1.98 – 2.03 (м, 2H), 2.05 (с, 3H), 2.09 (с, 3H), 2.11 – 2.38 (м, 6H), 4.05 (кв, *J* =7.0 Гц, 2H), 7.40 (т, *J* =7.7 Гц, 2H), 7.52 (т, *J* =7.4 Гц, 1H), 7.71 – 7.79 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2, 24.9, 26.6, 27.8, 28.6, 30.1, 37.5, 60.8, 66.8, 128.7, 128.9, 133.5, 135.7, 172.6, 198.2, 206.8, 207.4. Вычислено для $C_{19}H_{24}O_5$: C, 68.66; H, 7.28. Найдено: C, 68.72; H, 7.35. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{19}H_{25}O_5]^+$: 333.1697; Найдено: 333.1692.

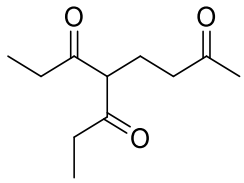
Этил-4-ацетил-4-(4-метоксибензоил)-7-оксооктаноат, 20q



Светло-желтые кристаллы. $T_{пл.}$ = 81 – 83 °C. R_f = 0.34 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.18 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.98 – 2.09 (м, 2H), 2.04 (с, 3H), 2.05 (с, 3H), 2.13 – 2.37 (м, 6H), 3.82 (с, 3H), 4.04 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 6.86 (д, *J* = 9.0 Гц, 2H), 7.76 (д, *J* = 9.0 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2, 24.8, 26.6, 27.7, 28.5, 30.1, 37.5, 55.6, 60.7, 66.4, 114.2, 128.3, 131.2, 163.7, 172.7, 196.1, 206.9, 207.9. Вычислено для $C_{20}H_{26}O_6$: C, 66.28; H, 7.23. Найдено: C, 66.39; H, 7.40. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{20}H_{27}O_6]^+$: 363.1797; Найдено: 363.1802.

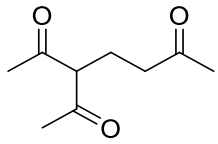
5-Пропионил-2,6-октандион, 20r



Светло-желтое масло. R_f = 0.40 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.99 (т, *J* = 7.2 Гц, 6H), 2.02 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H), 2.07 (с, 3H), 2.38 (т, *J* = 7.0 Гц, 2H), 2.40 – 2.49 (м, 4H), 3.67 (т, *J* = 7.0 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.6, 21.8, 29.9, 35.6, 40.7, 65.1, 206.9, 207.7. Вычислено для $C_{11}H_{18}O_3$: C, 66.64; H, 9.15. Найдено: C, 66.69; H, 9.20. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{19}O_3]^+$: 199.1329; Найдено: 199.1329.

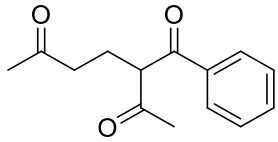
3-Ацетилгептан-2,6-дион, 20s [376]



Бесцветное масло. R_f = 0.46 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.97 – 2.16 (м, 11H), 2.40 (т, *J* = 7.0 Гц, 2H), 3.63 (т, *J* = 7.0 Гц, 0.8H), 16.64 (уш. с, 0.2H).

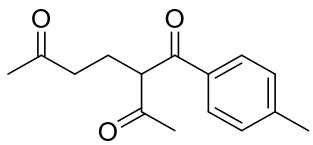
3-Бензоилгептан-2,6-дион, 20t [376]



Желтое масло. R_f = 0.56 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.95 – 2.28 (м, 8H), 2.35 – 2.61 (м, 2H), 4.53 (т, *J* = 6.6 Гц, 1H), 7.39 – 7.60 (м, 3H), 7.98 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 22.4, 28.5, 29.9, 40.4, 61.0, 128.6, 128.8, 133.8, 136.1, 196.5, 203.9, 207.8.

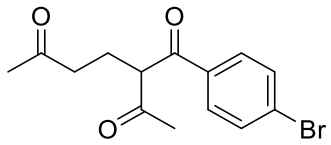
3-(4-Метоксибензоил)гептан-2,6-дион, 20u [376]



Коричневое масло. R_f = 0.33 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.01 – 2.23 (м, 8H), 2.35 – 2.60 (м, 2H), 3.83 (с, 3H), 4.46 (т, *J* = 7.0 Гц, 1H), 6.92 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H), 7.98 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 22.5, 28.3, 29.9, 40.5, 55.5, 60.8, 114.0, 129.1, 131.1, 164.1, 194.8, 204.2, 207.9.

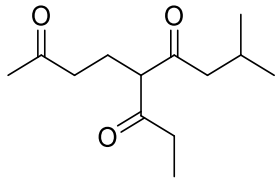
3-(4-Бромбензоил)гептан-2,6-дион, 20v [376]



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 71 – 72 °C (Лит.[376] $T_{пл.}$ = 70 – 71 °C). R_f = 0.45 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, CDCl3), δ: 2.03 – 2.21 (м, 8H), 2.39 – 2.61 (м, 2H), 4.48 (т, *J* = 6.6 Гц, 1H), 7.61 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.87 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 22.3, 28.5, 29.9, 40.3, 61.1, 129.2, 130.2, 132.2, 134.8, 195.6, 203.7, 207.8.

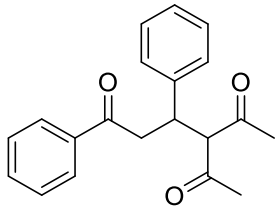
8-Метил-5-пропионилнонан-2,6-дион, 20w [347]



Бесцветное масло. R_f = 0.40 (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.84 – 1.06 (м, 9H), 1.98 – 2.18 (м, 6H), 2.29 – 2.52 (м, 6H), 3.64 (т, *J* = 7.34 Гц, 0.9H), 16.88 (уш. с, 0.1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.5, 21.6, 22.7, 24.0, 29.8, 35.4, 40.6, 50.9, 65.8, 205.7, 206.6, 207.4.

4-Ацетил-1,3-дифенилгексан-1,5-дион, 20x [377]



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 140 – 142 °C (Лит.[380] $T_{пл.}$ = 144 – 145). R_f = 0.70 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 1 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $(CD_3)_2CO$), δ: 1.88 (с, 3H), 2.26 (с, 3H), 3.24 (дд, *J* = 16.7, 3.6 Гц, 1H), 3.55 (дд, *J* = 16.7, 10.1 Гц, 1H), 4.18 (тд, *J* = 10.7, 10.1, 3.6 Гц, 1H), 4.57 (д, *J* = 10.7 Гц, 1H), 7.06 – 7.67 (м, 8H), 7.89 (д, *J* = 7.7 Гц, 2H).

Экспериментальная процедура к Таблице 3.2, опыты 1-9

Методика синтеза трициклического аминопероксида 35a с использованием 35% водн. H_2O_2 и 22% водн. NH_3.

К раствору β,δ'-трикетона **20a** (0.300 г, 1.15 ммоль) в MeOH, DMF (опыт 8) или THF (опыт 9) (10 мл) при 20 – 25 °C последовательно при перемешивании добавляли 22 % водн. раствор NH_3 (0.10 – 0.29 мл, 1.15 – 3.46 ммоль, 1 – 3 моль NH_3 / 1 моль β,δ'-трикетона **20a**) или 7M метанольный раствор NH_3 (2 моль NH_3 / 1 моль β,δ'- трикетона **20a**) (опыт 7), и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.12 – 0.80 мл, 1.38 – 9.20 ммоль; 1.5 – 3.0 моль H_2O_2 / 1 моль β,δ'–трикетона **20a**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 2 – 8 часов. Затем добавляли $CHCl_3$ (30 мл) и воду (10 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали $CHCl_3$ (3 x 30 мл). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса при 20 – 25 °C. Трициклический аминопероксид **35a** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь ПЭ : ЭА с градиентом ЭА от 10 до 15 об. %.

Экспериментальная процедура к Таблице 3.2, опыты 10-21.

Методика синтеза трициклического аминопероксида 35a с использованием 35% водн. H_2O_2 и солей аммония.

К раствору β,δ'-трикетона **20a** (0.300 г, 1.15 ммоль) в MeOH, EtOH, TFE, DMF или THF (10 мл) при 20 – 25 °C последовательно при перемешивании добавляли NH_4OAc (0.089 – 0.444 г; 1.15 – 5.76 ммоль, 1.0 – 5.0 моль NH_4OAc / 1 моль β,δ'-трикетона **20a**), $HCOONH_4$ (0.218 г; 3.46 ммоль, 3.0 моль $HCOONH_4$ / 1 моль β,δ'-трикетона **20a**) или $(NH_4)_2CO_3$ (0.332 г; 3.46 ммоль, 3.0 моль $(NH_4)_2CO_3$ / 1 моль β,δ'-трикетона **20a**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.15 – 0.29 мл, 1.73 – 3.46 ммоль, 1.5 – 3.0 моль H_2O_2 / 1 моль β,δ'–трикетона **20a**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 1.5 – 24 часов. Затем добавляли $CHCl_3$ (30 мл) и воду (10 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали $CHCl_3$ (3 x 30 мл). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса при 20 – 25 °C. Трициклический аминопероксид **35a** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь ПЭ : ЭА с градиентом ЭА от 10 до 15 об. %.

Экспериментальная процедура к Схеме 3.10.

Методика синтеза трициклических аминопероксидов 35a–d,f-x из β,δ'–трикетонов 20a–d,f-x, 35% водн. H_2O_2 и ацетата аммония.

К раствору β,δ'-трикетона **20** (0.300 г, 0.83 – 1.63 ммоль) в MeOH (10 мл) при 20 – 25 °C последовательно при перемешивании добавляли ацетат аммония (0.191 – 0.377 г, 2.48 – 4.88 ммоль, 3 моль NH_4OAc / 1 моль β,δ'–трикетона **20**) и 35 % водн. H_2O_2 (0.21 – 0.42 мл, 2.48 – 4.88 ммоль; 3.0 моль H_2O_2 / 1 моль β,δ'–трикетона **20**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 2 часов в случае тикетонов **20a–d,f-o**,**r-x** и 24 часа в случае трикетнов **20p**,**q** соответственно. Затем добавляли $CHCl_3$ (30 мл) и H_2O (10 мл), органический слой отделяли, водный слой экстрагировали $CHCl_3$ (3 х 30 мл), объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса при 20 – 25 °C Трициклические аминопероксиды **35a–d,f-x** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь ПЭ : ЭА с градиентом ЭА от 10 до 15 об.%. В случае трикетонов **20s-x** аминопероксиды **20s-x** в индивидуальном виды выделить не удалось.

Соединения: **35a:** 276.1 мг, 1.00 ммоль, выход 87%; **35b:** 256.9 мг, 0.73 ммоль, выход 82%; **35c:** 201.4 мг, 0.63 ммоль, выход 64%; **35d:** 201.8 мг, 0.65 ммоль, выход 64%; **35f:** 243.3 мг, 1.22 ммоль, выход 75%; **35g:** 267.9 мг, 1.26 ммоль, выход 83%; **35h:** 255.9 мг, 1.06 ммоль, выход 80%; **35i:** 274.1 мг, 1.07 ммоль, выход 86%; **35j:** 276.4 мг, 1.03 ммоль, выход 87%; **35k:** 278.0 мг, 0.93 ммоль, выход 88%; **35l:** 255.3 мг, 0.82 ммоль, выход 81%; **35m:** 273.2 мг, 1.21 ммоль, выход 85%; **35n:** 281.8 мг, 0.99 ммоль, выход 89%; **35o:** 269.0 мг, 1.13 ммоль, выход 84%; **35p:** 188.1 мг, 0.54 ммоль, выход 60%; **35q:** 187.5 мг, 0.50 ммоль, выход 60%; **35r:** 226.0 мг, 1.06 ммоль, выход 70%.

Синтез аминопероксидов 35a, 35m, 35n и 35o в масштабе до 1.0 г β,δ'-трикетона.

К раствору β,δ'-трикетона **20a**, **20m**, **20n** или **20o** (1.00 г, 3.70 – 4.76 ммоль) в 10 мл MeOH при 20 – 25 °Споследовательно при перемешивании добавляли ацетат аммония (0.86 – 1.100 г, 11.10 – 14.27 ммоль, 3 моль NH_4OAc / 1 моль β,δ'-трикетона **20**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.95 – 1.22 мл, 11.10 – 14.27 ммоль; 3.0 моль H_2O_2 / 1 моль β,δ'-трикетона **20**) Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 2 часов. Затем добавляли $CHCl_3$ (30 мл) и H_2O (10 мл). Органический слой отделяли, водный экстрагировали $CHCl_3$

(3 х 30 мл), объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса при 20 – 25 °C. Трициклические аминопероксиды **35a**, **35m**, **35n** и **35o** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием в качестве элюента смесь ПЭ : ЭА с градиентом ЭА от 10 до 15 об.%.

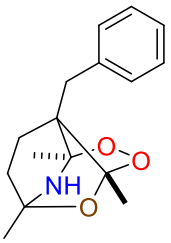
Соединения: **35a:** 0.93 г, 3.38 ммоль, выход 88%; **35m:** 0.84 г, 3.71 ммоль, выход 78%; **35n:** 0.91 г, 3.18 ммоль, выход 86%; **35o:** 0.84 г, 3.54 ммоль, выход 79%.

Синтез аминопероксидов 35g, 35i, 35k и 35l в масштабе 0.7 г β,δ'-трикетона.

К раствору β,δ'-трикетона **20g**, **20i**, **20k** или **20l** (0.700 г, 2.36 – 3.53 ммоль) в 10 мл MeOH при 20 – 25 °C последовательно при перемешивании добавляли ацетат аммония (0.546 – 0.816 г, 7.08 – 10.59 ммоль, 3 моль NH_4OAc / 1 моль β,δ'-трикетона **20**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.60 – 0.90 мл, 7.08 – 10.59 ммоль; 3.0 моль H_2O_2 / 1 моль β,δ'-трикетона **20**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 2 часов. Затем добавляли $CHCl_3$ (30 мл) и H_2O (10 мл). Органический слой отделяли, водный экстрагировали $CHCl_3$ (3 х 30 мл), объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса при 20 – 25 °C. Трициклические аминопероксиды **35g**, **35i**, **35k** или **35l** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием в качестве элюента смесь ПЭ : ЭА с градиентом ЭА от 10 до 15 об.%.

Соединения: **35g:** 647.6 мг, 3.07 ммоль, выход 86%; **25i:** 984.2 мг, 2.68 ммоль, выход 92%; **35k:** 700.4 мг, 2.35 ммоль, выход 95%; **35l:** 654.6 мг, 2.10 ммоль, выход 89%.

3a-Бензил-3,6,7a-триметилгексагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин, 35a

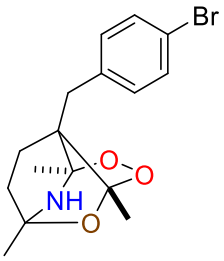


Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 129 – 131 °C. R_f = 0.58 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.32 (с, 3H), 1.38 (с, 3H), 1.41 (с, 3H), 1.57 – 1.68 (м, 2H), 1.77 – 1.90 (м, 2H), 2.72 (уш. с, 1H), 2.90 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 17.7, 19.4, 19.8, 20.1, 32.9, 36.5, 52.9, 79.5, 96.1, 108.2, 126.7, 128.1, 131.4, 137.3. Вычислено для $C_{16}H_{21}NO_3$: C, 69.79; H, 7.69; N, 5.09. Найдено: C, 69.84; H, 7.75; N, 5.12. Масс-спектр

высокого разрешения (ESI-TOF-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{16}H_{22}NO_3]^+$: 276.1594; Найдено: 276.1600.

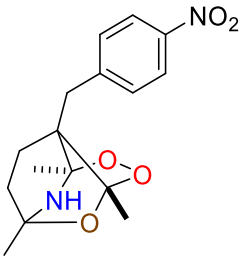
3a-(4-Бромбензил)-3,6,7a-триметилгексагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин, 35b



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 134 – 136 °C. R_f = 0.58 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.31 (с, 3H), 1.35 (с, 3H), 1.37 (с, 3H), 1.57 – 1.66 (м, 2H), 1.71 – 1.83 (м, 2H), 2.70 (уш. с, 1H), 2.81 – 2.86 (м, 2H), 7.11 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H), 7.39 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 17.7, 19.5, 19.9, 25.1, 32.9, 36.0, 52.8, 79.5, 95.9, 108.0, 120.8, 131.3, 133.1, 136.3. Вычислено для $C_{16}H_{20}BrNO_3$: C, 54.25; H, 5.69; Br, 22.56; N, 3.95. Найдено: C, 54.28; H, 5.72; Br, 22.61; N, 3.99. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{16}H_{21}BrNO_3]^+$: 354.0699, 356.0680; Найдено: 354.0699, 356.0679.

3,6,7a-Триметил-3a-(4-нитробензил)гексагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин, 35c

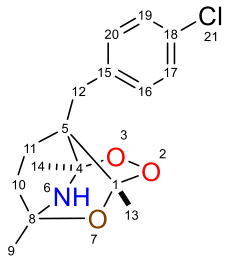


Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 143 – 145 °C. R_f = 0.47 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.32 (с, 3H), 1.35 (с, 3H), 1.38 (с, 3H), 1.60 – 1.70 (м, 2H), 1.77 – 1.87 (м, 2H), 2.74 (уш. с, 1H), 2.96 – 3.00 (м, 2H), 7.43 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H), 8.14 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 17.7, 19.5, 20.0, 25.0, 32.9, 36.6, 53.1, 79.5, 95.9, 107.9, 123.3, 132.2, 145.4, 147.0. Вычислено для $C_{16}H_{20}N_2O_3$: C, 59.99; H, 6.29; N, 8.74.

Найдено: C, 60.18; H, 6.41; N, 8.80. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{16}H_{21}N_2O_3]^+$: 321.1445; Найдено: 321.1450.

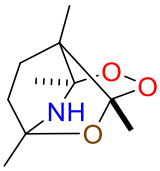
3a-(4-Хлорбензил)-3,6,7a-триметилгексагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин, 35d



Белые кристаллы. $T_{пл.}$= 129 – 131 °C. R_f = 0.58 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.34 (с, 3H, **H^{9}**), 1.37 (с, 3H, **H^{14}**), 1.40 (с, 3H, **H^{13}**), 1.59 – 1.70 (м, 2H, **H^{10}**), 1.77 – 1.87 (м, 2H, **H^{11}**), 2.75 (уш. с, 1H, N**H**), 2.84 – 2.91 (м, 2H, **H^{12}**), 7.20 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, **H^{16,20}**), 7.27 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, **H^{17,19}**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 17.7 (**C^{14}**), 19.5 (**C^{13}**), 19.8 (**C^{11}**), 25.1 (**C^{19}**), 32.9 (**C^{10}**), 35.9 (**C^{12}**), 52.8 (**C^{5}**), 79.5 (**C^{8}**), 95.9 (**C^{4}**), 108.0 (**C^{1}**), 128.3 (**C^{17,19}**), 132.7 (**C^{16,18,20}**), 135.8 (**C^{15}**). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 98.76. Вычислено для $C_{16}H_{20}ClNO_3$: C, 62.03; H, 6.51; Cl, 11.44; N, 4.52. Найдено: C, 62.27; H, 6.78; Cl, 11.65; N, 4.62. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{16}H_{21}ClNO_3]^+$: 310.1204; Найдено: 310.1208.

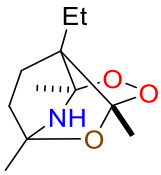
3,3a,6,7a-Тетраметилгексагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин, 35f



Белые кристаллы. $T_{пл.}$= 70 – 72 °C. R_f = 0.54 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.98 (с, 3H), 1.30 (с, 3H), 1.31 (с, 3H), 1.37 (с, 3H), 1.55 – 1.69 (м, 4H), 2.67 (уш. с, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 16.3, 16.8, 17.9, 22.2, 25.2, 33.6, 49.4, 80.1, 95.0, 107.5. Вычислено для $C_{10}H_{17}NO_3$: C, 60.28; H, 8.60; N, 7.03. Найдено: C, 60.35; H, 8.69; N, 7.09. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{10}H_{18}NO_3]^+$: 200.1281; Найдено: 200.1282.

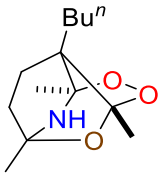
3a-Этил-3,6,7a-триметилгексагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин, 35g



Белые кристаллы. $T_{пл.}$= 47 – 49 °C. R_f = 0.49 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.99 (т, *J* = 7.6 Гц, 3H), 1.30 (с, 3H), 1.37 (с, 3H), 1.41 (с, 3H), 1.49 – 1.73 (м, 6H), 2.63 (уш. с, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 9.3, 16.9, 18.6, 19.6, 23.7, 25.2, 32.9, 51.6, 79.8, 95.6, 107.9. Вычислено для $C_{11}H_{19}NO_3$: C, 61.95; H, 8.98; N, 6.57. Найдено: C, 62.04; H, 9.02; N, 6.62. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{20}NO_3]^+$: 214.1438; Найдено: 214.1441.

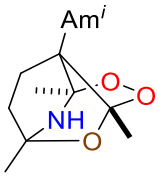
3a-Бутил-3,6,7a-триметилгексагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин, 35h



Белые кристаллы. $T_{пл.}$= 38 – 40 °C. R_f = 0.64 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.88 (т, *J* = 7.6 Гц, 3H), 1.15 – 1.29 (м, 2H), 1.30 (с, 3H), 1.36 (с, 3H), 1.39 – 1.49 (м, 4H), 1.41 (с, 3H), 1.56 – 1.73 (м, 4H), 2.62 (уш. с, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.9, 16.9, 18.7, 19.9, 23.8, 25.2, 26.6, 30.9, 32.9, 51.7, 79.8, 95.6, 107.9. Вычислено для $C_{13}H_{23}NO_3$: C, 64.70; H, 9.61; N, 5.80. Найдено: C, 64.76; H, 9.65; N, 5.87. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{24}NO_3]^+$: 242.1751; Найдено: 242.1746.

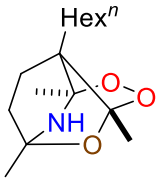
3a-Изопентил-3,6,7a-триметилгексагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин, 35i



Белые кристаллы. $T_{пл.}$= 66 – 68 °C. R_f = 0.79 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.88 (д, *J* = 6.5 Гц, 6H), 1.26 – 1.51 (м, 5H), 1.31 (с, 3H), 1.37 (с, 3H), 1.42 (с, 3H), 1.56 – 1.75 (м, 4H), 2.63 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 17.0, 18.8, 19.9, 22.6, 25.4, 29.0, 29.2, 32.9, 33.3, 51.6, 79.8, 95.7, 107.9. Вычислено для $C_{14}H_{25}NO_3$: C, 65.85; H, 9.87; N, 5.49. Найдено: C, 65.98; H, 9.98; N, 5.63. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{14}H_{26}NO_3]^+$: 256.1907; Найдено: 256.1902.

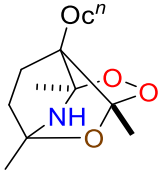
3a-Гексил-3,6,7a-триметилгексагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин, 35j



Светло-желтое масло. R_f = 0.76 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.86 (т, *J* = 7.6 Гц, 3H), 1.18 – 1.29 (м, 6H), 1.31 (с, 3H), 1.36 (с, 3H), 1.37 – 1.46 (м, 4H), 1.41 (с, 3H), 1.52 – 1.77 (м, 4H), 2.65 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1, 17.0, 18.7, 19.9, 22.8, 24.4, 25.2, 30.5, 31.3, 31.7, 32.9, 51.7, 79.8, 95.6, 107.9. Вычислено для $C_{15}H_{27}NO_3$: C, 66.88; H, 10.10; N, 5.20. Найдено: C, 66.93; H, 10.17; N, 5.25. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{15}H_{28}NO_3]^+$: 270.2064; Найдено: 270.2061.

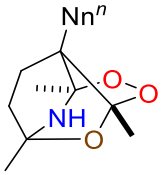
3,6,7a-Триметил-3a-октилгексагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин, 35k



Белые кристаллы. $T_{пл.}$= 41 – 43 °C. R_f = 0.65 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.86 (т, *J* = 7.6 Гц, 3H), 1.16 – 1.30 (м, 10H), 1.31 (с, 3H), 1.37 (с, 3H), 1.38 – 1.48 (м, 4H), (с, 3H), 1.54 – 1.75 (м, 4H), 2.63 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2, 17.0, 18.7, 19.9, 22.7, 24.5, 25.2, 29.42, 29.7, 30.8, 31.2, 31.9, 32.9, 51.7, 79.8, 95.6, 107.9. Вычислено для $C_{17}H_{31}NO_3$: C, 68.65; H, 10.51; N, 4.71. Найдено: C, 68.71; H, 10.56; N, 4.78. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{32}NO_3]^+$: 298.2377; Найдено: 298.2383.

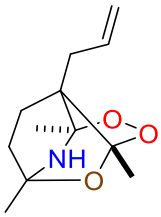
3,6,7a-Триметил-3a-нонилгексагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин, 35l



Светло-желтое масло. R_f = 0.68 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.88 (т, *J* = 7.6 Гц, 3H), 1.19 – 1.32 (м, 12H), 1.33 (с, 3H), 1.39 (с, 3H), 1.40 – 1.50 (м, 4H), 1.43 (с, 3H), 1.55 – 1.79 (м, 1H), 2.65 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2, 17.0, 18.7, 19.9, 22.8, 24.5, 25.3, 29.38, 29.52, 29.72, 30.8, 31.3, 31.9, 32.9, 51.7, 79.8, 95.7, 107.9. Вычислено для $C_{18}H_{33}NO_3$: C, 69.41; H, 10.68; N, 4.50. Найдено: C, 69.72; H, 10.87; N, 4.75. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{18}H_{34}NO_3]^+$: 312.2533; Найдено: 312.2541.

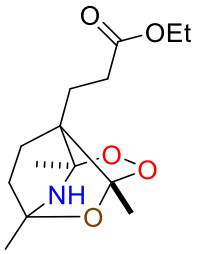
3a-Аллил-3,6,7a-триметилгексагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин, 35m



Белые кристаллы. $T_{пл.}$= 49 – 51 °C. R_f = 0.53 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.31 (с, 3H), 1.38 (с, 3H), 1.42 (с, 3H), 1.55 – 1.75 (м, 4H), 2.20 – 2.32 (м, 2H), 2.66 (уш. с, 1H), 4.95 – 5.13 (м, 2H), 5.82 – 6.01 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 17.0, 18.7, 20.2, 25.1, 32.9, 35.8, 51.8, 79.8, 95.6, 107.7, 118.1, 134.2. Вычислено для $C_{12}H_{19}NO_3$: C, 63.98; H, 8.50; N, 6.22. Найдено: C, 64.05; H, 8.55; N, 6.28. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{12}H_{20}NO_3]^+$: 226.1438; Найдено: 226.1446.

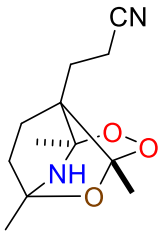
Этил 3-(3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропаноат, 35n



Белые кристаллы. $T_{пл.}$= 61 – 63 °C. R_f = 0.41 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.20 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.28 (с, 3H), 1.35 (с, 3H), 1.40 (с, 3H), 1.52 – 1.69 (м, 4H), 1.73 – 1.84 (м, 2H), 2.43– 2.57 (м, 2H), 2.65 (уш. с, 1H), 4.08 (кв, *J* = 7.1 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.3, 16.6, 18.3, 20.9, 25.0, 26.6, 29.7, 32.8, 51.3, 60.5, 79.8, 95.3, 107.3, 173.6. Вычислено для $C_{14}H_{23}NO_5$: C, 58.93; H, 8.13; N, 4.91. Найдено: C, 59.18; H, 8.41; N, 5.12. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{14}H_{24}NO_5]^+$: 286.1649; Найдено: 286.1642.

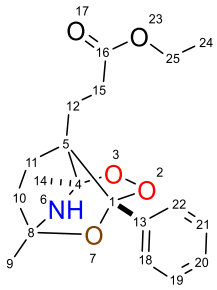
3-(-3,6,7a-Триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропаннитрил, 35o



Белые кристаллы. $T_{пл.}$= 116 – 118 °C. R_f = 0.52 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 1 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.32 (с, 3H), 1.40 (с, 3H), 1.44 (с, 3H), 1.59 – 1.73 (м, 4H), 1.80 – 1.92 (м, 2H), 2.59 – 2.69 (м, 2H), 2.74 (уш. с, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.1, 16.5, 18.1, 21.4, 24.9, 28.3, 32.6, 51.3, 80.0, 95.0, 106.8, 119.9. Вычислено для $C_{12}H_{18}N_2O_3$: C, 60.49; H, 7.61; N, 11.76. Найдено: C, 60.53; H, 7.66; N, 11.81. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{12}H_{19}N_2O_3]^+$: 239.1390; Найдено: 239.1392.

Этил 3-(3-6,7a-диметил-3-фенилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропаноат, 35p



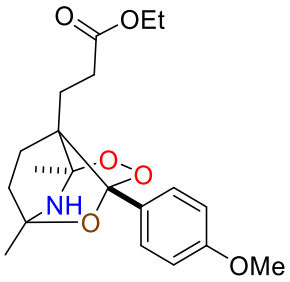
Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 107 – 109 °C. R_f = 0.49 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.16 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.46 (с, 6H), 1.55 – 1.86 (м, 6H), 1.89 – 2.04 (м, 2H), 3.77 (с, 1H), 4.00 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 7.33 – 7.41 (м, 3H), 7.54 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2, 18.3, 18.8, 24.9, 25.4, 28.9, 33.0, 52.5, 60.5, 80.6, 96.5, 109.0, 127.7, 128.5, 129.4, 130.2, 134.0, 173.3. ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 98.1.

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-d6), δ: 1.08 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H^{24}**), 1.33 (с, 3H, **H^{9}**), 1.46 (с, 3H, **H^{14}**), 1.43 – 1.55 (м, 2H, **H^{11,12}**), 1.56 – 1.73 (м, 4H, **H^{10,11,12,15}**), 1.82 – 2.04 (м, 2H, **H^{12,15}**), 3.77 (с, 1H, N**H^{6}**), 4.00 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, **H^{25}**), 7.36 – 7.48 (м, 5H, **H^{18,19,20,21,22}**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-d6), δ: 13.9 (**C^{24}**), 17.2 (**C^{11}**), 18.3 (**C^{14}**), 24.1 (**C^{12}**), 24.4 (**C^{9}**), 28.1 (**C^{15}**), 32.9 (**C^{10}**), 51.5 (**C^{5}**), 59.7 (**C^{16}**), 80.1 (**C^{8}**), 96.4 (**C^{4}**), 108.3 (**C^{1}**), 127.4, 128.2, 128.9 (**C^{20}**), 173.3 (**C^{16}**). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, DMSO-d6), δ: 93.81. Вычислено для $C_{19}H_{25}NO_5$: C, 65.69; H, 7.25; N, 4.03; Найдено: C, 65.91; H, 7.48; N, 4.25. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{19}H_{26}NO_3]^+$: 348.1805; Найдено: 348.1805.

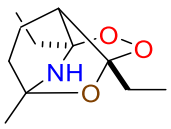
Этил 3-(3-(4-метоксифенил)-6,7a-диметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропаноат, 35q



Желтое масло. R_f = 0.42 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.17 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H), 1.44 (с, 6H), 1.55 – 2.04 (м, 8H), 3.33 (уш. с, 1H), 3.80 (с, 3H), 4.02 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2H), 6.89 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.45 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.3, 18.3, 18.8, 24.9, 25.4, 28.9, 33.0, 52.3, 55.4, 60.5, 80.6, 96.5, 109.0, 113.9, 125.8, 128.9, 160.4, 173.4. Вычислено для $C_{20}H_{27}NO_6$: C, 63.65; H, 7.21; N, 3.71. Найдено: C, 63.80; H, 7.45; N, 3.94. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{20}H_{28}NO_6]^+$: 378.1911; Найдено: 378.1906.

3,7a-Диэтил-6-метилгексагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин, 35r



Светло-желтое масло. R_f = 0.71 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.98 (т, *J* = 7.6 Гц, 3H), 0.99 (т, *J* = 7.6 Гц, 3H), 1.34 (с, 3H), 1.52 – 1.62 (м, 2H), 1.64 – 1.98 (м, 6H), 2.38 (т, *J* = 3.0 Гц, 1H), 2.57 (уш. с, 1H), ^{13}C

ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.8, 7.9, 14.1, 25.3, 25.9, 27.6, 31.6, 46.1, 80.9, 94.9, 107.1. Вычислено для $C_{11}H_{19}NO_3$: C, 61.95; H, 8.98; N, 6.57. Найдено: C, 62.17; H, 9.15; N, 6.63. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{20}NO_3]^+$: 214.1438; Найдено: 214.1430.

Экспериментальая процедура к Схеме 3.11

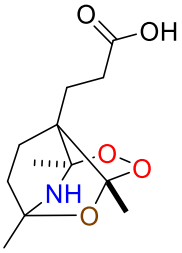
Трансформация аминопероксида 35n с сохранением пероксидного фрагмента. Методики синтеза аминопероксидов 36-41.

Методика синтеза 3-(3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропановой кислоты (36) из этил 3-(3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропаноата (35n).

К раствору аминопероксида **35n** (0.40 г, 1.40 ммоль) в EtOH (8 мл) при перемешивании при 20 – 25 °C добавляли водный раствор KOH (0.314 г, 5.60 ммоль KOH в 3.5 мл воды). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 1 часа. Затем добавляли $CHCl_3$ (30 мл), фосфатный буфер (pH=5.5) (20 мл) и уксусную кислоту (2 мл). Органический слой отделяли, кислоту **36** экстрагировали $CHCl_3$ (3×20 мл) из водного слоя. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. Кислоту **36** выделяли методом колоночной флэш-хроматографии на SiO_2, используя в качестве элюента смесь ПЭ : ЭА = 1 : 1.

Кислота **36**: 0.271 г, 1.05 ммоль, выход 75%.

3-(3,6,7a-Триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропановая кислота, 36



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 129 – 131 °C. R_f = 0.15 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.33 (с, 3H), 1.40 (с, 3H), 1.44 (с, 3H), 1.60 – 1.68 (м, 4H), 1.78 – 1.89 (м, 2H), 2.59 – 2.69 (м, 2H), 6.92 (уш. с, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 16.6, 18.2, 21.1, 25.0, 26.5, 29.5, 32.7, 51.4, 79.9, 95.3, 107.4, 179.4. Вычислено для

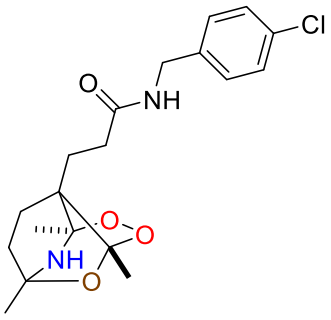
$C_{12}H_{19}NO_5$: C, 56.02; H, 7.44; N, 5.44. Найдено: C, 50.08; H, 7.49; N, 5.50. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{12}H_{19}NO_5]^+$: 258.1336; Найдено: 258.1346.

Методика синтеза N-(4-хлорбензил)-3-(3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропенамида (37) из 3-(3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропановой кислоты (36).

К раствору кислоты **36** (0.200 г, 0.78 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) при 0 °C при перемешивании добавляли этилхлорформиат (0.169 г, 1.55 ммоль) и триэтиламин (0.157 г, 1.55 ммоль). Смесь перемешивали при 0 – 5 °C в течение 1 часа. Затем добавляли 4-хлорбензиламин (0.330 г, 2.33 ммоль). Смесь перемешивали при 0 – 5 °C в течение 1 часа. Затем добавляли $CHCl_3$ (20 мл) и смесь промывали водой (1×10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. Трициклический аминопероксид **37** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь ПЭ : ЭА с градиентом ЭА от 15 до 100 об. %.

Трициклический аминопероксид **37**: 0.255 г, 0.67 ммоль, выход 86%.

N-(4-хлорбензил)-3-(3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропанамид, 37



Желтое масло. R_f = 0.45 (ТСХ, ЭА).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.34 (с, 3H), 1.40 (с, 3H), 1.45 (с, 3H), 1.60 – 1.76 (м, 4H), 1.83 – 1.92 (м, 2H), 2.44 – 2.56 (м, 2H), 2.70 (уш. с, 1H), 4.39 (д, *J* = 5.8 Гц, 2H), 5.91 (уш. с, 1H), 7.21 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H), 7.30 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 16.6, 18.2, 21.8, 25.1, 27.3, 31.4, 32.8, 43.1, 51.6, 80.0, 95.4, 107.4, 128.9, 129.3, 133.4, 136.9, 172.8. Вычислено для $C_{19}H_{25}ClN_2O_4$: C, 59.92; H, 6.62; Cl, 9.32; N, 7.36. Найдено: C, 60.00; H,

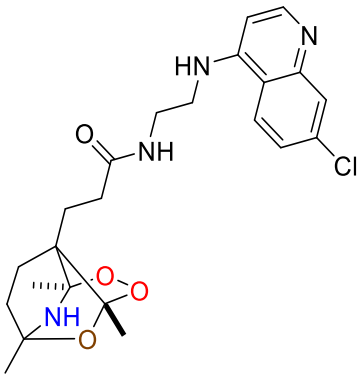
6.69; Cl, 9.37; N, 7.40. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{19}H_{26}ClNO_4]^+$: 381.1576; Найдено: 381.1568.

Методика синтеза N-(2-((7-хлорхинолин-4-ил)амино)этил)-3-(3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропанамида (38) из 3-(3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропановой кислоты (36).

Кислоту **36** (200.0 мг, 0.78 ммоль, 1 экв.) растворяли в сухом CH_2Cl_2 (20 мл). При 0 °C последовательно добавляли EDCI (149.0 мг, 0.78 ммоль, 1 экв.), DMAP (95.0 мг, 0.78 ммоль, 1 экв.) и производное 7-хлорхинолина (345.0 мг, 1.55 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. В реакционную смесь добавляли воду (25 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×25 мл). Объединенные органические фазы упаривали, пероксид **38** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь ЭА : MeOH : NH_3 водн. (5 : 1 : 0.1).

Пероксид **38**: 0.161 г, 0.35 ммоль, выход 45%.

N-(2-((7-хлорхинолин-4-ил)амино)этил)-3-(3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b] пиридин-3a(4H)-ил)пропанамид, 38



Желтое масло. R_f = 0.37 (ТСХ, ЭА : MeOH : $NH_{3водн.}$, 5 : 1 : 0.1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.31 (с, 3H), 1.34 (с, 3H), 1.39 (с, 3H), 1.55 – 1.65 (м, 4H), 1.78 – 1.90 (м, 2H), 2.49 – 2.58 (м, 2H), 2.64 (уш. с, 1H), 3.32 –3.41 (м, 2H), 3.61 – 3.72 (м, 2H), 6.27 (д, *J* = 5.3 Гц, 1H), 6.33 (с, 1H), 6.60 (с, 1H), 7.36 (дд, *J* = 9.0, 2.2 Гц, 1H), 7.76 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H), 7.91 (д, *J* = 2.2 Гц, 1H), 8.48 (д, *J* = 5.3 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 16.6, 18.2, 21.8, 25.1, 27.3, 31.4, 32.8, 38.9, 45.8, 51.6, 80.0, 95.4, 98.4, 107.4, 117.4, 122.1, 125.5, 128.4, 135.0, 149.1, 150.2, 152.0, 175.9. Вычислено для $C_{23}H_{29}ClN_4O_4$: C, 59.93; H,

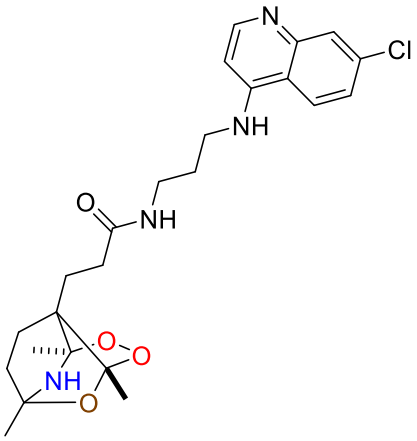
6.34; Cl, 7.69; N, 12.15. Найдено: C, 60.12; H, 6.49; Cl 7.80; N, 12.31. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{23}H_{30}ClN_4O_4]^+$: 461.1950; Найдено: 461.1942.

Методика синтеза N-(3-((7-хлорхинолин-4-ил)амино)пропил)-3-(3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксол[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропанамида (39) из 3-(3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропановой кислоты (18).

Кислоту **36** (200.0 мг, 0.78 ммоль, 1 экв.) растворяли в сухом CH_2Cl_2 (20 мл). При 0 °C последовательно добавляли EDCI (149.0 мг, 0.78 ммоль, 1 экв.), DMAP (95.0 мг, 0.78 ммоль, 1 экв.) и производное 7-хлорхинолина (366.0 мг, 1.55 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. В реакционную смесь добавляли воду (25 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×25 мл). Объединенные органические фазы упаривали, пероксид **39** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь ЭА : MeOH с градиентом MeOH от 4 до 9 об. %. Полученные кристаллы промывали $CHCl_3$.

Пероксид **39**: 0.125 г, 0.26 ммоль, выход 34%.

N-(3-((7-хлорхинолин-4-ил)амино)пропил)-3-(3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропанамид, 39



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 153 – 155 °C. R_f = 0.32 (ТСХ, ЭА : MeOH, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $(CD_3)_2SO$), δ: 1.17 (с, 3H), 1.29 (с, 3H), 1.32 (с, 3H), 1.41 – 1.52 (м, 2H), 1.54 – 1.70 (м, 4H), 1.73 – 1.82 (м, 2H), 2.16 – 2.33 (м, 2H), 3.10 –3.21 (м, 1H), 3.21 – 3.29 (м, 2H), 3.89 (с, 1H), 6.46 (д, *J* = 5.4 Гц, 1H), 7.28 (т, *J* = 5.4 Гц, 1H), 7.45 (дд, *J* =9.0, 2.3

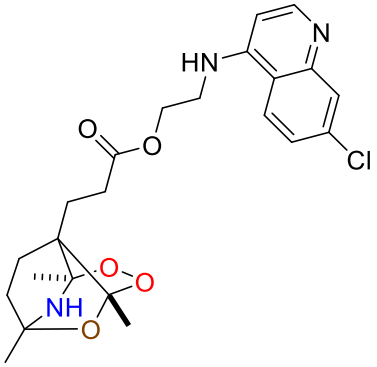
Гц, 1H), 7.78 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H), 7.92 (т, *J* = 5.4 Гц, 1H), 8.24 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H), 8.39 (д, *J* = 5.4 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $(CD_3)_2SO$), δ: 16.5, 17.9, 19.7, 24.3, 26.7, 27.8, 30.8, 33.0, 36.4, 50.7, 79.2, 95.1, 98.6, 106.9, 117.5, 123.9, 124.0, 127.5, 133.4, 149.1, 149.9, 151.8, 172.3. Вычислено для $C_{24}H_{31}ClN_4O_4$: C, 60.69; H, 6.58; Cl, 7.46; N, 11.80. Найдено: C, 60.84; H, 6.75; Cl, 7.61; N, 11.98. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{24}H_{32}ClN_4O_4]^+$: 475.2107; Найдено: 475.2109.

Методика синтеза 2-((7-Хлорхинолин-4-ил)амино)этил 3-(3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропаноата (40) из 3-(3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропановой кислоты (36).

К раствору кислоты **36** (200.0 мг, 0.78 ммоль, 1 экв.) и производного 7-хлорхинолина (346.0 мг, 1.55 ммоль, 2 экв.) в сухом CH_2Cl_2 (20 мл) в атмосфере аргона при 0 °C при перемешивании последовательно добавляли DCC (176.0 мг, 0.85 ммоль, 1.1 экв.) и DMAP (190.0 мг, 1.55 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Осадок отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. Пероксид **40** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь ЭА : MeOH (40 : 1).

Пероксид **40**: 0.250 г, 0.54 ммоль, выход 69%.

2-((7-Хлорхинолин-4-ил)амино)этил-3-(3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a (4H)-ил)пропаноат, 40



Желтое масло. R_f = 0.35 (ТСХ, ЭА : MeOH, 5 : 1).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.32 (с, 3H), 1.37 (с, 3H), 1.42 (с, 3H), 1.57 – 1.65 (м, 4H), 1.64 – 1.72 (м, 2H), 1.75 – 1.85 (м, 2H), 2.60 – 2.75 (м, 3H), 3.54 – 3.63 (м, 2H), 4.42 – 4.50 (м, 2H), 5.50 (с, 1H), 6.42 (д, *J* = 5.2 Гц, 1H), 7.40 (дд, *J* = 9.0, 2.2 Гц, 1H), 7.67 (д, *J* = 9.0 Гц,

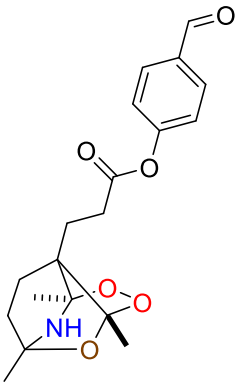
1H), 7.97 (д, *J* = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (д, *J* = 5.2 Гц, 1H).^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ: 16.7, 18.3, 21.4, 25.1, 26.8, 29.7, 32.8, 34.1, 43.1, 51.4, 62.6, 80.0, 95.3, 99.1, 106.4, 117.3, 121.2, 125.8, 129.1, 135.2, 149.5, 152.2, 175.8. Вычислено для $C_{23}H_{28}ClN_3O_5$: C, 59.80; H, 6.11; Cl, 7.67; N, 9.10. Найти: C, 59.98; H, 6.33; Cl, 7.84; N, 9.28. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{23}H_{29}ClN_3O_5]^+$: 462.1790; Найти: 462.1788.

Методика синтеза 4-формилфенил 3-(3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропаноата (41) из 3-(3,6,7a-Триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропановой кислоты (36).

К раствору кислоты **36** (200.0 мг, 0.78 ммоль, 1 экв.) и 4-гидроксибензальдегида (190.0 мг, 1.55 ммоль, 2 экв.) в сухом CH_2Cl_2 (20 мл) в атмосфере аргона при 0 °C при перемешивании последовательно добавляли DCC (176.0 мг, 0.85 ммоль, 1.1 экв.) и DMAP (190.0 мг, 1.55 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Осадок отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. Пероксид **41** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь ПЭ : ЭА с градиентом ЭА от 9 до 3 об. %.

Пероксид **41**: 0.100 г, 0.28 ммоль, выход 35%.

4-Формилфенил 3-(3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4H)-ил)пропаноат, 41



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 126 – 128 °C. R_f = 0.36 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 1 : 1).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.36 (с, 3H), 1.46 (с, 3H), 1.50 (с, 3H), 1.65 – 1.79 (м, 4H), 1.89 – 1.99 (м, 2H), 2.56 – 3.35 (м, 2H), 7.10 – 7.48 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.91 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H), 9.99 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$), δ: 16.7, 18.3, 21.4, 25.1, 26.7, 30.0, 32.7, 51.5, 80.1, , 95.4, 107.3, 122.4, 131.4, 134.2, 155.4, 171.7, 191.0. Вычислено для $C_{19}H_{23}NO_6$: C, 63.15; H,

6.42; N, 3.88. Найдено: C, 63.27; H, 6.58; N, 3.99. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{19}H_{24}NO_6]^+$: 362.1598; Найдено: 362.1601.

Данные рентгеноструктурного анализа для 35d

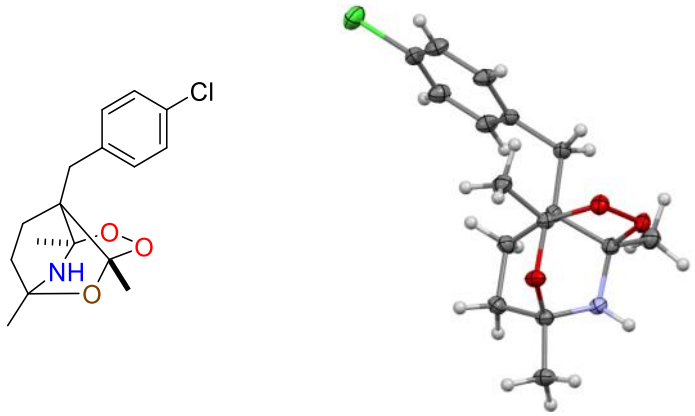
Кристаллографические данные для **35d** приведены в таблице 6.5. Структура расшифрована с помощью программы ShelXT и уточнена по программе ShelXL. Молекулярную графику рисовали с помощью программы OLEX2. Молекулярная структура показана на рисунке 6.10.

Таблица 6.5. Кристаллографические данные для **35d**.

	35d
Номер в базе CCDC	2120203
Эмпирическая формула	$C_{16}H_{20}ClNO_3$
Молекулярный вес	309.78
Режим сканирования	ω и ϕ
Размер кристалла, мм	0.25 × 0.27 × 0.35
Цвет кристалла	бесцветный
Кристаллическая система	триклинная
a, Å	8.8717(7)
b, Å	9.4066(8)
c, Å	9.8105(8)
α, °	96.5230(10)
β, °	105.181(2)
γ, °	101.898(2)
Объем, Å³	760.89(11)
Плотность, г/см3	1.352
Температура, K	120
$T_{мин.}/T_{макс.}$	0.6752/0.7461
μ, $мм^{-1}$	0.261
Пространственная группа	$P\bar{1}$
Z	2
F(000)	328
Число собранных отражений	8577
Число независимых отражений	4613
(I>2σ(I))	3674

Параметры	194
R_{int}	0.0170
$2\theta_{min}$ - $2\theta_{max}$, °	4.372 - 61.168
wR_2 (все отражения)	0.1254
$R_1(I>\sigma(I))$	0.0446
GOF	1.028
ρ_{min}/ρ_{max}, eÅ^{-3}	-0.371/0.557

Рисунок 6.10. Молекулярная структура **35d**. Атомы представлены в виде параметрических эллипсоидов атомного смещения (вероятность 50%).



35d

Экспериментальная часть к главе 3.3. Синтез *N*-замещенных мостиковых аминопероксидов из δ-дикетонов, пероксида водорода и *N*-компонента

Методика синтеза δ-дикетонов **1** описана в экспериментальной части к **главе 2.1**. Аналитические характеристики **1i**,**k** представлены в экспериментальной части к **главе 2.1**. Аналитические характеристики **1x** представлены в экспериментальной части к **главе 2.2**. налитические характеристики **1af,ah** представлены в экспериментальной части к **главе 2.5**.

Экспериментальая процедура к Таблице 3.3, опыты 1-14

Методика синтеза *N*-замещенных аминопероксидов 43xa+43xa' с использованием 35% водн. H_2O_2 и 2-бромбензогидразида 42a.

К раствору δ-дикетона **1x** (0.200 г, 0.62 ммоль) в MeOH (2 мл) при 20-25 °C последовательно при перемешивании добавляли 98% H_2SO_4 (33 – 99 мкл, 0.62 – 1.85 ммоль, 1.0 – 3.0 моль H_2SO_4 / 1.0 моль **1x**) (опыты 2 – 9), моногидрат *p*-TsOH (0.234 г, 1.23

ммоль, 2.0 моль *p*-TsOH / 1.0 моль **1x**) (опыт 10), 70% $HClO_4$ (0.11 мл, 1.23 ммоль, 2.0 моль $HClO_4$ / 1.0 моль **1x**) (опыт 11), 48% HBF_4 (0.16 мл, 1.23 ммоль, 2 моль HBF_4 / 1.0 моль **1x**) (опыт 12), 36% HCl (0.11 мл, 1.23 ммоль, 2.0 моль HCl / 1.0 моль **1x**) (опыт 13) или $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0.15 мл, 1.23 ммоль, 2.0 моль $BF_3{\cdot}Et_2O$ / 1.0 моль **1x**) (опыт 14), 2-бромбензогидразид **42a** (0.132 – 0.199 г, 0.62 – 0.92 ммоль, 1.0 – 1.5 моль **42a** / 1.0 моль **1x**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.05 – 0.26 мл, 0.62 – 3.08 ммоль, 1.0 – 5.0 моль H_2O_2 / 1.0 моль **1x**). Опыт 1 проводили без добавления кислоты. Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 0.5 – 24 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали (опыты 2 – 14), промывали петролейным эфиром. Затем полученный кристаллический продукт растворяли в MeOH и аминопероксиды **43xa+43xa'** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием MeOH в качестве элюента. Соотношение аминопероксидов **43xa:43xa'** определяли по данным ^{1}H ЯМР спектроскопии.

Методика синтеза аминопероксидов 43ka+43ka', 43xa+43xa', 43afa+43afa', 43aha из дикетонов 1k, 1x, 1af, 1ah и 2-бромбензогидразида 42a.

К раствору δ-дикетона **1k,x,af,ah** (0.200 г, 0.62 – 0.80 ммоль) в MeOH (1 мл для **1k** и **1af**; 2 мл для **1x**; 1.5 мл для **1ah**) при 20-25°C последовательно при перемешивании добавляли 98% H_2SO_4 (66 – 86 мкл, 1.23 – 1.60 ммоль, 2.0 моль H_2SO_4 / 1.0 моль **1k,x,af,ah**), 2-бромбензогидразид **42a** (0.132 – 0.173 г, 0.62 – 0.80 ммоль, 1.0 моль **42a** / 1.0 моль **1 k,x,af,ah**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.08 – 0.10 мл, 0.92 – 1.20 ммоль, 1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль **1c k,x,af,ah**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 0.5 часа для получения продуктов **43ka+43ka', 43xa+43xa'** и **43afa+43afa'** или 1 час для получения продукта **43aha** соответственно. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром. Затем полученный кристаллический продукт растворяли в MeOH. Аминопероксиды **43ka+43ka', 43xa+43xa'** и **43afa+43afa'** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием MeOH в качестве элюента. Аминопероксид **43aha** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2, используя в качестве элюента смесь 1 об. % Et_3N в $CHCl_3$.

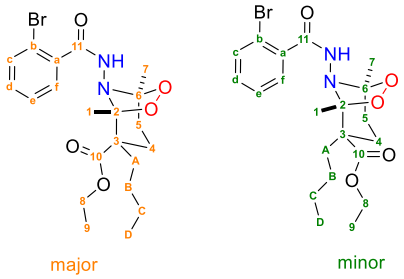
Соединения: **43ka+43ka'**: 0.187 г, 0.40 ммоль, выход 51%; **43xa+43xa'**: 0.212 г, 0.39 ммоль, выход 65%; **43afa+43afa'**: 0.232 г, 0.50 ммоль, выход 63%; **43aha**: 0.148 г, 0.32 ммоль, выход 40%.

Синтез аминопероксидов 43xa+43xa' в масштабе 0.35 г (1.08 ммоль) δ-дикетона 1x.

К раствору 0.350 г (1.08 ммоль) δ-дикетона **1x** в MeOH (3 мл) при 20-25°C последовательно при перемешивании добавляли 98% H_2SO_4 (115 мкл, 2.16 ммоль, 2.0 моль H_2SO_4 / 1.0 моль **1x**), 2-бромбензогидразид **42a** (0.232 г, 1.08 ммоль, 1.0 моль **42a** / 1.0 моль **1x**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.14 мл, 1.62 ммоль, 1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль **1x**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 0.75 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром. Затем полученный кристаллический продукт растворяли в MeOH. Аминопероксиды **43xa+43xa'** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием MeOH в качестве элюента.

Продукт: **43xa+43xa'**: 0.406 г, 0.75 ммоль, выход 70%, **43xa+43xa'** = 78 : 22.

Этил 8-(2-бромбензамидо)-2-бутил-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43ka+43ka'



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 128 – 130 °C. Выход 51%, 0.187 г, 0.40 ммоль. **43ka : 43ka'** = 76 : 24. R_f = 0.37 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

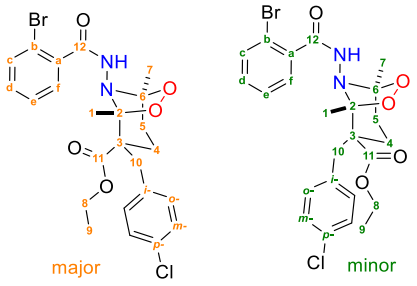
43ka: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.90 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, **H^D**), 1.00 – 1.11 (м, 1H, **H^B**), 1.19 – 1.41 (м, 3H, **H^B**,**H^C**), 1.36 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, **H^9**), 1.42 – 1.54 (м, 1H, **H^A**), 1.55 (с, 3H, **H^7**), 1.71 – 2.40 (м, 4H, **H^A**,**H^5**,**H^4**,**H^4**), 1.79 (с, 3H, **H^1**), 2.48 (тд, *J* = 12.7, 6.1 Гц, 1H, **H^5**), 4.26 – 4.37 (м, 2H, **H^8**), 7.24 – 7.46 (м, 3H, **H^d**,**H^e**,**H^f**), 7.31 – 7.36 (м, 1H, N**H**), 7.58 – 7.65 (м, 1H, **H^c**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.01 (**C^D**), 14.22 (**C^9**), 15.8 (**C^1**), 18.8 (**C^7**), 23.16 (**C^C**), 25.85 (**C^4**), 26.23 (**C^B**), 35.25 (**C^5**), 35.48 (**C^A**), 56.0 (**C^3**), 61.4 (**C^8**), 101.96 (**C^6**), 105.59 (**C^2**), 119.6 (**C^b**), 127.6 (**C^e**), 129.23 (**C^f**), 131.6 (**C^d**), 133.61 (**C^c**), 136.8 (**C^a**), 165.5 (**C^{11}**), 172.7 (**C^{10}**). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 136.5 (**N**), 140.8 (**N**H).

43ka': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.85 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, **H^D**), 1.00 – 1.11 (м, 1H, **H^B**), 1.06 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H^9**), 1.19 – 1.41 (м, 3H, **H^B**,**H^C**), 1.42 – 1.50 (м, 1H, **H^A**), 1.61 (с, 3H, **H^7**), 1.78 (с, 3H, **H^1**), 1.71 – 2.40 (м, 5H, **H^A**,**H^5**,**H^5**,**H^4**,**H^4**), 3.53 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2H, **H^8**), 7.14 –

7.24 (м, 1H, **H**^{f}), 7.20 – 7.23 (м, 1H, N**H**), 7.22 – 7.37 (м, 2H, **H**^{d},**H**^{e}), 7.57 – 7.64 (м, 1H, **H**^{c}). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.94 (**C**^{D}), 14.22 (**C**^{9}), 15.8 (**C**^{1}), 19.5 (**C**^{7}), 23.04 (**C**^{C}), 25.36 (**C**^{4}), 26.10 (**C**^{B}), 35.38 (**C**^{5}), 35.48 (**C**^{A}), 55.6 (**C**^{3}), 60.5 (**C**^{8}), 101.91 (**C**^{6}), 105.84 (**C**^{2}), 120.0 (**C**^{b}), 126.7 (**C**^{e}), 129.16 (**C**^{f}), 130.6 (**C**^{d}), 133.37 (**C**^{c}), 135.9 (**C**^{a}), 170.9 (**C**^{11}), 172.2 (**C**^{10}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 142.1 (**N**), 143.3 (**N**H).

Вычислено для $C_{21}H_{29}BrN_2O_5$: C, 53.74; H, 6.23; Br, 17.02; N, 5.97. Найдено: C, 53.82; H, 6.30; Br, 17.12; N, 6.08. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{21}H_{29}BrN_2NaO_5]^+$: 491.1152, 493.1133; Найдено: 491.1146, 493.1134.

Этил 8-(2-бромбензамидо)-2-(4-хлорбензил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43xa+43xa'



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 127 – 129 °C. Выход 65%, 0.212 г, 0.39 ммоль. **43xa : 43xa'** = 77 : 23. R_f = 0.60 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

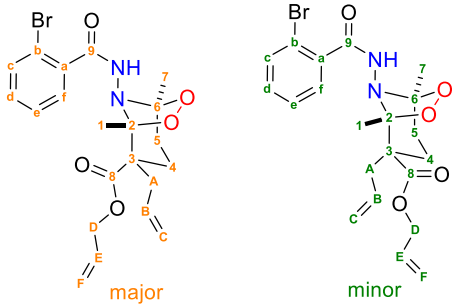
43xa: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.41 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H**^{9}), 1.57 (с, 3H, **H**^{7}), 1.60 – 1.69 (м, 1H, **H**^{4}), 1.78 – 1.90 (м, 2H, **H**^{4},**H**^{5}) 1.91 (с, 3H, **H**^{1}), 2.37 – 2.49 (м, 1H, **H**^{5}), 2.62 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H**^{10}), 3.39 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H**^{10}), 4.31 – 4.45 (м, 2H, **H**^{8}), 7.02 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, **H**$^{o\text{-}}$), 7.15 – 7.49 (м, 5H, **H**$^{m\text{-}}$,**H**^{f} ,**H**^{e},**H**^{d}), 7.28 – 7.30 (м, 1H, N**H**), 7.61 – 7.67 (м, 1H, **H**^{c}). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.3 (**C**^{9}), 15.9 (**C**^{1}), 18.9 (**C**^{7}), 26.2 (**C**^{4}), 35.15 (**C**^{5}), 41.0 (**C**^{10}), 56.61 (**C**^{3}), 61.8 (**C**^{8}), 102.03 (**C**^{6}), 105.27 (**C**^{2}), 119.6 (**C**^{b}), 127.7 (**C**^{e}), 128.58 (**C**$^{m\text{-}}$), 129.31 (**C**^{f}), 131.2 (**C**$^{o\text{-}}$), 131.8 (**C**^{d}), 132.95 (**C**$^{p\text{-}}$), 133.7 (**C**^{c}), 134.71(**C**$^{i\text{-}}$), 136.8 (**C**^{a}), 165.4 (**C**^{12}), 171.9 (**C**^{11}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 136.0 (**N**), 140.1 (**N**H).

43xa': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.97 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, **H**^{9}), 1.43 – 1.49 (м, 1H, **H**^{4}), 1.62 (с, 3H, **H**^{7}), 1.80 – 1.90 (м, 2H, **H**^{4},**H**^{5}), 1.92 (с, 3H, **H**^{1}), 2.33 – 2.44 (м, 1H, **H**^{5}), 2.59 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H**^{10}), 3.27 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H**^{10}), 3.35 – 3.60 (м, 2H, **H**^{8}), 6.93 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, **H**$^{o\text{-}}$), 7.15 – 7.49 (м, 5H, **H**$^{m\text{-}}$,**H**^{f} ,**H**^{e},**H**^{d}), 7.19 – 7.23 (м, 1H, N**H**), 7.61 – 7.67 (м, 1H, **H**^{c}). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.9 (**C**^{9}), 15.9 (**C**^{1}), 19.6 (**C**^{7}), 25.5 (**C**^{4}), 35.26 (**C**^{5}), 41.6

(**C**^{10}), 56.23 (**C**^{3}), 60.7 (**C**^{8}), 102.08 (**C**^{6}), 105.66 (**C**^{2}), 120.04 (**C**^{b}), 126.7 (**C**^{e}), 128.47 (**C**$^{m\text{-}}$), 129.11 (**C**^{f}), 130.6 (**C**^{d}), 131.24 (**C**$^{o\text{-}}$), 133.0 (**C**$^{p\text{-}}$), 133.4 (**C**^{c}), 134.45 (**C**$^{i\text{-}}$), 136.0 (**C**^{a}), 170.9 (**C**^{12}), 171.7 (**C**^{11}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 141.9 (**N**), 142.9 (**N**H).

Вычислено для $C_{24}H_{26}BrClN_2O_5$: C, 53.60; H, 4.87; Br, 14.86; Cl, 6.59; N, 5.21. Найдено: C, 53.75; H, 4.99; Br, 14.98; Cl, 6.64; N, 5.28. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{24}H_{27}BrClN_2O_5]^+$: 537.0786; Найдено: 537.0775.

Аллил-2-аллил-8-(2-бромбензамидо)-1,5-диметил-6,7-диокса-8 азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43afa+43afa'



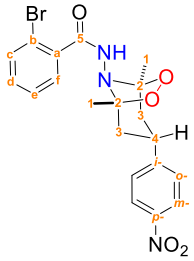
Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 140 – 142 °C. Выход 63%, 0.232 г, 0.50 ммоль. **43afa : 43afa'** = 80 : 20. R_f = 0.33 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

43afa: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.56 (с, 3H, **H**^{7}), 1.78 – 1.97 (м, 2H, **H**^{4},**H**^{5}), 1.81 (с, 3H, **H**^{1}), 2.07 – 2.17 (м, 1H, **H**^{4}), 2.18 – 2.28 (м, 1H, **H**^{A}), 2.40 – 2.50 (м, 1H, **H**^{5}), 2.65 –2.74 (м, 1H, **H**^{A}), 4.78 (дт, *J* = 6.0, 1.3 Гц, 2H, **H**^{D}), 4.98 – 5.42 (м, 4H, **H**^{C},**H**^{F}), 5.57 – 5.72 (м, 1H, **H**^{B}), 5.99 – 6.11 (м, 1H, **H**^{E}), 7.26 – 7.46 (м, 3H, **H**^{d},**H**^{e},**H**^{f}), 7.31 – 7.36 (м, 1H, N**H**), 7.58 – 7.65 (м, 1H, **H**^{c}). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 15.9 (**C**^{1}), 18.8 (**C**^{7}), 26.2 (**C**^{4}), 35.15 (**C**^{5}), 40.31 (**C**^{A}), 55.96 (**C**^{3}), 66.3 (**C**^{D}), 102.1 (**C**^{6}), 105.08 (**C**^{2}), 118.59 (**C**^{F}), 119.0 (**C**^{C}), 119.57 (**C**^{b}), 127.6 (**C**^{e}), 129.26 (**C**^{f}), 131.67 (**C**^{d}), 132.41 (**C**^{B}), 132.68 (**C**^{E}), 133.64 (**C**^{c}), 136.8 (**C**^{a}), 165.5 (**C**^{9}), 171.9 (**C**^{8}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 136.3 (**N**), 140.4 (**N**H).

43afa': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.62 (с, 3H, **H**^{7}), 1.77 – 1.89 (м, 1H, **H**^{4}), 1.81 (с, 3H, **H**^{1}), 2.03 – 2.28 (м, 3H, **H**^{4},**H**^{5},**H**^{A}), 2.40 – 2.63 (м, 2H, **H**^{5},**H**^{A}), 3.88 (ддт, *J* = 13.3, 1.3 Гц, 1H, **H**^{D}), 4.04 (ддт, *J* = 13.3, 1.3 Гц, 1H, **H**^{D}), 4.98 – 5.30 (м, 4H, **H**^{C},**H**^{F}), 5.48 – 5.60 (м, 1H, **H**^{B}), 5.81 – 5.97 (м, 1H, **H**^{E}), 7.15 – 7.20 (м, 1H, **H**^{f}), 7.20 – 7.23 (м, 1H, N**H**), 7.23 – 7.37 (м, 2H, **H**^{d},**H**^{e}), 7.58 – 7.65 (м, 1H, **H**^{c}). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 15.9 (**C**^{1}), 19.5 (**C**^{7}), 25.6 (**C**^{4}), 35.29 (**C**^{5}), 40.98 (**C**^{A}), 55.62 (**C**^{3}), 65.4 (**C**^{D}), 102.1 (**C**^{6}), 105.37 (**C**^{2}), 118.73 (**C**^{F}), 119.26

(**C**^{C}), 120.1 (**C**^{b}), 126.7 (**C**^{e}), 129.12 (**C**^{f}), 130.6 (**C**^{d}), 131.86 (**C**^{E}), 132.02 (**C**^{B}), 133.44 (**C**^{c}), 135.9 (**C**^{a}), 170.9 (**C**^{9}), 171.4 (**C**^{8}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 142.08 (**N**), 142.88 (**N**H). Вычислено для $C_{21}H_{25}BrN_2O_5$: C, 54.20; H, 5.42; Br, 17.17; N, 6.02. Найдено: C, 54.30; H, 5.55; Br, 17.28; N, 6.11. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{21}H_{25}BrN_2NaO_5]^+$: 487.0839, 489.0820; Найдено: 487.0828, 489.0809.

2-Бром-N-(1,5-диметил-3-(4-нитрофенил)-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)бензамид, 43aha



Желтые кристаллы. $T_{пл.}$ = 136 – 138 °C. Выход 40%, 0.148 г, 0.32 ммоль. R_f = 0.64 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 1 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.67 (с, 6H, **H**^{1}), 2.25 (дд, *J* = 14.1, 5.7 Гц, 2H, **H**^{3}), 2.36 – 2.50 (м, 2H, **H**^{3}), 3.64 – 3.81 (квинт, *J* = 5.7 Гц, 1H, **H**^{4}), 7.29 – 7.46 (м, 4H, **H**^{d},**H**^{e},**H**$^{o-}$), 7.38 (уш. с, 1H, N**H**), 7.49 (дд, *J* = 7.8, 1.3 Гц, 1H, **H**^{f}), 7.64 (дд, *J* = 7.8, 1.3 Гц, 1H, **H**^{c}), 8.18 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, **H**$^{m-}$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 19.2 (**C**^{1}), 35.9 (**C**^{4}), 44.0 (**C**^{3}), 101.8 (**C**^{2}), 119.6 (**C**^{b}), 124.1 (**C**$^{m-}$), 127.8 (**C**^{e}), 128.2 (**C**$^{o-}$), 129.4 (**C**^{f}), 132.0 (**C**^{d}), 133.8 (**C**^{c}), 136.5 (**C**^{a}), 147.1 (**C**$^{p-}$), 150.3 (**C**$^{i-}$), 166.1 (**C**^{5}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 140.1 (**N**), 140.3 (**N**H), 369.6 (**N**O_2). Вычислено для $C_{20}H_{20}BrN_3O_5$: C, 51.96; H, 4.36; Br, 17.28; N, 9.09. Найдено: C, 52.07; H, 4.48; Br, 17.39; N, 9.22. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{20}H_{21}BrN_3O_5]^+$:462.0659, 464.0640; Найдено: 462.0653, 464.0639.

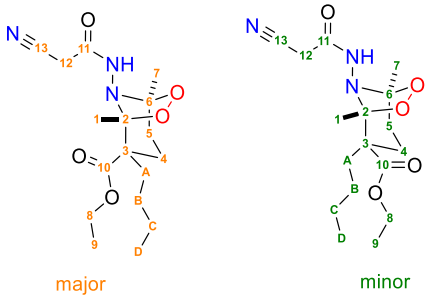
Методика синтеза аминопероксидов 43kb+43kb‘, 43xb+43xb‘ из дикетонов 1k, 1x и 2-цианоацетогидразида 42b.

К раствору δ-дикетона **1k,x** (0.200 г, 0.62 – 0.78 ммоль) в MeOH (1 мл для **1k**; 2 мл для **1x**) при 20-25°C последовательно при перемешивании добавляли 98% H_2SO_4 (66 – 83 мкл, 1.23 – 1.56 ммоль, 2.0 моль H_2SO_4 / 1.0 моль **1k,x**), 2-цианоацетогидразид **42b** (0.061 – 0.077 г, 0.62 – 0.78 ммоль, 1,0 моль **42b** / 1.0 моль **1k,x**) и 35% водн. раствор H_2O_2 (0.08 – 0.10 мл, 0.92 – 1.17 ммоль, 1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль **1k,x**) последовательно добавляли при

перемешивании к раствору δ-дикетона **1k,x** (0.200 г, 0.62 – 0.78 ммоль) в MeOH (1 мл для **1k**; 2 мл для **1x**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 1 часа в случае получения **43kb+43kb'** или 0.5 часа в случае получения **43xb+43xb'**. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром. Затем полученный кристаллический продукт растворяли в MeOH. Аминопероксиды **43kb+43kb'**, **43xb+43xb'** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием MeOH в качестве элюента.

Соединения: **43kb+43kb':** 0.118 г, 0.33 ммоль, выход 43%; **43xb+43xb':** 0.151 г, 0.36 ммоль, выход 58%.

Этил-2-бутил-8-(2-цианоацетамидо)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43kb+43kb'



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 110 – 112 °C. Выход 43%, 0.118 г, 0.33 ммоль. **43kb : 43kb'** = 92 : 8. R_f = 0.72 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

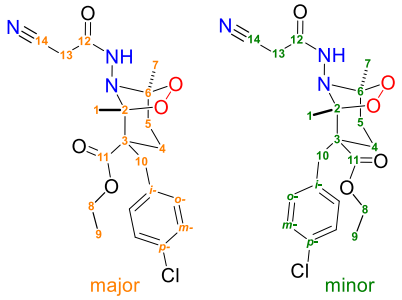
43kb: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.90 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H^D**), 0.99 – 1.15 (м, 1H, **H^B**), 1.22 – 1.38 (м, 3H, **H^B**,**H^C**), 1.33 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H^9**), 1.45 – 1.55 (м, 1H, **H^A**), 1.51 (с, 3H, **H^7**), 1.67 (с, 3H, **H^1**), 1.69 –1.82 (м, 1H, **H^A**), 1.85 – 2.00 (м, 2H, **H^4**,**H^5**), 2.15 – 2.33 (м, 2H, **H^4**,**H^5**), 3.28 (д, *J* = 17.1 Гц, 1H, **H^{12}**), 3.63 (д, *J* = 17.1 Гц, 1H, **H^{12}**), 4.24 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, **H^8**), 7.41 (уш. с, 1H, N**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.98 (**C^D**), 14.2 (**C^9**), 15.49 (**C^1**), 18.3 (**C^7**), 23.1 (**C^C**), 24.18 (**C^{12}**), 25.32 (**C^4**), 26.2 (**C^B**), 35.16 (**C^5**), 36.0 (**C^A**), 56.12 (**C^3**), 61.46 (**C^8**), 101.41 (**C^6**), 105.6 (**C^2**), 114.3 (**C^{13}**), 165.4 (**C^{11}**), 174.1 (**C^{10}**). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 141.47 (**N**H), 141.49 (**N**), 252.1 (C≡**N**).

43kb': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.90 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H^D**), 0.99 – 1.15 (м, 1H, **H^B**), 1.22 – 1.38 (м, 3H, **H^B**,**H^C**), 1.33 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H^9**), 1.42 (с, 3H, **H^7**), 1.45 – 1.55 (м, 1H, **H^A**), 1.64 (с, 3H, **H^1**), 1.69 – 1.82 (м, 1H, **H^A**), 1.85 – 2.00 (м, 2H, **H^4**,**H^5**), 2.15 – 2.33 (м, 2H, **H^4**,**H^5**), 3.40 – 3.43 (м, 2H, **H^{12}**), 4.24 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, **H^8**), 8.30 (уш. с, 1H, N**H**). ^{13}C ЯМР

(75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.98 (**C**^{D}), 14.2 (**C**^{9}), 15.17 (**C**^{1}), 18.3 (**C**^{7}), 23.1 (**C**^{C}), 24.53 (**C**^{12}), 25.69 (**C**^{4}), 26.2 (**C**^{B}), 35.44 (**C**^{5}), 36.0 (**C**^{A}), 55.92 (**C**^{3}), 61.33 (**C**^{8}), 101.98 (**C**^{6}), 105.6 (**C**^{2}), 114.3 (**C**^{13}), 159.2 (**C**^{11}), 172.6 (**C**^{10}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 136.5 (**N**), 138.3 (**N**H), 253.7 (C≡**N**).

Вычислено для $C_{17}H_{27}N_3O_5$: C, 57.77; H, 7.70; N, 11.89. Найдено: C, 57.89; H, 7.85; N, 12.06. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{27}N_3NaO_5]^+$: 376.1843; Найдено: 376.1837.

Этил-2-(4-хлорбензил)-8-(2-цианоацетамидо)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43xb+43xb'



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 143 – 145 °C. Выход 58%, 0.151 г, 0.36 ммоль. **43xb : 43xb'** = 92 : 8. R_f = 0.23 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

43xb: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.20 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H**^{9}), 1.53 (с, 3H, **H**^{7}), 1.67 – 1.80 (м, 1H, **H**^{4}), 1.81 (с, 3H, **H**^{1}), 1.81 – 2.05 (м, 2H, **H**^{4},**H**^{5}), 2.14 – 2.31 (м, 1H, **H**^{5}), 2.68 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H**^{10}), 3.17 – 3.28 (м, 1H, **H**^{10}), 3.28 (д, *J* = 17.2 Гц, 1H, **H**^{13}), 3.60 (д, *J* = 17.2 Гц, 1H, **H**^{13}), 4.18 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2H, **H**^{8}), 7.00 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, **H**$^{o\text{-}}$), 7.26 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, **H**$^{m\text{-}}$), 7.49 (уш. с, 1H, N**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.97 (**C**^{9}), 15.48 (**C**^{1}), 18.2 (**C**^{7}), 24.25 (**C**^{13}), 25.44 (**C**^{4}), 34.9 (**C**^{5}), 41.5 (**C**^{10}), 56.83 (**C**^{3}), 61.7 (**C**^{8}), 101.7 (**C**^{6}), 105.38 (**C**^{2}), 114.16 (**C**^{14}), 128.5 (**C**$^{m\text{-}}$), 131.3 (**C**$^{o\text{-}}$), 133.2 (**C**$^{p\text{-}}$), 134.0 (**C**$^{i\text{-}}$), 165.3 (**C**^{12}), 173.6 (**C**^{11}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 141.2 (**N**H), 141.3 (**N**), 252.5 (C≡**N**).

43xb': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.34 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, **H**^{9}), 1.44 (с, 3H, **H**^{7}), 1.59 – 1.80 (м, 4H, **H**^{4},**H**^{1}), 1.81 – 2.05 (м, 2H, **H**^{4},**H**^{5}), 2.14 – 2.31 (м, 1H, **H**^{5}), 2.60 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H**^{10}), 3.34 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H**^{10}), 3.41 – 3.48 (м, 2H, **H**^{13}), 4.24 – 4.37 (м, 2H, **H**^{8}), 7.00 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, **H**$^{o\text{-}}$), 7.26 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, **H**$^{m\text{-}}$), 8.29 (уш. с, 1H, N**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.18 (**C**^{9}), 15.20 (**C**^{1}), 18.2 (**C**^{7}), 24.56 (**C**^{13}), 25.95 (**C**^{4}), 34.9 (**C**^{5}), 40.9 (**C**^{10}), 56.49 (**C**^{3}), 61.7 (**C**^{8}), 102.1 (**C**^{6}), 105.26 (**C**^{2}), 114.25 (**C**^{14}), 128.5 (**C**$^{m\text{-}}$), 131.3 (**C**$^{o\text{-}}$),

132.95 (**C**$^{p-}$), 134.5 (**C**$^{i-}$), 159.2 (**C**^{12}), 171.8 (**C**^{11}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 136.0 (**N**), 137.7 (**N**H), 254.1 (C≡**N**).

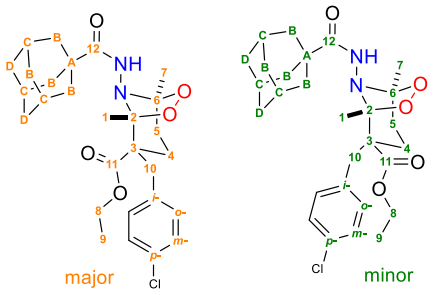
Вычислено для $C_{20}H_{24}ClN_3O_5$: C, 56.94; H, 5.73; Cl, 8.40; N, 9.96. Найдено: 57.03; H, 5.85; Cl, 8.51; N, 10.07. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{20}H_{24}ClN_3NaO_5]^+$: 444.1297; Найдено: 444.1286.

Методика синтеза аминопероксидов 43xc+43xc' из дикетона 1x и адамантан-1-карбогидразида 42c.

К раствору δ-дикетона **1x** (0.200 г, 0.62 ммоль) в 2 мл MeOH при 20-25°C последовательно при перемешивании добавляли 98% H_2SO_4 (66 мкл, 1.23 ммоль, 2.0 моль H_2SO_4 / 1.0 моль **1x**), адамантан-1-карбогидразид **42c** (0.120 г, 0.62 ммоль, 1.0 моль **42c** / 1.0 моль **1x**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.08 мл, 0.92 ммоль, 1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль **1x**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 1 часа. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали петролейным эфиром. Получали чистый продукт **43xc+43xc'**.

Продукт: **43xc+43xc'**: 0.178 г, 0.34 ммоль, выход 56%.

Этил 8-((3r,5r,7r)-адамантан-1-карбоксамидо)-2-(4-хлорбензил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2 -карбоксилат, 43xc+43xc'



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 127 – 129 °C. Выход 56%, 0.178 г, 0.34 ммоль. **43xc : 43xc'** = 91 : 9. R_f = 0.65 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

43xc: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.30 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, **H**^{9}), 1.37 (с, 3H, **H**^{7}), 1.52 – 1.63 (м, 1H, **H**^{4}), 1.69 (с, 3H, **H**^{1}), 1.70 – 2.00 (м, 14H, **H**^{D},**H**^{4},**H**^{5},**H**^{B}), 2.01 – 2.12 (м 3H, **H**^{C}), 2.24 – 2.37 (м, 1H, **H**^{5}), 2.57 (д, *J* = 12.7 Гц, 1H, **H**^{10}), 3.32 (д, *J* = 12.7 Гц, 1H, **H**^{10}), 4.21 – 4.35 (м, 2H, **H**^{8}), 6.93 (уш. с, 1H, N**H**), 6.94 – 7.03 (м, 2H, **H**$^{o-}$), 7.18 – 7.26 (м, 2H, **H**$^{m-}$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.72 (**C**^{9}), 15.30 (**C**^{1}), 18.47 (**C**^{7}), 26.1 (**C**^{4}), 28.2 (**C**^{C}), 35.0 (**C**^{5}), 36.5 (**C**^{D}), 39.5 (**C**^{B}), 41.1 (**C**^{10}, **C**^{A}), 56.1 (**C**^{3}), 61.62 (**C**^{8}), 101.97 (**C**^{6}), 105.3 (**C**^{2}), 128.50 (**C**$^{m-}$

), 131.23 (**C**^{o}), 132.9 (**C**^{p}), 134.8 (**C**^{i}), 172.1 (**C**^{11}), 174.8 (**C**^{12}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 131.4 (**N**H), 132.3 (**N**).

43xc': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.30 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, **H**^{9}), 1.45 (с, 3H, **H**^{7}), 1.50 (с, 3H, **H**^{1}), 7.68 (уш. с, 1H, N**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.09 (**C**^{9}), 16.0 (**C**^{1}), 18.66 (**C**^{7}), 101.11 (**C**^{6}), 105.3 (**C**^{2}), 171.7 (**C**^{11}), 174.8 (**C**^{12}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 130.4 (**N**H), 135.8 (**N**).

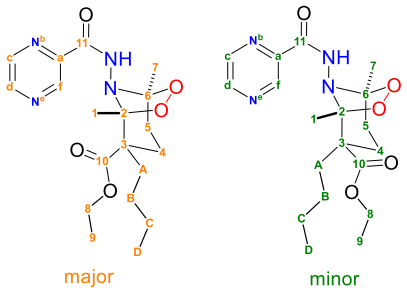
Вычислено для $C_{28}H_{37}ClN_2O_5$: C, 65.04; H, 7.21; Cl, 6.86; N, 5.42. Найдено: C, 65.12; H, 7.35; Cl, 6.97; N, 5.50. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{28}H_{37}ClN_2NaO_5]^+$: 539.2283; Найдено: 539.2272.

Методика синтеза аминопероксидов 43kd+43kd' и 43xd+43xd' из дикетонов 1k, 1x и пиразин-2-карбогидразида 42d.

К раствору δ-дикетона **1k,x** (0.200 г, 0.62 – 0.78 ммоль) в MeOH (1 мл для **1k**; 2 мл для **1x**) при 20-25°C последовательно при перемешивании добавляли 98% H_2SO_4 (66 – 83 мкл, 1.23 – 1.56 ммоль, 2.0 моль H_2SO_4 / 1.0 моль **1c,l**), пиразин-2-карбогидразид **32d** (0.085 – 0.108 г, 0.62 – 0.78 ммоль, 1.0 моль **32d** / 1.0 моль **1c,l**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.08 – 0.10 мл, 0.92 – 1.17 ммоль, 1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль **1c,l**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 1 часа в случае **43kd+43kd'** или 0.5 часа в случае **43kd+43kd'**. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром. Получали аминопероксиды **43kd+43kd'** и **43xd+43xd'** хроматографической чистоты.

Соединения: **43kd+43kd':** 0.083 г, 0.21 ммоль, выход 27%; **43xd+43xd':** 0.224 г, 0.49 ммоль, выход 79%.

Этил-2-бутил-1,5-диметил-8-(пиразин-2-карбоксамидо)-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43kd+43kd'



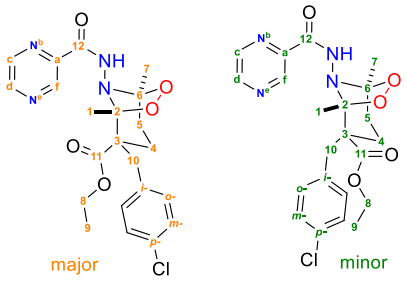
Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 113 – 115 °C с разложением. Выход 27%, 0.083 г, 0.21 ммоль. **43kd : 43kd'** = 93 : 7. R_f = 0.49 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 1 : 1).

43kd: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*6), δ: 0.73 – 1.07 (м, 4H, **H^{D}**,**H^{B}**), 1.10 – 1.34 (м, 6H, **H^{C}**,**H^{9}**,**H^{B}**), 1.30 – 1.47 (м, 1H, **H^{A}**), 1.37 (с, 3H, **H^{7}**), 1.58 (с, 3H, **H^{1}**), 1.65 – 2.14 (м, 4H, **H^{A}**,**H^{4}**,**H^{5}**), 2.17 – 2.34 (м, 1H, **H^{5}**), 4.06 – 4.29 (м, 2H, **H^{8}**), 8.72 – 8.78 (м, 1H, **H^{d}**), 8.86 – 8.95 (м, 1H, **H^{c}**), 9.11 – 9.18 (м, 1H, **H^{f}**), 9.43 (уш. с, 1H, N**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*6), δ: 13.72 (**C^{D}**), 13.88 (**C^{9}**), 14.66 (**C^{1}**), 17.8 (**C^{7}**), 22.4 (**C^{4}**), 25.51 (**C^{4}**), 25.63 (**C^{B}**), 34.68 (**C^{5}**), 34.89 (**C^{A}**), 55.3 (**C^{3}**), 60.5 (**C^{8}**), 100.97 (**C^{6}**), 104.53 (**C^{2}**), 143.51 (**C^{d}**), 143.66 (**C^{f}**), 144.63 (**C^{a}**), 147.8 (**C^{c}**), 161.1 (**C^{11}**), 172.0 (**C^{10}**). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, DMSO-*d*6), δ: 133.14 (**N**), 134.89 (**N**H), 321.7 (**N^{b}**), 338.2 (**N^{e}**).

43kd': ^{1}H NMR (300.13 МГц, DMSO-*d*6), δ: 1.54 (с, 3H, **H^{7}**), 1.58 (с, 3H, **H^{1}**), 3.39 – 3.48 (м, 2H, **H^{8}**), 10.06 (уш. с, 1H, N**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*6), δ: 14.96 (**C^{1}**), 18.4. (**C^{7}**), 59.8 (**C^{8}**), 100.87 (**C^{6}**), 104.04 (**C^{2}**), 144.81 (**C^{a}**), 148.8 (**C^{c}**). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, DMSO-*d*6), δ: 139.2 (**N**), 144.7 (**N**H).

Вычислено для $C_{19}H_{28}N_4O_5$: C, 58.15; H, 7.19; N, 14.28; Найдено: C, 58.29; H, 7.30; N, 14.35. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{19}H_{28}N_4NaO_5]^+$: 415.1952; Найдено: 415.1947.

Этил-2-(4-хлорбензил)-1,5-диметил-8-(пиразин-2-карбоксамидо)-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43xd+43xd'



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 118 – 120 °C с разложением. Выход 79%, 0.224 г, 0.49 ммоль. **43xd : 43xd'** = 94 : 6. R_f = 0.51 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 1 : 1).

43xd: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*6), δ: 1.28 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, **H^{9}**), 1.37 (с, 3H, **H^{7}**), 1.38 – 1.49 (м, 1H, **H^{4}**), 1.71 (с, 3H, **H^{1}**), 1.77 – 1.93 (м, 2H, **H^{4}**,**H^{5}**), 2.06 – 2.21 (м, 1H, **H^{5}**), 2.59 (д, *J* = 12.7 Гц, 1H, **H^{10}**), 3.26 (д, *J* = 12.7 Гц, 1H, **H^{10}**), 2.27 – 4.14 (м, 2H, **H^{8}**), 7.09 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H, **H^{o-}**), 7.33 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, **H^{m-}**), 8.72 – 8.78 (м, 1H, **H^{d}**), 8.87 – 8.93 (м, 1H, **H^{c}**), 9.11 – 9.15 (м, 1H, **H^{f}**), 9.55 (уш. с, 1H, N**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*6), δ: 13.9 (**C^{9}**), 14.8 (**C^{1}**), 17.74 (**C^{7}**), 25.8 (**C^{4}**), 34.5 (**C^{5}**), 40.2 (**C^{10}**), 56.1 (**C^{3}**), 60.8 (**C^{8}**), 101.1 (**C^{6}**), 104.4

(**C**^{2}), 128.2 (**C**$^{m-}$), 131.53 (**C**$^{o-}$), 131.66 (**C**$^{p-}$), 135.1(**C**$^{i-}$), 143.58 (**C**^{d}), 143.72 (**C**^{f}), 144.77 (**C**^{a}), 147.8 (**C**^{c}), 161.3 (**C**^{12}), 171.3 (**C**^{11}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, DMSO-*d*6), δ: 132.9 (**N**), 135.0 (**N**H), 322.0 (**N**^{b}), 337.5 (**N**^{e}).

43xd': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d*6), δ: 1.55 (с, 3H, **H**^{7}), 1.70 (с, 3H, **H**^{1}). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d*6), δ: 15.1 (**C**^{1}), 17.98. (**C**^{7}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, DMSO-*d*6), δ: 140.0 (**N**), 144.8 (**N**H).

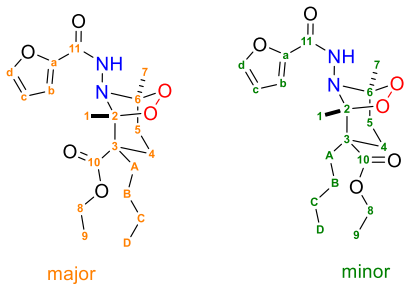
Вычислено для $C_{22}H_{25}ClN_4O_5$: C, 57.33; H, 5.47; Cl, 7.69; N, 12.16; Найдено: C, 57.45; H, 5.58; Cl, 7.79; N, 12.25. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{22}H_{25}ClN_4NaO_5]^+$: 483.1406; Найдено: 483.1403.

Методика синтеза аминопероксидов 43ke+43ke' и 43xe+43xe' из дикетонов 1k, 1x и фуран-2-карбогидразида 42e.

К раствору δ-дикетона **1k,x** (0.200 г, 0.62 – 0.78 ммоль) в MeOH (1 мл для **1k**; 2 мл для **1x**) при 20-25°C последовательно при перемешивании добавляли 98% H_2SO_4 (66 – 83 мкл, 1.23 – 1.56 ммоль, 2.0 моль H_2SO_4 / 1.0 моль **1k,x**), фуран-2-карбогидразид **42e** (0.078 – 0.098 г, 0.62 – 0.78 ммоль, 1.0 моль **42e** / 1.0 моль **1 k,x**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.08 – 0.10 мл, 0.92 – 1.17 ммоль, 1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль **1 k,x l**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 0.5 часа в случае **43ke+43ke'** или 1 часа в случае **43xe+43xe'**. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром. Получали аминопероксиды **43ke+43ke'** и **43xe+43xe'** хроматографической чистоты.

Соединения: **43ke+43ke'**: 0.190 г, 0.50 ммоль, выход 64%; **43xe+43xe'**: 0.238 г, 0.53 ммоль, выход 86%.

Этил-2-бутил-8-(фуран-2-карбоксамидо)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43ke+43ke'



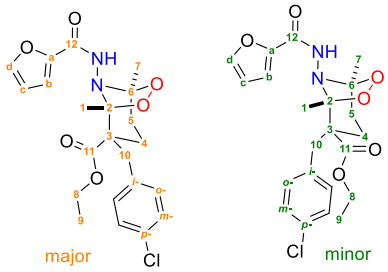
Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 133 – 135 °C с разложением. Выход 64%, 0.190 г, 0.50 ммоль. **43ke : 43ke' =** 92 : 8. R_f = 0.44 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

43ke: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.85 (т, *J* = 7.2 Hz, 3H, $\mathbf{H^D}$), 0.91 – 1.04 (м, 1H, $\mathbf{H^B}$), 1.19 – 1.45 (м, 4H, $\mathbf{H^C}$,$\mathbf{H^B}$,$\mathbf{H^A}$), 1.20 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, $\mathbf{H^9}$), 1.32 (с, 3H, $\mathbf{H^7}$), 1.54 (с, 3H, $\mathbf{H^1}$), 1.65 – 2.12 (м, 4H, $\mathbf{H^A}$,$\mathbf{H^4}$,$\mathbf{H^5}$), 2.15 – 2.31 (м, 1H, $\mathbf{H^5}$), 4.04 – 4.23 (м, 2H, $\mathbf{H^8}$), 6.56 – 6.64 (м, 1H, $\mathbf{H^c}$), 7.39 – 7.43 (м, 1H, $\mathbf{H^b}$), 7.81 – 7.87 (м, 1H, $\mathbf{H^d}$), 9.69 (уш. с, 1H, N**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.71 ($\mathbf{C^D}$), 13.84 ($\mathbf{C^9}$), 14.4 ($\mathbf{C^1}$), 17.6 ($\mathbf{C^7}$), 22.4 ($\mathbf{C^C}$), 25.63 ($\mathbf{C^B}$), 25.71 ($\mathbf{C^4}$), 34.81 ($\mathbf{C^5}$), 34.94 ($\mathbf{C^A}$), 55.4 ($\mathbf{C^3}$), 60.3 ($\mathbf{C^8}$), 100.6 ($\mathbf{C^6}$), 104.2 ($\mathbf{C^2}$), 111.5 ($\mathbf{C^c}$), 113.9 ($\mathbf{C^b}$), 145.53 ($\mathbf{C^d}$), 145.87 ($\mathbf{C^a}$), 156.4 ($\mathbf{C^{11}}$), 172.0 ($\mathbf{C^{12}}$). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 131.3 (**N**), 133.8 (**N**H).

43ke': ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 139.3 (**N**)

Вычислено для $C_{19}H_{28}N_2O_6$: C, 59.99; H, 7.42; N, 7.36; Найдено: C, 60.12; H, 7.53; N, 7.47. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{19}H_{28}N_2NaO_6]^+$: 403.1840; Найдено: 403.1836.

Этил 2-(4-хлорбензил)-8-(фуран-2-карбоксамидо)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43xe+43xe'



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 110 – 112 °C с разложением. Выход 86%, 0.238 г, 0.53 ммоль. **43xe : 43xe' =** 93 : 7. R_f = 0.34 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

43xe: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.34 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, $\mathbf{H^9}$), 1.44 (с, 3H, $\mathbf{H^7}$), 1.51 – 1.62 (м, 1H, $\mathbf{H^4}$), 1.77 (с, 3H, $\mathbf{H^1}$), 1.79 – 1.93 (м, 2H, $\mathbf{H^4}$,$\mathbf{H^5}$), 2.33 (дт, *J* = 15.3, 7.7 Гц, 1H, $\mathbf{H^5}$), 2.59 (д, *J* = 12.7 Гц, 1H, $\mathbf{H^{10}}$), 3.35 (д, *J* = 12.7 Гц, 1H, $\mathbf{H^{10}}$), 4.24 – 4.39 (м, 2H, $\mathbf{H^8}$), 6.55 (дд, *J* = 3.5, 1.7 Гц, 1H, $\mathbf{H^c}$), 6.98 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, $\mathbf{H^{o\text{-}}}$), 7.21 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, $\mathbf{H^{m\text{-}}}$), 7.21 (с, 1H, $\mathbf{H^b}$), 7.48 (с, 1H, $\mathbf{H^d}$), 7.76 (с, 1H, N**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.3 ($\mathbf{C^9}$), 15.38 ($\mathbf{C^1}$), 18.54 ($\mathbf{C^7}$), 25.9 ($\mathbf{C^4}$), 34.8 ($\mathbf{C^5}$), 40.78 ($\mathbf{C^{10}}$), 56.3 ($\mathbf{C^3}$), 61.68 ($\mathbf{C^8}$), 101.9 ($\mathbf{C^6}$), 105.2 ($\mathbf{C^2}$), 112.5 ($\mathbf{C^c}$), 116.1 $\mathbf{C^b}$), 128.49 ($\mathbf{C^{m\text{-}}}$), 131.1 ($\mathbf{C^{o\text{-}}}$), 132.67 ($\mathbf{C^{p\text{-}}}$), 134.52 ($\mathbf{C^{i\text{-}}}$), 144.58 ($\mathbf{C^d}$), 146.15 ($\mathbf{C^a}$), 156.1($\mathbf{C^{12}}$), 172.1 ($\mathbf{C^{11}}$). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 130.8 (**N**H), 132.6 (**N**).

43xe': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.13 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, **H^{9}**), 1.47 (с, 3H, **H^{7}**), 1.77 (с, 3H, **H^{1}**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.9 (**C^{9}**), 15.81 (**C^{1}**), 18.73 (**C^{7}**), 25.9 (**C^{4}**), 34.8 (**C^{5}**), 41.1 (**C^{10}**), 56.3 (**C^{3}**), 61.44 (**C^{8}**), 101.9 (**C^{6}**), 105.2 (**C^{2}**), 111.7 (**C^{c}**), 118.6 (**C^{b}**), 128.61 (**C^{m}**), 131.1 (**C^{o}**), 132.98 (**C^{p}**), 134.10 (**C^{i}**), 144.40 (**C^{d}**), 146.33 (**C^{a}**). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 136.5 (**N**H), 140.7 (**N**).

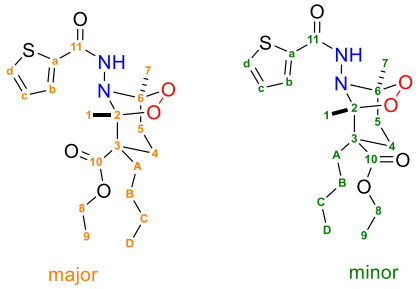
Вычислено для $C_{22}H_{25}ClN_2O_6$: C, 58.86; H, 5.61; Cl, 7.90; N, 6.24; Найдено: C, 59.01; H, 5.79; Cl, 7.98; N, 6.37. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{22}H_{25}ClN_2NaO_6]^+$: 471.1293; Найдено: 471.1297.

Методика синтеза аминопероксидов 43kf+43kf' из дикетона 1k и тиофен-2-карбогидразида 42f.

к раствору δ-дикетона **1k** (0.200 г, 0.78 ммоль) в 1 мл MeOH при 20-25°C последовательно при перемешивании добавляли 98% H_2SO_4 (83 мкл, 1.56 ммоль, 2.0 моль H_2SO_4 / 1.0 моль **1k**), тиофен-2-карбогидразид **42f** (0.111 г, 0.78 ммоль, 1.0 моль **42f** / 1.0 моль **1k**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.10 мл, 1.17 ммоль, 1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль **1k**) последовательно добавляли при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 0.5 часа. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром и получали продукт **43kf+43kf'** хроматографической чистоты.

Соединение: **43kf+43kf'**: 0.210 г, 0.53 ммоль, выход 68%.

Этил-2-бутил-1,5-диметил-8-(тиофен-2-карбоксамидо)-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43kf+43kf'



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 137 – 139 °C с разложением. Выход 68%, 0.210 г, 0.53 ммоль. **43kf : 43kf'** = 75 : 25. R_f = 0.62 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

43kf: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.85 – 1.12 (м, 3H, **H^{D}**), 0.92 – 1.12 (м, 1H, **H^{B}**), 1.03 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, **H^{9}**), 1.21 – 1.39 (м, 3H, **H^{C}**,**H^{B}**), 1.47 – 1.63 (м, 1H, **H^{A}**), 1.51 (с, 3H, **H^{7}**), 1.71 (с, 3H, **H^{1}**), 1.77 – 2.05 (м, 3H, **H^{A}**,**H^{4}**,**H^{5}**), 2.07 – 2.30 (м, 1H, **H^{4}**), 2.38 – 2.53 (м, 1H,

H^{5}), 3.78 – 3.90 (м, 1H, **H**^{8}), 3.99 – 4.09 (м, 1H, **H**^{8}), 7.00 (уш. с, 1H, N**H**), 7.08 – 7.15 (м, 1H, **H**^{c}), 7.56 – 7.61 (м, 1H, **H**^{d}), 7.96 – 7.93 (м, 1H, **H**^{b}). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.8 (**C**^{9}), 13.98 (**C**^{D}), 15.92 (**C**^{1}), 18.80 (**C**^{7}), 23.1 (**C**^{C}), 25.73 (**C**^{4}), 26.1 (**C**^{B}), 34.8 (**C**^{5}), 36.2 (**C**^{A}), 55.9 (**C**^{3}), 61.02 (**C**^{8}), 102.03 (**C**^{6}), 106.1 (**C**^{2}), 127.06 (**C**^{c}), 132.99 (**C**^{a}, **C**^{d}), 135.0 (**C**^{b}), 163.9 (**C**^{11}), 172.5 (**C**^{10}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 138.3 (**N**H), 142.7 (**N**).

43kf': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.85 – 0.95 (м, 3H, **H**^{D}), 0.92 – 1.12 (м, 1H, **H**^{B}), 1.21 – 1.39 (м, 6H, **H**^{C},**H**^{B},**H**^{9}), 1.48 (с, 3H, **H**^{7}), 1.47 – 1.63 (м, 1H, **H**^{A}), 1.71 (с, 3H, **H**^{1}), 1.77 – 2.05 (м, 4H, **H**^{A},**H**^{4},**H**^{5}), 2.38 – 2.53 (м, 1H, **H**^{5}), 4.15 – 4.25 (м, 2H, **H**^{8}), 7.08 – 7.15 (м, 1H, **H**^{c}), 7.51 – 7.65 (м, 2H, **H**^{b},**H**^{d}), 7.41 (уш. с, 1H, N**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.98 (**C**^{D}), 14.25 (**C**^{9}), 15.41 (**C**^{1}), 18.62 (**C**^{7}), 23.1 (**C**^{C}), 25.83 (**C**^{4}), 26.1 (**C**^{B}), 35.3 (**C**^{5}), 36.2 (**C**^{A}), 61.3 (**C**^{8}), 102.03 (**C**^{6}), 105.73 (**C**^{2}), 127.93 (**C**^{c}), 128.9 (**C**^{d} or **C**^{b}), 130.6 (**C**^{d} or **C**^{b}), 133.13 (**C**^{a}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 132.3 (**N**H), 135.5 (**N**).

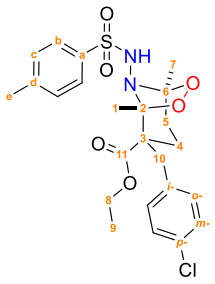
Вычислено для $C_{19}H_{28}N_2O_5S$: C, 57.56; H, 7.12; N, 7.07; S, 8.09; Найдено: C, 57.67; H, 7.28; N, 7.15; S, 8.20. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{19}H_{28}N_2NaO_5S]^+$: 419.1611; Найдено: 419.1607.

Методика синтеза аминопероксида 43xg из дикетона 1x и 4-метилбензолсульфоногидразида 43g.

К раствору δ-дикетона **1x** (0.200 г, 0.62 ммоль) в 10 мл MeOH при 20-25°C последовательно при перемешивании добавляли 98% H_2SO_4 (66 мкл, 1.23 ммоль, 2.0 моль H_2SO_4 / 1.0 моль **1x**), 4-метилбензолсульфоногидразид **42g** (0.115 г, 0.62 ммоль, 1.0 моль **42g** / 1.0 моль **1x**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.08 мл, 0.92 ммоль, 1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль **1x**) последовательно добавляли при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 72 часов. Затем добавляли воду (25 мл) и реакционную смесь перемешивали еще 15 минут. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали петролейным эфиром. Получали чистый аминопероксид **43xg**.

Аминопероксид **43xg**: 0.169 г, 0.33 ммоль, выход 54%.

Этил-2-(4-хлорбензил)-1,5-диметил-8-((4-метилфенил)сульфонамидо)-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43xg



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 140 – 142 °C. Выход 54%, 0.169 г, 0.33 ммоль. R_f = 0.62 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.76 (с, 3H, **H^7**), 1.41 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, **H^9**), 1.45 – 1.57 (м, 1H, **H^4**), 1.64 (дд, *J* = 12.6, 6.2 Гц, 1H, **H^5**), 1.70 – 1.85 (м, 1H, **H^4**), 1.82 (с, 3H, **H^1**), 2.05 (дд, *J* = 12.6, 6.2 Гц, 1H, **H^5**), 2.43 (м, 3H, **H^e**), 2.58 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H^{10}**), 3.38 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H^{10}**), 4.25 – 4.44 (м, 2H, **H^8**), 6.38 (уш. с, 1H, N**H**), 6.97 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, **H$^{o\text{-}}$**), 7.21 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, **H$^{m\text{-}}$**), 7.31 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, **H^c**), 7.73 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, **H^b**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1 (**C^9**), 16.1 (**C^1**), 17.9 (**C^7**), 21.6 (**C^e**), 26.2 (**C^4**), 35.3 (**C^5**), 40.9 (**C^{10}**), 56.7 (**C^3**), 61.5 (**C^8**), 101.6 (**C^6**), 105.6 (**C^2**), 128.18 (**C$^{m\text{-}}$**), 128.58 (**C^b**), 129.7 (**C^c**), 131.2 (**C$^{o\text{-}}$**), 132.9 (**C$^{p\text{-}}$**), 134.9 (**C$^{i\text{-}}$**), 136.1 (**C^a**), 144.3 (**C^d**) 172.2 (**C^{11}**). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ:127.0 (**N**H), 138.3 (**N**). Вычислено для $C_{24}H_{29}ClN_2O_6S$: C, 56.63; H, 5.74; Cl, 6.96; N, 5.50; S, 6.30. Найдено: C, 56.80; H, 5.88; Cl, 7.11; N, 5.67; S, 6.46. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: Вычислено для $[C_{24}H_{29}ClN_2NaO_6S]^+$: 531.1327; Найдено: 531.1315.

Методика синтеза аминопероксидов 43ih, 43kh 43xh и 43afh из дикетонов 1i, 1k, 1x, 1af и гидрохлорида семикарбазида 42h.

К раствору гидрохлорида семикарбазида **42h** (0.206 – 0.312 г, 1.85 – 2.80 ммоль, 3.0 моль **42h** / 1.0 моль **1i**,**k**,**x**,**af**) в MeOH (18 – 24 мл до растворения семикарбазида в минимальном количестве растворителя) при 20-25°C последовательно при перемешивании добавляли δ-дикетон **1i, 1k, 1x** или **1af** (0.200 г; 0.62 – 0.93 ммоль) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.11 – 0.16 мл, 1.23 – 1.87 ммоль, 2.0 моль H_2O_2 / 1.0 моль **1i**,**k**,**x**,**af**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 6 часов. Затем добавляли воду (25 мл) и реакционную смесь перемешивали еще 15 минут.

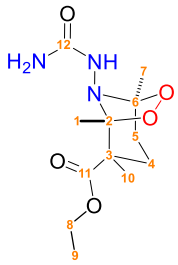
В случае **43ih** и **43kh**: Затем к реакционной смеси добавляли $CHCl_3$ (40 мл). Органическую фазу отделяли; водную фазу промывали $CHCl_3$ (2×30 мл). Объединенные органические

фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. Неочищенный продукт растворяли в 3 мл $CHCl_3$ и добавляли по каплям к 60 мл петролейного эфира на ультразвуковой ванне. Осажденные белые кристаллы **43ih** или **43kh** отфильтровывали и промывали петролейным эфиром. Получали чистые аминопероксиды **43ih** и **43kh**.

В случае **43xh** и **43afh**: Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, а затем петролейным эфиром. Получали чистые аминопероксиды **43xh** и **43afh**.

Соединения: **43ih**: 0.190 г, 0.66 ммоль, выход 71%; **43kh**: 0.174 г, 0.53 ммоль, выход 68%; **43xh**: 0.183 г, 0.46 ммоль, выход 75%; **43afh**: 0.144 г, 0.44 ммоль, выход 56%.

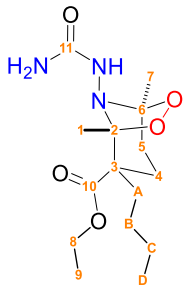
Этил-1,2,5-триметил-8-уреидо-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43ih



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 155 – 157 °C. Выход 71%, 0.190 г, 0.66 ммоль. R_f = 0.51 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 10 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.25 (с, 3H, **H**^{10}), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H**^{9}), 1.44 (с, 3H, **H**^{7}), 1.59 (с, 3H, **H**^{1}), 1.75 – 2.08 (м, 4H, **H**^{4},**H**^{5}), 4.07 – 4.24 (м, 2H, **H**^{8}), 4.98 (уш. с, 1H, N**H**$_2$), 6.00 (уш. с, 1H, N**H**$_2$), 6.49 (уш. с, 1H, N**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2 (**C**^{9}), 15.1 (**C**^{1}), 18.6 (**C**^{7}), 22.6 (**C**^{10}), 29.6 (**C**^{4}), 35.8 (**C**^{5}), 52.1 (**C**^{3}), 61.2 (**C**^{8}), 100.9 (**C**^{6}), 104.3 (**C**^{2}), 159.7 (**C**^{12}), 174.8 (**C**^{11}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 71.6 (**N**H_2), 114.5 (**N**H), 138.9 (**N**). Вычислено для $C_{12}H_{21}N_3O_5$: C, 50.16; H, 7.37; N, 14.63. Найдено: C, 50.30; H, 7.48; N, 14.72. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{12}H_{21}N_3NaO_5]^+$: 310.1373; Найдено: 310.1371.

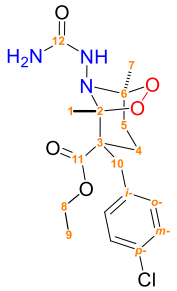
Этил-2-бутил-1,5-диметил-8-уреидо-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43kh



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 135 – 137 °C. Выход 68%, 0.174 г, 0.53 ммоль. R_f = 0.62 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 10 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.86 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H^{D}**), 0.93 – 1.11 (м, 1H, **H^{B}**), 1.17 – 1.35 (м, 3H, **H^{C}**,**H^{B}**), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, **H^{9}**), 1.41 (с, 3H, **H^{7}**), 1.43 – 1.55 (м, 1H, **H^{A}**), 1.62 (с, 3H, **H^{1}**), 1.69 – 1.98 (м, 3H, **H^{4}**,**H^{5}**,**H^{A}**), 1.99 – 2.27 (м, 2H, **H^{4}**,**H^{5}**), 4.07 – 4.24 (м, 2H, **H^{8}**), 5.38 (уш. с, 2H, N**H$_2$**), 6.79 (уш. с, 1H, N**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.0 (**C^{D}**), 14.3 (**C^{9}**), 15.1 (**C^{1}**), 18.4 (**C^{7}**), 23.2 (**C^{C}**), 26.17 (**C^{4}**), 26.39 (**C^{B}**), 35.46 (**C^{A}**), 35.74 (**C^{5}**), 56.3 (**C^{3}**), 61.1 (**C^{8}**), 101.1 (**C^{6}**), 104.8 (**C^{2}**), 159.7 (**C^{11}**), 174.2 (**C^{10}**). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 71.5 (**N**H_2), 114.9 (**N**H), 139.6 (**N**). Вычислено для $C_{15}H_{27}N_3O_5$: C, 54.70; H, 8.26; N, 12.76. Найдено: C, 54.86; H, 8.39; N, 12.90. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{15}H_{27}N_3NaO_5]^+$: 352.1843; Найдено: 352.1839.

Этил-2-(4-хлорбензил)-1,5-диметил-8-уреидо-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43xh

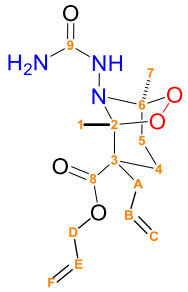


Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 131 – 133 °C. Выход 75%, 0.183 г, 0.46 ммоль. R_f = 0.80 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 10 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.29 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, **H^{9}**), 1.42 (с, 3H, **H^{7}**), 1.51 – 1.55 (м, 1H, **H^{4}**), 1.76 (с, 3H, **H^{1}**), 1.81 – 1.99 (м, 2H, **H^{4}**,**H^{5}**), 2.03 – 2.18 (м, 1H, **H^{5}**), 2.65 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H^{10}**), 3.29 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, **H^{10}**), 4.06 – 4.24 (м, 2H, **H^{8}**), 5.38 (уш. с, 2H, N**H$_2$**), 6.97 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, **H$^{o\text{-}}$**), 7.03 (уш. с, 1H, N**H**), 7.21 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, **H$^{m\text{-}}$**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2 (**C^{9}**), 15.2 (**C^{1}**), 18.3 (**C^{7}**), 26.3 (**C^{4}**), 35.5 (**C^{5}**), 40.9 (**C^{10}**), 57.0

(**C**^{3}), 61.4 (**C**^{8}), 101.3 (**C**^{6}), 104.6 (**C**^{2}), 128.5 (**C**$^{m-}$), 131.3 (**C**$^{o-}$), 133.0 (**C**$^{p-}$), 134.6 (**C**$^{i-}$), 159.7 (**C**^{12}), 173.3 (**C**^{11}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 71.4 (**N**H_2), 114.9 (**N**H), 139.6 (**N**). Вычислено для $C_{18}H_{24}ClN_3O_5$: C, 54.34; H, 6.08; Cl, 8.91; N, 10.56. Найдено: C, 54.47; H, 6.21; Cl, 8.99; N, 10.68. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{18}H_{24}ClN_3NaO_5]^+$: 420.1297; Найдено: 420.1294.

Аллил-2-аллил-1,5-диметил-8-уреидо-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43afh



Белые кристаллы. $T_{пл.}$ = 115 – 117 °C. Выход 56%, 0.144 г, 0.44 ммоль. R_f = 0.68 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 10 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 MHz, $CDCl_3$), δ: 1.44 (с, 3H, **H**^{7}), 1.65 (с, 3H, **H**^{1}), 1.83 – 2.32 (м, 5H, **H**^{4},**H**^{5},**H**^{A}), 2.63 (дд, *J* = 13.5, 6.8 Гц, 1H, **H**^{A}), 4.49 – 4.70 (м, 2H, **H**^{D}), 5.00 – 5.14 (м, 2H, **H**^{C}), 5.20 – 5.41 (м, 3H, N**H**$_2$,**H**^{F}), 5.48 – 5.76 (м, 2H, N**H**$_2$,**H**^{B}), 5.80 – 6.00 (м, 1H, **H**^{E}), 6.66 (уш. с, 1H, N**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 15.2 (**C**^{1}), 18.4 (**C**^{7}), 26.6 (**C**^{4}), 35.6 (**C**^{5}), 40.3 (**C**^{A}), 56.3 (**C**^{3}), 66.0 (**C**^{D}), 101.2 (**C**^{6}), 104.4 (**C**^{2}), 119.21 (**C**^{C}), 119.71 (**C**^{F}), 131.7 (**C**^{E}), 132.4 (**C**^{B}), 159.5 (**C**^{9}), 173.3 (**C**^{8}). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 71.8 (**N**H_2), 114.7 (**N**H), 139.7 (**N**). Вычислено для $C_{15}H_{23}N_3O_5$: C, 55.37; H, 7.13; N, 12.92. Найдено: C, 55.48; H, 7.29; N, 13.00. Масс-спектр высокого разрешения (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{15}H_{23}N_3NaO_5]^+$: 348.1530; Найдено: 348.1528.

Попытки синтеза аминопероксидов из δ-дикетона 1x, H_2O_2 и первичных аминов (метиламин, *н*-бутиламин, 4-хлорбензиламин) и гидразингидрата.

К раствору δ-дикетона **1x** (0.200 г, 0.62 ммоль) в MeOH (10 мл) при 20-25°C последовательно при перемешивании добавляли 98% H_2SO_4 (66 мкл, 1.23 ммоль, 2.0 моль H_2SO_4 / 1.0 моль **1x**), метиламин 40% (0.16 мл, 1.85 ммоль, 3.0 моль / 1.0 моль **1x**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.08 мл, 0.92 ммоль, 1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль **1x**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 24 часов. Затем к реакционной смеси добавляли

$CHCl_3$ (30 мл) и воду (10 мл). Органическую фазу отделяли, водную фазу промывали $CHCl_3$ (2×30 мл). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. Сборки аминопероксидов не наблюдалось.

К раствору δ-дикетона **1x** (0.200 г, 0.62 ммоль) в MeOH (10 мл) при 20-25°C последовательно при перемешивании добавляли 98% H_2SO_4 (66 мкл, 1.23 ммоль, 2.0 моль H_2SO_4 / 1.0 моль **1x**), *н*-бутиламин (61 мкл, 0.62 ммоль, 1.0 моль / 1.0 моль **1x**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.08 мл, 0.92 ммоль, 1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль **1x**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 72 часов. Затем к реакционной смеси добавляли $CHCl_3$ (30 мл) и воду (10 мл). Органическую фазу отделяли, водную фазу промывали $CHCl_3$ (2×30 мл). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. Сборки аминопероксидов не наблюдалось.

К раствору δ-дикетона **1x** (0.200 г, 0.62 ммоль) в MeOH (10 мл) при 20-25°C последовательно при перемешивании добавляли 98% H_2SO_4 (66 мкл, 1.23 ммоль, 2.0 моль H_2SO_4 / 1.0 моль **1x**), 4-хлорбензиламин (75 мкл, 0.62 ммоль, 1.0 моль / 1.0 моль **1x**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.08 мл, 0.92 ммоль, 1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль **1x**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 72 часов. Затем к реакционной смеси добавляли $CHCl_3$ (30 мл) и воду (10 мл). Органическую фазу отделяли, водную фазу промывали $CHCl_3$ (2×30 мл). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. Сборки аминопероксидов не наблюдалось.

К раствору δ-дикетона **1x** (0.200 г, 0.62 ммоль) в MeOH (10 мл) при 20-25°C последовательно при перемешивании добавляли 98% H_2SO_4 (66 мкл, 1.23 ммоль, 2.0 моль H_2SO_4 / 1.0 моль **1x**), гидразингидрат (гидразин 64%) (29 мкл, 0.62 ммоль, 1.0 моль / 1.0 моль **1x**) и 35 % водн. раствор H_2O_2 (0.08 мл, 0.92 ммоль, 1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль **1x**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 24 часов. Затем к реакционной смеси добавляли $CHCl_3$ (30 мл) и воду (10 мл). Органическую фазу отделяли, водную фазу промывали $CHCl_3$ (2×30 мл). Объединенные органические фазы сушили над

$MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. Сборки аминопероксидов не наблюдалось.

Данные рентгеноструктурного анализа для 43xb и 43aha

Кристаллографические данные для **43xb**, **43aha** приведены в таблицах 6.6 и 6.7. Для молекулярной графики использовался пакет программ SHELXTL. Молекулярные структуры показаны на рисунках 6.11, 6.12.

Методика выращивания кристаллов.

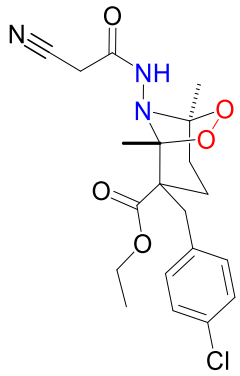
Аминопероксиды **43xb+43xb'** или **43aha** (30 мг) растворяли в 2 мл хлороформа, виалу плотно закрывали ватой и оставляли при 2 ^oC в холодильнике до испарения растворителя и образования кристаллов.

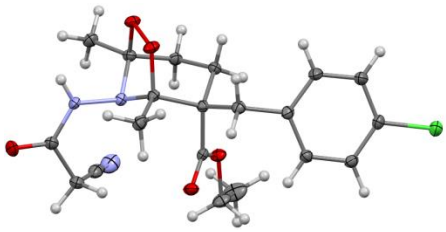
Таблица 6.6. Кристаллографические данные и уточнение структуры для **43xb**.

	43xb
Номер в базе CCDC	2170903
Эмпирическая формула	$C_{21}H_{25}Cl_4N_3O_5$
Молекулярный вес	541.24
Температура	100(2) K
Длина волны	0.71073 Å
Кристаллическая система	Ромбическая
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
Параметры элементарной ячейки	a = 12.3606(3) Å □= 90°.
	b = 13.4189(3) Å □= 90°.
	c = 14.8825(4) Å □ = 90°.
Z	4
Плотность (вычислено)	1.456 г/см3
Коэффициент поглощения	0.517 мм-1
F(000)	1120
Размер кристалла	0.456 x 0.076 x 0.057 мм3
Область сканирования	2.043 – 32.860°.
Диапазон индексов отражения	-18<=h<=18, -20<=k<=20, -22<=l<=22
Число собранных отражений	83359
Число независимых отражений	9207 [R(int) = 0.0568]
Число наблюдаемых отражений	7794
Полнота отражений до θ = 25.242°	100.0 %

Коррекция поглощения	Полуэмпирическая из эквивалентов
$T_{макс.}/T_{мин.}$	0.7465/0.6910
Метод уточнения	Полноматричный метод наим. кв. F2
Данные / ограничения / параметры	9207 / 3 / 327
GOF	1.050
R [I>2σ(I)]	R1 = 0.0343, wR2 = 0.0642
R (по всем данным)	R1 = 0.0490, wR2 = 0.0709
Коэффициент экстинции	0.003(15)
Остаточная электронная плотность	0.252 и -0.246 e.Å-3

Рисунок 6.11. Молекулярная структура **43xb**. Атомы представлены в виде параметрических эллипсоидов атомного смещения (вероятность 50%).





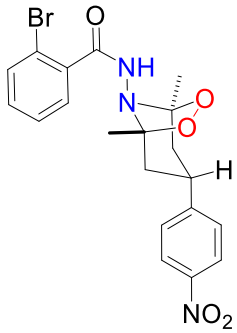
43xb

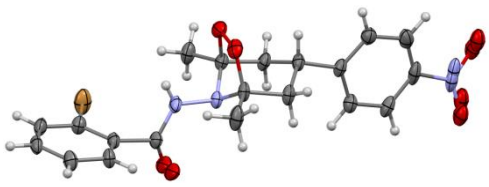
Таблица 6.7. Кристаллографические данные и уточнение структуры для **43aha**.

	43aha
Номер в базе CCDC	2170904
Эмпирическая формула	$C_{20}H_{20}BrN_3O_5$
Молекулярный вес	462.30
Температура	100(2) K
Длина волны	0.71073 Å
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1/n$
Параметры элементарной ячейки	a = 7.57350(10) Å □= 90°.
	b = 16.2204(3) Å □= 93.7112(7)°.
	c = 16.0970(3) Å □ = 90°.
Объем	1973.29(6) Å3
Z	4

Плотность (вычислено)	1.556 г/см3
Коэффициент поглощения	2.121 мм-1
F(000)	944
Размер кристалла	0.160 x 0.075 x 0.065 мм3
Область сканирования	2.814 – 32.028°.
Диапазон индексов отражения	-11<=h<=11, -24<=k<=24, -24<=l<=24
Число собранных отражений	65604
Число независимых отражений	6859 [R(int) = 0.0567]
Число наблюдаемых отражений	4644
Полнота отражений до θ = 25.242°	99.8 %
Коррекция поглощения	Полуэмпирическая из эквивалентов
$T_{макс.}/T_{мин.}$	0.5658/0.4998
Метод уточнения	Полноматричный метод наим. кв. F^2
Данные / ограничения / параметры	6859 / 8 / 282
GOF	1.023
R [I>2σ(I)]	R1 = 0.0647, wR2 = 0.1647
R (по всем данным)	R1 = 0.0986, wR2 = 0.1924
Наибольшие остаточные пики и ямы электронной плотности	2.439 и -1.400 e.$Å^{-3}$

Рисунок 6.12. Молекулярная структура **43aha**. Атомы представлены в виде параметрических эллипсоидов атомного смещения (вероятность 50%).





43aha

Экспериментальная часть к главе 3.4. Синтез *N*-замещенных трициклических аминопероксидов из β,δ'-трикетонов, пероксида водорода и *N*-компонента

Методика синтеза β,δ'-трикетонов **20a**,**d**,**h**,**j**,**m-o**,**r** описана в экспериментальной части к **главе 3.2**. Аналитические характеристики **20a**,**d** представлены в экспериментальной части к **главе 2.4**. Аналитические характеристики **20h,j,m-o,r** представлены в экспериментальной части к **главе 3.2**.

Экспериментальная процедура к Таблице 3.5.

К раствору β,δ'-трикетона **20a** (0.300 г, 1.15 ммоль) в MeOH (10 мл) при 20 – 25 °C при перемешивании последовательно добавляли 98% H_2SO_4 (6.2 мкл– 308 мкл, 0.12 – 5.76 ммоль, 0.1 – 5.0 моль H_2SO_4 / 1.0 моль **20a**) (опыты 2 – 10), 70% водн. $HClO_4$ (0.20 мл, 2.30 ммоль, 2.0 моль $HClO_4$ / 1.0 моль **20a**) (опыт 11), 36% водн. HCl (0.20 мл, 2.30 ммоль, 2.0 моль HCl / 1.0 моль **20a**) (опыт 12), 48% водн. HBF_4 (0.30 мл, 2.30 ммоль, 2 моль HBF_4 / 1.0 моль **20a**) (опыт 13), *p*-TsOH H_2O (0.438 г, 2.30 ммоль, 2.0 моль *p*-TsOH / 1.0 моль **20a**) (опыт 14), ледяную CH_3COOH (0.13 мл, 2.30 ммоль, 2 моль CH_3COOH / 1.0 моль **20a**) (опыт 15) или $BF_3{\cdot}Et_2O$ (0.28 мл, 2.30 ммоль, 2.0 моль $BF_3{\cdot}Et_2O$ / 1.0 моль **20a**) (опыт 16), 2-бромбензигидразид **42a** (0.248 – 0.496 г, 1.15 – 2.30 ммоль, 1.0 – 2.0 моль **42a** / 1.0 моль **20a**) и 35% водн. H_2O_2 (0.15 – 0.49 мл, 1.73 – 5.76 ммоль, 1.5 – 5.0 моль H_2O_2 / 1.0 моль **20a**) В опыте 1 реакцию проводили без добавления кислоты. Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 2ч – 4 дней. Затем добавляли $CHCl_3$ (30 мл), воду (10 мл) и смесь переносили в делительную воронку. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали $CHCl_3$ (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 20 – 25 °C. Аминопероксид **44aa** и монопероксид **45a** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с увеличение содержания ЭА от 10 до 35 объемн. %.

Экспериментальная процедура к Схеме 3.20

Общая методика синтеза *N*-замещенных трициклических аминопероксидов 44 из β,δ'-трикетонов 20a,**d**,**h**,**j**,**m-o**,**r и гидразидов 42a-f,i-m.**

К раствору β,δ'-трикетона **20a**,**d**,**h**,**j**,**m-o**,**r** (0.300 г, 1.02 – 1.51 ммоль) в MeOH (10 мл) при 20 – 25 °C при перемешивании последовательно добавляли 98% H_2SO_4 (0.11 – 0.16 мл, 2.04 – 3.03 ммоль, 2.0 моль H_2SO_4 / 1.0 моль **20**) и соответствующий гидразид (2-бромбензогидразид **42a** (0.239 – 0.325 г, 1.11 – 1.51 ммоль, 1.0 моль **42a** / 1.0 моль **20a**,**h**,**j,m-o**,**r**), циклогексанкарбогидразид **42l** (0.145 – 0.203 г, 1.02 – 1.43 ммоль, 1.0 моль **42l** / 1.0 моль **20d,m**), бутирогидразид **42j** (0.118 г, 1.15 ммоль, 1.0 моль **42j** / 1.0 моль **20a**), октангидразид **42k** (0.161 г – 0.226 г, 1.02 – 1.43 ммоль, 1.0 моль **42k** / 1.0 моль **20a,d,m**), адамантан-1-карбогидразид **42c** (0.224 г – 0.277 г, 1.15 – 1.43 ммоль **42c** / 1.0моль **20a,j,m**), 2-цианоацетогидразид **42b** (0.114 – 0.141 г, 1.15 – 1.43 ммоль, 1.0 моль **42b** / 1.0 моль **20a,m**), этил гидразинкарбоксилат **42l** (0.120 – 0.123 г, 1.15 – 1.18 ммоль, 1.0 моль **42l** / 1.0 моль **20a,j**), пиразин-2-карбогидразид **42d** (0.159 – 0.183 г, 1.15 – 1.33 ммоль, 1.0 моль **42d** / 1.0 моль **20a,h**), фуран-2-карбогидразид **42e** (0.145 – 0.167 г, 1.15 – 1.33 ммоль, 1.0 моль **42e** / 1.0 моль **20a,h**), тиофен-2-карбогидразид **42f** (0.164 – 0.203 г, 1.15 – 1.43 ммоль, 1.0 моль **42f** / 1.0 моль **42a,m**) или 3-аминобензогидразид **42m** (0.174 – 0.178 г, 1.15 – 1.18 ммоль, 1.0 моль **42m** / 1.0 моль **20a,j**)) и 35% водн. H_2O_2 (0.13 – 0.19 мл, 1.53 – 2.27 ммоль, 1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль **20**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 5 ч. Затем добавляли $CHCl_3$ (30 мл), воду (10 мл) и смесь переносили в делительную воронку. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали $CHCl_3$ (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса при 20 – 25 °C. Трициклические аминопероксиды **44** и монопероксиды **45** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с увеличение содержания ЭА от 10 до 65 объемн. %. Монопероксиды **45a**,**d**,**h**,**j**,**m**,**n** [376] являются известными соеднениями.

Соединения: **44aa:** 0.388 г, 0.82 ммоль, выход 71%; **45a:** 0.025 г, 0.09 ммоль, выход 8%; **44ha:** 0.331 г, 0.75 ммоль, выход 57%; **45h:** 0.051 г, 0.21 ммоль, выход 16%; **44ja:** 0.270 г, 0.58 ммоль, выход 49%; **45j:** 0.066 г, 0.24 ммоль, выход 21%; **44ma:** 0.386 г, 0.91 ммоль, выход 64%; **45m:** 0.045 г, 0.20 ммоль, выход 14%; **44na:** 0.128 г, 0.26 ммоль, выход 24%; **45n:** 0.012 г, 0.04 ммоль, выход 4%; **44oa:** 0.369 г, 0.85 ммоль, выход 63%; нет монопероксида; **44ra:** 0.186 г, 0.45 ммоль, выход 30%; **45r:** 0.084 г, 0.39 ммоль, выход 26%; **44mi:** 0.225 г, 0.64 ммоль, выход 45%; **45m:** 0.103 г, 0.45 ммоль, выход 32%; **44di:**

0.247 г, 0.57 ммоль, выход 56%; **45d:** 0.053 г, 0.17 ммоль, выход 17%; **44aj:** 0.020 г, 0.06 ммоль, выход 5%; **45a:** 0.143 г, 0.52 ммоль, выход 45%; **44ak:** 0.220 г, 0.53 ммоль, выход 46%; **45a:** 0.022 г, 0.08 ммоль, выход 7%; **44mk:** 0.193 г, 0.53 ммоль, выход 37%; **45m:** 0.087 г, 0.38 ммоль, выход 27%; **44dk:** 0.192 г, 0.43 ммоль, выход 42%; **45d:** 0.028 г, 0.09 ммоль, выход 9%; **44ac:** 0.229 г, 0.51 ммоль, выход 44%; **45a:** 0.060 г, 0.22 ммоль, выход 19%; **44jc:** 0.242 г, 0.54 ммоль, выход 46%; **45j:** 0.149 г, 0.55 ммоль, выход 47%; **44mc:** 0.235 г, 0.58 ммоль, выход 41%; **45m:** 0.125 г, 0.55 ммоль, выход 39%; **44ab:** 0.164 г, 0.46 ммоль, выход 40%; **45a:** 0.031 г, 0.11 ммоль, выход 10%; **44mb:** 0.236 г, 0.77 ммоль, выход 54%; **45m:** 0.074 г, 0.32 ммоль, выход 23%; **44al:** 0.246 г, 0.68 ммоль, выход 59%; **45:** 0.054 г, 0.20 ммоль, выход 17%; **44jl:** 0.193 г, 0.54 ммоль, выход 46%; **45j:** 0.112 г, 0.41 ммоль, выход 35%; **44ad:** 0.296 г, 0.75 ммоль, выход 65%; **45a:** 0.013 г, 0.05 ммоль, выход 4%; **44hd:** 0.307 г, 0.85 ммоль, выход 64%; **45h:** 0.039 г, 0.16 ммоль, выход 12%; **44ae:** 0.305 г, 0.79 ммоль, выход 69%; нет монопероксида; **44he:** 0.274 г, 0.78 ммоль, выход 59%; **45h:** 0.077 г, 0.32 ммоль, выход 24%; **44af:** 0.323 г, 0.81 ммоль, выход 70%; **45a:** нет монопероксида; **44mf:** 0.234 г, 0.67 ммоль, выход 47%; **45m:** 0.068 г, 0.30 ммоль, выход 21%; **44am:** 0.320 г, 0.78 ммоль, выход 68%; **45a:** 0.013 г, 0.05 ммоль, выход 4%; **44jm:** 0.276 г, 0.68 ммоль, выход 58%. **45j:** 0.023 г, 0.09 ммоль, выход 7%;

Общая методика синтеза *N*-замещенных трициклических аминопероксидов 44 из β,δ'-трикетонов 20a,h,j,m-o и гидрохлорида семикарбазида 42h.

К раствору гидрохлорида семикарбазида **42h** (0.371 – 0.477 г, 3.33 – 4.28 ммоль, 3.0 моль **42h** / 1.0 моль **20**) in MeOH (20 – 25 мл) при 20 – 25 °C при перемешивании последовательно добавляли соответсвтвующий β,δ'-трикетон **20** (0.300 г; 1.11 – 1.43 ммоль) и 35% водн. H_2O_2 (0.14 – 0.18 мл, 1.66 – 2.14 ммоль, 1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль **20**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 6 ч. Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл), воду (25 мл) и смесь переносили в делительную воронку. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали $CHCl_3$ (2 × 30 мл). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса при 20 – 25 °C. Полученный продукт растворяли в 3 мл $CHCl_3$ и по каплям добавляли к 60 мл петролейного эфира на ультразвуковой бане. Выпавшие белые кристаллы отфильтровывали и промывали петролейным эфиром. Получали чистые

аминопероксиды **44ah**,**hh**,**jh**,**mh**,**nh**,**oh**. Фильтрат упаривали в в вакууме мембранного насоса при 20 – 25 °C и в нем методом ^{1}H ЯМР-спектроскопии определяли содержание монопероксидов **45a**,**h**,**j**,**m**,**n**.

Соединения: **44ah:** 0.263 г, 0.79 ммоль, выход 68%; **44hh:** 0.215 г, 0.72 ммоль, выход 54%; **44jh:** 0.194 г, 0.59 ммоль, выход 50%; **44mh:** 0.225 г, 0.79 ммоль, выход 55%; **44nh:** 0.165 г, 0.48 ммоль, выход 43%; **44oh:** 0.160 г, 0.54 ммоль, выход 40%.

Синтез *N*-замещенных трициклических аминопероксидов 44aa в масштабе на 1.0 грамм β,δ'-трикетона 20a

К раствору β,δ'-трикетона **20a** (1.0 г, 3.84 ммоль) в MeOH (20 мл) при 20 – 25 °C при перемешивании последовательно добавляли 98% H_2SO_4 (0.41 мл, 7.68 ммоль, 2.0 моль H_2SO_4 / 1.0 моль **20a**), 2-бромбензогидразид **42a** (0.826 г, 3.84 ммоль, 1.0 моль **42a** / 1.0 моль **20a**) и 35% водн. H_2O_2 (0.49 мл, 5.76 ммоль, 1.5 моль H_2O_2 / 1.0 моль **20a**). Реакционную смесь перемешивали при 20 – 25 °C в течение 5 ч. Затем добавляли $CHCl_3$ (30 мл), воду (10 мл) и смесь переносили в делительную воронку. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали $CHCl_3$ (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса при 20 – 25 °C. Аминопероксид **44aa** и монопероксид **45a** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с увеличение содержания ЭА от 10 до 35 объемн. %.

Соединения: **44aa**: 1.27 г, 2.68 ммоль, выход 70%; **45a**: 0.106 г, 0.38 ммоль, выход 10%.

***N*-((3R*,7aS*)-3a-бензил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)-2-бромбензамид (44aa)**

Белые кристаллы. Т.пл. = 68 – 70 °C. R_f = 0.34 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.59 (дд, *J* = 7.8, 1.3 Гц, 1H, (H^c)), 7.55 (уш.с, 1H, (NH)), 7.42 (дд, *J* = 7.5, 1.8 Гц, 1H, (H^f)), 7.34 (т.д, *J* = 7.5, 1.3 Гц, 1H, (H^e)), 7.31 – 7.20 (м, 6H, $H^{d,\ o\text{-},\ м\text{-},\ p\text{-}}$)), 2.98 – 2.88 (м, 2H, (H^{10})), 2.10 (т.д, *J* = 11.5, 3.5 Гц, 1H, (H^7)), 1.81 – 2.04 (м, 2H, (H^6)), 1.72 (т.д, *J* = 11.5, 5.3 Гц, 1H, (H^7)), 1.56 (с, 3H, (H^1)), 1.43 (с, 3H, (H^9)), 1.40 (с, 3H, (H^5)). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 167.3 (C^{11}), 137.0 (C^a), 136.5 ($C^{i\text{-}}$), 131.6 (C^d), 131.4 ($C^{o\text{-}}$), 129.3 (C^f), 128.2 ($C^{m\text{-}}$), 127.5 (C^e), 127.0 ($C^{p\text{-}}$), 119.7 (C^b), 107.8 (C^2), 99.9 (C^4), 85.2 (C^8), 55.0 (C^3), 37.0 (C^{10}), 33.0 (C^7), 21.9 (C^9), 18.9(C^6), 17.3 (C^5), 16.4 (C^1). МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено

для $[C_{23}H_{26}BrN_2O_4]^+$: 473.1070, 475.1051; Найдено:. 473.1060, 475.1038. ИК (KBr): 3475, 3364, 2943, 1692, 1496, 1463, 1376, 1286, 1233, 1161, 1097, 1029, 958, 905, 876, 750, 706, 670, 638, 532, 452 $см^{-1}$.

2-Бром-*N*-((3*R,7a*S**)-3a-бутил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)бензамид (44ha)**

Слегка желтое масло. R_f = 0.25 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.60 (д.д, *J* = 7.7, 1.4 Гц, 1H), 7.53 (уш.с, 1H),0.92 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 7.43 (д.д, *J* = 7.7, 2.0 Гц, 1H),1.21 – 1.34 (м, 3H), 7.34 (т.д, *J* = 7.7, 1.4 Гц, 1H), 7.29 (д.д, = 7.7, 2.0 Гц, 1H), 1.37 – 1.52 (м, 3H), 2.01 – 2.17 (м, 1H), 1.83 – 1.96 (м, 1H),1.43 (с, 3H), 1.79 – 1.63 (м, 2H), 1.55 (с, 3H), 1.45 (с, 3H) . ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 167.3, 137.0, 133.6, 131.6, 129.3, 127.5, 119.7, 107.6, 99.5, 85.7, 53.9, 33.0, 31.5, 26.6, 23.8, 22.0, 19.2, 16.7, 15.8, 14.0. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{20}H_{28}BrN_2O_4]^+$: 439.1227, 441.1207; Найдено: 439.1221, 441.1203. ИК (тонкий слой): 3362, 3220, 2957, 2873, 2445, 1690, 1591, 1496, 1466, 1378, 1288, 1233, 1168, 1110, 1028, 957, 847, 753, 668, 530, 516, 451 $см^{-1}$.

2-Бром-*N*-((3*R,7a*S**)-3a-гексил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)бензамид (44ja)**

Бесцветное масло. R_f = 0.35 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.60 (д.д, *J* = 7.8, 1.4 Гц, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.42 (д.д, *J* = 7.4, 2.0 Гц, 1H), 7.34 (т.д, *J* = 7.4, 1.4 Гц, 1H), 7.29 (д.д, *J* = 7.8, 2.0 Гц, 1H), 2.17 – 2.00 (м, 1H), 1.94 – 1.82 (м, 1H), 1.75 – 1.64 (м, 2H), 1.55 (с, 3H), 1.44 (с, 3H), 1.43 (с, 3H), 1.51 – 1.38 (м, 3H), 1.33 – 1.21 (м, 7H), 0.92 – 0.84 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 167.3, 137.0, 133.6, 131.6, 129.3, 127.5, 119.7, 107.6, 99.5, 85.7, 53.9, 33.0, 31.8, 31.7, 30.4, 24.4, 22.8, 22.0, 19.2, 16.7, 15.8, 14.2. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{22}H_{32}BrN_2O_4]^+$: 467.1540, 469.1521; Найдено: 467.1533, 469.1517. ИК (тонкий слой): 3362, 2993, 2955, 2856, 1693, 1591, 1495, 1466, 1378, 1288, 1233, 1170, 1099, 1029, 957, 905, 875, 905, 875, 755, 668, 517, 450 $см^{-1}$.

***N*-((3*R**,7a*S**)-3a-аллил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)-2-бромбензамид (44ma)**

Слегка желтое масло. R_f = 0.22 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.63 – 7.57 (м, 1H), 7.54 (уш.с, 1H), 7.46 – 7.27 (м, 3H), 6.02 – 5.85 (м, 1H), 5.19 – 5.05 (м, 2H), 2.36 (d, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.18 – 2.02 (м, 1H), 1.98 – 1.84 (м, 1H), 1.80 – 1.68 (м, 2H), 1.57 (с,

3H), 1.47 (с, 3H), 1.45 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ:167.3, 137.0, 133.6, 133.6, 131.6, 129.3, 127.6, 119.7, 118.6, 107.4, 99.4, 85.7, 54.0, 36.4, 33.0, 22.0, 19.4, 16.7, 15.7. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{19}H_{24}BrN_2O_4]^+$: 423.0914, 425.0894; Найдено: 423.0911, 425.0895. ИК (тонкий слой): 3360, 3077, 2995, 2944, 2873, 2446, 1693, 1591, 1496, 1465, 1379, 1231, 1170, 1101, 1029, 996, 959, 908, 877, 754, 667, 639, 607, 518, 450 см$^{-1}$.

Этил 3-((3*R,7a*S**)-7-(2-бромбензамидо)-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4*H*)-ил)пропаноат (44na)**

Слегка желтое масло. R_f = 0.40 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 1 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.60 (д.д, *J* = 7.7, 1.4 Гц, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.44 – 7.40 (д.д, *J* = 7.7, 2.0 Гц, 1H), 7.35 (т.д, *J* = 7.4, 1.4 Гц, 1H), 7.30 (д.д, J = 7.7, 2.0 Гц, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.4 Гц, 2H), 2.61 – 2.52 (м, 2H), 2.15 – 2.03 (м, 1H), 1.95 – 1.84 (м, 3H), 1.81 – 1.64 (м, 2H), 1.58 (с, 3H), 1.46 (с, 3H), 1.43 (с, 3H), 1.25 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ:173.4, 167.3, 136.9, 133.6, 131.6, 129.3, 127.6, 119.7, 107.2, 99.1, 85.8, 60.8, 53.5, 32.9, 29.7, 27.1, 21.9, 20.1, 16.4, 15.5, 14.3. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{21}H_{28}BrN_2O_6]^+$: 483.1125, 485.1106; Найдено: 483.1118, 485.1103. ИК (тонкий слой): 3362, 3290, 2990, 2944, 1728, 1694, 1591, 1500, 1466, 1380, 1289, 1232, 1175, 1100, 1029, 958, 906, 873, 752, 667, 641, 516, 450 см$^{-1}$.

2-Бром-*N*-((3*R,7a*S**)-3a-(2-цианоэтил)-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)бензамид (44oa)**

Белые кристаллы. Т.пл. = 63 – 65 °C. R_f = 0.15 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 1 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.60 (д.д, *J* = 7.7, 1.4 Гц, 1H), 7.49 (уш.с, 1H), 7.41 (д.д, *J* = 7.4, 2.0 Гц, 1H), 7.35 (т.д, *J* = 7.4, 1.4 Гц, 1H), 7.30 (д.д, *J* = 7.7, 2.0 Гц, 1H), 2.59 – 2.50 (м, 2H), 2.17 – 2.06 (м, 1H), 1.98 – 1.82 (м, 3H), 1.80 – 1.63 (м, 2H), 1.58 (с, 3H), 1.46 (с, 3H), 1.42 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 167.2, 136.7, 133.6, 131.7, 129.3, 127.6, 119.6, 119.6, 106.6, 98.7, 85.8, 53.4, 32.8, 28.7, 21.7, 20.6, 16.2, 15.3, 13.2. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{19}H_{23}BrN_3O_4]^+$: 436.0866, 438.0847; Найдено: 436.0860, 438.0841. ИК (KBr): 3485, 3348, 2992, 2945, 2249, 1689, 1503, 1466, 1379, 1290, 1234, 1173, 1158, 1099, 1043, 1027, 958, 906, 872, 849, 753, 668, 641, 513, 449 см$^{-1}$.

2-Бром-*N*-((3*R,7a*S**)-3,7a-диэтил-6-метилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)бензамид (44ra)**

Бесцветное масло. R_f = 0.35 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.59 (д.д, *J* = 7.7, 1.4 Гц, 1H), 7.49 (уш.с, 1H), 7.42 (д.д, *J* = 7.4, 2.0 Гц, 1H), 7.34 (т.д, *J* = 7.4, 1.4 Гц, 1H), 7.28 (д.д, *J* = 7.7, 2.0 Гц, 1H), 2.66 – 2.62 (м, 1H), 2.16 – 1.89 (м, 5H), 1.86 – 1.66 (м, 3H), 1.47 (с, 3H), 1.03 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.02 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ:167.1, 137.0, 133.6, 131.5, 129.3, 127.5, 119.8, 106.7, 99.0, 87.0, 46.8, 32.4, 25.7, 24.3, 21.9, 13.3, 8.2, 7.9. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{18}H_{24}BrN_2O_4]^+$: 411.0914, 413.0894; Найдено: 411.0914, 413.0891. ИК (тонкий слой): 3363, 2975, 2943, 1694, 1591, 1495, 1465, 1384, 1289, 1252, 1222, 1167, 1114, 1031, 966, 933, 908, 890, 845, 752, 664, 624, 531, 449 см$^{-1}$.

1-((3*R,7a*S**)-3a-бензил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)мочевина (44ah)**

Белые кристаллы. Т.пл. = 124 – 126°C. R_f = 0.49 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.37 – 7.07 (м, 5H), 6.35 (уш.с, 1H), 5.34 (уш.с, 2H), 2.93 (с, 2H), 1.98 – 1.66 (м, 4H), 1.43 (с, 3H), 1.42 (с, 3H), 1.35 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 160.0, 136.5, 131.4, 128.3, 127.0, 107.4, 99.5, 85.3, 54.8, 37.0, 33.7, 21.8, 18.9, 17.2, 16.5. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{24}N_3O_4]^+$: 334.1761; Найдено: 334.1767. ИК (KBr): 3490, 3270, 3183, 2942, 1690, 1579, 1454, 1379, 1227, 1159, 1101, 1033, 961, 881, 771, 706, 679, 570, 533, 501, 462 см$^{-1}$.

1-((3*R,7a*S**)-3a-бутил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)мочевина (44hh)**

Белые кристаллы. Т.пл. = 142 – 144°C. R_f = 0.48 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.26 (уш.с, 1H), 5.22 (уш.с, 2H), 1.79 – 1.74 (м, 3H), 1.71 – 1.65 (м, 1H), 1.52 – 1.44 (м, 2H), 1.43 (с, 3H), 1.42 (с, 3H), 1.42 – 1.37 (м, 2H), 1.33 (с, 3H), 1.31 – 1.22 (м, 2H), 0.91 (т, *J* = 7.1, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 159.9, 107.2, 99.1, 85.6, 53.7, 33.8, 31.5, 26.5, 23.7, 21.9, 19.1, 16.5, 15.8, 14.0. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{14}H_{26}N_3O_4]^+$: 300.1918; Найдено: 300.1916. ИК (KBr): 3495, 3264, 3182, 2958, 2873, 1693, 1580, 1468, 1378, 1227, 1172, 1128, 1099, 1027, 962, 896, 850, 775, 679, 624, 553, 502, 460, 428 см$^{-1}$.

1-((3*R,7a*S**)-3a-гексил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)мочевина (44jh)**

Белые кристаллы. Т.пл. = 123 – 124°C. R_f = 0.58 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.27 (уш.с, 1H), 5.40 (уш.с, 2H), 1.84 – 1.62 (м, 4H), 1.41 (с, 3H), 1.40 (с, 3H), 1.33 (с, 3H), 1.53 – 1.17 (м, 10H), 0.90 – 0.81 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 160.1, 107.2, 99.1, 85.6, 53.7, 33.8, 31.8, 31.7, 30.4, 24.3, 22.7, 21.8, 19.1, 16.5, 15.8, 14.1. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{16}H_{30}N_3O_4]^+$: 328.2231; Найдено: 328.2230. ИК (KBr): 3494, 3264, 3182, 2956, 2857, 1694, 1580, 1466, 1376, 1229, 1171, 1130, 1096, 1032, 962, 839, 777, 678, 623, 536, 503, 429 см$^{-1}$.

1-((3*R,7a*S**)-3a-аллил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)мочевина (44mh)**

Желтоватые кристаллы. Т.пл. = 143 – 145 °C. R_f = 0.25 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.28 (уш.с, 1H), 5.98 – 5.80 (м, 1H), 5.27 (уш.с, 2H), 5.13 – 5.06 (м, 2H), 2.35 – 2.27 (м, 2H), 1.83 – 1.74 (мм, 4H), 1.44 (с, 3H), 1.43 (с, 3H), 1.33 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 159.9, 133.4, 118.8, 107.0, 99.0, 85.7, 53.8, 36.3, 33.8, 21.8, 19.2, 16.6, 15.8. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{22}N_3O_4]^+$: 284.1605; Найдено: 284.1607. ИК (KBr): 3496, 3265, 3184, 2944, 1690, 1578, 1464, 1377, 1229, 1170, 1130, 1097, 995, 962, 894, 838, 807, 773, 679, 619, 597, 567, 542, 499, 428 см$^{-1}$.

Этил 3-((3*R,7a*S**)-3,6,7a-триметил-7-уреидотетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-3a(4*H*)-ил)пропаноат (44nh)**

Желтоватые кристаллы. Т.пл. = 120 – 122°C. R_f = 0.42 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.29 (уш.с, 1H), 5.26 (уш.с, 2H), 4.12 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 2.58 – 2.50 (м, 2H), 1.91 – 1.71 (м, 6H), 1.44 (с, 3H), 1.43 (с, 3H), 1.33 (с, 3H), 1.25 (т, *J* =7.1, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 173.4, 159.8, 106.7, 98.6, 85.7, 60.8, 53.4, 33.7, 29.6, 27.1, 21.8, 20.1, 16.2, 15.5, 14.3. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{15}H_{26}N_3O_6]^+$: 344.1816; Найдено: 344.1807. ИК (KBr): 3495, 3266, 3182, 2987, 2945, 1735, 1693, 1580, 1465, 1447, 1465, 1447, 1377, 1228, 1170, 1099, 1048, 962, 899, 876, 855, 777, 678, 620, 569, 502, 430 см$^{-1}$.

1-((3*R,7a*S**)-3a-(2-цианоэтил)-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)мочевина (44oh)**

Бежевые кристаллы. Т.пл. = 145-147°C. R_f = 0.19 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 10 : 1). Смесь двух изомеров 4:1. ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.55 (уш.с, 1H), 6.01 (уш.с, 2H), 2.69 – 2.58 (м, 2H), 2.00 – 1.73 (м, 4H), 1.67 – 1.53 (м, 2H), 1.44 – 1.30 (м, 6H), 1.25 (с, 0.6H), 1.15 (с, 2.4H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6) δ: 120.8, 106.1, 98.3, 85.2, 52.8, 32.7, 27.1, 21.1, 18.3, 16.0, 15.4, 14.6, 12.4. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{13}H_{21}N_4O_4]^+$: 297.1557; Найдено: 297.1563. ИК (KBr): 3491, 3269, 3185, 2993, 2946, 2249, 1693, 1579, 1449, 1381, 1229, 1159, 1101, 1046, 960, 877, 773, 677, 619, 574, 503, 430 см$^{-1}$.

***N*-((3*R**,7a*S**)-3a-аллил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)циклогексанкарбоксамид (44mi)**

Белые кристаллы. Т.пл. = 106 – 108°C. R_f = 0.39 (ТСХ, PE :EA, 1 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.11 (уш.с, 1H), 5.97 – 5.84 (м, 1H), 5.18 – 5.02 (м, 2H), 2.36 – 2.26 (м, 2H), 2.19 – 1.61 (м, 11H), 1.44 (с, 3H), 1.57 – 1.41 (м, 2H), 1.43 (с, 3H), 1.33 (с, 3H), 1.31 – 1.16 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 175.2, 133.7, 118.5, 107.4, 99.3, 85.6, 53.7, 44.4, 36.4, 33.0, 29.9, 29.8, 25.8, 21.7, 19.4, 16.7, 15.4. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{19}H_{31}N_2O_4]^+$: 351.2278; Найдено: 351.2276. ИК (KBr): 3458, 3254, 3047, 2929, 2852, 1673, 1542, 1450, 1376, 1216, 1172, 1128, 1104, 997, 957, 916, 878, 858, 676, 536, 493, 454 см$^{-1}$.

***N*-((3*R**,7a*S**)-3a-(4-хлорбензил)-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)циклогексанкарбоксамид (44di)**

Белые кристаллы. Т.пл. = 66 – 68°C. R_f = 0.52 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 1 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.31 – 7.24 (м, 2H), 7.22 – 7.12 (м, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.23 – 1.46 (м, 13H), 1.39 (с, 3H), 1.36 (с, 3H), 1.26 (с, 3H), 1.33 – 1.22 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 175.2, 135.2, 132.6, 128.4, 107.7, 99.8, 85.2, 54.7, 44.4, 36.4, 32.9, 29.9, 29.8, 25.8, 21.6, 19.0, 17.5, 16.1. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{23}H_{32}ClN_2O_4]^+$: 435.2045; Найдено: 435.2041. ИК (KBr): 3453, 2933, 2856, 1696, 1493, 1450, 1381, 1224, 1171, 1097, 1015, 958, 845, 757, 673, 533, 415 см$^{-1}$.

***N*-((3*R**,7a*S**)-3a-бензил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)бутирамид (44aj)**

Слегка желтое масло. R_f = 0.32 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 1 : 1). Смесь двух изомеров 4:1. ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.32 – 7.22 (м, 5H), 7.20 (уш.с, 0.8H), 7.11 (уш.с, 0.2H), 2.95 – 2.89 (м, 2H), 2.24 – 1.60 (м, 8H), 1.43 – 1.36 (м, 6H), 1.29 – 1.25 (м, 3H), 1.02 – 0.9 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 172.4, 136.6, 131.4, 128.2, 127.0, 107.8, 99.8, 85.1, 54.9, 37.0, 36.9, 32.9, 32.7, 22.4, 21.7, 19.4, 19.0, 17.8, 17.4, 16.3, 16.1, 14.2, 13.9. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{20}H_{28}N_2NaO_4]^+$: 383.1941; Найдено: 383.1937.

_N_-((3_R_*,7a_S_*)-3a-бензил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3_H_-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4_H_)-ил)октанамид (44ak)

Слегка желтоватое масло. R_f = 0.28 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.30 – 7.23 (м, 5H), 7.13 (уш.с, 1H), 2.93 (с, 2H), 2.21 (т, J = 7.6, 2H), 1.98 – 1.79 (м, 2H), 1.75 – 1.55 (м, 4H), 1.39 (с, 3H), 1.37 (с, 3H), 1.36 – 1.22 (м, 11H), 0.95 – 0.84 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ:172.5, 136.7, 131.4, 128.3, 128.3, 127.0, 107.9, 99.8, 85.1, 54.9, 37.0, 35.1, 33.5, 33.0, 31.8, 31.7, 30.8, 29.7, 29.4, 29.3, 29.1, 26.0, 24.5, 22.8, 22.7, 21.7, 19.1, 19.0, 17.4, 17.2, 16.3, 16.1, 14.2. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{24}H_{37}N_2O_4]^+$: 417.2748; Найдено: 417.2740. ИК (тонкий слой): 3273, 2929, 2857, 1677, 1496, 1456, 1379, 1225, 1159, 1098, 1032, 959, 877, 756, 706, 674, 533 см$^{-1}$.

_N_-((3_R_*,7a_S_*)-3a-аллил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3_H_-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4_H_)-ил)октанамид (44mk)

Слегка желтое масло. R_f = 0.53 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.12 (уш.с, 1H), 5.98 – 5.83 (м, 1H), 5.15 – 5.04 (м, 2H), 2.34 – 2.29 (м, 2H), 2.21 – 2.13 (м, 2H), 2.04 – 1.71 (м, 2H), 1.71 – 1.59 (м, 4H), 1.45 (с, 3H), 1.38 (с, 3H), 1.33 – 1.19 (м, 11H), 0.91 – 0.81 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 172.6, 133.6, 133.5, 118.8, 118.6, 107.4, 107.0, 99.3, 98.9, 85.5, 53.7, 36.3, 35.1, 33.5, 32.9, 31.8, 31.8, 30.8, 29.7, 29.4, 29.3, 29.0, 26.0, 24.5, 22.7, 22.7, 22.4, 21.7, 19.3, 16.7, 16.6, 15.7, 15.5, 14.2. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{20}H_{35}N_2O_4]^+$: 367.2591; Найдено: 367.2592. ИК (тонкий слой): 3269, 2929, 2857, 1671, 1531, 1463, 1378, 1228, 1170, 1130, 1100, 1033, 995, 959, 915, 879, 755, 618, 524, 498, 449 см$^{-1}$.

_N_-((3_R_*,7a_S_*)-3a-(4-хлорбензил)-3,6,7a-триметилтетрагидро-3_H_-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4_H_)-ил)октанамид (44dk)

Слегка желтое масло. R_f = 0.19 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.30 – 7.23 (м, 2H), 7.21 – 7.16 (м, 2H), 7.13 (уш.с, 1H), 2.89 (с, 2H), 2.21 (т, *J* = 7.6, 2H), 2.04 (т.д, *J* =11.3, 3.5, 1H), 1.93 – 1.74 (м, 2H), 1.74 – 1.59 (м, 3H), 1.39 (с, 3H), 1.37 (с, 3H), 1.27 (с, 3H), 1.32 – 1.22 (м, 11H), 0.89 –0.94 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 172.4, 135.1, 133.0, 132.7, 132.6, 128.5, 128.4, 107.7, 107.3, 99.7, 99.3, 85.1, 54.8, 36.5, 36.4, 35.1, 33.4, 32.9, 31.8, 31.8, 30.8, 29.7, 29.4, 29.3, 29.0, 26.0, 24.5, 22.7, 22.4, 21.7, 19.0, 18.9, 17.4, 17.2, 16.3, 16.1, 14.2. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{24}H_{36}ClN_2O_4]^+$: 451.2358; Найдено: 451.2355. ИК (тонкий слой): 3374, 3274, 2929, 2857, 1678, 1493, 1465, 1379, 1225, 1157, 1096, 1031, 1016, 959, 876, 842, 756, 666, 623, 567, 533, 479, 415 см$^{-1}$.

_N_-((3_R_*,7a_S_*)-3a-бензил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3H-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4_H_)-ил)адамантан-1-карбоксамид (44ac)

Белые кристаллы. Т.пл. = 130 – 132°C. R_f = 0.45 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.38 (уш.с, 1H), 7.31 – 7.23 (м, 5H), 2.93 (s, 2H), 2.11 – 2.01 (м, 4H), 1.98 – 1.84 (м, 7H), 1.82 – 1.64 (м, 8H), 1.42 (с, 3H), 1.36 (с, 3H), 1.25 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 176.7, 136.7, 131.4, 128.2, 126.9, 107.8, 100.0, 85.3, 54.8, 40.9, 39.5, 37.0, 36.6, 33.0, 28.2, 21.6, 19.0, 17.4, 16.0. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{27}H_{37}N_2O_4]^+$: 453.2748; Найдено: 453.2742. ИК (KBr): 3404, 3390, 2989, 2907, 2848, 1685, 1500, 1452, 1380, 1253, 1228, 1170, 1103, 954, 875, 839, 760, 735, 705, 668, 642, 610, 532, 489 см$^{-1}$.

_N_-((3_R_*,7a_S_*)-3a-гексил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3_H_-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4_H_)-ил)адамантан-1-карбоксамид (44jc)

Слегка желтое масло. R_f = 0.55 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.31 (уш.с, 1H), 2.05 – 2.00 (м, 3H), 1.93 – 1.84 (м, 6H), 1.80 – 1.57 (м, 9H), 1.42 (с, 3H), 1.51 – 1.35 (м, 4H), 1.31 (с, 3H), 1.21 (с, 3H), 1.32 – 1.16 (м, 7H), 0.85 (т, *J* = 7.1, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 176.6, 107.5, 99.5, 85.6, 53.6, 40.9, 39.5, 36.6, 33.0, 31.9, 31.7, 30.4, 28.2, 24.3, 22.7, 21.6, 19.3, 16.6, 15.3, 14.1. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{26}H_{43}N_2O_4]^+$: 447.3217; Найдено: 447.3214. ИК (KBr): 3400, 2908, 2852, 224, 1688, 1496, 1453, 1378, 1349, 1230, 1171, 1126, 1100, 1038, 957, 910, 874, 849, 785, 732, 664, 646, 610, 532, 506, 441 см$^{-1}$.

***N*-((3*R**,7a*S**)-3a-аллил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)адамантан-1-карбоксамид (44mc)**

Белые кристаллы. Т.пл. = 131-132°C. R_f = 0.36 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.31 (уш.с, 1H, (NH)), 5.98 – 5.80 (м, 1H, (H^{11})), 5.21 – 4.93 (м, 2H, (H^{12})), 2.29 (д, *J* = 7.1, 2H, (H^{10})), 2.06 – 1.93 (м, 4H, ($H^{C, 7}$)), 1.92 – 1.75 (м, 10H, ($H^{B, 6}$)), 1.74 – 1.60 (м, 5H, ($H^{D, 7}$)), 1.44 (с, 3H, (H^5)), 1.33 (с 3H, (H^1)), 1.23 (с, 3H, (H^9)). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 176.7 (C^{13}), 133.7(C^{11}), 118.4 (C^{12}), 107.3 (C^4), 99.4 (C^2), 85.6 (C^8), 53.7 (C^3), 40.8 (C^A), 39.4 (C^B), 36.5 (C^D), 36.4 (C^{10}), 32.9 (C^7), 28.1 (C^C), 21.6 (C^9), 19.4 (C^6), 16.6 (C^5), 15.3 (C^1). МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{23}H_{35}N_2O_4]^+$: 403.2591; Найдено: 403.2583. ИК (KBr): 3455, 3297, 3020, 2983, 2905, 2848, 1670, 1523, 1452, 1375, 1231, 1171, 1133, 1103, 1075, 997, 957, 929, 914, 881, 859, 839, 678, 648, 621, 532, 490, 441 $см^{-1}$.

***N*-((3*R**,7a*S**)-3a-бензил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)-2-цианоацетамид (44ab)**

Белые кристаллы. Т.пл. = 66 – 68°C. R_f = 0.38 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). Mixture of two isomers 3:2. ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.87 (уш.с, 0.6H), 7.42 (уш.с, 0.4H), 7.33 – 7.20 (м, 5H), 3.51 – 3.43 (м, 2H), 2.91 (с, 2H), 2.02 – 1.7 (м, 3H), 1.74 – 1.63 (м, 1H), 1.44 – 1.36 (м, 6H), 1.32 – 1.23 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 165.9, 161.1, 136.4, 136.1, 131.4, 128.4, 128.3, 127.2, 127.0, 114.1, 114.0, 107.9, 107.5, 99.7, 99.5, 85.2, 85.0, 55.0, 37.0, 36.9, 33.0, 32.8, 24.7, 23.0, 22.4, 21.5, 18.9, 18.8, 17.3, 17.1, 16.5, 16.2. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{19}H_{24}N_3O_4]^+$: 358.1761; Найдено: 358.1754. ИК (KBr): 3265, 3030, 2990, 2944, 2876, 2260, 1698, 1529, 1497, 1378, 1227, 1157, 1102, 960, 877, 760, 707, 676, 533, 415 $см^{-1}$.

***N*-((3*R**,7a*S**)-3a-аллил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)-2-цианоацетамид (44mb)**

Слегка желтое масло. R_f = 0.53 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 1 : 1). Mixture of two isomers 3:2. ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 8.09 (уш.с, 1H), 7.53 (уш.с, 1H), 5.86 (м, 2H), 5.18 – 4.96 (м, 2H), 3.55 – 3.44 (с, 2H), 2.35 – 2.23 (м, 2H), 2.00 – 1.57 (м, 4H), 1.44 – 1.34 (м, 6H), 1.28 – 1.22 (m, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 166.1, 161.4, 133.3, 132.9, 118.9, 118.5, 114.4, 114.2, 107.3, 106.9, 99.1, 98.8, 85.5, 85.3, 53.8, 53.8, 36.2, 36.1, 33.0, 32.8, 24.5, 23.0, 22.2, 21.4, 19.1, 19.0, 16.5, 16.3, 15.7, 15.4. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для

$[C_{15}H_{21}N_3NaO_4]^+$: 330.1424; Найдено: 330.1418. ИК (тонкий слой): 3263, 3016, 2991, 2945, 2260, 1693, 1526, 1463, 1380, 1352, 1228, 1168, 1128, 1104, 1032, 996, 961, 923, 879, 757, 669, 613, 528, 417 $см^{-1}$.

Этил ((3*R,7a*S**)-3a-бензил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)карбамат (44al)**

Слегка желтое масло. R_f = 0.27 (ТСХ, CCl_4:Et_2O, 5:1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.34 – 7.18 (м, 5H), 6.59 (уш.с, 1H), 4.15 (кв, *J* = 7.1 Гц, 1H), 2.92 (с, 2H), 2.01 – 1.74 (м, 3H), 1.73 – 1.61 (м, 1H), 1.41 (с, 3H), 1.40 (с, 3H), 1.29 (с, 3H), 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 156.7, 136.7, 131.4, 128.2, 126.9, 107.7, 99.7, 85.3, 61.4, 54.8, 37.0, 33.2, 21.6, 19.0, 17.4, 16.0, 14.6. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{19}H_{27}N_2O_5]^+$: 363.1914; Найдено: 363.1930. ИК (тонкий слой): 3383, 3027, 2990, 2943, 2876, 1746, 1497, 1456, 1379, 1335, 1223, 1160, 1102, 959, 884, 756, 707, 677, 532, 495, 457 $см^{-1}$.

Этил ((3*R,7a*S**)-3a-гексил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил) карбамат (44jl)**

Слегка желтое масло. R_f = 0.27 (ТСХ, CCl_4:Et_2O, 5:1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.55 (уш.с, 1H), 4.13 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 2.04 – 1.87 (м, 1H), 2.03 – 1.76 (м, 1H), 1.72 – 1.60 (м, 2H), 1.49 – 1.33 (м, 10H), 1.30 – 1.19 (м, 12H), 0.93 – 0.79 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 156.8, 107.5, 99.3, 85.7, 61.3, 53.7, 33.2, 31.8, 31.7, 30.4, 24.4, 22.8, 21.7, 19.1, 16.7, 15.5, 14.7, 14.2. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{18}H_{33}N_2O_5]^+$: 357.2384; Найдено: 357.2379. ИК (тонкий слой): 3386, 3325, 2955, 2857, 1750, 1499, 1467, 1378, 1334, 1225, 1172, 1172, 1125, 1099, 1060, 958, 874, 756, 677, 616, 497 $см^{-1}$.

***N*-((3*R**,7a*S**)-3a-бензил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)пиразин-2-карбоксамид (44ad)**

Light beige crystals. Т.пл. = 141-143°C. R_f = 0.38 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 1 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ:9.42 – 9.38 (д, *J* = 1.5 Гц, 1H), 9.36 (уш.с, 1H), 8.81 – 8.78 (м, 1H), 8.61 – 8.57 (м, 1H), 7.36 – 7.21 (м, 5H), 2.17 – 2.04 (м, 1H), 2.03 – 1.87 (м, 2H), 1.82 – 1.69 (м, 1H), 1.46 (с, 3H), 1.45 (с, 3H), 1.32 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 162.2, 147.7, 144.7, 144.3, 142.8, 136.6, 131.4, 128.3, 127.0, 107.8, 99.9, 85.3, 55.0, 37.0, 33.1, 21.8, 19.0, 17.4, 16.3. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{21}H_{25}N_4O_4]^+$: 397.1870; Найдено:

397.1866. ИК (KBr): 3357, 2993, 2940, 2862, 1698, 1580, 1495, 1453, 1400, 1377, 1223, 1169, 1092, 1044, 1019, 959, 861, 777, 717, 673, 584, 534, 442 $см^{-1}$.

_N_-((3_R_*,7a_S_*)-3a-бутил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3_H_-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4_H_)-ил)пиразин-2-карбоксамид (44hd)

Slightly yellow crystals. Т.пл. = 129 – 131°C. R_f = 0.42 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 1 : 1). ^{1}Н ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ:9.38 (д, *J* = 1.5 Гц, 1Н), 9.32 (уш.с, 1Н), 8.76 (д, *J* = 2.5 Гц, 1Н), 8.55 (д.д, *J* = 2.5, 1.5 Гц, 1Н), 2.14 – 2.05 (м, 1Н), 1.97 – 1.85 (м, 1Н), 1.72 (т.д, *J* = 9.0, 3.0 Гц, 2Н), 1.49 (с, 3Н), 1.42 (с, 3Н), 1.58 – 1.39 (м, 4Н), 1.30 (с, 3Н), 0.91 (т, *J* = 7.1 Гц, 3Н). ^{13}С ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 162.2, 147.7, 144.7, 144.3, 142.8, 107.6, 99.5, 85.6, 53.8, 33.1, 31.6, 26.6, 23.8, 21.8, 19.2, 16.7, 15.7, 14.0. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{18}H_{27}N_4O_4]^+$: 363.2027; Найдено: 363.2022. ИК (KBr): 3449, 3367, 2961, 2875, 1696, 1576, 1505, 1467, 1392, 1278, 1231, 1167, 1110, 1048, 1021, 964, 915, 880, 850, 778, 694, 670, 592, 571, 533, 502, 429 $см^{-1}$.

_N_-((3_R_*,7a_S_*)-3a-бензил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3_H_-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4_H_)-ил)фуран-2-карбоксамид (44ae)

Белые кристаллы. Т.пл. = 105 – 107°C. R_f = 0.19 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}Н ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 8.06 (уш.с, 1Н), 7.50 (д.д, J = 1.8, 0.8 Гц, 1Н), 7.31 – 7.23 (м, 5Н), 7.18 (д.д, *J* = 3.5, 0.8 Гц, 1Н), 6.53 (д.д, *J* = 3.5, 1.8 Гц, 1Н), 2.15 – 2.02 (м, 1Н), 2.96 (с, 2Н), 2.00 – 1.83 (м, 2Н), 1.72 (т.д, *J* = 11.2, 5.2 Гц, 1Н), 1.45 (с, 6Н), 1.33 (с, 3Н). ^{13}С ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 157.8, 146.9, 144.6, 136.6, 131.4, 128.2, 127.0, 115.5, 112.1, 107.8, 99.9, 85.3, 55.0, 37.0, 33.0, 21.8, 19.0, 17.4, 16.2. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{21}H_{25}N_2O_5]^+$: 385.1758; Найдено: 385.1756. ИК (KBr): 3740, 3375, 3027, 2995, 1682, 1591, 1507, 1470, 1442, 1381, 1282, 1225, 1156, 1105, 1009, 954, 884, 866, 757, 745, 705, 674, 644, 591, 523, 460 $см^{-1}$.

_N_-((3_R_*,7a_S_*)-3a-бутил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3_H_-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4_H_)-ил)фуран-2-карбоксамид (44he)

Слегка желтое масло. R_f = 0.25 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}Н ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 8.01 (уш.с, 1Н), 7.46 (д.д, *J* = 1.8, 0.8 Гц, 1Н), 7.15 (д.д, *J* = 3.5, 0.8 Гц, 1Н), 6.50 (д.д, *J* = 3.5, 1.8 Гц, 1Н), 2.12 – 2.02 (м, 1Н), 1.93 – 1.82 (м, 1Н), 1.69 (т.д, *J* = 8.7, 2.9 Гц, 2Н), 1.47 (с, 3Н),

1.41 (с, 3H), 1.31 (с, 3H), 0.91 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H). ^{13}C *Я*МР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 157.8, 146.9, 144.5, 115.4, 112.1, 107.6, 99.5, 85.7, 53.8, 33.0, 31.5, 26.6, 23.8, 21.8, 19.2, 16.7, 15.6, 14.0. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{18}H_{27}N_2O_5]^+$: 351.1914; Найдено: 351.1913. ИК (KBr): 3378, 3158, 3139, 2958, 2873, 1693, 1591, 1510, 1471, 1379, 1350, 1324, 1282, 1225, 1166, 1110, 1011, 958, 868, 756, 671, 613, 593, 531, 461 см$^{-1}$.

_N_-((3_R_*,7a_S_*)-3a-бензил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3_H_-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4_H_)-ил)тиофен-2-карбоксамид (44af)

Белые кристаллы. Т.пл. = 66 – 68°C. R_f = 0.39 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). Mixture of two isomers 1:1. ^{1}H *Я*МР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 8.09 – 8.05 (м, 0.5H), 7.76 (уш.с, 0.5H), 7.64 –7.59 (мм, 0.5H), 7.55 – 7.46 (м, 1H), 7.31 (уш.с, 0.5 H), 7.30 – 7.24 (м, 5H), 7.14 – 7.04 (м, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.15 – 1.63 (м, 4H), 1.48 – 1.39 (м, 6H), 1.36 – 1.26 (м, 3H). ^{13}C *Я*МР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 161.4, 136.5, 136.3, 133.1, 131.4, 131.4, 130.7, 128.9, 128.2, 127.8, 127.0, 107.9, 100.0, 85.4, 55.0, 37.0, 33.0, 21.7, 19.0, 17.4, 16.2. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{21}H_{25}N_2O_4S]^+$: 401.1530; Найдено: 401.1527. ИК (KBr): 3460, 3087, 2989, 2943, 2872, 1646, 1531, 1516, 1496, 1420, 1380, 1354, 1329, 1279, 1226, 1157, 1103, 1031, 959, 857, 736, 707,672, 535 см$^{-1}$.

_N_-((3_R_*,7a_S_*)-3a-аллил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3_H_-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4_H_)-ил)тиофен-2-карбоксамид (44mf)

Слегка желтое масло. R_f = 0.49 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). Смесь двух изомеров 1:1. ^{1}H *Я*МР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 8.06 – 8.02 (м, 0.5H). 7.70 – 7.65 (м, 0.5H), 7.61 – 7.55 (м, 0.5H), 7.54 – 7.44 (м, 1H), 7.29 – 7.18 (м, 0.5H), 7.12 – 7.02 (м, 1H), 6.02 – 5.82 (м, 1H), 5.19 – 5.00 (м, 2H), 2.38 – 2.28 (м, 2H), 2.13 – 1.67 (м, 4H), 1.52 – 1.38 (м, 6H), 1.36 – 1.22 (м, 3H). ^{13}C *Я*МР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 164.2, 161.4, 136.9, 136.3, 133.6, 133.4, 133.0, 131.5, 130.6, 130.6, 128.8, 127.8, 126.6, 118.8, 118.6, 107.5, 99.5, 85.8, 53.9, 36.4, 33.0, 32.2, 22.1, 21.7,19.4, 19.2, 16.7, 16.6, 15.9, 15.5. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{17}H_{23}N_2O_4S]^+$: 351.1373; Найдено: 351.1371. ИК (тонкий слой): 3346, 3280, 3075, 2988, 2942, 2872, 1746, 1691, 1497, 1462, 1379, 1224, 1164, 1101, 1031, 958, 869, 755, 709, 673, 626, 529, 458 см$^{-1}$.

3-Амино-_N_-((3_R_*,7a_S_*)-3a-бензил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3_H_-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4_H_)-ил)бензамид (44am)

Белые кристаллы. Т.пл. = 89 – 91°C. R_f = 0.53 (ТСХ, ЕА). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.87 (уш.с, 1H), 7.35 – 7.14 (м, 8H), 6.92 – 6.86 (м, 1H), 4.29 – 4.04 (м, 2H), 2.96 (с, 2H), 2.13 – 1.83 (м, 3H), 1.73 (т.д, *J* = 11.4, 5.3 Гц, 1H), 1.46 (с, 3H), 1.44 (с, 3H), 1.34 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 167.3, 146.3, 136.6, 134.5, 131.4, 129.8, 128.3, 127.0, 118.9, 117.4, 114.4, 107.9, 100.1, 85.4, 55.0, 37.0, 33.0, 21.8, 19.0, 17.4, 16.2. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{23}H_{28}N_3O_4]^+$: 410.2074; Найдено: 410.2065. ИК (KBr): 3415, 3347, 3233, 2990, 2943, 2873, 1671, 1628, 1603, 1587, 1490, 1455, 1378, 1321, 1301, 1230, 1159, 1099, 995, 956, 858, 810, 754, 707, 532, 641 см$^{-1}$.

3-Амино-*N*-((3*R,7a*S**)-3a-гексил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиридин-7(4*H*)-ил)бензамид (44jm)**

Белые кристаллы. Т.пл. = 71 – 73°C. R_f = 0.63 (ТСХ, ЕА). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.83 (уш.с, 1H), 7.24 – 7.11 (м, 3H), 6.90 – 6.82 (м, 1H), 4.24 (уш.с, 2H), 2.13 – 1.83 (м, 2H), 1.74 – 1.64 (м, 2H), 1.46 (с, 3H), 1.42 (с, 3H), 1.39 – 1.35 (м, 4H), 1.32 (с, 3H), 1.35 – 1.20 (м, 6H), 0.93 – 0.82 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 167.3, 134.6, 129.8, 119.0, 117.6, 114.5, 107.7, 99.6, 85.8, 53.8, 33.1, 31.9, 31.7, 30.4, 24.4, 22.8, 21.8, 19.2, 16.7, 15.6, 14.2. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено для $[C_{22}H_{34}N_3O_4]^+$: 404.2544; Найдено: 404.2540. ИК (KBr): 3413, 3343, 3235, 2954, 2855, 1669, 1604, 1588, 1532, 1487, 1456, 1378, 1322, 1302, 1231, 1171, 1126, 1097, 995, 955, 873, 856, 754, 678, 662, 524, 459, 433 см$^{-1}$.

(3*R,7a*S**)-3a-бензил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*,4*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиран (45a)**

Белые кристаллы. Т.пл. = 94 – 95 °C. (Лит. [52] : Т.пл. = 94 – 95 °C). Rf = 0.38 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5:1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.33 − 7.15 (м, 5H), 2.87 (s, 2H), 1.89 −1.80 (м, 2H), 1.75 − 1.66 (м, 2H), 1.43 (с, 6H), 1.39 (с, 3H), ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 136.3, 131.2, 128.1, 126.8, 107.4, 93.8, 51.7, 36.8, 30.8, 24.7, 18.8, 16.0.

(3*R,7a*S**)-3a-бутил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*,4*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиран (45h)**

Белые кристаллы. Т.пл. = 60 − 61 °C. (Лит. [52] : Т.пл. = 60 – 61 °C). R_f = 0.40 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5:1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.71 − 1.67 (м, 4H), 1.45 (с, 6H), 1.37 (с, 3H), 1.52 − 1.20 (м, 6H), 0.89 (т, 3H, *J* = 7.0 Гц). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 107.4, 94.1, 50.6, 31.1, 31.0, 26.3, 24.8, 23.7, 18.9, 16.2, 13.8,

(3*R,7a*S**)-3a-гексил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*,4*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиран (45j)**

Бесцветное масло. R_f = 0.20 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 10 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.69 (с, 3H), 1.45 (с, 3H), 1.38 (с, 3H), 1.52 – 1.33 (м, 7 H), 1.31 – 1.17 (м, 7H), 0.86 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 107.4, 94.1, 77.6, 76.7, 50.7, 31.7, 31.3, 31.0, 30.3, 24.9, 24.2, 22.7, 19.0, 16.2, 14.1.

(3*R,7a*S**)-3a-аллил-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*,4*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиран (45m)**

Белые кристаллы. Т.пл. = 43 − 44 °C. (Лит. [52] : Т.пл. = 43 – 44 °C). R_f = 0.45 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5:1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 5.93 − 5.76 (м, 1H), 5.19 – 4.98 (м, 2H), 2.25 (д, 2H, *J* = 7.3 Гц), 1.72 − 1.70 (м, 4H), 1.45 (с, 6H), 1.37 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 133.3, 118.5, 107.1, 94.1, 50.7, 35.9, 30.8, 24.7, 19.1, 16.1.

Этил 3-((3*R,7a*S**)-3,6,7a-триметилдигидро-3*H*,4*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиран-3a(7a*H*)-ил)пропаноат (45n)**

Белые кристаллы; Т.пл. = 57 – 58 °C (Лит. [52] : Т.пл. = 57 – 58 °C). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$): δ = 4.11 (q, *J* = 7.3 Гц, 2 H), 2.55 – 2.47 (m, 2 H), 1.84 – 1.76 (m, 2 H), 1.70 – 1.67 (m, 4 H), 1.47 (s, 6 H), 1.39 (s, 3 H), 1.23 (т, *J* = 7.3 Гц, 3 H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$): δ = 173.3, 106.8, 94.1, 60.6, 50.3, 30.7, 29.4, 26.5, 24.7, 20.0, 15.7, 14.2.

(3*R,7a*S**)-3,7a-диэтил-6-метилтетрагидро-3*H*,4*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиран (45r)**

Бесцветное масло. R_f = 0.57 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.43 (т, *J* = 3.0 Гц, 1H), 2.05 – 1.90 (м, 2H), 1.86 – 1.71 (м, 4H), 1.67 – 1.59 (м, 2H), 1.40 (с, 3H), 1.00 (т, *J* = 7.6 Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 106.6, 95.2, 44.0, 29.4, 25.2, 24.9, 13.3, 7.8. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{18}NaO_4]^+$: 237.1097; Найдено: 237.1108.

(3*R,7a*S**)-3a-(4-хлорбензил)-3,6,7a-триметилтетрагидро-3*H*,4*H*-3,6-эпокси[1,2]диоксоло[3,4-b]пиран (45d)**

Белые кристаллы. Т.пл. = 121 – 122 °C. (Лит. [52] : Т.пл. = 121 – 122 °C). Rf = 0.49 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5:1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.28 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H); 7.18 (д, *J* = 8.7 Гц,

2H), 2.84 (с, 2H), 1.88 – 1.77 (м, 2H), 1.77 – 1.67 (м, 2H), 1.42 (с, 6H), 1.39 (с, 3H), ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ:134.9, 132.8, 132.4, 128.3, 107.5, 93.8, 51.8, 36.3, 30.9, 24.7, 18.9, 16.6.

Данные рентгеноструктурного анализа для 44mc

Методика выращивания кристалла:

Аминопероксид **44mc** (30 мг) растворяли в 2 мл хлороформа, виалу плотно закрывали ватой и оставляли при 2 °C в холодильнике до полного испарения растворителя и образования кристаллов.

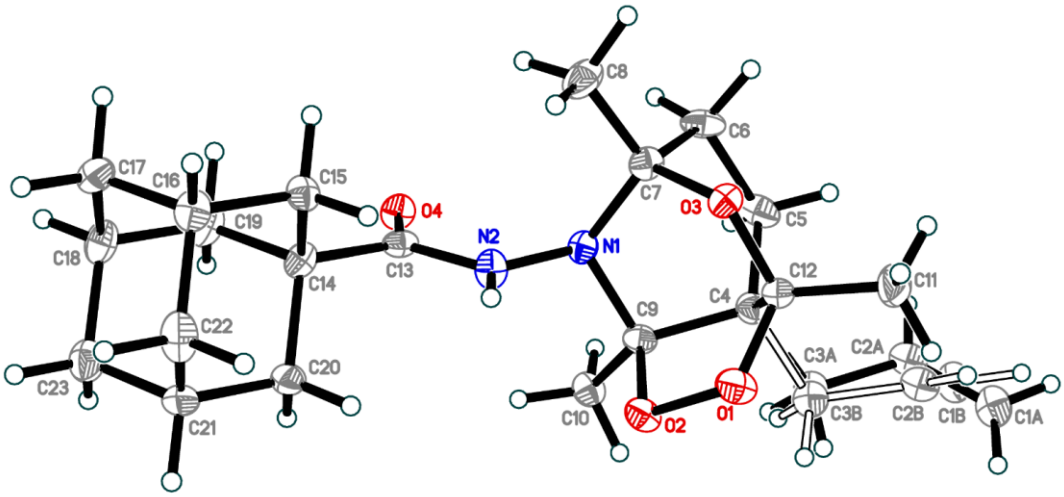
Данные рентгеноструктурного анализа были получены при температуре 100 K на дифрактометре Rigaku Synergy S, оснащённом детектором HyPix600HE, (геометрия kappa, метод бесщелевого ω-сканирования), с использованием монохроматизированного Cu Kα-излучения. Данные интенсивности были проинтегрированы и скорректированы с учётом поглощения и распада с помощью программного обеспечения CrysAlisPro [1]. Структура была определена прямыми методами с помощью SHELXT [358] и уточнена по F^2 с использованием SHELXL-2018 [359] в программе OLEX2 [357]. Все неводородные атомы были уточнены с индивидуальными анизотропными температурными параметрами. Положения атомов водорода (H2, H4) былинайдены по карте разностной электронной плотности; эти атомы водорода были уточнены с индивидуальными изотропными температурными параметрами. Все остальные атомы водорода были помещены в расчётные идеализированные положения и уточнены как атомы с фиксированными геометрическими параметрами относительно связанных с ними атомов с относительными изотропными температурными параметрами. Экспериментальные детали, атомные координаты и параметры анизотропных смещений были депонированы в CCDC №2271172. Кристаллографические данные для **44mc** в таблице 6.8, молекулярные структуры представлены на рисунке 6.13.

Таблица 6.8. Кристаллографические данные для **44mc**

Эмпирическая формула	C23 H34 N2 O4
Молекулярный вес	402.52
Температура	100.00(10) K
Длина волны	1.54184 Å
Кристаллическая система	Моноклинная

Пространственная группа	P 1 21/c 1	
Параметры элементарной ячейки	a = 10.23150(10) Å	α= 90°.
	b = 16.9870(2) Å	β= 94.3940(10)°.
	c = 23.6337(2) Å	γ = 90°.
Объем	4095.52(7) $Å^3$	
Z	8	
Плотность (вычислено)	1.306 $г/см^3$	
Коэффициент поглощения	0.713 $мм^{-1}$	
F(000)	1744	
Размер кристалла	0.04 x 0.02 x 0.01 $мм^3$	
Область сканирования	3.207 to 77.806°.	
Диапазон индексов отражения	-12<=h<=12, -21<=k<=21, -28<=l<=29	
Число собранных отражений	56458	
Число независимых отражений	8628 [R(int) = 0.0379]	
Число наблюдаемых отражений	8186	
Полнота отражений до θ = 67.684°	99.8 %	
Коррекция поглощения	Полуэмпирическая из эквивалентов Max. and	
$T_{макс.}/T_{мин.}$	1.00000 и 0.63525	
Метод уточнения	Полноматричный метод наим. кв. F^2	
Данные / ограничения / параметры	8628 / 12 / 558	
Goodness-of-fit on F^2	1.246	
R [I>2σ(I)]	R1 = 0.0972, wR2 = 0.2171	
R (по всем данным)	R1 = 0.0994, wR2 = 0.2178	
Коэффициент экстинкции	0.00025(4)	
Наибольшие остаточные пики и ямы		
электронной плотности	0.374 и -0.383 $е.Å^{-3}$	

Рисунок 6.13. Молекулярная структура **44mc**. Атомы представлены в виде параметрических эллипсоидов атомного смещения (вероятность 50%).



Экспериментальная часть к главе 4.1. Трансформация трициклических монопероксидов под действием Fe(II)

Экспериментальная процедура к Таблице 4.1, опыты 1-8

Превращение трициклического монопероксида 45a в 3-бензил-3гидроксигептан-2,6-дион, 46a

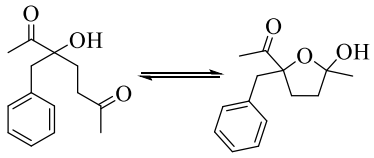
Раствор пероксида **45a** (300 мг, 1,09 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) при перемешивании при 20–25 °C добавляли к раствору $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, $Fe(ClO_4)_2 \cdot 7H_2O$, $FeCl_2$, $Fe(acac)_2$ или $FeBr_2$ (1,63 ммоль) в воде (2 мл). В опыте к раствору $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ в воде дополнительно добавляли 98% H_2SO_4 (200 мг, 1,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 1–36 ч. Затем добавляли CH_2Cl_2 (20 мл). В опыте 2 добавляли $NaHCO_3$ (340 мг, 4,00 ммоль) для нейтрализации кислоты. Образовавшийся бурый осадок отфильтровывали. К фильтрату добавляли воду (10 мл) и экстрагировали его CH_2Cl_2 (3 × 20 мл). Объединённые органические фазы промывали водой (2 × 10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. 2-Гидрокси-1,5-дикетон **46a** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием в качетсве элюента смесь ПЭ:ЭА с градиентом элюирования ЭА от 10 до 50 об. %. В аналогичных экспериментах с CuBr, $CuBr_2$, $CoBr_2$, $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$ и $Mn(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ гидроксидикетон **46a** не обнаружен.

Экспериментальная процедура к Таблице 4.2.

Общая методика синтеза 2-гидрокси-1,5-дикетонов 46a-f,h,o из трициклических монопероксидов 45a-f,h,o

Пероксид **45a-f,h,o** (300 мг, 0.93-1.61 ммоль) растворяли в ацетонитриле (7 мл) и полученный раствор при перемешивании при 20–25 °C добавляли к раствору $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ (389-673 мг, 1.40-2.42 ммоль, 1.5 моль $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ / 1 моль **45a-f,h,o**) в воде (2мл), содержащей H_2SO_4 (0.2 г 98% H_2SO_4, 1.99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 1 ч. Затем добавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и $NaHCO_3$ (340 мг, 4.00 ммоль) для нейтрализации кислоты. Образовавшийся бурый осадок отфильтровывали. К фильтрату добавляли воду (10 мл) и экстрагировали его CH_2Cl_2 (3 × 20 мл). Объединённые органические фазы промывали водой (2 × 10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. 2-Гидрокси-1,5-дикетоны **46a-f,h,o** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 с использованием в качетсве элюента смесь ПЭ:ЭА с градиентом элюирования ЭА от 10 до 50 об. %

3-Бензил-3-гидроксигептан-2,6-дион, 46a (1-(5-гидрокси-5-метил-2-(фенилметил)тетрагидро-2-фуранил)этанон, 46a')



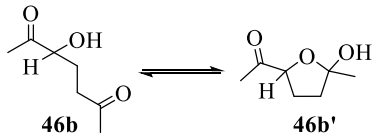
46a **46a'** (смесь диастереомеров: A и B)

46a : **46a'** (A + B) = 0.7 : 0.3

A : B = 0.2 : 0.1

Желтое масло. Выход 92%, 234.0 мг. n_D^{25} = 1.5355. R_f = 0.60 (TLC, ПЭ:ЭА, 2:1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ ppm: 1.22 (ддд, *J* = 12.5, 11.0, 8.8 Гц, 1 H×0.2), 1.48 (с, 3 H×0.2), 1.54 (с, 3 H×0.1), 1.59-1.68 (м, 1 H×0.1), 1.78 (ддд, *J* = 12.5, 8.1, 2.2 Гц, 1 H×0.2), 1.83-1.90 (м, 1 H×0.1), 1.90-1.98 (м, 1 H×0.2), 1.96-2.07 (м, 1 H×0.7), 1.99-2.09 (м, 1 H×0.1), 2.09-2.17 (м, 1 H×0.7), 2.12 (с, 3 H×0.7), 2.20 (с, 3 H), 2.29 (ддд, *J* = 18.0, 9.2, 5.5 Гц, 1 H×0.7), 2.29-2.44 (м, 1 H×0.1 + 1 H×0.2), 2.56 (ддд, *J* = 17.6, 8.8, 6.0 Гц, 1 H×0.7), 2.80 (d, *J* = 13.5 Гц, 1 H×0.2), 2.95 (d, *J* = 13.9 Гц, 1 H×0.1), 2.99 (с, 2 H×0.7), 3.02 (d, *J* = 13.5 Гц, 1 H×0.2), 3.10 (d, *J* = 13.9 Гц, 1 H×0.1), 3.80 (уш.с., 1 H), 7.16-7.30 (м, 5 H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 24.9, 26.4, 26.91, 29.93, 31.5, 31.9, 32.8, 37.4, 37.5, 37.8, 43.1, 44.2, 44.6, 81.3, 91.9, 106.6, 127.0, 127.9, 128.2, 129.9, 130.6, 135.2, 208.0, 211.4. Найдено (%): C, 71.69; H, 7.71. $C_{14}H_{18}O_3$ Вычислено (%): C, 71.77; H, 7.74. МСВР (ESI-TOF): *m/z* $[M+Na]^+$: Найдено: 257.1149. Вычислено для $[C_{14}H_{18}NaO_3]^+$: 257.1148.

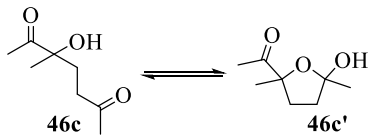
3-Гидроксигептан-2,6-дион, 46b (1-(5-гидрокси-5-метилтетрагидро-2-фуранил)этанон, 46b')



46b : **46b'** > 0.97 : 0.03

Желтое масло. Выход 28%, 65.0 мг. n_D^{25} = 1.5245. R_f = 0.41 (TLC, ПЭ:ЭА, 2:1). ^{1}H ЯМР (основной изомер) (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.70 (дддд, *J* = 14.0, 8.3, 7.4, 5.8 Гц, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.19 (дддд, *J* = 14.0, 7.3, 7.2, 3.7 Гц, 1 H), 2.24 (с, 3 H), 2.56 (ддд, *J* = 18.3, 7.3, 5.8 Гц, 1 H), 2.68 (ддд, *J* = 18.3, 7.4, 7.2 Гц, 1 H), 3.50 (уш.с 1 H, OH), 4.17 (dd, *J* = 8.3, 3.7 Гц, 1 H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 25.1, 27.0, 29.9, 38.3, 75.6, 208.1, 209.6. Найдено (%): C, 58.00; H, 8.42. $C_7H_{12}O_3$ Вычислено (%): C, 58.32; H, 8.39. МСВР (ESI-TOF): *m/z* $[M+Na]^+$: Найдено: 167.0679. Вычислено для $[C_7H_{12}NaO_3]^+$: 167.0676.

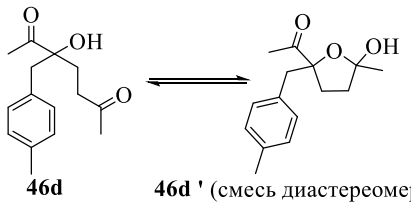
3-Гидрокси-3-метилгептан-2,6-дион, 46c (1-(5-гидрокси-2,5-диметилтетрагидро-2-фуранил)этанон, 46c')



46c : **46c'** > 0.9 : 0.1

Желтое масло. Выход 63%, 149.0 мг. n_D^{25} = 1.5240. R_f = 0.51 (TLC, ПЭ:ЭА, 2:1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.34 (с, 3 H×0.9), 1.41 (с, 3 H×0.1), 1.54 (с, 3 H×0.1), 1.58-1.86 (м, 2 H×0.1), 1.86-2.04 (м, 2 H×0.9+1 H×0.1), 2.11 (с, 3 H×0.9), 2.21 (с, 3 H×0.9), 2.32 (ддд, *J* = 17.9, 8.4, 6.2 Гц, 1 H×0.9), 2.39-2.47 (м, 1 H×0.1), 2.55 (ддд, *J* = 17.9, 8.7, 6.1 Гц, 1 H×0.9), 3.88 (уш.с 1 H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 23.7, 25.2, 29.9, 32.4, 37.5, 77.8, 208.1, 212.1. Найдено (%): C, 60.52; H, 8.76. $C_8H_{14}O_3$ Вычислено (%): C, 60.74; H, 8.92. МСВР (ESI-TOF): *m/z* $[M+Na]^+$: Найдено: 181.0838. Вычислено для $[C_8H_{14}NaO_3]^+$: 181.0835.

3-Гидрокси-3-(4-метилбензил)гептан-2,6-дион, 46d (1-(5-гидрокси-5-метил-2-((4-метилфенил)метил)тетрагидро-2-фуранил)этанон, 46d')



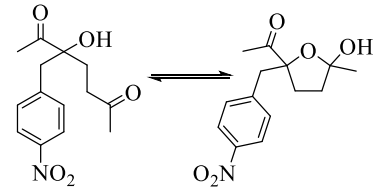
46d **46d '** (смесь диастереомеров: A и B)

46d : **46d'** (A + B) = 0.82 : 0.18

A : B = 0.12 : 0.06

Желтое масло. Выход 83%, 213.0 мг. n_D^{25} = 1.5280. R_f = 0.69 (TLC, ПЭ:ЭА, 2:1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ ppm: 1.27 (м, 1 H×0.12), 1.49 (с, 3 H×0.12), 1.54 (с, 3 H×0.06), 1.65 (м, 1 H×0.06), 1.79 (ддд, *J* = 12.5, 8.1, 2.9 Гц, 1 H×0.12), 1.84-1.94 (м, 1 H×0.06), 1.96-2.04 (м, 1 H×0.12), 2.04-2.07 (м, 1 H×0.82), 2.04-2.14 (м, 1 H×0.06), 2.13 (с, 3 H×0.82), 2.14-2.34 (м, 2 H×0.82), 2.20 (с, 3 H), 2.30 (с, 3 H×0.82), 2.29-2.39 (м, 1 H×0.06), 2.36-2.43 (м, 1 H×0.12), 2.56 (ддд, *J* = 17.6, 8.8, 5.9 Гц, 1 H×0.82), 2.76 (д, *J* = 13.2 Гц, 1H×0.12), 2.90 (д, *J* = 13.2 Гц, 1 H×0.06), 2.96 (с, 2 H×0.82), 2.99 (д, *J* = 13.2 Гц, 1 H×0.12), 3.06 (д, *J* = 13.2 Гц, 1 H×0.06), 3.76 (br. c., 1 H), 7.07 (м, 4 H). ^{13}C ЯМР (major isomer) (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 21.1, 25.0, 30.1, 31.6, 37.7, 44.4, 81.5, 129.1, 129.8, 132.2, 136.6, 208.1, 211.6. Найдено (%): C, 72.40; H, 8.15. $C_{15}H_{20}O_3$ Вычислено (%): C, 72.55; H, 8.12. МСВР (ESI-TOF): *m/z* $[M+Na]^+$: Найдено: 271.1305. Вычислено для $[C_{15}H_{20}NaO_3]^+$: 271.1305.

3-Гидрокси-3-(4-нитробензил)гептан-2,6-дион, 46e (1-(5-гидрокси-5-метил-2-((4-нитрофенил)метил)тетрагидро-2-фуранил)этанон, 46e')



46e **46e'** (смесь диастереомеров: A и B)

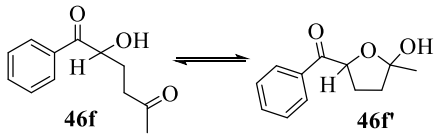
46e : **46e'** (A + B) = 0.7 : 0.3

A : B = 0.16 : 0.14

Желтые пластинки (EA / PE = 1 / 1 (v/v)). Выход 75%, 196.0 мг. M_p = 84-85 °C. R_f = 0.20 (TLC, ПЭ:ЭА, 2:1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ ppm: 1.31-1.44 (м, 1 H×0.16), 1.52 (с, 3 H×0.16), 1.60 (с, 3 H×0.14), 1.66-1.82 (м, 1 H×0.14), 1.88 (ддд, *J* = 12.5, 8.1, 2.2 Гц, 1 H×0.16), 1.89-2.00 (м, 1 H×0.16), 1.80-2.15 (м, 2 H×0.7 + 2 H×0.14), 2.12 (с, 3 H×0.7), 2.16 (с, 3 H×0.14), 2.17 (с, 3 H×0.16), 2.22 (с, 3 H×0.7), 2.18-2.28 (м, 1 H×0.14), 2.32 (ддд, *J* = 18.3, 8.1, 5.9 Гц, 1 H×0.7) 2.41 (ддд, *J* = 13.2, 8.1, 2.9 Гц, 1 H×0.16), 2.56 (ддд, *J* = 18.3, 8.1, 6.6 Гц, 1 H×0.7), 2.87 (д, *J* = 13.2 Гц, 1 H×0.16), 3.05 (д, *J* = 13.2 Гц, 1 H×0.14), 3.07 (с, 2

H×0.7), 3.16 (д, *J* = 13.2 Гц, 1 H×0.16), 3.30 (д, *J* = 13.2 Гц, 1 H×0.14), 4.03 (уш.с., 1 H), 7.38 (д, *J* = 8.8 Гц, 2 H), 8.10 (д, *J* = 8.8 Гц, 2 H). ^{13}C ЯМР (major isomer) (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 24.7, 29.9, 31.5, 37.4, 44.2, 81.0, 123.1, 130.9, 143.1, 147.1, 208.0, 210.8. Найдено (%): C, 60.17; H, 6.18, N, 5.06. $C_{14}H_{17}NO_5$ Вычислено (%): C, 60.21; H, 6.14, N, 5.02. МСВР (ESI-TOF): *m/z* $[M+NH_4]^+$: Найдено: 297.1444. Вычислено для $[C_{14}H_{21}N_2O_5]^+$: 297.1445.

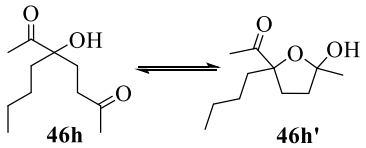
2-Гидрокси-1-фенилгексан-1,5-дион, 46f ((5-гидрокси-5-метилтетрагидро-2-фуранил)(фенил)метанон, 46f')



46f : **46f'** > 0.95 : 0.05

Yellow oil. Выход 83%, 207.0 мг. n_D^{25} = 1.5250. R_f = 0.37 (TLC, ПЭ:ЭА, 2:1). ^{1}H ЯМР (основной изомер) (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.55 (дддд, *J* = 14.2, 9.3, 6.3, 5.3 Гц, 1 H), 2.16 (с, 3 H), 2.28 (дддд, *J* = 14.2, 8.5, 6.4, 2.9 Гц, 1 H), 2.55 (ддд, *J* = 18.5, 6.4, 5.3 Гц, 1 H), 2.86 (ддд, *J* = 18.5, 8.5, 6.3 Гц, 1 H), 3.68 (уш.с 1 H), 5.09 (дд, *J* = 9.3, 2.9 Гц, 1 H), 7.47-7.54 (м, 2 H), 7.58-7.65 (м, 1 H), 8.03-8.09 (м, 2 H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 29.7, 29.9, 38.4, 71.7, 128.7, 128.8, 133.1, 134.0, 201.6, 208.3. Найдено (%): C, 69.72; H, 6.85. $C_{12}H_{14}O_3$ Вычислено (%): C, 69.89; H, 6.84. МСВР (ESI-TOF): *m/z* $[M+Na]^+$: Найдено: 229.0826. Вычислено для $[C_{12}H_{14}NaO_3]^+$: 229.0835.

3-Бутил-3-гидроксигептан-2,6-дион, 46h (1-(2-бутил-5-гидрокси-5-метилтетрагидро-2-фуранил)этанон, 46h')

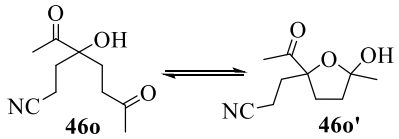


46h : **46h'** > 0.9 : 0.1

Желтое масло. Выход 84%, 208.0 мг. n_D^{25} = 1.5360. R_f = 0.81 (TLC, ПЭ:ЭА, 2:1). ^{1}H ЯМР (основной измер) (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.87 (т, *J* = 7.2 Гц, 3 H), 0.85-0.99 (м, 1 H), 1.21-1.35 (м, 2 H), 1.30-1.45 (м, 1 H), 1.62-1.75 (м, 2 H), 1.93-2.04 (м, 2 H), 2.11 (с, 3 H), 2.19 (с, 3 H), 2.20-2.33 (м, 1 H), 2.54 (ддд, *J* = 17.9, 8.1, 6.7 Гц, 1 H) 3.88 (уш.с 1 H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.8, 22.9, 24.0, 25.3, 29.9, 31.9, 37.5, 38.4, 80.7, 208.0, 212.1. Найдено (%):

C, 65.97; H, 10.20. $C_{11}H_{20}O_3$ Вычислено (%): C, 65.97; H, 10.07. МСВР (ESI-TOF): *m/z* $[M+Na]^+$: Найдено: 223.1306. Вычислено для $[C_{11}H_{20}NaO_3]^+$: 223.1305.

4-ацетил-4-гидрокси-7-оксооктанонитрил, 46o (3-(2-ацетил-5-гидрокси-5-метилтетрагидро-2-фуранил)пропанонитрил, 46o')



46o : **46o'** = 0.8 : 0.2

Желтое масло. Выход 58%, 143.0 мг. n_D^{25} = 1.5340. R_f = 0.35 (TLC, ПЭ:ЭА, 2:1). ^{1}H ЯМР (400.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.55 (с, 3 H×0.1) 1.57 (с, 3 H×0.1), 1.72-2.21 (м, 4 H×0.8 + 6 H×0.1 + 6 H×0.1), 2.08 (с, 3 H×0.8), 2.14 (с, 3 H×0.1), 2.23 (с, 3 H×0.8), 2.24-2.53 (м, 4 H×0.8 + 2 H×0.1 + 2 H×0.1), 2.25 (с, 3 H×0.1). ^{13}C ЯМР (основной изомерr) (100.61 МГц, $CDCl_3$), δ: 11.4, 24.2, 29.8, 31.2, 33.6, 37.0, 79.3, 119.0, 207.7, 210.7. Найдено (%): C, 60.76; H, 7.58; N, 7.06. $C_{10}H_{15}NO_3$. Вычислено (%): C, 60.90; H, 7.67 N, 7.10. МСВР (ESI-TOF): *m/z* $[M+Na]^+$: Найдено: 220.0952. Вычислено для $[C_{10}H_{15}NNaO_3]^+$: 220.0944.

Экспериментальная часть к главе 4.2. Трансформация мостиковых озонидов под действием Fe(II)

Экспериментальная процедура к Таблице 4.3, опыты 1-12, 14-16, 19-22,24 и 25

Методика превращения озонида 2b под действием $FeBr_2$, $FeCl_2$, FeF_2, $CuBr_2$, CuBr, CuCl, $FeCl_3$, $AlCl_3$ and $SnCl_2$•1,4-диоксан

В круглодонной колбе объемом 50 мл к раствору озонида **2b** (0,300 г, 0,98 ммоль) в растворителе (10 мл CH_3CN (эксперименты 1–5, 7, 8, 20–22); 10 мл ТГФ (эксперимент 9); 10 мл толуола (эксперимент 10); 10 мл ацетона (эксперимент 11); 1 мл CH_3CN (эксперименты 6, 13–16, 19, 24–25); 1 мл CH_2Cl_2 (эксперимент 12) в атмосфере аргона при 20–25 °C при перемешивании добавляли одной порцией $FeBr_2$ (0,021–0,317 г, 0,098–1,47 ммоль, 0,1–1,5 моль $FeBr_2$ / 1,0 моль **2b**), $FeCl_2$ (0,186 г, 1,47 ммоль, 1,5 моль $FeCl_2$ / 1,0 моль **2b**), смесь $FeCl_2$ (0,012 г, 0,098 ммоль, 0,1 моль $FeCl_2$ / 1,0 моль **2b**) и $FeCl_3$ (0,222 г, 1,37 ммоль, 1,4 моль $FeCl_3$ / 1,0 моль **2b**), FeF_2 (0,138 г, 1,47 ммоль, 1,5 моль FeF_2 / 1,0 моль **2b**), $CuBr_2$ (0,328 г, 1,47 ммоль, 1,5 моль $CuBr_2$ / 1,0 моль **2b**), CuBr (0,211 г, 1,47

ммоль, 1,5 моль CuBr / 1,0 моль **2b**), CuCl (0,145 г, 1,47 ммоль, 1,5 моль CuCl / 1,0 моль **2b**), $FeCl_3$ (0,238 г, 1,47 ммоль, 1,5 моль $FeCl_3$ / 1,0 моль **2b**), $AlCl_3$ (0,196 г, 1,47 ммоль, 1,5 моль $AlCl_3$ / 1,0 моль **2b**) или $SnCl_2$•1,4-диоксан (0,408 г, 1,47 ммоль, 1,5 моль $SnCl_2$•1,4-диоксан / 1,0 моль **2b**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 10 мин – 24 ч. Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл). После этого смесь переносили в делительную воронку и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (4 × 30 мл). Объединённые водные слои дополнительно промывали $CHCl_3$ (20 мл). Затем органические слои объединяли и промывали водой (20 мл), сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. α-Галоген-δ-кетоэфиры **47b-Br**, **47b-I** или **47b-Cl** и δ-дикетон **1b** выделяли в индивидуальной форме методом колоночной хроматографии на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 50 об. %. В случае FeF_2 α-фтор-δ-кетоэфир **47b**-F не наблюдался. В случае $FeCl_2$ (таблица 4.3, эксперимент 14, схема 4.9B) побочный продукт **48b** был выделен с выходом 32 %.

Экспериментальная процедура к Таблице 4.3, опыт 13

Методика превращения озонида 2b под действием $FeBr_2$ в присутствии $MgBr_2$

В круглодонной колбе объёмом 50 мл к смеси озонида **2b** (0,300 г, 0,98 ммоль) и $MgBr_2$ (0,252 г, 1,37 ммоль, 1,4 моль $MgBr_2$ / 1,0 моль **2b**) в CH_3CN (1 мл) в атмосфере аргона при 20–25 °C добавляли одной порцией $FeBr_2$ (0,021 г, 0,098 ммоль, 0,1 моль $FeBr_2$ / 1,0 моль **2b**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 10 минут. Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл). После этого смесь переносили в делительную воронку и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (4 × 30 мл). Объединённые водные слои дополнительно промывали $CHCl_3$ (20 мл). Затем органические слои объединяли и промывали водой (20 мл), сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. α-Бром-δ-кетоэфир **47b-Br** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 50 об. %.

Экспериментальная процедура к Таблице 4.3, опыты 17 и 23

Методика превращения озонида 2b под действием FeI_2, CuI

В круглодонной колбе объёмом 50 мл к раствору **2b** (0,300 г, 0,98 ммоль) в растворителе (1 мл CH_3CN — эксперимент 17; 10 мл CH_3CN — эксперимент 23) в атмосфере аргона при 20–25 °C при перемешивании одной порцией добавляли FeI_2 (0,455 г, 1,47 ммоль, 1,5 моль

FeI_2 / 1,0 моль **2b**) или CuI (0,280 г, 1,47 ммоль, 1,5 моль CuI / 1,0 моль **2b**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 10 минут или 1 часа соответственно. Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл). После этого смесь переносили в делительную воронку и промывали 5%-ным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (4 × 20 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (4 × 30 мл). Объединённые водные слои дополнительно промывали $CHCl_3$ (20 мл). Затем органические слои объединяли и промывали водой (20 мл), сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. α-Иодо-δ-кетоэфир **47b-I** и δ-дикетон **1b** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 50 об. %.

Экспериментальная процедура к Таблице 4.3, опыт 18

Методика превращения озонида 2b под действием *in situ* образующегося FeI_2.

В круглодонной колбе объёмом 50 мл к раствору озонида **2b** (0,300 г, 0,98 ммоль) в CH_3CN (1 мл) в атмосфере аргона при 20–25 °C при перемешивании последовательно добавляли порошок железа (0,110 г, 1,96 ммоль, 2,0 моль Fe^0 / 1,0 моль **2b**) и I_2 (0,497 г, 1,96 ммоль, 2,0 моль I_2 / 1,0 моль 1h). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 20 минут. Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл). После этого смесь переносили в делительную воронку и промывали 5%-ным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (4 × 20 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (4 × 30 мл). Объединённые водные слои дополнительно промывали $CHCl_3$ (20 мл). Затем органические слои объединяли и промывали водой (20 мл), сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. α-Иодо-δ-кетоэфир **47b-I** и δ-дикетон **1b** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 50 об. %.

Экспериментальная процедура к Схеме 4.7

Методика превращения озонида *транс*-2b.

В круглодонной колбе объёмом 50 мл к раствору озонида *транс*-**2b** (0,300 г, 0,98 ммоль) в CH_3CN (1 мл) в атмосфере аргона при 20–25 °C при перемешивании одной порцией добавляли $FeBr_2$ (0,316 г, 1,47 ммоль, 1,5 моль $FeBr_2$ / 1,0 моль *транс*-**2b**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 10 минут. Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл). После этого смесь переносили в делительную воронку и промывали насыщенным

раствором $NaHCO_3$ (4 × 30 мл). Объединённые водные слои дополнительно промывали $CHCl_3$ (20 мл). Затем органические слои объединяли и промывали водой (20 мл), сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. α-Бром-δ-кетоэфир **47b-Br** и дикетон **1b** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 50 об. %.

Соединения: **47b-Br**: 0,209 г (0,64 ммоль), выход 65%; **1b**: 0,075 г (0,26 ммоль), выход 26%.

Методика превращения озонида *цис*-2b.

К раствору озонида *цис*-**2b** (0,050 г, 0,16 ммоль) в CH_3CN (0.17 мл) в атмосфере аргона при 20–25 °C при перемешивании одной порцией добавляли $FeBr_2$ (0,052 г, 0,24 ммоль, 1,5 моль $FeBr_2$ / 1,0 моль *цис*-**2b**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 10 минут. Затем добавляли $CHCl_3$ (6.5 мл). После этого смесь переносили в делительную воронку и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (4 × 5 мл). Объединённые водные слои дополнительно промывали $CHCl_3$ (3.5 мл). Затем органические слои объединяли и промывали водой (3.5 мл), сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. Выходы α-Бром-δ-кетоэфира **47b-Br** и дикетон **1b** определяли по данным ЯМР-анализа. Соединения: **47b-Br**: 0,034 г (0,10 ммоль), выход 63%; **1b**: 0,012 г (0,04 ммоль), выход 25%.

Экспериментальная процедура к Схеме 4.8

Общая методика синтеза α-бром-δ-кетоэфиров 47a,b,f,h,j,l,m,p,q,x,ai, и α-бром-δ-дикетонов 47aj,ak из стереоизомерных озонидов 2a,b,f,h,j,l,m,p,q,x,ai, 21a,b.

В круглодонной колбе объёмом 50 мл к раствору соответствующего озонида **2**, **21** (0,300 г, 0,78–1,39 ммоль) в CH_3CN (1 мл) в атмосфере аргона при 20–25 °C при перемешивании одной порцией добавляли $FeBr_2$ (0,252–0,450 г, 1,17–2,08 ммоль, 1,5 моль $FeBr_2$ / 1,0 моль **2** или **21**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 10 минут. Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл). После этого смесь переносили в делительную воронку и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (4 × 30 мл). Объединённые водные слои дополнительно промывали $CHCl_3$ (20 мл). Затем органические слои объединяли и промывали водой (20 мл), сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. α-Бром-δ-кетоэфиры **47a-Br**, **47b-Br**, **47f-Br**, **47h-Br**, **47j-Br**,

47l-Br, **47m-Br**, **47p-Br**, **47q-Br**, **47x-Br**, **47ai-Br** и α-бром-δ-дикетоны **47aj**, **47ak** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 50 об. %.

Соединения: **47f-Br**: 0,063 г (0,26 ммоль), выход 19%; **47h-Br**: 0,075 г (0,28 ммоль), выход 23%; **47j-Br**: 0,201 г (0,76 ммоль), выход 62%; **47l-Br**: 0,205 г (0,64 ммоль), выход 64%; **47m-Br**: 0,185 г (0,66 ммоль), выход 57%; **47p-Br**: 0,217 г (0,64 ммоль), выход 68%; **47q-Br**: 0,178 г (0,61 ммоль), выход 55%; **47b-Br**: 0,218 г (0,66 ммоль), выход 68%; **47x-Br**: 0,185 г (0,51 ммоль), выход 58%; **47a-Br**: 0,229 г (0,61 ммоль), выход 72%; **47ai-Br**: 0,165 г (0,44 ммоль), выход 52%; **47aj**: 0,190 г (0,63 ммоль), выход 59%; **47ak**: 0,170 г (0,43 ммоль), выход 54%.

Методика превращения озонида 2x под действием $FeBr_2$ в масштабе 1,5 г озонида 2x.

В круглодонной колбе объёмом 100 мл к раствору озонида **2x** (1,500 г, 4,40 ммоль) в CH_3CN (10 мл) под атмосферой аргона при 20–25 °C при перемешивании одной порцией добавляли $FeBr_2$ (1,42 г, 6,60 ммоль, 1,5 моль $FeBr_2$ / 1,0 моль **2x**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 10 минут. Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл). После этого смесь переносили в делительную воронку и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (4 × 30 мл). Объединённые водные слои дополнительно промывали $CHCl_3$ (20 мл). Затем органические слои объединяли и промывали водой (20 мл), сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. α-Бром-δ-кетоэфир **47x-Br** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 50 об. %.

Соединение: **47x-Br**: 0,94 г (2,60 ммоль), выход 59%.

Общая методика синтеза α-иодо-δ-кетоэфиров **47h-I**, **47j-I**, **47l-I**, **47m-I**, **47p-I**, **47q-I**, **47b-I**, **47x-I**, **47a-I** из стереоизомерных озонидов **2a,b,h,j,l,m,p,q,x**.

В круглодонной колбе объёмом 50 мл к раствору озонида **2a,b,h,j,l,m,p,q,x** (0,300 г, 0,85–1,23 ммоль) в CH_3CN (1 мл) в атмосфере аргона при 20–25 °C при перемешивании последовательно добавляли порошок железа (0,096–0,138 г, 1,71–2,46 ммоль, 2,0 моль Fe^0 / 1,0 моль **2a,b,h,j,l,m,p,q,x**) и I_2 (0,434–0,624 г, 1,71–2,46 ммоль, 2,0 моль I_2 / 1,0 моль **2a,b,h,j,l,m,p,q,x**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 20 минут. Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл). После этого смесь переносили в делительную воронку и

промывали 5%-ным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (4 × 20 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (4 × 30 мл). Объединённые водные слои дополнительно промывали $CHCl_3$ (20 мл). Затем органические слои объединяли и промывали водой (20 мл), сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. 2-Иодо-1,5-кетоэфиры **47h-I**, **47j-I**, **47l-I**, **47m-I**, **47p-I**, **47q-I**, **47b-I**, **47x-I**, **47a-I** и β-кетоэфир **47l'-I** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 10 до 50 об. %.

Соединения: **47h-I**: 0,056 г (0,18 ммоль), выход 15%; **47j-I**: 0,200 г (0,64 ммоль), выход 52%; **47l-I**: 0,132 г (0,36 ммоль), выход 36%; **47l'-I**: 0,026 г (0,067 ммоль), выход 7%; **47m-I**: 0,171 г (0,53 ммоль), выход 45%; **47p-I**: 0,171 г (0,44 ммоль), выход 47%; **47q-I**: 0,184 г (0,54 ммоль), выход 49%; **47b-I**: 0,184 г (0,49 ммоль), выход 50%; **47x-I**: 0,183 г (0,44 ммоль), выход 51%; **47a-I**: 0,196 г (0,47 ммоль), выход 55%.

Общая методика синтеза α-хлор-δ-кетоэфиров 47m-Cl, 47q-Cl и 47b-Cl из стереоизомерных озонидов 2b,m,q.

В круглодонной колбе объёмом 50 мл к раствору озонида **2b,m,q** в CH_3CN (1 мл) в атмосфере аргона при 20–25 °C при перемешивании одной порцией добавляли $FeCl_2$ (0,185–0,222 г, 1,46–1,75 ммоль, 1,5 моль $FeCl_2$ / 1,0 моль **2b,m,q**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 10 минут. Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл). После этого смесь переносили в делительную воронку и промывали 5%-ным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (4 × 20 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (4 × 30 мл). Объединённые водные слои дополнительно промывали $CHCl_3$ (20 мл). Затем органические слои объединяли и промывали водой (20 мл), сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. 2-Хлор-1,5-кетоэфиры **47m-Cl, 47q-Cl и 47b-Cl** и β-кетоэфир **47q'-Cl** методом колоночной хроматографии на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 1 до 5 об. %.

Соединения: **47m-Cl**: 0,139 г (0,59 ммоль), выход 51%; **47q-C**: 0,101 г (0,41 ммоль), выход 37%; **47q'-Cl**: 0,017 г (0,07 ммоль), выход 7%; **47b-Cl**: 0,096 г (0,34 ммоль), выход 35%.

Экспериментальная процедура для Схемы 4.9

Методика превращения озонида 2b в присутствии TEMPO

В круглодонной колбе объёмом 50 мл к раствору озонида **2b** (0,060 г, 0,20 ммоль) в CH_3CN (1 мл) при перемешивании в атмосфере аргона при температуре 20–25 °C добавляли TEMPO (0,153 г, 0,979 ммоль, 5,0 моль TEMPO на 1,0 моль **2b**). После растворения TEMPO добавляли одной порцией $FeBr_2$ (0,063 г, 0,294 ммоль, 1,5 моль $FeBr_2$ на 1,0 моль **2b**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 10 минут.

Затем добавляли $CHCl_3$ (40 мл). После этого смесь переносили в делительную воронку и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (4 × 30 мл). Объединённые водные фазы дополнительно промывали $CHCl_3$ (20 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (20 мл), сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме мембранного насоса. Образование продукта **49** подтверждали методом ESI-HRMS.

Этил 2-бром-5-оксогексаноат, 47f-Br

Бесцветное масло. Выход 19% (0.063 г, 0.26 ммоль), R_f = 0.33 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.28 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 2.14 (с, 3H), 2.17 – 2.39 (м, 2H), 2.64 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H), 4.20 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 4.31 (дд, *J* = 8.3, 5.9 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.0, 28.5, 30.1, 40.5, 45.5, 62.2, 169.5, 206.7. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_8H_{13}NaBrO_3]^+$: 258.9940, 260.9920; найдено: 258.9939, 260.9919.

***трет*-Бутил 2-бром-5-оксогексаноат, 47h-Br**

Желтое масло. Выход 23% (0.075 г, 0.28 ммоль), R_f = 0.58 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.49 (с, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.19 – 2.34 (м, 2H), 2.65 (т, *J* = 7.0 Гц, 2H), 4.24 (дд, *J* = 8.4, 5.8 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 27.9, 28.6, 30.1, 40.7, 47.3, 82.7, 168.6, 206.9. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{10}H_{17}NaBrO_3]^+$: 287.0253, 289.0233; найдено: 287.0256, 289.0234.

Этил 2-бром-2-этил-5-оксогексаноат, 47j-Br

Желтое масло. Выход 62% (0.201 г, 0.76 ммоль), R_f = 0.5 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.95 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 2.06 – 2.15 (м, 2H), 2.14 (с, 3H), 2.20 – 2.41 (м, 2H), 2.59 – 2.64 (м, 2H), 4.20 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 10.2, 14.0, 30.0, 33.5, 34.4, 40.3, 62.2, 68.5, 170.3, 206.8. МСВР (ESI-TOF):

m/z [M+Na]$^+$: вычислено для [$C_{10}H_{17}NaBrO_3$]$^+$: 287.0253, 289.0233; найдено: 287.0258, 289.0238.

Этил 2-бром-3-охо-2-(3-охобутил)октаноат, 47l-Br

Желтое масло. Выход 64% (0.205 г, 0.64 ммоль), R_f = 0.36 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.86 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.15 – 1.40 (м, 11H), 2.04 – 2.15 (м, 2H), 2.14 (с, 3H), 2.19 – 2.27 (м, 1H), 2.30 – 2.44 (м, 1H), 2.63 (*J* = 7.7 Гц, 2H), 4.20 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.9, 14.0, 22.5, 25.7, 29.0, 30.0, 31.5, 33.7, 40.4, 41.3, 62.2, 67.6, 170.4, 206.8. МСВР (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: вычислено для [$C_{14}H_{25}NaBrO_3$]$^+$: 343.0879, 345.0859; найдено: 343.0886, 345.0867.

Этил 2-аллил-2-бром-5-оксогексаноат, 47m-Br

Желтое масло. Выход 57% (0.185 г, 0.66 ммоль), R_f = 0.39 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.28 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 2.15 (с, 3H), 2.19 – 2.30 (м, 1H), 2.29 – 2.44 (м, 1H), 2.64 (т, *J* = 7.7 Гц, 2H), 2.85 (д, *J* = 7.1 Гц, 2H), 4.21 (кв, J = 7.1 Гц, 2H), 5.08 – 5.21 (м, 2H), 5.69 – 5.83 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.0, 29.9, 33.4, 40.2, 45.2, 62.3, 65.3, 119.9, 132.3, 169.9, 206.6. МСВР (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: вычислено для [$C_{11}H_{17}NaBrO_3$]$^+$: 299.0253, 301.0233; найдено: 299.0253, 301.0234.

Диэтил 2-бром-2-(3-оксобутил)пентандиоат, 47p-Br

Желтое масло. Выход 68% (0.217 г, 0.64 ммоль), R_f = 0.39 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.30 (т *J* = 7.1 Гц, 3H), 2.17 (cs, 3H), 2.23 – 2.54 (м, 6H), 2.58 – 2.71 (м, 2H), 4.14 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 4.21 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.0, 14.2, 30.0, 31.1, 34.3, 35.8, 40.2, 60.8, 62.6, 66.2, 169.9, 172.3, 206.5. МСВР (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^+$: вычислено для [$C_{13}H_{21}NaBrO_5$]$^+$: 359.0465, 361.0445; найдено: 359.0466, 361.0447.

Этил 2-бром-2-(2-цианоэтил)-5-оксогексаноат, 47q-Br

Желтое масло. Выход 55% (0.178 г, 0.61 ммоль), R_f = 0.53 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.33 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 2.19 (с, 3H), 2.24 – 2.75 (м, 8H), 4.27 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.0, 14.7, 30.1, 34.4, 36.6, 36.9, 63.1, 64.8, 118.5, 169.2, 206.0. МСВР (ESI-TOF): m/z [M+H]$^+$: вычислено для [$C_{11}H_{17}BrNO_3$]$^+$: 312.0206, 314.0186; найдено: 312.0208, 314.0190.

Этил 2-бензил-2-бром-5-оксогексаноат, 47b-Br

Желтое масло. Выход 68% (0.218 г, 0.66 ммоль), R_f = 0.53 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.30 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 2.16 (с, 3H), 2.19 – 2.26 (м, 1H), 2.38 – 2.48 (м, 1H), 2.72 – 2.78 (м, 2H), 3.43 (в, *J* = 14.1 Гц, 1H), 3.58 (в, *J* = 14.1 Гц, 1H), 4.23 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 7.20 – 7.25 (м, 2H), 7.26 – 7.32 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.0, 30.0, 33.4, 40.8, 47.6, 62.4, 67.1, 127.5, 128.4, 130.4. 135.4, 170.1, 206.8. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{15}H_{19}NaBrO_3]^+$: 349.0410, 350.0443; найдено: 349.0421, 350.0453.

Этил 2-бром-2-(4-хлорбензил)-5-оксогексаноат, 47x-Br

Желтое масло. Выход 58% (0.185 г, 0.51 ммоль), R_f = 0.53 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 2.09 – 2.25 (м, 1H), 2.14 (с, 3H), 2.30 – 2.46 (м, 1H), 2.63 – 2.77 (м, 2H), 3.28 – 3.53 (м, 2H), 4.20 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 7.15 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H), 7.25 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.0, 30.0, 33.7, 40.7, 46.8, 62.5, 66.9, 128.5, 131.8, 133.5, 133.9, 169.8, 206.6. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{15}H_{19}BrClO_3]^+$: 361.0201, 363.0180; найдено: 361.0205, 363.0190.

Этил 2-бром-2-(4-нитробензил)-5-оксогексаноат, 47a-Br

Желтое масло. Выход 72% (0.229 г, 0.61 ммоль), R_f = 0.53 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 2.13 (с, 3H), 2.17 – 2.26 (м, 1H), 2.24 – 2.41 (м, 1H), 2.66 – 2.73 (м, 2H), 3.46 – 3.57 (м, 2H), 4.19 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 7.40 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H), 8.10 (д *J* = 8.3 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.9, 29.9, 34.2, 40.3, 46.8, 62.8, 66.3, 123.3, 131.5, 142.9, 147.3, 169.4, 206.3. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{15}H_{19}BrNO_5]^+$: 372.0441, 374.0421; найдено: 372.0437, 374.0418.

Аллил 2-бром-2-(4-хлорбензил)-5-оксогексаноат, 47ai-Br

Желтое масло. Выход 52% (0.165 г, 0.44 ммоль), R_f = 0.41 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.14 (с, 3H), 2.17 – 2.27 (м, 1H), 2.34 – 2.48 (м, 1H), 2.67 – 2.77 (м, 2H), 3.39 (д, *J* = 14.1 Гц, 1H), 3.48 (д, *J* = 14.1 Гц, 1H), 4.58 – 4.67 (м, 2H), 5.25 – 5.41 (м, 2H), 5.81 – 5.97 (м, 1H), 7.14 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H), 7.24 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 30.2, 33.8, 40.8, 47.0, 66.9, 67.0, 119.6, 128.6, 131.1, 131.9, 133.7 133.8, 169.6, 206.7. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{16}H_{18}BrClO_3Na]^+$: 395.0017, 396.9990; найдено: 395.0020, 396.9999.

***трет*-Бутил 2-иод-5-оксогексаноат, 47h-I**

Бесцветное масло. Выход 15% (0.056 г, 0.18 ммоль), R_f = 0.31 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ:1.44 (с, 9H), 2.10 – 2.17 (м, 5H), 2.52 – 2.59 (2H), 4.30 (т, *J* = 7.1 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 23.2, 27.7, 29.8, 30.1, 42.9, 82.2, 170.1, 206.6. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{10}H_{17}NaIO_3]^+$: 335.0115; найдено: 335.0110.

Этил 2-этил-2-иод-5-оксогексаноат, 47j-I

Желтое масло. Выход 52% (0.200 г, 0.64 ммоль), R_f = 0.28 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.82 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.18 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.90 – 2.25 (м, 4H), 2.05 (с, 3H), 2.34 – 2.60 (м, 2H), 4.11 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 11.6, 13.7, 29.8, 34.0, 35.0, 41.9, 50.2, 61.8, 171.5, 206.2. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{10}H_{17}NaIO_3]^+$: 335.0115; найдено: 335.0114.

Этил 2-иод-2-(3-оксобутил)октаноат, 47l-I

Желтое масло. Выход 36% (0.132 г, 0.36 ммоль), R_f = 0.65 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.84 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.10 – 1.38 (м, 11H), 1.98 – 2.21 (м, 6H), 2.20 – 2.35 (м, 1H), 2.42 – 2.71 (м, 2H), 4.18 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.9, 14.1, 22.6, 27.2, 29.0, 30.0, 31.5, 34.6, 42.3, 42.4, 49.5, 62.1, 171.9, 206.6. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{14}H_{25}NaIO_3]^+$: 391.0741 ; найдено: 391.0734.

Этил 2-ацетил-2-(2-иодэтил)октаноат, 47l'-I

Желтое масло. Выход 7% (0.026 г, 0.0.067 ммоль), R_f = 0.83 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.87 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.02 - 1.10 (м, 2H), 1.12 – 1.35 (м, 9H), 1.80 – 1.88 (м, 2H), 2.12 (с, 3H), 2.33 – 2.58 (м, 2H), 2.93 – 3.01 (м, 2H), 4.18 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: -2.1, 14.1, 14.2, 22.7, 24.0, 26.8, 29.7, 31.6, 31.9, 36.9, 61.7, 65.3, 171.6, 204.2. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{14}H_{26}IO_3]^+$: 369.0921 ; найдено: 369.0912.

Этил 2-аллил-2-иод-5-оксогексаноат, 47m-I

Желтое масло. Выход 45% (0.171 г, 0.53 ммоль), R_f = 0.26 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.28 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 2.15 (с, 3H), 2.16 – 2.36 (м, 2H), 2.45 – 2.74 (м, 2H), 2.88 (д, *J* = 7.1 Гц, 2H), 4.21 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 5.10 – 5.22 (м, 2H), 5.64-5.80 (м,

1H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.9, 30.0, 34.5, 42.3, 46.3, 46.7, 62.2, 119.6, 133.7, 171.5, 206.5. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{11}H_{17}NaIO_3]^+$: 347.0115; найдено: 347.0115.

Диэтил 2-иод-2-(3-оксобутил)пентандиоат, 47p-I

Желтое масло. Выход 47% (0.171 г, 0.44 ммоль), R_f = 0.73 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.29 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 2.16 (с, 3H), 2.22 – 2.68 (м, 8H), 4.13 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 4.22 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.9, 14.3, 30.1, 33.0, 35.2, 36.8, 42.1, 47.4, 60.9, 62.5, 171.5, 172.2, 206.4. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{13}H_{21}NaIO_5]^+$:407.0326; найдено: 407.0322.

Этил 2-(2-цианоэтил)-2-иод-5-оксогексаноат, 47q-I

Желтое масло. Выход 49% (0.184 г, 0.54 ммоль), R_f = 0.55 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.30 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 2.15 – 2.43 (м, 4H), 2.18 (с, 3H), 2.44 – 2.72 (м, 4H), 4.21 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.8, 16.8, 30.1, 35.2, 37.4, 41.8, 45.4, 62.8, 118.5, 170.7, 205.8. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{11}H_{17}INO_3]^+$: 360.0067; найдено: 360.0067.

Этил 2-бензил-2-иод-5-оксогексаноат, 47b-I

Желтое масло. Выход 50% (0.184 г, 0.49 ммоль), R_f = 0.5 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.33 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.99 – 2.31 (м, 5H), 2.87 – 2.63 (м, 2H), 3.48 (д, *J* = 14.1 Гц, 1H), 3.79 (д, *J* = 14.1 Гц, 1H), 4.26 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 7.16 – 2.22 (м, 2H), 7.31 – 7.26 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.8, 30.1, 34.1, 43.7, 49.0, 49.4, 62.3, 127.6, 128.6, 130.2, 136.8, 171.7, 206.8. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{15}H_{20}IO_3]^+$: 375.0453; найдено: 375.0452.

Этил 2-(4-хлорбензил)-2-иод-5-оксогексаноат, 47x-I

Желтое масло. Выход 51% (0.183 г, 0.44 ммоль), R_f = 0.47 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ:1.32 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.99 – 2.26 (м, 1H), 2.15 – 2.26 (м, 4H), 2.62 – 2.84 (м, 2H), 3.45 (д, *J* = 14.1 Гц, 1H), 3.69 (д, *J* = 14.1 Гц, 1H), 4.23 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 7.15 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H), 7.26 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.9, 30.2,

34.2, 43.6, 48.2, 48.9, 62.4, 128.7, 131.6, 133.6, 135.2, 171.5, 206.6. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{15}H_{18}NaIClO_3]^+$: 430.9881; найдено: 430.9861.

Этил 2-иод-2-(4-нитробензил)-5-оксогексаноат, 47a-I

Желтое масло. Выход 55% (0.196 г, 0.47 ммоль), R_f = 0.25 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}Н ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.28 (т, *J* = 7.1 Гц, 3Н), 1.97 – 2.26 (м, 5Н), 2.54 – 2.87 (м, 2Н), 3.55 (д, *J* = 14.1 Гц, 1Н), 3.70 (д, *J* = 14.1 Гц, 1Н), 4.22 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2Н), 7.38 (д, *J* = 8.3 Гц, 2Н), 8.11 (д, *J* = 8.3 Гц, 2Н). ^{13}С ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.8, 30.1, 34.6, 43.2, 47.6, 48.2, 62.6, 123.5, 131.3, 144.1, 147.3, 171.0, 206.2. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{15}H_{18}NaINO_5]^+$: 442.0122; найдено: 442.0114.

Этил 2-алли-2-хлор-5-оксогексаноат, 47m-Cl

Желтое масло. Выход 51% (0.139 г, 0.59 ммоль), R_f = 0.75 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}Н ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3Н), 2.14 – 2.36 (м, 1Н), 2.15 (с, 3Н), 2.28 – 2.40 (м, 1Н), 2.45 – 2.78 (м, 4Н), 4.21 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2Н), 5.10 – 5.22 (м, 2Н), 5.64 – 5.80 (м, 1Н). ^{13}С ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2, 30.0, 33.8, 39.0, 45.5, 62.4, 72.4, 120.0, 131.6, 170.1, 206.9. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{11}H_{17}NaClO_3]^+$: 255.0758; найдено: 255.0760.

Этил 2-хлор-2-(2-цианоэтил)-5-оксогексаноат, 47q-Cl

Желтое масло. Выход 37% (0.101 г, 0.41 ммоль), R_f = 0.27 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}Н ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.28 (т, *J* = 7.1 Гц, 3Н), 2.11 – 2.43 (м, 8Н), 2.13 (с, 3Н), 4.21 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2Н), ^{13}С ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.3, 14.0, 29.9, 34.5, 36.5, 38.6, 63.0, 71.6, 118.5, 169.0, 206.1. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{11}H_{16}ClNO_3]^+$: 268.0711; найдено: 268.0715.

Этил 2-ацетил-4-хлор-2-(2-цианоэтил)бутаноат, 47q'-Cl

Желтое масло. Выход 7% (0.017 г, 0.07 ммоль), R_f = 0.15 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 2 : 1). ^{1}Н ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.33 (т, *J* = 7.1 Гц, 3Н), 2.14 – 2.27 (м, 1Н), 2.23 (с, 3Н), 2.30 – 2.46 (м, 5Н), 3.41 – 2.50 (м, 2Н), 4.28 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2Н). ^{13}С ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.0, 14.1, 26.9, 27.9, 35.1, 39.1, 61.7, 62.5, 118.7, 170.5, 203.0. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{11}H_{16}NaClO_3]^+$: 268.0711; найдено: 268.0720.

Этил 2-бензил-2-хлор-5-оксогексаноат, 47b-Cl

Желтое масло. Выход 35% (0.096 г, 0.34 ммоль), R_f = 0.59 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 2.15 (с, 3H), 2.16 – 2.23 (м, 1H), 2.38 – 2.63 (м, 2H), 2.65 – 2.83 (м, 1H), 3.18 – 3.40 (м, 2H), 4.21 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H), 7.07 – 7.34 (м, 5H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1, 30.1, 34.2, 39.3, 47.6, 62.5, 73.7, 127.6, 128.3, 130.6, 134.9, 170.2, 207.0. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{15}H_{19}NaClO_3]^+$: 305.0915; найдено: 305.0914.

3-Бензил-3-бромгептан-2,6-дион, 47aj

White crystal. Выход 59% (0.190 г, 0.63 ммоль), Т.пл. = 54 – 56 °C. R_f = 0.29 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.11 – 2.24 (м, 1H), 2.16 (с, 3H), 2.34 – 2.48 (м, 1H), 2.41 (с, 3H), 2.63 (дд, *J* = 8.3, 7.0 Гц, 2H), 3.35 – 3.47 (м, 2H), 7.18 – 7.25 (м, 2H), 7.27 – 7.34 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 27.9, 30.1, 33.1, 40.5, 46.8, 74.9, 127.6, 128.5, 130.5, 135.2, 204.8, 206.9. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{14}H_{17}NaBrO_2]^+$: 319.0304, 321.0284; найдено: 319.0313, 321.0297.

3-Бром-3-(4-бромбензил)гептан-2,6-дион, 47ak

Белые кристаллы. Выход 54% (0.170 г, 0.43 ммоль), Т.пл. = 64 – 66 °C. R_f = 0.33 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 2.07 – 2.22 (м, 1H), 2.14 (с, 3H), 2.29 – 2.43 (м, 1H), 2.38 (с, 3H), 2.59 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 3.26 (д, *J* = 14.3 Гц, 1H), 3.36 (д, *J* = 14.3 Гц, 1H), 7.08 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.42 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 28.1, 30.1, 33.3, 40.3, 45.9, 74.5, 121.8, 131.6, 132.3, 134.2, 204.7, 206.5. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{14}H_{17}Br_2O_2]^+$: 374.9590, 376.9570, 378.9549; найдено: 374.9595, 376.9576, 378.9558.

Диэтил 2,3-дибензил-2,3-бис(3-оксобутил)сукцинат, 48b

Желтое масло. Выход 32%, R_f = 0.15 (ТСХ, ПЭ : ЭА, 5 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.27 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H), 1.34 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.47 – 1.61 (м, 1H), 1.76 (с, 3H), 1.82 (с, 3H), 1.88 – 2.32 (м, 7H), 2.89 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H), 2.98 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H), 3.59 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H), 3.69 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H), 4.07 – 4.27 (м, 4H), 7.13 – 7.25 (м, 10H). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1, 14.2, 25.6, 25.9, 29.6, 29.7, 38.8, 39.2, 40.2, 40.3, 56.8, 56.9, 61.0, 61.0, 126.8, 126.8, 128.3, 128.5, 130.6, 130.9, 137.9, 138.2, 173.2, 173.4, 207.6, 207.7. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{30}H_{38}NaO_6]^+$: 517.2537; найдено: 517.2561.

Экспериментальная часть к главе 4.3. Перегруппировки аминопероксидов с образованием замещенных тетрагидрофуранов

Экспериментальная процедура к Таблице 4.4, опыты 1-11, 13-16

Методика превращения аминопероксида 30x под действием $FeBr_2$, $FeCl_2$, $Fe(SO_3CF_3)_2$, $Fe(acac)_2$, $CoCl_2$, CuCl

К раствору аминопероксида **30x** (0,300 г, 0,88 ммоль) в сухом растворителе (1 мл) (CH_3CN: опыты 1–3, 7–11, 13–16; 2-Me-THF: опыты 4, 5 или MeOH: опыт 6) при температуре 20–25 °C в атмосфере аргона (в опыте 10 — под воздухом) при перемешивании добавляли одной порцией $FeBr_2$ (0,095–0,286 г, 0,44–1,32 ммоль, 0,5–1,5 моль $FeBr_2$ / 1,0 моль **30x**), $FeCl_2$ (0,056–0,123 г, 0,44–0,97 ммоль, 0,5–1,1 моль $FeCl_2$ / 1,0 моль **30x**), $Fe(SO_3CF_3)_2$ (0,344 г, 0,97 ммоль, 1,1 моль $Fe(SO_3CF_3)_2$ / 1,0 моль **30x**), $Fe(acac)_2$ (0,247 г, 0,97 ммоль, 1,1 моль $Fe(acac)_2$ / 1,0 моль **30x**), $CoCl_2$ (0,126 г, 0,97 ммоль, 1,1 моль $CoCl_2$ / 1,0 моль **30x**) или CuCl (0,096 г, 0,97 ммоль, 1,1 моль CuCl / 1,0 моль **30x**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 10 мин – 36 ч. Затем добавляли $CHCl_3$ (50 мл), после чего смесь переносили в делительную воронку и добавляли воду (10 мл). Водную фазу отделяли, а органическую фазу промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 × 10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали., растворитель удаляли под вакуумом мембранного насоса. Тетрагидрофуран **50x** в виде смеси двух диастереомеров выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя смесь ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 15 до 50 об.%, а затем хроматографией на SiO_2 с элюентом $CHCl_3$: MeOH с градиентом MeOH от 0 до 1 об.%. Соотношение диастереомеров *цис*-**50x** : *транс*-**50x** определяли по данным ЯМР-спектроскопии).

Экспериментальная процедура к Таблице 4.4, опыт 12

Методика превращения аминопероксида 30x под действием *in situ* образующегося FeI_2.

К раствору аминопероксида **30x** (0,300 г, 0,88 ммоль) в сухом растворителе (1 мл) CH_3CN (1мл) при температуре 20–25 °C в атмосфере аргона последовательно добавляли железный порошок (0,099 г, 1,77 ммоль; 2,0 моль Fe^0 / 1,0 моль **30x**) и I_2 (0,448 г; 1,77 ммоль; 2,0

моль I_2 / 1,0 моль **30x**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 0,5 ч. Затем добавляли $CHCl_3$ (50 мл), после чего смесь переносили в делительную воронку и последовательно промывали 5%-ным водным раствором $Na_2S_2O_3$ 4 × 20 мл) и насыщенным раствором $NaHCO_3$ (4 × 30 мл). Объединённые водные фазы дополнительно промывали $CHCl_3$ (20 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (20 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали, растворитель удаляли под вакуумом мембранного насоса. Тетрагидрофуран **50x** в виде смеси двух диастереомеров выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя смесь ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 15 до 50 об.%, а затем хроматографией на SiO_2 с элюентом $CHCl_3$: MeOH с градиентом MeOH от 0 до 1 об.%. Соотношение диастереомеров *цис*-**50x** : *транс*-**50x** определяли по данным ЯМР-спектроскопии).

Экспериментальная процедура к Таблице 4.5

Общая методика синтеза замещённых тетрагидрофуранов 50b,c,j-m,p,q,x,ab,aj из амино-пероксидов 30b,c,j-m,p,q,x,ab,aj

К раствору аминопероксида **30b,c,j-m,p,q,x,ab,aj** (0,300 г, 0,73–1,23 ммоль) в сухом растворителе (1 мл) CH_3CN (1мл) при температуре 20–25 °C в атмосфере аргона одной порцией добавляли $FeCl_2$ ($FeCl_2$, 0,101–0,172 г; 0,80–1,36 ммоль; 1,1 моль $FeCl_2$ / 1,0 моль аминопероксида **30**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 10 мин. Затем добавляли $CHCl_3$ (50 мл), после чего смесь переносили в делительную воронку и добавляли воду (10 мл). Водную фазу отделяли, а органическую фазу промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 × 10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали., растворитель удаляли под вакуумом мембранного насоса. Тетрагидрофураны **50b,c,j-m,p,q,x,ab,aj** в виде смеси двух диастереомеров выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя смесь ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 15 до 50 об.%, а затем дополнительной хроматографией на SiO_2 с элюентом $CHCl_3$: MeOH с градиентом MeOH от 0 до 1 об.%. Соотношение диастереомеров *цис*-**50** : *транс*-**50** определяли по данным ЯМР-спектроскопии.

Соединения: **50x**: 0,196 г, 0,58 ммоль, выход 65% (*цис*/*транс* = 63/37); **50b:** 0,179 г, 0,59 ммоль, выход 59% (*цис*/*транс* = 57/43); **50ai:** 0,188 г, 0,58 ммоль, выход 62% (*цис*/*транс* = 60/40); **50c:** 0,239 г, 0,58 ммоль, выход 79% (*цис*/*транс* = 73/27); **50j:** 0,160 г, 0,66 ммоль,

выход 53% (*цис*/*транс* = 80/20); **50k:** 0,165 г, 0,61 ммоль, выход 55% (*цис*/*транс* = 62/38); **50ab:** 0,198 г, 0,69 ммоль, выход 66% (*цис*/*транс* = 60/40); **50l:** 0,207 г, 0,69 ммоль, выход 69% (*цис*/*транс* = 60/40); **50aj:** 0,197 г, 0,55 ммоль, выход 65% (*цис*/*транс* = 71/29); **50m:** 0,181 г, 0,71 ммоль, выход 60% (*цис*/*транс* = 60/40); **50q:** 0,213 г, 0,79 ммоль, выход 71% (*цис*/*транс* = 56/44); **50p:** 0,197 г, 0,62 ммоль, выход 65% (*цис*/*транс* = 70/30).

Процедура превращения аминопероксида 30x под действием $FeCl_2$ (масштабирование до 0,5 г 30x)

К раствору аминопероксида **30x** (0,500 г, 1,47 ммоль) в сухом растворителе (1 мл) CH_3CN (1мл) при температуре 20–25 °C в атмосфере аргона одной порцией добавляли $FeCl_2$ ($FeCl_2$, 0,205 г; 1,62 ммоль; 1,1 моль $FeCl_2$ / 1,0 моль аминопероксида **30**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 30 мин. Затем добавляли $CHCl_3$ (50 мл), после чего смесь переносили в делительную воронку и добавляли воду (10 мл). Водную фазу отделяли, а органическую фазу промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 × 10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали., растворитель удаляли под вакуумом мембранного насоса. Тетрагидрофуран **50x** в виде смеси двух диастереомеров выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя смесь ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 15 до 50 об.%, а затем дополнительной хроматографией на SiO_2 с элюентом $CHCl_3$: MeOH с градиентом MeOH от 0 до 1 об.%. Соотношение диастереомеров *цис*-**50x** : *транс*-**50x** определяли по данным ЯМР-спектроскопии.

Соединение: **50x**: 0,327 г, 0,96 ммоль, выход 65% (*цис* / *транс* = 63/37).

Экспериментальная процедура к Таблице 4.6.

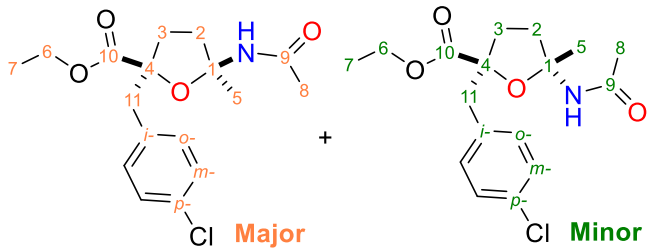
Общая методика синтеза замещённых тетрагидрофуранов 51a,d,g-o из аминопероксидов 35a,d,g-o

К раствору аминопероксида **35a**,**d**,**g-o** (0,300 г, 0,96–1,41 ммоль) в сухом растворителе (1 мл) CH_3CN (1мл) при температуре 20–25 °C в атмосфере аргона одной порцией добавляли $FeCl_2$ ($FeCl_2$, 0,134–0,196 г, 1,06–1,55 ммоль; 1,1 моль $FeCl_2$ / 1,0 моль аминопероксида **35**). Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °C в течение 10 мин. Затем добавляли $CHCl_3$ (50 мл), после чего смесь переносили в делительную воронку и добавляли воду (10 мл).

Водную фазу отделяли, а органическую фазу промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 × 10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали., растворитель удаляли под вакуумом мембранного насоса. Тетрагидрофураны **51 a**,**d**,**g-o** в виде смеси двух диастереомеров выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя смесь ПЭ : ЭА в качестве элюента с градиентом ЭА от 15 до 100 об.%. Соотношение диастереомеров *цис*-**51** : *транс*-**51** определяли по данным ЯМР-спектроскопии.

Соединения: **51g:** 0,216 г, 1,01 ммоль, выход 72% (*цис* : *транс* = 60/40); **51h:** 0,247 г, 1,02 ммоль, выход 82% (*цис* : *транс* = 58/42); **51i:** 0,222 г, 0,87 ммоль, выход 74% (*цис* : *транс* = 63/37); **51j:** 0,180 г, 0,67 ммоль, выход 60% (*цис* : *транс* = 67/33); **51k:** 0,260 г, 0,87 ммоль, выход 80% (*цис* : *транс* = 59/41); **51l:** 0,220 г, 0,71 ммоль, выход 73% (*цис* : *транс* = 65/35); **51m:** 0,230 г, 1,02 ммоль, выход 76% (*цис* : *транс* = 65/35); **51o:** 0,132 г, 0,55 ммоль, выход 44% (*цис* : *транс* = 50/50); **51n:** 0,230 г, 0,81 ммоль, выход 76% (*цис* : *транс* = 48/52); **51a:** 0,244 г, 0,89 ммоль, выход 81% (*цис* : *транс* = 63/37); **51d:** 0,180 г, 0,58 ммоль, выход 60% (*цис* : *транс* = 78/22).

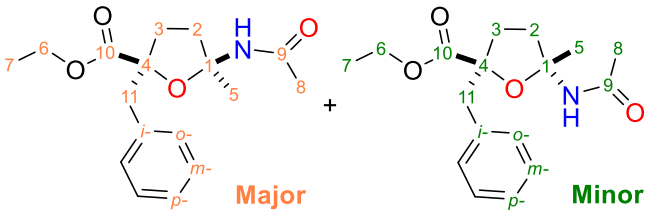
Этил 5-ацетамид-2-(4-хлорбензил)-5-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат, *цис*-50x + *транс*-50x



Желтое масло. R_f = 0.48 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ***цис*-50x (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.37 – 7.14 (м, 4H, $H^{o-,m-}$), 6.62 (уш.с, 1H, *NH*), 4.31 – 4.13 (м, 2H, H^6), 3.15 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H, H^{11}), 2.96 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H, H^{11}), 2.64 – 2.50 (м, 1H, H^2), 2.33 – 2.17 (м, 1H, H^3), 2.16 – 2.03 (м, 1H, H^3), 1.89 (с, 3H, H^8), 1.62 (с, 3H, H^5), 1.47 – 1.37 (м, 1H, H^2), 1.31 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, H^7). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 173.4 (C^{10}), 168.7 (C^9), 134.3 (C^{p-}), 133.1 (C^{i-}), 132.0 (C^{o-}), 128.3 (C^{m-}), 95.8 (C^1), 87.3 (C^4), 61.9 (C^6), 43.1 (C^{11}), 36.0 (C^2), 34.6 (C^3), 24.8 (C^5), 24.1 (C^8), 14.3 (C^7). ***транс*-50x (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.37 – 7.14 (м, 4H, $H^{o-,m-}$), 4.81 (уш.с, 1H, *NH*), 4.31 – 4.13 (м, 2H, H^6), 3.22 – 3.05 (м, 2H, H^{11}), 2.64 – 2.50 (м, 1H, H^2), 2.30 – 1.97 (м, 2H, H^3), 1.66 (с, 3H, H^5), 1.83 – 1.69 (м, 1H, H^2), 1.59 (с, 3H, H^8), 1.30 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, H^7). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$),

δ: 174.1 (***C*^{10}**), 168.2 (***C*^{9}**), 134.6 (***C*$^{p-}$**),133.4 (***C*$^{i-}$**),132.8 (***C*$^{o-}$**),128.5 (***C*$^{m-}$**),95.1 (***C*^{1}**), 87.2 (***C*^{4}**), 61.7 (***C*^{6}**), 41.1 (***C*^{11}**), 35.2 (***C*^{2}**), 32.5 (***C*^{3}**), 25.7 (***C*^{5}**), 23.8 (***C*^{8}**), 13.9 (***C*^{7}**). Вычислено для $C_{17}H_{22}ClNO_4$: C, 60.09; H, 6.53; Cl, 10.43; N, 4.12. Найдено: C, 60.20; H, 6.65; Cl, 10.52; N, 4.25. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{17}H_{22}ClNaNO_4]^+$: 362.1130, 364.1101; Найдено: 362.1126, 364.1130.

Этил 5-ацетамид-2-бензил-5-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат, *цис*-50b + *транс*-50b



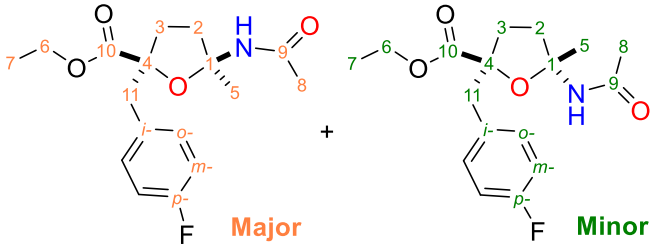
Слегка желтое масло. R_f = 0.53 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.44 – 7.20 (м, 5H), 6.65 (уш.с, 0.57H), 4.74 (уш.с, 0.43H), 4.31 – 4.13 (м, 2H), 3.24 – 3.06 (м, 0.86H), 3.15 (д, *J* = 13.7 Гц, 0.57H), 2.99 (д, *J* = 13.7 Гц, 0.57H), 2.57 – 2.45 (м, 1H), 2.30 – 1.97 (м, 2.43H), 1.87 (с, 1.71H), 1.80 – 1.69 (м, 0.57H), 1.67 (с, 1.29H), 1.59 (с, 1.71H), 1.45 (с, 1.29H), 1.31 (т, *J* = 7.1 Гц, 1.29H), 1.31 (т, *J* = 7.1 Гц, 1.71H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 175.7, 174.4, 168.7, 168.1, 136.0, 135.7, 131.7, 130.7, 128.3, 128.1, 127.4, 127.0, 95.7, 94.9, 87.4, 87.3, 61.8, 61.6, 43.5, 41.2, 35.8, 35.2, 34.4, 31.9, 25.3, 24.6, 24.0, 23.7, 14.3.

цис*-50b (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-d_6), δ: 7.53 (уш.с, 1H, ***NH), 7.29 – 7.17 (м, 5H, ***H*$^{-o,\ -м,\ -p}$**), 4.12 – 4.03 (м, 2H, ***H*^{6}**), 3.02 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H, ***H*^{11}**), 2.92 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H, ***H*^{11}**), 2.40 – 2.25 (м, 1H, ***H*^{3}**), 2.34 – 2.18 (м, 1H, ***H*^{2}**), 2.04 – 1.95 (м, 1H, ***H*^{3}**), 1.73 (с, 3H, ***H*^{8}**), 1.51 – 1.37 (м, 1H, ***H*^{2}**), 1.44 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.17 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{7}**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-d_6), δ: 173.6 (***C*^{10}**), 168.3 (***C*^{9}**), 136.0 (***C*$^{-i}$**), 130.4 (***C*$^{-o}$**), 127.7 (***C*$^{-m}$**), 126.5 (***C*$^{-p}$**), 93.3 (***C*^{1}**), 86.6 (***C*^{4}**), 60.5 (***C*^{6}**), 43.4 (***C*^{11}**), 35.5 (***C*^{2}**), 32.9 (***C*^{3}**), 25.6 (***C*^{5}**), 23.4 (***C*^{8}**), 13.9 (***C*^{7}**).

транс*-50b (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-d_6), δ: 7.70 (уш.с, 1H, ***NH), 7.29 – 7.17 (м, 5H, ***H*$^{-o,\ -м,\ -p}$**), 3.95 – 3.04 (м, 2H, ***H*^{6}**), 3.10 (с, 2H, ***H*^{11}**), 2.46 – 2.38 (м, 1H, ***H*^{2}**), 2.25 – 2.08 (м, 2H, ***H*^{3}**), 1.77 (с, 3H, ***H*^{8}**), 1.74 – 1.61 (м, 1H, ***H*^{2}**), 1.53 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.10 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{7}**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-d_6), δ: 173.1 (***C*^{10}**), 168.4 (***C*^{9}**), 136.6 (***C*$^{-i}$**), 130.1 (***C*$^{-o}$**), 127.7 (***C*$^{-m}$**), 126.3(***C*$^{-p}$**), 93.3 (***C*^{1}**), 87.2 (***C*^{4}**), 60.3 (***C*^{6}**), 43.4 (***C*^{11}**), 36.1 (***C*^{2}**), 34.5 (***C*^{3}**), 26.1 (***C*^{5}**), 23.4 (***C*^{8}**), 13.9 (***C*^{7}**). Вычислено для $C_{17}H_{23}NO_4$: C, 66.86; H, 7.59; N, 4.59. Найдено: C, 66.98;

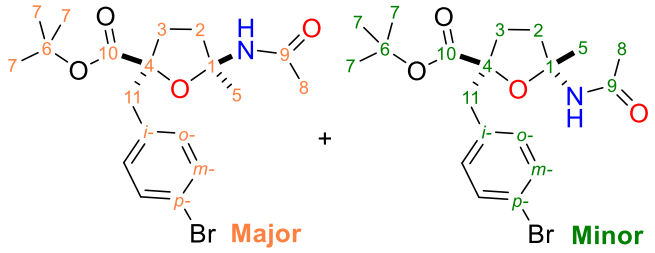
H, 7.69; N, 4.73. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{17}H_{24}NO_4]^+$: 306.1700; Найдено: 306.1706.

Этил 5-ацетамид-2-(4-фторбензил)-5-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат, *цис*-50ai + *транс*-50ai



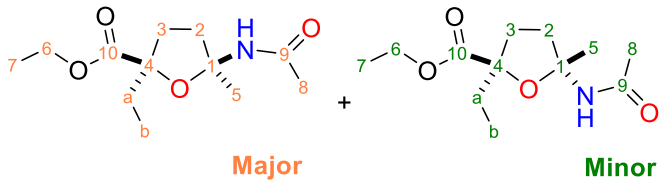
Желтое масло. R_f = 0.36 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ***цис*-50ai (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.25 – 7.17 (м, 2H, H^{m-}), 7.00 – 6.90 (м, 2H, H^{o-}), 6.62 (уш.с, 1H, *NH*), 4.31 – 4.10 (м, 2H, H^6), 3.12 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H, H^{11}), 2.94 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H, H^{11}), 2.61 – 2.48 (м, 1H, H^2), 2.28 – 2.02 (м, 2H, H^3), 1.86 (с, 3H, H^8), 1.65 (с, 3H, H^5), 1.44 – 1.27 (м, 1H, H^2), 1.28 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, H^7). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 175.4 (C^{10}), 168.7 (C^9), 162.05 (д, ^1J = 245.6 Гц, (C^{p-})), 132.0 (д, ^3J = 7.8 Гц, (C^{m-})), 131.4 (д, ^4J = 3.3 Гц, (C^{i-})), 114.9 (д, ^2J = 21.2 Гц, (C^{o-})), 95.7 (C^1), 87.3 (C^4), 61.8 (C^6), 42.8 (C^{11}), 35.9 (C^2), 34.5 (C^3), 24.7 (C^5), 24.0 (C^8), 14.2 (C^7). ***транс*-50ai (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.32 – 7.22 (м, 2H, H^{m-}), 7.11 – 7.00 (м, 2H, H^{o-}), 4.91 (уш.с, 1H, *NH*), 4.28 – 4.08 (м, 2H, H^6), 3.21 – 3.01 (м, 2H, H^{11}), 2.61 – 2.48 (м, H^2, 1H), 2.28 – 1.93 (м, 2H, H^3), 1.83 – 1.68 (м, 1H, H^2), 1.59 (с, 3H, H^5), 1.57 (с, 3H, H^8), 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, H^7). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ:174.1 (C^{10}), 168.1 (C^9), 162.05 (д, ^1J = 245.6 Гц, (C^{p-})), 132.78 (д, ^3J = 7.8 Гц, (C^{m-})), 131.8 (д, ^4J = 3.3 Гц, (C^{i-})), 115.0 (д, ^2J = 21.2 Гц, (C^{o-})), 95.0 (C^1), 87.3 (C^4), 61.5 (C^6), 41.0 (C^{11}), 35.2 (C^2), 32.5 (C^3), 25.6 (C^5), 23.7 (C^8), 14.2 (C^7). Вычислено для $C_{17}H_{22}FNO_4$: C, 63.14; H, 6.86; F, 5.88; N, 4.33. Найдено: C, 63.28; H, 6.99; F, 5.98; N, 4.46. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{17}H_{22}FNaNO_4]^+$: 346.1425; Найдено: 346.1419.

***трет*-Бутил 5-ацетамид-2-(4-бромбензил)-5-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат, *цис*-50c + *транс*-50c**



Слегка желтое масло. R_f = 0.53 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ***цис*-50c (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.36 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, H^{m-}), 7.11 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, H^{o-}), 6.74 (уш.с, 1H, *NH*), 3.06 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H, H^{11}), 2.86 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H, H^{11}), 2.56 – 2.44 (м, 1H, H^2), 2.21 – 1.95 (м, 2H, H^3), 1.84 (с, 3H, H^8), 1.58 (с, 3H, H^5), 1.45 – 1.30 (м, 1H, H^2), 1.42 (с, 9H, H^7). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 174.5 (C^{10}), 168.5 (C^9), 135.5 (C^{p-}), 132.3 (C^{o-}), 131.2 (C^{m-}),121.0 (C^{i-}), 95.6 (C^1), 87.2 (C^4), 82.4 (C^6), 43.0 (C^{11}), 35.8 (C^2), 34.8 (C^3), 27.9 (C^7), 24.6 (C^5), 23.9 (C^8). ***транс*-50c (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.45 (д, *J* = 8.2, Гц, 2H, H^{m-}), 7.12 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, H^{o-}), 4.83 (уш.с, 1H, *NH*), 3.13 – 2.94 (м, 2H, H^{11}), 2.60 – 2.45 (м, 1H, H^2), 2.18 – 1.90 (м, 2H, H^3), 1.83 – 1.68 (м, 1H, H^2), 1.63 (с, 3H, H^5), 1.55 (с, 3H, H^8), 1.42 (с, 9H, H^7). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 173.0 (C^{10}), 168.1 (C^9), 135.3(C^{p-}), 133.1 (C^{o-}), 131.2 (C^{m-}), 121.2 (C^{i-}), 94.9 (C^1), 87.21 (C^4), 81.9 (C^6), 41.0 (C^{11}), 35.0 (C^2), 32.6 (C^3), 27.9 (C^7), 25.6 (C^5), 23.7 (C^8). Вычислено для $C_{19}H_{26}BrNO_4$: C, 55.35; H, 6.36; Br, 19.38; N, 3.40. Найдено: C, 55.49; H, 6.48; Br, 19.51; N, 3.54. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{19}H_{26}BrNaNO_4]^+$: 434.0937, 436.0918; Найдено: 434.0929, 436.0908.

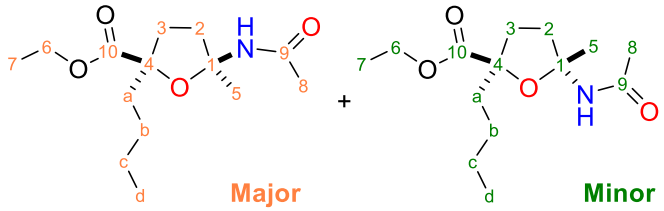
Этил 5-ацетамид-2-этил-5-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат, *цис*-50j + *транс*-50j



Желтое масло. R_f = 0.55 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ***цис*-50j (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.68 (уш.с, 1H, *NH*), 4.29 – 4.12 (м, 2H, H^6), 2.73 – 2.60 (м, 1H, H^2), 2.27 – 2.14 (м, 1H, H^3), 2.08 – 1.74 (м, 4H, H^a, H^2, H^3), 1.90 (с, 3H, H^8), 1.69 (с, 3H, H^5), 1.29 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, H^7), 0.90 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, H^b). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 176.0 (C^{10}), 168.7 (C^9), 95.3 (C^1), 87.7 (C^4), 61.5 (C^6), 36.1 (C^2), 34.7 (C^3), 31.6 (C^a), 25.1 (C^5), 24.0 (C^8), 14.3 (C^7), 8.26 (C^b). ***транс*-50j (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 5.68

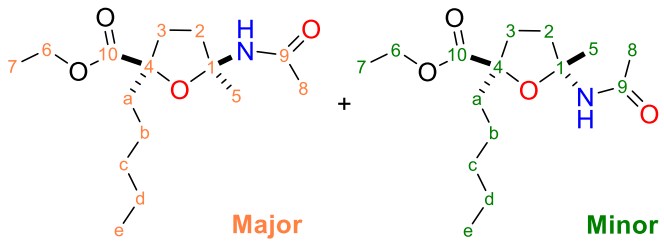
(уш.с, 1H, *NH*), 4.29 – 4.12 (м, 2H, ***H*^{6}**), 2.73 – 2.60 (м, 1H, ***H*^{2}**), 2.30 – 2.12 (m 1H, ***H*^{3}**), 2.08 – 1.64 (м, 4H, ***H*^{a}, *H*^{3}**), 1.94 (с, 3H, ***H*^{8}**), 1.69 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.29 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{7}**), 0.90 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{b}**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 174.1 (***C*^{10}**), 168.5 (***C*^{9}**), 94.6 (***C*^{1}**), 88.5 (***C*^{4}**), 61.1 (***C*^{6}**), 35.6 (***C*^{2}**), 34.3 (***C*^{3}**), 31.8 (***C*^{a}**), 26.2 (***C*^{5}**), 24.2 (***C*^{8}**), 14.3 (***C*^{7}**), 8.9 (***C*^{b}**). Вычислено для $C_{12}H_{21}NO_4$: C, 59.24; H, 8.70; N, 5.76. Найдено: C, 59.36; H, 8.88; N, 5.90. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{12}H_{21}NaNO_4]^+$: 266.1363; Найдено: 266.1363.

Этил 5-ацетамид-2бутил-5-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат, *цис*-50k + *транс*-50k



Желтое масло. R_f = 0.37 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ***цис*-50k (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.65 (уш.с, 1H, *NH*). 4.29 – 4.09 (м, 2H, ***H*^{6}**), 2.71 – 2.54 (м, 1H, ***H*^{2}**), 2.28 – 1.56 (м, 5H, ***H*^{a}, *H*^{3}, *H*^{2}**), 1.89 (с, 3H, ***H*^{8}**), 1.66 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.50 – 1.05 (м, 4H, ***H*^{b}, *H*^{c}**), 1.29 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{7}**), 0.89 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{d}**), ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 176.2 (***C*^{10}**), 168.8 (***C*^{9}**), 95.4 (***C*^{1}**), 87.5 (***C*^{4}**), 61.5 (***C*^{6}**), 38.5 (***C*^{a}**), 36.1 (***C*^{2}**), 35.2 (***C*^{3}**), 26.2 (***C*^{b}**), 25.2 (***C*^{5}**), 24.1 (***C*^{8}**), 22.8 (***C*^{c}**), 14.3 (***C*^{7}**), 14.0 (***C*^{d}**). ***транс*-50k (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 5.70 (уш.с, 1H, *NH*), 4.29 – 4.09 (м, 2H, ***H*^{6}**), 2.71 – 2.54 (м, 1H, ***H*^{2}**), 2.32 – 1.57 (м, 5H, ***H*^{a}, *H*^{3}, *H*^{2}**), 1.94 (с, 3H, ***H*^{8}**), 1.66 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.50 – 1.05 (м, 4H, ***H*^{b}, *H*^{c}**), 1.29 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{7}**), 0.89 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{d}**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 174.2 (***C*^{10}**), 168.6 (***C*^{9}**), 94.7 (***C*^{1}**), 88.2 (***C*^{4}**), 61.2 (***C*^{6}**), 38.8 (***C*^{a}**), 35.6 (***C*^{2}**), 34.9 (***C*^{3}**), 26.8 (***C*^{5}**), 26.3 (***C*^{b}**), 24.3 (***C*^{8}**), 23.0 (***C*^{c}**), 14.3 (***C*^{7}**), 14.0 (***C*^{d}**). Вычислено для $C_{14}H_{25}NO_4$: C, 61.97; H, 9.29; N, 5.16. Найдено: C, 62.09; H, 9.57; N, 5.28. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+K]^+$: вычислено для $[C_{14}H_{25}KNO_4]^+$: 310.1415; Найдено: 310.1416.

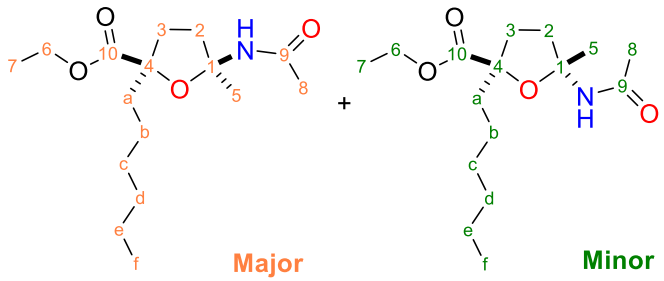
Этил 5-ацетамид-5-метил-2-амилтетрагидрофуран-2-карбоксилат, *цис*-50ab + *транс*-50ab



Слегка желтое масло. R_f = 0.56 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.62 (уш.с, 0.6H), 5.71 (уш.с, 0.4H), 4.26 – 4.07 (м, 2H), 2.72 – 2.55 (м, 1H), 2.35 – 1.56 (м, 5H), 1.89 (с, 1.2H), 1.85 (с, 1.8H), 1.62 (с, 3H), 1.49 – 1.07 (м, 9H), 0.94 – 0.79 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 176.2, 174.2, 168.7, 168.5, 95.3, 94.6, 88.1, 87.4, 61.5, 61.2, 39.0, 38.7, 36.1, 35.5, 35.1, 34.9, 32.0, 26.3, 25.1, 24.3, 24.2, 24.0, 23.6, 22.5, 14.3, 14.0.

цис*-50ab (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.62 (уш.с, 1H, ***NH), 4.29 – 4.07 (м, 2H, ***H*^{6}**), 2.73 – 2.55 (м, 1H, ***H*^{2}**), 2.34 – 1.54 (м, 5H, ***H*^{a}, *H*^{2}, *H*^{3}**), 1.90 (с, 3H, ***H*^{8}**), 1.67 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.49 – 1.05 (м, 9H, ***H*^{b}, *H*^{c}, H$^{\partial}$, *H*^{7}**), 0.87 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{e}**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 176.1 (***C*^{10}**), 168.7 (***C*^{9}**), 95.3 (***C*^{1}**), 87.4 (***C*^{4}**), 61.5 (***C*^{6}**), 38.6 (***C*^{a}**), 36.0 (***C*^{2}**), 35.1 (***C*^{3}**), 31.8 (***C*^{d}**), 25.0 (***C*^{5}**), 23.9 (***C*^{8}**), 23.6 (***C*^{b}**), 22.4 (***C*^{c}**), 14.2 (***C*^{7}**), 13.9 (***C*^{14}**). ***транс*-50ab (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 5.72 (уш.с, 1H, ***NH***), 4.29 – 4.07 (м, 2H, ***H*^{6}**),), 2.73 – 2.55 (м, 1H, ***H*^{2}**), 2.34 – 1.54 (м, 5H, ***H*^{a}, *H*^{2}, *H*^{3}**), 1.91 (с, 3H, ***H*^{8}**), 1.67 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.49 – 1.05 (м, 9H, ***H*^{b}, *H*^{c}, *H*$^{\partial}$, *H*^{7}**), 0.87 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{e}**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 174.2 (***C*^{10}**), 168.5 (***C*^{9}**), 94.6 (***C*^{1}**), 88.1 (***C*^{4}**), 61.1 (***C*^{6}**), 39.0 (***C*^{a}**), 35.4 (***C*^{2}**), 34.8 (***C*^{3}**), 31.9 (***C*^{d}**), 26.2 (***C*^{5}**), 24.2 (***C*^{8}**), 23.6 (***C*^{b}**), 22.4 (***C*^{c}**), 14.2 (***C*^{7}**), 13.9 (***C*^{e}**). Вычислено для $C_{15}H_{27}NO_4$: C, 63.13; H, 9.54; N, 4.91. Найдено: C, 63.25; H, 9.67; N, 5.08. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{15}H_{28}NO_4]^+$: 286.2013; Найдено: 286.2014.

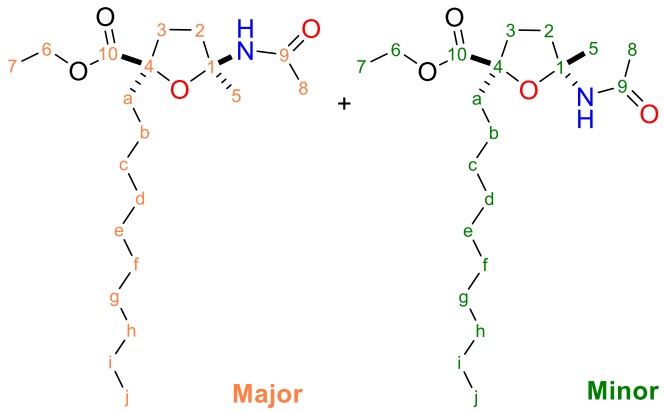
Этил 5-ацетамид-2-гексил-5-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат, *цис*-50l + *транс*-50l



Слегка желтое масло. R_f = 0.51 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). **Основной – 50l-*цис*:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.63 (уш.с, 1H, ***NH***), 4.28 – 4.07 (м, 50l, ***H*^{6}**), 2.55 – 2.75 (м, 1H, ***H*^{2}**),

2.35 – 2.09 (м, 1H, ***H*^{3}**), 2.04 – 1.56 (м, 4H, ***H*^{a}, *H*^{3}, *H*^{2}**), 1.86 (с, 3H, ***H*^{8}**), 1.63 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.48 – 1.05 (м, 11H, ***H*^{b}, *H*^{c}, *H*^{д}, *H*^{e}, *H*^{7}**), 0.83 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{e}**). ^{13}C *ЯМР* (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 176.2 (***C*^{10}**), 168.7 (***C*^{9}**), 95.3 (***C*^{1}**), 87.5 (***C*^{4}**), 61.5 (***C*^{6}**), 38.8 (***C*^{a}**), 36.1 (***C*^{2}**), 35.2 (***C*^{3}**), 31.7 (***C*^{e}**), 29.4 (***C*^{d}**), 25.1 (***C*^{5}**), 24.6 (***C*^{8}**), 24.0 (***C*^{b}**), 22.6 (***C*^{c}**), 14.3 (***C*^{7}**), 14.1 (***C*^{f}**). **Минорный – 50l-*транс*:** ^{1}H *ЯМР* (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 5.69 (уш.с, 1H, ***NH***), 4.28 – 4.07 (м, 50l, ***H*^{6}**), 2.55 – 2.75 (м, 1H, ***H*^{2}**), 2.35 – 2.09 (м, 1H, ***H*^{3}**), 2.04 – 1.56 (м, 4H, **H^{a}, H^{3}, H^{2}**), 1.90 (с, 3H, ***H*^{8}**), 1.63 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.48 – 1.05 (м, 11H, ***H*^{b}, *H*^{c}, *H*^{д}, *H*^{e}, *H*^{7}**), 0.83 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{e}**). ^{13}C *ЯМР* (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ:174.2 (***C*^{10}**), 168.5 (***C*^{9}**), 94.7 (***C*^{1}**), 88.1 (***C*^{4}**), 61.2 (***C*^{6}**), 39.1 (***C*^{a}**), 35.6 (***C*^{2}**), 34.9 (***C*^{3}**), 31.7 (***C*^{e}**), 29.5 (***C*^{d}**), 26.3 (***C*^{5}**), 24.2 (***C*^{8}**), 24.0 (***C*^{b}**), 22.6 (***C*^{c}**), 14.3 (***C*^{7}**), 14.1 (***C*^{e}**). Вычислено для $C_{16}H_{29}NO_4$: C, 64.18; H, 9.76; N, 4.68. Найдено: C, 64.35; H, 9.89; N, 4.80. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{16}H_{29}NaNO_4]^+$: 322.1989; Найдено: 322.1987.

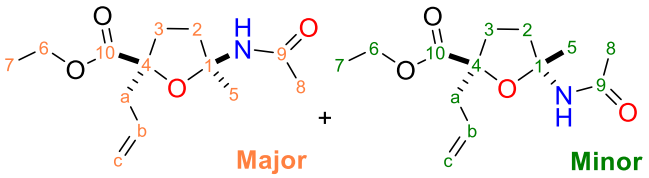
Этил 5-ацетамид-2-децил-5-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат, *цис*-50aj + *транс*-50aj



Слегка желтое масло. R_f = 0.52 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ***цис*-50aj (Основной):** ^{1}H *ЯМР* (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.67 (уш.с, 1H, ***NH***), 4.32 – 4.13 (м, 2H, ***H*^{6}**), 2.73 – 2.61 (м, 1H, ***H*^{2}**), 2.30 – 2.16 (м, 1H, ***H*^{3}**), 2.07 – 1.59 (м, 4H, ***H*^{a}, *H*^{3}, *H*^{2}**), 1.91 (с, 3H, ***H*^{8}**), 1.68 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.50 – 1.08 (м, 16H, ***H*$^{b-i}$**), 1.30 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{7}**). 0.83 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{j}**). ^{13}C *ЯМР* (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 176.1 (***C*^{10}**), 168.7 (***C*^{9}**), 95.3 (***C*^{1}**), 87.5 (***C*^{4}**), 61.5 (***C*^{6}**), 38.7 (***C*^{a}**), 36.0 (***C*^{2}**), 35.1 (***C*^{3}**), 31.8 (***C*^{d}**), 29.64, 29.56, 29.49, 29.39, 29.30, 25.1 (***C*^{5}**), 24.1 (***C*^{b}**), 24.0 (***C*^{8}**), 22.7 (***C*^{c}**), 14.2 (***C*^{7}**), 14.1 (***C*^{i}**). ***транс*-50aj (Минорный):** ^{1}H *ЯМР* (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 5.69 (уш.с, 1H, ***NH***), 4.32 – 4.13 (м, 2H, ***H*^{6}**), 2.73 – 2.61 (м, 1H, ***H*^{2}**), 2.30 – 2.16 (м, 1H, ***H*^{3}**), 2.07 – 1.59 (м, 4H, **H^{a}, H^{3}, H^{2}**), 1.94 (с, 3H, ***H*^{8}**), 1.68 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.50 – 1.08 (м, 11H, ***H*$^{b-i}$**),

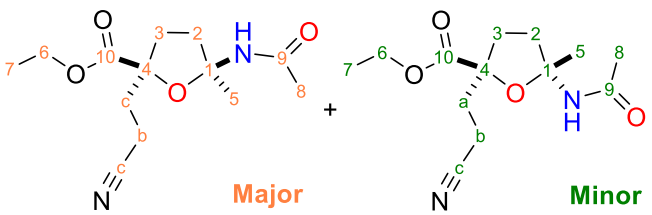
1.30 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{7}**). 0.83 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{j}**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 94.6 (***C*^{1}**), 88.1 (***C*^{4}**), 38.1 (***C*^{a}**), 35.5 (***C*^{2}**), 34.8 (***C*^{3}**), 31.8 (***C*^{d}**), 29.64, 29.56, 29.49, 29.39, 29.30, 26.2 (***C*^{5}**), 24.2 (***C*^{8}**), 24.1 (***C*^{b}**), 22.7 (***C*^{c}**), 14.2 (***C*^{7}**), 14.1 (***C*^{e}**). Вычислено для $C_{20}H_{37}NO_4$: C, 67.57; H, 10.49; N, 3.94. Найдено: C, 67.68; H, 10.60; N, 4.08. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{20}H_{37}NaNO_4]^+$: 378.2615; Найдено: 378.2616.

Этил 5-ацетамид-2-аллил-5-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат, *цис*-50m + *транс*-50m



Слегка желтое масло. R_f = 0.40 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ***цис*-50m (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.63 (уш.с, 1H, *NH*), 5.87 – 5.67 (м, 1H, ***H*^{b}**), 5.20 – 5.07 (м, 2H, ***H*^{c}**), 4.25 – 4.07 (м, 2H, ***H*^{6}**), 2.75 – 2.36 (м, 3H, ***H*^{a}**, ***H*^{2}**), 2.33 – 1.97 (м, 2H, ***H*^{3}**), 1.85 (с, 3H, **H^{8}**), 1.89 – 1.73 (м, 1H, **H^{2}**), 1.63 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{7}**), ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 175.5 (***C*^{10}**), 168.7 (***C*^{9}**), 132.2 (***C*^{b}**), 119.2 (***C*^{c}**), 95.6 (***C*^{1}**), 87.0 (***C*^{4}**), 61.7 (***C*^{6}**), 42.6 (***C*^{a}**), 36.1 (***C*^{2}**), 34.3 (***C*^{3}**), 24.9 (***C*^{5}**), 24.0 (***C*^{8}**), 14.3 (***C*^{7}**). ***транс*-50m (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 5.79 (уш.с, 1H, *NH*), 5.87 – 5.67 (м, 1H, ***H*^{b}**), 5.20 – 5.07 (м, 2H, ***H*^{a}**), 4.25 – 4.07 (м, 2H, ***H*^{6}**), 2.73 – 2.51 (м, 3H, ***H*^{a}**, ***H*^{2}**), 1.28 – 2.11 (м, 2H, ***H*^{3}**), 1.88 (с, 3H, ***H*^{8}**), 1.88 – 1.74 (м, 1H, ***H*^{2}**), 1.63 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.23 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{7}**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 173.7 (***C*^{10}**), 168.5 (***C*^{9}**), 132.7 (***C*^{b}**), 119.3(***C*^{c}**), 94.8 (***C*^{1}**), 87.4 (***C*^{4}**), 61.3 (***C*^{6}**), 42.1 (***C*^{11}**), 35.5 (***C*^{2}**), 33.7 (***C*^{3}**), 26.1 (***C*^{5}**), 24.2 (***C*^{5}**), 14.3 (***C*^{7}**). Вычислено для $C_{13}H_{21}NO_4$: C, 61.16; H, 8.29; N, 5.49. Найдено: C, 61.22; H, 8.35; N, 5.57. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{13}H_{21}NaNO_4]^+$: 278.1363; Найдено: 278.1364.

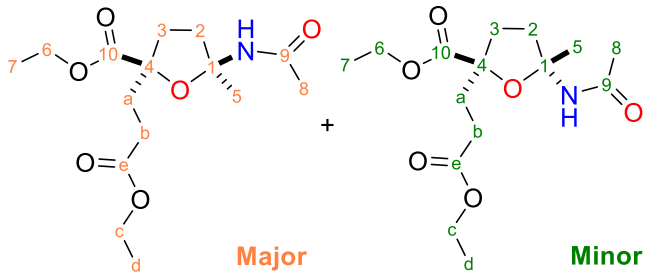
Этил 5-ацетамид-2-(2-цианоэтил)-5-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат, *цис*-50q + *транс*-50q



Слегка желтое масло. R_f = 0.30 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.64 (уш.с, 0.56H), 6.21 (уш.с, 0.44H), 4.26 – 4.08 (м, 2H), 2.78 – 2.61 (м, 1H), 2.52 – 1,75 (м, 7H), 1.88 (с, 1.32H), 1.85 (с, 1.68H), 1.63 (с, 1.68H), 1.58 (с, 1.32H), 1.27 (т, *J* = 7.1 Гц, 1.68H), 1.23 (т, *J* = 7.1 Гц, 1.32H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 174.2, 173.1, 169.1, 168.7, 119.8, 119.0, 95.8, 94.9, 85.7, 85.2, 62.1, 61.6, 35.7, 35.4, 35.2, 34.0, 33.9, 26.5, 24.9, 24.0, 23.9, 14.0, 12.7, 12.3.

Основной – 50q-*цис*: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d6*), δ: 7.60 (уш.с, 1H, ***NH***), 4.18 – 4.06 (м, 2H, $\boldsymbol{H^6}$), 2.62 – 2.36 (м, 4H, $\boldsymbol{H^b}$, $\boldsymbol{H^2}$, $\boldsymbol{H^3}$), 2.31 – 1.69 (м, 4H, $\boldsymbol{H^a}$, $\boldsymbol{H^2}$, $\boldsymbol{H^3}$), 1.75 (с, 3H, $\boldsymbol{H^8}$), 1.56 (с, 3H, $\boldsymbol{H^5}$), 1.22 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $\boldsymbol{H^7}$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d6*), δ: 173.1 ($\boldsymbol{C^{10}}$), 168.4 ($\boldsymbol{C^9}$), 120.1 ($\boldsymbol{C^c}$), 93.5 ($\boldsymbol{C^1}$), 84.8 ($\boldsymbol{C^4}$), 60.9 ($\boldsymbol{C^6}$), 35.2 ($\boldsymbol{C^2}$), 33.3 ($\boldsymbol{C^3}$, $\boldsymbol{C^a}$), 25.7 ($\boldsymbol{C^5}$), 23.5 ($\boldsymbol{C^8}$), 13.8 ($\boldsymbol{C^7}$), 11.6 ($\boldsymbol{C^b}$). **Минорный – 50q-*транс*:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d6*), δ: 7.93 (уш.с, 1H, ***NH***), 4.18 – 4.06 (м, 2H, $\boldsymbol{H^6}$), 2.62 – 2.36 (м, 4H, $\boldsymbol{H^b}$, $\boldsymbol{H^2}$), 2.31 – 1.69 (м, 4H, $\boldsymbol{H^a}$, $\boldsymbol{H^3}$, $\boldsymbol{H^2}$), 1.80 (с, 3H, $\boldsymbol{H^8}$), 1.52 (с, 3H, $\boldsymbol{H^5}$), 1.22 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $\boldsymbol{H^7}$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d6*), δ: 172.8 ($\boldsymbol{C^{10}}$), 168.6 ($\boldsymbol{C^9}$), 120.2 ($\boldsymbol{C^c}$), 93.7 ($\boldsymbol{C^1}$), 85.0 ($\boldsymbol{C^4}$), 60.9 ($\boldsymbol{C^6}$), 36.1 ($\boldsymbol{C^2}$), 34.5 ($\boldsymbol{C^3}$), 33.2 ($\boldsymbol{C^a}$), 26.1 ($\boldsymbol{C^5}$), 23.4 ($\boldsymbol{C^8}$), 13.8 ($\boldsymbol{C^7}$), 12.0 ($\boldsymbol{C^b}$). Вычислено для $C_{13}H_{20}N_2O_4$: C, 58.19; H, 7.51; N, 10.44. Найдено: C, 58.35; H, 7.62; N, 10.58. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{13}H_{20}NaN_2O_4]^+$: 291.1315; Найдено: 291.1319.

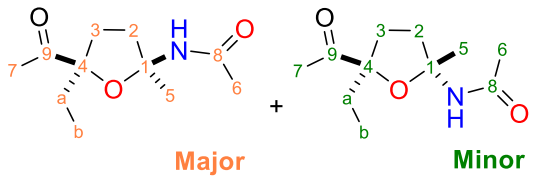
Этил 5-ацетамид-2-(3-этокси-3-оксопропил)-5-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат, *цис*-50p + *транс*-50p



Слегка желтое масло. R_f = 0.46 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.64 (уш.с, 0.7H), 6.42 (уш.с, 0.3H), 4.26 – 4.01 (м, 4H), 2.83 – 2.61 (м, 1H), 2.48 – 1.73 (м, 7H), 1.92 (с, 0.9H), 1.87 (с, 2.1H), 1.63 (с, 3H), 1.34 – 1.14 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 175.4, 173.8, 173.0, 168.8, 168.7, 95.7, 95.5, 87.0, 86.3, 61.8, 61.5, 60.9, 60.6, 36.0, 35.8, 35.4, 35.3, 33.5, 33.4, 29.9, 29.3, 25.7, 25.0, 24.1, 24.0, 14.3.

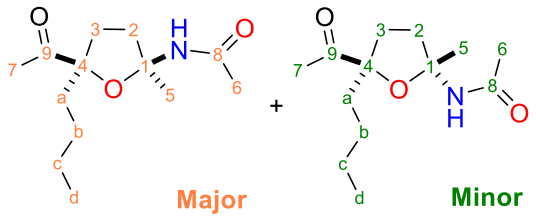
цис*-50p (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d6*), δ: 7.56 (уш.с, 1H, *N**H), 4.15 – 4.06 (м, 2H, ***H***^{6}), 4.05 – 4.00 (м, 2H, ***H***^{c}), 2.41 – 2.16 (м, 4H, ***H***^{b}, ***H***^{2}, ***H***^{3}), 2.03 – 1.75 (м, 4H, ***H***^{a}, ***H***^{2}, ***H***^{3}), 1.74 (с, 3H, ***H***^{8}), 1.51 (с, 3H, ***H***^{5}), 1.20 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H***^{7}), 1.17 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H***^{d}). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d6*), δ: 174.2 (***C***^{10}), 172.7 (***C***^{e}), 168.8 (***C***^{9}), 93.8 (***C***^{1}), 85.9 (***C***^{4}), 61.2 (***C***^{6}), 60.4 (***C***^{c}), 36.8 (***C***^{2}), 33.8 (***C***^{3}), 33.6 (***C***^{a}), 29.1 (***C***^{b}), 26.2 (***C***^{5}), 24.0 (***C***^{8}), 14.5 (***C***^{7}), 14.4 (***C***^{b}). ***транс*-50p (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.87 (уш.с, 1H, **NH**), 4.15 – 4.06 (м, 2H, ***H***^{6}), 4.05 – 4.00 (м, 2H, ***H***^{c}), 2.49 – 1.66 (м, 8H, ***H***^{b}, ***H***^{a}, ***H***^{3}, ***H***^{2}), 1.79 (с, 3H, ***H***^{8}), 1.52 (с, 3H, ***H***^{5}), 1.19 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H***^{7}), 1.18 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H***^{d}). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 173.8 (***C***^{10}), 172.9 (***C***^{e}), 168.9 (***C***^{9}), 93.8 (***C***^{1}), 86.3 (***C***^{4}), 61.1 (***C***^{6}), 60.3 (***C***^{c}), 36.2 (***C***^{2}), 34.7 (***C***^{3}), 33.3 (***C***^{a}), 29.5 (***C***^{b}), 26.2 (***C***^{5}), 23.9 (***C***^{8}), 14.5 (***C***^{7}), 14.4 (***C***^{b}). Вычислено для $C_{15}H_{25}NO_6$: C, 57.13; H, 7.99; N, 4.44. Найдено: C, 57.28; H, 8.11; N, 4.57. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{15}H_{26}NO_6]^+$: 316.1755; Найдено: 316.1752.

***N*-(5-ацетил-5-этил-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)ацетамид, *цис*-51g + *транс*-51g**



Слегка желтое масло. R_f = 0.35 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ***цис*-51g (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.29 (уш.с, 1H, *N**H***), 2.70 – 2.50 (м, 1H, ***H***^{2}), 2.23 – 1.60 (м, 5H, ***H***^{a}, ***H***^{3}, ***H***^{2}), 2.18 (с, 3H, ***H***^{7}), 1.88 (с, 3H, ***H***^{6}), 1.66 (с, 3H, ***H***^{5}), 0.92 – 0.72 (м, 3H, ***H***^{b}). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 211.4 (***C***^{9}), 169.2 (***C***^{8}), 94.5 (***C***^{1}), 92.9 (***C***^{4}), 36.4 (***C***^{2}), 32.4 (***C***^{3}), 31.0 (***C***^{a}), 25.5 (***C***^{7}, ***C***^{5}), 24.1 (***C***^{6}), 8.2 (***C***^{b}). ***транс*-51g (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 5.71 (уш.с, 1H, *N**H***), 2.70 – 2.50 (м, 1H, ***H***^{2}), 2.03 – 1.61 (м, 5H, ***H***^{a}, ***H***^{3}, ***H***^{2}), 2.18 (с, 3H, ***H***^{7}), 1.93 (с, 3H, ***H***^{6}), 1.62 (с, 3H, ***H***^{5}), 0.92 – 0.72 (м, 3H, ***H***^{b}). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 211.4 (***C***^{9}), 169.2 (***C***^{8}), 93.6 (***C***^{1}), 92.3 (***C***^{4}), 36.3 (***C***^{2}), 31.8 (***C***^{3}), 31.4 (***C***^{a}), 25.8 (***C***^{5}), 24.3 (***C***^{6}), 24.1 (***C***^{7}), 8.7 (***C***^{b}). Вычислено для $C_{11}H_{19}NO_3$: C, 61.95; H, 8.98; N, 6.57. Найдено: C, 62.11; H, 9.12; N, 6.62. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{11}H_{20}NO_3]^+$: 214.1438; Найдено: 214.1430.

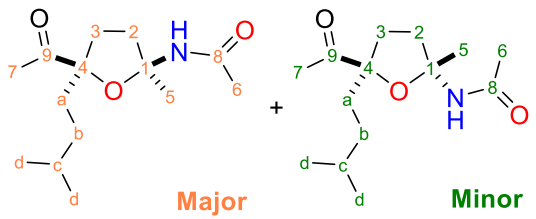
***N*-(5-ацетил-5-бутил-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)ацетамид, *цис*-51h + *транс*-51h**



Желтое масло. R_f = 0.39 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.29 (уш.с, 0.58H), 5.72 (уш.с, 0.42H), 2.71 – 2.50 (м, 1H), 2.41 – 1.57 (м, 5H), 2.18 (с, 3H), 1.93 (с, 1.26H), 1.88 (с, 1.74H), 1.65 (с, 1.74H), 1.62 (с, 1.26H), 1.39 – 1.06 (м, 4H), 0.91 – 0.80 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 212.3, 211.3, 169.2, 168.8, 94.6, 94.4, 93.2, 92.6, 38.5, 38.0, 36.3, 36.2, 32.9, 32.9, 26.5, 26.3, 26.2, 26.0, 25.8, 25.5, 24.3, 24.1, 23.1, 23.0, 14.0.

цис*-51h (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d6*), δ: 7.84 (уш.с, 1H, *NH*), 2.44 – 2.12 (м, 2H, ***H*^{2}, *H*^{3}**), 2.10 (с, 3H, ***H*^{7}**), 1.75 (с, 3H, ***H*^{6}**), 1.55 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.90 – 1.43 (м, 4H, ***H*^{2}, *H*^{3}, *H*^{a}**), 1.32 – 0.95 (м, 4H, ***H*^{b}, *H*^{c}**), 0.84 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{d}**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц DMSO-*d6*), δ: 212.4 (C*^{9}**), 169.0 (***C*^{8}**), 92.2 (***C*^{1}**), 91.3 (***C*^{4}**), 37.2 (***C*^{a}**), 36.7 (***C*^{2}**), 31.1 (***C*^{3}**), 26.1 (***C*^{5}**), 25.9 (***C*^{b}**), 25.5 (***C*^{7}**), 23.4 (***C*^{6}**), 22.3 (***C*^{c}**), 14.7 (***C*^{d}**). ***транс*-51h (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, DMSO-*d6*), δ: 7.84 (уш.с, 1H, *NH*), 2.44 – 2.12 (м, 2H, ***H*^{2}, *H*^{3}**), 2.14 (с, 3H, ***H*^{7}**), 1.90 – 1.50 (м, 4H, ***H*^{2}, *H*^{3}, *H*^{a}**), 1.78 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.55 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.32 – 0.95 (м, 4H, ***H*^{b}, *H*^{c}**), 0.84 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{d}**), ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-*d6*), δ: 212.1 (***C*^{9}**), 168.4 (***C*^{8}**), 92.8 (***C*^{1}**), 91.9 (***C*^{4}**), 37.5 (***C*^{a}**), 36.2 (***C*^{2}**), 32.4 (***C*^{3}**), 26.0 (***C*^{5}**), 25.8 (***C*^{b}**), 25.2 (***C*^{7}**), 23.4 (***C*^{6}**), 22.4 (***C*^{c}**), 14.7 (***C*^{d}**). Вычислено для $C_{13}H_{23}NO_3$: C, 64.70; H, 9.61; N, 5.80. Найдено: C, 64.85; H, 9.76; N, 5.97. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{13}H_{24}NO_3]^+$: 242.1751; Найдено: 242.1751.

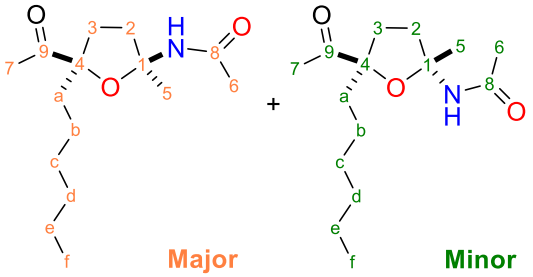
***N*-(5-ацетил-5-изоамил-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)ацетамид, *цис*-51i + *транс*-51i**



Желтое масло. R_f = 0.42 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ***цис*-51i (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.29 (уш.с, 1H, *NH*), 2.69 – 2.50 (м, 1H, ***H*^{2}**), 2.28 – 1.58 (м, 5H, ***H*^{2}, *H*^{3}, *H*^{a}**), 2.18 (с, 3H, ***H*^{7}**), 1.87 (с, 3H, ***H*^{6}**), 1.65 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.61 – 1.40 (м, 1H, ***H*^{c}**), 1.35 – 0.95 (м, 2H,

H^{b}), 0.85 (д, *J* = 6.5 Гц, 6H, ***H***^{d}). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 211.3 (***C***^{9}), 169.2 (***C***^{8}), 94.5 (***C***^{1}), 92.7 (***C***^{4}), 36.2 (***C***^{a}), 36.1 (***C***^{2}), 32.9 (***C***^{b}), 32.9 (***C***^{3}), 28.3(***C***^{c}), 25.8 (***C***^{7}), 25.5 (***C***^{5}), 24.1 (***C***^{6}), 22.5 (***C***^{d}), 22.4 (***C***^{d}). ***транс*-51i (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 5.71 (уш.с, 1H, *NH*), 2.69 – 2.50 (м, 1H, ***H***^{2}), 2.42 – 2.26 (м, 1H, ***H***^{3}), 2.28 – 1.58 (м, 4H, ***H***^{2}**,** ***H***^{3}**,** ***H***^{a}), 2.18 (с, 3H, ***H***^{7}), 1.93 (с, 3H, ***H***^{6}), 1.61 (с, 3H, ***H***^{5}), 1.61 – 1.40 (м, 1H, ***H***^{c}), 1.35 – 0.95 (м, 2H, ***H***^{b}), 0.85 (д, *J* = 6.5 Гц, 6H, ***H***^{d}). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 212.2 (***C***^{9}), 168.8 (***C***^{8}), 94.4 (***C***^{1}), 93.3 (***C***^{4}), 36.6 (***C***^{a}), 36.3 (***C***^{2}), 33.2 (***C***^{b}), 32.9 (***C***^{3}), 28.4 (***C***^{c}), 26.3 (***C***^{5}), 26.1 (***C***^{7}), 24.3 (***C***^{6}), 22.5 (***C***^{d}), 22.4 (***C***^{d}). Вычислено для $C_{14}H_{25}NO_3$: C, 65.85; H, 9.87; N, 5.49. Найдено: C, 65.98; H, 9.99; N, 5.58. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{14}H_{26}NO_3]^+$: 256.1907; Найдено: 256.1916.

***N*-(5-ацетил-5-гексил-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)ацетамид, *цис*-51j + *транс*-51j**

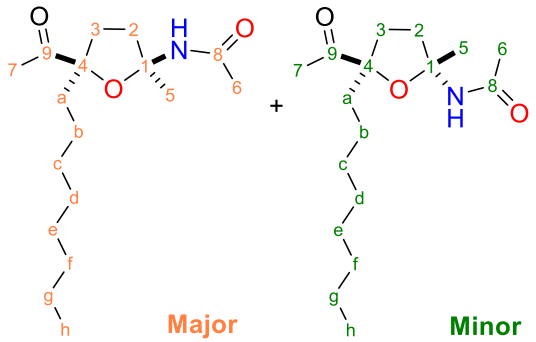


Слегка желтое масло. R_f = 0.52 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.30 (уш.с, 0.67H), 5.75 (уш.с, 0.33H), 2.69 – 2.46 (м, 1H), 2.42 – 2.31 (м, 0.33H), 2.26 – 1.58 (м, 4.67H), 2.16 (с, 3H), 1.92 (с, 0.99H), 1.86 (с, 2.01H), 1.64 (с, 2.01H), 1.60 1.92 (с, 0.99H), 1.42 – 1.04 (м, 8H), 0.84 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 212.2, 211.2, 169.1, 168.7, 94.6, 94.4, 93.3, 92.7, 38.8, 38.3, 36.3, 32.9, 31.7, 29.7, 29.6, 26.3, 25.8, 25.6, 24.4, 24.2, 23.9, 22.6, 14.1.

цис*-51j (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.30 (уш.с, 1H, *NH*), 2.69 – 2.46 (м, 1H, ***H^{2}), 2.25 – 1.59 (м, 5H, ***H***^{2}**,** ***H***^{3}**,** ***H***^{a}), 2.16 (с, 3H, ***H***^{7}), 1.86 (с, 3H, ***H***^{6}), 1.63 (с, 3H, ***H***^{5}), 1.40 – 1.03 (м, 8H, ***H***^{b}**,** **H**^{c}**,** ***H***^{d}**,** ***H***^{e}), 0.84 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H***^{f}). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 211.3 (***C***^{9}), 169.0 (***C***^{8}), 94.5 (***C***^{1}), 92.6 (***C***^{4}), 38.3 (***C***^{a}), 36.3 (***C***^{2}), 32.8 (***C***^{3}), 31.7 (***C***^{e}), 29.5 (***C***^{d}), 25.7 (***C***^{7}), 25.5 (***C***^{5}), 24.1 (***C***^{6}), 23.8 (***C***^{b}), 22.6 (***C***^{c}), 14.1 (***C***^{f}). ***транс*-51j (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 5.75 (уш.с, 1H, *NH*), 2.69 – 2.46 (м, 1H, ***H***^{2}), 2.42 – 2.31 (м, 1H, ***H***^{3}), 1.95 – 1.57 (м, 4H, ***H***^{2}**,** ***H***^{3}**,** ***H***^{a}), 2.18 (с, 3H, ***H***^{7}), 1.92 (с, 3H, ***H***^{6}), 1.59 (с, 3H, ***H***^{5}), 1.43 – 1.03 (м, 8H, ***H***^{b}**,** ***H***^{c}**,** ***H***^{d}**,** ***H***^{e}), 0.84 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H***^{f}). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$),

δ: 212.3 (***C*⁹**), 168.7 (***C*⁸**), 94.3 (***C*¹**), 93.2 (***C*⁴**), 38.8 (***C*ᵃ**), 37.6 (***C*²**), 32.9 (***C*³**), 31.7 (***C*ᵉ**), 29.6 (***C*ᵈ**), 26.3 (***C*⁵**), 24.3 (***C*⁷**), 24.2 (***C*⁶**), 23.8 (***C*ᵇ**), 22.6 (***C*ᶜ**), 14.1 (***C*ᶠ**). Вычислено для $C_{15}H_{27}NO_3$: C, 66.88; H, 10.10; N, 5.20. Найдено: C, 66.99; H, 10.21; N, 5.28. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{15}H_{28}NO_3]^+$: 270.2064; Найдено: 270.2066.

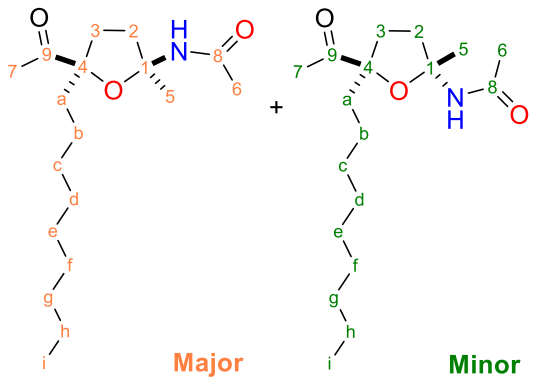
_N_-(5-ацетил-2-метил-5-октилтетрагидрофуран-2-ил)ацетамид, *цис*-51k + *транс*-51k



Слегка желтое масло. R_f = 0.60 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.28 (уш.с, 0.59H), 5.68 (уш.с, 0.41H), 2.69 – 2.51 (м, 1H), 2.42 – 2.31 (м, 0.41H), 2.26 – 1.54 (м, 4.59H), 2.18 (с, 3H), 1.94 (с, 1.77H), 1.88 (с, 1.23H), 1.65 (с, 1.77H), 1.62 (с, 1.23H), 1.44 – 1.02 (м, 12H), 0.85 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 212.3, 211.3, 169.1, 168.7, 94.5, 94.4, 93.3, 92.6, 77.6, 77.2, 76.7, 38.3, 37.6, 36.3, 32.8, 32.0, 31.9, 29.9, 29.5, 29.3, 26.3, 25.8, 25.5, 24.4, 24.3, 24.1, 23.9, 22.7, 14.2.

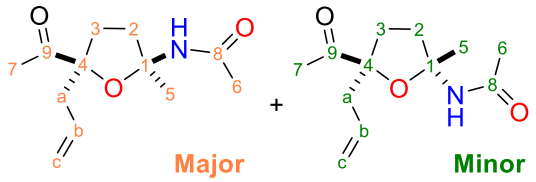
цис*-51k (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.28 (уш.с, 1H, ***NH), 2.71 – 2.51 (м, 1H, ***H*²**), 2.25 – 1.57 (м, 5H, ***H*², *H*³, *H*ᵃ**), 2.18 (с, 3H, ***H*⁷**), 1.86 (с, 3H, ***H*⁶**), 1.64 (с, 3H, ***H*⁵**), 1.43 – 1.03 (м, 12H, ***H*ᵇ, *H*ᶜ, *H*ᵈ, *H*ᵉ, *H*ᶠ, *H*ᵍ**), 0.84 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*ʰ**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 211.3 (***C*⁹**), 169.1 (***C*⁸**), 94.5 (***C*¹**), 92.7 (***C*⁴**), 38.3 (***C*ᵃ**), 36.3 (***C*²**), 32.9 (***C*³**), 31.9 (***C*ʰ**), 29.9, 29.5, 29.3, 25.6 (***C*⁵**), 25.5 (***C*⁷**), 24.1 (***C*⁶**), 23.9 (***C*ᵇ**), 22.7 (***C*ᶜ**), 14.2 (***C*ʰ**). ***транс*-51k (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 5.72 (уш.с, 1H, ***NH***), 2.63 – 2.47 (м, 1H, ***H*²**), 2.42 – 2.31 (м, 1H, ***H*³**), 1.95 – 1.57 (м, 4H, ***H*², *H*³, *H*ᵃ**), 2.18 (с, 3H, ***H*⁷**), 1.92 (с, 3H, ***H*⁶**), 1.61 (с, 3H, ***H*⁵**), 1.43 – 1.03 (м, 12H, ***H*ᵇ, *H*ᶜ, *H*ᵈ, *H*ᵉ, *H*ᶠ, *H*ᵍ**), 0.84 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*ʰ**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 212.3 (***C*⁹**), 168.7 (***C*⁸**), 94.4 (***C*¹**), 93.3 (***C*⁴**), 38.3 (***C*ᵃ**), 37.6 (***C*²**), 32.0 (***C*³**), 31.9 (***C*ʰ**), 29.9, 29.5, 29.3, 26.3 (***C*⁵**), 24.4 (***C*⁷**), 24.3 (***C*⁶**), 23.9 (***C*ᵇ**), 22.7 (***C*ᶜ**), 14.2 (***C*ʰ**). Вычислено для $C_{17}H_{31}NO_3$: C, 68.65; H, 10.51; N, 4.71. Найдено: C, 68.78; H, 10.65; N, 4.84. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{17}H_{32}NO_3]^+$: 298.2377; Найдено: 298.2378.

N-(5-ацетил-2-метил-5-нонилтетрагидрофуран-2-ил)ацетамид, *цис*-51l + *транс*-51l



Желтое масло. R_f = 0.31 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ***цис*-51l (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.31 (уш.с, 1H, ***NH***), 2.69 – 2.45 (м, 1H, ***H*^{2}**), 2.26 – 1.56 (м, 5H, ***H*^{2}, *H*^{3}, *H*^{a}**), 2.17 (с, 3H, ***H*^{7}**), 1.87 (с, 3H, ***H*^{6}**), 1.64 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.43 – 1.03 (м, 14H, ***H*^{b}, *H*^{c}, *H*^{d}, *H*^{e}, *H*^{f}, *H*^{g}, *H*^{h}**), 0.85 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{i}**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 211.3 (***C*^{9}**), 169.2 (***C*^{8}**), 94.6 (***C*^{1}**), 92.7 (***C*^{4}**), 38.3 (***C*^{a}**), 36.3 (***C*^{2}**), 32.9 (***C*^{3}**), 31.9 (***C*^{h}**), 29.9, 29.6, 29.5, 29.4, 25.8 (***C*^{7}**), 25.5 (***C*^{5}**), 24.1 (***C*^{6}**), 23.9 (***C*^{b}**), 22.7 (***C*^{c}**), 14.2 (***C*^{i}**). ***транс*-51l (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 5.73 (уш.с, 1H, ***NH***), 2.68 – 2.47 (м, 1H, ***H*^{2}**), 2.43 – 2.31 (м, 1H, ***H*^{3}**), 1.96 – 1.57 (м, 4H, ***H*^{2}, *H*^{3}, *H*^{a}**), 2.16 (с, 3H, ***H*^{7}**), 1.92 (с, 3H, ***H*^{6}**), 1.60 (с, 3H, ***H*^{5}**), 1.43 – 1.03 (м, 14H, ***H*^{b}, *H*^{c}, *H*^{d}, *H*^{e}, *H*^{f}, *H*^{g}, *H*^{h}**), 0.85 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, ***H*^{i}**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 212.3 (***C*^{9}**), 168.8 (***C*^{8}**), 94.4 (***C*^{1}**), 93.3 (***C*^{4}**), 38.8 (***C*^{a}**), 36.3 (***C*^{2}**), 32.9 (***C*^{3}**), 31.9 (***C*^{h}**), 29.9, 29.6, 29.5, 29.4, 26.3 (***C*^{5}**), 24.4 (***C*^{7}**), 24.3 (***C*^{6}**), 23.9 (***C*^{b}**), 22.8 (***C*^{c}**), 14.2 (***C*^{i}**). Вычислено для $C_{18}H_{33}NO_3$: C, 69.41; H, 10.68; N, 4.50. Найдено: C, 69.56; H, 10.79; N, 4.66. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{18}H_{34}NO_3]^+$: 312.2533; Найдено: 312.2538.

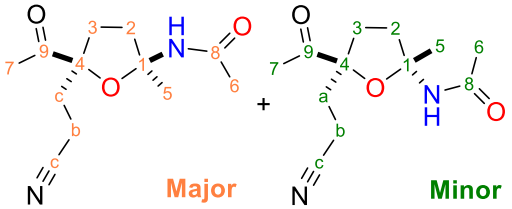
N-(5-ацетил-5-аллил-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)ацетамид, *цис*-51m + *транс*-51m



Слегка желтое масло. R_f = 0.44 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ***цис*-51m (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.38 (уш.с, 1H, ***NH***), 5.82 – 5.62 (м, 1H, ***H*^{b}**), 5.19 – 5.04 (м, 2H, ***H*^{c}**), 2.69 – 2.14 (м, 4H, ***H*^{a}**, ***H*^{2}**, ***H*^{3}**), 2.20 (с, 3H, ***H*^{7}**), 2.05 – 1.63 (м, 2H, ***H*^{2}**, ***H*^{3}**), 1.89 (с, 3H, ***H*^{6}**), 1.66 (с, 3H, ***H*^{5}**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 210.6 (***C*^{9}**), 169.3 (***C*^{8}**), 131.8 (***C*^{b}**), 119.2 (***C*^{c}**), 94.6 (***C*^{1}**), 92.1 (***C*^{4}**), 42.2 (***C*^{a}**), 36.2 (***C*^{2}**), 32.1 (***C*^{3}**), 25.7 (***C*^{7}**), 25.3 (***C*^{5}**), 24.0 (***C*^{6}**). ***транс*-51m (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 5.91 (уш.с, 1H, ***NH***), 5.82 – 5.62

(м, 1H, ***H***^{b}), 5.19 – 5.04 (м, 2H, ***H***^{c}), 2.69 – 2.14 (м, 4H, ***H***^{a}, ***H***^{2}, ***H***^{3}), 2.20 (с, 3H, ***H***^{7}), 2.05 – 1.63 (м, 2H, ***H***^{2}, ***H***^{3}), 1.93 (с, 3H, ***H***^{6}), 1.65 (с, 3H, ***H***^{5}). ^{13}C *ЯМР* (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 211.8 (***C***^{9}), 168.7 (***C***^{8}), 132.5 (***C***^{b}), 119.3 (***C***^{c}), 94.5 (***C***^{1}), 92.5 (***C***^{4}), 41.8 (***C***^{a}), 36.1 (***C***^{2}), 32.0 (***C***^{3}), 26.0 (***C***^{5}), 25.3 (***C***^{7}), 24.1 (***C***^{6}). Вычислено для $C_{12}H_{19}NO_3$: C, 63.98; H, 8.50; N, 6.22. Найдено: C, 64.12; H, 8.66; N, 6.35. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{12}H_{20}NO_3]^+$: 226.1438; Найдено: 226.1448.

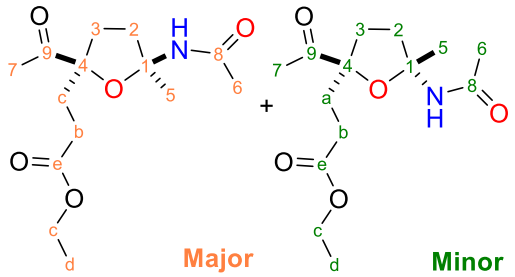
_N_-(5-ацетил-5-(2-цианоэтил)-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)ацетамид, *цис*-51o + *транс*-51o



Colorless oil. R_f = 0.26 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ^{1}H *ЯМР* (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.21 (уш.с, 0.5H), 6.16 (уш.с, 0.5H), 2.80 – 2.59 (м, 1H), 2.48 – 2.13 (м, 4H), 2.24 (с, 3H), 2.06 – 1.85 (м, 3H), 1.96 (с, 1.5H), 1.91 (с, 1.5H), 1.66 (с, 1.5H), 1.65 (с, 1.5H). ^{13}C *ЯМР* (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 211.5, 209.8, 169.3, 169.2, 120.5, 119.1, 95.4, 95.0, 91.1, 90.7, 36.1, 36.0, 34.3, 33.5, 33.2, 32.7, 26.8, 26.4, 26.1, 25.8, 24.2, 12.9, 12.3.

цис*-51o (Основной):** ^{1}H *ЯМР* (300.13 МГц, DMSO-*d6*), δ: 7.96 (уш.с, 1H, ***NH), 2.45 – 2.21 (м, 4H, ***H***^{b}, ***H***^{3}, ***H***^{2}), 2.14 (с, 3H, ***H***^{7}), 2.07 – 1.74 (м, 4H, ***H***^{a}, ***H***^{3}, ***H***^{2}), 1.77 (с, 3H, ***H***^{6}), 1.59 (с, 3H, ***H***^{5}), ^{13}C *ЯМР* (75.48 МГц, DMSO-*d6*), δ: 212.3 (***C***^{9}), 169.7 (***C***^{8}), 120.8 (***C***^{c}), 93.5 (***C***^{1}), 90.5 (***C***^{4}), 37.0 (***C***^{2}), 32.5 (***C***^{a}), 32.1 (***C***^{3}), 26.6 (***C***^{5}), 25.6 (***C***^{7}), 24.0 (***C***^{6}), 12.0 (***C***^{b}). ***транс*-51o (Минорный):** ^{1}H *ЯМР* (300.13 МГц, DMSO-*d6*), δ: 7.99 (уш.с, 1H, ***NH***), 2.55 – 2.26 (м, 3H, ***H***^{b}, ***H***^{2}), 2.21 – 1.90 (м, 4H, ***H***^{a}, ***H***^{3}), 2.17 (с, 3H, ***H***^{7}), 1.82 (с, 3H, ***H***^{6}), 1.77 – 1.66 (м, 1H, ***H***^{2}), 1.52 (с, 3H, ***H***^{5}), ^{13}C *ЯМР* (75.48 МГц, DMSO-*d6*), δ: 212.0 (***C***^{9}), 169.3 (***C***^{8}), 120.9 (***C***^{c}), 94.2 (***C***^{1}), 90.5 (***C***^{4}), 36.0 (***C***^{2}), 33.6 (***C***^{3}), 32.8 (***C***^{a}), 26.6 (***C***^{5}), 26.4 (***C***^{7}), 24.0 (***C***^{6}), 12.2 (***C***^{b}). Вычислено для $C_{12}H_{18}N_2O_3$: C, 60.49; H, 7.61; N, 11.76. Найдено: C, 60.58; H, 7.75; N, 11.87. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{12}H_{19}N_2O_3]^+$: 239.1390; Найдено: 239.1392.

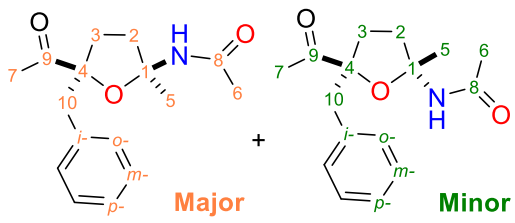
Этил 3-(5-ацетамид-2-ацетил-5-метилтетрагидрофуран-2-ил)пропаноат, *цис*-51n + *транс*-51n



Слегка желтое масло. R_f = 0.20 (ТСХ, $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.78 (уш.с, 0.48H), 6.32 (уш.с, 0.52H), 4.30 – 4.04 (м, 2H), 2.82 – 2.77 (м, 0.48H), 2.70 – 2.59 (м, 0.52H), 2.46 – 1.61 (м, 7H), 2.23 (с, 1.44H), 2.22 (с, 1.56H), 1.99 (с, 1.44H), 1.90 (с, 1.56H), 1.66 (с, 1.56H), 1.65 (с, 1.44H), 1.28 (т, *J* = 7.1 Гц, 1.44H), 1.28 (т, *J* = 7.1 Гц, 1.56H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 212.6, 210.5, 174.9, 172.9, 169.3, 95.6, 94.8, 92.4, 91.5, 61.0, 60.8, 36.0, 34.8, 33.1, 33.0, 32.7, 30.1, 29.0, 26.8, 25.9, 25.8, 25.6, 24.1, 24.0, 14.3.

цис*-51n (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.78 (уш.с, 1H, ***NH), 4.30 – 4.04 (м, 2H, $\boldsymbol{H^c}$), 2.87 – 2.75 (м, 1H, $\boldsymbol{H^2}$), 2.45 – 1.69 (м, 7H, $\boldsymbol{H^a}$, $\boldsymbol{H^b}$, $\boldsymbol{H^2}$, $\boldsymbol{H^3}$), 2.21 (с, 3H, $\boldsymbol{H^7}$), 1.99 (с, 3H, $\boldsymbol{H^6}$), 1.64 (с, 3H, $\boldsymbol{H^5}$), 1.28 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $\boldsymbol{H^d}$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 212.5 ($\boldsymbol{C^9}$), 174.8 ($\boldsymbol{C^e}$), 169.3 ($\boldsymbol{C^8}$), 95.5 ($\boldsymbol{C^1}$), 92.3 ($\boldsymbol{C^4}$), 60.9 ($\boldsymbol{C^c}$), 35.9 ($\boldsymbol{C^2}$), 34.6 ($\boldsymbol{C^3}$), 32.9 ($\boldsymbol{C^a}$), 30.0 ($\boldsymbol{C^b}$), 26.7 ($\boldsymbol{C^7}$), 25.7 ($\boldsymbol{C^5}$), 23.9 ($\boldsymbol{C^6}$), 14.2 ($\boldsymbol{C^d}$). ***транс*-51n (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 6.35 (уш.с, 1H, ***NH***), 4.30 – 4.04 (м, 2H, $\boldsymbol{H^c}$), 2.68 – 2.57 (м, 1H, $\boldsymbol{H^2}$), 2.45 – 1.69 (м, 7H, $\boldsymbol{H^a}$, $\boldsymbol{H^b}$, $\boldsymbol{H^2}$, $\boldsymbol{H^3}$), 2.22 (с, 3H, $\boldsymbol{H^7}$), 1.89 (с, 3H, $\boldsymbol{H^6}$), 1.65 (с, 3H, $\boldsymbol{H^5}$), 1.24 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, $\boldsymbol{H^d}$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 210.5 ($\boldsymbol{C^9}$), 172.9 ($\boldsymbol{C^e}$), 169.3 ($\boldsymbol{C^8}$), 94.7 ($\boldsymbol{C^1}$), 91.4 ($\boldsymbol{C^4}$), 60.7 ($\boldsymbol{C^6}$), 35.9 ($\boldsymbol{C^2}$), 33.0 ($\boldsymbol{C^3}$), 32.6 ($\boldsymbol{C^a}$), 28.9 ($\boldsymbol{C^b}$), 25.7 ($\boldsymbol{C^7}$), 25.5 ($\boldsymbol{C^5}$), 24.0 ($\boldsymbol{C^6}$), 14.2 ($\boldsymbol{C^d}$). Вычислено для $C_{14}H_{23}NO_5$: C, 58.93; H, 8.13; N, 4.91. Найдено: C, 59.09; H, 8.21; N, 4.99. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{14}H_{24}NO_5]^+$: 286.1649; Найдено: 286.1646.

N-(5-ацетил-5-бензил-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)ацетами, *цис*-51a + *транс*-51a



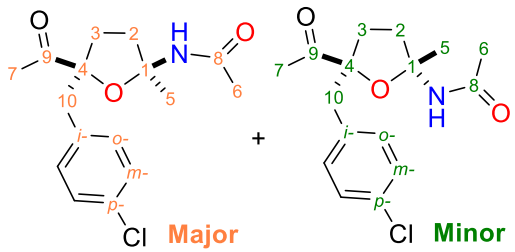
White crystals. R_f = 0.24 (ТСХ, PE : EA, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.41 – 7.12 (м, 5H), 6.35 (уш.с, 0.63H), 4.79 (уш.с, 0.37H), 3.03 (д, *J* = 13.7 Гц, 0.63H), 2.94 (д, *J* = 13.7

Гц, 0.37H), 2.86 (д, *J* = 13.7 Гц, 0.63H), 2.79 (д, *J* = 13.7 Гц, 0.37H), 2.42 – 1.81 (м, 3H), 2.23 (с, 1.11H), 2.18 (с, 1.89H), 1.84 (с, 1.89H), 1.60 (с, 1.11H), 1.53 – 1.43 (м, 0.37H), 1.52 (с, 1.89H), 1.43 (с, 1.11H), 1.31 – 1.16 (м, 0.63H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 213.1, 211.2, 169.0, 168.1, 135.9, 135.3, 131.5, 130.5, 128.4, 128.1, 127.4, 127.1, 94.7, 94.5, 92.8, 92.6, 77.0, 43.1, 41.0, 36.1, 35.7, 32.0, 30.4, 26.0, 25.4, 25.1, 24.1, 23.6.

цис*-51a (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.41 – 7.12 (м, 5H, $\boldsymbol{H^{o\text{-},m\text{-},p\text{-}}}$), 6.18 (1H, ***NH), 3.05 (д, *J* = 13.7 Гц, 1H, $\boldsymbol{H^{10}}$), 2.89 (д, *J* = 13.7 Гц, 1H, $\boldsymbol{H^{10}}$), 2.38 – 2.36 (м, 1H, $\boldsymbol{H^{2}}$), 2.24 – 1.97 (м, 2H, $\boldsymbol{H^{3}}$), 2.20 (с, 3H, $\boldsymbol{H^{7}}$), 1.87 (с, 3H, $\boldsymbol{H^{6}}$), 1.54 (с, 3H, $\boldsymbol{H^{5}}$), 1.31 – 1.16 (м, 1H, $\boldsymbol{H^{2}}$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 211.2 ($\boldsymbol{C^{9}}$), 169.0 ($\boldsymbol{C^{8}}$), 135.3 ($\boldsymbol{C^{i\text{-}}}$), 130.1 ($\boldsymbol{C^{o\text{-}}}$), 128.1 ($\boldsymbol{C^{m\text{-}}}$), 127.1 ($\boldsymbol{C^{p\text{-}}}$), 94.7 ($\boldsymbol{C^{1}}$), 92.6 ($\boldsymbol{C^{4}}$), 43.1 ($\boldsymbol{C^{10}}$), 36.1 ($\boldsymbol{C^{2}}$), 32.0 ($\boldsymbol{C^{3}}$), 25.4 ($\boldsymbol{C^{7}}$), 25.1 ($\boldsymbol{C^{5}}$), 24.1 ($\boldsymbol{C^{6}}$).

транс*-51a (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.41 – 7.12 (м, 5H, $\boldsymbol{H^{o\text{-},m\text{-},p\text{-}}}$), 4.70 (1H, ***NH), 2.96 (д, *J* = 13.7 Гц, 1H, $\boldsymbol{H^{10}}$), 2.81 (д, *J* = 13.7 Гц, 1H, $\boldsymbol{H^{10}}$), 2.53 – 2.40 (м, 1H, $\boldsymbol{H^{2}}$), 2.38 – 2.23 (м, 1H, $\boldsymbol{H^{3}}$), 2.26 (с, 3H, $\boldsymbol{H^{7}}$), 1.99 – 1.83 (м, 1H, $\boldsymbol{H^{3}}$), 1.62 (с, 3H, $\boldsymbol{H^{5}}$), 1.55 – 1.40 (м, 1H, $\boldsymbol{H^{2}}$), 1.43 (с, 3H, $\boldsymbol{H^{6}}$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 213.1 ($\boldsymbol{C^{9}}$), 168.1 ($\boldsymbol{C^{8}}$), 135.9 ($\boldsymbol{C^{i\text{-}}}$), 131.5 ($\boldsymbol{C^{o\text{-}}}$), 128.4 ($\boldsymbol{C^{m\text{-}}}$), 127.3 ($\boldsymbol{C^{p\text{-}}}$), 94.5 ($\boldsymbol{C^{1}}$), 92.8 ($\boldsymbol{C^{4}}$), 41.0 ($\boldsymbol{C^{10}}$), 35.7 ($\boldsymbol{C^{2}}$), 30.4 ($\boldsymbol{C^{3}}$), 26.0 ($\boldsymbol{C^{7}}$), 25.4 ($\boldsymbol{C^{5}}$), 23.6 ($\boldsymbol{C^{6}}$). Вычислено для $C_{16}H_{21}NO_3$: C, 69.79; H, 7.69; N, 5.09. Найдено: C, 69.94; H, 7.82; N, 5.22. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{16}H_{21}NaNaNO_3]^+$: 298.1414; Найдено: 298.1428.

N-(5-ацетил-5-(4-хлорбензил)-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)ацетамид, *цис*-51d + *транс*-51d



White crystals. R_f = 0.26 (ТСХ, PE : EA, 2 : 1). ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.42 – 7.14 (м, 4H), 6.12 (уш.с, 0.78H), 4.77 (уш.с, 0.22H), 3.15 – 2.76 (м, 2H), 2.59 – 2.14 (м, 2H), 2.25 (с, 0.66H), 2.21 (с, 2.34H), 2.10 – 1.86 (м, 1H), 1.90 (с, 2.34H), 1.65 (с, 0.66H), 1.61 – 1.28 (м, 1H), 1.60 (с, 0.66H), 1.59 (с, 2.34H). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 211.1, 169.2, 168.4, 134.5, 134.0, 133.2, 132.8, 131.9, 128.6, 128.5, 94.9, 94.7, 92.7, 92.5, 42.6, 36.3, 35.8, 32.3, 26.4, 26.2, 25.8, 25.4, 24.2.

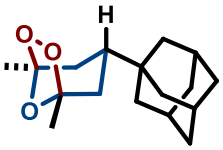
***цис*-51d (Основной):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.37 – 7.14 (м, 4H, $\boldsymbol{H^{o-,m-}}$), 6.19 (уш.с, 1H, *NH*), 3.04 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H, $\boldsymbol{H^{10}}$), 2.86 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H, $\boldsymbol{H^{10}}$), 2.48 – 2.35 (м, 1H, $\boldsymbol{H^{2}}$), 2.30 – 2.16 (м, 1H, $\boldsymbol{H^{3}}$), 2.19 (с, 3H, $\boldsymbol{H^{7}}$), 2.06 – 1.94 (м, 1H, $\boldsymbol{H^{3}}$), 1.88 (с, 3H, $\boldsymbol{H^{6}}$), 1.56 (с, 3H, $\boldsymbol{H^{5}}$), 1.45 – 1.29 (м, 1H, $\boldsymbol{H^{2}}$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 211.1 ($\boldsymbol{C^{9}}$), 169.2 ($\boldsymbol{C^{8}}$), 134.0 ($\boldsymbol{C^{p-}}$),133.1 ($\boldsymbol{C^{i-}}$),131.9 ($\boldsymbol{C^{o-}}$),128.4 ($\boldsymbol{C^{m-}}$), 94.8 ($\boldsymbol{C^{1}}$), 92.4 ($\boldsymbol{C^{4}}$), 42.5 ($\boldsymbol{C^{10}}$), 36.3 ($\boldsymbol{C^{2}}$), 32.2 ($\boldsymbol{C^{3}}$), 26.2 ($\boldsymbol{C^{7}}$), 25.4 ($\boldsymbol{C^{5}}$), 24.1 ($\boldsymbol{C^{6}}$). ***транс*-51d (Минорный):** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 7.37 – 7.14 (м, 4H, $\boldsymbol{H^{o-,m-}}$), 4.84 (уш.с, 1H, *NH*), 2.97 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H, $\boldsymbol{H^{10}}$), 2.83 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H, $\boldsymbol{H^{10}}$), 2.58 – 2.44 (м, 1H, $\boldsymbol{H^{2}}$), 2.38 – 2.27 (м, 1H, $\boldsymbol{H^{3}}$), 2.21 (с, 3H, $\boldsymbol{H^{7}}$), 1.97 – 1.82 (м, 1H, $\boldsymbol{H^{3}}$), 1.63 (с, 3H, $\boldsymbol{H^{5}}$), 1.62 – 1.45 (м, 1H, $\boldsymbol{H^{2}}$), 1.58 (с, 3H, $\boldsymbol{H^{6}}$). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 212.9 ($\boldsymbol{C^{9}}$), 168.4 ($\boldsymbol{C^{8}}$), 134.4 ($\boldsymbol{C^{p-}}$),133.4 ($\boldsymbol{C^{i-}}$),132.6 ($\boldsymbol{C^{o-}}$),128.5 ($\boldsymbol{C^{m-}}$), 94.6 ($\boldsymbol{C^{1}}$), 92.7 ($\boldsymbol{C^{4}}$), 41.0 ($\boldsymbol{C^{10}}$), 35.8 ($\boldsymbol{C^{2}}$), 31.1 ($\boldsymbol{C^{3}}$), 26.3 ($\boldsymbol{C^{7}}$), 25.7 ($\boldsymbol{C^{5}}$), 23.8 ($\boldsymbol{C^{6}}$). Вычислено для $C_{16}H_{20}ClNO_3$: C, 62.03; H, 6.51; Cl, 11.44; N, 4.52. Найдено: C, 62.25; H, 6.67; Cl, 11.64; N, 4.68. МСВР (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^{+}$: вычислено для $[C_{16}H_{20}ClNaNO_3]^{+}$: 332.1024; Найдено: 332.1020.

Экспериментальная часть к главе 5.1.2. Циклические пероксиды с цитотоксическим действием по отношению к раковым клеткам печени HepG2 и легкого A549

Экспериментальная процедура к Рисунку 5.4.

Озонид **2ab** был синтезирован согласно методике, описанной в экспериментальной части к **главе 2.1**, **схеме 2.2**.

(1*R,3*S**,5*S**)-3-Адамантан-1-ил-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан, 2ab**



Выход 73%, (232.4 мг), белые кристаллыs, Т.пл. = 110-112 °C, R_f = 0.66 (ТСХ, ПЭ:ЭА = 10:1); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$) δ 1.2-2.1 (м, 26H); ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$) δ 21.7, 28.6, 33.3, 33.4, 37.4, 38.9, 39.3, 109.2; МСВР (ESI-TOF) *m/z* [M + NH_4]$^{+}$: вычислено для $[C_{17}H_{30}NO_3]^{+}$ 296.2220, найдено 296.2221; Вычислено (%) для $C_{17}H_{26}O_3$: C, 73.35; H, 9.41. Найдено (%) C, 73.43; H, 9.45.

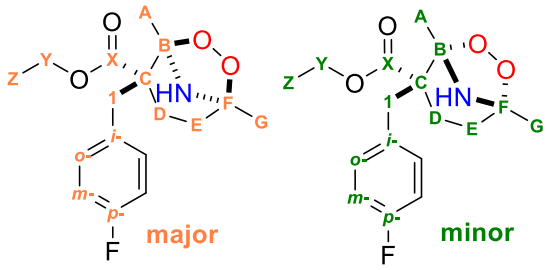
Экспериментальная часть к главе 5.2.1. Разработка веществ с противомаляйной активностью

Экспериментальная процедура к Рисунку 5.8.

Аминопероксиды **30z,ai** были синтезированы согласно методике, описанной в экспериментальной части к **главе 3.1**, **схеме 3.1**.

Аминопероксиды **43ph,zh,bh,ja,da, 43za+43za', 43ba+43ba', 43aea+43aea', 43ma+43ma', 43zb+43zb', 43bb+43bb', 43afb+43afb', 43zg** были синтезированы согласно методике, описанной в экспериментальной части к **главе 3.3**.

Этил 2-(4-фторбензил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбокисла, 30z



транс-30z *цис*-30z

Выход 91% (0.296г, 0.88 ммоль; *транс*-**30z** / *цис*-**30z** = 66 / 34). Белые кристаллы. Т.пл. = 118-120 °C;

транс-**30z:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.22 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, (**ГЦ**)), 1.40 (с, 3H, ($\mathbf{H}^{\mathbf{G}}$)), 1.56 – 1.74 (м, 2H, ($\mathbf{H}^{\mathbf{Д}}$, $\mathbf{H}^{\mathbf{E}}$)), 1.77 (с, 3H, H^{A}), 1.78 – 2.01 (м, 2H, ($\mathbf{H}^{\mathbf{Д}}$, $\mathbf{H}^{\mathbf{E}}$)), 2.63 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, ($\mathbf{H}^{\mathbf{1}}$)), 3.15 (br. с, 1H, (N**H**)), 3.28 (д, *J* = 12.8 Гц, 1H, ($\mathbf{H}^{\mathbf{1}}$)), 4.15 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, ($\mathbf{H}^{\mathbf{Y}}$)), 6.85 – 6.95 (м, 2H, ($\mathbf{H}^{\boldsymbol{o}\text{-}}$)), 6.97 – 7.11 (м, 2H, ($\mathbf{H}^{\boldsymbol{m}\text{-}}$)).

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1 ($\mathbf{C}^{\mathbf{Z}}$), 19.4 ($\mathbf{C}^{\mathbf{A}}$), 21.1 ($\mathbf{C}^{\mathbf{G}}$), 26.8 ($\mathbf{C}^{\mathbf{D}}$), 34.1 ($\mathbf{C}^{\mathbf{E}}$), 40.2 ($\mathbf{C}^{\mathbf{1}}$), 54.8 ($\mathbf{C}^{\mathbf{C}}$), 60.8 ($\mathbf{C}^{\mathbf{Y}}$), 98.0 ($\mathbf{C}^{\mathbf{F}}$), 100.5 ($\mathbf{C}^{\mathbf{B}}$), 115.0 (д, *J* = 21.0 Гц, (($^2J_{CF}$ – $\mathbf{C}^{\boldsymbol{m}\text{-}}$)), 131.3 (д, *J* = 7.9 Гц, ($^3J_{CF}$ – $\mathbf{C}^{\boldsymbol{o}\text{-}}$), 131.6 (д, *J* = 7.8 Гц, ($^4J_{CF}$ – $C^{i\text{-}}$), 161.9 (д, *J* = 244.8 Гц, ($^1J_{CF}$ – $C^{p\text{-}}$), 173.1 ($\mathbf{C}^{\mathbf{X}}$);

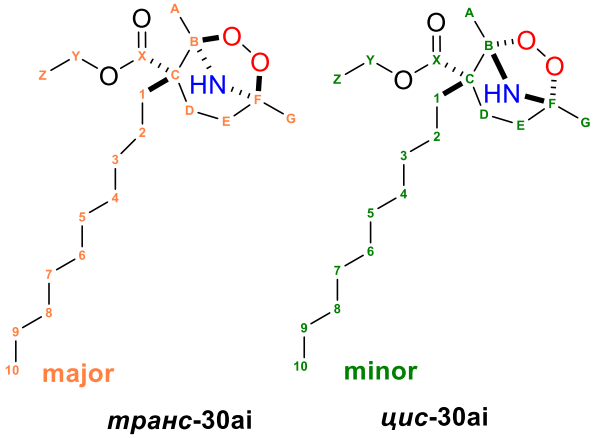
цис-**30z:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.19 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, (**ГЦ**)), 1.47 (с, 3H, ($\mathbf{H}^{\mathbf{G}}$)), 1.49 – 1.53 (м, 1H, ($\mathbf{H}^{\mathbf{D}}$)), 1.59 (с, 3H, ($\mathbf{H}^{\mathbf{A}}$)), 1.74 – 1.92 (м, 2H, ($\mathbf{H}^{\mathbf{E}}$)), 2.44-2.59 (м, 1H, ($\mathbf{H}^{\mathbf{D}}$)), 3.10 (br. с, 1H, ($\mathbf{H}^{\mathbf{H}}$)), 3.17 – 3.32 (м, 2H, ($\mathbf{H}^{\mathbf{1}}$)), 4.11 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, ($\mathbf{H}^{\mathbf{Y}}$)), 6.85 – 6.95 (м, 2H, ($\mathbf{H}^{\boldsymbol{o}\text{-}}$)), 6.97 – 7.11 (м, 2H, ($\mathbf{H}^{\boldsymbol{m}\text{-}}$)).

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.1 (**C^{Z}**), 20.1 (**C^{A}**), 21.2 (**C^{G}**), 23.1 (**C^{D}**), 32.5 (**C^{E}**), 38.1 (**C^{1}**), 52.2 (**C^{C}**), 61.0 (**C^{Y}**), 97.3 (**C^{F}**), 101.1 (**C^{B}**), 115.0 (д, *J* = 21.0 Гц, (($^{2}J_{CF}$ – **C^{m-}**)), 131.3 (д, *J* = 7.9 Гц, ($^{3}J_{CF}$ – **C^{o-}**), 132.3 (д, *J* = 7.8 Гц, ($^{4}J_{CF}$ – C^{i-}), 161.8 (д, *J* = 244.8 Гц, ($^{1}J_{CF}$ – C^{p-}), 173.0 (**C^{X}**);

Вычислено для $C_{17}H_{22}FNO_4$: C, 63.14; H, 6.86; F, 5.88; N, 4.33. Найдено: C, 63.28; H, 6.96; F, 5.97; N, 4.45.

МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{17}H_{23}FNO_4]^+$: 324.1606; Найдено: 324.1598.

Этил 2-децил-1,5-диметилl-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбокислат, 30ai



***транс*-30ai** ***цис*-30ai**

Выход 88% (0.275г, 0.77 ммоль; *транс*-**30z** / *цис*-**30z** = 78 / 22). Бесцветное масло.

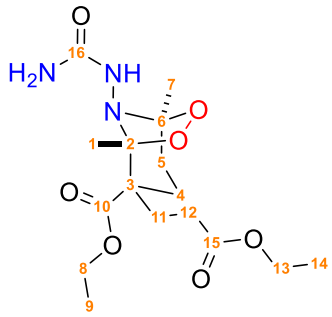
транс-**30ai:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.84 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, (**H^{10}**)), 0.88 – 1.00 (м, 1H, (**H^{2}**)), 1.14 -1.31 (м, 18H, **H^{2}**, **H^{3}**, **H^{4}**, **H^{5}**, **H^{6}**, **H^{7}**, **H^{8}**, **H^{9}**, **ГЦ**), 1.38 (с, 3H, (**H^{G}**)), 1.42 – 1.48 (м, 1H, (**H^{1}**)), 1.63 (с, 3H, (**H^{A}**)), 1.67 – 1.88 (м, 3H, (**H^{1}**, **H^{E}**, **H^{D}**)), 1.95 – 2.18 (м, 2H, (**H^{E}**, **H^{D}**)), 3.07 (br. с, 1H, (N**H**)), 4.14 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H, (**H^{Y}**)). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.15 (C^{10}), 14.22 (C^{Z}), 18.5 (C^{A}), 21.2 (C^{G}), 22.7 (C^{9}), 23.9 (C^{2}), 26.7 (C^{D}), 29.4, 29.5, 29.6 (C^{3}), 30.1, 32.0 (C^{4}), 34.2 (C^{E}), 35.1 (C^{1}), 53.8 (C^{C}), 60.5 (C^{Y}), 97.8 (C^{F}), 100.6 (C^{B}), 173.8 (C^{X});

цис-**30ai:** ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.84 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, (**H^{10}**)), 0.98 – 1.11 (м, 1H, (**H^{2}**)), 1.14 -1.31 (м, 18H, **H^{2}**, **H^{3}**, **H^{4}**, **H^{5}**, **H^{6}**, **H^{7}**, **H^{8}**, **H^{9}**, **ГЦ**), 1.40 (с, 3H, (**H^{G}**)), 1.50 (с, 3H, (**H^{A}**)), 1.66 – 1.88 (м, 5H, H^{1}, (**H^{E}, H^{Д,} H^{1}**)), 2.50-2.67 (м, 1H, (**H^{D}**)), 2.95 (br. с, 1H, (**NH**)), 4.11 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H, (**H^{Y}**)). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.15 (C^{10}), 14.22 (C^{Z}), 20.0

(C^{A}), 21.2 (C^{G}), 22.5 (C^{9}), 25.2 (C^{2}), 29.5, 29.6 (C^{3}), 30.3, 32.0 (C^{4}), 32.5 (C^{E}), 33.1 (C^{1}), 54.1 (C^{C}), 60.7 (C^{Y}), 97.1 (C^{F}), 101.1 (C^{B}), 173.6 (C^{X});

Вычислено для $C_{20}H_{37}NO_4$: C, 67.57; H, 10.49; N, 3.94. Найдено: C, 67.70; H, 10.62; N, 4.10. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: вычислено для $[C_{20}H_{38}NO_4]^+$: 356.2795; Найдено: 356.2795.

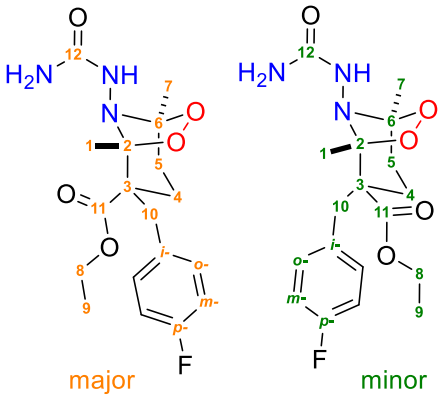
Этил 2-(3-этокси-3-оксопропил)-1,5-диметил-8-уреидо-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбокислат, 43ph



Выход 66% (0.164г, 0.44 ммоль). Белые кристаллы. Т.пл. = 118 – 120 °C. R_f= 0.57 (ТСХ, $CHCl_3$:MeOH, 10 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: δ: 1.24 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, (**H**^{9} или **H**^{14})), δ: 1.26 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, (**H**^{9} или **H**^{14})), 1.43 (с, 3H, (**H**^{7})), 1.65 (с, 3H, (**H**^{1})), 1.73 – 2.41 (м, 8H, (**H**^{4}, **H**^{5}, **H**^{11}, **H**^{12})), 4.11 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2H, (**H**^{8} или **H**^{13})), 4.16 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2H, (**H**^{8} или **H**^{13})), 5.43 (br.s., 2H, N**H**$_2$), 6.64 (br.s., 1H, N**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.24 (**C**^{9} или **C**^{14}), 14.29 (**C**^{9} или **C**^{14}), 15.2 (**C**^{1}), 18.3 (**C**^{7}), 25.9 (**C**^{4}), 29.4 (**C**^{12}), 30.6 (**C**^{11}), 35.6 (**C**^{5}), 55.5 (**C**^{3}), 60.8 (**C**^{8} или **C**^{13}), 61.5 (**C**^{8} или **C**^{13}), 101.0 (**C**^{6}), 104.5 (**C**^{2}), 159.5 (**C**^{16}), 172.8 (**C**^{10} или **C**^{15}), 173.5 (**C**^{10} или **C**^{15}). ^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 71.8 (**N**H_2), 114.6 (**N**H), 139.5 (**N**). Вычислено для $C_{16}H_{27}N_3O_7$: C, 51.47; H, 7.29; N, 11.25. Найдено: C, 51.60; H, 7.39; N, 11.37. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для$[C_{16}H_{27}N_3NaO_7]^+$: 396.1741; Найдено: 396.1732.

Этил 2-(4-фторбензил)-1,5-диметил-8-уреидо-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43zh+43zh'



43zh **43zh'**

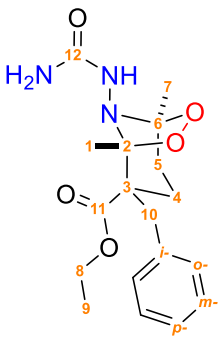
Выход 61% (0.150г, 0.40 ммоль; **43zh : 43zh'** = 95 : 5). Белые кристаллы. Т.пл. = 137 – 139 °C.. R_f= 0.67 (ТСХ, $CHCl_3$:MeOH, 10 : 1).

43zh: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.27 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, (**H**^{9})), 1.43 (с, 3H, (**H**^{7})), 1.55 – 1.68 (м, 1H, (**H**^{4})), 1.77 (с, 3H, (**H**^{1})), 1.82 – 1.98 (м, 2H, (**H**^{4}**, H**^{5})), 2.03 – 2.17 (м, 1H, (**H**^{5})), 2.66 (d, *J* = 13.0 Гц, 1H, (**H**^{10})), 3.30 (d, *J* = 13.0 Гц, 1H, (**H**^{10})), 4.00 – 4.27 (м, 2H, (**H**^{8})), 5.32 (br.s., 2H, (N**H**$_2$)), 6.86 (br.s., 1H, (N**H**)), 6.86 – 7.03 (м, 4H, (**H**$^{m-}$, **H**$^{o-}$)). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2 (**C**^{9}), 15.2 (**C**^{1}), 18.3 (**C**^{7}), 26.3 (**C**^{4}), 35.5 (**C**^{5}), 40.8 (**C**^{10}), 57.1 (**C**^{3}), 61.3 (**C**^{8}), 101.3 (**C**^{6}), 104.6 (**C**^{2}), 115.09 (**C**$^{m-}$), 115.37 (**C**$^{m-}$), 131.36 (**C**$^{o-}$), 131.47 (**C**$^{o-}$), 131.62 (**C**$^{i-}$), 159.5 (**C**^{12}), 160.5 (**C**$^{p-}$), 163.7 (**C**$^{p-}$), 173.4 (**C**^{11}).^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 71.3 (**N**H_2), 114.9 (**N**H), 139.8 (**N**).

43zh': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 5.74 (br.s., 2H, (N**H**$_2$)), 7.71 (br.s., 1H, (N**H**)). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 72.8 (**N**H_2), 119.8 (**N**H).

Вычислено для $C_{18}H_{24}FN_3O_5$: C, 56.68; H, 6.34; F, 4.98; N, 11.02. Найдено: C, 56.80; H, 6.45; F, 5.05; N, 11.16. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для$[C_{18}H_{24}FN_3NaO_5]^+$: 404.1592; Найдено: 404.1587.

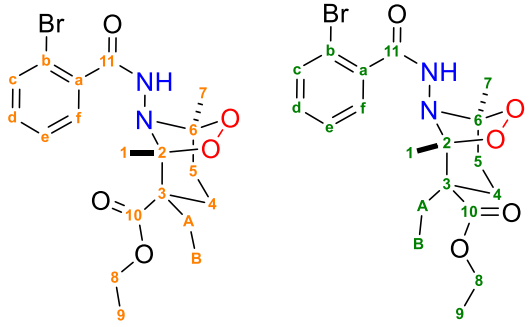
Этил 2-бензил-1,5-диметил-8-уреидо-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43bh



Выход 65% (0.162г, 0.45 ммоль). Белые кристаллы. Т.пл. = 135 – 137 °C. R_f= 0.44 (ТСХ, $CHCl_3$:MeOH, 10 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.29 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, (**H^9**)), 1.46 (с, 3H, (**H^7**)), 1.64 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Гц, 1H, (**H^4**)), 1.82 (с, 3H, (**H^1**)), 1.84 – 2.20 (м, 3H, (**H^4, H^5**)), 2.70 (d, *J* = 13.0 Гц, 1H, (**H^{10}**)), 3.36 (d, *J* = 13.0 Гц, 1H, (**H^{10}**)), 4.12 – 4.30 (м, 2H, (**H^8**)), 5.60 (br.s., 2H, (N**H**$_2$)), 6.86 (br.s., 1H, (N**H**)), 7.00 – 7.12 (м, 2H, (**H^{o-}**)), 7.19 – 7.35 (м, 3H, (**H^{m-}**, **H^{p-}**)). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2 (**C^9**), 15.3 (**C^1**), 18.4 (**C^7**), 26.3 (**C^4**), 35.6 (**C^5**), 41.6 (**C^{10}**), 57.1 (**C^3**), 61.3 (**C^8**), 101.3 (**C^6**), 104.8 (**C^2**), 127.1 (**C^{p-}**), 128.4 (**C^{m-}**), 130.0 (**C^{o-}**), 136.1(**C^{i-}**), 159.3 (**C^{12}**), 173.6 (**C^{11}**). ^{15}N ЯМР (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 71.2 (**N**H$_2$), 114.8 (**N**H), 139.9 (**N**). Вычислено для $C_{18}H_{25}N_3O_5$: C, 59.49; H, 6.93; N, 11.56. Найдено: C, 59.60; H, 7.05; N, 11.68. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для$[C_{18}H_{25}N_3NaO_5]^+$: 386.1686; Найдено: 386.1677.

Этил 8-(2-бромбензамидо)-2-этил-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43ja+43ja'



Выход 39% (0.151г, 0.34 ммоль; **43ja : 43ja'** = 77 : 23). Белые кристаллы. Т.пл. = 133-135 °C. R_f= 0.53 (ТСХ, PE : EA, 2 : 1).

43ja: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.82 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, (**H^B**)), 1.04 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, (**H^9**)), 1.53 (с, 3H, (**H^7**)), 1.42 – 1.56 (м, 1H, (**H^A**)), 170 – 1.86 (м, 1H, (**H^4**)), 1.76 (с, 3H, (**H^1**)), 1.86 – 1.97 (м, 2H, (**H^A, H^{f5}**)), 2.17 (dd, *J* = 5.9, 13.3 Гц, 1H, (**H^4**)), 2.45 (td, *J* = 6.2, 13.0 Гц, 1H, (**H^5**)), 4.13 – 4.42 (м, 2H, (**H^8**)), 7.26 – 7.46 (м, 3H, (**H^d, H^e, H^f**)), 7.27 (br.s., 1H, (N**H**), 7.58 – 7.66 (м, 1H, (**H^c**)). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 8.53 (**C^B**), 14.25 (**C^9**), 15.8 (**C^1**), 18.8 (**C^7**), 25.3 (**C^4**), 28.5 (**C^A**), 35.22 (**C^5**), 56.46 (**C^3**), 61.4 (**C^8**), 101.9 (**C^6**), 105.56 (**C^2**), 119.6

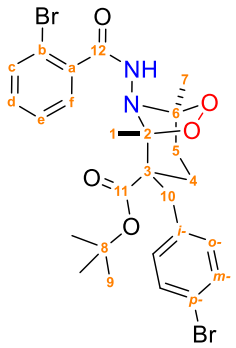
(**C**[b]), 127.6 (**C**[e]), 129.23 (**C**[f]), 131.6 (**C**[d]), 133.61 (**C**[c]), 136.9 (**C**[a]), 165.4 (**C**[11]), 172.5 (**C**[12]). ^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 136.5 (**N**), 140.5 (**N**H).

43ja': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.70 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, (**H**[B])), 1.34 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, (**H**[9])), 1.61 (с, 3H, (**H**[7])), 1.42 – 1.56 (м, 1H, (**H**[A])), 1.69 – 2.14 (м, 4H, (**H**[4]**, H**[A]**,** **H**[5])), 1.78 (с, 3H, (**H**[1])), 2.40 – 2.54 (м, 1H, (**H**[5])), 3.52 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2H, (**H**[8])), 7.12 – 7.22 (м, 2H, (**H**[f], N**H**)), 7.22 –7.39 (м, 2H, (**H**[d]**,** **H**[e])), 7.58 – 7.66 (м, 1H, (**H**[c])). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 8.34 (**C**[B]), 13.99 (**C**[9]), 15.8 (**C**[1]), 19.5 (**C**[7]), 24.8 (**C**[4]), 29.3 (**C**[A]), 35.32 (**C**[5]), 56.03 (**C**[3]), 60.5 (**C**[8]), 101.9 (**C**[6]), 105.80 (**C**[2]), 120.1 (**C**[b]), 126.6 (**C**[e]), 129.17 (**C**[f]), 130.6 (**C**[d]), 133.38 (**C**[c]), 135.9 (**C**[a]), 170.8 (**C**[11]), 172.1 (**C**[10]).

^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 142.17 (**N**), 142.95 (**N**H).

Anal. Calcd.for$C_{19}H_{25}BrN_2O_5$: C, 51.71; H, 5.71; Br, 18.11; N, 6.35. Найдено: C, 51.89; H, 5.88; Br, 18.30; N, 6.44. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для$[C_{19}H_{25}BrN_2NaO_5]^+$: 463.0839, 465.0820; Найдено: 463.0833, 465.0821.

***трет*-Бутил 8-(2-бромбензамидо)-2-(4-бромбензил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43da**

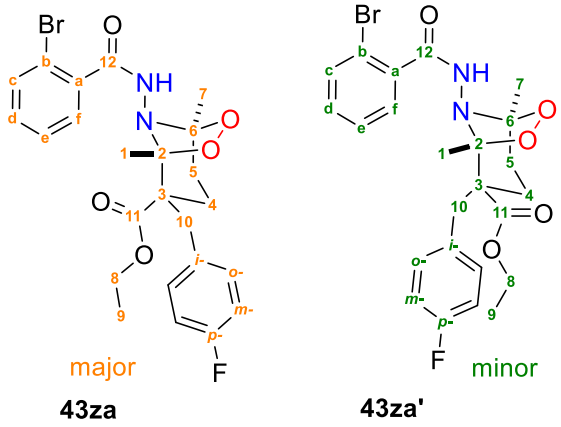


Выход 64% (0.197г, 0.32 ммоль). Белые кристаллы. Т.пл. = 159-161 °C. R_f= 0.54 (ТСХ, PE : EA, 2 : 1).

^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.48 – 1.60 (м, 1H, **H**[4]), 1.56 (с, 3H, **H**[7]), 1.59 (с, 9H, **H**[9]), 1.76 – 1.90 (м, 2H, **H**[4]**,** **H**[5]), 1.87 (с, 3H, **H**[1]), 2.27 (м, 1H, **H**[5]), 2.57 (d, *J* = 12.7 Гц, 1H, **H**[10]), 3.33 (d, *J* = 12.7 Гц, 1H, **H**[10]), 7.00 (d, *J* = 8.2 Гц, 2H, **H**[o-]), 7.17 (br.c, 1H, N**H**), 7.29 – 7.46 (м, 5H, (**H**[d]**,** **H**[e]**,H**[m-]**,** **H**[f]), 7.62 (d, *J* = 7.7 Гц, 1H, **H**[c]). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 15.9 (**C**[1]), 19.0 (**C**[7]), 26.2 (**C**[4]), 28.2 (**C**[9]), 35.1 (**C**[5]), 41.4 (**C**[10]), 56.6 (**C**[3]), 82.8 (**C**[8]), 102.3 (**C**[6]), 105.5 (**C**[2]), 119.6 (**C**[b]), 120.9 (**C**[p-]), 127.6 (**C**[e]), 129.2 (**C**[f]), 131.4 (**C**[m-]), 131.7 (**C**[d]), 131.9 (**C**[o-]), 133.7

(**C**^{c}), 135.4 (**C**$^{i\text{-}}$), 136.9 (**C**^{a}), 165.4 (**C**^{12}), 170.9 (**C**^{11}). ^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 137.1 (**N**), 140.7 (**N**H). Вычислено для$C_{26}H_{30}Br_2N_2O_5$: C, 51.17; H, 4.95; Br, 26.18; N, 4.59. Найдено: C, 51.31; H, 5.07; Br, 26.29; N, 4.72. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для$[C_{26}H_{31}Br_2N_2O_5]^+$:609,0594; Найдено: 609,0587.

Этил 8-(2-бромбензамидо)-2-(4-фторбензил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43za+43za'



43za **43za'**

Выход 65% (0.220 г, 0.42ммоль, **43za : 43za'** = 78 : 22). Белые кристаллы. Т.пл. = 134-136 °C. R_f= 0.43 (ТСХ, PE : EA, 2 : 1).

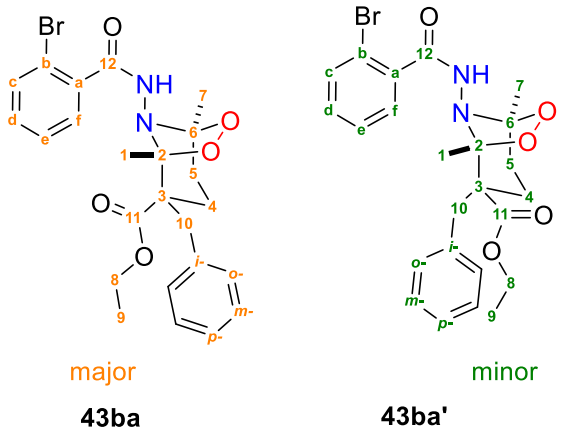
43za: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.40 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, (**H**^{9})), 1.56 (с, 3H. (**H**^{7})), 1.60 – 1.69 (м, 1H, (**H**^{4}), 1.76 – 1.90 (м, 2H, (**H**^{4}, **H**^{5})) 1.91 (с, 3H, (**H**^{1})), 2.31 – 2.49 (м, 1H, (**H**^{5})), 2.62 (d, *J* = 12.8 Гц, 1H, (**H**^{10})), 3.39 (d, *J* = 12.8 Гц, 1H, (**H**^{10})), 4.27 – 4.47 (м, 2H, (**H**^{8})), 6.84 – 7.08 (м, 4H, (**H**$^{m\text{-}}$,**H**$^{o\text{-}}$)), 7.25 – 7.47 (м, 3H, (**H**^{f} ,**H**^{e},**H**^{d})), 7.30 – 7.38 (м, 1H, (N**H**), 7.60 – 7.67 (м, 1H, (**H**^{c})). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.3 (**C**^{9}), 15.8 (**C**^{1}), 18.8 (**C**^{7}), 26.1 (**C**^{4}), 35.1 (**C**^{5}), 40.7 (**C**^{10}), 56.7 (**C**^{3}), 61.7 (**C**^{8}), 102.0 (**C**^{6}), 105.3 (**C**^{2}), 115.1 (**C**$^{m\text{-}}$), 115.0 (d, *J* = 21.0 Гц, (($^{2}J_{CF}$ – **C**$^{m\text{-}}$)),119.6 (**C**^{b}), 127.6 (**C**^{e}), 129.3 (**C**^{f}), 131.3 (d, *J* = 7.8 Гц, ($^{3}J_{CF}$ – **C**$^{o\text{-}}$), 131.7 (**C**^{d}), 131.8 (d, *J* = 3.3 Гц, ($^{4}J_{CF}$ – C$^{i\text{-}}$), 133.6 (**C**^{c}), 136.9 (**C**^{a}), 162.0 (d, *J* = 245.1 Гц, ($^{1}J_{CF}$ – C$^{p\text{-}}$), 165.4 (**C**^{12}), 171.9 (**C**^{11}). ^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 136.0 (**N**), 140.1 (**NH**).

43za': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.96 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, (**H**^{9})), 1.43 – 1.49 (м, 1H, (**H**^{4})), 1.61 (с, 3H, (**H**^{7})), 1.76 – 2.00 (м, 2H, , (**H**^{4}, **H**^{5})), 1.91 (с, 3H, (**H**^{1})), 2.33 – 2.49 (м, 1H, (**H**^{5})), 2.59 (d, *J* = 12.8 Гц, 1H, (**H**^{10})), 3.25 (d, *J* = 12.8 Гц, 1H, (**H**^{10})), 3.35 – 3.60 (м, 2H, (**H**^{8})), 6.84 – 7.08 (м, 4H, (**H**$^{m\text{-}}$,**H**$^{o\text{-}}$)), 7.16 – 7.49 (м, 3H, (**H**^{f} ,**H**^{e},**H**^{d})), 7.19 – 7.23 (м, 1H, (N**H**), 7.60 – 7.67 (м, 1H, (**H**^{c})). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.8 (**C**^{9}), 15.8 (**C**^{1}), 19.5

(**C**[7]), 25.5 (**C**[4]), 35.2 (**C**[5]), 41.4 (**C**[10]), 56.3 (**C**[3]), 60.6 (**C**[8]), 102.0 (**C**[6]), 105.6 (**C**[2]), 115.1 (**C**[*m*-]), 115.2 (d, *J* = 21.0 Гц, (($^2J_{CF}$ – **C**[*m*-])), 120.0 (**C**[b]), 126.7 (**C**[e]), 129.1 (**C**[f]), 130.6 (**C**[d]), 131.3 (d, *J* = 7.8 Гц, ($^3J_{CF}$ – **C**[*o*-]), 131.6 (**C**[*o*-]), 131.8 (d, *J* = 3.3 Гц, ($^4J_{CF}$ – C[*i*-]), 133.4 (**C**[c]), 136.0 (**C**[a]), 162.0 (d, *J* = 245.1 Гц, ($^1J_{CF}$ – C[*p*-]), 170.9 (**C**[12]), 171.7 (**C**[11]). ^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 141.9 (**N**), 142.8 (**N**H).

Вычислено для$C_{24}H_{26}BrFN_2O_5$: C, 55.29; H, 5.03; Br, 15.33; F, 3.64; N, 5.37. Найдено: C, 55.40; H, 5.12; Br, 15.39; F, 3.78; N, 5.49. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для$[C_{24}H_{26}BrFN_2NaO_5]^+$: 543.0901, 545.0882; Найдено: 543.0897, 545.0895.

Этил 2-бензил-8-(2-бромацетамидо)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбокислат, 43ba+43ba'



43ba **43ba'**

Выход 61% (0.212 г, 0.42 ммоль, **43ba : 43ba'** = 78 : 22). Белые кристаллы. Т.пл. = 136-138 °C. R_f= 0.55 (ТСХ, PE : EA, 2 : 1).

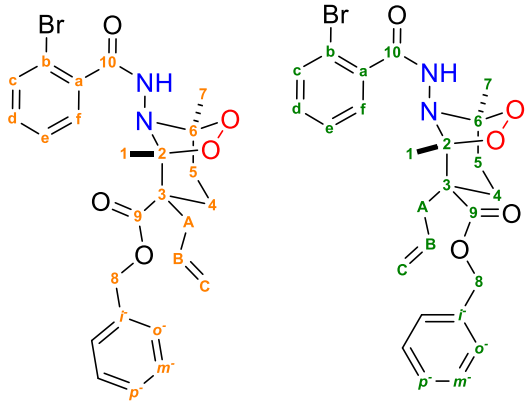
43ba: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.38 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, (**H**[9])), 1.54 (с, 3H. (**H**[7])), 1.56 – 1.86 (м, 3H, (**H**[4], **H**[5])) 1.90 (с, 3H, (**H**[1])), 2.31 – 2.46 (м, 1H, (**H**[5])), 2.59(d, *J* = 12.8 Гц, 1H, (**H**[10])), 3.39 (d, *J* = 12.8 Гц, 1H, (**H**[10])), 4.27 – 4.47 (м, 2H, (**H**[8])), 6.04 – 7.11 (м, 2H, (**H**[*o*-])), 7.18 – 7.49 (м, 6H, (**H**[f] ,**H**[e],**H**[d] , **H**[*p*-], **H**[*m*-])), 7.30 – 7.38 (м, 1H, (N**H**), 7.60 – 7.67 (м, 1H, (**H**[c])). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.3 (**C**[9]), 15.9 (**C**[1]), 18.8 (**C**[7]), 26.1 (**C**[4]), 35.1 (**C**[5]), 41.6 (**C**[10]), 56.7 (**C**[3]), 60.6 (**C**[8]), 102.1 (**C**[6]), 105.4 (**C**[2]), 119.6 (**C**[b]), 126.9 (**C**[*p*-]), 127.6 (**C**[e]), 128.4 (**C**[*m*-]), 129.3 (**C**[f]), 129.9 (**C**[*o*-]), 131.6 (**C**[d]), 133.6 (**C**[c]), 136.2 (**C**[i-]), 136.9 (**C**[a]), 165.4 (**C**[12]), 172.0 (**C**[11]). ^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 136.0 (**N**), 140.3 (**NH**).

43ba': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.94 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, (**H**[9])), 1.40 – 1.49 (м, 1H, (**H**[4])), 1.59 (с, 3H, (**H**[7])), 1.81 – 1.95 (м, 1H, (**H**[4]), 1.92 (с, 3H, (**H**[1])), 1.85 – 2.01 (м, 1H, (**H**[5])),

2.32 – 2.47 (м, 1H, (**H**^{5})), 2.61 (d, *J* = 12.8 Гц, 1H, (**H**^{10})), 3.31 (d, *J* = 12.8 Гц, 1H, (**H**^{10})), 3.36 – 3.60 (м, 2H, (**H**^{8})), 6.96 – 7.02 (м, 2H, (**H**$^{o\text{-}}$)), 7.18 – 7.41 (м, 6H, (**H**^{f} **,H**^{e}**,H**^{d} **, H**$^{p\text{-}}$**, H**$^{m\text{-}}$)), 7.19 – 7.23 (м, 1H, (N**H**), 7.60 – 7.67 (м, 1H, (**H**^{c})). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.8 (**C**^{9}), 15.9 (**C**^{1}), 19.5 (**C**^{7}), 25.5 (**C**^{4}), 35.3 (**C**^{5}), 42.3 (**C**^{10}), 56.3 (**C**^{3}), 60.6 (**C**^{8}), 102.1 (**C**^{6}), 105.7 (**C**^{2}), 120.0 (**C**^{b}), 126.7 (**C**^{e}), 126.9 (**C**$^{p\text{-}}$), 128.3 (**C**$^{m\text{-}}$), 129.2 (**C**^{f}), 129.9 (**C**$^{o\text{-}}$), 130.6 (**C**^{d}), 133.4 (**C**^{c}), 131.4 (**C**$^{o\text{-}}$), 135.9 (**C**$^{i\text{-}}$),136.9 (**C**^{a}), 171.0 (**C**^{12}), 171.9 (**C**^{11}). ^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 142.1 (**N**), 143.2 (**N**H).

Anal. Calcd.фили $C_{24}H_{27}BrN_2O_5$: C, 57.26; H, 5.41; Br, 15.87; N, 5.57. Найдено: C, 57.35; H, 5.55; Br, 15.99; N, 5.98. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для$[C_{24}H_{27}BrN_2NaO_5]^+$: 525.0996, 527.0976; Найдено: 525.0988, 527.0970

Бензил 2-аллил-8-(2-бромбензамидо)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1октан-2-карбокислат, 43aea+43aea'



Выход 65% (0.222 г, 0.43 ммоль, **43aea : 43aea'** = 80 : 20). Белые кристаллы. Т.пл. = 121 – 123 °C. R_f= 0.43 (ТСХ, PE : EA, 2 : 1).

43aea: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.58 (с, 3H. (**H**^{7})), 1.77 (с, 3H. (**H**^{1})), 1.83 – 1.96 (м, 2H, (**H**^{4}, **H**^{5})), 2.10 – 2.34 (м, 2H, (**H**^{4}, **H**^{A})), 2.42 – 2.73 (2H, (**H**^{5}, **H**^{A})), 5.01 – 5.21 (м, 2H, (**H**^{C})), 5.26 (d, *J* = 12.4 Гц, 1H, (**H**^{8})), 4.35 (d, *J* = 12.4 Гц, 1H, (**H**^{8})), 5.49 – 5.71 (м, 1H, (**H**^{B})), 7.24 – 7.49 (м, 9H, (**H**^{d}**, H**^{e}**, H**^{f} **, H**$^{o\text{-}}$**, H**$^{m\text{-}}$**, H**$^{p\text{-}}$**,** N**H**)), 7.58 – 7.63 (м, 1H, (**H**^{c})). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 15.9 (**C**^{1}), 18.8 (**C**^{7}), 26.2 (**C**^{4}), 35.2 (**C**^{5}), 40.3 (**C**^{A}), 56.0 (**C**^{3}), 67.6 (**C**^{8}), 102.1 (**C**^{6}), 105.1 (**C**^{2}), 119.0 (**C**^{C}), 119.6 (**C**^{b}), 127.6 (**C**^{e}), 128.3 (**C**$^{p\text{-}}$), 128.6 (**C**$^{m\text{-}}$), 129.0 (**C**$^{o\text{-}}$), 129.2

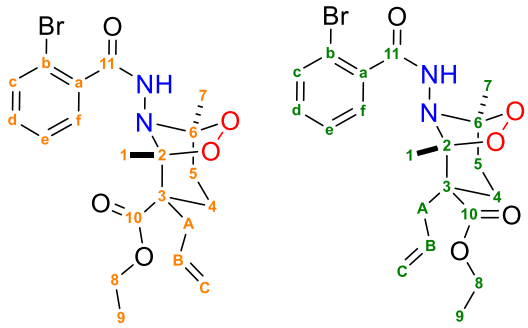
(**C**^{f}), 131.7 (**C**^{d}), 132.4 (**C**^{B}), 133.6 (**C**^{c}), 136.1 (**C**$^{i\text{-}}$), 136.8 (**C**^{a}), 165.6 (**C**^{10}), 172.0 (**C**^{9}). ^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 136.3 (**N**), 140.5 (**NH**).

43aea': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.63 (с, 3H. (**H**^{7})), 1.85 (с, 3H. (**H**^{1})), 1.83 – 1.96 (м, 2H, (**H**^{4}, **H**^{5})), 2.10 – 2.34 (м, 2H, (**H**^{4}, **H**^{A})), 2.42 – 2.73 (2H, (**H**^{5}, **H**^{A})), 4.45 (d, *J* = 12.4 Гц, 1H, (**H**^{8})), 4.56 (d, *J* = 12.4 Гц, 1H, (**H**^{8})), 4.89 – 4.98 (м, 2H, (**H**^{C})), 5.49 – 5.71 (м, 1H, (**H**^{B})), 7.24 – 7.49 (м, 9H, (**H**^{d}, **H**^{e}, **H**^{f} , **H**$^{o\text{-}}$, **H**$^{m\text{-}}$, **H**$^{p\text{-}}$, N**H**)), 7.58 – 7.63 (м, 1H, (**H**^{c})). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 16.2 (**C**^{1}), 19.6 (**C**^{7}), 25.5 (**C**^{4}), 35.3 (**C**^{5}), 41.0 (**C**^{A}), 55.6 (**C**^{3}), 66.6 (**C**^{8}), 102.1 (**C**^{6}), 105.4 (**C**^{2}), 119.2 (**C**^{C}), 119.6 (**C**^{b}), 127.6 (**C**^{e}), 128.3 (**C**$^{p\text{-}}$), 128.6 (**C**$^{m\text{-}}$), 129.0 (**C**$^{o\text{-}}$), 129.2 (**C**^{f}), 131.9 (**C**^{d}), 132.0 (**C**^{B}), 133.6 (**C**^{c}), 170.9 (**C**^{10}), 171.6 (**C**^{9}).

^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 142.2 (**N**), 143.0 (**NH**). Вычислено для $C_{25}H_{27}BrN_2O_5$: C, 58.26; H, 5.28; Br, 15.50; N, 5.44. Найдено: C, 58.34; H, 5.40; Br, 15.66; N, 5.58.

МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для$[C_{25}H_{27}BrN_2NaO_5]^+$: 537.0996, 539.0976; Найдено: 537.0989, 539.0972.

Этил 2-аллил-8-(2-бромбензамидо)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбокислат, 43ma + 43ma'



Выход 62% (0.234 г, 0.52 ммоль, **43ma : 43ma'** = 78 : 22). Белые кристаллы. Т.пл. = 135-137 °C. R_f= 0.50 (ТСХ, PE : EA, 2 : 1).

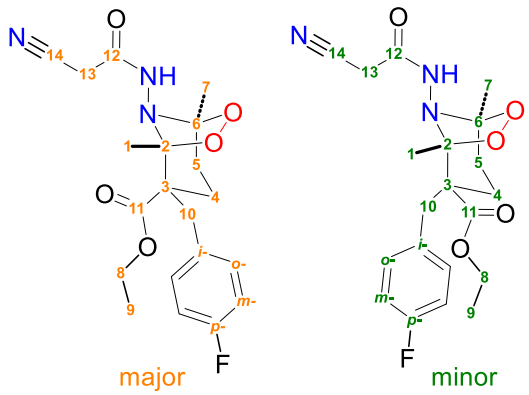
43ma: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.36 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, (**H**^{9})), 1.55 (с, 3H, (**H**^{7})), 1.80 (с, 3H, (**H**^{1})), 1.74 – 1.95 (м, 2H, (**H**^{4}, **H**^{5})), 2.00 – 2.26 (м, 2H, (**H**^{4}, **H**^{A})), 2.29 – 2.74 (м, 2H, (**H**^{A}, **H**^{5})), 4.23 – 4.42 (м, 2H, (**H**^{8})), 4.96 – 5.16 (м, 2H, (**H**^{C})), 5.54 – 5.72 (м, 1H, (**H**^{B})), 7.25 – 7.47 (м, 3H, (**H**^{d}, **H**^{e}, **H**^{f})), 7.31 – 7.40 (м, 1H, (N**H**), 7.56 – 7.66 (м, 1H, (**H**^{c})). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.3 (**C**^{9}), 15.9 (**C**^{1}), 18.8 (**C**^{7}), 26.1 (**C**^{4}), 35.2 (**C**^{5}), 40.3 (**C**^{A}), 55.8 (**C**^{3}), 61.5 (**C**^{8}), 102.1 (**C**^{6}), 105.2 (**C**^{2}), 118.8 (**C**^{C}), 119.6 (**C**^{b}), 1276 (**C**^{e}), 129.2 (**C**^{f}), 131.6 (**C**^{d}), 132.5

(**C**^{B}), 133.6 (**C**^{c}), 136.9 (**C**^{a}), 136.4 (**C**^{11}), 172.1 (**C**^{10}). ^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 136.3 (**N**), 140.4 (**N**H).

43ma': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.05 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, (**H**^{9})), 1.61 (с, 3H, (**H**^{7})), 1.80 (с, 3H, (**H**^{1})), 1.74 – 1.95 (м, 1H, (**H**^{4})), 2.00 – 2.26 (м, 3H, (**H**^{4}, **H**^{5}, **H**^{A})), 2.29 – 2.74 (м, 2H, (**H**^{A}, **H**^{5})), 3.53 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2H, (**H**^{8})), 4.96 – 5.16 (м, 2H, (**H**^{C})), 5.40 – 5.59 (м, 1H, (**H**^{B})), 7.13 – 7.23 (м, 1H, (**H**^{f})), 7.19 – 7.23 (м, 1H, (N**H**), 7.24 – 7.40 (м, 2H, (**H**^{d}, **H**^{e})), 7.56 – 7.66 (м, 1H, (**H**^{c})). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.0 (**C**^{9}), 16.2 (**C**^{1}), 19.5 (**C**^{7}), 25.6 (**C**^{4}), 35.3 (**C**^{5}), 40.9 (**C**^{A}), 55.4 (**C**^{3}), 60.6 (**C**^{8}), 102.1 (**C**^{6}), 105.4 (**C**^{2}), 117.1 (**C**^{C}), 120.0 (**C**^{b}), 126.7 (**C**^{e}), 129.1 (**C**^{f}), 130.6 (**C**^{d}), 132.1 (**C**^{B}), 133.4 (**C**^{c}), 135.9 (**C**^{a}), 170.8 (**C**^{11}), 171.6 (**C**^{10}). ^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 142.0 (**N**), 142.9 (**N**H).

Вычислено для $C_{20}H_{25}BrN_2O_5$: C, 52.99; H, 5.56; Br, 17.63; N, 6.18. Найдено: C, 53.12; H, 5.71; Br, 17.72; N, 6.27. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: calculated.for$[C_{20}H_{25}BrN_2NaO_5]^+$: 475.0839, 477.0820; Найдено: 475.0834, 477.0815.

Этил 8-(2-цианоацетамид)-2-(4-фторбензил)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43zb + 43zb'



43zb **43zb'**

Выход 48% (0.126 г, 0.31 ммоль, **43zb : 43zb'** = 98 : 2). Белые кристаллы. Т.пл. = 93 – 95 °C. R_f= 0.23 (ТСХ, PE : EA, 2 : 1).

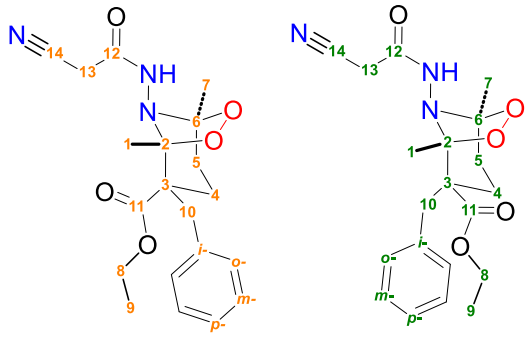
43zb: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.17 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, (**H**^{9})), 1.51 (с, 3H, (**H**^{7})), 1.66 – 1.76 (м, 1H, (**H**^{4})), 1.79 (с, 3H, (**H**^{1})), 1.84 – 2.04 (м, 2H, (**H**^{4}, **H**^{5})), 2.10 – 2.25 (м, 1H, (**H**^{5})), 2.67 (d, *J* = 12.9 Гц, 1H, (**H**^{10})), 3.20 (d, *J* = 12.9 Гц, 1H, (**H**^{10})), 3.25 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H, (**H**^{13})), 3.58 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H, (**H**^{13})), 4.15 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2H, (**H**^{8})), 6.88 – 7.05 (м, 4H, (**H**$^{m\text{-}}$, **H**$^{o\text{-}}$)), 7.43 (br.s., 1H, (N**H**)). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.95 (**C**^{9}), 15.48 (**C**^{1}), 18.25

(**C**[7]), 24.26 (**C**[13]), 25.45 (**C**[4]), 34.9 (**C**[5]), 41.4 (**C**[10]), 56.95 (**C**[3]), 61.7 (**C**[8]), 101.7 (**C**[6]), 105.42 (**C**[2]), 114.22 (**C**[14]), 115.2 (d, *J* = 21.3 Гц, (($^2J_{CF}$ – **C**$^{m-}$)), 131.3 (d, *J* = 7.8 Гц, ($^3J_{CF}$ – **C**$^{o-}$), 132.3 (d, *J* = 3.1 Гц, ($^4J_{CF}$ – C^{i-}), 162.1(d, *J* = 245.4 Гц, ($^1J_{CF}$ – C^{p-}), 165.3 (**C**[12]), 173.6 (**C**[11]). ^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 137.7 (**N**), 141.1 (**N**H), 258.8 (C≡**N**).

43zb': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.31 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, (**H**[9])), 1.42 (с, 3H, (**H**[7])), 1.66 – 1.76 (м, 1H, (**H**[4])), 1.75 (с, 3H, (**H**[1])), 1.84 – 2.04 (м, 2H, (**H**[4], **H**[5])), 2.10 – 2.25 (м, 1H, (**H**[5])), 2.57 (d, *J* = 12.9 Гц, 1H, (**H**[10])), 3.32 (d, *J* = 12.9 Гц, 1H, (**H**[10])), 3.38 – 3.47 (м, 2H, , (**H**[13])), 4.23 – 4.33 (м, 2H, (**H**[8])), 6.88 – 7.05 (м, 4H, (**H**$^{m-}$, **H**$^{o-}$)),8.23 (br.s., 1H, (N**H**)). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2 (**C**[9]), 15.21 (**C**[1]), 18.25 (**C**[7]), 24.56 (**C**[13]), 25.97 (**C**[4]), 34.9 (**C**[5]), 40.8 (**C**[10]), 56.59 (**C**[3]), 61.7 (**C**[8]), 102.1 (**C**[6]), 105.29 (**C**[2]), 114.17 (**C**[14]), 115.2 (d, *J* = 21.3 Гц, (($^2J_{CF}$ – **C**$^{m-}$)), 131.3 (d, *J* = 7.8 Гц, ($^3J_{CF}$ – **C**$^{o-}$), 132.3 (d, *J* = 3.1 Гц, ($^4J_{CF}$ – C^{i-}), 159.2 (**C**[12]), 162.1(d, *J* = 245.4 Гц, ($^1J_{CF}$ – C^{p-}), 171.9 (**C**[11]). ^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 260.0 (C≡**N**).

Вычислено для$C_{20}H_{24}FN_3O_5$: C, 59.25; H, 5.97; F, 4.69; N, 10.36. Найдено: C, 59.38; H, 6.09; F, 4.81; N, 10.45. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для$[C_{20}H_{24}FN_3NaO_5]^+$: 428.1592; Найдено: 428.1585.

Этил 2-бензил-8-(2-цианоацетамид)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан2-карбоксилат, 43bb + 43bb'



43bb **43bb'**

Выход 54% (0.144 г, 0.37 ммоль, **43bb : 43bb'** = 98 : 2). Белые кристаллы. Т.пл. =149 – 151°C. R_f= 0.25 (ТСХ, PE : EA, 2 : 1).

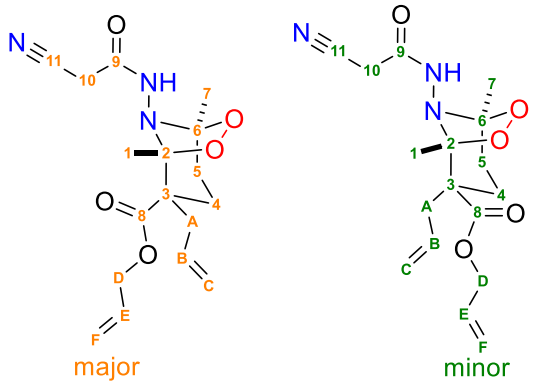
43bb: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.18 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, (**H**[9])), 1.53 (с, 3H, (**H**[7])), 1.69 – 1.80 (м, 1H, (**H**[4])), 1.83 (с, 3H, (**H**[1])), 1.85 – 2.26 (м, 3H, (**H**[4], **H**[5])), 2.70 (d, *J* = 12.9 Гц, 1H, (**H**[10])), 3.26 (d, *J* = 12.9 Гц, 1H, (**H**[10])), 3.29 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H, (**H**[13])), 3.63 (d, *J* = 17.1 Гц,

1H, (**H**^{13})), 4.18 (кв, *J* = 7.2 Гц, 2H, (**H**^{8})), 7.01 – 7.11 (м, 2H, (**H**$^{o-}$)), 7.19 – 7.33 (м, 3H, (**H**$^{m-}$, **H**$^{p-}$)), 7.70 (br.s., 1H, (N**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 13.87 (**C**^{9}), 15.46 (**C**^{1}), 18.2 (**C**^{7}), 24.20 (**C**^{13}), 25.46 (**C**^{4}), 34.9 (**C**^{5}), 41.2 (**C**^{10}), 56.95 (**C**^{3}), 61.5 (**C**^{8}), 101.6 (**C**^{6}), 105.46 (**C**^{2}), 114.21 (**C**^{14}), 127.14 (**C**$^{p-}$), 128.3 (**C**$^{m-}$),130.0 (**C**$^{o-}$), 135.5 (**C**$^{i-}$), 165.5 (**C**^{12}), 173.7 (**C**^{11}). ^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 141.45 (**N**), 141.65 (**N**H), 252.4 (C≡**N**).

43bb': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.34 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, (**H**^{9})), 1.44 (с, 3H, (**H**^{7})), 1.69 – 1.80 (м, 1H, (**H**^{4})), 1.79 (с, 3H, (**H**^{1})), 1.85 – 2.26 (м, 3H, (**H**^{4}, **H**^{5})), 2.62 (d, *J* = 12.9 Гц, 1H, (**H**^{10})), 3.49 (d, *J* = 17.1 Гц, 1H, (**H**^{13})), 4.26 – 4.35 (м, 2H, (**H**^{8})), 7.01 – 7.11 (м, 2H, (**H**$^{o-}$)), 7.19 – 7.33 (м, 3H, (**H**$^{m-}$, **H**$^{p-}$)), 8.49 (br.s., 1H, (N**H**). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.13 (**C**^{9}), 15.19 (**C**^{1}), 18.21 (**C**^{7}), 24.56 (**C**^{13}), 25.97 (**C**^{4}), 34.9 (**C**^{5}), 41.56 (**C**^{10}), 56.55 (**C**^{3}), 64.0 (**C**^{8}), 102.1 (**C**^{6}), 105.39 (**C**^{2}), 114.36 (**C**^{14}), 126.90 (**C**$^{p-}$), 128.3 (**C**$^{m-}$), 130.0 (**C**$^{o-}$), 136.0 (**C**$^{i-}$), 159.5 (**C**^{12}), 172.0 (**C**^{11}). ^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 136.1 (**N**), 138.3 (**N**H), 249.3 (C≡**N**).

Вычислено для$C_{20}H_{25}N_3O_5$: C, 62.00; H, 6.50; N, 10.85. Найдено: C, 62.15; H, 6.68; N, 10.97. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для$[C_{20}H_{25}N_3NaO_5]^+$: 410.1686; Найдено: 410.1681.

Аллил 2-аллил-8-(2-циааноацетамид)-1,5-диметил-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбокслат, 43afb + 43afb'



43afb **43afb'**

Выход 40% (0.111 г, 0.32 ммоль, **43afb : 43afb'** = 98 : 2). Белые кристаллы. Т.пл. = 118 – 120 °C. R_f= 0.55 (ТСХ, PE : EA, 2 : 1).

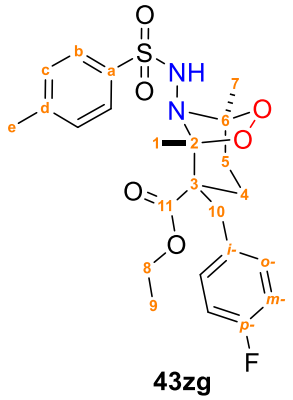
43afb: ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.49 (с, 3H, (**H**^{7})), 1.67 (с, 3H, (**H**^{1})), 1.84 – 2.06 (м, 2H, **H**^{4}, **H**^{5})), 2.08 – 2.40 (м, 3H, **H**^{4}, **H**^{5}, **H**^{A})), 2.48 – 2.64 (м, 1H, (**H**^{A})), 3.28 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H, (**H**^{10})), 3.60 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H, (**H**^{10})), 4.57 – 4.71 (м, 2H, (**H**^{D})), 5.06 – 5.17 (м, 2H, (**H**^{C})),

5.29 – 5.46 (м, 2H, (**H**^{F})), 5.57 – 5.76 (м, 1H, (**H**^{B})), 5.86 – 6.05 (м, 1H, (**H**^{E})), 7.34 (br.s., 1H, (N**H**)). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 15.59 (**C**^{1}), 18.3 (**C**^{7}), 24.32 (**C**^{10}), 25.70 (**C**^{4}), 35.1 (**C**^{5}), 40.73 (**C**^{A}), 56.09 (**C**^{3}), 66.3 (**C**^{D}), 101.6 (**C**^{6}), 105.1 (**C**^{2}), 114.2 (**C**^{11}), 119.46 (**C**^{C}), 119.83 (**C**^{F}), 131.61 (**C**^{E}), 131.91 (**C**^{B}), 165.4 (**C**^{9}), 173.2 (**C**^{8}), ^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ: 141.07 (**N**), 141.62 (**N**H), 252.3 (C≡**N**).

43afb': ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 1.41 (с, 3H, (**H**^{7})), 1.65 (с, 3H, (**H**^{1})), 1.84 – 2.06 (м, 2H, **H**^{4}, **H**^{5})), 2.08 – 2.40 (м, 3H, **H**^{4}, **H**^{5}, **H**^{A})), 2.48 – 2.64 (м, 1H, (**H**^{A})), 3.44 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H, (**H**^{10})), 3.70 (d, *J* = 17.4 Гц, 1H, (**H**^{10})), 4.57 – 4.71 (м, 2H, (**H**^{D})), 5.06 – 5.17 (м, 2H, (**H**^{C})), 5.29 – 5.46 (м, 2H, (**H**^{F})), 5.57 – 5.76 (м, 1H, (**H**^{B})), 5.86 – 6.05 (м, 1H, (**H**^{E})), 8.22 (br.s., 1H, (N**H**)). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 15.27 (**C**^{1}), 18.3 (**C**^{7}), 24.55 (**C**^{10}), 25.799 (**C**^{4}), 35.1 (**C**^{5}), 40.26 (**C**^{A}), 55.88 (**C**^{3}), 66.3 (**C**^{D}), 102.1 (**C**^{6}), 105.1 (**C**^{2}), 114.2 (**C**^{11}), 119.46 (**C**^{C}), 119.83 (**C**^{F}), 131.61 (**C**^{E}), 131.91 (**C**^{B}), 165.4 (**C**^{9}), 173.2 (**C**^{8}). ^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ:136.3 (**N**), 137.9 (**N**H), 253.8 (C≡**N**).

Вычислено для$C_{17}H_{23}N_3O_5$: C, 58.44; H, 6.64; N, 12.03. Найдено: C, 58.60; H, 6.78; N, 12.21. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: вычислено для$[C_{17}H_{23}N_3NaO_5]^+$: 372.1530; Найдено: 372.1525.

Этил 2-(4-фторбензил)-1,5-диметил-8-((4-метилфенил)сульфонамидо)-6,7-диокса-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат, 43zg



43zg

Выход 31% (0.099 г, 0.20 ммоль). Белые кристаллы. Т.пл. = 123-125 °C. R_f = 0.66 (ТСХ, PE : EA, 2 : 1).

30 : ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ: 0.76 (с, 3H, (**H**^{7})), 1.41 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H, (**H**^{9})), 1.45 – 1.57 (м, 1H, (**H**^{4})), 1.64 – 1.85 (м, 1H, (**H**^{4},**H**^{5})), 1.83 (с, 3H, (**H**^{1})), 2.05 – 2.20 (м, 1H, (**H**^{5})), 2.43 (м, 3H, (**H**^{e})), 2.58 (d, *J* = 12.8 Гц, 1H, (**H**^{10})), 3.38 (d, *J* = 12.8 Гц, 1H, (**H**^{10})), 4.25 – 4.44

(м, 2H, (**H**^{8})), 6.38 (br.s., 1H, N**H**), 6.94 (d, *J* = 8.3 Гц, 2H, (**H**$^{m-}$)), 6.97 (d, *J* = 8.3 Гц, 2H, (**H**$^{o-}$)), 7.31 (d, *J* = 8.3 Гц, 2H, (**H**^{c})), 7.73 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H, (**H**^{b})). ^{13}C ЯМР (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ: 14.2 (**C**^{9}), 16.2 (**C**^{1}), 18.1 (**C**^{7}), 21.8 (**C**^{e}), 26.3 (**C**^{4}), 35.4 (**C**^{5}), 40.9 (**C**^{10}), 56.9 (**C**^{3}), 61.6 (**C**^{8}), 101.6 (**C**^{6}), 105.6 (**C**^{2}), 115.3 (d, *J* = 21.3 Гц, (($^{2}J_{CF}$ – **C**$^{m-}$)), 128.2 (**C**^{b}), 129.7 (**C**^{c}), 131.3 (d, *J* = 7.9 Гц, ($^{3}J_{CF}$ – **C**$^{o-}$), 132.0 (d, *J* = 3.3 Гц, ($^{4}J_{CF}$ – C^{i-}), 136.1 (**C**^{a}), 144.3 (**C**^{d}), 161.8 (d, *J* = 245.1 Гц, ($^{1}J_{CF}$ – C^{p-}), 172.2 (**C**^{11}). ^{15}N (40.56 МГц, $CDCl_3$), δ:126.7 (**N**H), 138.3 (**N**). Вычислено для $C_{24}H_{29}ClN_2O_6S$: C, 56.63; H, 5.74; Cl, 6.96; N, 5.50; C, 6.30. Найдено: C, 56.80; H, 5.88; Cl, 7.11; N, 5.67; C, 6.46. МСВР (ESI-TOF): m/z [M+Na]$^{+}$: вычислено для [$C_{24}H_{29}ClN_2NaO_6S$]$^{+}$: 531.1327; Найдено: 531.1315.

Экспериментальная часть к главе 5.3. Разработка биологически активных пероксидов для сельского хозяйства

Экспериментальная процедура к Рисунку 5.12

Общая методика синтеза 1,2,4,5-тетраоксанов 2a,b

К раствору этил-3-(1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пропаноата **25i** или этил-3-(1,4-диэтил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пропаноата **49** (1.10 – 1.23 г, 4.73 ммоль) в EtOH (10 мл) при 10 °C добавляли раствор KOH (2 экв, 0.53 г, 5.46 ммоль) в воде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем подкисляли 50% водной H_2SO_4 при охлаждении до pH = 4.0. Далее в реакционную смесь добавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и H_2O (10 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали водой (5 мл), сушили над $MgSO_4$, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Соединения **50a**,**b** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2, используя в качестве элюента смесь ПЭ : ЭА с градиентом ЭА от 20 до 50 об. %.

3-(1,4-Диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пропановая кислота (50a)

Выход 76% (0.73 г, 3.59 ммоль). Белые кристаллы. $T_{пл}$ = 91 – 92 °C (Лит.[47] $T_{пл}$ = 92 – 93 °C); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.57 (с, 6H, CH_3), 1.94 (кв, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH_2), 2.58 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H, CH_2), 2.72 (т, *J* = 5.9 Гц, 1H, CH), 9.30 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ, м.д.): 9.8, 18.8, 31.4, 58.1, 110.7, 178.2.

3-(1,4-Диэтил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил) пропановая кислота (50b)

Выход 58% (0.64 г, 2.74 ммоль). Белые кристаллы. $T_{пл}$ = 60 – 62 °C. R_f = 0.24 (ТСХ, ПЭ:ЭА 2:1); ^{1}H ЯМР (300.13 МГц, $CDCl_3$, δ): 1.08 (т, *J* = 7.7 Гц, 6H, CH_3), 1.83 – 2.10 (с, 6H, CH_3), 2.57 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H, CH_2), 2.79 (т, *J* = 5.9 Гц, 1H, CH), 10.33 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ, м.д.): 8.3, 18.5, 18.7, 31.5, 55.4, 113.0, 178.8. HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$: Вычислено $[C_{10}H_{16}KO_6]^+$: 271.0578; Найдено: 271.0572.

Общая методика синтеза гибридных соединений 53a-g.

К раствору 1,2,4,5-тетраоксана **50a**, **b** (0.25 г, 1.07-1.22 ммоль) и DMAP (0.079-0.090 г, 0.65-0.74 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) последовательно при перемешивании при 0 °C добавляли замещенный триазол или имидазол **51a-c**, **52** (0.360 – 0.543 г, 1.62 – 1.84 ммоль) и DCC (0.40 – 0.50 г, 2.15 – 2.45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем к реакционной смеси прибавляли CH_2Cl_2 (20 мл), осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукты **52a-g** выделяли колоночной хроматографией остатка на SiO_2 с использованием смеси ПЭ : ЕА в качестве элюента с увеличением доли Et_2O от 50 до 100 об.%.

1-(2,4-Дихлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этиловый эфир 3-(1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пропионовой кислоты (53a)

Выход 57% (0.311 г, 0.70 ммоль). Светло-жёлтое масло. R_f = 0.54 (ЭА). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д.): 1.54 (с, 3H, CH_3), 1.56 (с, 3H, CH_3), 1.86 – 1.92 (м, 2H, CH_2), 2.57 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H, CH_2), 2.66 (т, *J* = 5.8 Гц, 1H, CH), 4.42 – 4.70 (м, 2H, CH_2), 6.49 (дд, *J* = 7.2, 3.3 Гц, 1H, CH), 7.13 – 7.19 (м, 1H, $CH_{аром}$), 7.27 – 7.32 (м, 1H, $CH_{аром}$), 7.47 – 7.48 (м, 1H, $CH_{аром}$), 7.93 (с, 1H, $CH_{триазол}$), 7.98 (с, 1H, $CH_{триазол}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ, м.д.): 9.8, 9.9, 18.8, 31.3, 52.0, 57.9, 70.9, 110.6, 110.7, 128.0, 128.2, 130.0, 132.4, 132.9, 135.7, 143.9, 152.3, 170.8. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено $[C_{18}H_{20}Cl_2N_3O_6]^+$: 444.0731; Найдено: 444.0724.

1-(4-Хлорфенил)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)этиловый эфир 3-(1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пропионовой кислоты (53b)

Выход 55% (0.277 г, 0.67 ммоль). Светло-жёлтое масло. R_f = 0.60 (ЭА). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д.): 1.51 (с, 3H, CH_3), 1.52 (с, 3H, CH_3), 1.79 – 1.96 (м, 2H, CH_2), 2.52 (т, *J* = 7.4 Гц, 2H, CH_2), 2.59 (т, *J* = 5.9 Гц, 1H, CH), 4.20 – 4.30 (м, 2H, CH_2), 5.89 – 6.02 (м, 1H, CH), 6.83 (с, 1H, $CH_{имидазол}$), 7.03 (с, 1H, $CH_{имидазол}$), 7.18 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, $CH_{аром,}$), 7.35 (д, *J* =

8.1 Гц, 2H, $CH_{аром}$), 7.36 (с, 1H, $CH_{имидазол}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ, м.д.): 9.9, 18.9, 31.5, 51.4, 58.0, 74.4, 110.7, 119.5, 127.9, 129.4, 129.9, 134.9, 135.3, 137.8, 171.1. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено $[C_{19}H_{22}ClN_2O_6]^+$: 409.1158; Найдено: 409.1161.

1-(2,4-Дихлорфенил)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)этиловый эфир 3-(1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пропионовой кислоты (53c)

Выход 41% (0.224 г, 0.50 ммоль). Светло-жёлтое масло. R_f = 0.45 (ЭА:MeOH 20:1). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ, м.д.): 1.50 (с, 6H, 2×CH_3), 1.71 – 1.93 (м, 2H, CH_2), 2.41 – 2.65 (м, 3H, CH_2), 4.13 – 4.41 (м, 2H, CH_2), 6.22 – 6.37 (м, 1H, CH), 6.82 (с, 1H, $CH_{имидазол}$), 6.99 (с, 1H, $CH_{имидазол}$), 7.04-7.50 (м, 4H, $CH_{имидазол}$, $CH_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ, м.д) 9.8, 18.7, 31.2, 49.7, 57.8, 71.5, 110.6, 119.6, 127.9, 129.6, 129.8, 132.6, 135.4, 137.7, 170.8. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено $[C_{19}H_{21}Cl_2N_2O_6]^+$: 443.0769; Найдено: 443.0771.

1-(4-Хлорфенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этиловый эфир 3-(1,4-диэтил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан7-ил)пропионовой кислоты (53d)

Выход 40% (0.188 г, 0.42 ммоль). Светло-жёлтое масло. R_f = 0.67 (ЭА). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ, м.д.): 0.98 (т, *J* = 7.2 Гц, 6H, CH_3, 2×CH_3), 1.78 – 1.81 (м, 6H, 2×CH_3), 2.29 – 2.52 (м, 2H, CH_2), 2.57 – 2.74 (м, 1H, CH), 4.38 – 4.59 (м, 2H, CH_2), 6.01 – 6.21 (м, 1H, CH), 7.23 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, $CH_{аром}$), 7.33 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, $CH_{аром}$), 7.91 (с, 1H, $CH_{триазол}$), 7.97 (с, 1H, $CH_{триазол}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ, м.д.): 8.1, 18.2, 18.3, 18.5, 31.2, 53.4, 55.1, 73.3, 112.7, 127.8, 129.2, 134.6, 135.1, 144.0, 152.3, 170.9. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено $[C_{20}H_{25}ClN_3O_6]^+$: 438.1423; Найдено: 438.1426.

1-(4-Хлорфенил)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)этиловый эфир 3-(1,4-диэтил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пропионовой кислоты (53e)

Выход 47% (0.176 г, 0.40 ммоль). Вязкое светло-жёлтое масло. R_f = 0.26 (ЭА). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$, δ, м.д.): 0.95 – 1.10 (м, 6H, 2×CH_3), 1.71 – 2.00 (м, 6H, 2×CH_3), 2.40 – 2.58 (м, 2H, CH_2), 2.62 – 2.74 (м, 1H, CH_2), 4.16 – 4.40 (м, 2H, CH_2), 5.85 – 6.02 (м, 1H, CH), 6.83 (с, 1H, $CH_{имидазол}$), 7.02 (с, 1H, $CH_{имидазол}$), 7.18 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, $CH_{аром}$), 7.34 (д, *J* = 8.3 Гц, 2H, $CH_{аром}$), 7.36 (с, 1H, $CH_{имидазол}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ, м.д.): 8.2, 18.4, 18.6, 31.3, 51.3, 55.2, 74.3, 112.8, 119.5, 127.8, 129.3, 129.7, 134.8, 135.2, 137.7, 171.2. МСВР (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: Вычислено $[C_{21}H_{26}ClN_2O_6]^+$: 437.1474; Найдено: 437.1474.

1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)этиловый эфир 3-(1,4-диэтил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пропионовой кислоты (53f)

Выход 42% (0.212 г, 0.45 ммоль). Светло-желтое масло. R_f = 0.21 (ЭА). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д.): 1.05 (т, *J* = 7.2 Гц, 6Н, 2×CH_3), 1.83 – 1.97 (м, 6Н, 2×CH_3), 2.56 (т, *J* = 7.3 Гц, 2Н, CH_2), 2.72 (т, *J* = 5.8 Гц, 1Н, СН), 4.25 (дд, *J* = 14.8, 7.0 Гц, 1Н, СН), 4.37 (дд, *J* = 14.8, 3.5 Гц, 1Н, СН), 6.35 (дд, *J* = 7.0, 3.5 Гц, 1Н, СН), 6.84 (с, 1Н, $CH_{имидазол}$), 7.04 (с, 1Н, $CH_{имидазол}$), 7.10 (д, *J* = 8.4 Гц, 1Н, $CH_{аром}$), 7.25 (дд, *J* = 8.4, 2.2 Гц, 1Н, $CH_{аром,}$), 7.39 (с, 1Н, $CH_{имидазол}$), 7.46 (д, *J* = 2.2 Гц, 1Н, $CH_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ, м.д.): 8.2, 18.4, 18.6, 31.2, 49.8, 55.2, 71.6, 112.8, 119.6, 127.9, 128.0, 129.8, 129.9, 132.6, 132.7, 135.6, 137.7, 170.9. МСВР (ESI-TOF): m/z [M+H]$^+$: Вычислено [$C_{21}H_{25}Cl_2N_2O_6$]$^+$: 471.1084; Найдено: 471.1084.

1-(4-Хлорфенокси)-3,3-диметил-1-(1*Н*-1,2,4-триазол-1-ил)бут-2-иловый эфир 3- (1,4-диметил-2,3,5,6-тетраксабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)пропионовой кислоты (53g)

Выход 42% (0.247 г, 0.51 ммоль). Белые кристаллы. $T_{пл}$ = 103-105ºС. R_f = 0.76 (ПЭ:ЭА 1:1). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$, δ, м.д.): 1.01 (с, 9Н, $C(CH_3)_3$), 1.54 (с, 6Н, 2×CH_3), 1.72 – 1.84 (м, 2Н, CH_2), 2.25 – 2.54 (м, 3Н, CH_3), 5.42 (д, *J* = 6.7 Гц, 1Н, СН), 6.23 (д, *J* = 6.7 Гц, 1Н, СН), 6.83 (д, *J* = 8.8 Гц, 2Н, $CH_{аром}$), 7.21 (д, *J* = 8.8 Гц, 2Н, $CH_{аром}$), 7.93 (с, 1Н, $CH_{триазол}$), 8.31 (с, 1Н, $CH_{триазол}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ, м.д.): 9.8, 9.9, 18.9, 26.3, 31.1, 34.5, 58.0, 78.8, 86.4, 110.6, 110.7, 117.3, 128.9, 130.0, 143.8, 151.3, 153.6, 171.2. МСВР (ESI-TOF): m/z [M+H]$^+$: Вычислено [$C_{22}H_{29}ClN_3O_7$]$^+$: 482.1673; Найдено: 482.1678.

ВЫВОДЫ

1. Создано новое научное направление по селективному синтезу стабильных циклических пероксидов из простых и доступных ди- и трикетонов и пероксида водорода. Решена фундаментальная проблема селективного синтеза стабильных циклических пероксидов. Определены основные факторы, определяющие селективность образования циклических пероксидов и их стабильность.
2. Предложен метод селективного синтеза мостиковых 1,2,4-триоксоланов (озонидов), исключающий необходимость применения озона. Процесс основан на кислотно-катализируемом пероксидировании ациклических δ-дикетонов. Установлено, что ключевым фактором, определяющим эффективность сборки озонидов, является наличие объемного заместителя между карбонильными группами, что подтверждает определяющий вклад эффекта Торпе-Ингольда в процесс замыкания цикла.
3. Разработан метод селективного кислотно-катализируемого пероксидирования β,γ'-трикетонов, приводящий к образованию мостиковых трициклических моно- и дипероксидов. Установлено, что контринтуитивное применение большого избытка кислоты способствует эффективной сборке пероксидных циклов, а не реакции полимеризации или распаду пероксидов.
4. Предложена и реализована методология пероксидирования β-, δ-дикетонов, β,δ'-трикетонов в гетерогенных условиях, результатом которой является образование мостиковых озонидов, тетраоксанов и трициклических монопероксидов.
5. Созданы селективные методы получения мостиковых аминопероксидов из ациклических δ-дикетонов, а также каркасных трициклических аминопероксидов из β,δ'-трикетонов; при этом пероксидирующим агентом является пероксид водорода, а источником NH-группы - аммиак или соли аммония. Показано, что такие аминопероксиды стабильны в основной и лабильны в кислой среде.
6. Установлено, что вследствие сопряжения $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ аминогруппа в мостиковых аминопероксидах и трициклических аминопероксидах обладает пониженной нуклеофильностью.

7. Разработан атом-экономичный метод синтеза *N*-замещенных аминопероксидов на основе конденсации ациклических δ-дикетонов / β,δ'-трикетонов с H_2O_2 и гидразидами карбоновых кислот.
8. Установлены факторы, влияющие на формирование и стабилизацию пероксидных циклов:
   - В молекуле пероксида должна присутствовать система CYCX, где Y = O-O, X = O или N, в которой реализуется стабилизирующее стереоэлектронное взаимодействие $n_O \rightarrow \sigma^*_{C\text{-}O}$, $n_N \rightarrow \sigma^*_{C\text{-}O}$;
   - Формированию циклических пероксидов способствует наличие объемных заместителей между карбонильными группами.
   - Дестабилизиция пероксикарбениевого иона в переходном состоянии и структурные ограничения препятствуют формированию циклических пероксидов.
9. Показано, что трициклические монопероксиды, озониды и циклические аминопероксиды способны селективно взаимодействовать с солями железа (II) с образованием функционализированных соединений.
10. Показано, что лидерные мостиковые озониды и *N*-замещенные мостиковые азапероксиды обладают высокой противомалярийной активностью в отношении хлорохин-устойчивого *Plasmodium falciparum* (K1) и хлорохин-чувствительного *Plasmodium falciparum* (3D7) малярийного плазмодия.
11. Показано, что лидерные мостиковые озониды, мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны и мостиковые аминопероксиды проявляют выраженную цитотоксическую активность и демонстрируют селективность в отношении клеточных линий рака печени (HepG2), простаты (PC3 и DU 145) и легкого (A549).
12. Открыто новое направление в агрохимии: впервые установлено, что циклические пероксиды обладают высокой фунгицидной активностью. Показано, что мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны высокоэффективны против широкого спектра фитопатогенных грибов, а также против аскосфероза – грибкового заболевания, приводящего к гибели пчел, шмелей. Наиболее активные соединения превосходят по активности коммерческие фунгициды триадимефон и крезоксим-метил, что позволяет рассматривать их как перспективные агенты для сельскохозяйственного применения.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

Обзоры:

1. Yaremenko I. A., Vil' V. A., Demchuk D. V., Terent'ev A. O. Rearrangements of organic peroxides and related processes / *Beilstein J. Org. Chem*. – **2016**. – Vol. 12. – P. 1647–1748. Vil' V. A.,
2. Yaremenko I. A., Ilovaisky A. I. Terent'ev A. O. Peroxides with Anthelmintic, Antiprotozoal, Fungicidal and Antiviral Bioactivity: Properties, Synthesis and Reactions / *Molecules* – **2017**. – Vol. 22. – P. 1881.
3. Dembitsky V. M., Yaremenko I. A. Stable and Unstable 1,2-Dioxolanes: Origin, Synthesis, and Biological Activities / *Science of Synthesis Knowledge Updates* – **2020**. – Vol. 2. – P. 277-314.
4. Radulov P. S, Yaremenko I. A. Application of $BF_3 \cdot EtO$ in the synthesis of cyclic organic peroxides / *Chem. Het. Compd.* – **2020**. – Vol. 56. – I. 32. – P. 1146-1148
5. Alabugin I. V., Kuhn L., Medvedev M. G., Krivoshchapov N. V., Vil' V. A., Yaremenko I. A., Mehaffy P., Yarie M., Terent'ev A. O., Zolfigol M. A. Stereoelectronic power of oxygen in control of chemical reactivity: the anomeric effect is not alone / *Chem. Soc. Rev*. – **2021**. – Vol. 50. – P. 10253-10345
6. Yaremenko I. A., Radulov P. S., Belyakova Yu. Yu., Fomenkov D. I., Tsogoeva S. B., Terent'ev A. O. Lewis Acids and Heteropoly Acids in the Synthesis of Organic Peroxides / *Pharmaceuticals* – **2022.** – Vol. 15. – I. 4. – P. 472

Статьи в рецензируемых журналах:

7. Yaremenko I. A., Terent`ev A. O., Vil' V. A., Novikov R. A., Chernyshev V. V., Tafeenko V. A., Levitsky D. O., Fleury F., Nikishin G. I. Approach for the Preparation of Various Classes of Peroxides Based on the Reaction of Triketones with H_2O_2: First Examples of Ozonide Rearrangement. *Chem. Eur. J.* - **2014**. – Vol. 20. – I. 32. – P. 10160-10169
8. Terent'ev A. O, Yaremenko I. A., Glinushkin A. P., Nikishin G. I. Synthesis of peroxides from β,δ-triketones under heterogeneous conditions / *Russ. J. Org. Chem.* – **2015**. – Vol. 51. – I. 12. – P. 1681–1687
9. Cowan N., Yaremenko I. A., Krylov I. B., Terent'ev A. O., Keiser J. Elucidation of the in vitro and in vivo activities of bridged 1,2,4-trioxolanes, bridged 1,2,4,5-tetraoxanes, tricyclic

monoperoxides, silyl peroxides, and hydroxylamine derivatives against Schistosoma mansoni / *Bioorg. Med. Chem.* – **2015**. – Vol. 23. – I. 16. – P. 5175–5181.

10. Terent'ev A. O., Pastukhova Zh. Yu., Yaremenko I. A., Novikov R. A., Demchuk D. V., Bruk L. G., Levitsky D. O., Fleury F., Nikishin G. I. Selective transformation of tricyclic peroxides with pronounced antischistosomal activity into 2-hydroxy-1,5-diketones using iron(II) salts / *Tetrahedron* – **2016**. – Vol. 72. – P. 3421–3426.
11. Gomes G. d. P., Yaremenko I. A., Radulov P. S., Novikov R. A., Chernyshev V. V., Korlyukov A. A., Nikishin G. I., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Stereoelectronic Control in the Ozone-Free Synthesis of Ozonides / *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2017**. – Vol. 56. – I. 18. – P. 4955–4959.
12. Yaremenko I. A., Syroeshkin M. A., Levitsky D. O., Fleury F., Terent'ev A. O. Cyclic peroxides as promising anticancer agents: in vitro cytotoxicity study of synthetic ozonides and tetraoxanes on human prostate cancer cell lines / *Med. Chem. Res.* – **2017**. – Vol. 26. – I. 1. – P. 170–179.
13. Yaremenko I. A., Gomes G. d. P., Radulov P. S, Belyakova Yu. Yu., Vilikotskiy A. E., Vil' V.A., Korlyukov A. A., Nikishin G. I., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Ozone-Free Synthesis of Ozonides: Assembling Bicyclic Structures from 1,5-Diketones and Hydrogen Peroxide / *J. Org. Chem.* – **2018**. – Vol. 83. – I. 8. – P. 4402–4426.
14. Coghi P., Yaremenko I. A., Prommana P., Radulov P. S., Syroeshkin M. A., Wu Y. J., Gao J. Y., Gordillo F. M., Mok S., Wong V. K. W., Uthaipibull C., Terent'ev A. O. Novel Peroxides as Promising Anticancer Agents with Unexpected Depressed Antimalarial Activity / *ChemMedChem* – **2018**. – Vol. 13. – I. 9. – P. 902–908.
15. Yaremenko I. A., Coghi P., Prommana P., Qiu C., Radulov P. S., Qu Y., Belyakova Yu. Yu., Zanforlin E., Kokorekin V. A., Wu Y. Y. J., Fleury F., Uthaipibull C., Wong V. K. W., Terent'ev A. O. Synthetic Peroxides Promote Apoptosis of Cancer Cells by Inhibiting P-Glycoprotein ABCB5 / *ChemMedChem* – **2020**. – Vol. 15.– P. 1118–1127.
16. Vil' V. A., Yaremenko I. A., Fomenkov D. I., Levitsky D. O., Fleury F., Terent'ev A. O. Ion exchange resin-catalyzed synthesis of bridged tetraoxanes possessing *in vitro* cytotoxicity against HeLa cancer cells / *Chem. Heterocycl. Comp.* – **2020**. – Vol. 56, – I. 6. – P. 722–726.

17. Yaremenko I. A., Radulov P. S., Belyakova Yu. Yu., Demina A. A., Fomenkov D. I., Barsukov, D. V., Subbotina I. R., Fleury F., Terent'ev, A. O. Catalyst development for the synthesis of ozonides and tetraoxanes under heterogeneous conditions. Disclosure of an unprecedented class of fungicides for agricultural application / *Chem. Eur. J.* – **2020**. – Vol. 26. – I. 21. – P. 4734-4751.
18. Yaremenko I. A., Syromyatnikov M. Y., Radulov P. S., Belyakova Yu. Yu., Fomenkov D. I., Popov V. N., Terent'ev A. O. Cyclic Synthetic Peroxides Inhibit Growth of Entomopathogenic Fungus Ascosphaera apis without Toxic Effect on Bumblebees / *Molecules* – **2020**. – Vol. 25. – I. 8. – P. 1954.
19. Yaremenko I. A., Radulov P. S., Medvedev M. G., Krivoshchapov N. V., Belyakova Yu. Yu., Korlyukov A. A., Ilovaisky A. I., Terent'ev A. O., Alabugin I. V. How to Build Rigid Oxygen-Rich Tricyclic Heterocycles from Triketones and Hydrogen Peroxide: Control of Dynamic Covalent Chemistry with Inverse α-Effect / *J. Am. Chem. Soc.* – **2020**. – Vol. 142. –I. 34. – P. 14588-14607.
20. Yaremenko I. A., Belyakova Yu. Yu., Radulov P. S., Novikov R. A., Medvedev M. G., Krivoshchapov N. V., Korlyukov A. A., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Marriage of peroxides and nitrogen heterocycles: selective three-component assembly, peroxide-preserving rearrangement, and stereoelectronic source of unusual stability of bridged azaozonides / *J. Am. Chem. Soc.* – **2021**. – Vol. 143. – I. 17. – P. 6634–6648. Featured in Spotlights on Recent *JACS* Publications *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 16, 6023–6024.
21. Yaremenko I. A., Belyakova Yu. Yu., Radulov P. S., Novikov R. A., Medvedev M. G., Krivoshchapov N. V., Korlyukov A. A., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Inverse α-Effect as the Ariadne's Thread on the Way to Tricyclic Aminoperoxides: Avoiding Thermodynamic Traps in the Labyrinth of Possibilities / *J. Am. Chem. Soc.* – **2022**. – Vol. 144. – I. 16. – P. 7264–7282.
22. Coghi P., Yaremenko I. A., Prommana P., Wu J. N., Zhang R. L., Ng J. P. L., Belyakova Yu. Yu., Law B. Y. K., Radulov P. S., Uthaipibull C., Wong V. K. W., Terent'ev A. O. Antimalarial and Anticancer Activity Evaluation of Bridged Ozonides, Aminoperoxides, and Tetraoxanes / *ChemMedChem* – **2022**. – Vol. 17. – I. 20. – P. e202200328.

23. Yaremenko I. A., Belyakova Yu. Yu., P.S. Radulov P. S., Novikov R. A., Medvedev M. G., Krivoshchapov N. V., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Cascade assembly of bridged *N*-substituted azaozonides: The counterintuitive role of nitrogen source nucleophilicity / *Org. Lett.* – **2022**. – Vol. 24. – I. 36. – P. 6582–6587.
24. Yaremenko I. A., Belyakova Yu. Yu., Radulov P. S., Medvedev M. G., Krivoshchapov N. V., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Two-Component versus Three-Component Condensations in the Race between Hydrazide, Triketone, and Hydrogen Peroxide-How do All Six Reactive Centers Cooperate to Incorporate the Most Diverse Set of Heteroatomic Bridges in a Tricyclic Frame? / *J. Org. Chem.* – **2023**. – Vol. 88. – I. 19. – P. 13782–13795.
25. Yaremenko I. A., Belyakova Yu. Yu., Demina A. A., Radulov P. S., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Bioinspired Fe(II)-Mediated Halogenative C−C Bond Activation of Ozonides: Temporary Installment of a Peroxide Bridge Allows Selective C−C Scissions for Replacement of a Carbonyl Group by a Halogen / *Adv. Synth. Catal.* – **2023**. – Vol. 365. – I. 23. – P. 4190–4197.
26. Radulov P. S., Yaremenko I. A., Keiser J., Terent'ev A. O. Bridged 1,2,4-Trioxolanes: $SnCl_4$-Catalyzed Synthesis and an In Vitro Study against *S. mansoni* / *Molecules* – **2023**. – Vol. 28. – P. 4913.
27. Radulov P. S., Yaremenko I. A., Terent'ev A. O. 1-(2-Benzyl-1,5-dimethyl-6,7,8-trioxabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)ethan-1-ol / *Molbank* – **2023**.– Vol. 2023. – P. M1532.
28. Yaremenko I. A., Radulov P. S., Belyakova Yu. Yu., Fomenkov D. I., Vil' V. A., Kuznetsova M. A., Demidova V. N., Glinushkin A. P., Terent'ev A. O. Cyclic Organic Peroxides as New Fungicides against Phytopathogenic Fungi / *Agrochemicals* – **2023**. – Vol. 2. – I. 3. – P. 355–366.
29. Radulov P. S., Belyakova Yu. Yu., Yaremenko I. A., Ilovaisky A. I., Nguyen M. D., Thi T. D., Thanh T. T., Terent'ev A. O. Synthesis of hybrid compounds containing tetraoxane and triazole or imidazole moieties and their fungicidal activity / *Russ. Chem. Bull.* – **2024**. – Vol. 73. – I. 5. – P. 1312–1320. [*Изв. АН, сер. хим.* – **2024**. – Т. 73. – № 5. – С. 1312–1320].
30. Coghi P., Yaremenko I. A., Prommana P., Nasim A. A. Belyakova Yu. Yu., Chen R., Radulov P. S., Uthaipibull C., Terent'ev A. O., Wong V. K. W. *N*-Substituted Bridged Azaozonides as

Promising Antimalarial Agents / *ChemMedChem* – **2025**. – Vol. 20. – I. 13. – P. e202500181.

31. Belyakova Yu. Yu., Radulov P. S., Novikov R. A., Prolomov I. V., Krivoshchapov N. V., Medvedev M. G., Yaremenko I. A., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. $FeCl_2$-Mediated Rearrangement of Aminoperoxides into Functionalized Tetrahydrofurans: Dynamic Non-innocence of O-Ligands at an Fe Center Coordinates a Radical Cascade / *J. Am. Chem. Soc.* – **2025**. – Vol. 147. – I. 1. – P. 965–977.

Патенты на изобретения:

32. Патент РФ 2523014. Способ получения кетоозонидов. Терентьев А. О., Ярёменко И. А., Арзуманян А. В., Кулакова А. Н., Вартанян М. М., Никишин Г. И. – 2013111973/04 заявлено 19.09.2013; опубликовано 20.07.2014. Бюл. 20.
33. Патент РФ 2623431. Замещенные 1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октаны, применение их в качестве фунгицидных средств и фунгицидные композиции на их основе. Терентьев А. О., Шарипов М. Ю., Глинушкин А. П., Ярёменко И. А. – 2016143325 заявлено 03.11.2016; опубликовано 26.06.2017. Бюл. 18.
34. Патент РФ 2627309. Применение замещенных 2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептанов в качестве фунгицидных средств и фунгицидная композиция на их основе. Терентьев А. О., Шарипов М. Ю., Радулов П. С., Глинушкин А. П., Ярёменко И. А. – 2016143326 заявлено 03.11.2016; опубликовано 07.08.2017. Бюл. 22.
35. Патент РФ 2752957. Способ получения трициклических органических диперокисдов. Ярёменко И. А., Радулов П. С., Белякова Ю. Ю., Терентьев А. О. – 2020141056 заявлено 14.12.2020; опубликовано 11.08.2021. Бюл. 23.
36. Патент РФ 2752760. Замещенные трициклические органические монопероксиды и способ их получения. Ярёменко И. А., Радулов П. С., Белякова Ю. Ю., Терентьев А. О. – 2020141055 заявлено 14.12.2020; опубликовано 02.08.2021. Бюл. 22.

37. Патент РФ 2804396. Способ получения N-замещенных мостиковых 1,2,4-диоксазолидинов. Ярёменко И. А., Белякова Ю. Ю., Радулов П. С., Терентьев А. О. – 2023103791 заявлено 20.02.2023; опубликовано 28.09.2023. Бюл. 28.

Тезисы приглашенных и устных докладов на конференциях:

1. Ярёменко И.А., Дмитриева В.Е., Белякова Ю.Ю., Радулов П.С., Терентьев А.О. Органический пероксиды: Современные синтетические стратегии и биологическая активность // II Сибирский химический симпозиум. – Томск, 20-24 октября **2025** – С. 123 // *Приглашенный доклад.*
2. Yaremenko I.A., Belyakova Yu.Yu., Radulov P.S., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. $FeCl_2$-mediated rearrangement of aminoperoxides into functionalized tetrahydrofurans // Международная конференция «New Emerging Trends in Chemistry» (NewTrendsChem-2025). – Ереван, Армения, 21-25 сентября **2025** – С. 11 // *устный доклад.*
3. Ярёменко И.А., Дмитриева В.Е., Белякова Ю.Ю., Радулов П.С., Терентьев А.О. Пероксиды в медицине: Синтетические стратегии и фармакологические перспективы // Третья Всероссийская школа-конференция по медицинской химии для молодых ученых с международным участием. – Уфа, 23-27 июня **2025** – С. 52 // *ключевой доклад.*
4. Ярёменко И.А., Терентьев А.О. Подходы к синтезу циклических пероксидов из трикетонов и H_2O_2 // VI Всероссийская конференция по органической химии. – Москва, 23-27 сентября **2024** – С. 52 // *устный доклад.*
5. Ярёменко И.А., Белякова Ю.Ю., Радулов П.С., Цогоева С.Б., Терентьев А.О. Удивительные аминопероксиды // Восьмая междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии. – Санкт-Петербург, 24-27 апреля **2023**. – С. 159 // *устный доклад*.
6. Ярёменко И.А., Белякова Ю.Ю., Радулов П.С., Терентьев А.О. Удивительные аминопероксиды // I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школаконференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты». – Казань, 18-23 сентября **2023**. – С. 46 // *приглашенный доклад*.

7. Yaremenko I.A., Belyakova Yu.Yu., Radulov P.S., Tsogoeva S.B., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. How to build rigid oxygen-rich heterocycles // Международный симпозиум «North Caucasus Organic Chemistry Symposium 2022 NCOCS 2022». – Ставрополь, 18-22 апреля **2022**. – P. 140 // устный доклад
8. Ярёменко И.А., Белякова Ю.Ю., Радулов П.С., Цогоева С.Б., Терентьев А.О. Синтез каркасный пероксидов // Всероссийская молодежная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии" 2022. – Шерегеш, 20-26 марта **2022**. – С. 50 // *ключевой доклад*.
9. Ярёменко И.А., Белякова Ю.Ю., Радулов П.С., Цогоева С.Б., Алабугин И.В. Терентьев А.О. Стереоэлектронный контроль в синтезе каркасных пероксидов // Всероссийская научная конференция "Современные проблемы органической химии" (СПОХ-2022), посвященная 115-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова. – Новосибирск, 12-14 сентября **2022**. – С.79 // *устный доклад*.
10. Ярёменко И.А., Белякова Ю.Ю., Радулов П.С., Цогоева С.Б., Терентьев А.О. Циклические пероксиды в медицинской химии // Первая всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии MedChemSchool2021. – Новосибирск, 4-9 июля **2021**. – С.144 // *устный доклад*.
11. Ярёменко И.А., Белякова Ю.Ю., Радулов П.С., Терентьев А.О. Стереоэлектронный контроль в синтезе каркасных пероксидов // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021». – Сочи, 12-16 октября **2021**. – С.155 // *устный доклад*.
12. Yaremenko I.A. Belyakova Yu.Yu., Radulov P.S., Medvedev M.G., Tsogoeva S.B., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. How to combine peroxide and nitrogen in a heterocycle? // XII International Conference on Chemistry for Young Scientists. Mendeleev 2021. – St. Peterburg, Russia, September 6-10, **2021**. – P.682 // *устный доклад.*
13. Ярёменко И.А., Белякова Ю.Ю., Радулов П.С., Терентьев А.О. Как объединить пероксидный и азотный гетероциклы в одной молекуле? // Всероссийская конференция с международным участием "Современные проблемы органической химии" (СПОХ-2021), посвященная 90-й годовщине со дня рождения академика В. А. Коптюга. – Новосибирск, , 9-11 июня **2021**. – С. 63 // *устный доклад.*

14. Ярёменко И.А., Радулов П.С., Белякова Ю.Ю., Фоменков Д.И., Терентьев А.О. Циклические пероксиды как платформа для создания противораковых, противопаразитарных соединений и средств защиты растений. // Шестой междисциплинарный научный форум с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии». – Москва, 23-27 ноября **2020**. – С. 346. // *устный доклад*.
15. Yaremenko I.A., Belyakova Yu.Yu, Terent'ev A.O., Demina A.A., Radulov P.S., Vilikotskiy A.E. Synthesis of Cyclic Peroxides. Peroxides as Promising Medicinal and Agricultural Agents // Markovnikov Congress on Organic Chemistry. – Moscow-Kazan, Russia, 21-28 June **2019**. – P-216 // *устный доклад*
16. Ярёменко И.А., G.d.P. Gomes, Белякова Ю.Ю., Виликотский А.Е., Радулов П.С., Alabugin I.V., Терентьев А.О. Селективная сборка озонидов из 1.5-дикетонов и пероксида водорода. // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии. – Владикавказ, 10-14 сентября **2018**. – С. 240. // *устный доклад.*
17. Ярёменко И.А, Радулов П.С. Терентьев А.О. Управление селективностью в реакциях пероксидирования ди- и трикарбонильных соединений // Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней. – МГУ, Красновидово, 19-23 января **2018**. – С. 260 // *устный доклад*.
18. Ярёменко И.А, Радулов П.С., Терентьев А.О. Пероксиды из ди- и трикарбонильных соединений и пероксида водорода. Невозможное становится возможным // Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии»: Новосибирск, 5-9 июня **2017**. – С. 139 // *устный доклад*.
19. Ярёменко И.А, Радулов П.С., Терентьев А.О. Синтез озонидов без озона // Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней. – МГУ, Красновидово, 13-18 января **2017**. – С. 280 // *устный доклад*.
20. Ярёменко И.А, Терентьев А.О. Противораковые и антипаразитарные соединения на основе органических пероксидов // Материалы школы-конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2016». – Красновидово, МГУ, 16-21 января **2016**. – С. 244 // *устный доклад*.

21. Ярёменко И.А, Терентьев А.О. Антипаразитарные и противораковые соединения на основе органических пероксидов // Материалы школы-конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2015». – Красновидово, МГУ, 18-21 января **2015**. – С. 109 // *устный доклад*.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Сокращение	Полное название (англ.)	Полное название (русский)
Экв.	Equivalent	Эквивалент
TBHP	*Tert*-Butyl Hydroperoxide	*Трет*-бутилгидропероксид
UHP	Urea hydrogen peroxide	Гидроперит -клатрат пероксида водорода с карбамидом
THF	Tetrahydrofuran	Тетрагидрофуран
Py	Pyridine	Пиридин
THP	Tetrahydropyran	Тетрагидропиран
TMSOTf	Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate	Триметилсилил трифторметансульфонат
BSA	*N*,*O*-Bis(trimethylsilyl)acetamide	*N*,*O*-бис(триметилсилил)ацетамидом
ФМК	Phosphomolybdic acid	Фосфорномолибденовая кислота
ФВК	Phosphotungstic acid	Фосфорновольфрамовая кислота
ПЭМ	Transmission electron microscopy	Просвечивающая электронная микроскопия
ТГА	Thermogravimetric analysis	Термогравиметрический анализ
ПЭ	Petroleum ether	Петролейный эфир
ЭА	Ethyl acetate	Этилацетат
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin	4-Диметиламинопиридин
DCC	N,N′-Dicyclohexylcarbodiimide	N,N′-Дициклогексилкарбодиимид
МСВР	High resolution mass spectrometry	Масс-спектрометрия высокого разрешения
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl	2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил
Ts	Tosyl	Тозильная группа
Bn	Benzyl	Бензильная группа
КР	Raman spectroscopy	Комбинационное рассеяние
Et	Ethyl	Этил
Bu^n	*n*-Buthyl	*н*-Бутил
Hex^n	*n*-Hexyl	*н*-Гексил
Am^n	*n*-Amyl	*н*-Амил
Am^i	*i*-Hexyl	*изо*-амил
$Octyl^n$	*n*-Octyl	*н*-Октил
$Dodecyl^n$	*n*-Dodecyl	*н*-Додецил

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Handbook of radical polymerization. / Matyjaszewski K., Davis T. P.: John Wiley & Sons, 2003.
2. Nesvadba P. Radical polymerization in industry // Encyclopedia of radicals in chemistry, biology and materials. – 2012.
3. Dluzneski P. R. Peroxide vulcanization of elastomers // Rubber Chem. Technol. – 2001. – Т. 74, № 3. – С. 451-492.
4. Kruzelak J., Sykora R., Hudec I. Vulcanization of rubber compounds with peroxide curing systems // Rubber Chem. Technol. – 2017. – Т. 90, № 1. – С. 60-88.
5. Global organic peroxide market growth 2019-2024. – 2019. – URL: https://www.fiormarkets.com/report/global-organic-peroxide-market-growth-2019-2024-371362.html (дата обращения: 21.06..2021).
6. Li Y. Qinghaosu (artemisinin): Chemistry and pharmacology // Acta Pharmacol. Sinica. – 2012. – Т. 33, № 9. – С. 1141-1146.
7. Ho W. E., Peh H. Y., Chan T. K., Wong W. S. F. Artemisinins: pharmacological actions beyond anti-malarial // Pharmacol. Therapeut. – 2014. – Т. 142, № 1. – С. 126-139.
8. Miller L. H., Su X. Z. Artemisinin: Discovery from the Chinese Herbal Garden // Cell. – 2011. – Т. 146, № 6. – С. 855-858.
9. Huang J. J., Xia Z. Q., Wu L. F. Study on the Constituents of Artemisia-Annua L .1. The Isolation and Identification of 11r-(-)-Dihydroarteannuic Acid // Acta Chim. Sinica. – 1987. – Т. 45, № 6. – С. 609-612.
10. Vangapandu S., Jain M., Kaur K., Patil P., Patel S. R., Jain R. Recent advances in antimalarial drug development // Med. Res. Rev. – 2007. – Т. 27, № 1. – С. 65-107.
11. White N. J. Qinghaosu (Artemisinin): The price of success // Science. – 2008. – Т. 320, № 5874. – С. 330-334.
12. Nagelschmitz J., Voith B., Wensing G., Roemer A., Fugmann B., Haynes R. K., Kotecka B. M., Rieckmann K. H., Edstein M. D. First assessment in humans of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and ex vivo pharmacodynamic antimalarial activity of the new artemisinin derivative artemisone // Antimicrob. Agents Chemother. – 2008. – Т. 52, № 9. – С. 3085-3091.
13. Frohlich T., Karagoz A. C., Reiter C., Tsogoeva S. B. Artemisinin-derived dimers: potent antimalarial and anticancer agents // J. Med. Chem. – 2016. – Т. 59, № 16. – С. 7360-7388.
14. Capci A., Herrmann L., Kumar H. M. S., Frohlich T., Tsogoeva S. B. Artemisinin-derived dimers from a chemical perspective // Med. Res. Rev. – 2021. – Т. 41, № 6. – С. 2927-2970.

15. Vennerstrom J. L., Fu H. N., Ellis W. Y., Ager A. L., Wood J. K., Andersen S. L., Gerena L., Milhous W. K. Dispiro-1,2,4,5-tetraoxanes - a new class of antimalarial peroxides // J. Med. Chem. – 1992. – Т. 35, № 16. – С. 3023-3027.
16. Keiser J., Ingram K., Vargas M., Chollet J., Wang X. F., Dong Y. X., Vennerstrom J. L. In Vivo Activity of Aryl Ozonides against Schistosoma Species // Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – Т. 56, № 2. – С. 1090-1092.
17. Dong Y. X., Chollet J., Vargas M., Mansour N. R., Bickle Q., Alnouti Y., Huang J. G., Keiser J., Vennerstrom J. L. Praziquantel analogs with activity against juvenile Schistosoma mansoni // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Т. 20, № 8. – С. 2481-2484.
18. Brecht K., Kirchhofer C., Bouitbir J., Trapani F., Keiser J., Krahenbuhl S. Exogenous iron increases fasciocidal activity and hepatocellular toxicity of the synthetic endoperoxides OZ78 and MT04 // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Т. 20, № 19. – С. 4880.
19. Wu J. B., Wang X. F., Chiu F. C. K., Haberli C., Shackleford D. M., Ryan E., Kamaraj S., Bulbule V. J., Wallick A. I., Dong Y. X., White K. L., Davis P. H., Charman S. A., Keiser J., Vennerstrom J. L. Structure-activity relationship of antischistosomal ozonide carboxylic acids // J. Med. Chem. – 2020. – Т. 63, № 7. – С. 3723-3736.
20. Fisher L. C., Blackie M. A. L. Tetraoxanes as antimalarials: harnessing the endoperoxide // Mini-Rev. Med. Chem. – 2014. – Т. 14, № 2. – С. 123-135.
21. Ghorai P., Dussault P. H., Hu C. H. Synthesis of spiro-bisperoxyketals // Org. Lett. – 2008. – Т. 10, № 12. – С. 2401-2404.
22. Hao H. D., Wittlin S., Wu Y. K. Potent antimalarial 1,2,4-trioxanes through perhydrolysis of epoxides // Chem. Eur. J. – 2013. – Т. 19, № 23. – С. 7605-7619.
23. Jefford C. W. Synthetic peroxides as potent antimalarials. News and views // Curr. Top. Med. Chem. – 2012. – Т. 12, № 5. – С. 373-399.
24. Kuster T., Kriegel N., Stadelmann B., Wang X. F., Dong Y. X., Vennerstrom J. L., Keiser J., Hemphill A. Amino ozonides exhibit in vitro activity against Echinococcus multilocularis metacestodes // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2014. – Т. 43, № 1. – С. 40-46.
25. Opsenica D. M., Solaja B. A. Antimalarial peroxides // J. Serb. Chem. Soc. – 2009. – Т. 74, № 11. – С. 1155-1193.
26. Solaja B. A., Terzic N., Pocsfalvi G., Gerena L., Tinant B., Opsenica D., Milhous W. K. Mixed steroidal 1,2,4,5-tetraoxanes: Antimalarial and antimycobacterial activity // J. Med. Chem. – 2002. – Т. 45, № 16. – С. 3331-3336.
27. Vil' V. A., Yaremenko I. A., Ilovaisky A. I., Terent'ev A. O. Peroxides with anthelmintic, antiprotozoal, fungicidal and antiviral bioactivity: properties, synthesis and reactions // Molecules. – 2017. – Т. 22, № 11. – С. 1881.

28. Dembitsky V. M., Gloriozova T. A., Poroikov V. V. Natural peroxy anticancer agents // Mini-Rev. Med. Chem. – 2007. – Т. 7, № 6. – С. 571-589.
29. Dembitsky V. M. Bioactive peroxides as potential therapeutic agents // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Т. 43, № 2. – С. 223-251.
30. Cusati R. C., Barbosa L. C. A., Maltha C. R. A., Demuner A. J., Oliveros-Bastidas A., Silva A. A. Tetraoxanes as a new class of efficient herbicides comparable with commercial products // Pest Manag. Sci. – 2015. – Т. 71, № 7. – С. 1037-1048.
31. Barbosa L. C. A., Maltha C. R. A., Cusati R. C., Teixeira R. R., Rodrigues F. F., Silva A. A., Drew M. G. B., Ismail F. M. D. Synthesis and biological evaluation of new ozonides with improved plant growth regulatory activity // J. Agric. Food. Chem. – 2009. – Т. 57, № 21. – С. 10107-10115.
32. Barbosa L. C. A., Pereira U. A., Telxeira R. R., Maltha C. R. A., Fernandes S. A., Forlani G. Synthesis and phytotoxic activity of ozonides // J. Agric. Food. Chem. – 2008. – Т. 56, № 20. – С. 9434-9440.
33. Chaudhary S., Sharma V., Jaiswal P. K., Gaikwad A. N., Sinha S. K., Puri S. K., Sharon A., Maulik P. R., Chaturvedi V. Stable Tricyclic Antitubercular Ozonides Derived from Artemisinin // Org. Lett. – 2015. – Т. 17, № 20. – С. 4948-4951.
34. Miller M. J., Walz A. J., Zhu H., Wu C. R., Moraski G., Mollmann U., Tristani E. M., Crumbliss A. L., Ferdig M. T., Checkley L., Edwards R. L., Boshoff H. I. Design, synthesis, and study of a mycobactin-artemisinin conjugate that has selective and potent activity against tuberculosis and malaria // J. Am. Chem. Soc. – 2011. – Т. 133, № 7. – С. 2076-2079.
35. Zhou F. W., Lei H. S., Fan L., Jiang L., Liu J., Peng X. M., Xu X. R., Chen L., Zhou C. H., Zou Y. Y., Liu C. P., He Z. Q., Yang D. C. Design, synthesis, and biological evaluation of dihydroartemisinin-fluoroquinolone conjugates as a novel type of potential antitubercular agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014. – Т. 24, № 8. – С. 1912-1917.
36. Phillipson D. W., Rinehart K. L. Antifungal peroxide-containing acids from two caribbean sponges // J. Am. Chem. Soc. – 1983. – Т. 105, № 26. – С. 7735-7736.
37. Chen Y., McCarthy P. J., Harmody D. K., Schimoler-O'Rourke R., Chilson K., Selitrennikoff C., Pomponi S. A., Wright A. E. New bioactive peroxides from marine sponges of the family Plakiniidae // J. Nat. Prod. – 2002. – Т. 65, № 10. – С. 1509-1512.
38. Biamonte M. A., Wanner J., Le Roch K. G. Recent advances in malaria drug discovery // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – Т. 23, № 10. – С. 2829-2843.
39. Wang X. F., Dong Y. X., Wittlin S., Charman S. A., Chiu F. C. K., Chollet J., Katneni K., Mannila J., Morizzi J., Ryan E., Scheurer C., Steuten J., Tomas J. S., Snyder C.,

Vennerstrom J. L. Comparative Antimalarial Activities and ADME Profiles of Ozonides (1,2,4-trioxolanes) OZ277, OZ439, and Their 1,2-Dioxolane, 1,2,4-Trioxane, and 1,2,4,5-Tetraoxane Isosteres // J. Med. Chem. – 2013. – Т. 56, № 6. – С. 2547-2555.

40. Fontaine S. D., Spangler B., Gut J., Lauterwasser E. M. W., Rosenthal P. J., Renslo A. R. Drug delivery to the malaria parasite using an Arterolane-like scaffold // Chemmedchem. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 47-51.
41. Siddiqui G., Giannangelo C., De Paoli A., Schuh A. K., Heimsch K. C., Anderson D., Brown T. G., MacRaild C. A., Wu J. B., Wang X. F., Dong Y. X., Vennerstrom J. L., Becker K., Creek D. J. Peroxide antimalarial drugs target redox homeostasis in Plasmodium falciparum infected red blood cells // ACS Infect. Dis. – 2022. – Т. 8, № 1. – С. 210-226.
42. Hamaluba M., van der Pluijm R. W., Weya J., Njuguna P., Ngama M., Kalume P., Mwambingu G., Ngetsa C., Wambua J., Boga M., Mturi N., Lal A. A., Khuroo A., Taylor W. R. J., Goncalves S., Miotto O., Dhorda M., Mutinda B., Mukaka M., Waithira N., Hoglund R. M., Imwong M., Tarning J., Day N. P. J., White N. J., Bejon P., Dondorp A. M. Arterolane-piperaquine-mefloquine versus arterolane- piperaquine and artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Kenyan children: a single-centre, open-label, randomised, non-inferiority trial // Lancet Infect. Dis. – 2021. – Т. 21, № 10. – С. 1395-1406.
43. Phyo A. P., Jittamala P., Nosten F. H., Pukrittayakamee S., Imwong M., White N. J., Duparc S., Macintyre F., Baker M., Mohrle J. J. Antimalarial activity of artefenomel (OZ439), a novel synthetic antimalarial endoperoxide, in patients with Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax malaria: an open-label phase 2 trial // Lancet Infect. Dis. – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 61-69.
44. Ghosh A. K., Miller H., Knox K., Kundu M., Henrickson K. J., Arav-Boger R. Inhibition of human coronaviruses by antimalarial peroxides // ACS Infect. Dis. – 2021. – Т. 7, № 7. – С. 1985-1995.
45. Yang Y., Islam M. S., Wang J., Li Y., Chen X. Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective // Int. J. Biol. Sci. – 2020. – Т. 16, № 10. – С. 1708-1717.
46. Zhou Y., Gilmore K., Ramirez S., Settels E., Gammeltoft K. A., Pham L. V., Fahnøe U., Feng S., Offersgaard A., Trimpert J., Bukh J., Osterrieder K., Gottwein J. M., Seeberger P. H. In vitro efficacy of artemisinin-based treatments against SARS-CoV-2 // Sci. Rep. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 14571.
47. Terent'ev A. O., Borisov D. A., Chernyshev V. V., Nikishin G. I. Facile and selective procedure for the synthesis of bridged 1,2,4,5-tetraoxanes; strong acids as cosolvents and

catalysts for addition of hydrogen peroxide to beta-diketones // J. Org. Chem. – 2009. – T. 74, № 9. – C. 3335-3340.

48. O'Neill P. M., Amewu R. K., Nixon G. L., ElGarah F. B., Mungthin M., Chadwick J., Shone A. E., Vivas L., Lander H., Barton V., Muangnoicharoen S., Bray P. G., Davies J., Park B. K., Wittlin S., Brun R., Preschel M., Zhang K. S., Ward S. A. Identification of a 1,2,4,5-tetraoxane antimalarial drug-development candidate (RKA 182) with superior properties to the semisynthetic artemisinins // Angew. Chem. Int. Ed. – 2010. – T. 49, № 33. – C. 5693-5697.

49. Vennerstrom J. L., Dong Y. X., Andersen S. L., Ager A. L., Fu H. N., Miller R. E., Wesche D. L., Kyle D. E., Gerena L., Walters S. M., Wood J. K., Edwards G., Holme A. D., McLean W. G., Milhous W. K. Synthesis and antimalarial activity of sixteen dispiro-1,2,4,5-tetraoxanes: Alkyl-substituted 7,8,15,16-tetraoxadispiro[5.2.5.2]hexadecanes // J. Med. Chem. – 2000. – T. 43, № 14. – C. 2753-2758.

50. Opsenica D., Pocsfalvi G., Milhous W. K., Solaja B. A. Antimalarial peroxides: the first intramolecular 1,2,4,5-tetraoxane // J. Serb. Chem. Soc. – 2002. – T. 67, № 7. – C. 465-471.

51. Belic I., Kastelicsuhadolc T., Kavcic R., Marsel J., Kramer V., Kralj B. Peroxides of higher aliphatic ethers // Tetrahedron. – 1976. – T. 32, № 24. – C. 3045-3049.

52. Terent'ev A. O., Yaremenko I. A., Chernyshev V. V., Dembitsky V. M., Nikishin G. I. Selective Synthesis of Cyclic Peroxides from Triketones and H2O2 // J. Org. Chem. – 2012. – T. 77, № 4. – C. 1833-1842.

53. Ramirez A., Woerpel K. A. Synthesis of 1,2-dioxolanes by annulation reactions of peroxycarbenium ions with alkenes // Org. Lett. – 2005. – T. 7, № 21. – C. 4617-4620.

54. Terent'ev A. O., Borisov D. A., Vil' V. A., Dembitsky V. M. Synthesis of five- and six-membered cyclic organic peroxides: Key transformations into peroxide ring-retaining products // Beilstein J. Org. Chem. – 2014. – T. 10. – C. 34-114.

55. Vil V. A., Gomes G. D., Bityukov O. V., Lyssenko K. A., Nikishin G. I., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Interrupted Baeyer-Villiger rearrangement: building a stereoelectronic trap for the Criegee intermediate // Angew. Chem. Int. Ed. – 2018. – T. 57, № 13. – C. 3372-3376.

56. Terent'ev A. O., Yaremenko I. A., Vil' V. A., Dembitsky V. M., Nikishin G. I. Boron Trifluoride as an Efficient Catalyst for the Selective Synthesis of Tricyclic Monoperoxides from beta,delta-Triketones and H2O2 // Synthesis. – 2013. – T. 45, № 2. – C. 246-250.

57. Dussault P. H., Lee H. J., Niu Q. J. Peroxycarbenium-mediated C-C bond formation: synthesis of cyclic peroxides from monoperoxyketals // J. Org. Chem. – 1995. – T. 60, № 4. – C. 784-785.

58. Radulov P. S., Belyakova Y. Y., Demina A. A., Nikishin G. I., Yaremenko I. A., Terent'ev A. O. Selective synthesis of cyclic triperoxides from 1,1-dihydroperoxydi(cycloalkyl)peroxides and acetals using SnCl4 // Russ. Chem. Bull. – 2019. – T. 68, № 6. – C. 1289-1292.

59. Terent'ev A. O., Kutkin A. V., Platonov M. M., Starikova Z. A., Ogibin Y. N., Nikishin G. I. Synthesis of 1,1 '-bishydroperoxydi(cycloalkyl) peroxides by homocoupling of 11-15-membered gem-bis (hydroperoxy)cycloalkanes in the presence of boron trifluoride // Russ. Chem. Bull. – 2005. – T. 54, № 5. – C. 1214-1218.

60. Zmitek K., Zupan M., Stavber S., Iskra J. The effect of iodine on the peroxidation of carbonyl compounds // J. Org. Chem. – 2007. – T. 72, № 17. – C. 6534-6540.

61. Azarifar D., Khosravi K., Soleimanei F. Stannous chloride dihydrate: a novel and efficient catalyst for the synthesis of gem-dihydroperoxides from ketones and aldehydes // Synthesis. – 2009. – T. 15. – C. 2553-2556.

62. Clennan E. L., Sram J. P. Photochemical reactions in the interior of a zeolite. Part 5: The origin of the zeolite induced regioselectivity in the singlet oxygen ene reaction // Tetrahedron. – 2000. – T. 56, № 36. – C. 6945-6950.

63. Stratakis M., Orfanopoulos M. Regioselectivity in the ene reaction of singlet oxygen with alkenes // Tetrahedron. – 2000. – T. 56, № 12. – C. 1595-1615.

64. Griesbeck A. G., El-Idreesy T. T., Fiege M., Brun R. Synthesis of antimalarial 1,2,4-trioxanes via photooxygenation of a chiral allylic alcohol // Org. Lett. – 2002. – T. 4, № 24. – C. 4193-4195.

65. Isayama S., Mukaiyama T. Novel method for the preparation of triethylsilyl peroxides from olefins by the reaction with molecular-oxygen and triethylsilane catalyzed by bis(1,3-diketonato)Cobalt(II) // Chem. Lett. – 1989.DOI 10.1246/cl.1989.573 № 4. – C. 573-576.

66. Isayama S. An efficient method for the direct peroxygenation of various olefinic compounds with molecular-oxygen and triethylsilane catalyzed by a Cobalt(II) complex // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1990. – T. 63, № 5. – C. 1305-1310.

67. Tokuyasu T., Kunikawa S., Masuyama A., Nojima M. Co(III)-alkyl complex- and Co(III)-alkylperoxo complex-catalyzed triethylsilylperoxidation of alkenes with molecular oxygen and triethylsilane // Org. Lett. – 2002. – T. 4, № 21. – C. 3595-3598.

68. O'Neill P. M., Hindley S., Pugh M. D., Davies J., Bray P. G., Park B. K., Kapu D. S., Ward S. A., Stocks P. A. Co(thd)(2): a superior catalyst for aerobic epoxidation and

hydroperoxysilylation of unactivated alkenes: application to the synthesis of spiro-1,2,4-trioxanes // Tetrahedron Lett. – 2003. – T. 44, № 44. – C. 8135-8138.

69. Demarteau J., Debuigne A., Detrembleur C. Organocobalt complexes as sources of carbon-centered radicals for organic and polymer chemistries // Chem. Rev. – 2019. – T. 119, № 12. – C. 6906-6955.
70. Tokuyasu T., Kunikawa S., Abe M., Masuyama A., Nojima M., Kim H. S., Begum K., Wataya Y. Synthesis of antimalarial yingzhaosu a analogues by the peroxidation of dienes with Co(II)/O_2/Et_3SiH // J. Org. Chem. – 2003. – T. 68, № 19. – C. 7361-7367.
71. Sugamoto K., Matsushita Y., Matsui T. Direct hydroperoxygenation of conjugated olefins catalyzed by cobalt(II) porphyrin // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1998.DOI 10.1039/a805888a № 23. – C. 3989-3998.
72. Gandhi H., O'Reilly K., Gupta M. K., Horgan C., O'Leary E. M., O'Sullivan T. P. Advances in the synthesis of acyclic peroxides // Rsc Adv. – 2017. – T. 7, № 32. – C. 19506-19556.
73. Kawanishi M., Kotoku N., Itagaki S., Horii T., Kobayashi M. Structure-activity relationship of anti-malarial spongean peroxides having a 3-methoxy-1,2-dioxane structure // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – T. 12, № 20. – C. 5297-5307.
74. Murakami N., Kawanishi M., Itagaki S., Horii T., Kobayashi M. Facile construction of 6-carbomethoxymethyl-3-methoxy-1,2-dioxane, a core structure of spongean anti-malarial peroxides // Tetrahedron Lett. – 2001. – T. 42, № 41. – C. 7281-7285.
75. Murakami N., Kawanishi M., Itagaki S., Horii T., Kobayashi M. New readily accessible peroxides with high anti-malarial potency // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2002. – T. 12, № 1. – C. 69-72.
76. Criegee R. Mechanism of ozonolysis // Angew. Chem. Int. Ed. – 1975. – T. 14, № 11. – C. 745-752.
77. Griesbaum K., Ovez B., Huh T. S., Dong Y. X. Ozonolyses of O-methyloximes in the presence of acid-derivatives - a new access to substituted ozonides // Liebigs Ann. – 1995. № 8. – C. 1571-1574.
78. Griesbaum K., Liu X. J., Dong Y. X. Diozonides from coozonolyses of suitable O-methyl oximes and ketones // Tetrahedron. – 1997. – T. 53, № 15. – C. 5463-5470.
79. Geletneky C., Berger S. The mechanism of ozonolysis revisited by O-17-NMR spectroscopy // Eur. J. Org. Chem. – 1998. – T. 1998, № 8. – C. 1625-1627.
80. Dong Y. X., Vennerstrom J. L. Differentiation between 1,2,4,5-tetraoxanes and 1,2,4,5,7,8-hexaoxonanes using H-1 and C-13 NMR analyses // J. Heterocyclic Chem. – 2001. – T. 38, № 2. – C. 463-466.

81. Dai P., Dussault P. H. Intramolecular reactions of hydroperoxides and oxetanes: Stereoselective synthesis of 1,2-dioxolanes and 1,2-dioxanes // Org. Lett. – 2005. – T. 7, № 20. – C. 4333-4335.
82. Matsumoto M., Nasu S., Takeda M., Murakami H., Watanabe N. Singlet oxygenation of 4-(4-tert-butyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydrofuran-5-yl)-2-pyridone: non-stereospecific 1,4-addition of singlet oxygen to a 1,3-diene system and thermal rearrangement of the resulting 1,4-endoperoxides to stable 1,2-dioxetanes // Chem. Commun. – 2000.DOI 10.1039/b002161j № 10. – C. 821-822.
83. Lopez D., Quinoa E., Riguera R. The [4+2] addition of singlet oxygen to thebaine: New access to highly functionalized morphine derivatives via opioid endoperoxides // J. Org. Chem. – 2000. – T. 65, № 15. – C. 4671-4678.
84. Singh K., Bera T., Jaiswal V., Biswas S., Mondal B., Das D., Saha J. Lewis acid catalyzed nucleophilic ring opening and 1,3-bisfunctionalization of donor-acceptor cyclopropanes with hydroperoxides: access to highly functionalized peroxy/(alpha-heteroatom substituted)peroxy compounds // J. Org. Chem. – 2019. – T. 84, № 2. – C. 710-725.
85. Yaremenko I. A., Vil V. A., Demchuk D. V., Terent'ev A. O. Rearrangements of organic peroxides and related processes // Beilstein J. Org. Chem. – 2016. – T. 12. – C. 1647-1748.
86. Bartlett P. D., Cotman J. D. Migration aptitude as a criterion of ionic mechanism in the rearrangement of mono-p-nitrotriphenylmethyl hydroperoxide // J. Am. Chem. Soc. – 1950. – T. 72, № 7. – C. 3095-3099.
87. Hüttel R., Schmid H., Ross H. Alkylhydroperoxyde aus alkylhalogeniden, II // Chem. Ber. – 1959. – T. 92, № 3. – C. 699-704.
88. Jiang H., Chu G., Gong H., Qiao Q. D. Tin chloride catalysed oxidation of acetone with hydrogen peroxide to tetrameric acetone peroxide // J. Chem. Res. (S). – 1999.DOI 10.1039/a809955c № 4. – C. 288-289.
89. Pettinari C., Marchetti F., Cingolani A., Drozdov A., Troyanov S. Unexpected synthesis of (bis(diphenylphosphinoyl)ethane)center dot 2(2,2-dihydroperoxypropane) 1 : 2 adduct: a new route to stable organic dihydroperoxides // Chem. Commun. – 2000.DOI 10.1039/b005221n № 19. – C. 1901-1902.
90. Yan X., Qiao C. H., Guo Z. W. Tin(IV) chloride promoted reaction of oxiranes with hydrogen peroxide // Synlett. – 2013. – T. 24, № 4. – C. 502-506.
91. Dussault P. H., Lee I. Q. Peroxycarbenium-mediated C-C bond formation: synthesis of peroxides from monoperoxy ketals // J. Am. Chem. Soc. – 1993. – T. 115, № 14. – C. 6458-6459.

92. Dussault P. H., Zope U. Hydroperoxide-mediated C-C bond formation: synthesis of 1,2-dioxolanes from alkoxyhydroperoxides in the presence of Lewis-acids // Tetrahedron Lett. – 1995. – T. 36, № 21. – C. 3655-3658.
93. Dussault P. H., Lee I. Q., Lee H. J., Lee R. J., Niu Q. J., Schultz J. A., Zope U. R. Peroxycarbenium-mediated C-C bond formation: aplications to the synthesis of hydroperoxides and peroxides // J. Org. Chem. – 2000. – T. 65, № 25. – C. 8407-8414.
94. Pinet A., Nguyen T. L., Bernadat G., Figadere B., Ferrie L. Synthesis of 3,5-disubstituted 1,2-dioxolanes through the use of acetoxy peroxyacetals // Org. Lett. – 2019. – T. 21, № 12. – C. 4729-4733.
95. Wang X. F., Dong Y. X., Wittlin S., Creek D., Chollet J., Charman S. A., Santo Tomas J., Scheurer C., Snyder C., Vennerstrom J. L. Spiro- and dispiro-1,2-dioxolanes: Contribution of iron(II)-mediated one-electron vs two-electron reduction to the activity of antimalarial peroxides // J. Med. Chem. – 2007. – T. 50, № 23. – C. 5840-5847.
96. Hurlocker B., Miner M. R., Woerpel K. A. Synthesis of Silyl Monoperoxyketals by Regioselective Cobalt-Catalyzed Peroxidation of Silyl Enol Ethers: Application to the Synthesis of 1,2-Dioxolanes // Org. Lett. – 2014. – T. 16, № 16. – C. 4280-4283.
97. Martyn D. C., Ramirez A. P., Berattie M. J., Cortese J. F., Patel V., Rush M. A., Woerpel K. A., Clardy J. Synthesis of spiro-1,2-dioxolanes and their activity against Plasmodium falciparum // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – T. 18, № 24. – C. 6521-6524.
98. Zhao Q. J., Vargas M., Dong Y. X., Zhou L., Wang X. F., Sriraghavan K., Keiser J., Vennerstrom J. L. Structure-activity relationship of an ozonide carboxylic acid (OZ78) against Fasciola hepatica // J. Med. Chem. – 2010. – T. 53, № 10. – C. 4223-4233.
99. Dussault P. H., Lee R. J., Schultz J. A., Suh Y. S. Reaction of peroxyacetals with silyl ketene acetals: synthesis of 3-peroxyalkanoates and 3-peroxyalkanals // Tetrahedron Lett. – 2000. – T. 41, № 29. – C. 5457-5460.
100. Dai P., Trullinger T. K., Liu X. J., Dussault P. H. Asymmetric synthesis of 1,2-dioxolane-3-acetic acids: Synthesis and configurational assignment of plakinic acid A // J. Org. Chem. – 2006. – T. 71, № 6. – C. 2283-2292.
101. Marson C. M., Khan A., Porter R. A. Stereocontrolled formation of epoxy peroxide functionality appended to a lactam ring // J. Org. Chem. – 2001. – T. 66, № 14. – C. 4771-4775.
102. Azarifar D., Khosravi K. Trans-3,5-dihydroperoxy-3,5-dimethyl-1,2-dioxolane as a novel and efficient reagent for selective sulfoxidation of sulfides under catalyst-free condition // Eur. J. Chem. – 2010. – T. 1, № 1. – C. 15-19.

103. Azarifar D., Khosravi K. $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ as a catalyst for simple and efficient synthesis of gem-dihydroperoxides from ketones and aldehydes using aqueous H_2O_2 // J. Iran. Chem. Soc. – 2011. – T. 8, № 4. – C. 1006-1013.

104. Gamage N. D. H., Stiasny B., Kratz E. G., Stierstorfer J., Martin P. D., Cisneros G. A., Klapotke T. M., Winter C. H. Energetic materials trends in 5-and 6-membered cyclic peroxides containing hydroperoxy and hydroxy substituents // Eur. J. Inorg. Chem. – 2016.10.1002/ejic.201600767 № 31. – C. 5036-5043.

105. Zmitek K., Stavber S., Zupan M., Bonnet-Delpon D., Charneau S., Grellier P., Iskra J. Synthesis and antimalarial activities of novel 3,3,6,6-tetraalkyl-1,2,4,5-tetraoxanes // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – T. 14, № 23. – C. 7790-7795.

106. Atheaya H., Khan S. I., Mamgain R., Rawat D. S. Synthesis, thermal stability, antimalarial activity of symmetrically and asymmetrically substituted tetraoxanes // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – T. 18, № 4. – C. 1446-1449.

107. Kumar N., Khan S. I., Atheaya H., Mamgain R., Rawat D. S. Synthesis and in vitro antimalarial activity of tetraoxane-amine/amide conjugates // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – T. 46, № 7. – C. 2816-2827.

108. Iskra J., Bonnet-Delpon D., Begue J. P. One-pot synthesis of non-symmetric tetraoxanes with the H_2O_2/MTO/fluorous alcohol system // Tetrahedron Lett. – 2003. – T. 44, № 33. – C. 6309-6312.

109. Ellis G. L., Amewu R., Sabbani S., Stocks P. A., Shone A., Stanford D., Gibbons P., Davies J., Vivas L., Charnaud S., Bongard E., Hall C., Rimmer K., Lozanom S., Jesus M., Gargallo D., Ward S. A., O'Neill P. M. Two-step synthesis of achiral dispiro-1,2,4,5-tetraoxanes with outstanding antimalarial activity, low toxicity, and high-stability profiles // J. Med. Chem. – 2008. – T. 51, № 7. – C. 2170-2177.

110. Liu H. H., Jin H. X., Zhang Q., Wu Y. K., Kim H. S., Wataya Y. Synthesis and in vitro antimalarial activity of several simple analogues of peroxyplakoric acid // Chinese J. Chem. – 2005. – T. 23, № 11. – C. 1469-1473.

111. Singh K., Kumar P., Jagadeesh C., Patel M., Das D., Saha J. An approach to alpha- and beta-amino peroxides via lewis acid catalyzed ring opening-peroxidation of donor-acceptor aziridines and n-activated aziridines // Adv. Synth. Catal. – 2020. – T. 362, № 19. – C. 4130-4137.

112. Dussault P. H., Trullinger T. K., Noor-e-Ain F. Opening of substituted oxetanes with H_2O_2 and alkyl hydroperoxides: Stereoselective approach to 3-peroxyalcohols and 1,2,4-trioxepanes // Org. Lett. – 2002. – T. 4, № 26. – C. 4591-4593.

113. Pinet A., Cojean S., Nguyen L. T., Vasquez-Ocmin P., Maciuk A., Loiseau P. M., Le Pape P., Figadere B., Ferrie L. Anti-protozoal and anti-fungal evaluation of 3,5-disubstituted 1,2-dioxolanes // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2021. – Т. 47. – С. 128196.
114. Pinet A., Figadere B., Ferrie L. Access to functionalized 3,5-disubstituted 1,2-dioxolanes under mild conditions through indium(III) chloride/trimethylsilyl chloride or scandium(III) triflate catalysis // Adv. Synth. Catal. – 2020. – Т. 362, № 5. – С. 1190-1194.
115. Eske A., Ecker S., Fendinger C., Goldfuss B., Jonen M., Lefarth J., Neudorfl J. M., Spilles M., Griesbeck A. G. Spirofused and annulated 1,2,4-trioxepane-, 1,2,4-trioxocane-, and 1,2,4-trioxonane-cyclohexadienones: cyclic peroxides with unusual ring conformation dynamics // Angew. Chem. Int. Ed. – 2018. – Т. 57, № 42. – С. 13770-13774.
116. Bloodworth A. J., Griffin I. M. Oxymetallation. Part VI. Halogenodemercuration of peroxymercurials derived from αβ-unsaturated esters and ketones // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1974.10.1039/P19740000688. – С. 688-695.
117. Bloodworth A. J., Courtneidge J. L. Oxymetalation. Part 17. t-Butyl peroxymercuriation and subsequent demercuriation of phenylcyclopropane // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1982.DOI 10.1039/p19820001807 № 8. – С. 1807-1809.
118. Bloodworth A. J., Loveitt M. E. Peroxymercuration of dienes - simple route to new cyclic peroxides // J. Chem. Soc. Chem. Commun. – 1976.DOI 10.1039/c39760000094 № 3. – С. 94-95.
119. Nixon J. R., Cudd M. A., Porter N. A. Cyclic peroxides by intra-molecular peroxymercuration of unsaturated hydroperoxides // J. Org. Chem. – 1978. – Т. 43, № 21. – С. 4048-4052.
120. Bloodworth A. J., Spencer M. D. Oxymetalation. XXII. Hydroperoxymercuriation using 30% hydrogen peroxide // J. Organomet. Chem. – 1990. – Т. 386, № 3. – С. 299-304.
121. Bloodworth A. J., Cooksey C. J., Korkodilos D. Synthesis of alkyl hydroperoxides by hydroperoxymercuriation and reduction // J. Chem. Soc. Chem. Commun. – 1992.DOI 10.1039/c39920000926 № 13. – С. 926-927.
122. Bloodworth A. J., Korkodilos D. Mercury(II)-mediated cyclization of hydroperoxyalkylcyclopropanes - a new route to cyclic peroxides // Tetrahedron Lett. – 1991. – Т. 32, № 47. – С. 6953-6956.
123. Bloodworth A. J., Bothwell B. D., Collins A. N., Maidwell N. L. A short synthesis of naturally occurring and other analogues of plakinic acids that contain the 1,2-dioxolane group // Tetrahedron Lett. – 1996. – Т. 37, № 11. – С. 1885-1888.

124. Liu Y. H., Zhang Z. H., Li T. S. Efficient conversion of epoxides into beta-hydroperoxy alcohols catalyzed by antimony trichloride/SiO_2 // Synthesis. – 2008. – T. 20. – C. 3314-3318.

125. Azarifar D., Khosravi K., Soleimanei F. Mild and efficient strontium chloride hexahydrate-catalyzed conversion of ketones and aldehydes into corresponding gem-dihydroperoxides by aqueous H_2O_2 // Molecules. – 2010. – T. 15, № 3. – C. 1433-1441.

126. Das B., Krishnaiah M., Veeranjaneyulu B., Ravikanth B. A simple and efficient synthesis of gem-dihydroperoxides from ketones using aqueous hydrogen peroxide and catalytic ceric ammonium nitrate // Tetrahedron Lett. – 2007. – T. 48, № 36. – C. 6286-6289.

127. Sashidhara K. V., Avula S. R., Singh L. R., Palnati G. R. A facile and efficient Bi(III) catalyzed synthesis of 1,1-dihydroperoxides and 1,2,4,5-tetraoxanes // Tetrahedron Lett. – 2012. – T. 53, № 36. – C. 4880-4884.

128. Wang X. F., Zhao Q. J., Vargas M., Dong Y. X., Sriraghavan K., Keiser J., Vennerstrom J. L. The activity of dispiro peroxides against Fasciola hepatica // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – T. 21, № 18. – C. 5320-5323.

129. Miura M., Nojima M. Formation of 3,6-dialkyl-1,2,4,5-tetraoxans and related cyclic bis-(peroxides) by the action of antimony pentachloride or chlorosulfonic acid on ozonides // J. Chem. Soc. Chem. Commun. – 1979.DOI 10.1039/c39790000467 № 11. – C. 467-468.

130. Harris J. R., Waetzig S. R., Woerpel K. A. Palladium(II)-catalyzed cyclization of unsaturated hydroperoxides for the synthesis of 1,2-dioxanes // Org. Lett. – 2009. – T. 11, № 15. – C. 3290-3293.

131. Bell E. R., Vaughan W. E. Preparation of organic hydroperoxides // Book Preparation of organic hydroperoxides / Editor, 1953.

132. Davies A. G., Foster R. V., White A. M. 314. Organic peroxides. Part I. The preparation of alkyl hydroperoxides from hydrogen peroxide // J. Chem. Soc. – 1953. – C. 1541-1547.

133. Barthen P., Frank W. The 'super acid' $BF_3 \cdot H_2O$ stabilized by 1,4-dioxane: new preparative aspects and the crystal structure of $BH_3H_2O \cdot C_4H_8O_2$ // Acta Crystallogr. E Crystallogr. Commun. – 2019. – T. 75. – C. 1787-1791.

134. Zhang S. T., Zhang X. H., Ling X. G., He C., Huang R. F., Pan J., Li J. Q., Xiong Y. Superacid BF_3-H_2O promoted benzylation of arenes with benzyl alcohols and acetates initiated by trace water // Rsc. Adv. – 2014. – T. 4, № 58. – C. 30768-30774.

135. Prakash G. K. S., Paknia F., Mathew T., Mloston G., Joschek J. P., Olah G. A. Fluoroanalogs of DDT: Superacidic BF_3-H_2O catalyzed facile synthesis of 1,1,1-trifluoro-2,2-diarylethanes and 1,1-difluoro-2,2-diarylethanes // Org. Lett. – 2011. – T. 13, № 15. – C. 4128-4131.

136. Prakash G. K. S., Mathew T., Hoole D., Esteves P. M., Wang Q., Rasul G., Olah G. A. N-Halosuccinimide/BF_3-H_2O, efficient electrophilic halogenating systems for aromatics // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – Т. 126, № 48. – С. 15770-15776.
137. Prakash G. K. S., Panja C., Shakhmin A., Shah E., Mathew T., Olah G. A. BF_3-H_2O catalyzed hydroxyalkylation of aromatics with aromatic aldehydes and dicarboxaldehydes: efficient synthesis of triarylmethanes, diarylmethylbenzaldehydes, and anthracene derivatives // J. Org. Chem. – 2009. – Т. 74, № 22. – С. 8659-8668.
138. Tkach V. S., Suslov D. S., Myagmarsuren G., Gubaydulina O. V., Bykov M. V., Umanets V. A. Highly effective catalysts for the addition polymerization of norbornene: zerovalent-nickel complex/H_2O/BF_3·OEt_2 // Catal. Commun. – 2009. – Т. 10, № 14. – С. 1813-1815.
139. Gross A. Production of per-fatty acids // Book Production of per-fatty acids / Editor, 1957.
140. Ropp W. S. Monoperoxyacetals // Book Monoperoxyacetals / EditorGoogle Patents, 1957.
141. Bourgeois M. J., Montaudon E., Maillard B. Novel synthesis of asymmetric alkyl peroxides using tertiary alcohols // Tetrahedron. – 1993. – Т. 49, № 12. – С. 2477-2484.
142. Terent'ev A. O., Kutkin A. V., Platonov M. M., Ogibin Y. N., Nikishin G. I. A new method for the synthesis of bishydroperoxides based on a reaction of ketals with hydrogen peroxide catalyzed by boron trifluoride complexes // Tetrahedron Lett. – 2003. – Т. 44, № 39. – С. 7359-7363.
143. Terent'ev A. O., Kutkin A. V., Platonov M. M., Vorontsov I. I., Antipin M. Y., Ogibin Y. N., Nikishin G. I. Synthesis of peroxide compounds by the BF_3-catalyzed reaction of acetals and enol ethers with H_2O_2 // Russ. Chem. Bull. – 2004. – Т. 53, № 3. – С. 681-687.
144. Terent'ev A. O., Kutkin A. V., Troizky N. A., Ogibin Y. N., Nikishin G. I. Synthesis of geminal bisperoxides by acid-catalyzed reaction of acetals and enol ethers with tert-butyl hydroperoxide // Synthesis. – 2005. – Т. 13. – С. 2215-2219.
145. Zhang Q., Jin H. X., Liu H. H., Wu Y. K. Synthesis of a nitro analogue of plakoric acid // Chinese J. Chem. – 2006. – Т. 24, № 9. – С. 1190-1195.
146. Zhang Q., Li Y., Wu Y. K. Synthesis of a 1,2,7,8-tetraoxa-spiro[5.5]undecane // Chinese J. Chem. – 2007. – Т. 25, № 9. – С. 1304-1308.
147. Bartoschek A., El-Idreesy T., Griesbeck A. G., Hoinck L. O., Lex J., Miara C., Neudorfl J. M. A family of new 1,2,4-trioxanes by photooxygenation of allylic alcohols in sensitizer-doped polymers and secondary reactions // Synthesis. – 2005. – Т. 14. – С. 2433-2444.
148. Griesbeck A. G., El-Idreesy T. T., Hoinck L. O., Lex J., Brun R. Novel spiroanellated 1,2,4-trioxanes with high in vitro antimalarial activities // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Т. 15, № 3. – С. 595-597.

149. Griesbeck A. G., Hoinck L. O., Lex J., Neudorfl J., Blunk D., El-Idreesy T. T. 1,2,5,10,11,14-hexaoxadispiro[5.2.5.2]hexadecanes: Novel spirofused bis-trioxane peroxides // Molecules. – 2008. – Т. 13, № 8. – С. 1743-1758.
150. Griesbeck A. G., El-Idreesy T. T., Lex J. Singlet oxygen addition to chiral allylic alcohols and subsequent peroxyacetalization with beta-naphthaldehyde: synthesis of diastereomerically pure 3-beta-naphthyl-substituted 1,2,4-trioxanes // Tetrahedron. – 2006. – Т. 62, № 46. – С. 10615-10622.
151. Yoshida M., Miura M., Nojima M., Kusabayashi S. Synthesis and decomposition of E- and Z-3,3,5-trisubstituted 1,2-dioxolanes // J. Am. Chem. Soc. – 1983. – Т. 105, № 20. – С. 6279-6285.
152. Terent'ev A. O., Kutkin A. V., Starikova Z. A., Antipin M. Y., Ogibin Y. N., Nikishina G. I. New preparation of 1,2,4,5-tetraoxanes // Synthesis. – 2004. – Т. 14. – С. 2356-2366.
153. Hamann H. J., Hecht M., Bunge A., Gogol M., Liebscher J. Synthesis and antimalarial activity of new 1,2,4,5-tetroxanes and novel alkoxy-substituted 1,2,4,5-tetroxanes derived from primary gem-dihydroperoxides // Tetrahedron Lett. – 2011. – Т. 52, № 1. – С. 107-111.
154. Niesen A., Barthel A., Kluge R., Kowitzsch A., Strohl D., Schwarz S., Csuk R. Antitumoractive endoperoxides from triterpenes // Arch. Pharm. – 2009. – Т. 342, № 10. – С. 569-576.
155. Terent'ev A. O., Platonov M. M., Sonneveld E. J., Peschar R., Chernyshev V. V., Starikova Z. A., Nikishin G. I. New preparation of 1,2,4,5,7,8-hexaoxonanes // J. Org. Chem. – 2007. – Т. 72, № 19. – С. 7237-7243.
156. Griesbeck A. G., Blunk D., El-Idreesy T. T., Raabe A. Bicyclic peroxides and perorthoesters with 1,2,4-trioxane structures // Angew. Chem. Int. Ed. – 2007. – Т. 46, № 46. – С. 8883-8886.
157. Vil' V. A., Gomes G. D., Ekimova M. V., Lyssenko K. A., Syroeshkin M. A., Nikishin G. I., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Five roads that converge at the cyclic peroxy-criegee intermediates: BF_3-catalyzed synthesis of beta-hydroperoxy-beta-peroxylactones // J. Org. Chem. – 2018. – Т. 83, № 21. – С. 13427-13445.
158. Vil V. A., Barsegyan Y. A., Barsukov D. V., Korlyukov A. A., Alabugin I. V., Terent'ev A. O. Peroxycarbenium Ions as the "Gatekeepers" in Reaction Design: Assistance from Inverse Alpha-Effect in Three-Component beta-Alkoxy-beta-peroxylactones Synthesis // Chem. Eur. J. – 2019. – Т. 25, № 63. – С. 14460-14468.
159. Vil V. A., Barsegyan Y. A., Kuhn L., Ekimova M. V., Semenov E. A., Korlyukov A. A., Terent'ev A. O., Alabugin I. V. Synthesis of unstrained Criegee intermediates: inverse

alpha-effect and other protective stereoelectronic forces can stop Baeyer-Villiger rearrangement of gamma-hydroperoxy-gamma-peroxylactones // Chem. Sci. – 2020. – Т. 11, № 20. – С. 5313-5322.

160. Feng Y., Holte D., Zoller J., Umemiya S., Simke L. R., Baran P. S. Total Synthesis of Verruculogen and Fumitremorgin A Enabled by Ligand-Controlled C-H Borylation // J. Am. Chem. Soc. – 2015. – Т. 137, № 32. – С. 10160-10163.
161. Bulfield D., Huber S. M. Halogen bonding in organic synthesis and organocatalysis // Chem. Eur. J. – 2016. – Т. 22, № 41. – С. 14434-14450.
162. Cavallo G., Metrangolo P., Milani R., Pilati T., Priimagi A., Resnati G., Terraneo G. The halogen bond // Chem. Rev. – 2016. – Т. 116, № 4. – С. 2478-2601.
163. Mikherdov A. S., Novikov A. S., Boyarskiy V. P., Kukushkin V. Y. The halogen bond with isocyano carbon reduces isocyanide odor // Nat. Commun. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 2921.
164. Guha S., Kazi I., Mukherjee P., Sekar G. Halogen-bonded iodonium ion catalysis: a route to alpha-hydroxy ketones via domino oxidations of secondary alcohols and aliphatic C-H bonds with high selectivity and control // Chem. Commun. – 2017. – Т. 53, № 79. – С. 10942-10945.
165. Jungbauer S. H., Walter S. M., Schindler S., Rout L., Kniep F., Huber S. M. Activation of a carbonyl compound by halogen bonding // Chem. Commun. – 2014. – Т. 50, № 47. – С. 6281-6284.
166. Liu X. L., Ma S., Toy P. H. Halogen bond-catalyzed friedel-crafts reactions of aldehydes and ketones using a bidentate halogen bond donor catalyst: synthesis of symmetrical bis(indolyl)methanes // Org. Lett. – 2019. – Т. 21, № 22. – С. 9212-9216.
167. Breugst M., von der Heiden D. Mechanisms in iodine catalysis // Chem. Eur. J. – 2018. – Т. 24, № 37. – С. 9187-9199.
168. Terent'ev A. O., Krylov I. B., Borisov D. A., Nikishin G. I. A new approach to the synthesis of vicinal iodoperoxyalkanes by the reaction of alkenes with iodine and hydroperoxides // Synthesis. – 2007. – Т. 19. – С. 2979-2986.
169. Dussault P. H., Davies D. R. Synthesis of 1,2-dioxanes, 1,2,4-trioxanes, and 1,2,4-trioxepanes via cyclizations of unsaturated hydroperoxyacetals // Tetrahedron Lett. – 1996. – Т. 37, № 4. – С. 463-466.
170. Tropina V. I., Krivykh O. V., Sadchikova N. P., Terent'ev A. O., Krylov I. B. Synthesis and antimicrobial activity of geminal bis-hydroperoxides // Pharm. Chem. J. – 2010. – Т. 44, № 5. – С. 248-250.

171. Terent'ev A. O., Platonov M. M., Krylov I. B., Nikishin G. I. Synthesis of 1,2,4,5,7,8-hexaoxonanes by iodine-catalyzed reactions of bis(1-hydroperoxycycloalkyl) peroxides with ketals // Russ. Chem. Bull. – 2009. – Т. 58, № 2. – С. 335-338.
172. Terent'ev A. O., Zdvizhkov A. T., Kulakova A. N., Novikov R. A., Arzumanyan A. V., Nikishin G. I. Reactions of mono- and bicyclic enol ethers with the I_2-hydroperoxide system // Rsc Adv. – 2014. – Т. 4, № 15. – С. 7579-7587.
173. Terent'ev A. O., Platonov M. M., Krylov I. B., Chernyshev V. V., Nikishin G. I. Synthesis of 1-hydroperoxy-1′-alkoxyperoxides by the iodine-catalyzed reactions of geminal bishydroperoxides with acetals or enol ethers // Org. Biomol. Chem. – 2008. – Т. 6, № 23. – С. 4435-4441.
174. Zdvizhkov A. T., Terent’ev A. O., Radulov P. S., Novikov R. A., Tafeenko V. A., Chernyshev V. V., Ilovaisky A. I., Levitsky D. O., Fleury F., Nikishin G. I. Transformation of 2-allyl-1,3-diketones to bicyclic compounds containing 1,2-dioxolane and tetrahydrofuran rings using the I2/H2O2 system // Tetrahedron Lett. – 2016. – Т. 57, № 8. – С. 949-952.
175. Juaristi E., Gomes G. D., Terent'ev A. O., Notario R., Alabugin I. V. Stereoelectronic Interactions as a Probe for the Existence of the Intramolecular alpha-Effect // J. Am. Chem. Soc. – 2017. – Т. 139, № 31. – С. 10799-10813.
176. Alabugin I. V., Kuhn L., Medvedev M. G., Krivoshchapov N. V., Vil' V. A., Yaremenko I. A., Mehaffy P., Yarie M., Terent'ev A. O., Zolfigol M. A. Stereoelectronic power of oxygen in control of chemical reactivity: the anomeric effect is not alone // Chem. Soc. Rev. – 2021. – Т. 50. – С. 10253-10345.
177. Hassan Z., Stahlberger M., Rosenbaum N., Brase S. Criegee intermediates beyond ozonolysis: synthetic and mechanistic insights // Angew. Chem. Int. Ed. – 2021. – Т. 60, № 28. – С. 15138-15152.
178. Jefford C. W., Jaber A., Boukouvalas J. Efficient preparation of 1,2,4,5-tetroxanes from bis(trimethylsilyl) peroxide and carbonyl-compounds // Synthesis. – 1988. – Т. 5. – С. 391-393.
179. Opsenica D., Pocsfalvi G., Juranic Z., Tinant B., Declercq J. P., Kyle D. E., Milhous W. K., Solaja B. A. Cholic acid derivatives as 1,2,4,5-tetraoxane carriers: Structure and antimalarial and antiproliferative activity // J. Med. Chem. – 2000. – Т. 43, № 17. – С. 3274-3282.
180. McCullough K. J., Nonami Y., Masuyama A., Nojima M., Kim H. S., Wataya Y. Synthesis, crystal structure and antimalarial activity of novel 1,2,5,6-tetraoxacycloalkanes from 2,3-

dihydroperoxy-2-phenylnorbornane // Tetrahedron Lett. – 1999. – T. 40, № 51. – C. 9151-9155.

181. Kim H. S., Begum E., Ogura N., Wataya Y., Nonami Y., Ito T., Masuyama A., Nojima M., McCullough K. J. Antimalarial activity of novel 1,2,5,6-tetraoxacycloalkanes and 1,2,5-trioxacycloalkanes // J. Med. Chem. – 2003. – T. 46, № 10. – C. 1957-1961.
182. Jefford C. W., Rossier J. C., Richardson G. D. The reaction of trimethylsilyl alpha-trimethylsilylperoxy esters with ketones and aldehydes - a simple, efficient synthesis of 1,2,4-trioxan-5-one // J. Chem. Soc. Chem. Commun. – 1983.DOI 10.1039/c39830001064 № 19. – C. 1064-1065.
183. Jefford C. W., Currie J., Richardson G. D., Rossier J. C. The synthesis of 1,2,4-trioxan-5-ones // Helv. Chim. Acta. – 1991. – T. 74, № 6. – C. 1239-1246.
184. Jefford C. W., Boukouvalas J., Kohmoto S. Reactions of cyclic peroxides with aldehydes and ketones catalyzed by trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate - an efficient synthesis of 1,2,4-trioxanes // J. Chem. Soc. Chem. Commun. – 1984.DOI 10.1039/c39840000523 № 8. – C. 523-524.
185. Jefford C. W., Kohmoto S., Jaggi D., Timari G., Rossier J. C., Rudaz M., Barbuzzi O., Gerard D., Burger U., Kamalaprija P., Mareda J., Bernardinelli G., Manzanares I., Canfield C. J., Fleck S. L., Robinson B. L., Peters W. Synthesis, structure, and antimalarial activity of some enantiomerically pure, cis-fused cyclopenteno-1,2,4-trioxanes // Helv. Chim. Acta. – 1995. – T. 78, № 3. – C. 647-662.
186. Dechy-Cabaret O., Robert A., Meunier B. Synthesis and stereochemical study of a trioxaquine prepared from cis-bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione // CR Chim. – 2002. – T. 5, № 4. – C. 297-302.
187. Dechy-Cabaret O., Benoit-Vical F., Loup C., Robert A., Gornitzka H., Bonhoure A., Vial H., Magnaval J. F., Seguela J. P., Meunier B. Synthesis and antimalarial activity of trioxaquine derivatives // Chem. Eur. J. – 2004. – T. 10, № 7. – C. 1625-1636.
188. Posner G. H., Oh C. H., Milhous W. K. Olefin oxidative cleavage and dioxetane formation using triethylsilyl hydrotrioxide - applications to preparation of potent antimalarial 1,2,4-trioxanes // Tetrahedron Lett. – 1991. – T. 32, № 34. – C. 4235-4238.
189. Posner G. H., Oh C. H., Gerena L., Milhous W. K. Extraordinarily potent antimalarial compounds - new, structurally simple, easily synthesized, tricyclic 1,2,4-trioxanes // J. Med. Chem. – 1992. – T. 35, № 13. – C. 2459-2467.
190. Posner G. H., Oh C. H., Gerena L., Milhous W. K. Synthesis and antimalarial activities of structurally simplified 1,2,4-trioxanes related to Artemisinin // Heteroatom Chem. – 1995. – T. 6, № 2. – C. 105-116.

191. Cointeaux L., Berrien J. F., Mahuteau J., Huu-Dau M. E. T., Ciceron L., Danis M., Mayrargue J. A short synthesis of antimalarial peroxides // Bioorg. Med. Chem. – 2003. – T. 11, № 17. – C. 3791-3794.
192. Terent'ev A. O., Yaremenko I. A., Vil V. A., Moiseev I. K., Kon'kov S. A., Dembitsky V. M., Levitsky D. O., Nikishin G. I. Phosphomolybdic and phosphotungstic acids as efficient catalysts for the synthesis of bridged 1, 2, 4, 5-tetraoxanes from β-diketones and hydrogen peroxide // Org. Biomol. Chem. – 2013. – T. 11, № 16. – C. 2613-2623.
193. Khosravi K., Zendehdel M., Naserifar S., Tavakoli F., Khalaji K., Asgari A. Heteropoly acid/NaY zeolite as a reusable solid catalyst for highly efficient synthesis of gem-dihydroperoxides and 1,2,4,5-tetraoxanes // J. Chem. Res. – 2016. – T. 40, № 12. – C. 744-749.
194. Tarlani A., Riahi A., Abedini M., Amini M. M., Muzart J. Catalytic condensation process for the preparation of organic peroxides from tert-butyl hydroperoxide and benzylic alcohols // Appl. Catal. a-Gen. – 2006. – T. 315. – C. 150-152.
195. Li Y., Hao H.-D., Zhang Q., Wu Y. J. O. l. A broadly applicable mild method for the synthesis of gem-diperoxides from corresponding ketones or 1, 3-dioxolanes // Org. Lett. – 2009. – T. 11, № 7. – C. 1615-1618.
196. Han W. B., Wu Y. K. Facile perhydrolysis of oxetanes catalyzed by molybdenum species // Org. Lett. – 2014. – T. 16, № 21. – C. 5706-5709.
197. Zdvizhkov A. T., Radulov P. S., Novikov R. A., Tafeenko V. A., Chernyshev V. V., Ilovaisky A. I., Terent’ev A. O., Nikishin G. I. Convenient synthesis of furo[2,3-c][1,2]dioxoles from 1-aryl-2-allylalkane-1,3-diones // Mendeleev Commun. – 2020. – T. 30, № 5. – C. 607-609.
198. Zvilichovsky G., Zvilichovsky B. Ozonolysis // Book Ozonolysis / EditorJohn Wiley & Sons, Inc., 2010. – C. 687-784.
199. Griesbaum K., Liu X., Kassiaris A., Scherer M. Ozonolyses of O-Alkylated Ketoximes in the Presence of Carbonyl Groups: A Facile Access to Ozonides // Liebigs Ann. – 1997. – T. 1997. – C. 1381-1390.
200. Criegee R., Lohaus G. Über das Ozonid des 1.2-Dimethyl-cyclopentens-(1) (II. Mitteil. über den Verlauf der Ozonspaltung) // Chem. Ber. – 2006. – T. 86, № 1. – C. 1-4.
201. Kondelíková J., Králíček J., Kubánek V. Reactions of 2,2'-methylene-bis(cyclohexanone) with hydrogen peroxide and peroxy acids // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1972. – T. 37, № 1. – C. 263-269.

202. Kvasnica M., Tišlerová I., Šarek J., Sejbal J., Císařová I. Preparation of New Oxidized 18-α-Oleanane Derivatives // Collect. Czech. Chem. Commun. – 2005. – Т. 70, № 9. – С. 1447-1464.

203. Griesbaum K., Miclaus V., Jung I. C., Quinkert R.-O. Gas-Phase Reactions of 1,2-Dimethylcyclopentene and of 2,6-Heptanedione with Ozone: Unprecedented Formation of an Ozonide by Ozone Treatment of a Diketone // Eur. J. Org. Chem. – 1998. – Т. 1998, № 4. – С. 627-629.

204. Ярёменко И. А. Селективный синтез пероксидов из β-дикетонов, β,δ-трикетонов и H2O2 : Дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / И.А. Ярёменко. – Москва, 2013. – 210 с.

205. Sengül M. E., Ceylan Z., Balci M. Unusual triethylamine catalyzed rearrangement of bicyclic endoperoxides derived from substituted cycloheptatrienes // Tetrahedron. – 1997. – Т. 53, № 30. – С. 10401-10408.

206. Greatrex B. W., Jenkins N. F., Taylor D. K., Tiekink E. R. T. Base- and Co(II)-Catalyzed Ring-Opening Reactions of Perhydrooxireno[2,3-d][1,2]dioxines: An Efficient Route to 4-Hydroxy-2,3-epoxy-ketones // J. Org. Chem. – 2003. – Т. 68, № 13. – С. 5205-5210.

207. Daştan A., Balci M. Chemistry of dioxine-annelated cycloheptatriene endoperoxides and their conversion into tropolone derivatives: an unusual non-benzenoid singlet oxygen source // Tetrahedron. – 2006. – Т. 62, № 17. – С. 4003-4010.

208. Erden I., Öcal N., Song J., Gleason C., Gärtner C. Unusual endoperoxide isomerizations: a convenient entry into 2-vinyl-2-cyclopentenones from saturated fulvene endoperoxides // Tetrahedron. – 2006. – Т. 62, № 46. – С. 10676-10682.

209. Paddock V. L., Phipps R. J., Conde-Angulo A., Blanco-Martin A., Giró-Mañas C., Martin L. J., White A. J. P., Spivey A. C. (±)-trans,cis-4-Hydroxy-5,6-di-O-isopropylidenecyclohex-2-ene-1-one: Synthesis and Facile Dimerization to Decahydrodibenzofurans // J. Org. Chem. – 2011. – Т. 76, № 5. – С. 1483-1486.

210. Broughton D. B., Wentworth R. L. Mechanism of Decomposition of Hydrogen Peroxide Solutions with Manganese Dioxide. I // J. Am. Chem. Soc. – 1947. – Т. 69, № 4. – С. 741-744.

211. Broughton D. B., Wentworth R. L., Laing M. E. Mechanism of Decomposition of Hydrogen Peroxide Solutions with Manganese Dioxide. II // J. Am. Chem. Soc. – 1947. – Т. 69, № 4. – С. 744-747.

212. Bianchi G., Mazza F., Mussini T. Catalytic decomposition of acid hydrogen peroxide solutions on platinum, iridium, palladium and gold surfaces // Electrochimica Acta. – 1962. – Т. 7, № 4. – С. 457-473.

213. Do S. H., Batchelor B., Lee H. K., Kong S. H. Hydrogen peroxide decomposition on manganese oxide (pyrolusite): Kinetics, intermediates, and mechanism // Chemosphere. – 2009. – Т. 75, № 1. – С. 8-12.
214. Tsigdinos G. A., Moh G. H. Aspects of Molybdenum and Related Chemistry // Topics in Current ChemistrySpringer-Verlag Berlin Heidelberg, 1978. – С. 162.
215. Abd El-Wahab M. M. M., Said A. A. Phosphomolybdic acid supported on silica gel and promoted with alkali metal ions as catalysts for the esterification of acetic acid by ethanol // J. Mol. Catal. A-Chem. – 2005. – Т. 240, № 1-2. – С. 109-118.
216. Kim H., Jung J. C., Kim P., Yeom S. H., Lee K. Y., Song I. K. Preparation of $H_3PMo_{12}O_{40}$ catalyst immobilized on surface modified mesostructured cellular foam (SM-MCF) silica and its application to the ethanol conversion reaction // J. Mol. Catal. A-Chem. – 2006. – Т. 259, № 1-2. – С. 150-155.
217. Damyanova S., Fierro J. L. G. Structural features and thermal stability of titania-supported 12-molybdophosphoric heteropoly compounds // Chem. Mater. – 1998. – Т. 10, № 3. – С. 871-879.
218. Kale S. S., Armbruster U., Eckelt R., Bentrup U., Umbarkar S. B., Dongare M. K., Martin A. Understanding the role of Keggin type heteropolyacid catalysts for glycerol acetylation using toluene as an entrainer // Appl. Catal. A-Gen. – 2016. – Т. 527. – С. 9-18.
219. Adamiak J., Chmielarek M. Efficient and selective nitration of xylenes over MoO_3/SiO_2 supported phosphoric acid // J. Ind. Eng. Chem. – 2015. – Т. 27. – С. 175-181.
220. Rocchiccioli-Deltcheff C., Aouissi A., Launay S., Fournier M. Silica-supported 12-molybdophosphoric acid catalysts: Influence of the thermal treatments and of the Mo contents on their behavior, from IR, Raman, X-ray diffraction studies, and catalytic reactivity in the methanol oxidation // J. Mol. Catal. A-Chem. – 1996. – Т. 114, № 1-3. – С. 331-342.
221. McEvoy T. M., Stevenson K. J. Spatially resolved imaging of inhomogeneous charge transfer behavior in polymorphous molybdenum oxide. I. Correlation of localized structural, electronic, and chemical properties using conductive probe atomic force microscopy and Raman microprobe spectroscopy // Langmuir. – 2005. – Т. 21, № 8. – С. 3521-3528.
222. Chen J., Liu S., Feng W., Zhang G., Yang F. Fabrication phosphomolybdic acid-reduced graphene oxide nanocomposite by UV photo-reduction and its electrochemical properties // PhysChemChemPhys. – 2013. – Т. 15, № 15. – С. 5664-5669.
223. Misono M. Heterogeneous Catalysis by Heteropoly Compounds of Molybdenum and Tungsten // Catal. Rev. – 1987. – Т. 29, № 2-3. – С. 269-321.

224. Sun W., Si Y., Jing H., Dong Z., Wang C., Zhang Y., Zhao L., Feng W., Yan Y. Visible-light Photochromism of Phosphomolybdic Acid/ZnO Composite // Chem. Res. Chinese U. – 2018. – Т. 34, № 3. – С. 464-469.

225. Balaga V., Pedada J., Friedrich H. B., Singh S. Tuning surface composition of Cs exchanged phosphomolybdic acid catalysts in C H bond activation of toluene to benzaldehyde at room temperature // J. Mol. Catal. A-Chem. – 2016. – Т. 425. – С. 116-123.

226. Tian Y. S., Wang G. H., Long J., Cui J. W., Jin W., Zeng D. L. Ultra-deep oxidative desulfurization of fuel with H_2O_2 catalyzed by phosphomolybdic acid supported on silica // Chinese J. Catal. – 2016. – Т. 37, № 12. – С. 2098-2105.

227. Kozhevnikov I. V., Kloetstra K. R., Sinnema A., Zandbergen H. W., vanBekkum H. Study of catalysts comprising heteropoly acid $H_3PW_{12}O_{40}$ supported on MCM-41 molecular sieve and amorphous silica // J. Mol. Catal. A Chem. – 1996. – Т. 114, № 1-3. – С. 287-298.

228. Qiu J. H., Wang G. H., Zhang Y. Q., Zeng D. L., Chen Y. Direct synthesis of mesoporous $H_3PMo_{12}O_{40}/SiO_2$ and its catalytic performance in oxidative desulfurization of fuel oil // Fuel. – 2015. – Т. 147. – С. 195-202.

229. Said A. E. A., Abd El-Wahab M. M. M. Surface properties and catalytic behavior of MoO_3/SiO_2 in esterification of acetic acid with ethanol // J. Chem. Technol. Biotechnol. – 2006. – Т. 81, № 3. – С. 329-335.

230. Gilmore K., Kopetzki D., Lee J. W., Horváth Z., McQuade D. T., Seidel-Morgenstern A., Seeberger P. H. Continuous synthesis of artemisinin-derived medicines // Chem. Commun. – 2014. – Т. 50, № 84. – С. 12652-12655.

231. Vil’ V. A., Yaremenko I. A., Ilovaisky A. I., Terent’ev A. O. Synthetic Strategies for Peroxide Ring Construction in Artemisinin // Molecules. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 117.

232. Terent’ev A. O., Borisov D. A., Yaremenko I. A., Chernyshev V. V., Nikishin G. I. Synthesis of Asymmetric Peroxides: Transition Metal (Cu, Fe, Mn, Co) Catalyzed Peroxidation of β-Dicarbonyl Compounds with tert-Butyl Hydroperoxide // J. Org. Chem. – 2010. – Т. 75, № 15. – С. 5065-5071.

233. Terent'ev A. O., Sharipov M. Y., Krylov I. B., Gaidarenko D. V., Nikishin G. I. Manganese triacetate as an efficient catalyst for bisperoxidation of styrenes // Org. Biomol. Chem. – 2015. – Т. 13, № 5. – С. 1439-1445.

234. Lan Y., Chang X.-H., Fan P., Shan C.-C., Liu Z.-B., Loh T.-P., Xu Y.-H. Copper-Catalyzed Silylperoxidation Reaction of α,β-Unsaturated Ketones, Esters, Amides, and Conjugated Enynes // ACS Catal. – 2017. – Т. 7, № 10. – С. 7120-7125.

235. Wang H., Chen C., Liu W., Zhu Z. Difunctionalization of alkenes with iodine and tert-butyl hydroperoxide (TBHP) at room temperature for the synthesis of 1-(tert-butylperoxy)-2-iodoethanes // Beilstein J. Org. Chem. – 2017. – T. 13. – C. 2023-2027.

236. Chaudhari M. B., Moorthy S., Patil S., Bisht G. S., Mohamed H., Basu S., Gnanaprakasam B. Iron-Catalyzed Batch/Continuous Flow C–H Functionalization Module for the Synthesis of Anticancer Peroxides // J. Org. Chem. – 2018. – T. 83, № 3. – C. 1358-1368.

237. Klussmann M. Alkenyl and Aryl Peroxides // Chem. Eur. J. – 2018. – T. 24, № 18. – C. 4480-4496.

238. Xu R., Li Z. Ag-catalyzed sulfonylation-peroxidation of alkenes with sulfonyl hydrazides and T-hydro // Tetrahedron Lett. – 2018. – T. 59, № 44. – C. 3942-3945.

239. Yao Y., Wang Z., Wang B. Tetra-n-butylammonium bromide (TBAB)-initiated carbonylation–peroxidation of styrene derivatives with aldehydes and hydroperoxides // Org. Chem. Front. – 2018. – T. 5, № 16. – C. 2501-2504.

240. Chaudhari M. B., Mohanta N., Pandey A. M., Vandana M., Karmodiya K., Gnanaprakasam B. Peroxidation of 2-oxindole and barbituric acid derivatives under batch and continuous flow using an eco-friendly ethyl acetate solvent // React. Chem. Eng. – 2019. – T. 4, № 7. – C. 1277-1283.

241. Chen Y., Ma Y., Li L., Jiang H., Li Z. Nitration–Peroxidation of Alkenes: A Selective Approach to β-Peroxyl Nitroalkanes // Org. Lett. – 2019. – T. 21, № 5. – C. 1480-1483.

242. Ghorai P., Dussault P. H. Mild and Efficient Re(VII)-Catalyzed Synthesis of 1,1-Dihydroperoxides // Org. Lett. – 2008. – T. 10. – C. 4577-4579.

243. Li Y., Wittlin S., Wu Y. K. Antimalarial Spiro-Bridged 1,2-Dioxolanes Via Intramolecular Addition of Peroxycarbenium Ions to C-C Double Bonds // Heterocycles. – 2012. – T. 86, № 1. – C. 245-254.

244. Kandur W. V., Richert K. J., Rieder C. J., Thomas A. M., Hu C., Ziller J. W., Woerpel K. A. Synthesis and Reactivity of 1,2-Dioxolanes from β,γ-Epoxy Ketones // Org. Lett. – 2014. – T. 16, № 10. – C. 2650-2653.

245. Xu Z. J., Wittlin S., Wu Y. K. Probing the Peroxycarbenium [3+2] Cycloaddition Reactions with 1,2-Disubstituted Ethylenes: Results and Insights // Chem. Eur. J. – 2017. – T. 23, № 9. – C. 2031-2034.

246. Griesbeck A. G., Brautigam M., Kleczka M., Raabe A. Synthetic Approaches to Mono- and Bicyclic Perortho-Esters with a Central 1,2,4-Trioxane Ring as the Privileged Lead Structure in Antimalarial and Antitumor-Active Peroxides and Clarification of the Peroxide Relevance // Molecules. – 2017. – T. 22, № 1. – C. 119.

247. Rubush D. M., Morges M. A., Rose B. J., Thamm D. H., Rovis T. An Asymmetric Synthesis of 1,2,4-Trioxane Anticancer Agents via Desymmetrization of Peroxyquinols through a Brønsted Acid Catalysis Cascade // J. Am. Chem. Soc. – 2012. – Т. 134, № 33. – С. 13554-13557.

248. Ghorai P., Dussault P. H. Broadly Applicable Synthesis of 1,2,4,5-Tetraoxanes // Org. Lett. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 213-216.

249. Klapötke T. M., Stiasny B., Stierstorfer J., Winter C. H. Energetic Organic Peroxides – Synthesis and Characterization of 1,4-Dimethyl-2,3,5,6-tetraoxabicyclo[2.2.1]heptanes // Eur. J. Org. Chem. – 2015. – Т. 2015, № 28. – С. 6237-6242.

250. Novikov V. L., Shestak O. P. Reactions of hydrogen peroxide with acetylacetone and 2-acetylcyclopentanone // Russ. Chem. Bull. – 2013. – Т. 62. – С. 2171-2190.

251. Yadav N., Sharma C., Awasthi S. K. Diversification in the synthesis of antimalarial trioxane and tetraoxane analogs // RSC Adv. – 2014. – Т. 4. – С. 5469-5498.

252. Lawson A. D. G., MacCoss M., Heer J. P. Importance of Rigidity in Designing Small Molecule Drugs To Tackle Protein-Protein Interactions (PPIs) through Stabilization of Desired Conformers // J. Med. Chem. – 2018. – Т. 61, № 10. – С. 4283-4289.

253. Lovering F., Bikker J., Humblet C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success // J. Med. Chem. – 2009. – Т. 52, № 21. – С. 6752-6756.

254. Cox B., Booker-Milburn K. I., Elliott L. D., Robertson-Ralph M., Zdorichenko V. Escaping from Flatland: [2 + 2] Photocycloaddition; Conformationally Constrained sp3-rich Scaffolds for Lead Generation // ACS Med. Chem. Lett. – 2019. – Т. 10, № 11. – С. 1512-1517.

255. Rieche A., Bischoff C., Prescher D. Alkylperoxyde, XXXV. Peroxyde des Triacetylmethans „Triacetylmethanperoxyd”□ // Chem. Ber. – 1964. – Т. 97, № 11. – С. 3071-3075.

256. Bischoff C., Rieche A. Alkylperoxide, XXXVII1) Über die Bildung cyclischer Peroxide aus Mehrfachketonen // Justus Liebigs Ann. Chem. – 1969. – Т. 725, № 1. – С. 87-92.

257. Harmse R., Coertzen D., Wong H. N., Smit F. J., van der Watt M. E., Reader J., Nondaba S. H., Birkholtz L. M., Haynes R. K., N'Da D. D. Activities of 11-Azaartemisinin and N-Sulfonyl Derivatives against Asexual and Transmissible Malaria Parasites // Chemmedchem. – 2017. – Т. 12, № 24. – С. 2086-2093.

258. Le T. N., De Borggraeve W. M., Grellier P., Pham V. C., Dehaen W., Nguyen V. H. Synthesis of 11-aza-artemisinin derivatives using the Ugi reaction and an evaluation of their antimalarial activity // Tetrahedron Lett. – 2014. – Т. 55, № 35. – С. 4892-4894.

259. Mekonnen B., Weiss E., Katz E., Ma J. Y., Ziffer H., Kyle D. E. Synthesis and antimalarial activities of base-catalyzed adducts of 11-azaartemisinin // Bioorg. Med. Chem. – 2000. – Т. 8, № 5. – С. 1111-1116.

260. Koi H., Takahashi N., Fuchi Y., Umeno T., Muramatsu Y., Seimiya H., Karasawa S., Oguri H. A fully synthetic 6-aza-artemisinin bearing an amphiphilic chain generates aggregates and exhibits anti-cancer activities // Org. Biomol. Chem. – 2020. – Т. 18, № 28. – С. 5339-5343.

261. Harmse R., Wong H. N., Smit F. J., Muller J., Hemphill A., N'Da D. D., Haynes R. K. Activities of 11-Azaartemisinin and N-Sulfonyl Derivatives against Neospora caninum and Comparative Cytotoxicities // Chemmedchem. – 2017. – Т. 12, № 24. – С. 2094-2098.

262. Jana S., Iram S., Thomas J., Liekens S., Dehaen W. Synthesis and anticancer activity of novel aza-artemisinin derivatives // Bioorg. Med. Chem. – 2017. – Т. 25, № 14. – С. 3671-3676.

263. Sakaue S., Tsubakino T., Nishiyama Y., Ishii Y. Oxidation of Aromatic-Amines with Hydrogen-Peroxide Catalyzed by Cetylpyridinium Heteropolyoxometalates // J. Org. Chem. – 1993. – Т. 58, № 14. – С. 3633-3638.

264. Defoin A. Simple preparation of nitroso benzenes and nitro benzenes by oxidation of anilines with H2O2 catalysed with molybdenum salts // Synthesis. – 2004. – Т. 5. – С. 706-710.

265. Colladon M., Scarso A., Strukul G. Mild catalytic oxidation of secondary and tertiary amines to nitrones and N-oxides with H2O2 mediated by Pt(II) catalysts // Green Chem. – 2008. – Т. 10, № 7. – С. 793-798.

266. Bernier D., Wefelscheid U. K., Woodward S. Properties, Preparation and Synthetic Uses of Amine N-Oxides. An Update // Org. Prep. Proced. Int. – 2009. – Т. 41, № 3. – С. 173-210.

267. Cope A. C., Foster T. T., Towle P. H. Thermal Decomposition of Amine Oxides to Olefins and Dialkylhydroxylamines // J. Am. Chem. Soc. – 1949. – Т. 71, № 12. – С. 3929-3934.

268. Marui K., Nomoto A., Ueshima M., Ogawa A. Eco-friendly copper sulfate-catalyzed oxidation of amines to imines by hydrogen peroxide in water // Tetrahedron Lett. – 2015. – Т. 56, № 10. – С. 1200-1202.

269. Wu X.-F., Petrosyan A., Ghochikyan T. V., Saghyan A. S., Langer P. Metal-free oxidation of benzyl amines to imines // Tetrahedron Lett. – 2013. – Т. 54, № 24. – С. 3158-3159.

270. Hawkins E. G. E. Reactions of organic peroxides. Part XIV. Amino-peroxides from carbonyl compounds, primary amines, and hydrogen peroxide or hydroperoxide // J. Chem. Soc. C. – 1969.10.1039/J39690002686 № 20. – С. 2686-2691.

271. Hawkins E. G. E. Reactions of organic peroxides. Part XI. Amino-peroxides from cyclic ketones // J. Chem. Soc. C. – 1969.10.1039/J39690002671 № 20. – C. 2671-2677.

272. Hawkins E. G. E. Reactions of organic peroxides. Part XVI. Amino-peroxides from autoxidation of imines // J. Chem. Soc. C. – 1971.10.1039/J39710000160. – C. 160-166.

273. McCullough K. J., Mori M., Tabuchi T., Yamakoshi H., Kusabayashi S., Nojima M. [3 + 2] Cycloadditions of carbonyl oxides to imines: an alternative approach to the synthesis of 1,2,4-dioxazolidines // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1995.10.1039/P19950000041 № 1. – C. 41-48.

274. Ushigoe Y., Satake S., Masuyama A., Nojima M., McCullough K. J. Synthesis of 1,2,4-dioxazolidine derivatives by the ozonolysis of indenes in the presence of primary amines // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1997.Doi 10.1039/A701572k № 13. – C. 1939-1942.

275. Griesbaum K., Liu X., Henke H. N-Methoxy-1,2,4-Dioxazolidines by Ozonolysis Reactions // J. Org. Chem. – 1998. – T. 63, № 4. – C. 1086-1089.

276. Lee K.-R., Eun Lee S., Sung Huh T. Syntheses of O-Methylated-1,2,4-dioxazolidines by Ozonolyses of O-Methylated Dioximes // Bull. Korean Chem. Soc. – 2000. – T. 21, № 10. – C. 1039-1040.

277. Kazakova O. B., Kazakov D. V., Yamansarov E. Y., Medvedeva N. I., Tolstikov G. A., Suponitsky K. Y., Arkhipov D. E. Synthesis of triterpenoid-based 1,2,4-trioxolanes and 1,2,4-dioxazolidines by ozonolysis of allobetulin derivatives // Tetrahedron Lett. – 2011. – T. 52, № 9. – C. 976-979.

278. Schaap A. P., Prasad G., Siddiqui S. Formation of 1,2,4-Dioxazolidines by Electron-Transfer Photooxygenation of Aziridines // Tetrahedron Lett. – 1984. – T. 25, № 29. – C. 3035-3038.

279. Schaap A. P., Prasad G., Gagnon S. D. Formation of a 1,2,4-Dioxazolidine by Electron-Transfer Photo-Oxygenation of 1-Butyl-2,3-Diphenylaziridine // Tetrahedron Lett. – 1983. – T. 24, № 30. – C. 3047-3050.

280. Ishii K., Sone T., Shigeyama T., Noji M., Sugiyama S. Photoreactions of beta-aziridinylacrylonitriles and acrylates with alkenes: the substituent effects on the formation of [3+2] cycloadducts // Tetrahedron. – 2006. – T. 62, № 47. – C. 10865-10878.

281. Makhmudiyarova N. N., Khatmullina G. M., Rakhimov R. S., Meshcheryakova E. S., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. The First Example of Catalytic Synthesis of N-Aryl-Substituted Tetraoxazaspiroalkanes // Tetrahedron. – 2016. – T. 72, № 23. – C. 3277-3281.

282. 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 Adv. – 2019. – T. 9, № 33. – C. 18923-18929.

283. Kaminskii V. A., Alekseev V. I., Tilichenko M. N. Aminoperoxidation of 2,2′-methylenedicyclohexanone // Chem. Het. Comp. – 1972. – Т. 8, № 12. – С. 1551-1552.
284. Alekseev V. I., Kaminskii V. A., Kuznetsov V. N., Isakov V. V., Dzizenko A. K., Tilichenko M. N. Hydroacridines and related compounds // Chem. Het. Compd. – 1977. – Т. 13, № 4. – С. 410-413.
285. Shumakov S., Kaminskii V. Hydroxyperoxidation of 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahydroacridine derivatives // Chem. Het. Compd. – 1991. – Т. 27, № 5. – С. 557-557.
286. Fritz H., Kristinsson H., Mollenkopf M., Winkler T. N-15 and C-13 Nmr-Study of Acylated Hydrazines - the Instability of Trifluoroacethydrazide in the Solid-State // Magn. Reson. Chem. – 1990. – Т. 28, № 4. – С. 331-336.
287. Schenck G. O., Neumüller O.-A., Eisfeld W. Zur photosensibilisierten Autoxydation der Steroide: Δ5-Steroid-7α-hydroperoxyde und -7-ketone durch Allylumlagerung von Δ6-Steroid-5α-hydroperoxyden // Justus Liebigs Ann. Chem. – 1958. – Т. 618, № 1. – С. 202-210.
288. Teng J. I., Kulig M. J., Smith L. L., Kan G., Van Lier J. E. Sterol metabolism. XX. Cholesterol 7.beta.-hydroperoxide // J. Org. Chem. – 1973. – Т. 38, № 1. – С. 119-123.
289. Shumakov S. A., Kaminskii V. A., Tilichenko M. N. Hydroacridines and Related-Compounds .22. Synthesis of Compounds with 2,6-Epidioxipiperidine Structures // Chem. Het. Compd. – 1985. – Т. 21. – С. 72-77.
290. Adamo C., Barone V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model // J. Chem. Phys. – 1999. – Т. 110, № 13. – С. 6158-6170.
291. Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu // J. Chem. Phys. – 2010. – Т. 132, № 15. – С. 154104.
292. Krishnan R., Binkley J. S., Seeger R., Pople J. A. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions // J. Chem. Phys. – 1980. – Т. 72, № 1. – С. 650-654.
293. Clark T., Chandrasekhar J., Spitznagel G. W., Schleyer P. V. R. Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III. The 3-21+ G basis set for first-row elements, Li–F // J. Comput. Chem. – 1983. – Т. 4, № 3. – С. 294-301.
294. Francl M. M., Pietro W. J., Hehre W. J., Binkley J. S., Gordon M. S., DeFrees D. J., Pople J. A. Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements // J . Chem. Phys. – 1982. – Т. 77, № 7. – С. 3654-3665.
295. Marenich A. V., Cramer C. J., Truhlar D. G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric

constant and atomic surface tensions // J. Phys. Chem. B. – 2009. – T. 113, № 18. – C. 6378-6396.

296. Frisch M., Trucks G., Schlegel H., Scuseria G., Robb M., Cheeseman J., Scalmani G., Barone V., Petersson G., Nakatsuji H. Gaussian 16 Rev. A.03 // Wallingford CT. – 2016. – T. 2016.

297. Grimme S. Supramolecular binding thermodynamics by dispersion-corrected density functional theory // Chem. Eur. J. – 2012. – T. 18, № 32. – C. 9955-9964.

298. Kwon O., Dehnert B. W., Dworkin J. H. Dealkenylative Functionalizations: Conversion of Alkene C(sp3)–C(sp2) Bonds into C(sp3)–X Bonds via Redox-Based Radical Processes // Synthesis. – 2023. – T. 56, № 1. – C. 71-86.

299. Ogibin Y. N., Terent"ev A. O., Ananikov V. P., Nikishin G. I. Synthesis of nine-, ten-, and fifteen-membered alkenolides by the oxidative cleavage of the bridging C=C bond in 2-oxabicycloalkenes // Russ. Chem. Bull. – 2001. – T. 50, № 11. – C. 2149-2155.

300. Liu S., Ma P., Zhang L., Shen S., Miao H.-J., Liu L., Houk K. N., Duan X.-H., Guo L.-N. A cheap metal catalyzed ring expansion/cross-coupling cascade: a new route to functionalized medium-sized and macrolactones // Chemi. Sci. – 2023. – T. 14, № 19. – C. 5220-5225.

301. Ogibin Y. N., Starostin E. K., Aleksandrov A. V., Pivnitsky K. K., Nikishin G. I. Preparation of 2-(6-Carboxyhexyl)- and 2-(6-Methoxycarbonylhexyl)cyclopent-2-en-1-one Using Free Radical Reactions // Synthesis. – 1994. – T. 9. – C. 901-903.

302. Nikishin G. I., Aleksandrov A. V., Ignatenko A. V., Starostin E. K. Synthesis of ?-haloalkanoic acids by the catalytic decomposition of cycloalkane hydroperoxides by copper ions // Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. Engl. Transl. – 1984. – T. 33, № 11. – C. 2407-2409.

303. Braunwarth J. B., Crosby G. W. Synthesis of Aliphatic Acids with Terminal Substituents by a Free Radical Reaction1 // J. Org. Chem. – 1962. – T. 27, № 6. – C. 2064-2067.

304. Fomenkov D. I., Budekhin R. A., Radulov P. S., Fomenkov A. I., He L.-N., Yaremenko I. A., Terent’ev A. O. C═N Bond Ozonolysis and β-Scission: A Breakthrough Approach to the Synthesis of ω-Functionalized Compounds from Carbonyl Derivatives // Org. Lett. – 2024. – T. 26, № 38. – C. 8095–8099.

305. He Z., Moreno J. A., Swain M., Wu J., Kwon O. Aminodealkenylation: Ozonolysis and copper catalysis convert C(sp3)–C(sp2) bonds to C(sp3)–N bonds // Science. – 2023. – T. 381, № 6660. – C. 877-886.

306. Lu H., Zhou C., Wang Z., Kato T., Liu Y., Maruoka K. Fe-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction of alpha,beta,gamma,delta-Unsaturated Carbonyl Compounds and

Conjugate Dienes with Alkylsilyl Peroxides and Nucleophiles // J. Org. Chem. – 2022. – T. 87, № 13. – C. 8824-8834.

307. Blank O., Raschke N., Heinrich M. R. Hydroperoxides and aryl diazonium salts as reagents for the functionalization of non-activated olefins // Tetrahedron Lett. – 2010. – T. 51, № 13. – C. 1758-1760.

308. Sakamoto R., Kato T., Sakurai S., Maruoka K. Copper-Catalyzed C(sp)-C(sp(3)) Coupling of Terminal Alkynes with Alkylsilyl Peroxides via a Radical Mechanism // Org. Lett. – 2018. – T. 20, № 5. – C. 1400-1403.

309. Shan Q. C., Liu S., Shen Y., Ma M., Duan X. H., Gao P., Guo L. N. Switchable In Situ SO2 Capture and CF3 Migration of Enol Triflates with Peroxyl Compounds under Iron Catalysis // Org. Lett. – 2022. – T. 24, № 36. – C. 6653-6657.

310. Heinrich M., Prechter A. Hydrogen Peroxide and Arenediazonium Salts as Reagents for a Radical Beckmann-Type Rearrangement // Synthesis. – 2011. – T. 10. – C. 1515-1525.

311. Abe M., Inakazu T., Munakata J., Nojima M. 18O-Tracer Studies of Fe(II)-Induced Decomposition of 1,2,4-Trioxolanes (Ozonides) Derived from Cyclopentenes and Indenes. Inner-Sphere Electron Transfer Reduction of the Peroxide Linkage // J. Am. Chem. Soc. – 1999. – T. 121, № 28. – C. 6556-6562.

312. Kamata M., Ohta M., Komatsu K.-i., Kim H.-S., Wataya Y. Synthesis, Fe(II)-induced degradation, and antimalarial activities of 1,5-diaryl-6,7-dioxabicyclo[3.2.2]nonanes: direct evidence for nucleophilic O-1,2-aryl shifts // Tetrahedron Lett. – 2002. – T. 43, № 11. – C. 2063-2067.

313. Donohoe T., Kabeshov M., Rathi A., Smith I. Direct Preparation of Heteroaromatic Compounds from Alkenes // Synlett. – 2010.10.1055/s-0030-1259034 № 19. – C. 2956-2958.

314. Ba D., Chen Y., Lv W., Wen S., Cheng G. Copper-Catalyzed Three-Component Cascade Michael Addition/Heck-Type Alkylation/Annulation: Accessing Fully Substituted 1,3-Dihydro-2H-pyrrol-2-ones // Org. Lett. – 2019. – T. 21, № 21. – C. 8603-8606.

315. Harris T., Gomes G. d. P., Clark R. J., Alabugin I. V. Domino Fragmentations in Traceless Directing Groups of Radical Cascades: Evidence for the Formation of Alkoxy Radicals via C–O Scission // J. Org. Chem. – 2016. – T. 81, № 14. – C. 6007-6017.

316. Jourdan J., Matile H., Reift E., Biehlmaier O., Dong Y., Wang X., Mäser P., Vennerstrom J. L., Wittlin S. Monoclonal Antibodies That Recognize the Alkylation Signature of Antimalarial Ozonides OZ277 (Arterolane) and OZ439 (Artefenomel) // ACS Infect. Dis. – 2016. – T. 2, № 1. – C. 54-61.

317. Su G., Formica M., Yamazaki K., Hamlin T. A., Dixon D. J. Catalytic Enantioselective Intramolecular Oxa-Michael Reaction to α,β-Unsaturated Esters and Amides // J. Am. Chem. Soc. – 2023. – Т. 145, № 23. – С. 12771-12782.

318. Kafle P., Ghosh B., Hunter A. C., Mukherjee R., Nicholas K. M., Sharma I. Iron-Carbene Initiated O–H Insertion/Aldol Cascade for the Stereoselective Synthesis of Functionalized Tetrahydrofurans // ACS Catal. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 1292-1299.

319. Lv H.-P., Yang X.-P., Wang B.-L., Yang H.-D., Wang X.-W., Wang Z. Chiral Bidentate Phosphoramidite-Pd Catalyzed Asymmetric Decarboxylative Dipolar Cycloaddition for Multistereogenic Tetrahydrofurans with Cyclic N-Sulfonyl Ketimine Moieties // Org. Lett. – 2021. – Т. 23, № 12. – С. 4715-4720.

320. Alamillo-Ferrer C., Karabourniotis-Sotti M., Kennedy A. R., Campbell M., Tomkinson N. C. O. Alkene Dioxygenation with Malonoyl Peroxides: Synthesis of γ-Lactones, Isobenzofuranones, and Tetrahydrofurans // Org. Lett. – 2016. – Т. 18, № 13. – С. 3102-3105.

321. Hoffmeyer P., Schneider C. Stereoselective Synthesis of 2,3,5-Trisubstituted Tetrahydrofurans Initiated by a Titanium–BINOLate-Catalyzed Vinylogous Aldol Reaction // J. Org. Chem. – 2018. – Т. 84, № 2. – С. 1079-1084.

322. Ahmad T., Ullah N. The oxa-Michael reaction in the synthesis of 5- and 6-membered oxygen-containing heterocycles // Org. Chem. Front. – 2021. – Т. 8, № 6. – С. 1329-1344.

323. Tsuji N., Kennemur J. L., Buyck T., Lee S., Prévost S., Kaib P. S. J., Bykov D., Farès C., List B. Activation of olefins via asymmetric Brønsted acid catalysis // Science. – 2018. – Т. 359, № 6383. – С. 1501-1505.

324. Cheng Y.-F., Liu J.-R., Gu Q.-S., Yu Z.-L., Wang J., Li Z.-L., Bian J.-Q., Wen H.-T., Wang X.-J., Hong X., Liu X.-Y. Catalytic enantioselective desymmetrizing functionalization of alkyl radicals via Cu(i)/CPA cooperative catalysis // Nat. Catal. – 2020. – Т. 3, № 4. – С. 401-410.

325. Krishnamurthy V. V. Sensitivity-Enhanced 3D HSQC-TOCSY Experiments // J. Magn. Reson., Ser. B. – 1995. – Т. 106, № 2. – С. 170-177.

326. Muhandiram R., Kay L. E. Three-Dimensional HMQC-NOESY, NOESY-HMQC, and NOESY-HSQC // eMagRes / Harris R. K., Wasylishen R. L.John Wiley & Sons Inc, 2007.

327. Sakas J., Bell N. G. A. Reduced dimensionality hyphenated NMR experiments for the structure determination of compounds in mixtures // Faraday Discuss. – 2019. – Т. 218. – С. 191-201.

328. Novikov R. A., Borisov D. D., Denisov D. A., Novikov M. A., Potapov K. V., Tkachev Y. V., Tomilov Y. V. The concept of Gallium-controlled double C–H functionalization of

aliphatic CH2-groups driven by Vinyl carbocations // Nat. Commun. – 2024. – Т. 15. – С. 8073.

329. Rinaldi P. L. Three-dimensional solution NMR spectroscopy of complex structures and mixtures // Analyst. – 2004. – Т. 129. – С. 687-699.

330. Huang Z., Qi X., Lee J.-F., Lei A. Revealing the Structure and Reactivity of the Active Species in the FeCl2–TBHP System: Case Study on Alkene Oxidation // Organometallics. – 2018. – Т. 37, № 10. – С. 1635-1640.

331. Haynes R. K., Cheu K. W., Tang M. M. K., Chen M. J., Guo Z. F., Guo Z. H., Coghi P., Monti D. Reactions of Antimalarial Peroxides with Each of Leucomethylene Blue and Dihydroflavins: Flavin Reductase and the Cofactor Model Exemplified // ChemMedChem. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 279-291.

332. Haynes R. K., Cheu K.-W., Chan H.-W., Wong H.-N., Li K.-Y., Tang M. M.-K., Chen M.-J., Guo Z.-F., Guo Z.-H., Sinniah K., Witte A. B., Coghi P., Monti D. Interactions between Artemisinins and other Antimalarial Drugs in Relation to the Cofactor Model—A Unifying Proposal for Drug Action // ChemMedChem. – 2012. – Т. 7, № 12. – С. 2204-2226.

333. Rosenthal M. R., Ng C. L. Plasmodium falciparum Artemisinin Resistance: The Effect of Heme, Protein Damage, and Parasite Cell Stress Response // ACS Infect. Dis. – 2020. – Т. 6, № 7. – С. 1599-1614.

334. Wittlin S., Mäser P. From Magic Bullet to Magic Bomb: Reductive Bioactivation of Antiparasitic Agents // ACS Infect. Dis. – 2021. – Т. 7, № 10. – С. 2777-2786.

335. Creek D. J., Chiu F. C. K., Prankerd R. J., Charman S. A., Charman W. N. Kinetics of iron-mediated artemisinin degradation: Effect of solvent composition and iron salt // J. Pharm. Sci. – 2005. – Т. 94, № 8. – С. 1820-1829.

336. Najjar F., Baltas M., Gorrichon L., Moreno Y., Tzedakis T., Vial H., André-Barrès C. Synthesis and Electrochemical Studies of New Antimalarial Endoperoxides // Eur. J. Org. Chem. – 2003. – Т. 2003, № 17. – С. 3335-3343.

337. Donkers R. L., Workentin M. S. First Determination of the Standard Potential for the Dissociative Reduction of the Antimalarial Agent Artemisinin // J. Phys. Chem. B. – 1998. – Т. 102, № 21. – С. 4061-4063.

338. Najjar F., Fréville F., Desmoulin F., Gorrichon L., Baltas M., Gornitzka H., Tzedakis T., André-Barrès C. Comparative electrochemical properties of fluorinated endoperoxides related to the G-factor series // Tetrahedron Lett. – 2004. – Т. 45, № 37. – С. 6919-6922.

339. Workentin M. S., Maran F., Wayner D. D. M. Reduction of Di-tert-Butyl Peroxide: Evidence for Nonadiabatic Dissociative Electron Transfer // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – Т. 117, № 7. – С. 2120-2121.

340. Wu W.-M., Wu Y.-L. Chemical and electro-chemical reduction of qinghaosu (artemisinin) // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 2000.10.1039/b007056o № 24. – C. 4279-4283.
341. McManus D. P., Dunne D. W., Sacko M., Utzinger J., Vennervald B. J., Zhou X.-N. Schistosomiasis // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2018. – T. 4. – C. 13.
342. Hess J., Panic G., Patra M., Mastrobuoni L., Spingler B., Roy S., Keiser J., Gasser G. Ferrocenyl, Ruthenocenyl, and Benzyl Oxamniquine Derivatives with Cross-Species Activity against Schistosoma mansoni and Schistosoma haematobium // ACS Infect. Dis. – 2017. – T. 3, № 9. – C. 645-652.
343. Ren R., Wang X., Leas D. A., Häberli C., Cal M., Dong Y., Kaiser M., Keiser J., Vennerstrom J. L. Antischistosomal tetrahydro-γ-carboline sulfonamides // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2022. – T. 59. – C. 128546.
344. Ingram K., Yaremenko I. A., Krylov I. B., Hofer L., Terent'ev A. O., Keiser J. Identification of Antischistosomal Leads by Evaluating Bridged 1,2,4,5-Tetraoxanes, Alphaperoxides, and Tricyclic Monoperoxides // J. Med. Chem. – 2012. – T. 55, № 20. – C. 8700-8711.
345. Park S., Shin Y.-K., Cho M., Kwon H. S., Kwon Y. J., Kim K.-Y. In vitro Antifungal Activity of 4-Hydroxyderricin and Acetylshikonin against Ascosphaera apis // J. Apic. – 2019. – T. 34, № 2. – C. 125-129.
346. Bartoli G., Bosco M., Bellucci M. C., Marcantoni E., Sambri L., Torregiani E. Cerium(III) chloride catalyzed Michael reaction of 1,3-dicarbonyl compounds and enones in the presence of sodium iodide under solvent-free conditions // Eur. J. Org. Chem. – 1999. – T. 1999, № 3. – C. 617-620.
347. Terent'ev A. O., Vil V. A., Yaremenko I. A., Bityukov O. V., Levitsky D. O., Chernyshev V. V., Nikishin G. I., Fleury F. Preparation of a microsized cerium chloride-based catalyst and its application in the Michael addition of β-diketones to vinyl ketones // New J. Chem. – 2014. – T. 38, № 4. – C. 1493-1502.
348. Birkofer L., Kim S. M., Engels H. D. Aldehydaddition an Enamine // Chem. Ber. . – 1962. – T. 95, № 6. – C. 1495-1504.
349. Zhou J., Wakchaure V., Kraft P., List B. Primary-amine-catalyzed enantioselective intramolecular aldolizations // Angew. Chem. Int. Ed. – 2008. – T. 47, № 40. – C. 7656-7658.
350. Hosomi A., Kobayashi H., Sakurai H. Latent Acetonylation of Alpha,Beta-Enones with Allyltrimethylsilane or 2-Methyl-2-Propenyltrimethylsilane - Synthesis of 1,5-Diketones and Annelation to Fused Cyclohexenones // Tetrahedron Lett. – 1980. – T. 21, № 10. – C. 955-958.

351. Bonadies F., Lattanzi A., Orelli L. R., Pesci S., Scettri A. Lanthanides in Organic-Synthesis - Eu+3-Catalyzed Michael Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds // Tetrahedron Lett. – 1993. – Т. 34, № 47. – С. 7649-7650.

352. Christoffers J. Iron(III) catalysis of the Michael reaction of 1,3-dicarbonyl compounds and enones // Chemical Commun. – 1997.DOI 10.1039/a700838d № 10. – С. 943-944.

353. Antonioletti R., Bonadies F., Monteagudo E. S., Scettri A. Lithium Iodide-Catalyzed Conjugate Addition of Beta-Dicarbonyl Compounds // Tetrahedron Lett. – 1991. – Т. 32, № 39. – С. 5373-5374.

354. Kreiser W., Below P. Zur regioselektivität beim aldol-ringschluss // Tetrahedron Lett. – 1981. – Т. 22, № 5. – С. 429-432.

355. Sheldrick G. M. A short history ofSHELX // Acta Crystallogr. Sect. A. – 2008. – Т. 64, № 1. – С. 112-122.

356. Spek A. L. Structure validation in chemical crystallography // Acta Crystallogr., Sect. D. – 2009. – Т. 65, № 2. – С. 148-155.

357. Dolomanov O. V., Bourhis L. J., Gildea R. J., Howard J. A. K., Puschmann H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program // J. Appl. Cryst. – 2009. – Т. 42, № 2. – С. 339-341.

358. Sheldrick G. M. SHELXT– Integrated space-group and crystal-structure determination // Acta Cryst. A. – 2015. – Т. 71, № 1. – С. 3-8.

359. Sheldrick G. M. Crystal structure refinement withSHELXL // Acta Cryst. C. – 2015. – Т. 71, № 1. – С. 3-8.

360. Kalaitzakis D., Rozzell J. D., Smonou I., Kambourakis S. Synthesis of valuable chiral intermediates by isolated ketoreductases: Application in the synthesis of alpha-alkyl-beta-hydroxy ketones and 1,3-diols // Adv. Synth. Catal. – 2006. – Т. 348, № 14. – С. 1958-1969.

361. Turmasova A. A., Spesivaya E. S., Konshina D. N., Konshin V. V. Adamantylation of beta-dicarbonyl compounds // Russ. Chem. Bull. – 2012. – Т. 61, № 9. – С. 1733-1735.

362. Puchberger M., Rupp W., Bauer U., Schubert U. Reaction of metal alkoxides with 3-alkyl-substituted acetylacetone derivatives - coordination vs. hydrodeacylation // New J. Chem. – 2004. – Т. 28, № 11. – С. 1289-1294.

363. Mikhalitsyna E. A., Tyurin V. S., Nefedov S. E., Syrbu S. A., Semeikin A. S., Koifman O. I., Beletskaya I. P. High-Yielding Synthesis of beta-Octaalkyl-(meso)-(bromophenyl)-Substituted Porphyrins and X-ray Study of Axial Complexes of Their Zinc Complexes with THF and 1,4-Dioxane // Eur. J. Inorg. Chem. – 2012.10.1002/ejic.201200868 № 36. – С. 5979-5990.

364. Cortijo M., Viala C., Reynaldo T., Favereau L., Fabing I., Srebro-Hooper M., Autschbach J., Ratel-Ramond N., Crassous J., Bonvoisin J. Synthesis, Spectroelectrochemical Behavior, and Chiroptical Switching of Tris(beta-diketonato) Complexes of Ruthenium(III), Chromium(III), and Cobalt(III) // Inorg. Chem. – 2017. – Т. 56, № 8. – С. 4555-4567.

365. Gu X. P., Nishida N., Ikeda I., Okahara M. 2-(Chloromethyl)-3,5-Dioxahex-1-Ene - an Effective Acetonylating Reagent // J. Org. Chem. – 1987. – Т. 52, № 15. – С. 3192-3196.

366. Chiu P. K., Sammes M. P. The Synthesis and Chemistry of Azolenines .12. Isolation of Intermediate 2-Hydroxy-3,4-Dihydro-2h-Pyrroles in the Paal-Knorr 1h-Pyrrole Synthesis // Tetrahedron. – 1988. – Т. 44, № 12. – С. 3531-3538.

367. Cheng Z. H., Zhang S. W., Li Z. Y., Ba X. W. Synthesize and characterized of bis(4-pyrrol-1 '-ylphenyl)Y (Y = methane, ether or sulfone) // Chinese J. Chem. – 2006. – Т. 26, № 1. – С. 90-92.

368. Bijev A., Yaneva D., Bocheva A., Stoev G. Ligand-based design, synthesis and primary in vivo screening of pyrrole derivatives as potential tricyclic anti-inflammatory agents // Arzneimittelforschung-Drug Research. – 2006. – Т. 56, № 11. – С. 753-759.

369. Yanami T., Ballatore A., Miyashita M., Kato M., Yoshikoshi A. Reaction of 2-Substituted 1,3-Dicarbonyl Compounds with Nitroalkenes // Synthesis. – 1980. № 5. – С. 407-409.

370. Yang J., Mei F. M., Fu S. T., Gu Y. L. Facile synthesis of 1,4-diketones via three-component reactions of alpha-ketoaldehyde, 1,3-dicarbonyl compound, and a nucleophile in water // Green Chem. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 1367-1374.

371. Zhou J., Wakchaure V., Kraft P., List B. Primary-Amine-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Aldolizations // Angewandte Chemie International Edition. – 2008. – Т. 47, № 40. – С. 7656-7658.

372. Moura M., Delacroix S., Postel D., Van Nhien A. N. Synthesis of 5-substituted-3,4-dihydroxycyanopyrrolidines. An easy access to polyhydroxyprolines // Tetrahedron. – 2009. – Т. 65, № 14. – С. 2766-2772.

373. Swamer F. W., Hauser C. R. Claisen Acylations and Carbethoxylations of Ketones and Esters by Means of Sodium Hydride // J. Am. Chem. Soc. – 1950. – Т. 72, № 3. – С. 1352-1356.

374. Mulina O. M., Pirgach D. A., Nikishin G. I., Terent'ev A. O. Switching of Sulfonylation Selectivity by Nature of Solvent and Temperature: The Reaction of β-Dicarbonyl Compounds with Sodium Sulfinates under the Action of Iron-Based Oxidants // Eur. J. Org. Chem. – 2019. – Т. 2019, № 26. – С. 4179-4188.

375. Taber D. F., Teng D. Total Synthesis of the Ethyl Ester of the Major Urinary Metabolite of Prostaglandin E2 // J. Org. Chem. – 2002. – Т. 67, № 5. – С. 1607-1612.

376. Terent'ev A. O., Yaremenko I. A., Chernyshev V. V., Dembitsky V. M., Nikishin G. I. Selective synthesis of cyclic peroxides from triketones and H_2O_2 // J. Org. Chem. – 2012. – Т. 77, № 4. – С. 1833-1842.

377. Miao C.-B., Chen M.-L., Sun X.-Q., Yang H.-T. DBU-Catalyzed Michael Reaction of Enones with 1,3-Diketones and the Subsequent Iodine-Mediated Transformation of the Adducts to Polysubstituted Phenols // Synthesis. – 2019. – Т. 51, № 15. – С. 2945-2958.

378. De Souza M. V., Pais K. C., Kaiser C. R., Peralta M. A., Ferreira M. d. L., Lourenço M. C. Synthesis and in vitro antitubercular activity of a series of quinoline derivatives // Bioorg. Med. Chem. – 2009. – Т. 17, № 4. – С. 1474-1480.

379. Natarajan J. K., Alumasa J. N., Yearick K., Ekoue-Kovi K. A., Casabianca L. B., De Dios A. C., Wolf C., Roepe P. D. 4-N-, 4-S-, and 4-O-chloroquine analogues: influence of side chain length and quinolyl nitrogen p K a on activity vs chloroquine resistant malaria // J. Med. Chem. – 2008. – Т. 51, № 12. – С. 3466-3479.

380. Su C., Xie Y.-M., Zhang Q.-T. Phase-Transfer Catalyzed Michael Addition Reaction Using a New C2-Symmetric Quaternary Ammonium Salt Derived From l-Proline // Catal. Lett. – 2011. – Т. 141, № 7. – С. 1004-1008.