

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук
(ИОХ РАН)



на правах рукописи

ФОМЕНКОВ ДМИТРИЙ ИГОРЕВИЧ

**СИНТЕЗ ОРГАНИЧЕСКИХ ПЕРОКСИДОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ
ОЗОНА И ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА. СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ
ПРЕВРАЩЕНИЯ ГИДРОПЕРОКСИДОВ**

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
заведующий лабораторией,
член-корр. РАН, проф. РАН, д.х.н.
Терентьев А. О.

Москва – 2024

Выражаю глубокую благодарность научному руководителю член-корр. РАН, проф. РАН, д.х.н. Терентьеву Александру Олеговичу, за предоставленную возможность выполнять научную работу в лаборатории мирового уровня, в окружении высоко квалифицированного научного состава, и неоценимую помощь по ходу её выполнения.

Выражаю особую благодарность научным руководителям с.н.с, к.х.н. Ярёменко Ивану Андреевичу и с.н.с, к.х.н Виль Вере Андреевне за предоставление интересной и актуальной темы работы, а также за переданные знания и опыт, чуткое отношение и индивидуальный подход, за неоценимую помощь и поддержку в ходе выполнения настоящего исследования.

Благодарю советника РАН, член-корр. РАН, д.х.н. Никишина Геннадия Ивановича за ценные рекомендации и конструктивную критику в ходе выполнения работы, д.х.н. Баранина Сергея Викторовича, д.х.н. Гурского Михаила Евгеньевича, к.х.н. Радулова Петра Сергеевича, к.х.н. Битюкова Олега Вадимовича, к.х.н. Барсегян Яну Артуровну, к.х.н. Белякову Юлию Юрьевну, к.х.н. Иловайского Алексея Игоревича, к.х.н. Будникова Александра Сергеевича, к.х.н. Демчука Дмитрия Валентиновича, к.х.н. Мулину Ольгу Михайловну, к.х.н. Крылова Игоря Борисовича, к.х.н. Павельева Станислава Алексеевича, аспиранта Лопатьеву Елену Романовну, аспиранта Скокову Ксению Викторовну, аспиранта Сегиду Олега Олеговича, аспиранта Доронина Михаила Максимовича, аспиранта Будехина Романа Алексеевича за оказанную поддержку, полезные советы и плодотворный научный диалог, к.х.н. Даеву Елену Дмитриевну и к.х.н. Стручкову Марию Ивановну за регистрацию спектров ЯМР, к.х.н. Колотыркину Наталью Георгиевну, к.х.н. Чижова Александра Сергеевича за регистрацию масс-спектров высокого разрешения.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	2
ГЛАВА 1. Синтез органических пероксидов с применением озона (литературный обзор)	6
1.1. Открытие реакции озонлиза алкенов. Постулирование механизма.....	6
1.2. Синтез 1,2,4-триоксоланов (озонидов)	7
1.3. Синтез гидропероксидов	18
1.4. Синтез циклических аминпероксидов	22
1.5. Синтез 1,2-диоксоланов и 1,2-диоксанов	25
1.6. Синтез 1,2,4,5-тетраоксанов и других органических пероксидов.....	28
1.7 Выводы.....	32
ГЛАВА 2. Озонолиз непредельных соединений в присутствии O-нуклеофилов, трансформация алкоксигидропероксидов под действием металлов переменной валентности, пероксидирование дикарбонильных соединений (обсуждение результатов)	33
1. Озонолиз алкенов в присутствии гидропероксидов в качестве стороннего нуклеофила.....	33
2. Озонолиз соединений с фрагментом C=N в присутствии спиртов.....	40
3. Синтез ω -функционализированных сложных эфиров из семикарбазонов циклоалканонов	47
4. Синтез 1,2,4,5-тетраоксанов из 1,3-дикарбонильных соединений и пероксида водорода в гетерогенных условиях.....	53
5. Исследование фунгицидной активности циклических пероксидов в отношении <i>Ascosphaera apis</i> и их острой токсичности для насекомых-опылителей	57
ГЛАВА 3. Экспериментальная часть	62
3.1. Экспериментальная часть к главе 2.1	62
Экспериментальная часть к главе 2.2.....	72
Экспериментальная часть к главе 2.3.....	85
Экспериментальная часть к главе 2.4.....	97
Экспериментальная часть к главе 2.5.....	100
ВЫВОДЫ	106
ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Настоящая работа посвящена поиску новых подходов к синтезу органических гидропероксидов с применением озона, исследованию свободнорадикальных превращений полученных соединений, а также разработке эффективных методов синтеза циклических органических пероксидов.

Органические пероксиды являются уникальным классом соединений, который находит широкое применение как благодаря биологической активности его представителей, так и благодаря реакционной способности этих соединений. Традиционно, органические пероксиды применялись в качестве окислителей и инициаторов полимеризации, однако начиная со второй половины прошлого века органические пероксиды полезным образом зарекомендовали себя в медицинской химии благодаря открытию у них уникальной противопаразитарной, а затем и других видов биологической активности. Рост востребованности данного класса соединений стимулировал разработку новых методов их синтеза. Однако, несмотря на достигнутый в этой области прогресс, синтетический потенциал целых классов структур, содержащих пероксидный фрагмент, остается недостаточно исследованной в связи с отсутствием селективных методов их синтеза.

Озон является одним из трех основных источников пероксидного фрагмента в органическом синтезе наряду с пероксидом водорода и молекулярным кислородом. Основные достижения в области синтеза органических пероксидов с использованием озона связаны с процессом озонолиза алкенов. Этот процесс представляет собой каскад реакций, в результате которых образуется высоко реакционноспособный цвиттер-ионный интермедиат — карбонил *O*-оксид, также известный как интермедиат Криге. Преимуществом озонолиза алкенов является возможность проведения реакции в мягких условиях, что позволяет получать труднодоступные и неустойчивые при комнатной температуре соединения. Существенным недостатком известных на данный момент методов синтеза органических пероксидов из алкенов с применением озона является низкая селективность. Из одной молекулы несимметричного алкена в результате озонолиза образуется два интермедиата Криге и два сопутствующих карбонильных соединения, что значительно увеличивает количество побочных процессов и снижает выход целевых пероксидов. В настоящей работе предложены новые подходы к синтезу труднодоступных пероксидов из алкенов, а также открыто принципиально новое направление в синтезе органических пероксидов с применением озона – озонолиз соединений с фрагментом $C=N$ в присутствии нуклеофилов, отличающийся от озонолиза алкенов высокой селективностью образования интермедиата Криге и отсутствием побочных карбонильных соединений.

Второе направление исследований в диссертационной работе – применение органических пероксидов как предшественников реакционноспособных алкоксильных радикалов, которые активно применяются в современном органическом синтезе для селективных радикальных превращений благодаря своей способности трансформироваться в *C*-центрированные радикалы. На данный момент

открыто множество процессов, в которые можно вовлечь дочерние С-центрированные радикалы. Основным ограничением для развития данного подхода является труднодоступность исходных органических пероксидов, их требовательность к условиям хранения и процедурам выделения. Разработка реакционных систем, позволяющих генерировать лишь один пероксид заданной структуры, открывает возможности для разработки новых селективных процессов с участием алкоксильных радикалов.

Основное внимание в настоящей диссертационной работе уделяется поиску селективных подходов к сборке труднодоступных органических пероксидов с применением озона и пероксида водорода, а также исследованию реакционной способности и биологической активности полученных структур (Схема 1).

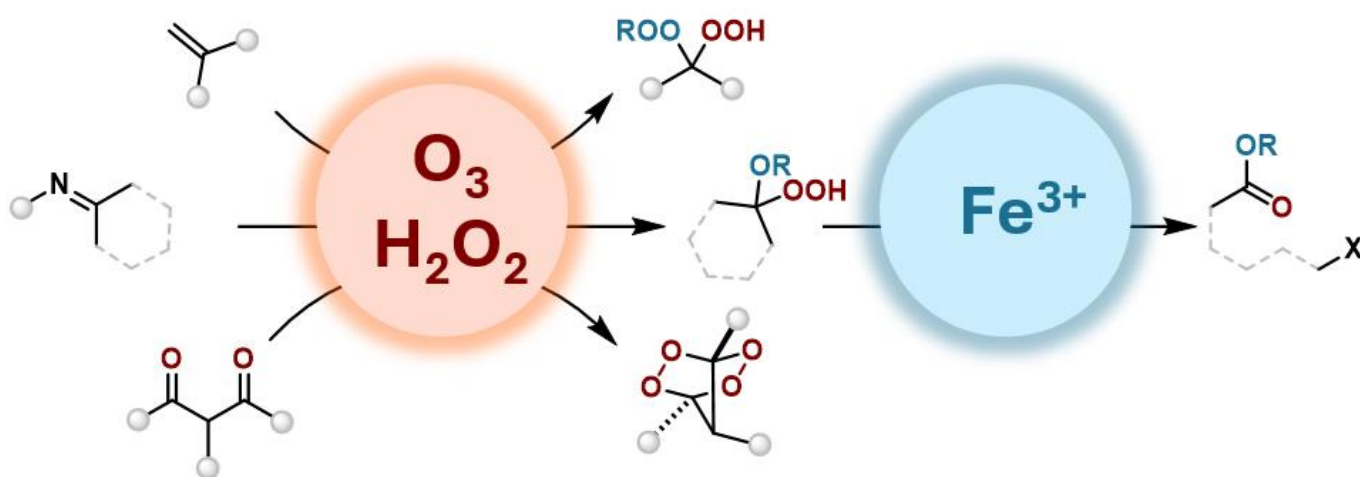


Схема 1. Общая идея диссертационной работы.

Цель работы. Поиск новых подходов к применению озона в селективном синтезе органических гидропероксидов. Разработка методов синтеза ω -функционализированных соединений с применением полученных гидропероксидов. Создание технологически и экологически целесообразных методов синтеза циклических органических пероксидов, перспективных с точки зрения выявления полезной биологической активности.

Научная новизна и практическая значимость работы.

Впервые было показано, что гидропероксиды могут быть использованы в качестве нуклеофила для перехвата интермедиата Криге (цвиттер-ионного интермедиата озонлиза). Несмотря на то, что и озон, и гидропероксиды способны окислять алкены, а также на то, что реакция протекает в присутствии избытка кислорода в рамках работы были найдены условия, в которых селективно протекает трехкомпонентная реакция, приводящая к образованию несимметричных биспероксидов. Показано, что открытая трехкомпонентная реакция применима как для виниларенов, так и для различных алифатических алкенов. Был синтезирован ряд геминальных

алкилпероксигидропероксидов, которые ранее не удавалось селективно получать известными способами.

Был обнаружен новый селективный подход к синтезу геминальных алкоксигидропероксидов позволяющий использовать в качестве исходных соединений простейшие производные карбонильных соединений. Показано, что озонлиз эфиров оксимов и семикарбазонов в присутствии спиртов приводит к селективному образованию лишь одного класса продуктов пероксидного строения - алкоксигидропероксидов. Помимо этого, открытый подход позволяет получать пероксиды более селективно, так как в результате озонлиза семикарбазонов, в отличие от алкенов, образуется лишь один интермедиат Криге. Отдельно стоит отметить, что данная работа является первым примером синтеза гидропероксидов в результате озонлиза C=N связи и фактически развивает новое направление в химии озона.

Во втором разделе диссертационной работы был исследован потенциал ранее полученных пероксидов в качестве реагентов в органическом синтезе. Было обнаружено, что взаимодействие алициклических алкоксигидропероксидов, полученных из семикарбазонов, с галогенидами меди или железа приводит к образованию ω -функционализированных сложных эфиров. На основе предложенного в работе метода синтеза алкоксигидропероксидов разработан двухстадийный общий подход к получению ω -функционализированных сложных эфиров из семикарбазонов. Предложенный в работе подход применим для синтеза ω -галоген и ω -псевдогалогензамещенных сложных эфиров из семикарбазонов циклоалканонов с крупными алифатическими циклами и циклами, содержащими заместители. Преимуществом подхода является также возможность использования лабильных геминальных алкоксигидропероксидов в качестве реагентов без их выделения.

Третья часть диссертационной работы посвящена разработке эффективных и технологичных методов синтеза бициклических пероксидов, а также исследованию их биологической активности. Несмотря на возможность разложения пероксидов в гетерогенных условиях, был разработан метод синтеза 1,2,4,5-тетраоксанов из дикарбонильных соединений и пероксида водорода с использованием в качестве катализатора кислотных катионитов. Предложенный метод значительно упрощает синтез лидерных с точки зрения фунгицидной активности пероксидов, а также позволяет избежать использования избытка минеральных кислот, снижая количество образующихся отходов. Изучение биологической активности ряда синтезированных структур выявило как высокую цитотоксичность по отношению к HeLa, так и выдающуюся фунгицидную активность по отношению к *Ascosphaera Apis* – энтомопатогенного гриба – возбудителя аскосфероза медоносных пчёл. Помимо этого показано, что бициклические пероксиды, подавляющие рост *Ascosphaera Apis*, не обладают острой токсичностью по отношению к земляным шмелям *Bombus Terresitris*, что делает эти структуры перспективными для применения в сельском хозяйстве.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 5 статей в рецензируемых международных журналах, отвечающих требованиям ВАК, и 9 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

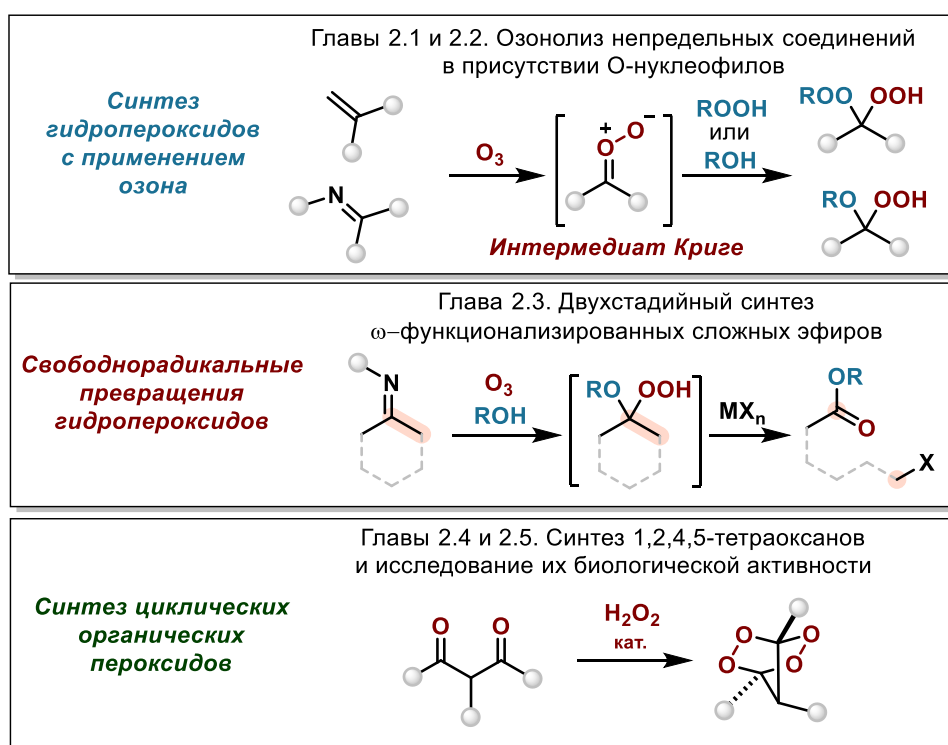
Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на XVI Международном конгрессе по химии и химической технологии (МКХТ-2020), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», IX Молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 160-летию со дня рождения академика Н.Д. Зелинского, Всероссийской конференции «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты 2022», Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023», X Международной научно-практической конференции «Проблемы и перспективы химии товаров и народной медицины», X Молодежной конференции ИОХ, Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии 2023», XXVII Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием) 2024.

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 128 страницах и состоит из введения, обзора литературы «Синтез органических пероксидов с применением озона», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список включает 227 источников.

Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (гранты 22-23-00476 и 21-13-00205) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-29-08027).

Содержание диссертационной работы представлено в шести главах (Схема 2), соответствующих основным типам обнаруженных в диссертационной работе превращений.

Схема 2. Общий план диссертационной работы



ГЛАВА 1. Синтез органических пероксидов с применением озона (литературный обзор)

Озонолиз алкенов, открытый уже более 100 лет назад,[1] на сегодняшний день широко известен благодаря своей способности расщеплять ненасыщенные углерод-углеродные связи даже в чрезвычайно мягких условиях. Реакция озонолиза может использоваться как для определения структур различных олефинов [2], так и для синтеза широкого ряда карбонильных соединений **2,5**,[3, 4] спиртов **3**,[5] ацеталей **4**[6] и карбоновых кислот **6**[7] (схема 1а). Помимо этого, озонолиз алкенов широко используется для синтеза различных органических пероксидов **7-9**[8-12] (схема 1б) – соединений, широко востребованных во многих отраслях промышленности, например, в качестве инициаторов радикальной полимеризации,[13] взрывчатых веществ,[14] топливных добавок,[15] а также лекарственных средств.[16]

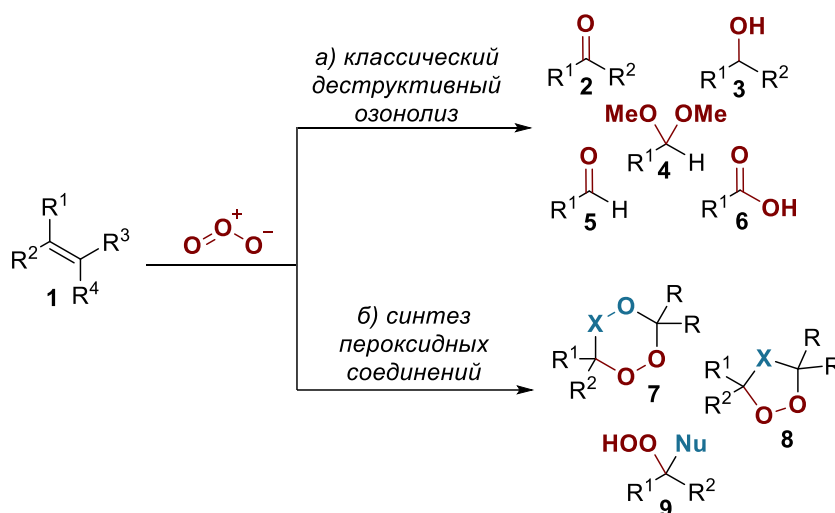


Схема 1. Применение реакции озонолиза в органическом синтезе

Прорывные достижения в области медицинской химии органических пероксидов, а также присуждение Нобелевской премии по физиологии и медицине в 2015 году за открытие природного противомаларийного пероксида – артемизинина, стимулировали разработку новых методов синтеза соединений, содержащих пероксидный фрагмент. Несмотря на имеющийся в данной области прогресс, селективный синтез многих классов органических пероксидов до сих пор остается актуальным направлением.

1.1. Открытие реакции озонолиза алкенов. Постулирование механизма.

Впервые реакция озона с соединениями, содержащими двойную углерод-углеродную связь, была проведена К. Шёнбейном (*Schönbein*) в середине XIX века. К. Шёнбейн обнаружил, что в присутствии этилена запах озона постепенно исчезает (как и запах этилена),[17] при этом не наблюдалось полного окисления алкена до CO₂. Впоследствии было установлено, что продуктами

данной реакции являются формальдегид и муравьиная кислота.[18] В начале XX века существенный вклад в распространение методологии озонлиза в органической химии внес К. Харриес (*Harries*). Он нашел применение озону как важному инструменту для установления структуры многих органических соединений с кратными С–С связями, например натурального каучука.[2] Позже К. Харриесом было установлено, что в результате реакции озона с алкенами образуются пероксидные продукты – первичные озониды (моль–озониды), которые в дальнейшем способны распадаться с образованием карбонильных соединений.[19]

Механизм реакции озонлиза алкенов, предложенный Р. Криге (*Criegee*) в 1975 году[8]:[20] и впоследствии подтвержденный в 1998 году с помощью ^{17}O -ЯМР-спектроскопии группой Бергера (*Berger*),[21] включал три стадии. Как показано на схеме 2, на первой стадии в результате процесса [3+2] циклоприсоединения образуется первичный озонид (известный как моль–озонид[22, 23]) – 1,2,3-триоксолановый цикл **10**, который в дальнейшем расщепляется с образованием карбонильного соединения **2** и карбонил оксида[24] (позже названного интермедиатом Криге[25]) **11**. На заключительном этапе образовавшиеся в ходе реакции карбонил оксид **11** и карбонильное соединение **2** вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с образованием пятичленного циклического пероксида – 1,2,4-триоксолана **12**. Кроме того, Р. Криге было установлено, что карбонил оксид **11** способен димеризоваться с образованием симметричного циклического биспероксида – 1,2,4,5-тетраоксана **13**.

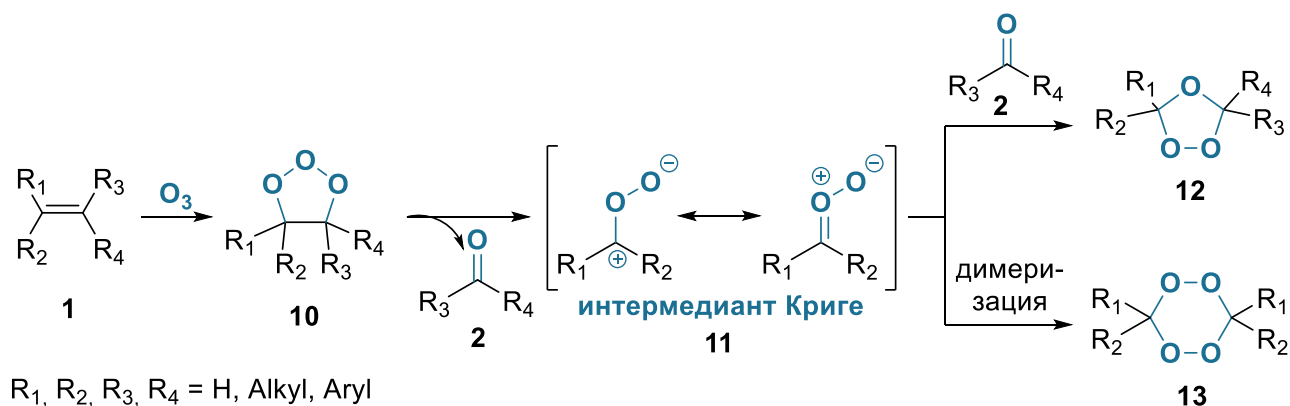


Схема 2. Механизм озонлиза алкенов, предложенный Рудольфом Криге

1.2. Синтез 1,2,4-триоксоланов (озонидов)

На сегодняшний день наиболее широко используемые методы синтеза 1,2,4-триоксоланов (озонидов) **12** основаны на реакциях озона с ненасыщенными соединениями – алкенами и имидами. К данным методам синтеза относятся: прямой озонлиз алкенов, озонлиз алкенов в присутствии карбонильных соединений (перекрестный озонлиз), а также озонлиз *O*-алкилированных оксимов в присутствии карбонильных соединений.

1.2.1. Озонолиз алкенов

Озонолиз алкенов является ключевым методом синтеза 1,2,4-триоксоланов поскольку не требует введения сторонних субстратов и катализаторов в реакционную смесь, а различные соединения, содержащие двойную связь углерод-углерод, являются легкодоступными. При этом данный метод может быть применён для селективного синтеза озонидов из субстратов, имеющих различные функциональные группы[26, 27] и даже другие кратные С–С связи[28-30].

Как правило, озонолиз алкенов **1** проводят в апротонных растворителях при низких температурах, что позволяет получать соответствующие 1,2,4-триоксоланы (озониды) **12** с достаточно высоким выходом (Схема 3)[12, 31, 32].

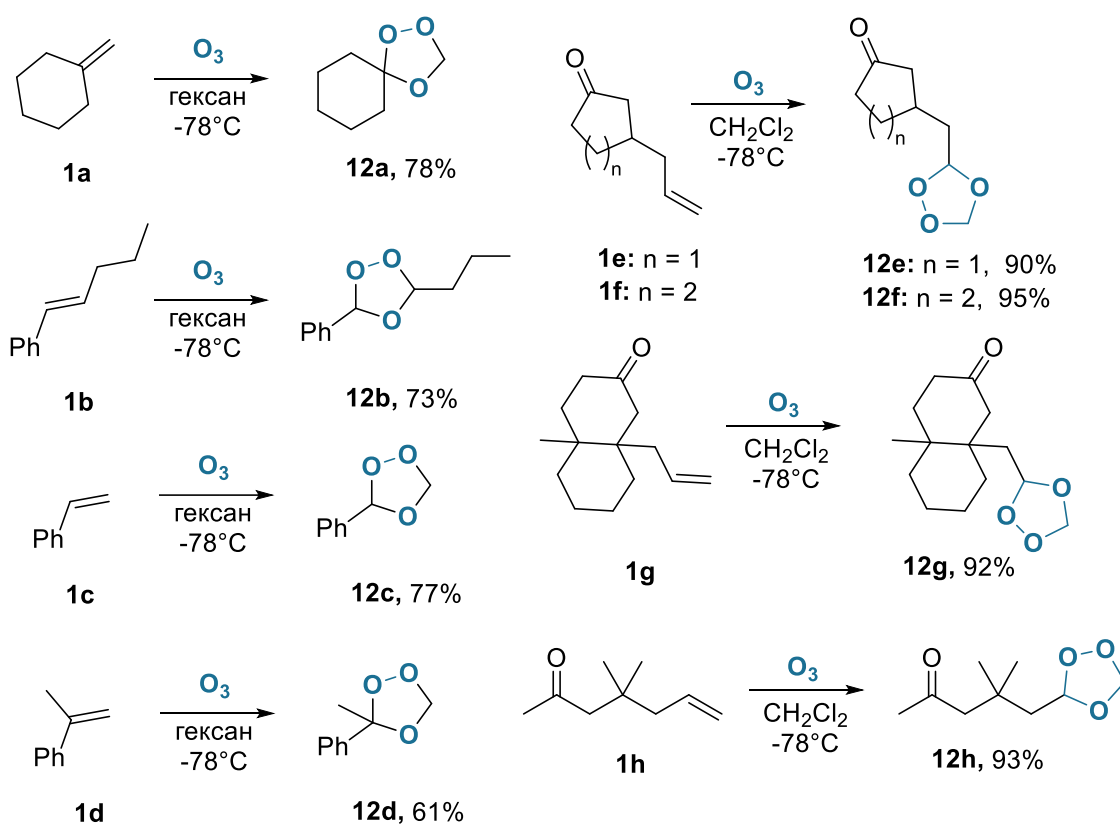


Схема 3. Примеры 1,2,4-триоксоланов (озонидов) полученных озонолизом алкенов

В ряде случаев тонкая настройка условий под конкретный субстрат, позволяет получать 1,2,4-триоксолан из алкена количественно. Например подбор условий проведения реакции позволил получить бициклический озонид **12i** с количественным выходом[33] из соответствующего циклоалкена **1i**. Озонолиз алкенов также применим для синтеза озонидов из соединений содержащих различные функциональные группы и стерически затрудненную связь С=С. Так, озонолиз производного моносахарида **1j**, содержащего связь С=С привел к получению стабильного озонида **12j** [34]. Озонолиз стерически труднодоступной двойной связи углерод-углерод применялся в

синтезе структурного аналога **12k** биологически активного пероксида – артемизинина, содержащего озонидный фрагмент [35] (схема 3).

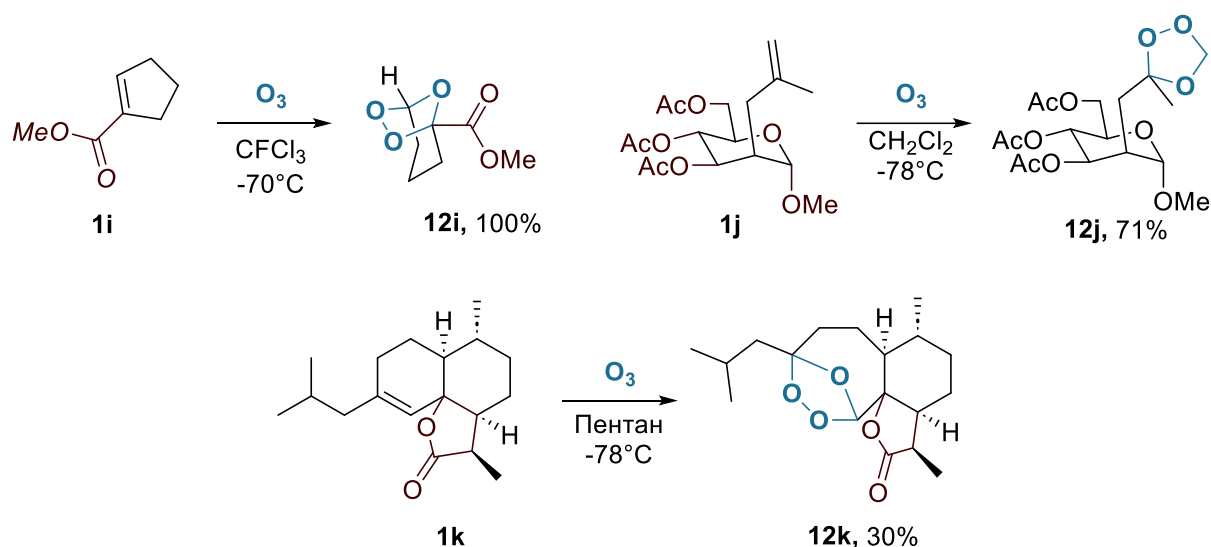


Схема 3. Синтез 1,2,4-триоксоланов (озонидов) из стерически затрудненных и содержащих функциональные группы алкенов

Также увеличить выход 1,2,4-триоксолана (озонида) в ходе озонлиза алкенов позволяет закрепление субстрата на твердой подложке и проведение озонлиза при низких температурах в гетерогенных условиях.[36] Так, проведение озонлиза циклопентена **11**, адсорбированного на обезвоженный силикагель, приводит к образованию бициклического озонида **12i**, в то время как озонлиз раствора циклопентена **11** в хлористом метиле приводит к образованию трудноразделимой смеси олигомеров (схема 4). Вероятно, это связано с тем, что внутримолекулярное взаимодействие карбонил-оксида и карбонильной группы протекает медленнее в случае, если углеродная цепочка между ними мала. Также было показано, что проведение озонлиза циклопентена **11**, адсорбированного на обводненный силикагель, приводит к образованию преимущественно 5-оксопентановой кислоты **6i**. [37]

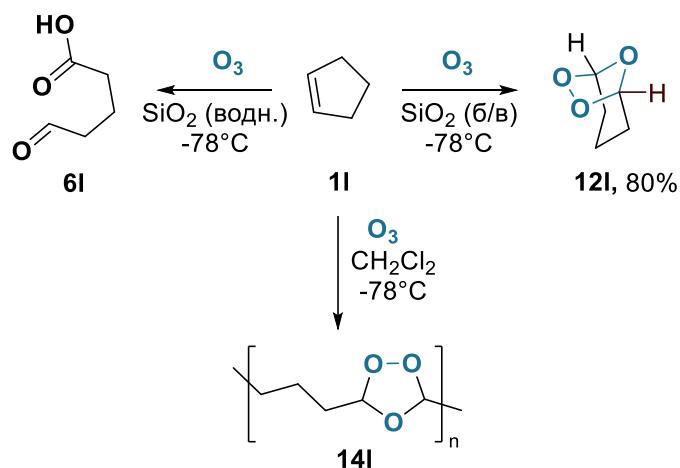


Схема 4. Озонлиз циклопентена в различных условиях

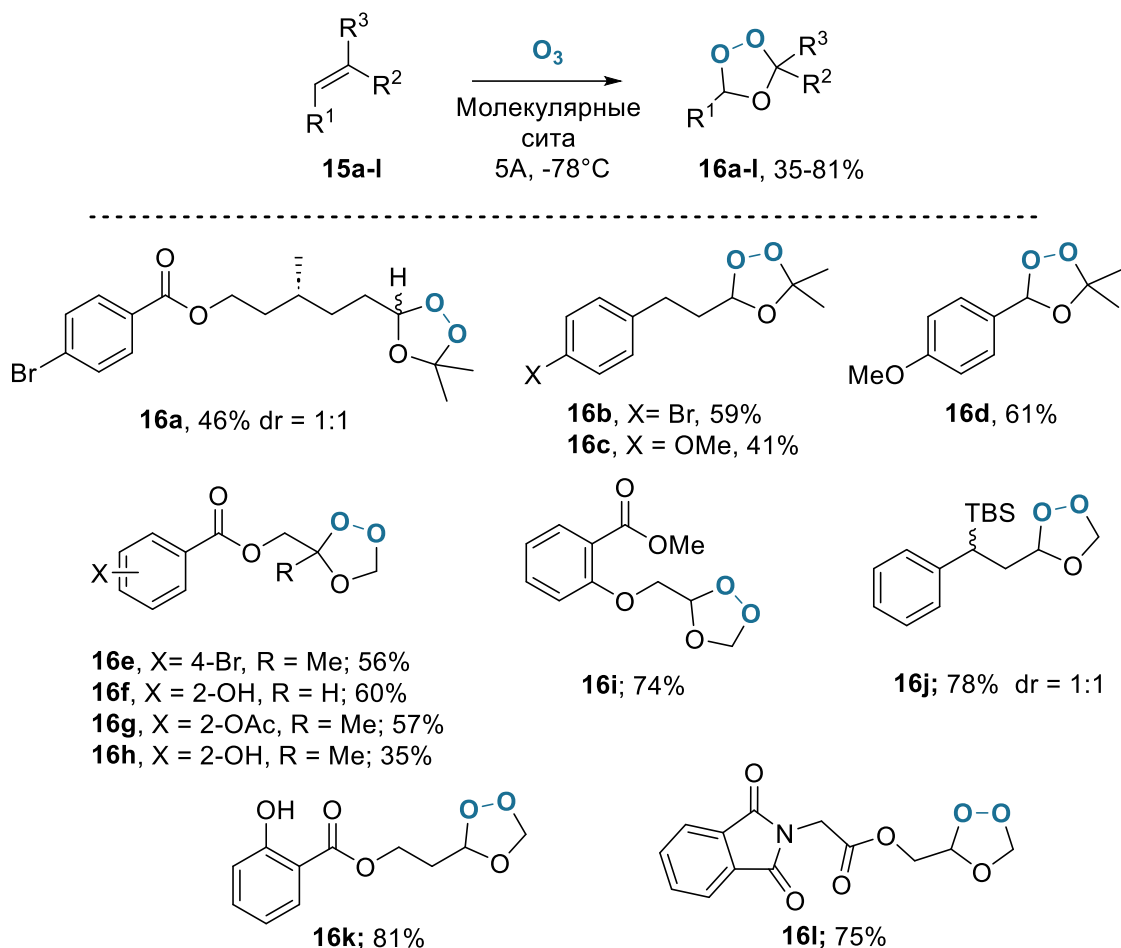


Схема 5. Озонолиз алкенов на подложке из молекулярных сит 5Å.

В качестве подложки для проведения озонолиза в гетерогенных условиях могут также быть использованы молекулярные сита (схема 5). В работе Эль-кхолани (El-kholany) и коллег показано, что проведение озонолиза алкенов **1**, нанесенных на молекулярные сита 5Å приводит к большему выходу соответствующего вторичного озонида **12**, чем озонолиз тех же алкенов в растворе в хлористом метиле.[38]

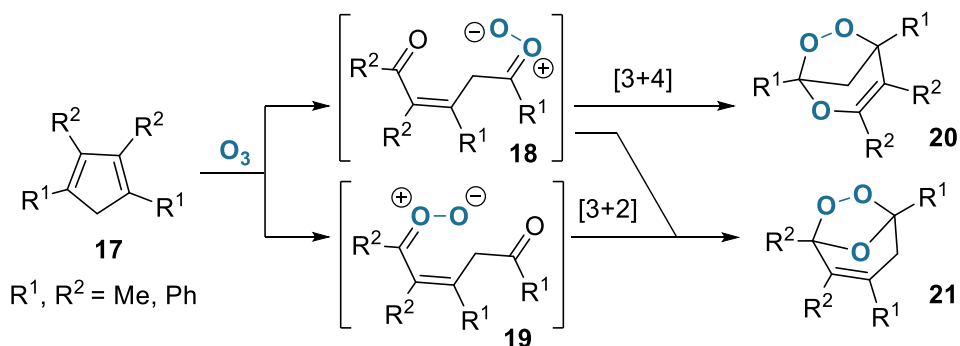


Схема 6. Синтез бициклических озонидов и других бициклических пероксидов из замещенных циклопентадиенов

МакКаллоу (*McCullough*) и коллегами также был предложен метод синтеза озонидов **21** из циклопентадиенов под действием озона. Реакция протекает через образование одного из двух карбонил-оксидов **18** или **19**, которые претерпевают внутримолекулярное [3+2] циклоприсоединение с образованием целевого озонида **21**. В результате побочного [3+4] присоединения может также быть образован 1,2,4-триоксепан **20**. [11]

1.2.2. Перекрестный (кросс-) озонолиз алкенов

Позже было установлено, что образующиеся в процессе разложения 1,2,3-триоксолана (моль-озонида) карбонил оксиды **24'**, **25'** могут быть перехвачены сторонним карбонильным соединением **26**, **29** с образованием соответствующих 1,2,4-триоксоланов **27**, **30** [39-41]. Путь разложения 1,2,3-триоксолана определяется структурой исходного алкена. Данный процесс приводит к формированию сразу нескольких вторичных озонидов **27**, **28**, **30**. Однако, в некоторых случаях может быть достигнута высокая селективность образования целевых продуктов перекрестного озонолиза. Схематическое изображение механизма озонолиза алкенов в присутствии сторонних карбонильных соединений изображен на схеме 7.³⁹ Перекрестный озонолиз позволил синтезировать различные, недоступные ранее прямым озонолизом, несимметричные озониды.

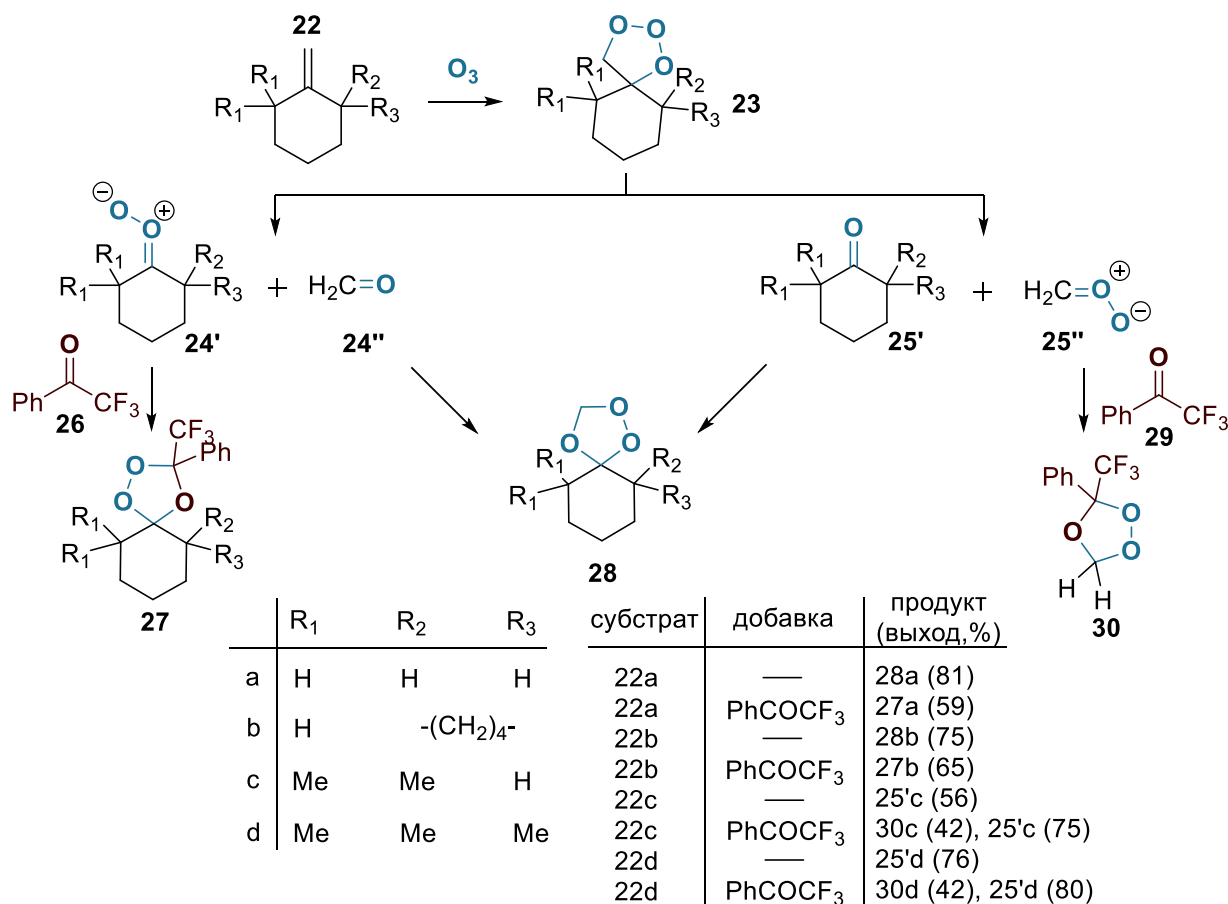


Схема 7. Механизм перекрестного озонолиза алкенов

С использованием вышеописанного подхода был синтезирован широчайший ряд примеров несимметричных 1,2,4-триоксоланов, исчерпывающий перечень которых перечислен в обзоре А.О. Терентьева и коллег[9]. На схеме 8 приведены некоторые примеры озонидов **33а-е**, полученных методом перекрестного озонлиза.

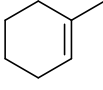
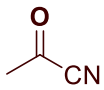
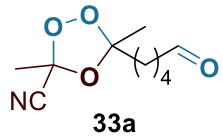


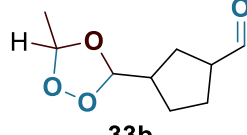
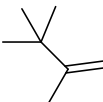
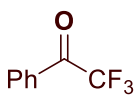
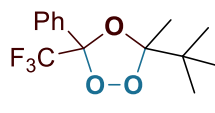
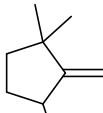
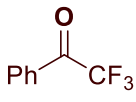
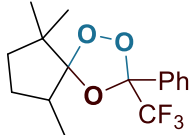
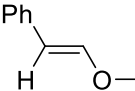

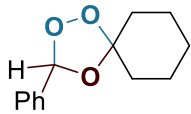
Алкен	Карбонильное соединение	Условия проведения озонлиза	1,2,4-триоксолан	Выход, %
 31a	 32a	CH ₂ Cl ₂ , -78°C	 33a	42
 31b	 32b	CH ₂ Cl ₂ , -78°C	 33b	48
 31c	 32c	Et ₂ O, -70°C	 33c	60
 31d	 32d	Et ₂ O, -70°C	 33d	59
 31e	 32e	Et ₂ O, -70°C	 33e	65

Схема 8. Озонлиз алкенов в присутствии карбонильных соединений

В работе Х. Шин (*Shin*) и коллег показано, что с использованием метода перекрестного озонлиза может быть синтезировано множество примеров соединений, содержащих в составе в том числе 2 озонидных цикла[40] (схема 9). Например, озонлиз фенантрена **34** в присутствии кетона **35** обеспечил формирование соответствующего перекрестного озонида **36**, содержащего карбонильную группу. Дальнейшее взаимодействие озонида **36** с карбонил оксидом, образующимся во время озонлиза **37**, приводит к образованию соединения **38** с двумя озонидными фрагментами.

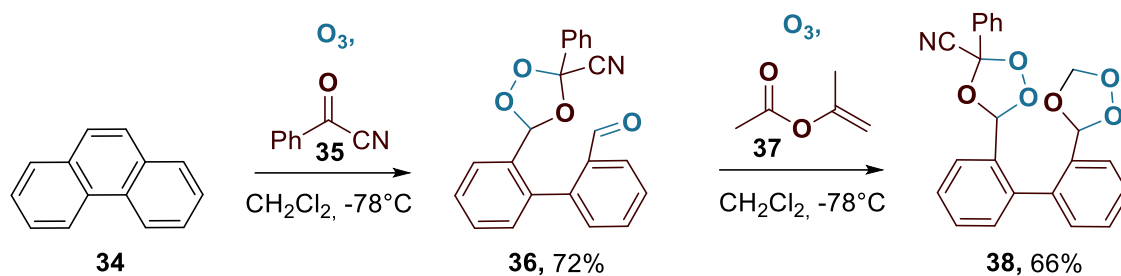


Схема 9. Озонолиз фенантрена в присутствии стороннего карбонильного соединения

1.2.3. Озонолиз алкенов в присутствии других карбонильных соединений и их производных

Помимо карбонильных соединений, образующийся в процессе разложения моль-озонида **10** карбонил оксид **11** может быть перехвачен молекулой сложного эфира **39** с образованием соответствующего 3-алкокси-1,2,4-триоксолана **40** (схема 10).

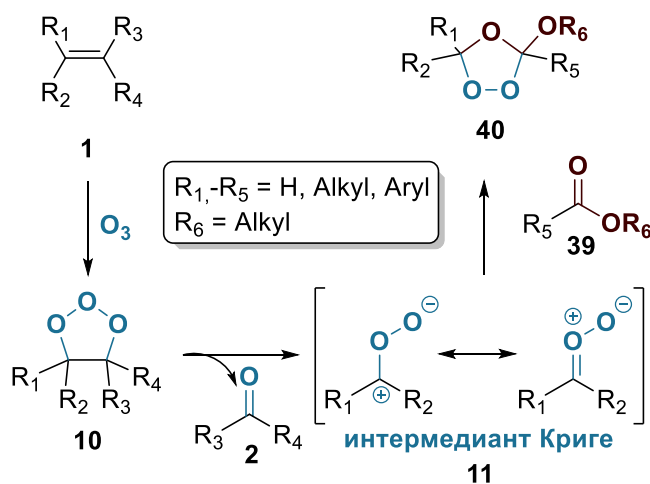


Схема 10. Механизм озонолиза алкенов в присутствии сложных эфиров

Считалось, что низкая диполярность сложных эфиров препятствует их реакции с карбонил оксидами, но в работах Х. Кеула (*Keul*) и Р. Кучковского (*Kuczowski*) было показано, что при благоприятных условиях, данная межмолекулярная реакция может происходить (схема 11), хоть и с низким выходом.[42, 43] Авторам удалось выделить 3-метокси-1,2,4-триоксолан **45** с выходом 10% в результате озонолиза стирола **41**. В процессе озонолиза из стирола образуется промежуточный карбонил оксид **43**, который вступает в реакцию с таким диполярфилом как метилформиат **44**, с образованием конечного 1,2,4-триоксолана **45**.

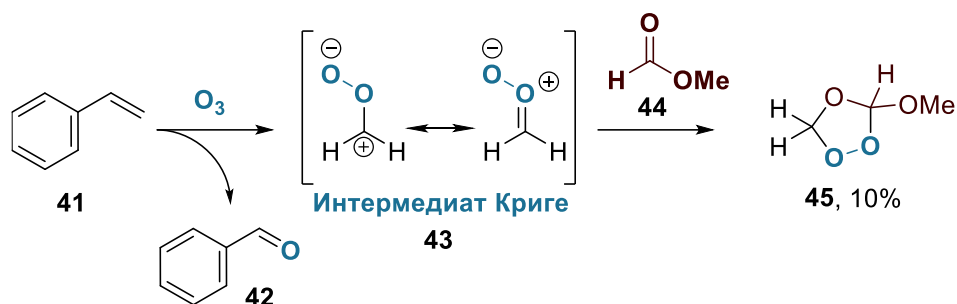


Схема 11. Озонолиз стирола в присутствии метилформиата

Спустя несколько лет У. Баннеллу (*Bunnelle*) и Э. Шлемперу (*Schlemper*) удалось осуществить первый пример внутримолекулярного присоединения карбонил оксида к сложноэфирной группе с образованием трициклического 3-алкокси-1,2,4-триоксолана **49**[44], структура которого была подтверждена с помощью данных рентгеноструктурного анализа. Было показано, что озонолиз эфира **46**, содержащего в молекуле двойную связь C=C, в дихлорметане при -70°C с последующим отогреванием до комнатной температуры позволяет выделить кристаллический озонид **49** с выходом 86%. (Схема 12)

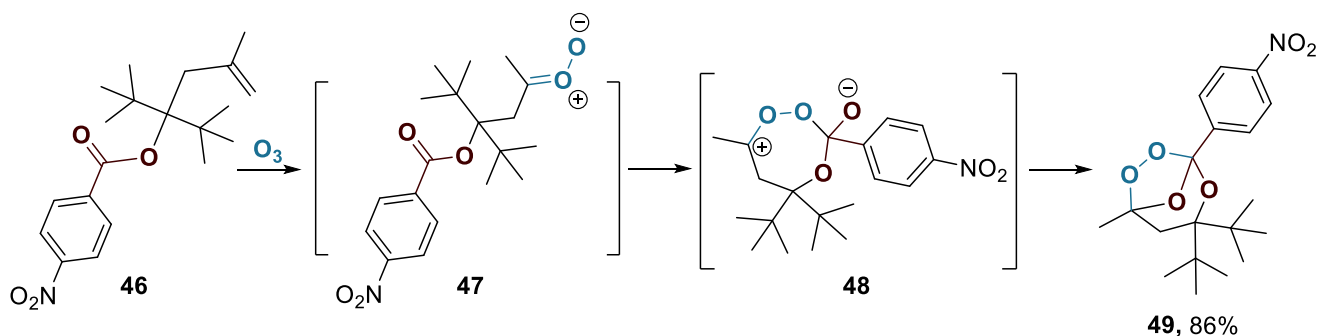


Схема 12. Внутримолекулярная реакция присоединения карбонил оксида к сложноэфирной группе

1.2.4. Перекрестный (кросс-) озонолиз эфиров оксимов и карбонильных соединений

В конце XX века К. Грисбаум обнаружил новый тип перекрестного озонолиза.[45] Открытый им метод позволил синтезировать замещенные озониды **55** посредством озонолиза *O*-замещенных оксимов **50** в присутствии карбонильных соединений **54** (схема 13). При озонолизе *O*-метилоксимов образуется единственный карбонил оксид **52** (интермедиат Криге), что позволяет преодолеть проблему низкой селективности образования целевых пероксидных продуктов, свойственную для озонолиза связи C=C в несимметричных алкенах. При этом циклоприсоединение карбонил оксида **52** и нитрозосоединения **53** (R-N=O), являющегося побочным продуктом стадии распада первичного озонида, протекает относительно медленно или не протекает вовсе.

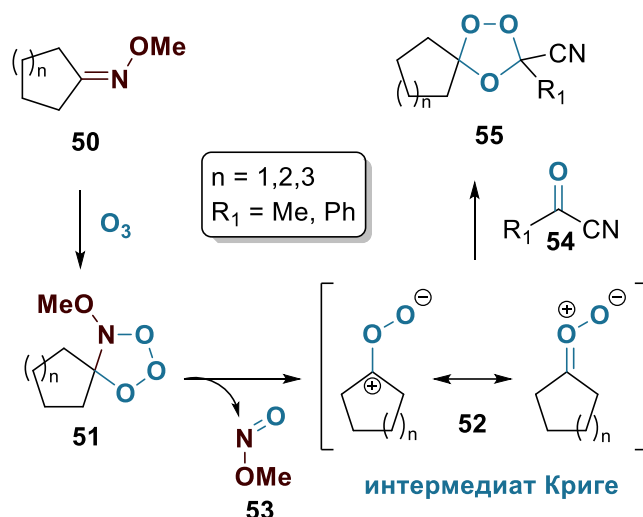


Схема 13. Озонолиз эфиров оксимов в присутствии карбонильных соединений

Метод перекрестного озонолиза Грисбаума широко применяется для синтеза биологически активных веществ и многих других коммерчески полезных соединений.[31, 46-52] (Схемы 14 и 15). Со-озонолиз карбонильных соединений **56** и эфиров оксимов **50** является наиболее результативным из существующих на данный момент подходов к синтезу несимметричных тетразамещенных 1,2,4-триоксоланов.

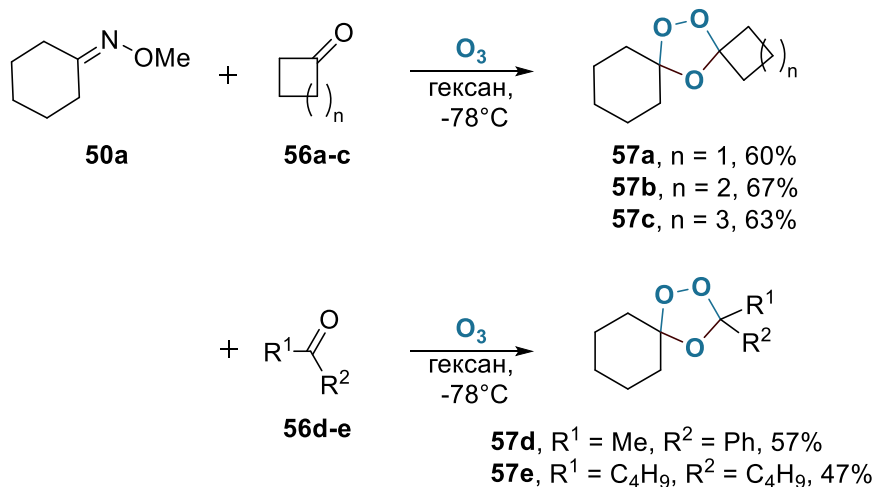
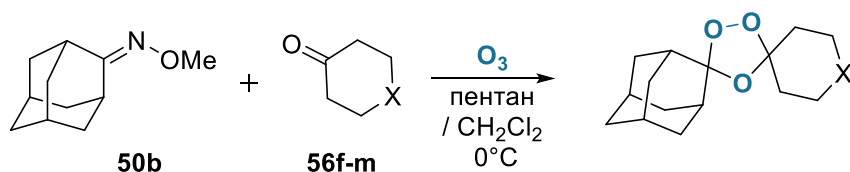
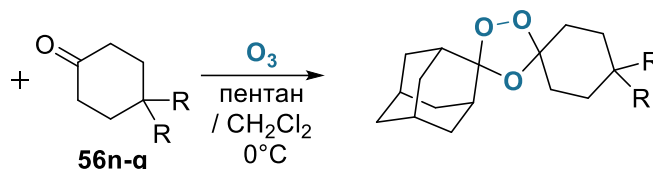


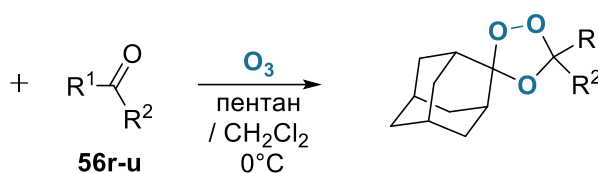
Схема 14. Применение со-озонолиза эфира оксима циклогексанона и карбонильных соединений в синтезе несимметричных озонидов



57f-m, X = CH₂, C=O, O, NCO₂Et, NSO₂R, SO₂, NCO₂^tBu, NCOR. 10-75%



57n-q, R = OCH₂C(CH₃)₂CH₂O, Me, Ph, CO₂Et 23-50%



57r-u, R = Ph, Bn, 2-pyridyl, p-C₆H₄CO₂Et 32-58%

Схема 15. Применение со-озонолиза эфира оксима 2-адамantanона и карбонильных соединений в синтезе несимметричных озонидов

С применением данного подхода был синтезирован озонид **58**, обладающий высокой противомаларийной активностью и выпускаемый под торговой маркой *Synriam*. Основной стадией полного синтеза этого соединения (Артеролана) является реакция кросс-озонолиза адамантан-2-он-*O*-метилоксима **50b** и замещенного циклогексанона **56v**. [53] (Схема 16) В аналогичных условиях была синтезирована обширная библиотека биологически активных соединений. [54]

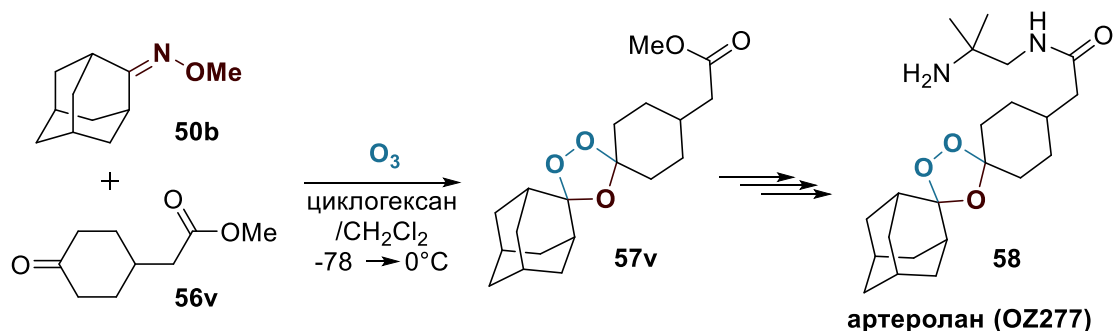


Схема 16. Озонолиз эфиров оксимов в полном синтезе Артеролана (OZ277)

Было обнаружено, что 1,2,4-триоксолановый цикл в синтезированных соединениях, например в озониде **57h**, является устойчивым к широкому ряду реагентов, таких как боргидрид лития или

металлорганические соединения, что дает возможность в дальнейшем проводить функционализацию пероксидных соединений (схема 17).[55]

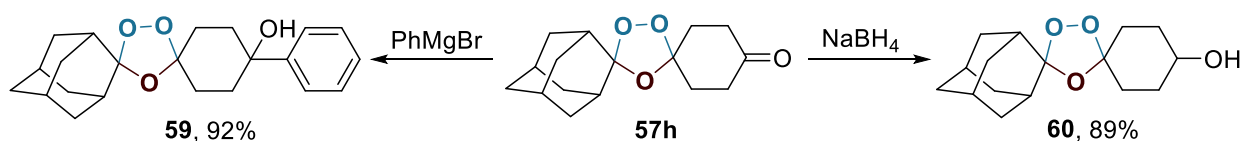


Схема 17. Функционализация озонидов с сохранением пероксидного фрагмента

Группой МакКаллоу (*McCullough*) был предложен двухстадийный синтез диазонидов **65a-h** – соединений, содержащих два 1,2,4-триоксолановых цикла в одной молекуле. Представленный авторами подход основан на последовательности озонлиза алкинов **61a,e-h** в присутствии карбонильных соединений **63a-d** и со-озонлиза полученного α -оксо озонида **64a-h** и эфира оксима **50b**. [56] Предложенный метод позволяет получать продукты со-озонлиза **65a-h** с выходами в диапазоне от 8 до 26% из эфиров оксимов **50** и лабильных α -оксо озонидов **64a-h**, избегая их выделения. (Схема 18).

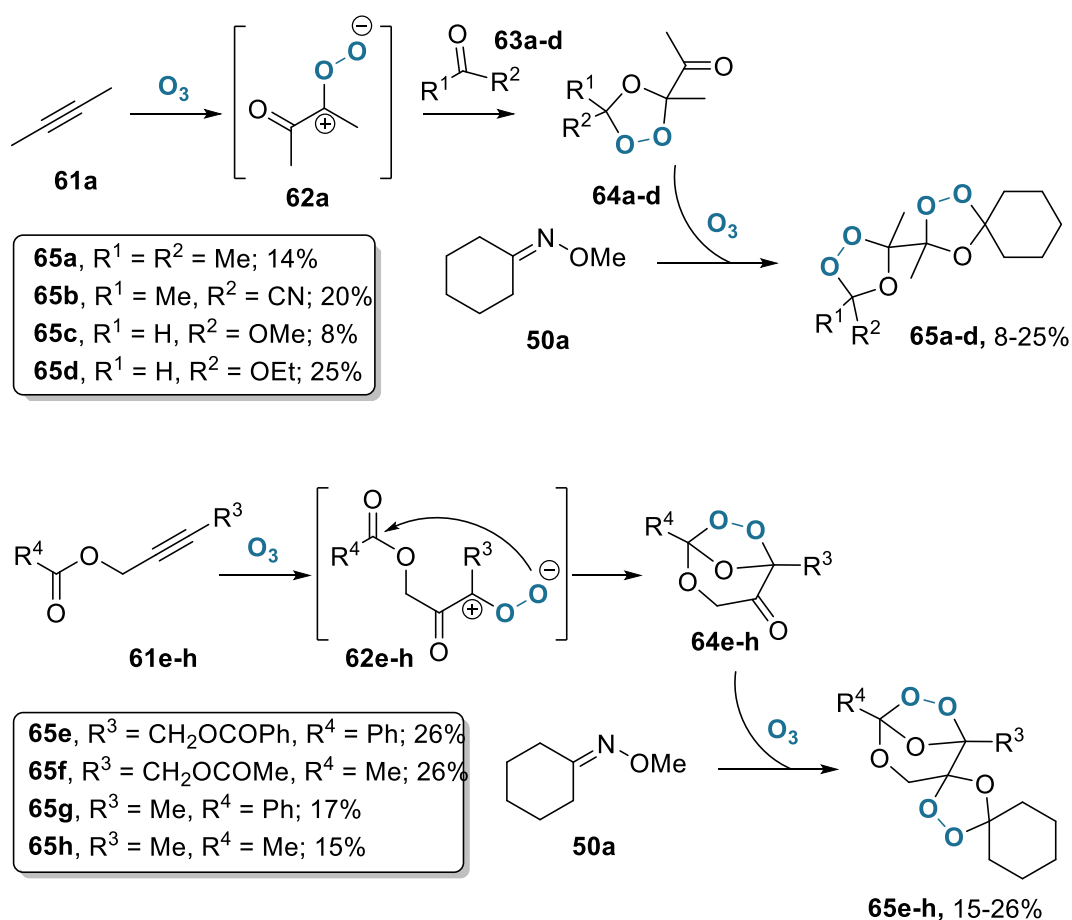


Схема 18. Синтез диазонидов при помощи озонлиза алкинов с последующим кросс-озонлизом по Грисбауму.

1.3. Синтез гидропероксидов

Другим важным типом реакций, характерных для карбонил оксида (интермедиата Криге), является присоединение различных нуклеофилов. Было установлено, что при использовании метанола в качестве растворителя во время озонлиза алкенов образуются геминальные метоксигидропероксиды вместо ожидаемых вторичных озонидов (схема 19).[57, 58] Так, озонлиз диена **66a** в метанольном растворе приводит к образованию алкоксигидропероксида **67**. К образованию того же продукта приводит озонлиз метанольного раствора несопряженного диена **66b** и алкоксигидропероксида **71**, содержащего C=C фрагмент.

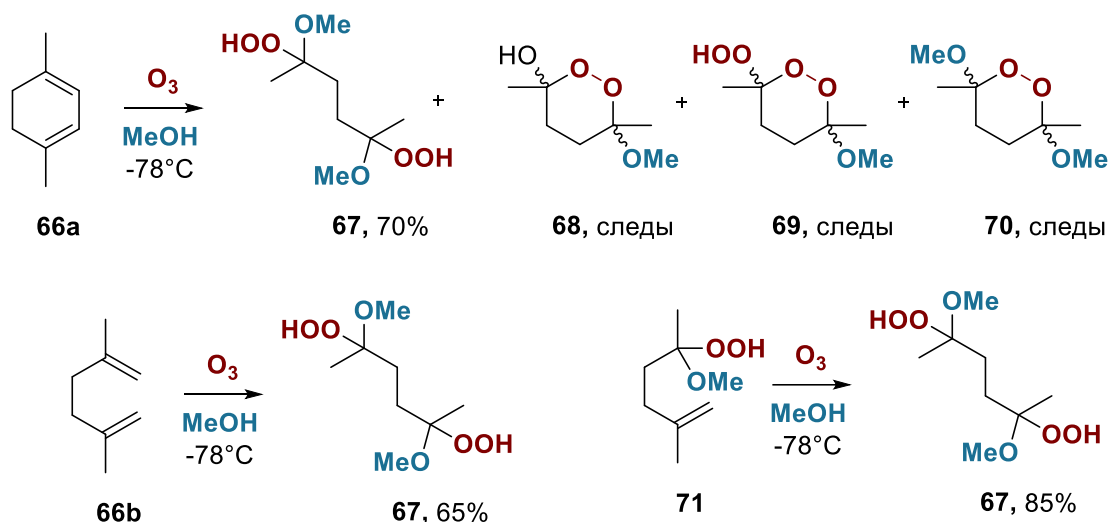


Схема 19. Озонлиз диенов в присутствии метанола

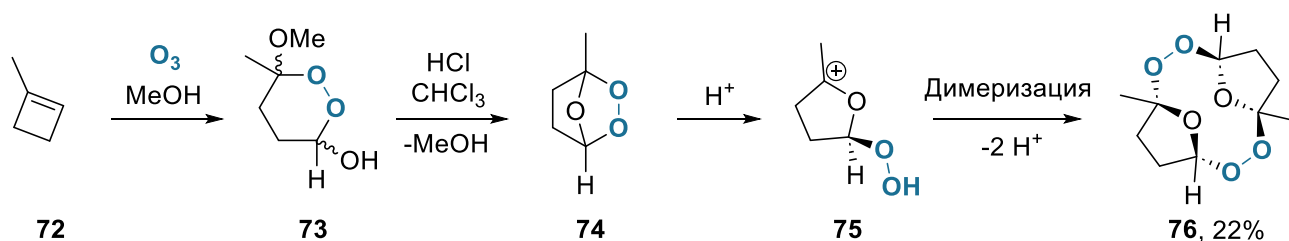


Схема 20. Озонлиз метилциклобутена в присутствии метанола с последующей обработкой кислотой.

Карлом Грисбаумом и коллегами показано, что озонлиз метилциклобутена **72** в метаноле приводит к образованию смеси диастереомеров 1,2-диоксанов **73**. (Схема 20) Последующая их обработка раствором HCl в хлороформе приводит сначала к отщеплению молекулы метанола и образованию вторичного озонида **74**, а затем к раскрытию пероксидного цикла и димеризации образовавшегося оксокарбениевого катиона **75**, продуктом которой является гексаоксатрициклотетрадекан **76** (22%).[59]

Озонлиз производного холестерина **77** в присутствии метанола также протекает через образование моль-озонида **78** и его последующее расщепление с образованием карбонил-оксида **79**.

Внутримолекулярное нуклеофильное присоединение карбонильного фрагмента к карбонил-оксиду приводит к образованию цвиттер-ионного интермедиата **80**, который далее присоединяет молекулу спирта с образованием соответствующего гидропероксида **81a-d**. (Схема 21).

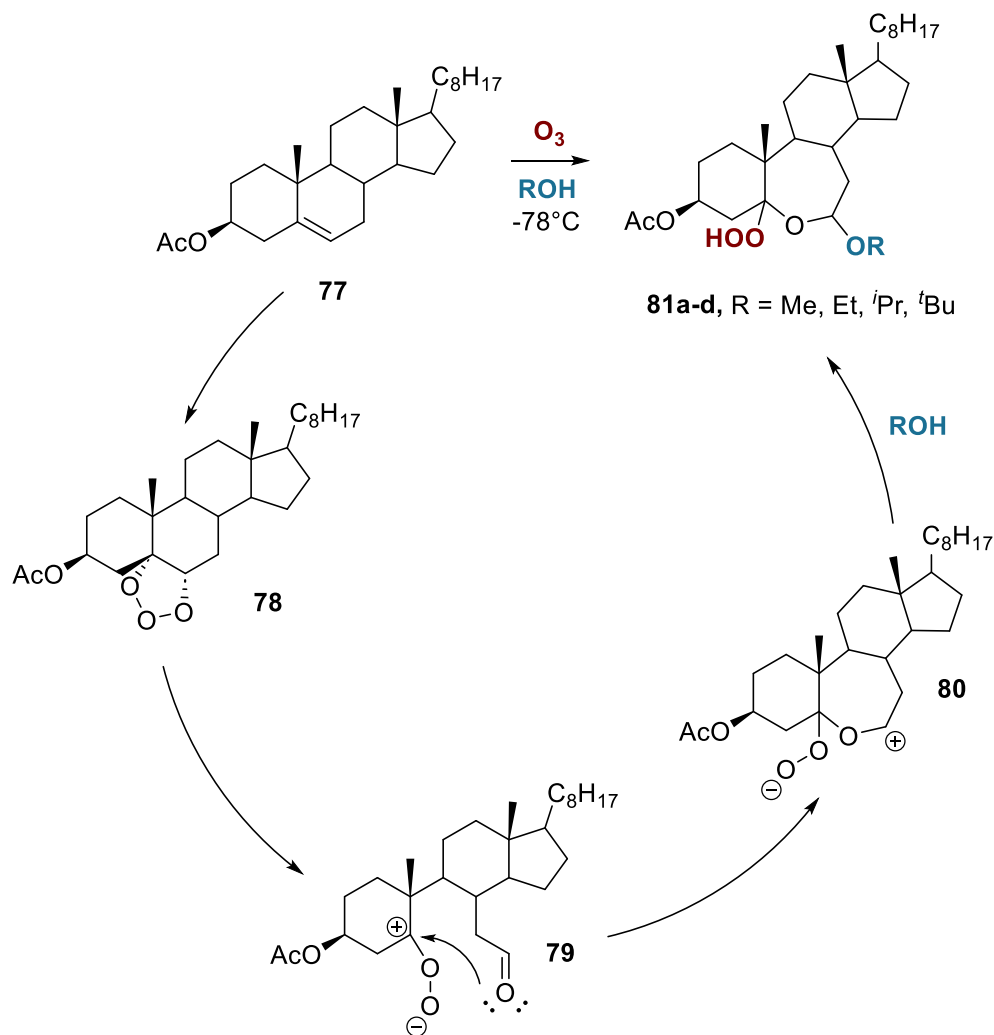


Схема 21. Озонолиз метанольного раствора производной холестерина.

При наличии в боковой цепи молекулы алкена ОН-фрагмента возможно внутримолекулярное нуклеофильное присоединение к карбонил-оксиду (схема 22). Так, озонолиз алкена **82** позволяет получить гидропероксикеталь **84** с выходом 89%. [60, 61]

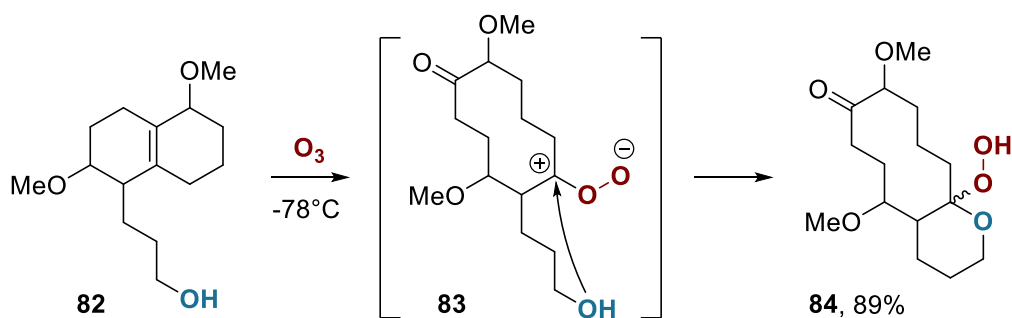


Схема 22. Внутримолекулярное присоединение ОН-группы к карбонил-оксиду.

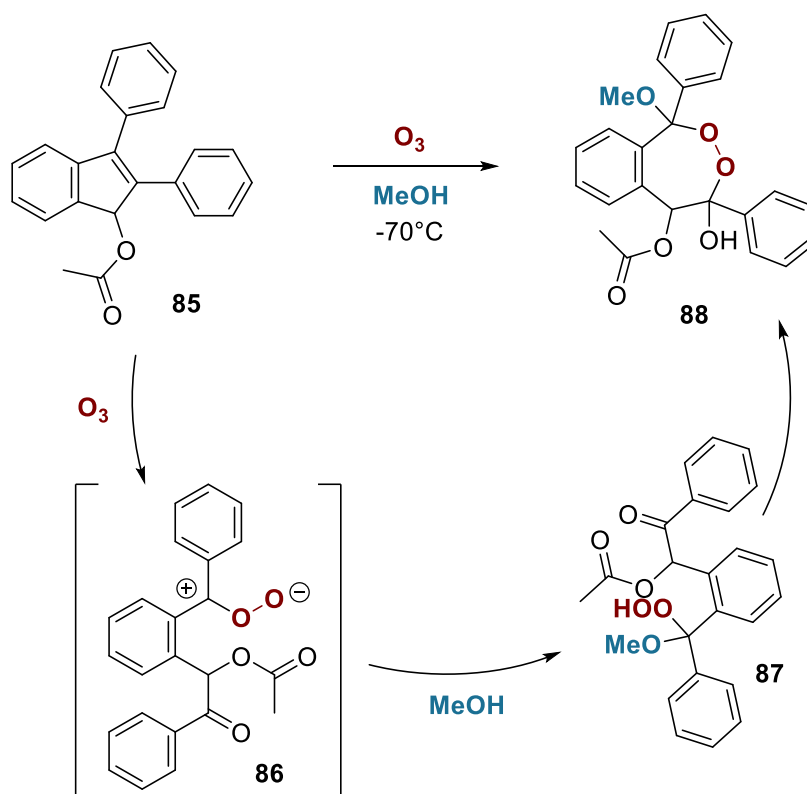


Схема 23. Внутримолекулярное присоединение OH-группы к карбонил-оксиду.

МакКаллоу (*McCullough*) и коллегами было обнаружено образование 1,2-диоксепанов **88** при озонлизе замещенных инденов **85** в метанольном растворе.[62, 63] Предположительно циклический пероксид образуется из алкоксигидропероксида **87** в результате внутримолекулярного нуклеофильного присоединения OOH фрагмента к карбонильной группе. (Схема 23).

В работе П. Дюссо (*Dussault*)[64] было показано, что присутствие в реакционной смеси при проведении озонлиза различных кислот Льюиса **b,d** может сильно влиять на реакционную способность карбонил оксида. Опосредованное кислотой Льюиса присоединение алкоксильных и феноксидных фрагментов к карбонил оксиду **90** приводит к образованию гидропероксиацеталей **91a-d** в апротонных условиях. Использование кислот Льюиса значительно расширяет реакционные способности карбонил оксида, обеспечивая присоединение как объемных нуклеофилов, например 2-пропанола, так и слабых нуклеофилов, таких как фенол, с более высокими выходами. (Схема 24).

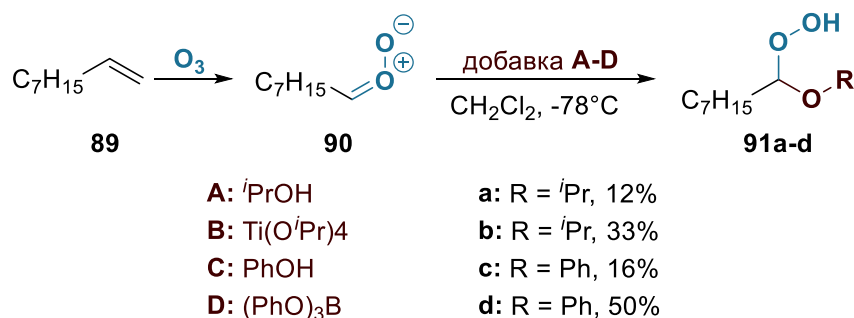


Схема 24. Синтез алкоксигидропероксидов из алкенов

Помимо спиртов, карбонил оксид **11** также может улавливаться другими нуклеофилами, включая воду[65], амины и аммиак **96**[66], пероксид водорода[67] и карбоновые кислоты **97**[68] с образованием гидропероксидов **92-95** с различными заместителями (схема 25).

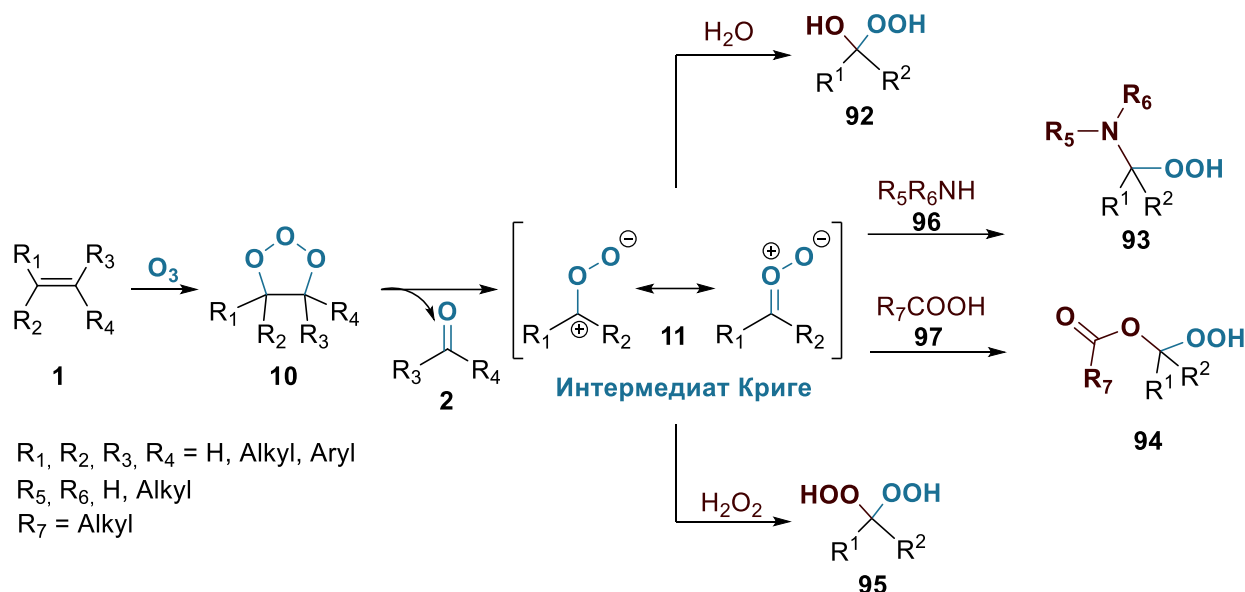


Схема 25. Озонолиз алкенов в присутствии различных нуклеофилов

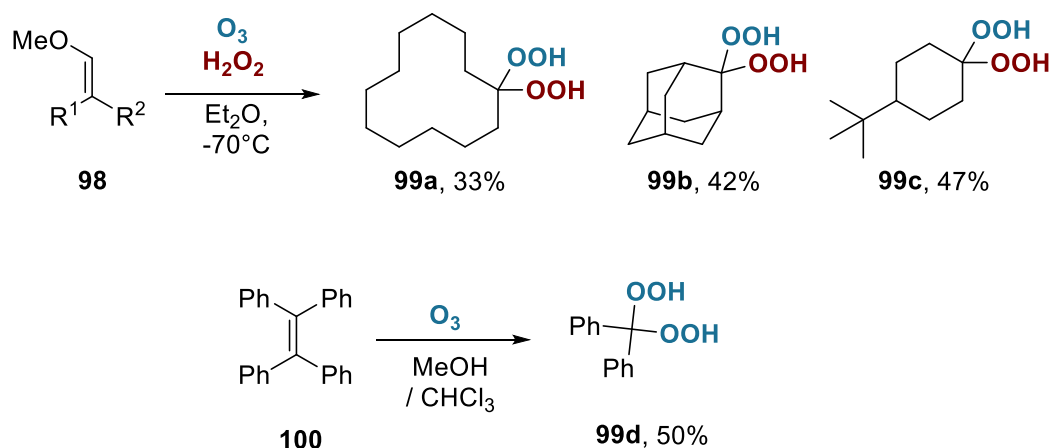


Схема 26. Озонолиз алкенов и эфиров енолов в синтезе геминальных бисгидропероксидов.

Озонолиз виниловых эфиров **X** в присутствии пероксида водорода приводит к образованию геминальных биспероксидов **99a-c** (схема 26). В данном превращении пероксид водорода выступает в качестве нуклеофила, присоединяясь к образующемуся в результате озонолиза интермедиату Криге.[69, 70] В работе Робертсона и коллег показано, что озонолиз тетрафенилэтилена **100** в смеси метанола и хлороформа приводит не к ожидаемому образованию алкоксигидропероксида, а к образованию геминального биспероксида **99d** с выходом 50%.[71]

Озонолиз винилового эфира **101** в присутствии такого нестандартного нуклеофила как ненасыщенный гидропероксид **102** приводит к образованию гидропероксиацетала **103**[72] (схема 27).

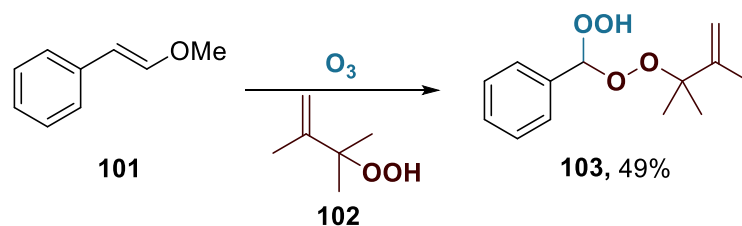


Схема 27. Синтез гидропероксиацеталей.

1.4. Синтез циклических аминпероксидов

Группой Карла Грисбаума было показано, что озонолиз виниловых эфиров **104a-c** в присутствии эфиров оксимов **50** может приводить к образованию *N*-метокси-1,2,4-диоксазолидинов **105a** (схема 28). Однако его образование наблюдалось исключительно в случае, если в реакционной смеси присутствовал незамещенный карбонил-оксид. В случае если реакция протекала через моно- или дизамещенный интермедиат Криге, продуктов его циклоприсоединения к C=N фрагменту не наблюдалось.[73]

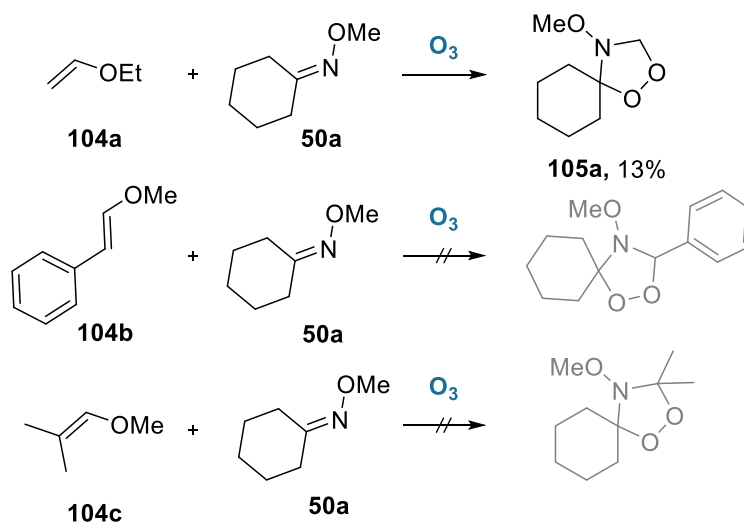


Схема 28. Озонолиз различных виниловых эфиров в присутствии эфиров оксимов.

Основываясь на этих наблюдениях, Грисбаум предложил метод синтеза бициклических *N*-метоксидиоксазолидинов **107a-e**, основанный на пропускании одного эквивалента озона через раствор эфиров оксимов дикарбонильных соединений **106**. [73] (Схема 29)

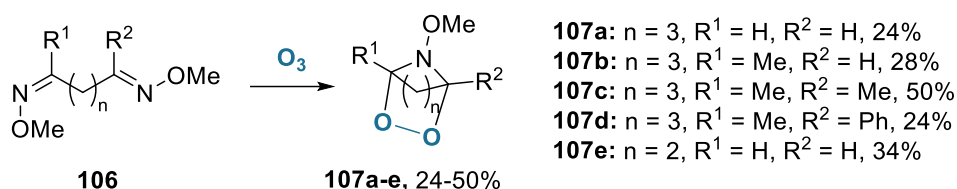


Схема 29. Озонолиз эфиров диоксимов.

Однако, в работе М. Мори (*Mori*) и коллег было показано, что карбонил оксиды **11**, полученные в результате взаимодействия озона с виниловыми эфирами **108**, способны вступать в реакции [3+2] циклоприсоединения с такими диполярфилами как имины **111**, образуя циклические 1,2,4-диоксазолидины **112**[74, 75] (схема 30). Структурных ограничений, свойственных присоединению карбонил-оксида к эфирам оксимов в случае присоединения к имиnam не наблюдалось.

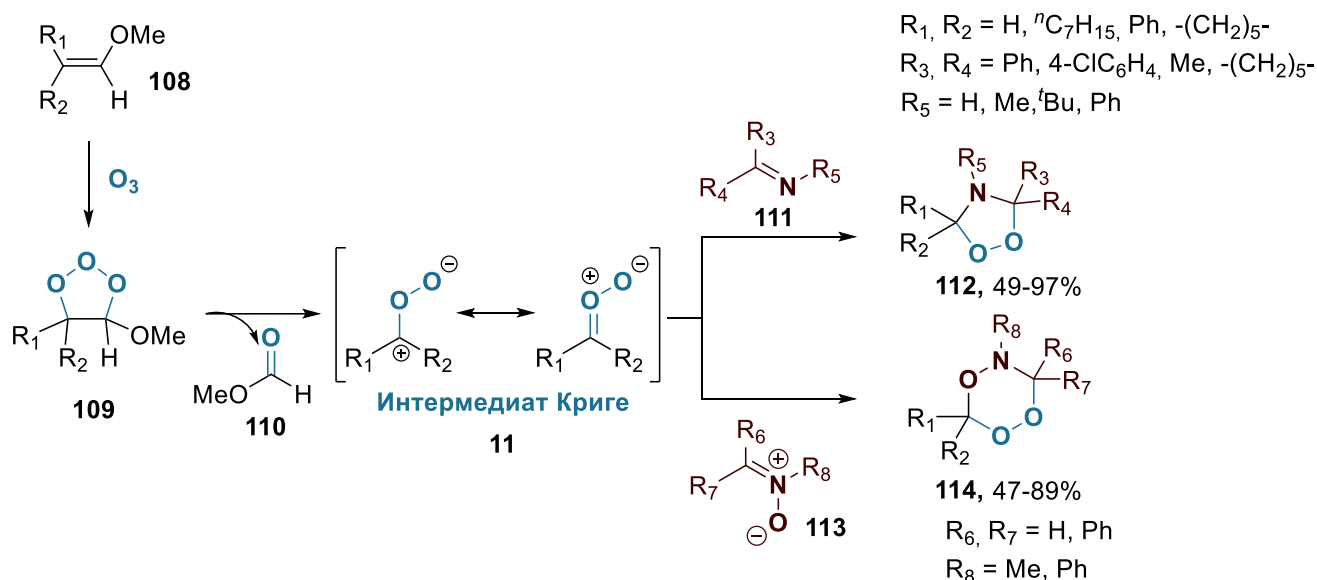


Схема 30. Синтез циклических аминопероксидов из виниловых эфиров

Кроме того, карбонил оксиды **11**, полученные при озонолизе виниловых эфиров **108**, легко вступают в реакции [3+3] циклоприсоединения с нитронами **113** с образованием циклических дигидро-1,2,4,5-триоксазинов **114**. [76] Структуры полученных соединений были однозначно определены с помощью данных рентгеноструктурного анализа (схема 30).

В работе С. Сатакэ (*Satake*)[77] был осуществлен озонолиз аценафтилена **115** в присутствии нитрона **120** (схема 17), что привело к образованию полициклического пероксидного соединения **119**, содержащего дигидро-1,2,5,7,4-тетроксазациновую циклическую систему, полученную в результате реакции формального [3+3+2] циклоприсоединения между карбонил оксидом, нитроном, и карбонильным фрагментом молекулы (схема 31).

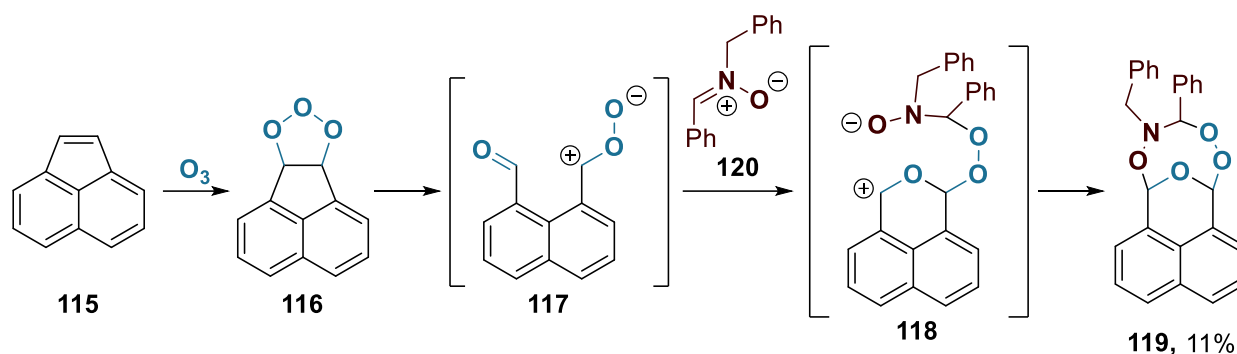


Схема 31. Озонолиз аценафтилена в присутствии нитрона

Разложение первичного озонида **116**, полученного в результате циклоприсоединения озона к аценафтилену **115**, приводит к образованию промежуточного карбонил оксида **117**. На следующем этапе карбонил оксид атакует электрофильный атом углерода нитрона **120** с последующей первой внутримолекулярной циклизацией с участием альдегидного фрагмента молекулы, образуя зwitterионный интермедиат **118**. Последующая внутримолекулярная циклизация приводит к образованию дигидро-1,2,5,7,4-тетроксазоцина **119** (схема 31).

Озонолиз циклических алкенов в присутствии первичных аминов приводит к образованию соответствующих 1,2,4-диоксазолидинов[78]. Например, при пропускании озона через раствор индена **121** в диэтиловом эфире в присутствии *трет*-бутиламина **124** при -70°C образуется 1,2,4-диоксазолидин **125** (схема 32). Циклоприсоединение озона по кратной связи индена **121** происходит значительно быстрее, чем окисление первичного амина, что позволяет перехватить амин образовавшимся в результате ходе реакции карбонил оксидом **122a,b**. Полученные ациклические аминогидропероксиды **123a,b** подвергаются внутримолекулярной циклизации, образуя диоксазолидин **125**.

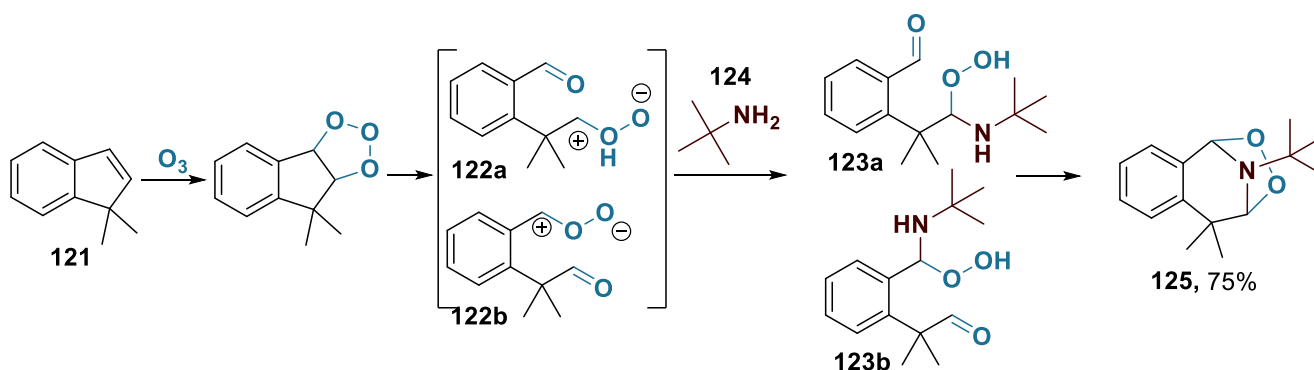


Схема 32. Озонолиз индена в присутствии трет-бутиламина

Озонолиз пирена **126** в присутствии *трет*-бутиламина **124** также приводит к образованию 1,2,4-диоксазолидина **127** (схема 33), хотя и с более низким выходом (12%).

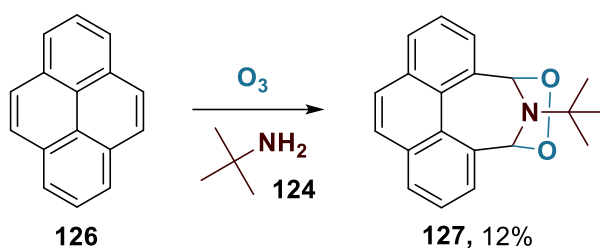


Схема 33. Озонолиз пирена в присутствии трет-бутиламина

Кроме того, в работе С. Шварца (*Schwartz*) при озонолизе аценафтилена **128** для улавливания образующегося карбонил оксида **129** использовался циклогексиламин **131** [79] (схема 34). Однако выделенное соединение **133** не было ожидаемым 1,2,4-диоксазолидином, как описывалось ранее. Вместо этого основным продуктом данной реакции был лактам **133**, синтез которого протекал через образование промежуточных аминогидропероксидов **130** и **132**.

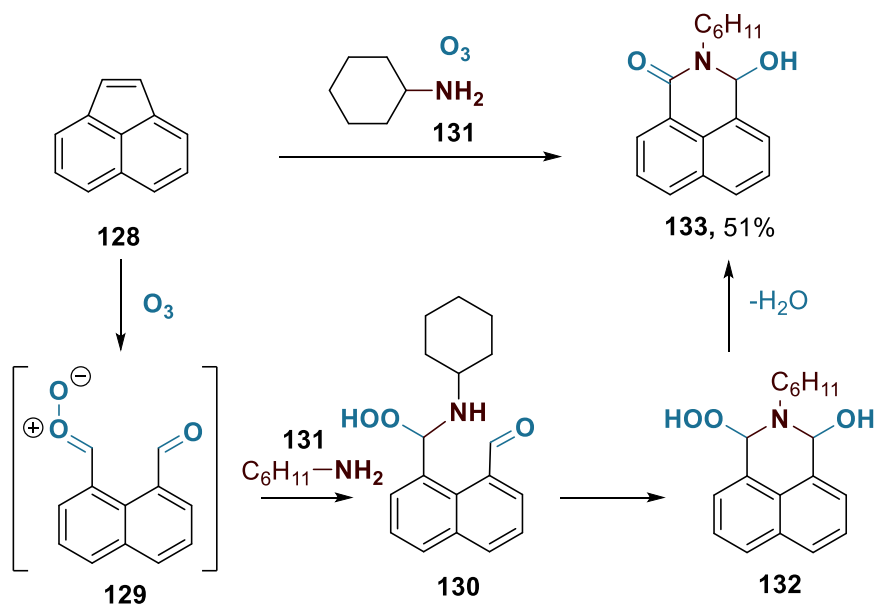


Схема 34. Озонолиз аценафтилена в присутствии циклогексиламина

1.5. Синтез 1,2-диоксоланов и 1,2-диоксанов

Озонолиз ненасыщенных соединений является также надежным и простым методом синтеза 1,2-диоксоланов и 1,2-диоксанов. Гидропероксид, образующийся в процессе озонолиза алкенов может вступать в процесс внутримолекулярной циклизации при условии наличия соответствующего электрофильного центра в исходной молекуле.

В результате озонолиза алкенов **134a-b**, содержащих оксетановый фрагмент, в метаноле образуются гидропероксикетали **135a-b**, которые в дальнейшем циклизуются с образованием 3-алкокси-1,2-диоксоланов **136a-b** в виде смеси диастереомеров в соотношении 1:1 [80] (схема 35).

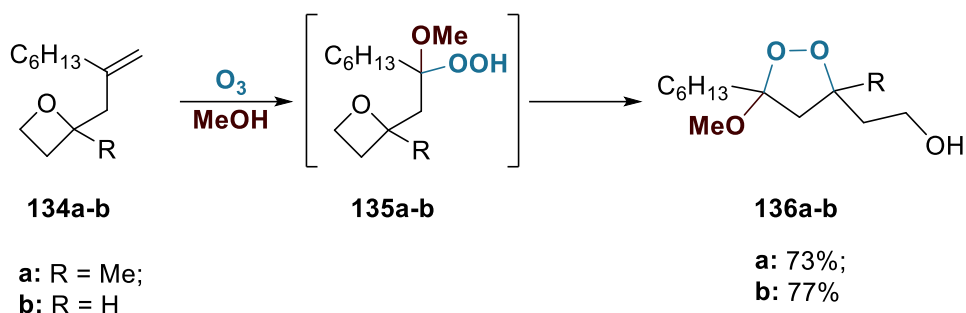


Схема 35. Озонолиз алкенов с оксетановым фрагментом в присутствии метанола

Озонолиз другого оксетансодержащего алкена **134c** приводит к образованию гидропероксиметилкетана **135c** [80], который в дальнейшем способен подвергаться внутримолекулярной циклизации в присутствии трифлата иттербия с получением 1,2-диоксана **136c** с выходом 12% (схема 36).

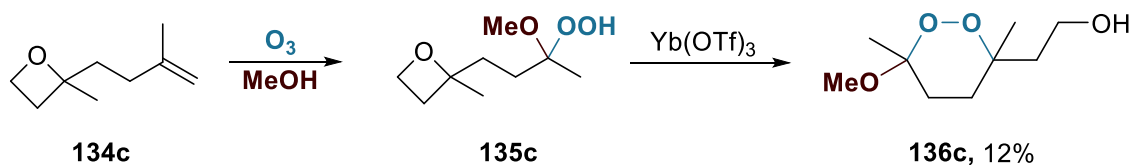


Схема 36. Озонолиз алкена с оксетановым фрагментом в присутствии метанола и трифлата иттербия

Озонолиз бисметансульфоната **137** в присутствии избытка пероксида водорода (H_2O_2) приводит к получению геминального бисгидропероксида **138** [81]. Взаимодействие синтезированного биспероксида **138** с *трет*-бутилатом калия в присутствии 18-краун-6 приводит к образованию спиро-бис-1,2-диоксана **139** в виде смеси диастереомеров с общим выходом 80% (схема 37).

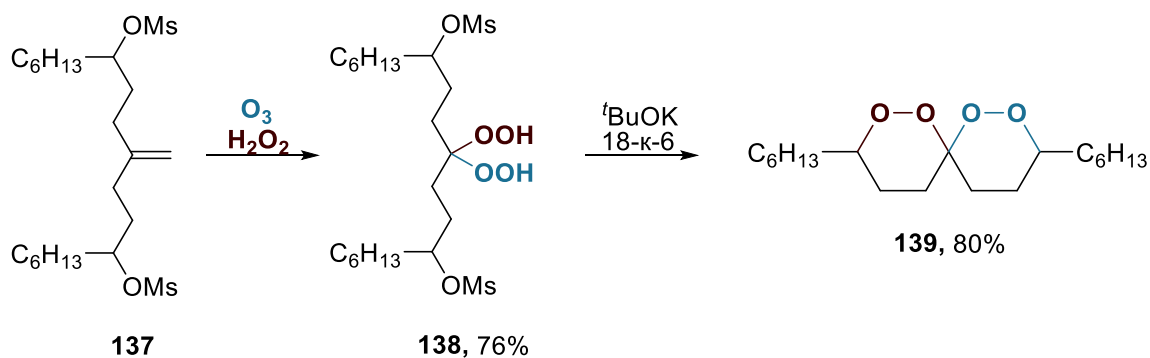


Схема 37. Синтез спиро-бис-диоксана **131**

Озонолиз в присутствии метанола терминального алкена **140**, содержащего тройную связь C—C, приводит к образованию смеси гидропероксиацеталей **141a,b** в соотношении 1:1 с выходом 88%. Последующая обработка полученных гидропероксидов *трет*-бутилатом калия в присутствии краун-эфира 18-краун-6 приводит к внутримолекулярной циклизации с образованием смеси диастереомерных 1,2-диоксанов **142a,b** с выходом 79% и 86% соответственно [82] (схема 38).

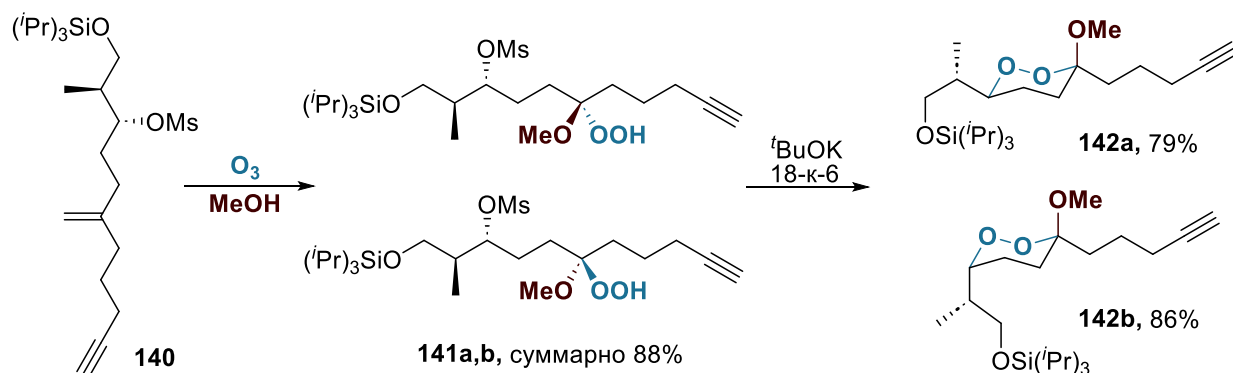


Схема 38. Синтез 1,2-диоксанов, содержащих тройную связь C–C

В работе Хаманна (*Hamann*) и коллег гидропероксид спиро-1,2-диоксолана **145a** был синтезирован в результате озонлиза аллил-1-гидроперокси-2,3-дигидроиндена **143a**.^[83] Авторы предполагают, что в ходе реакции озонлиза соединения **143a** образуется промежуточный карбонил оксид **144a**, который в дальнейшем подвергается внутримолекулярной циклизации путем нуклеофильной атаки гидропероксидной группы на карбокатионный центр карбонил оксида (схема 25). Спиро-1,2-диоксолан **145a** был выделен с выходом 71%. (Схема 39)

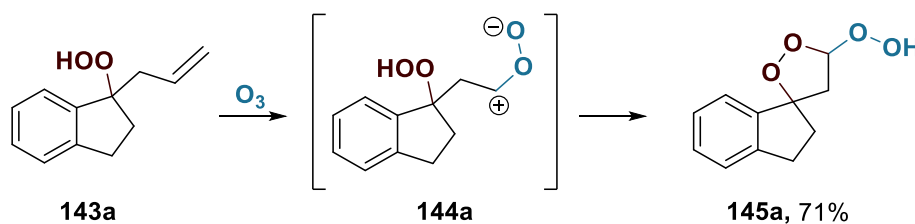


Схема 39. Синтез спиро-1,2-диоксолана **145a**

В результате озонлиза 2-аллил-2-гидропероксихромана **143b** и (4,4-дигидропероксигепт-6-енил)бензола **143c** также образуются циклические пероксиды – гидроперокси-1,2-диоксоланы **145b,c** с выходами 18 и 22% соответственно. (Схема 40).

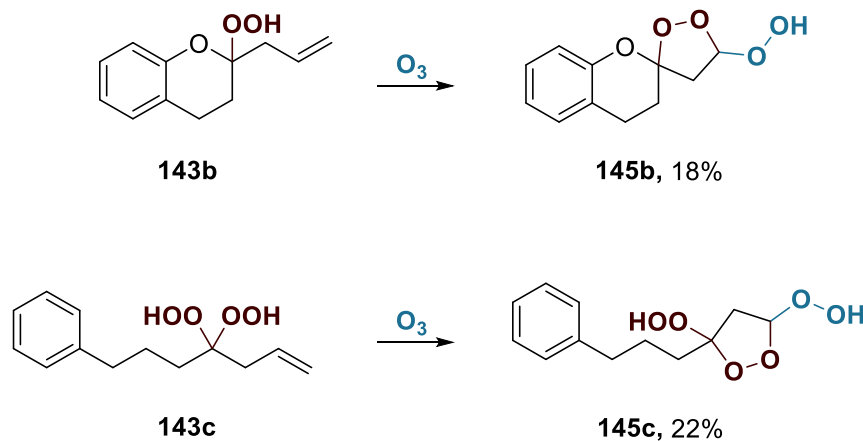


Схема 40. Синтез 1,2-диоксоланлов **145 b,c**

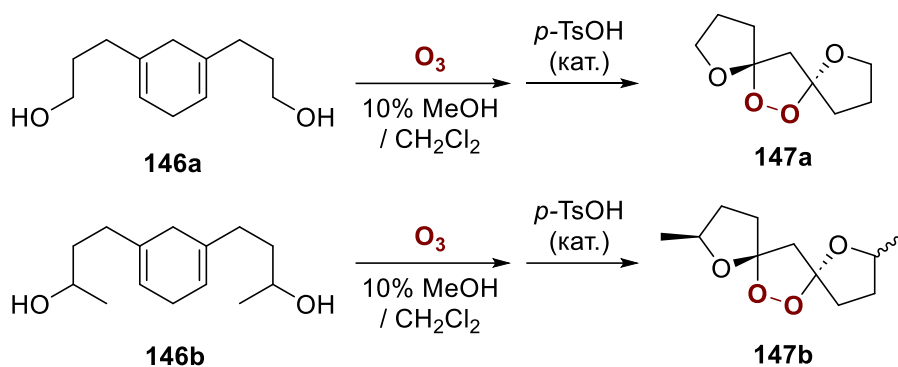


Схема 41. Синтез 1,2-диоксоланлов **147 a,b**.

Озонолиз диенов **146a,b**, содержащих в боковых цепях спиртовые группы в сочетании с последующей кислотно-катализируемой конденсацией приводит к образованию диспиро-1,2-диоксоланов **147a,b**. [84] (Схема 41).

1.6. Синтез 1,2,4,5-тетраоксанов и других органических пероксидов

Значимым следствием цвиттер-ионного характера интермедиата криге является его способность вступать в реакции [3+3] циклоприсоединения с другими 1,3-диполями. К данному типу реакций можно отнести и димеризацию карбонил оксидов **11** (схема 42), которая приводит к образованию 1,2,4,5-тетраоксанов **13** [85]. Данный процесс обычно представляет собой нежелательную побочную реакцию, особенно характерную для озонолиза замещенных алкенов.

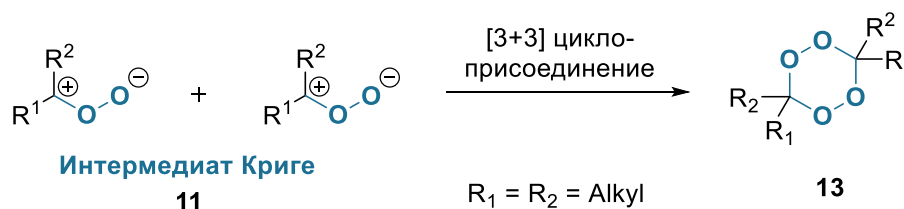


Схема 42. Образование 1,2,4,5-тетраоксанов при озонолизе алкенов

Например, озонолиз вербенона **148** приводит к формированию двух различных карбонил оксидов **147a,b**, способных к димеризации с образованием 1,2,4,5-тетраоксанов **148a,b** [86] (схема 43). Однако образующиеся 1,2,4,5-тетраоксаны являются крайне нестабильными, о чем свидетельствует снижение их концентрации при нагревании реакционной массы до комнатной температуры. Так, сразу после окончания озонолиза концентрация образованных 1,2,4,5-тетраоксанов практически равна начальной концентрации исходного вербенона; при -40°C концентрация тетраоксанов уменьшается примерно в два раза, а при отогревании до комнатной температуры данные пероксиды полностью разлагаются до 3-ацетил-2,2-диметилциклобутанкарбоновой кислоты **151**.

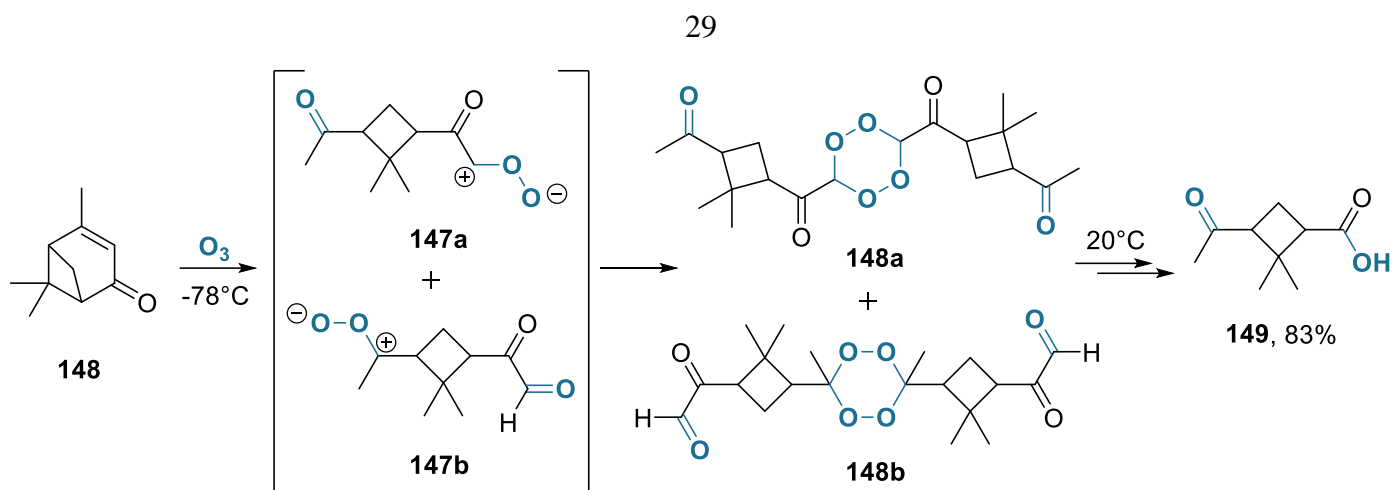


Схема 43. Образование 1,2,4,5-тетраоксанов при озонлизе алкенов

В работах Ю. Донга (*Dong*) [85, 87] было показано, что озонлиз ряда *O*-метилоксимов **50b-g** является привлекательным альтернативным способом синтеза симметричных 1,2,4,5-тетраоксанов **150b-g** с выходами 2-49% (схема 44), некоторые из которых не могут быть получены путем кислотно-катализируемого пероксидирования соответствующих циклоалканонов. Авторы предполагают, что скромные выходы 1,2,4,5-тетраоксанов, полученных данным способом, обусловлены образованием побочных продуктов (*N*-метоксилактамов и циклоалканонов), конкурирующим с необходимой димеризацией короткоживущих карбонил оксидов.

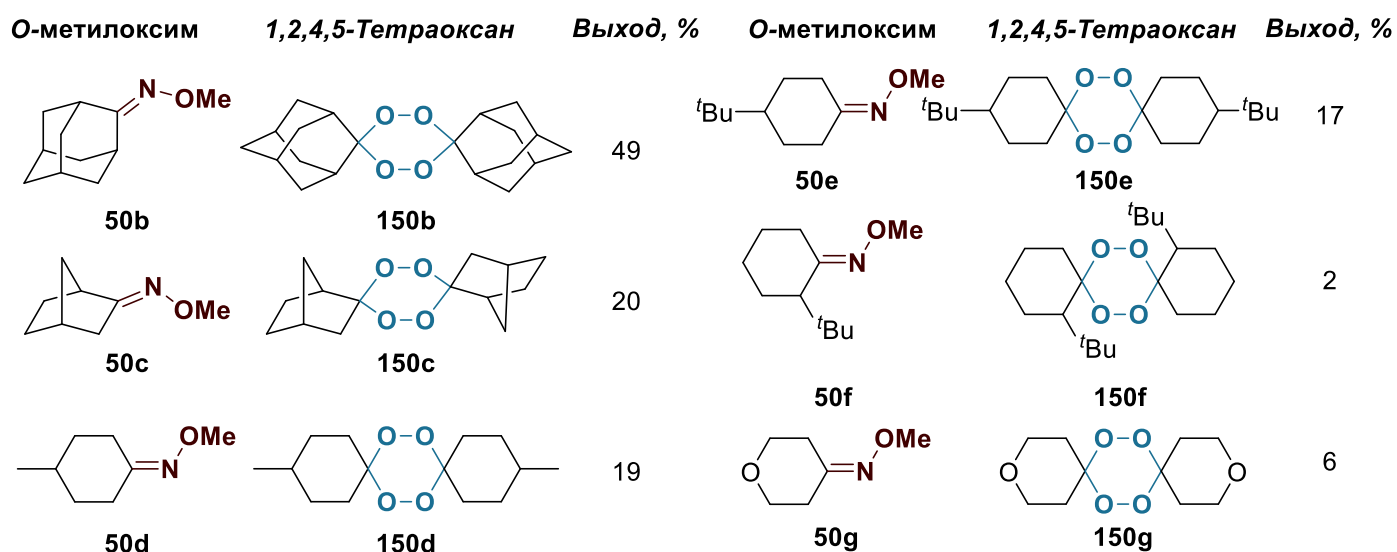


Схема 44. Синтез 1,2,4,5-тетраоксанов из *O*-метилоксимов

Гидропероксид **103**, синтезированный в результате озонлиза винилового эфира **101** в присутствии аллилгидропероксида **102**, способен в дальнейшем вступать в реакцию с озоном с образованием гидропероксизамещенного циклического пероксида **152**, содержащего две пероксидные группы в цикле [72] (схема 45). 1,2,4,5-Тетраоксепан **152** был выделен с выходом 49% (смесь двух диастереомеров в соотношении 1:1), его структура была однозначно определена с помощью рентгеноструктурного анализа.

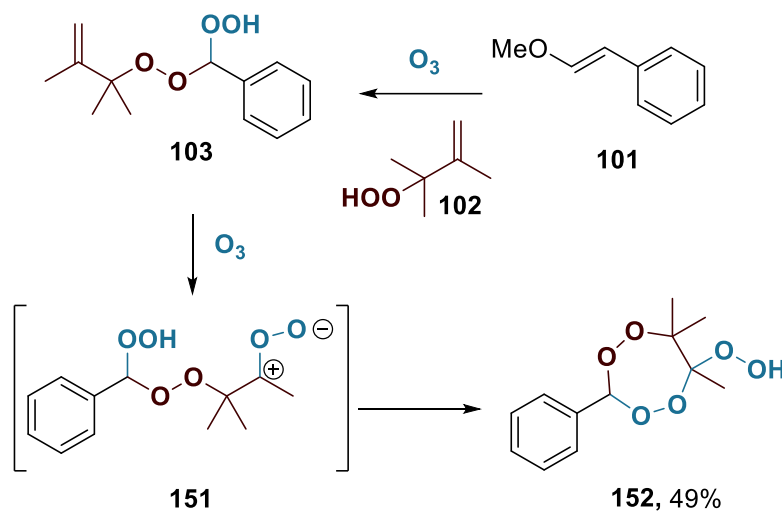


Схема 45. Синтез 1,2,4,5-тетраоксепана **152**

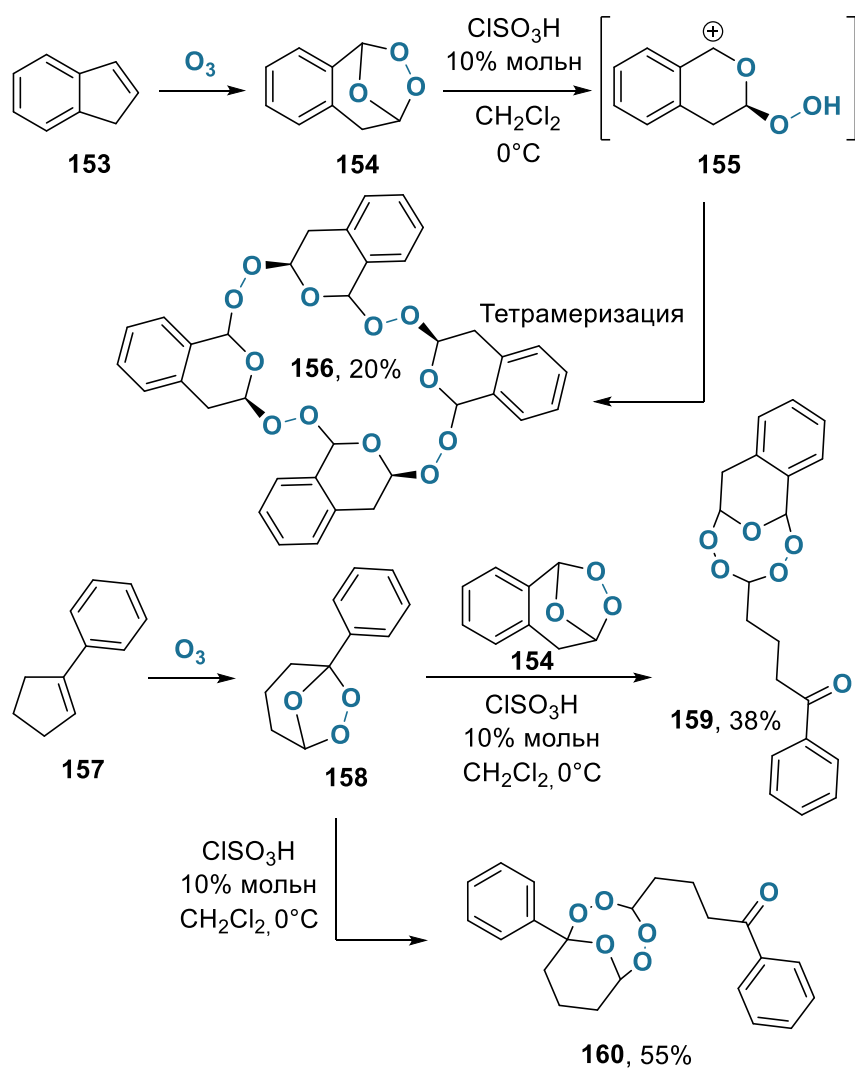


Схема 46. Озонолиз индена и 1-фенил циклопентена с последующей обработкой кислотой.

МакКаллоу (*McCullough*) и коллегами был предложен нетривиальный подход к синтезу макроциклических пероксидных соединений (схема 46).[88] Было обнаружено, что образованный в результате озонолиза индена **153** вторичный озонид **154** под действием каталитического количества

сильных протонных кислот претерпевает раскрытие пероксидного цикла с образованием оксакарбениевого иона **155**, которые далее образуют тетрамер **156** – додекаоксоциклоикосан с выходом 20%. Структура продукта **156** была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа. Также было показано, что озонлиз 1-фенил циклопентена **157** с последующей кислотной обработкой приводит к образованию 1,2,4,6,7-пентаоксокана **160** с выходом 55%. Введение же сильной кислоты в реакционную смесь, содержащую вторичные озониды 1-фенил циклопентена **158** и индена **154** одновременно позволяет получить продукт кросс-ацидолиза – 1,2,4,6,7-пентаоксокан **159**, с выходом 38%.

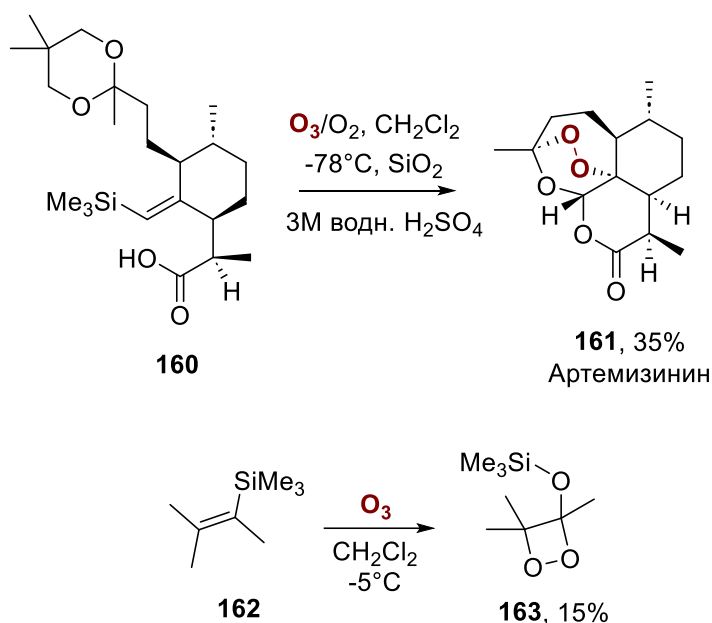


Схема 47. Озонолиз винилсиланов в синтезе циклических пероксидов

Уникальное превращение винилсилана **160** под действием озона приводит к образованию 1,2,4-триоксоланового цикла и используется в полном синтезе Артемизинина **161**. [89, 90] Примечательное превращение может быть объяснено протонированием центрального атома кислорода (O2) первичного озонида и гетеролитическим разрывом связи O1–O2 во время миграции кремния от углерода к O1. (Схема 47) Аналогичное явление наблюдалось другими исследователями при озонлизе винилсилана **162**, который, как было показано, приводит к образованию диоксетана **163** с выходом 15%. [91]

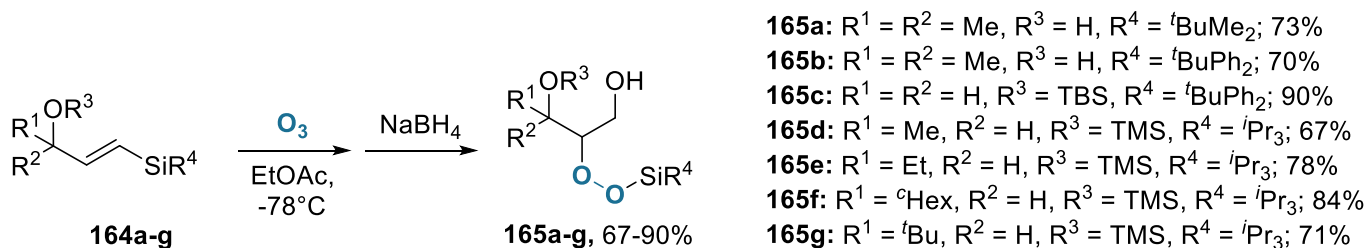
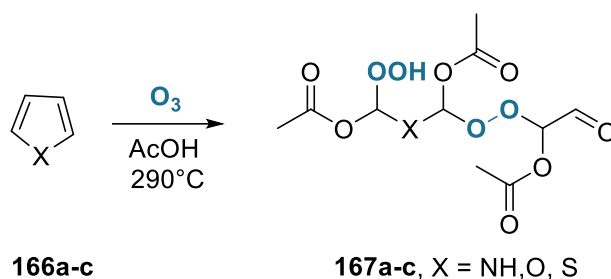


Схема 48. Озонолиз γ -силил аллиловых спиртов в синтезе ациклических пероксидов

Озонолиз γ -силил аллиловых спиртов **164a-g** также является иллюстрацией уникального синтетического потенциала взаимодействия озона и соединений, содержащих связь C–Si. (Схема 48) Перегруппировка моль-озонида, протекающая с разрывом связи C–Si, в данном случае приводит к образованию ациклических пероксидов **165a-g**. [92, 93]

**Схема 49.** Озонолиз пиррола, фурана и тиофена при повышенной температуре

П. Ю. Андреев описывает образование ациклических биспероксидов **167a-c** при озонолизе пиррола, фурана и тиофена в уксусной кислоте при повышенной температуре. (Схема 49) Структура продукта является гипотетической и подтверждена лишь косвенными методами. [10, 94]

1.7 Выводы

Анализ литературы показывает, что ключевой интермедиат реакции озонолиза алкенов – пероксикарбениевый цвиттерион (карбонил *O*-оксид), занимает важнейшее место в химии органических пероксидов и открывает синтетические пути к труднодоступным соединениям.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в области, до сих пор остаётся ограниченным ряд классов соединений, из которых возможно генерировать интермедиат Криге под действием озона. Наиболее широко используемым классом предшественников интермедиата Криге являются алкены, озонолиз которых приводит к образованию двух карбонил *O*-оксидов и побочных карбонильных соединений. Также существенно ограничено и количество применяющихся для перехвата интермедиата Криге нуклеофилов. Основным препятствием для расширения ряда нуклеофилов в процессах озонолиза является возможность окисления нуклеофила озоном.

Значительная часть диссертационной работы посвящена поиску новых классов соединений для селективной генерации интермедиата Криге, а также поиску нетривиальных нуклеофилов для его селективного перехвата.

ГЛАВА 2. Озонолиз непредельных соединений в присутствии *O*-нуклеофилов, трансформация алкоксигидропероксидов под действием солей металлов переменной валентности, пероксидирование дикарбонильных соединений (обсуждение результатов)

1. Озонолиз алкенов в присутствии гидропероксидов в качестве стороннего нуклеофила

Озон является одним из базовых реагентов в химии олефинов благодаря его уникальной способности расщеплять кратные связи углерод-углерод в очень мягких условиях.[89] На основе взаимодействия озона с алкенами разработана целая методология синтеза основных классов органических соединений: альдегидов,[12] кетонов,[3, 65] ацеталей,[95] спиртов,[96] карбоновых кислот[7] и их эфиров.[97] Озонолиз алкенов также зарекомендовал себя в качестве эффективного метода синтеза органических пероксидов. Озонолиз алкенов протекает через образование высоко реакционноспособного цвиттер-ионного интермедиата – карбонил *O*-оксида, так же известного как интермедиат Криге.[8, 98] Данный интермедиат может вступать в реакции циклоприсоединения, приводящие к образованию циклических пероксидов.[96, 99-103] Также интермедиат Криге способен взаимодействовать с различными нуклеофилами, такими как вода,[65] спирты,[101, 104-106] карбоновые кислоты, [68] аммиак и амины[78, 107] образуя гидропероксиды с различными заместителями. В рамках диссертационной работы осуществлялся поиск новых классов нуклеофилов, которые в условиях озонолиза алкенов способны селективно перехватывать карбонил-оксид.

В настоящей работе открыт принципиально новый подход в рамках синтетического озонолиза - использование гидропероксидов в качестве нуклеофилов для перехвата интермедиата Криге. Однако, селективное образование какого-либо продукта пероксидного строения в реакционной смеси, содержащей озон, алкен, гидропероксид и избыток кислорода, на первый взгляд казалось маловероятным ввиду возможности переокисления. Таким образом, основной синтетической задачей было ввести в молекулу несколько различных пероксидных фрагментов, избежав переокисления.

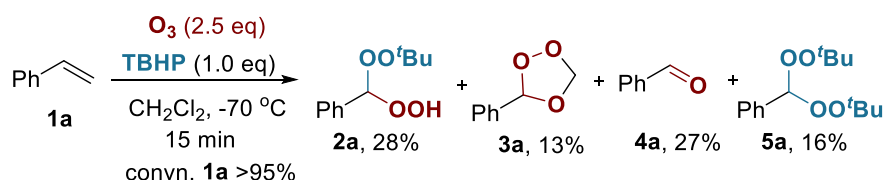


Схема 1.1 Озонолиз стирола в присутствии *tert*-бутилгидропероксида

Было обнаружено, что проведение озонолиза стирола в присутствии *tert*-бутил гидропероксида (Схема 1.1) приводит помимо ожидаемых продуктов озонолиза, таких как вторичный озонид стирола **3a** и бензальдегид **4a**, к образованию продуктов присоединения *tert*-бутил гидропероксида к

карбонил О-оксиду – несимметричного биспероксида **2a** и биспероксида **5a**. Образование вторичного озонида стирола **3a** и бензальдегида **4a** было довольно ожидаемым в результате озонлиза стирола, а образование несимметричного геминального биспероксида **2a** было совершенно неожиданным. Мы задались вопросом, можно ли использовать озонлиз алкенов для селективного синтеза таких труднодоступных пероксидов.

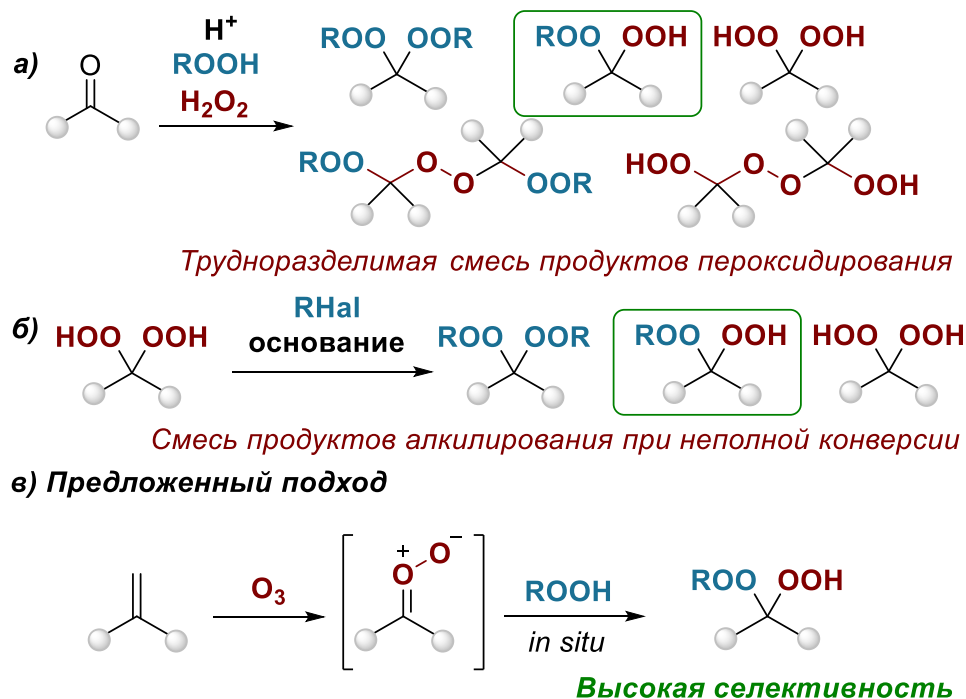
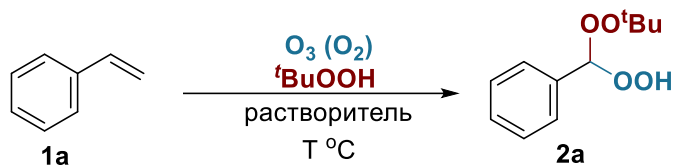


Схема 1.2. Существующие подходы к синтезу несимметричных биспероксидов.

Стоит отдельно отметить, что селективно синтезировать геминальные биспероксиды с различными пероксидными фрагментами ранее не представлялось возможным. При проведении кислотно-катализируемого пероксидирования карбонильных соединений в присутствии пероксида водорода и алкилгидропероксида образуется сложная смесь различных продуктов трудноотделимых друг от друга хроматографически.[10, 108] (Схема 1.2, а) Единственным известным на данный момент подходом к синтезу подобных структур является частичное алкилирование геминальных биспероксидов, однако оно также протекает неселективно.[109, 110] (Схема 1.2, б) Предложенный в рамках диссертационной работы метод позволяет получать один основной продукт с пероксидным фрагментом (Схема 1.2, в). Высокая селективность обусловлена практически количественным перехватом интермедиата Криге нуклеофилом (гидропероксидом), таким образом два разных пероксидных фрагмента в молекуле продукта имеют различное происхождение.

Условия реакции для селективного синтеза геминальных алкилпероксигидропероксидов были оптимизированы с использованием стирола **1a** и ТБГП в качестве модельных субстратов (таблица 1.1). Было исследовано влияние количества ТБГП, природы растворителя, концентрации и параметров озонлиза на выход гидропероксида **2a**.

Таблица 1.1. Поиск оптимальных условий образования биспероксида **2a**

№	T(°C)	Растворитель, мл	O ₃ (экв. и время продувания)	t-BuOOH, экв	Выход 2a , % (на выделен. продукт)
1	-70	CH ₂ Cl ₂ , 25 мл	2,5 экв, 15 мин	1 ^a	28
2	-70	CH ₂ Cl ₂ , 25 мл	2,5 экв, 15 мин	3 ^a	48
3	-70	CH ₂ Cl ₂ , 25 мл	2,5 экв, 15 мин	5 ^a	51
4	-70	CH ₂ Cl ₂ , 25 мл	2,5 экв, 15 мин	10 ^a	45
5	-70	CH ₂ Cl ₂ , 25 мл	2,5 экв, 15 мин	5 ^{a,c}	23
6	-70	CH ₂ Cl ₂ , 12,5 мл	2,5 экв, 15 мин	5 ^a	50
7	-70	CH ₂ Cl ₂ , 25 мл	2,5 экв, 15 мин	5 ^b	57
8	-70	EtOAc, 25 мл	2,5 экв, 15 мин	5 ^b	27
9	-70	ДМФ, 25 мл	2,5 экв, 15 мин	5 ^b	следы
10	0	CH ₃ CN, 7,5 мл	2,5 экв, 15 мин	5 ^b	7
11	-70	CH ₂ Cl ₂ , 12,5 мл	2,5 экв, 15 мин	5 ^b	58
12	-20	CH ₂ Cl ₂ , 12,5 мл	2,5 экв, 15 мин	5 ^b	36
13	-70	CH ₂ Cl ₂ , 12,5 мл	2,5 экв, 20 мин	5 ^b	59
14	-70	CH ₂ Cl ₂ , 12,5 мл	2,5 экв, 60 мин	5 ^b	39
15	-70	CH ₂ Cl ₂ , 12,5 мл	2,5 экв, 15 мин	5 ^{b,d}	57
16	-70	CH ₂ Cl ₂ , 12,5 мл	2,5 экв, 15 мин	5 ^{b,e}	44

^a t-BuOOH 70%, водный,

^b t-BuOOH (70%, водный) экстрагировали CH₂Cl₂, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме;

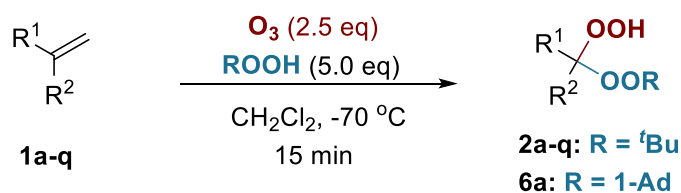
^c В р.с. добавляли 1.0 моль / моль H₂SO₄; ^d В р.с. добавляли молекулярные сита (4Å);

^e В р.с. добавляли 1.0 моль / моль **1a** 2,6-лутидина.

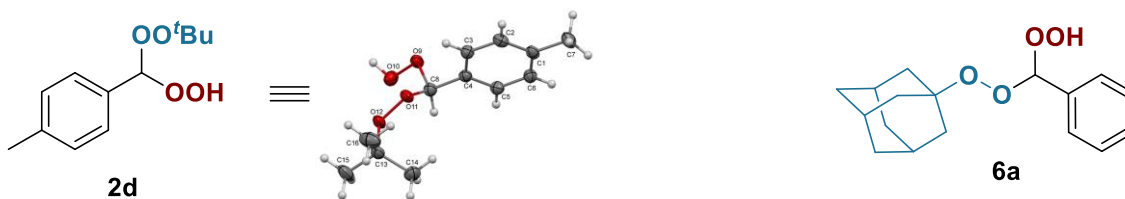
Было показано, что увеличение количества ТБГП до 5 эквивалентов по отношению к стиролу **1a** (Таблица 1.1, опыты 1–4), использование в качестве растворителя хлористого метилена (Таблица 1.1, опыты 7–10), сведение к минимуму содержания воды в реакционной смеси (Таблица 1.1, опыт 7), а также проведение реакции при низких температурах до -70°C (Таблица 1.1, опыт 11–12) являются необходимыми параметрами для повышения выхода гидропероксида **2a**. Особое внимание в ходе оптимизации было уделено удалению воды из коммерческого раствора 70% *tert*-бутил гидропероксида, растворителя, а также из пропускаемых через реакционную смесь газов. Добавление 1 экв. серной кислоты привело к значительному снижению выхода гидропероксида (Таблица 1.1, опыт 5), в тоже время присутствие 1 экв. 2,6-лутидина также уменьшило выход продукта (опыт 16). Наилучшие результаты были получены при пропускании 2.5 экв. озона в течение 15 минут через реакционную смесь, содержащую 2 ммоль стирола **1a** и 10 ммоль безводного ТБГП в 12,5 мл дихлорметана при температуре -70°C .

В установленных оптимальных условиях синтеза несимметричных биспероксидов было проведено исследование применимости разработанного подхода для синтезе несимметричных геминальных биспероксидов **2** из различных соединений, содержащих двойную связь C=C. Было показано, что озонлиз широкого ряда виниларенов и алифатических терминальных алкенов в присутствии *трет*-бутил гидропероксида позволяет успешно получать соответствующие несимметричные биспероксиды с выходами в диапазоне от средних до хороших 41-63% (Таблица 1.2). Алкильные заместители у исходных виниларенов не повлияли в значительной степени на выход несимметричных биспероксидов, продукты **2b-e** были получены с выходом 43–63%. Наличие атомов галогенов в различных положениях в виниларенах приводило к небольшому снижению выходов продуктов (**2f-k**, 46–55%). Стирол **1m**, содержащий алкоксильный фрагмент, был превращен в пероксид **2m** с выходом 45%. Также было показано, что другие гидропероксиды способны вступать в обнаруженное превращение, продукт присоединения 1-адамантил гидропероксида к интермедиату Криге **6a** был выделен с выходом 43%. Структура соединения **2d** была дополнительно подтверждена с помощью данных рентгеноструктурного анализа (РСА).

Таблица 2.2. Структуры и выходы синтезированных несимметричных геминальных биспероксидов **2a-q**, **6a**.



Шифр	R ¹	R ²	Выход, %	Шифр	R ¹	R ²	Выход, %
2a	Ph	H	59%	2j	4-BrC ₆ H ₄	H	49%
2b	2-CH ₃ C ₆ H ₄	H	55%	2k	3-BrC ₆ H ₄	H	46%
2c	3-CH ₃ C ₆ H ₄	H	63%	2l	4-CH ₂ ClC ₆ H ₄	H	56%
2d	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	56%	2m	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	45%
2e	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	H	43%	2n	C ₄ H ₉	H	53%
2f	4-FC ₆ H ₄	H	48%	2o	C ₆ H ₁₃	H	64%
2g	4-ClC ₆ H ₄	H	55%	2p	C ₃ H ₇	CH ₃	45%
2h	2-ClC ₆ H ₄	H	53%	2q	Bn	H	53%
2i	3-ClC ₆ H ₄	H	51%	6a	Ph	H	43%



Следует отметить, что эффективный синтез и выделение пероксидов **2a-q** с хорошими выходами – довольно неожиданный успех, поскольку данные структуры (содержащие несколько пероксидных фрагментов, а также атом водорода в α -положении к пероксидным группам) лабильны к

перегруппировкам, катализируемым различными кислотами и основаниями, таким как перегруппировки Криге и Корнблюма-ДеЛамара.

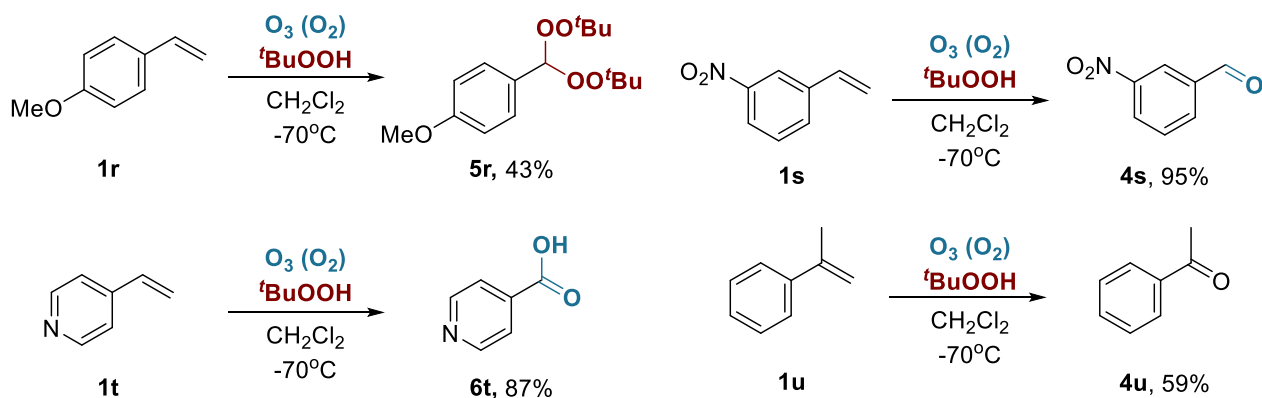


Схема 1.3. Результаты озонлиза виниларенов **1r-u** в присутствии ТБГП.

К нашему удивлению, в ряде случаев заместители оказывали критическое влияние на ход реакции (схема 1.3). Озонолиз 4-метоксистирола **1r** приводит к образованию геминального бис(*трет*-бутилпероксида) **5r** с умеренным выходом (43%) и анисового альдегида. В результате озонлиза 3-нитростирола **1s** был получен соответствующий альдегид **4s** с количественным выходом. Озонолиз 4-винилпиридина **1t** в оптимальных условиях реакции привел к образованию изоникотиновой кислоты **6t**. Реакция α -метилстирола **1u** с озоном в оптимальных условиях приводит к образованию ацетофенона **4u**. Во всех вышеперечисленных случаях образование целевых *трет*-бутилпероксигидропероксидов **2r-u** не наблюдалось.

Затем мы исследовали возможность использования других гидропероксидов для синтеза геминальных алкилгидропероксидов путем озонлиза стирола (схема 1.4). Было показано, что при использовании 1-гидропероксиадамантана в качестве пероксида-нуклеофила происходит образование желаемого продукта **6a** с выходом 43%. Данный результат открыл новый путь к синтезу пероксидов с адамантильными заместителями, которые демонстрируют высокую противопаразитарную активность. Озонолиз стирола **1a** в присутствии гидропероксида кумола и 1-гидроперокси-1-метоксициклогексана не привел к образованию желаемых пероксидов, в результате реакции образовался бензальдегид **4a** и 1,2,4-триоксолан **3a**. Данные результаты демонстрируют сложную природу реакционной способности гидропероксидов в реакциях нуклеофильного присоединения, которая очевидно требует дальнейшего изучения.

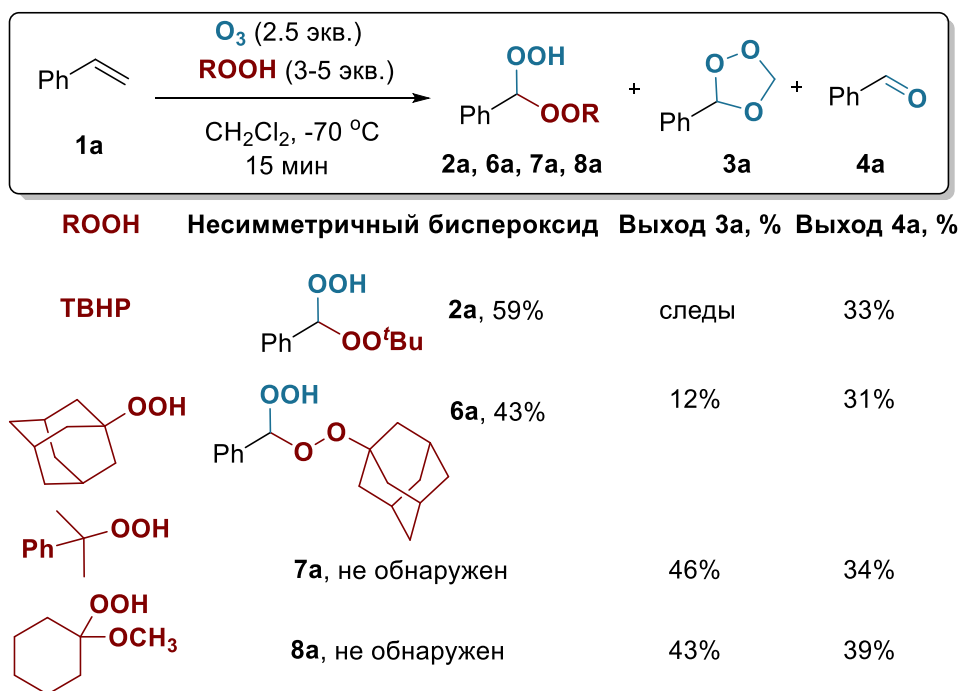


Схема 1.4. Озонолиз стирола **1a** в присутствии различных гидропероксидов.

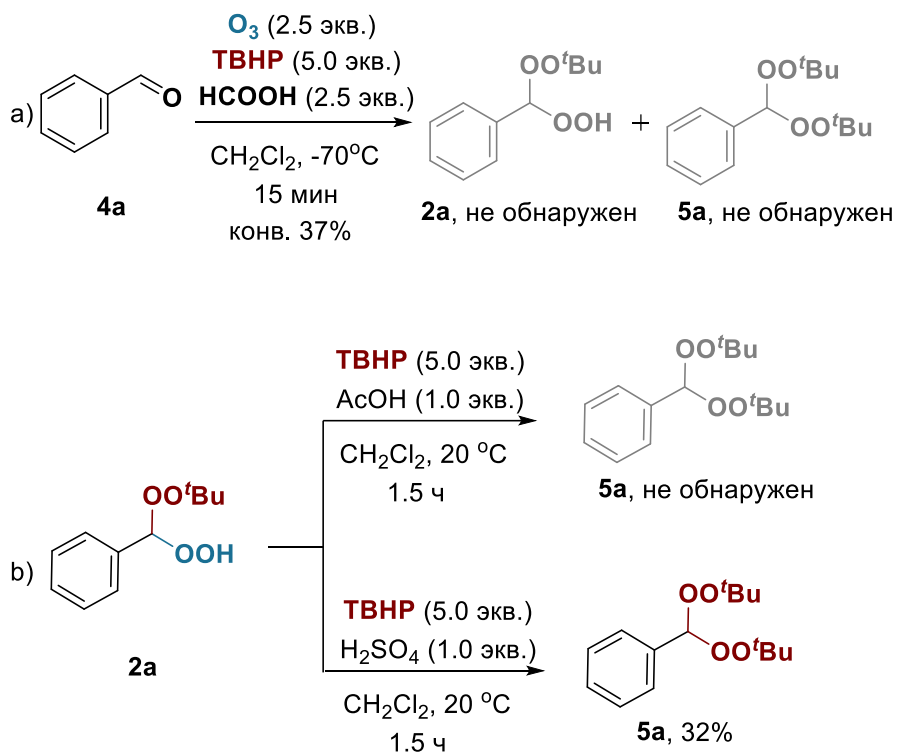


Схема 1.5. Контрольные эксперименты

С целью получить представление о пути протекания реакции, была проведена серия контрольных экспериментов (схема 1.5). Обнаружено, что бензальдегид не образует пероксидных продуктов **2a** или **5a** при озонолизе в присутствии ТВГП, что говорит о том, что для образования данных пероксидов в условиях реакции строго необходимо формирование в реакционной смеси

карбонил оксида, образующегося при озонлизе стирола. Чтобы проверить возможность превращения несимметричного алкилпероксигидропероксида **2a** в бисалкилпероксид **5a** в слабокислых условиях реакции (в результате образования CO_2 и HCOOH при озонлизе), была исследована стабильность соединения **2a** в присутствии ТБГП в слабо- и сильнокислой средах. Было показано, что при перемешивании в течение 90 минут в присутствии 1 эквивалента серной кислоты гидропероксид **2a** претерпевал превращение в бисалкилпероксид **5a** с выходом 32%. Образование **5a** из **2a** в аналогичных условиях с использованием уксусной кислоты вместо серной не наблюдалось. Данный результат свидетельствует о низкой вероятности образования **5a** из **2a** в условиях реакции озонлиза.

Основываясь на контрольных экспериментах и литературных данных, был предложен механизм реакции получения геминальных алкилпероксигидропероксидов путем озонлиза алкенов в присутствии гидропероксидов, в качестве примера использована модельная реакция озонлиза стирола **1a** в присутствии *tert*-бутилгидропероксида (схема 1.6).

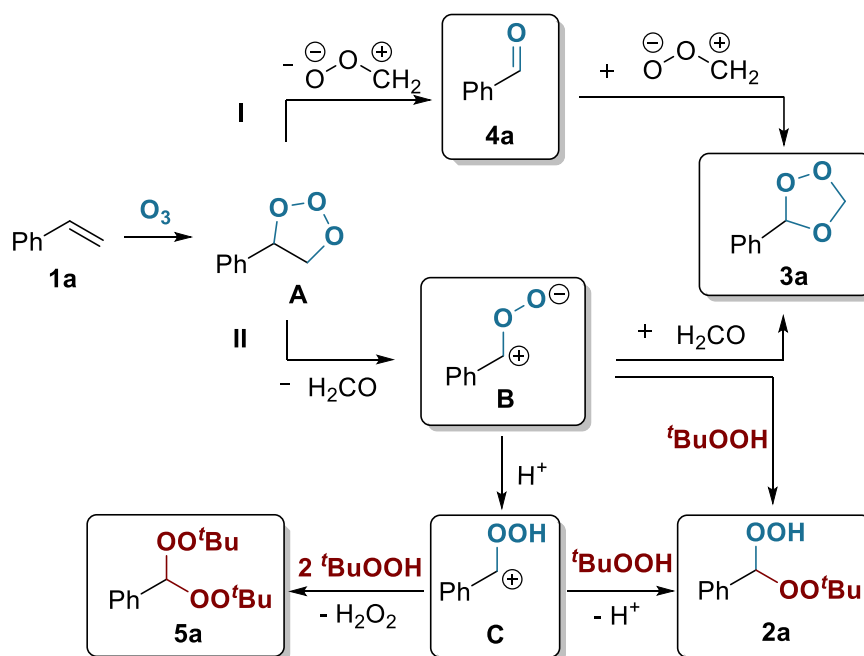


Схема 1.6. Предполагаемый путь протекания реакции озонлиза стирола **1a** в присутствии ТБГП

Реакция начинается с образования моль-озонида **A** [111], который способен расщепляться двумя возможными способами (**I** и **II**) [112]. Побочный путь разложения моль-озонида **A I** приводит к образованию бензальдегида **4a** и 1,2,4-триоксолана **3a** [113]. Способ **II** обеспечивает образование необходимого промежуточного интермедиата Криге (карбонил оксида) **B** [114]. Алкилпероксигидропероксид **2a** может образовываться в результате взаимодействия ТБГП как с самим промежуточным продуктом **B**, так и с его протонированной формой (пероксикарбениевым ионом **C**). Побочный продукт **5a** может быть получен из интермедиата **C** путем нуклеофильного присоединения молекулы ТБГП и удаления молекулы H_2O_2 [115] с последующим присоединением второй молекулы ТБГП к вновь образовавшемуся пероксикарбениевому иону. [116]

Таким образом, было установлено, что совместное использование двух сильных окислителей – озона и гидропероксида, не приводит к продуктам глубокого окисления алкена, а способствует обогащению молекулы двумя различными пероксидными фрагментами, обеспечивая доступ к несимметричным биспероксидам. Использование гидропероксидов в нетипичной для них роли нуклеофилов в сочетании с озонлизом алкенов является новым перспективным направлением в синтезе органических пероксидов.

2. Озонолиз соединений с фрагментом C=N в присутствии спиртов

Несмотря на то, что в литературе приводится довольно много примеров реакций между карбонил-оксидами (интермедиатами Криге) и сторонними нуклеофилами,[65-68] инициирование таких процессов посредством озонлиза алкенов сопряжено с рядом затруднений. Во-первых, циклоприсоединение интермедиата Криге и образующегося побочного карбонильного соединения происходит быстро и термодинамически очень благоприятно (благодаря активации аномерного эффекта в 1,2,4-триоксолане).[117] Быстрое улавливание карбонил-оксида карбонильными соединениями неизбежно конкурирует с реакцией карбонил-оксида с внешними нуклеофилами. Еще одним недостатком озонлиза C=C является одновременное образование двух реакционноспособных цвиттер-ионных интермедиатов и двух молекул, которые могут вступать в реакцию с ними с образованием смеси продуктов при озонлизе несимметричных алкенов (Схема 2.1).

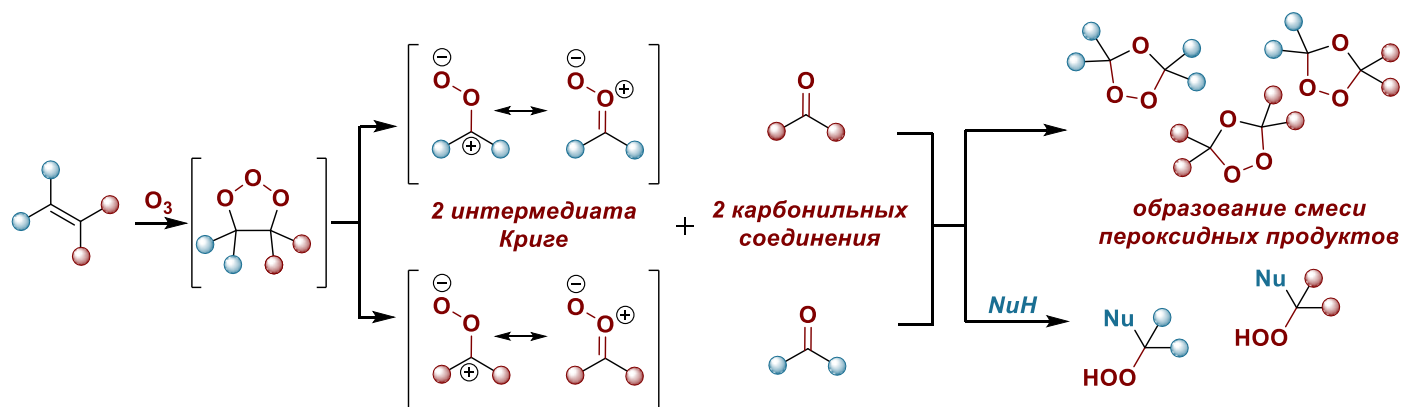


Схема 2.1. Низкая селективность образования пероксидных продуктов при озонлизе алкенов.

Со-озонлиз O-метилоксимов карбонильными соединениями, открытый Грисбаумом[118] и его коллегами в 1995 году, образует только один интермедиат Криге. В этом методе карбонил-оксид улавливается путем добавления внешнего карбонильного диполярфила. Это открытие позволяет предположить, что циклоприсоединение интермедиата Криге и побочного продукта R-N=O (нитрозо) происходит относительно медленно. Таким образом, работа Грисбаума дает ключ к решению обеих проблем, с которыми сталкивается получение карбонил-оксидов с помощью озонлиза алкенов: низкой селективности образования интермедиата Криге и одновременного создания «ловушки» для

карбонил-оксида – карбонильного соединения. Основываясь на работах Карла Грисбаума в рамках диссертационной работы было показано, что преимущества озонлиза связи C=N могут быть использованы для получения карбонил-оксида для более широкого спектра последующих реакций, в частности, для реакций со сторонними нуклеофилами. (Схема 2.2).

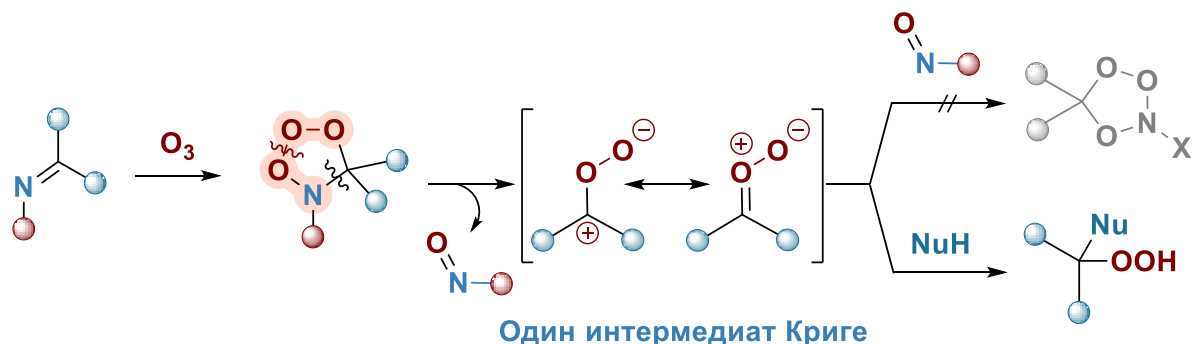
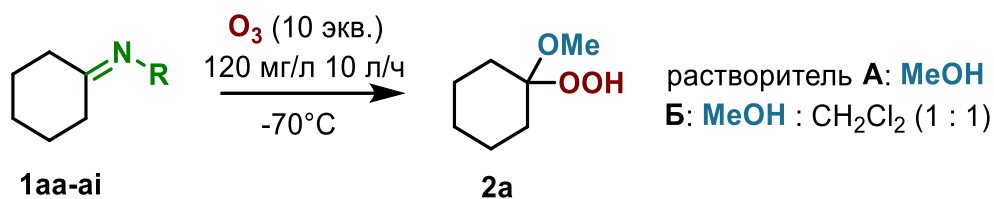


Схема 2.2. Озонлиз C=N – селективный подход к синтезу гидропероксидов.

На первом этапе был исследован процесс озонлиза различных соединений, содержащих двойную связь углерод-азот в присутствии O-нуклеофила (метанола) при -70°C . Так как циклоприсоединение озона к кратным связям (образование первичного озонида) характеризуется очень низкой энергией активации, проведение озонлиза при низких температурах позволяет практически полностью избежать побочных процессов окисления. В опытах 1-3, 6-8 была достигнута полная конверсия соединения с C=N фрагментом. Неполная конверсия в опытах 4,5 и 9 является следствием низкой растворимости исходных соединений в метаноле при -70°C . Использование в качестве растворителя смеси метанола и хлористого метилена в объемном соотношении 1:1 позволило улучшить растворимость и добиться полной конверсии всех исходных соединений при низких температурах (Таблица 1, опыты 10-18). Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что природа заместителя (R) при атоме азота оказывает существенное на селективность образования продукта пероксидного строения. Было показано, что в результате озонлиза основания Шиффа **1aa** (опыт 10), циклогексилиденгидразина **1ab** (опыт 11), азина **1ac** (опыт 12) основным продуктом является циклогексанон, а целевой пероксид **2a** удаётся зафиксировать лишь в следовых количествах. Использование в качестве прекурсоров алкоксигидропероксида **2a** циклогексилиденгидразидов бензойной **1ad** (опыт 13), уксусной **1af** (опыт 15) и муравьиной **1ag** (опыт 16) кислот дополнительно осложняется проявлением этими соединениями имин-енаминной таутомерии. Взаимодействие озона с двойной связью углерод-углерод протекает быстрее, чем с C=N и не приводит к образованию целевого продукта **2a**. Наилучших результатов удалось добиться при озонлизе метилового эфира оксима **1ah** (опыт 17, 64%) и семикарбазона **1ai** (опыт 18, 62%). Преимуществом использования семикарбазонов в сравнении с эфирами оксимов в качестве исходных соединений является нетребовательность к условиям хранения, простота их синтеза и доступность исходных соединений.

Таблица 2.1. Озонолиз различных соединений с фрагментом C=N в присутствии метанола.



№	R	Р-ль	Конверсия.1 (%)	Выход 2a (%)
1	ⁿ Bu (1aa)	А	100	9
2	NH ₂ (1ab)	А	100	17
3	N=C(CH ₂) ₅ (1ac)	А	100	9
4	NHBz (1ad)	А	60	13
5	NH(2,4-NO ₂ C ₆ H ₃) (1ae)	А	60	12
6	NHAc (1af)	А	100	5
7	NHC(O)H (1ag)	А	100	2
8	OMe (1ah)	А	100	61
9	NHC(O)NH ₂ (1ai)	А	80	54
10	ⁿ Bu (1aa)	Б	100	2
11	NH ₂ (1ab)	Б	100	13
12	N=C(CH ₂) ₅ (1ac)	Б	100	8
13	NHBz (1ad)	Б	100	5
14	NH(2,4-NO ₂ C ₆ H ₃) (1ae)	Б	100	4
15	NHAc (1af)	Б	100	19
16	NHC(O)H (1ag)	Б	100	23
17	OMe (1ah)	Б	100	64
18	NHC(O)NH ₂ (1ai)	Б	100	62

Далее была проведена оптимизация условий синтеза алкоксигидропероксида **2a** из семикарбазона **1ai**. Было показано, что при пропускании через раствор семикарбазона в метаноле **1ai** 1 экв. (опыт 2) и 2 экв. (опыт 3) озона полная конверсия не достигается в связи с низкой растворимостью исходного соединения при низких температурах. Использование в качестве растворителя смеси метанола и хлористого метилена позволяет значительно увеличить растворимость семикарбазона (опыты 4–6), при этом наилучший выход алкоксигидропероксида **2a** (55%) достигается при соотношении CH₂Cl₂ : MeOH = 2 : 1. Использование вместо хлористого метилена его эвтектической смеси с четырёххлористым углеродом в том же соотношении с метанолом позволяет несколько улучшить выход целевого пероксида **2a** (63%) (опыт 7). Также было показано, что добавление соды и триэтиламина в стехиометрическом количестве не оказывает существенного влияния на выход **2a** (опыт 8,11). Проведение озонолиза в присутствии как минеральных (опыт 10), так и карбоновых кислот (опыт 9) не приводит к образованию продуктов пероксидного строения. Оптимизация процедуры выделения и растворителя, используемого при экстракции (опыты 12 и 13), позволила получить целевой алкоксигидропероксид **2a** с выходом 69% на выделенный продукт. Проведение озонолиза при

более высоких температурах -10°C (опыт 14) и $+20^{\circ}\text{C}$ (опыт 15) ожидаемо приводит к снижению выхода целевого продукта. Также к снижению выхода приводит как увеличение, так и снижение количества пропускаемого озона по отношению к исходному семикарбазону **1ai** (опыты 16 и 17).

Таблица 2.2. Оптимизация условий озонирования семикарбазона **1ai** в присутствии метанола.

Растворитель **A**: **MeOH**
Б: **MeOH** : CH_2Cl_2 (1 : 1)
В: **MeOH** : CH_2Cl_2 (1 : 2)
Г: **MeOH** : CH_2Cl_2 (1 : 5)
Д: **MeOH** : CH_2Cl_2 : CCl_4 (5 : 8 : 2)

№	T ($^{\circ}\text{C}$)	Растворитель (Добавка, экв. по отн. к 1ai)	O_3 , мг/л (экв. O_3 по отн. к 1ai)	Конверсия 1ai (%)	Выход 2a (%)
1	-70	A	120 (10 экв.)	80	(54)
2	-70	A	48 (1 экв.)	25	следы
3	-70	A	48 (2 экв.)	40	следы
4	-70	Б	48 (2 экв.)	100	36
5	-70	В	48 (2 экв.)	100	55
6	-70	Г	48 (2 экв.)	100	42
7	-70	Д	48 (2 экв.)	100	63
8	-70	Д + 2 экв. NaHCO_3	48 (2 экв.)	100	58
9	-70	Д + 1 экв. AcOH	48 (2 экв.)	100	-
10	-70	Д + 1 экв. H_2SO_4	48 (2 экв.)	100	-
11	-70	Д + 1 экв. Et_3N	48 (2 экв.)	100	60
12 ^b	-70	Д	48 (2 экв.)	100	69 (75)
13 ^c	-70	Д	48 (2 экв.)	100	21 (73)
14 ^b	-10	Д	48 (2 экв.)	100	58 (64)
15 ^b	+20	Д	48 (2 экв.)	100	27 (29)
16 ^b	-70	Д	48 (1 экв.)	100	54 (63)
17 ^b	-70	Д	48 (3 экв.)	100	19 (21)

^a концентрировали в вакууме до объема 1 мл, хроматографически разделяли на SiO_2 .

^b Экстрагировали Et_2O (3×25 мл). Очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 .

^c Экстрагировали CHCl_3 (3×25 мл). Очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 .

На основе экспериментальных данных, а также анализа литературы был сформулирован предполагаемый механизм реакции (Схема 2.3). Первичный озонид **A** образующийся в результате циклоприсоединения молекулы озона к двойной связи $\text{C}=\text{N}$ значительно менее стабилен, чем первичный озонид $\text{C}=\text{C}$ озонирования, а наиболее предпочтительный путь его распада – образование нейтральной молекулы нитрозомочевины **C** и селективная генерация карбонил-оксида **D**. Взаимодействие карбонил-оксида **D** с метанолом приводит к образованию целевого алкоксигидропероксида **2a**.

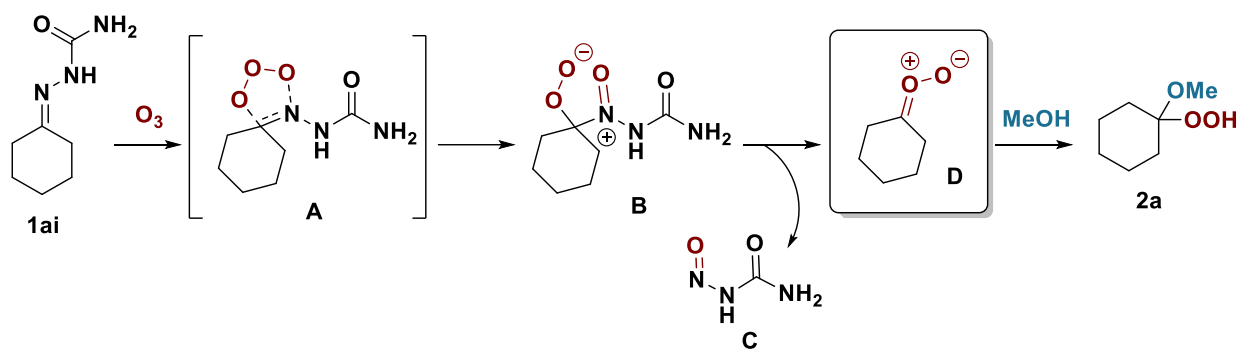


Схема 2.3. Предполагаемый путь протекания реакции

В установленных оптимальных условиях озонлиза семикарбазона **1ai** в присутствии метанола (табл. 2, опыт 12) был проведён синтез структурного ряда алкоксигидропероксидов различного строения (Схема 2.4). Было показано, что разработанный метод синтеза применим для широчайшего ряда привилегированных алициклических структур, представляющих интерес в качестве предшественников алкоксильных радикалов. Данный метод применим для синтеза алициклических структур содержащих различные алкильные заместители в цикле, а также сложноэфирные группы. В большинстве случаев геминальные алкоксигидропероксиды **2a-v** были получены с хорошими выходами, например, пероксид **2g** был получен с выходом 78%. Было показано, что и другие спирты, такие как EtOH, ⁿPrOH, ⁿBuOH, ⁿAmOH, также могут быть использованы в качестве нуклеофила для получения гидропероксидов **2n-u**. Структура алкоксигидропероксида **2k** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (Рис. 2.1). Кроме того, было установлено, что обнаруженный подход применим для синтеза алкоксигидропероксида **2v** с выходом 11% из семикарбазона ациклического кетона **1v**.

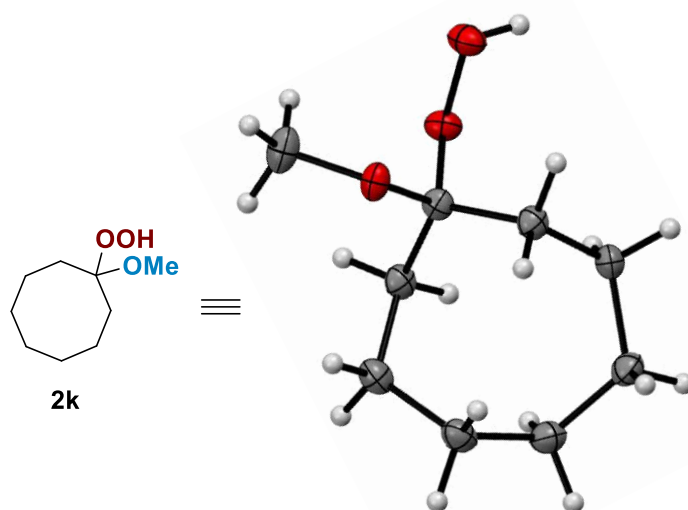


Рис 2.1. Молекулярная структура **2k** представлена в виде тепловых эллипсоидов (вероятность 50%).

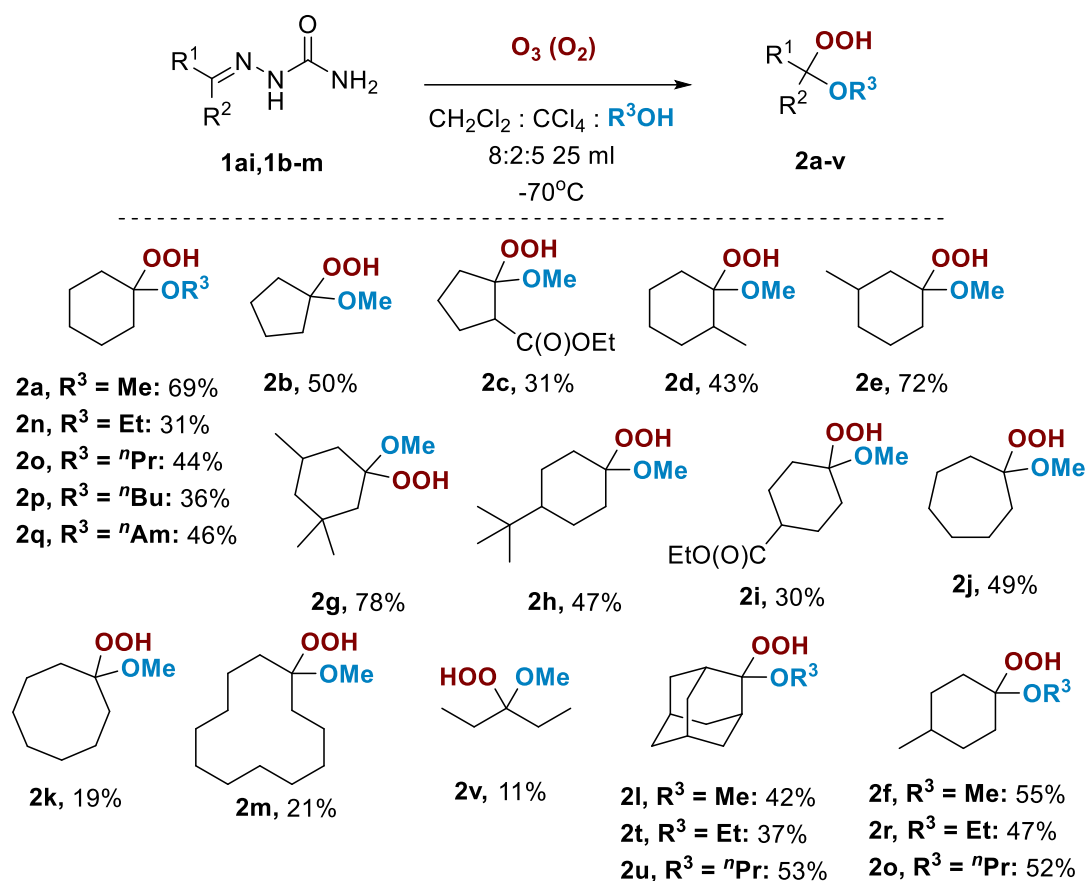
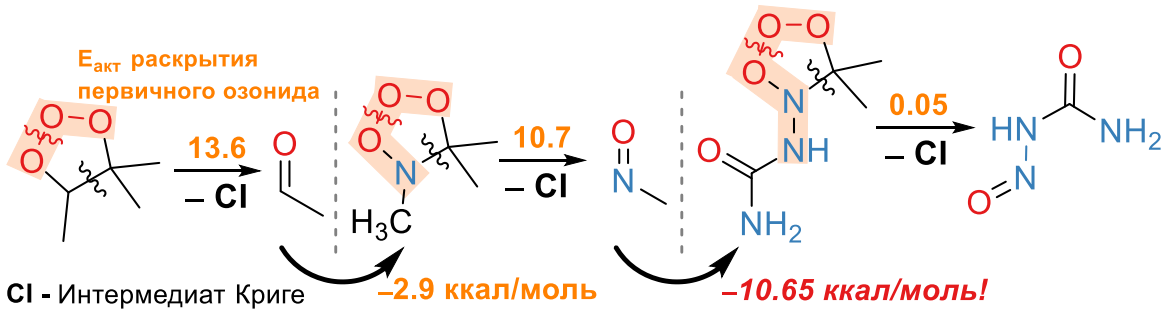


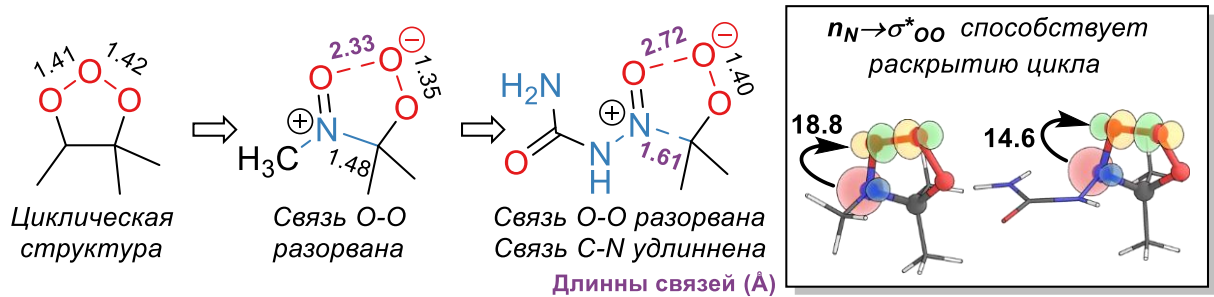
Схема 2.4. Структуры и выходы синтезированных геминальных алкоксигидропероксидов.

Был сформулирован ряд принципиальных отличий озонлиза семикарбазонов от озонлиза алкенов. Уникальность озонлиза C=N, обусловленная наличием дополнительного гетероатома, проявляется еще до образования вторичного озонида. Энергия активации раскрытия первичного озонида снижается с 13 ккал/моль почти до нуля в последовательности субстратов: алкен > имин > семикарбазон (Схема 2.5. а). Анализ NBO выявляет сильное орбитальное взаимодействие $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OO}}$ (>14 ккал/моль), присутствующее в озонидах C=N, когда их геометрия была ограничена пятичленными циклами. Это взаимодействие переносит электронную плотность на σ^*_{OO} , тем самым способствуя диссоциации связи O-O (Схема 2.5. b). Переход от озонлиза иминов к озонлизу семикарбазонов еще больше удлиняет C-N-связь в первичном озониде. Это изменение указывает на еще большую тенденцию первичного озонида к расщеплению на нитрозосоединение и интермедиат Криге. Энергия активации снижается с 10,7 ккал/моль (для имиона) до 0,05 ккал/моль для семикарбазона и, таким образом, осуществляется практически безбарьерное высвобождение интермедиата. С точки зрения термодинамики, образование нитрозометана является неблагоприятным ($\Delta E = +10,9$ ккал/моль), в то время как образование нитрозомочевины является вполне допустимым ($\Delta E = -10,6$ ккал/моль).

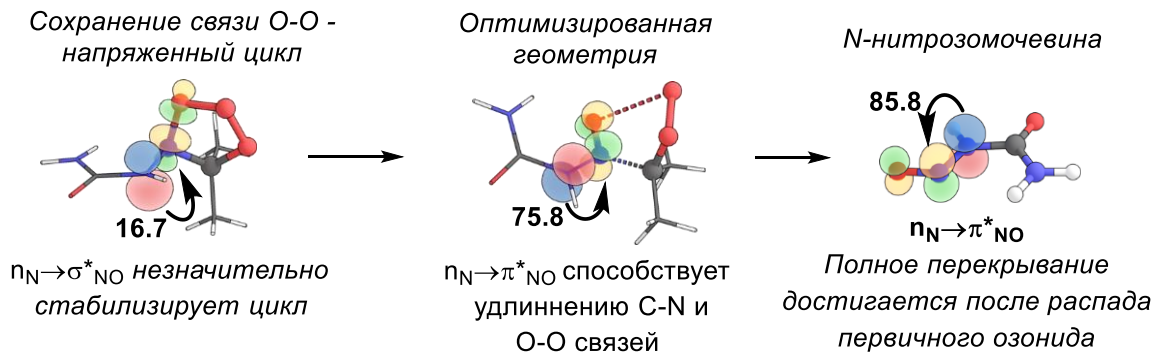
a Стабильность первичного озонида снижается при замене атомов С на N



b Оптимизированная геометрия первичных C=C и C=N:



c Экзоциклический атом азота ускоряет раскрытие первичного озонида



d Когда атом азота расположен между C=O и N=O акцепторными группами

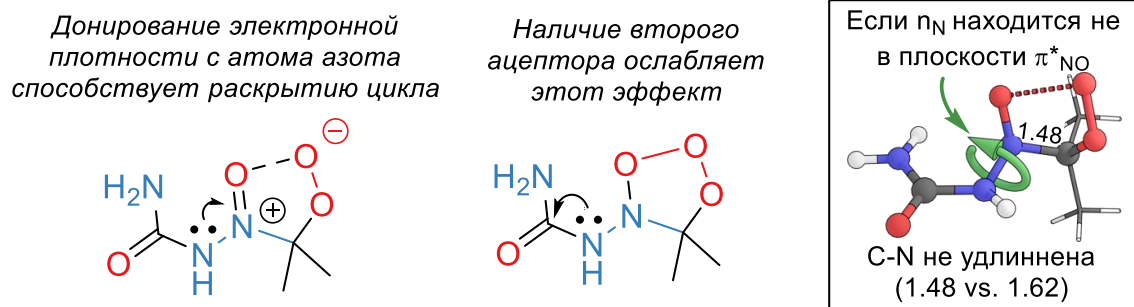


Схема 2.5. Отличия озонлиза алкенов, иминов и семикарбазонов. Стереoeлектронные эффекты, влияющие на образование интермедиата Криге из разных исходных соединений.

Обнаруженное различие в энергиях активации разложения первичного озонида иминов и семикарбазонов подразумевает наличие стабилизирующего эффекта, присутствующего в нитрозомочевине и отсутствующего в нитрозометане, и, действительно, анализ NBO выявил сильное сопряжение $n_N \rightarrow \pi^*_{NO}$, которое обеспечивает большую стабилизацию (>80 ккал/моль по данным

анализа NBO), что, по-видимому, в значительной степени компенсирует ослабление связи C-N. Как показано на схеме 2.5. с, при разрыве связи O-O возникает сопряжение $n_N \rightarrow \pi^*_{NO}$, которое, вероятно, способствует удлинению C-N в геометрии озонида и достигает своего максимума, когда озонид распадается на нитрозомочевину и карбонилксид. Чтобы подтвердить, что $n_N \rightarrow \pi^*_{NO}$ сопряжения действительно приводит к удлинению C-N в первичном озониде семикарбазона, была проведена оптимизация его геометрии – вытеснение неподеленной пары атома азота из плоскости связи N=O. Как и ожидалось, когда двугранный угол достиг достаточно большого значения (50°), длина связи C-N составила 1,48 Å – в точности как у связи C-N озонида имина (Схема 2.5., d). Таким образом, было показано, что в результате озонолиза семикарбазонов образуется один интермедиат Криге в отличие от озонолиза алкенов, а наличие экзоциклического атома азота значительно снижает активационный барьер образования интермедиата Криге.

Таким образом, в рамках диссертационной работы открыта новая концепция использования озона в органическом синтезе, использующая значительные различия озонолиза связей C=C и C=N, усиленных особенностями $NH_2C(O)NH$ -фрагмента. В то время как трудно избежать образования вторичного озонида при озонолизе связи C=C, для озонолиза производных C=N нехарактерна рекомбинация карбонил-оксида и побочного нитрозосоединения. Потенциал озонолиза C=N для селективного получения интермедиата Криге продемонстрирован на примере разработанного в рамках работы метода синтеза алкоксигидропероксидов. Было обнаружено, что удобные в приготовлении и хранении семикарбазоны являются альтернативой ранее использовавшимся оксимным эфирам в качестве прекурсоров в синтезе органических гидропероксидов.

3. Синтез ω -функционализированных сложных эфиров из семикарбазонов циклоалканонов

Расщепление C–C связей является неочевидным, но эффективным методом построения труднодоступных молекул.[119-121] Использование органических пероксидов в качестве предшественников алкоксильных радикалов представляет собой перспективную область исследований, поскольку эти радикалы имеют тенденцию подвергаться β -распаду, приводящему к образованию C-центрированных радикалов.[122-126] Алициклические гидропероксиды впервые привлекли внимание исследователей в качестве потенциальных предшественников алкоксильных радикалов в середине двадцатого века.[127, 128] Пионерские работы Хокинса[127] и Миниши[129] выявили синтетический потенциал этих соединений, но структурное разнообразие органических пероксидов, использовавшихся в их работах было мало.

Перспективным подходом, позволяющим избежать трудностей при работе с органическими пероксидами, являются стратегии, включающие синтез и *in situ* превращения. Старостин, Никишин и

их коллеги разработали процесс раскрытия циклоалканонов, который позволяет синтезировать труднодоступные ω -функционализованные карбоновые кислоты из карбонильных соединений и пероксида водорода. Сущность метода заключается в *in situ* образовании геминальных гидроксигидропероксидов с последующим их разложением с использованием солей металлов переменной валентности.[130-133] Для метода характерны ограничения по размеру цикла и наличию в нем заместителей, синтезировать ω -функционализованные карбоновые кислоты удалось лишь из циклопентанона, циклогексанона и циклогептанона. Другим примером успешного применения концепции синтеза-расщепления является комбинация озонолиза алкенов с последующим разложением органических пероксидов под действием металлов переменной валентности.[123]

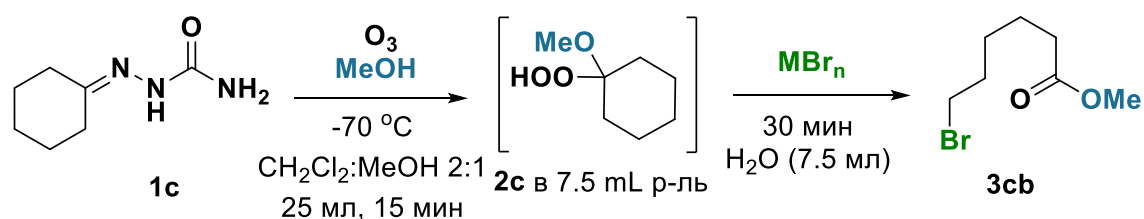
Раскрыть синтетический потенциал целого ряда органических пероксидов непросто, поскольку многие из них трудно выделить, и они требуют особых условий хранения. Разработка синтетических подходов, позволяющих использовать реакционную способность пероксидов, избегая выделения пероксидов, представляет собой элегантное решение проблемы.

Имея на руках селективный метод синтеза алкоксигидропероксидов содержащих алифатические циклы, мы приступили к изучению их реакционной способности сразу после получения, избегая выделения. В ходе диссертационной работы было обнаружено, что добавление бромида железа (II) к реакционной смеси после озонолиза семикарбазонов циклоалканонов в присутствии спиртов приводит к образованию ω -бромзамещенных сложных эфиров насыщенных жирных кислот.

Первоначально было исследовано взаимодействие алкоксигидропероксида **2c**, полученного *in situ*, с бромидами переходных металлов. Было обнаружено, что добавление бромида железа (II) или меди (I) к реакционной смеси после озонолиза **1c** приводит к образованию галогенированного сложного эфира **3cb** (таблица 3.1, № 1,2). Выход **3cb** в обоих случаях составил 47%. Использование бромида никеля (II) привело к образованию циклогексанона вместо продукта **3cb** (таблица 3.1, № 3). Сложный эфир **3cb** также был образован при использовании бромидов железа (III) и меди (II) (таблица 3.1, № 4,5). Выход эфира **3cb** составила 48% и 37% соответственно. Сопоставимые выходы **3cb**, полученные с использованием солей железа (II) и железа (III), указывают на то, что в механизме реакции участвуют как восстановление связи O-O, так и окисление связи OO-H (таблица 3.1, № 1,4). Уменьшение количества бромида железа (III) наполовину значительно снизило выход **3cb**, в то время как увеличение количества бромида железа (III) не привело к существенному изменению выхода. Выход **3cb** составил 44% и 50% соответственно. (Таблица 3.1, № 6,7). Было показано, что для проведения реакции подходят как полярные протонные, так и полярные апротонные растворители. Хорошие результаты были получены при использовании в качестве растворителей метанола, ацетонитрила, ДМФА и нитрометана (46-50%). (Таблица 3.1, № 7, 9-11). При использовании ДМСО и

уксусной кислоты выход **3cb** снизился до 15-29% (таблица 3.1, № 8, 12). Наилучший результат (66% к исходному семикарбазону **1c**) был получен при введении в реакционную смесь дополнительного источника бромид-анионов - бромида калия (таблица 3.1, № 14). В качестве растворителя использовали смесь MeCN:H₂O (1:1), вода была добавлена для улучшения растворимости бромида калия. При использовании в качестве источника бромид-ионов раствора бромистого водорода целевой продукт **3cb** был получен с выходом 51% (таблица 3.1, № 15). Увеличение количества бромида калия не только не привело к увеличению выхода **3cb**, но и несколько снизило его (таблица 3.1, № 16, 17). Наивысший выход **3cb**, достигнутый в двухстадийной one-pot реакции составил 66% (таблица 3.1, № 14). Особенно примечательно, что выход пероксида **2c** на выделенный продукт на стадии озонлиза составил 69% (См. Схема 2.4). Такое небольшое различие между выходом **2c** и продуктом его превращения **3cb** свидетельствует об удивительная селективности образования ω -функционализированного соединения.

Таблица 3.1. Оптимизация условий синтеза метилового эфира ω -бромкапроновой кислоты.



№	Растворитель.	MBr _n (моль / моль 1c)	Добавка; (моль / моль 1c)	Выход 3cb (%)
1	MeOH	FeBr ₂ ×4H ₂ O; (1)		47
2	MeOH	CuBr; (1)		47
3	MeOH	NiBr ₂ ×3H ₂ O; (1)		0
4	MeOH	FeBr ₃ ×6H ₂ O; (1)		48
5	MeOH	CuBr ₂ ×2H ₂ O; (1)		37
6	MeOH	FeBr ₃ ×6H ₂ O; (0.5)		44
7	MeOH	FeBr ₃ ×6H ₂ O; (2)		50
8	DMCO	FeBr ₃ ×6H ₂ O; (1)		29
9	MeCN	FeBr ₃ ×6H ₂ O; (1)		46
10	DMФА	FeBr ₃ ×6H ₂ O; (1)		46
11	MeNO ₂	FeBr ₃ ×6H ₂ O; (1)		49
12	AcOH	FeBr ₃ ×6H ₂ O; (1)		15
13	MeOH	FeBr ₃ ×6H ₂ O; (1)	KBr; (1)	56
14	MeCN	FeBr ₃ ×6H ₂ O; (1)	KBr; (1)	66
15	MeCN	FeBr ₃ ×6H ₂ O; (1)	HBr; (1)	51
16	MeCN	FeBr ₃ ×6H ₂ O; (1)	KBr; (3)	62
17	MeCN	FeBr ₃ ×6H ₂ O; (1)	KBr; (5)	59

На основании полученных результатов был сформулирован предполагаемый механизм образования ω -функционализированного сложного эфира **3** из алкоксигидропероксида **2** (схема 3.1). Так, гидропероксид **2** может быть либо восстановлен с образованием O-центрированного радикала **A**, либо окислен ионом Fe^{3+} с образованием радикала **B**, который под действием Fe^{2+} образует радикал **A** путем образования пероксокомплекса и его последующего разложения.[134] Радикал **A** может поглощать атом водорода из среды с последующим образованием циклогексанона **D** или подвергаться перегруппировке, включающей разрыв связи C–C и образование C-центрированного радикала **C**, который вызывает окисление с переносом лиганда с образованием конечного продукта **3**.

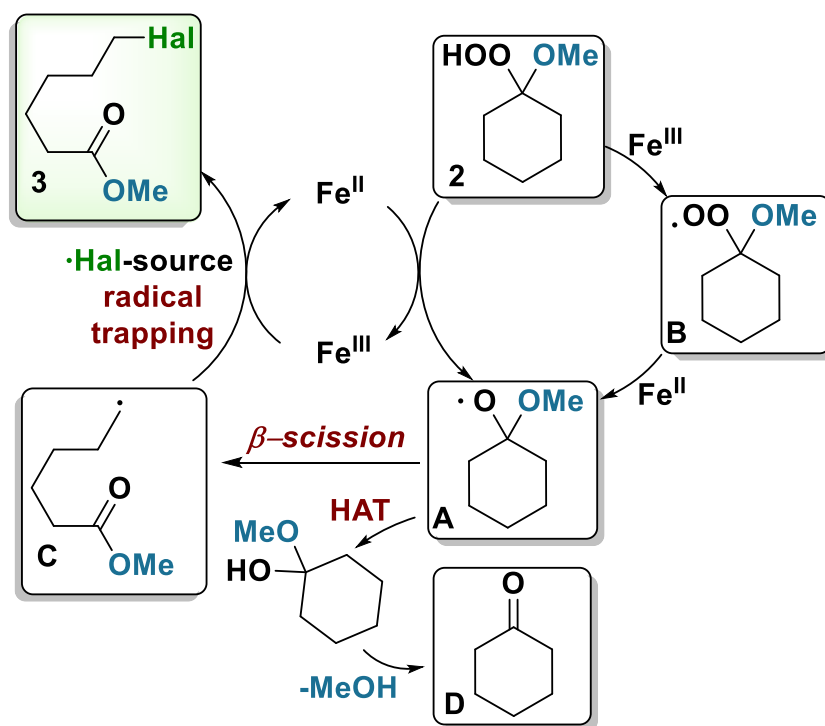
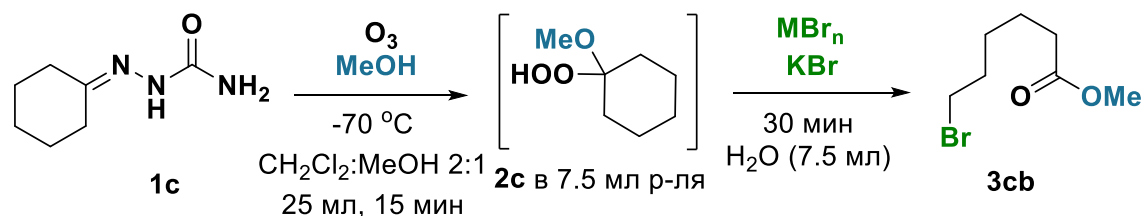


Схема 3.1. Предполагаемый механизм образования ω -функционализированных сложных эфиров **3**.

Поскольку предполагаемый механизм реакции включает каталитический цикл, была осуществлена попытка синтеза метилового эфира 6-бромкапроновой кислоты **3cb** с использованием субстехометрических количеств бромидов переходного металла (10 мольн.% от FeBr_3 по отношению к **1c**) и внешнего источника галогенид-анионов (таблица 3.2). Сложный эфир **3cb** был получен с выходом 13% (таблица 3.2, № 1). Увеличение количества бромидов калия не привело к значительному увеличению выхода **3cb** (таблица 3.2, № 2). Выход **3cb** увеличился вдвое (до 30%) при использовании бромидов меди (I) и меди (II) (таблица 3.2, № 3,4). Увеличение количества добавленного бромидов калия (таблица 3.2, № 5), добавление 1,10-фенантролина в качестве лиганда (таблица 3.2, № 6) и использование карбоната калия (таблица 3.2, № 7) или бикарбоната натрия (таблица 3.2, № 8) в качестве основания не привели к существенному увеличению выхода сложного эфира **3cb**. При

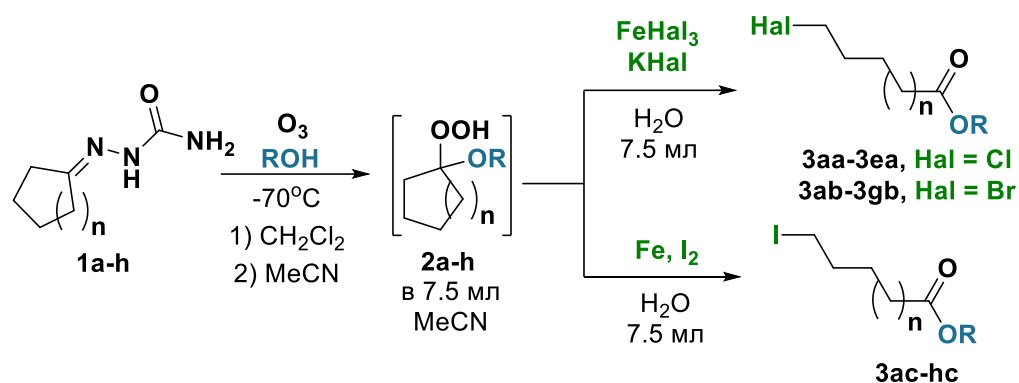
добавлении 1 экв. ацетата натрия удалось получить **3cb** с выходом 40% к исходному семикарбазону **1c** (таблица 3.2, № 9).

Таблица 3.2. Оптимизация условий синтеза метилового эфира ω -бромкапроновой кислоты с использованием субстехиометрического количества солей d -металлов.



№	MBr _n (моль / моль 1c)	KBr (моль / моль 1c)	Добавка; (моль / моль 1c)	Выход 3cb (%)
1	FeBr ₃ ×6H ₂ O; (0.1)	1.0		13
2	FeBr ₃ ×6H ₂ O; (0.1)	3.0		15
3	CuBr ₂ ×2H ₂ O; (0.1)	3.0		30
4	CuBr; (0.1)	3.0		30
5	CuBr ₂ ×2H ₂ O; (0.1)	5.0		28
6	CuBr ₂ ×2H ₂ O; (0.1)	3.0	1,10-Phen×1H ₂ O; (0.2)	25
7	CuBr ₂ ×2H ₂ O; (0.1)	3.0	K ₂ CO ₃ ; (1)	trace
8	CuBr ₂ ×2H ₂ O; (0.1)	3.0	NaHCO ₃ ; (1)	18
9	CuBr ₂ ×2H ₂ O; (0.1)	3.0	AcONa×3H ₂ O; (1)	40

Установленные оптимальные условия синтеза эфира **3cb** (таблица 1, запись 14) были использованы для синтеза структурного ряда ω -бромзамещенных сложных эфиров **3ab-3gb** (31-66%) (схема 3.2). В аналогичных условиях были синтезированы сложные эфиры **3aa-3ea** с использованием хлорида железа (III) и хлорида калия (23-54%). Йод и порошок железа были использованы для получения йодида железа (II) *in situ*, таким образом, были получены сложные эфиры **3ac-3hc** с выходами 24-73%. Эффективность разработанного двухстадийного one-pot подхода может быть продемонстрирована через сравнение выходов алкоксигидропероксидов **2** и продуктов их превращения **3**, полученных в результате двухстадийной реакции из **1**. Выход ω -функционализированных соединений **3ab**, **3ac**, **3cc**, **3db**, **3dc**, **3gb** превышает выход соответствующих алкоксигидропероксидов, что подчеркивает преимущество использования пероксидов без выделения.



3aa: n = 1; R = Me, 36%	3ab: n = 1; R = Me, 50%	3ac: n = 1; R = Me, 52%
3ca: n = 2; R = Me, 54%	3bb: n = 1; R = Et, 37%	3bc: n = 1; R = Et, 37%
3da: n = 2; R = Et, 27%	3cb: n = 2; R = Me, 66%	3cc: n = 2; R = Me, 73%
3ea: n = 2; R = ⁿ Pr, 23%	3db: n = 2; R = Et, 44%	3dc: n = 2; R = Et, 46%
	3eb: n = 2; R = ⁿ Pr, 42%	3ec: n = 2; R = ⁿ Pr, 38%
	3fb: n = 3; R = Me, 38%	3hc: n = 8; R = Me, 24%
	3gb: n = 4; R = Me, 31%	

Схема 3.2. Структуры и выходы синтезированных ω -функционализированных эфиров.

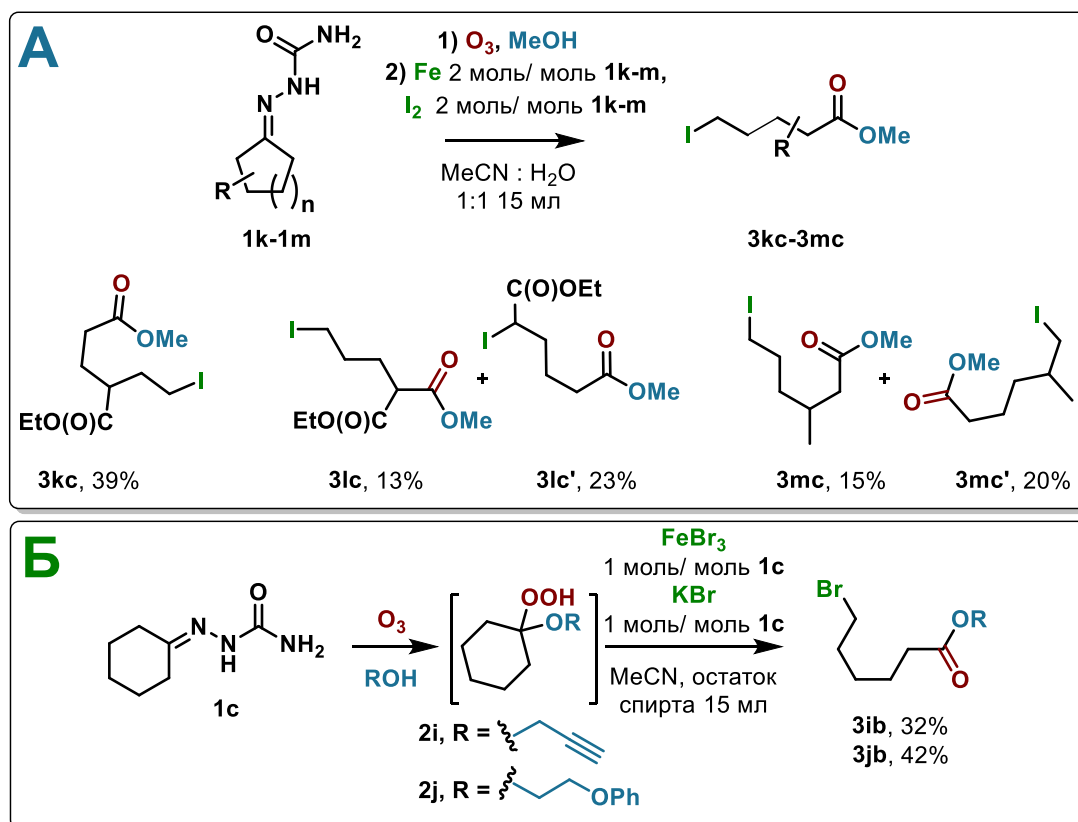


Схема 3.3. Синтез ω -галогензамещенных сложных эфиров, содержащих заместители в цепи и функционализированные алкокси фрагменты.

Существенным преимуществом предложенного метода является возможность one-pot синтеза ω -функционализированных сложных эфиров из семикарбазонов циклоалканонов **1k**, **1l**, и **1m** содержащих в цикле заместители. В результате озонлиза семикарбазона **1k** в метаноле с

последующей трансформацией алкоксигидропероксида под действием сгенерированного *in situ* иодида железа (II) образуется смешанный эфир диовой кислоты **3кс** с выходом 39% (схема 3.3А). Проведение аналогичного процесса с участием семикарбазонов 3-метилциклогексанона **1м** и этилового эфира 2-оксоциклопентанкарбоновой кислоты **II** приводит к образованию смесей структурных изомеров **3mc+3mc'** и **3lc+3lc'** с суммарными выходами 35 (15+20) и 36 (13+23) % соответственно (схема 3.3А). Также было показано, что в результате озонлиза семикарбазона циклогексанона **1с** в присутствии феноксиэтанола или пропаргилового спирта с последующей трансформацией алкоксигидропероксидов **2j** и **2i** под действием бромиды железа (III) образуются феноксиэтиловый и пропаргиловый эфиры 6-бромокапроновой кислоты с выходами 32 и 42% соответственно (схема 3.3Б).

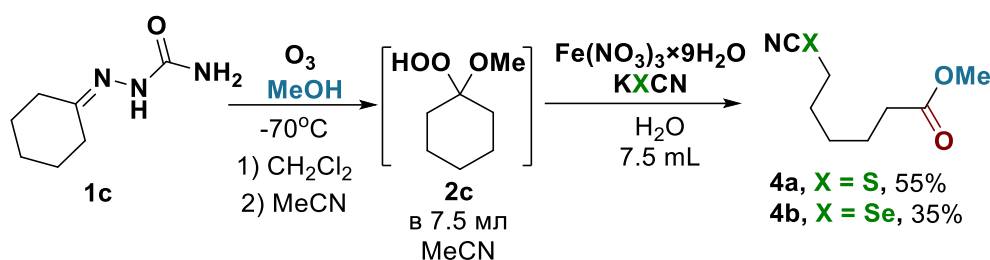


Схема 3.4. Синтез метиловых эфиров 6-псевдогалоген капроновой кислоты.

Разработанная стратегия также подходит для синтеза ω -псевдогалогензамещенных производных сложных эфиров. С использованием нитрата железа (III) вместо галогенидов, а также 3 экв. селеноцианата или тиоцианата калия двухстадийная стратегия позволяет получить ω -тиоциано и ω -селеноциано метиловые эфиры капроновой кислоты с выходами 35 и 55% соответственно (Схема 3.4).

4. Синтез 1,2,4,5-тетраоксанов из 1,3-дикарбонильных соединений и пероксида водорода в гетерогенных условиях

История изучения органических пероксидов - это история борьбы с несоответствующими действительности представлениями о нестабильности и небезопасности этих соединений.[135, 136] Постепенное изменение отношения научного сообщества к органическим пероксидам всегда достигалось благодаря открытию пероксидных структур, которые обладают выдающимися свойствами или открывают впечатляющие перспективы для синтеза. В настоящее время промышленным путем производится огромное количество пероксидов, которые используются в качестве инициаторов радикальной полимеризации,[137, 138] реагентов для сшивки полимерных цепей.[139] В связи с интересом ученых всего мира к органическим пероксидам, вызванным открытием артемизинина в 1972 году[140], были обнаружены многочисленные биологически активные пероксиды, обладающие противомаларийной,[141-148] антигельминтной,[149-156]

фунгицидной,[157] противоопухолевой, [158-165] и другими видами биологической активности[166-172]. Одним из перспективных классов пероксидов являются 1,2,4,5-тетраоксаны.

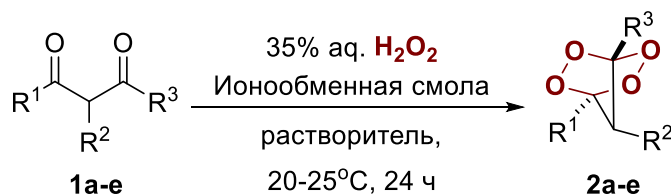
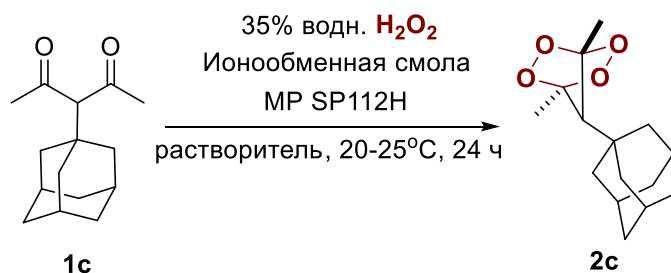


Схема 4.1. Синтез 1,2,4,5-тетраоксанов из 1,3 -дикарбонильных соединений с использованием сильноокислотных катионитов.

В рамках практической части диссертационной работы разработан простой метод синтеза мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов из дикетонов в гетерогенных условиях с использованием дешевой ионообменной смолы Lewatit MonoPlus SP112H в качестве катализатора. Ранее мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны были синтезированы с использованием сильных минеральных кислот или гетерополикислот[157, 173-175] в качестве катализатора.

Таблица 4.1. Оптимизация условий синтеза 1,2,4,5-тетраоксана **2c**.



№	Наименование смолы	моль H ₂ O ₂ / моль 1c	г смолы /ммоль 1c	Растворитель	Выход 2c , %
1	MP SP112H	3.0	1.0	CH ₂ Cl ₂	35
2	MP SP112H	3.0	1.0	CH ₃ CN	27
3	MP SP112H	3.0	1.0	THF	следы
4	MP SP112H	3.0	1.0	EtOH	14
5	MP SP112H	3.0	1.0	PhMe	53
6	MP SP112H	3.0	2.0	CH ₂ Cl ₂	51
7	MP SP112H	3.0	2.0	PhMe	60
8	MP SP112H	3.0	3.0	PhMe	47
9	MP SP112H	5.0	2.0	PhMe	64
10	CNP LF	5.0	2.0	PhMe	следы
11	MN500	5.0	2.0	PhMe	40
12	SGC100x10H	5.0	2.0	PhMe	29

С использованием предложенного в настоящей работе метода были получены 1,2,4,5-тетраоксаны с высокими выходами в гетерогенных условиях, несмотря на возможность разложения

пероксида. Данное открытие в первую очередь вносит вклад в разработку простых и технологичных методов синтеза структур, зарекомендовавших себя с точки зрения биологической активности.

Таблица 4.2. Наименования и физические характеристики использованных смол.

Характеристики	Lewatit® MonoPlus SP112H (MP SP112H)	Lewatit® CNP LF (CNP LF)	Macronet™ MN500 (MN500)	Supergel™ SGC100x10TLH (SGC100x10H)
Ионная форма	H ⁺	H ⁺	H ⁺	H ⁺
Функциональная группа	Сульфогруппа	Карбоксильная группа	Сульфогруппа	Сульфогруппа
Матрица	Стирол-дивинилбензолный сополимер	Сшитый полиакрилат	Стирол-дивинилбензолный сополимер	Стирол-дивинилбензолный 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

Условия синтеза тетраоксанов были оптимизированы при превращении 3-(1-адамантил)-2,4-пентандиона **1c** в (1,4)-7-(1-адамантил)-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептан **2c** (таблица 4.1). Было исследовано влияние типа и количества ионообменной смолы, природы растворителя, количества пероксида водорода на выход тетраоксана **2c**. Большинство экспериментов по оптимизации синтеза тетраоксана **2c** проводили в присутствии ионообменной смолы MP SP112H в качестве катализатора при 20-25°C в течение 24 часов (таблица 4.1, № 1-9). MP SP112H — это сильнокислотная макропористая ионообменная смола с функциональной группой сульфоновой кислоты на основе сополимера стирола и дивинилбензола. [176] Наибольший выход целевого тетраоксана **2c** был достигнут при использовании 5.0-кратного мольного избытка H₂O₂, 2,0 г ионообменной смолы MP SP112H на 1 моль **1c** и толуола в качестве растворителя (64%, №9). Ацетонитрил (№ 2), этанол (№ 4) и дихлорметан (№ 6) были менее эффективными растворителями, выход тетраоксана **2c** составил 27%, 14% и 51% соответственно. В тетрагидрофуране целевой тетраоксан **2c** был получен в следовых количествах (№ 3). Вероятно, наилучшие результаты при работе с толуолом достигаются благодаря тому, что ионообменная смола MP SP112H обладает хорошим сродством к толуолу, поскольку эта смола основана на сополимере стирола и дивинилбензола. С использованием CNP LF целевой тетраоксан **2c** был получен в следовых количествах (№10). При использовании смолы MN500, которая по физическим характеристикам ближе к смоле MP SP112H, но обладает в 2 раза меньшей степенью функционализации, выход **2c** был умеренным (40%, № 11). На выход целевого пероксида **2c** также влияла структура смолы. В случае гелеобразной структуры смолы выход пероксида **2c** был низким

(29%, № 12). Физические характеристики ионообменных смол, описанных в работе, представлены в таблице 2.[176-179]

Схема 4.2. Структуры и выходы полученных 1,2,4,5-тетраоксанов.

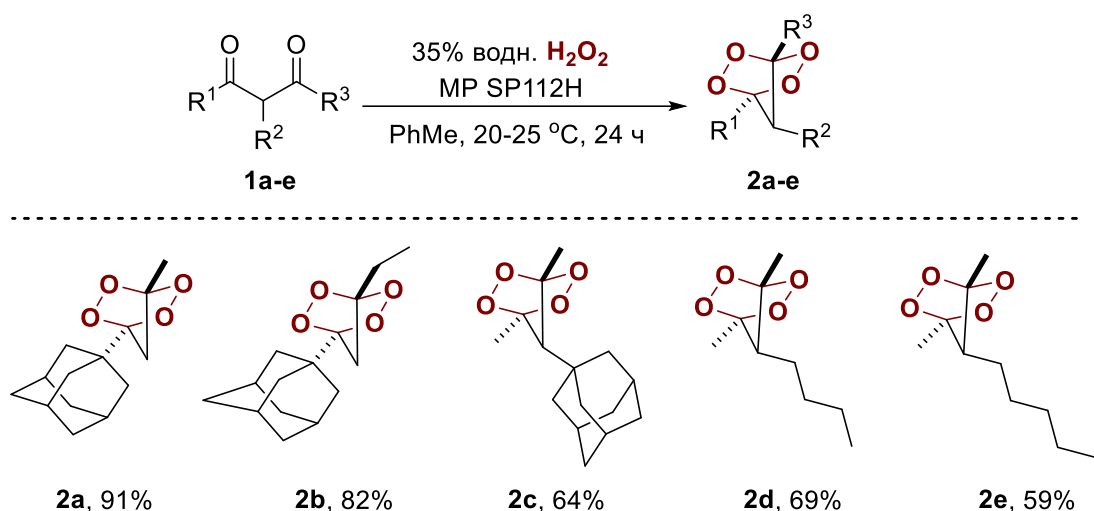


Таблица 4.3. Цитотоксичность 1,2,4,5-тетраоксанов **2a-e** в отношении раковых клеток линии HeLa.

№	Соединение	IC ₅₀ , 10 ⁻⁶ М [μM]
1	2a	0.45±0.03
2	2b	0.18±0.01
3	2c	1.49±0.20
4	2d	3.34±0.18
5	2e	4.27±0.40
6	Артесунат	38.6
7	Дигидроартемизинин	6.3
8	Цисплатин	2.2

Основываясь на результатах оптимизации, можно сделать вывод, что 5,0-кратный мольный избыток H₂O₂, 2,0 г/ммоль дикетона MP SP112H и толуол в качестве растворителя являются ключевыми параметрами для синтеза тетраоксана **2c** с хорошим выходом. В наилучших условиях (№ 9, таблица 4.1) был синтезирован ряд структурно родственных пероксидов **2a-e** (Схема 4.2). Все тетраоксаны **2a-e** были выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии с хорошим или высоким выходом. Структура этих пероксидов была подтверждена данными ЯМР и элементного анализа (см. экспериментальную часть). Особенно интересный результат был получен в случае тетраоксанов **2a** и **2b**. Ионообменная смола позволяет получать тетраоксаны с высоким выходом (91% и 82% соответственно), несмотря на то, что именно 1,2,4,5-тетраоксаны не содержащие

в мостиковом положении заместителей особенно склонны к кислотно-катализируемым перегруппировкам.

Все соединения проявляли высокую цитотоксичность с IC_{50} в диапазоне от 0,18 до 4,27 мкм в отношении HeLa. Следует подчеркнуть, что цитотоксическая активность пероксидов сопоставима, а в некоторых случаях даже выше, чем у полусинтетических пероксидов на основе артемизинина (артесуната и дигидроартемизинина) и цисплатина. (Таблица 4.3).

5. Исследование фунгицидной активности циклических пероксидов в отношении *Ascosphaera apis* и их острой токсичности для насекомых-опылителей

Опыление играет решающую роль в поддержании биоразнообразия. Существует множество свидетельств сокращения популяции как диких, так и прирученных опылителей. [180, 181] Сокращение численности шмелей и медоносных пчел уже стало вопросом продовольственной безопасности, поскольку опыление насекомыми является обязательным для получения урожая энтомофильных культур, потребляемых человеком.[182] Одной из возможных причин этого является токсическое воздействие агрохимикатов.[183, 184] На данный момент как никогда актуален поиск фунгицидов, которые могут эффективно уничтожать различные грибковые патогены, не нанося вреда полезным насекомым, таким как пчелы и шмели. Органические пероксиды могут быть успешными кандидатами на эту роль.

Исследования воздействия агрохимикатов на насекомых в основном посвящены оценке их летальности, их влияния на плодовитость и физиологические параметры. В последнее время значительное внимание уделяется изучению негативного воздействия неоникотиноидных пестицидов на шмелей и пчел. Например, было показано, что тиаметоксам снижает двигательную активность пчел,[185] а также продолжительность и дальность полета.[186] Также было обнаружено, что неоникотиноиды могут снижать жизнеспособность маток шмелей и их яйценоскость.[187] Было продемонстрировано, что неоникотиноиды действуют синергически с другими факторами стресса, такими как неправильное питание.[188]

Пестициды, которые не являются инсектицидами (фунгициды, гербициды и т. д.), также могут негативно воздействовать на опылителей. Гораздо меньше внимания уделяется токсическому воздействию этих соединений на физиологические параметры медоносных пчел, шмелей и других полезных насекомых. Было отмечено, что фунгициды оказывают синергетический эффект, когда они действуют одновременно с неоникотиноидами.[189] Была обнаружена значительная корреляция между воздействием фунгицидов и гибелью пчелиных семей.[183] У медоносных пчел, подвергшихся воздействию фунгицидов, выработка АТФ снижается.[190] С помощью высокопроизводительного

секвенирования было показано, что возможным механизмом негативного воздействия фунгицидов на пчел является их воздействие на микробиомы насекомых.[191] Под действием фунгицидов происходит значительное изменение количественного и видового состава бактерий в кишечнике пчел.[192]

Недавно было высказано предположение, что синергетический эффект пестицидов и болезней, поражающих опылителей, способствует резкому сокращению численности насекомых-опылителей.[193] Пестициды снижают общий иммунитет насекомых, что приводит к их повышенной восприимчивости к патогенам. Грибковые патогены выделяются среди патогенов наиболее важных опылителей, и *Ascosphaera apis*, возбудитель аскосфероза, является одним из них. Заболевание, вызываемое этим патогеном, является заразным и губительным для медоносных пчел.[194] *A. apis* приводит к снижению популяции и продуктивности пчел.[195] Личинки медоносных пчел в основном заражаются этим патогеном при попадании в организм половых спор *A. apis*. После этого споры прорастают в просвет кишечника. Кроме того, этот возбудитель был обнаружен у шмелей.[196] Предполагалось, что шмели являются лишь переносчиками этого возбудителя. Однако недавно появилось сообщение, что *A. apis* может вызывать болезнь шмелей.[197]

В рамках диссертационной работы проведено исследование ингибирования радиального роста мицелия *Ascosphaera apis* в картофельно-сахарозном агаре циклическими пероксидами **1-8** (Рис. 6.1) в том числе 1,2,4,5-тетраоксанами **5** и **6** синтезированными в главе 4. В качестве контрольных соединений были использованы Триадимефон **9** и Крезоксим-метил **10**, широко используемые в агрохимии в качестве фунгицидов широкого спектра действия.

Озонид **1** и тетраоксан **6** продемонстрировали значительное ингибирование роста мицелия *Ascosphaera apis*, составившее 94%. Тетраоксаны **2** и **3** показали 100% подавление роста мицелия. 1,2,4,5-тетраоксаны **4** и **5** и монопероксид **7** проявляли умеренную активность ($I = 49-66\%$). К сожалению, монопероксид **8** продемонстрировал низкую активность ($I = 25\%$). Таким образом, показано, что озонид **1** и тетраоксаны **2,3** и **6** продемонстрировали подавление роста мицелия превосходящее результат коммерческих фунгицидов триадимефона **9** и крезоксим-метила **10** при концентрации 30 мг/л. Далее, для наиболее активных пероксидов **1-3, 6** и эталонных соединений была определена полумаксимальная эффективная концентрация (EC_{50}) в отношении *Ascosphaera apis*. Результаты, приведенные в таблице 6.2, показывают, что озонид **1** и тетраоксан **6** более эффективны против *A.apis.*, чем триадимефон **9**, но уступают крезоксим-метилу **10**. Тетраоксан **3** проявляет активность, аналогичную Триадимефону **9**. Однако несмотря на то, что EC_{50} Крезоксим-метила **10** ниже, чем у пероксидов, Крезоксим-метил не полностью подавляет рост мицелия *A. apis* даже при концентрации 30 мг/л.

Таблица 5.1. Структуры исследуемых циклических пероксидов **1-8** и контрольных соединений **9,10** и

ингибирование ими радиального роста мицелия *Ascosphaera apis* (I, %) в концентрации 30 мг/л.

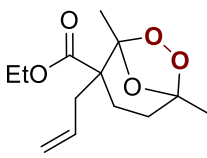
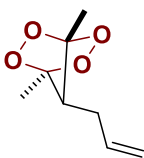
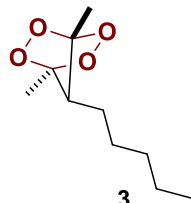
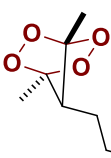

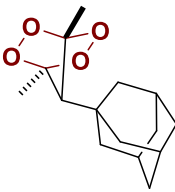
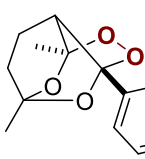
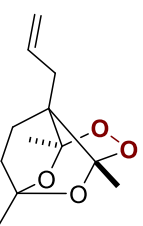
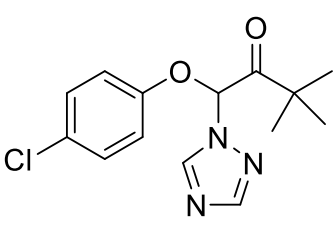
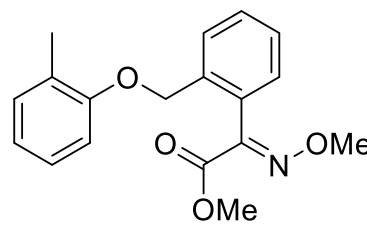
№	Ингибирование роста мицелия (I), %	
1	94	
2	100	
3	100	
4	66	
5	49	
6	94	
7	53	
8	25	
9	91	
10	88	
		9 Триадимефон
		10 Крезоксим-метил

Таблица 5.2. Фунгицидная активность (EC_{50}) циклических пероксидов **1-3, 6** и контрольных соединений **9** и **10** в отношении *Ascosphaera apis*.

Соединение	1	2	3	6	9	10
EC_{50} (мг/л)±SD	4.0±0.2	10.9±0.7	7.5±1.0	1.6±0.1	7.1±0.8	<1.0

Циклические пероксиды **1-4, 6** не снижали способность шмелей к полету как после контакта с раствором пероксида в количестве 30 мг/л в воде, содержащей ДМСО (5% об.), так и после кормления пероксидами в инвертированном сахарном сиропе с содержанием 5% об. ДМСО. Пероксиды **1-4, 6** не приводили к гибели шмелей как после их контактного воздействия растворами пероксидов, так и после употребления сахарного сиропа, содержащего пероксиды, даже при концентрации пероксида в 300 мг/л. Таким образом, использование этих соединений для лечения аскофероза у шмелей не влияет в краткосрочной перспективе на жизнедеятельность насекомых и, как следствие, на их способность к

опылению. Стоит также отметить, что коммерческие фунгициды – дифеноконазол и пенконазол приводили к снижению способности шмелей летать после перорального применения.

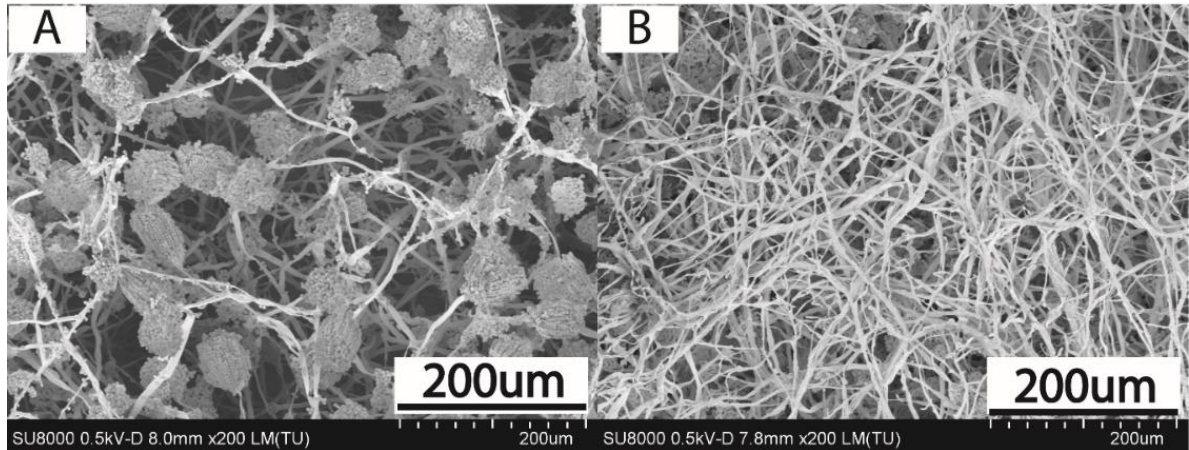


Рисунок 5.1. Съемка культуры *A. aris* с помощью СЭМ. (А) Контрольная культура, (Б) культура, обработанная 3 мг/л пероксида **6**.

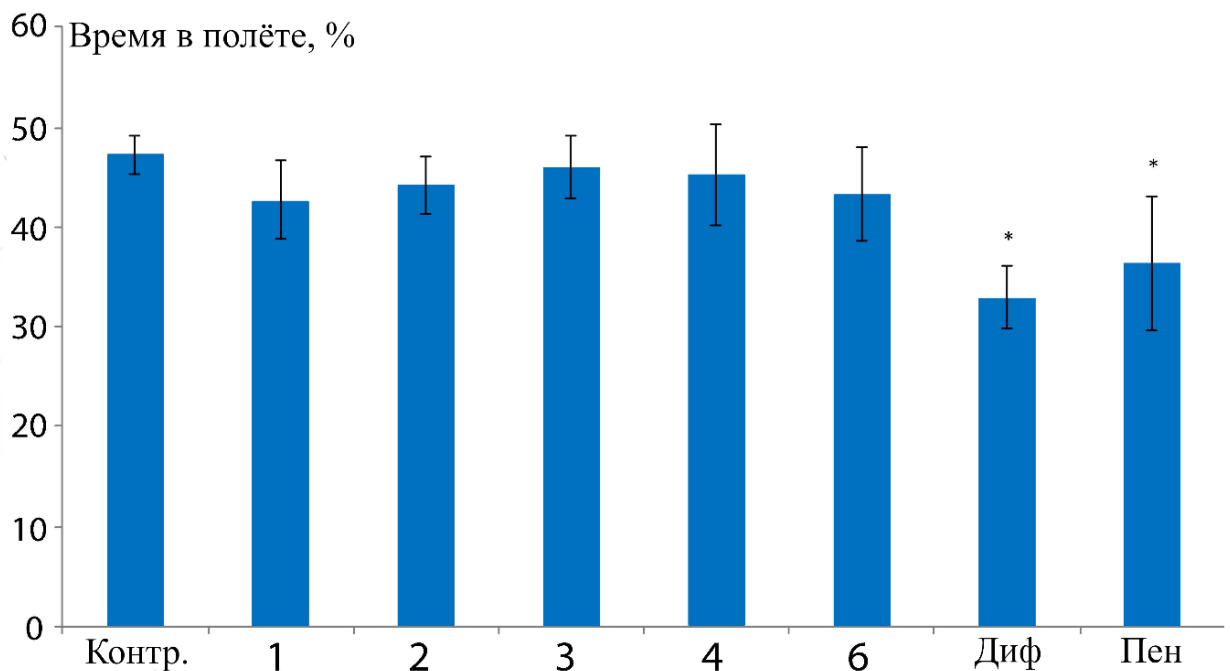


Рисунок 5.2. Влияние пероксидов **1-4, 6** и коммерческих фунгицидов (дифеноконазол, пенконазол) на способность шмелей летать после употребления сахарного сиропа с тестируемым соединением. * $p < 0,005$ Диф — дифеноконазол и Пен — пенконазол.

Кроме того, была проведена СЭМ-характеристика контрольной культуры *A. aris* и мицелия *A. aris* после 14-дневной инкубации с пероксидом **6** в дозе 3 мг/л (рис. 6.1). Контрольная культура содержала на мицелии шаровидные спорциты. *A. aris*, обработанный 3 мг/л пероксида **6**, почти не содержал спорцитов. Таким образом показано, что пероксид **6** не дал грибку возможности для размножения.

На следующем этапе была оценена токсичность активных в отношении *A. apis* пероксидов **1-4, 6** по отношению к земляным шмелям. Для этой цели были использованы два подхода. Первый подход заключался в контактном воздействии на шмелей 30 мг/л раствора пероксида в воде, содержащей ДМСО (5% об.). Второй подход заключался в кормлении шмелей инвертированным сахарным сиропом, содержащим пероксиды **1-4, 6** (концентрация пероксида составляла 30 мг/л) и ДМСО (5% об.). Гибель шмелей после их контакта с растворами пероксидов **1-4, 6** не наблюдалась. После употребления сахарного сиропа, содержащего органические пероксиды в концентрации 30 мг/л, смертность насекомых не наблюдалась также и даже не снижалась способность летать. Более того, в обоих экспериментах все шмели были живы даже при увеличении концентрации пероксидов в **1-4, 6** в 10 раз (до 300 мг/л). После употребления сахарного сиропа, содержащего дифеноконазол или пенконазол, способность шмелей к полету снижалась в 1,4 раза и 1,3 раза соответственно (рис. 4). В среднем шмели из контрольной группы находились в полете 9 мин 28 с. После употребления сиропа с дифеноконазолом и пенконазолом время, проведенное насекомыми в полете, сократилось до 6 мин 36 с и 7 мин 17 с соответственно.

Таким образом, циклические пероксиды проявляли высокую противогрибковую активность в отношении энтомопатогенного гриба *Ascospaera apis*. Под действием пероксидов шаровидные спорциты на мицелии *A. apis* практически отсутствовали. Пероксиды не обладают острой токсичностью для шмелей и не снижают их способности к полету. Некоторые пероксиды оказались более эффективными против *A. apis*, чем коммерческий фунгицид Триадимефон. Таким образом, циклические пероксиды можно рассматривать как эффективные средства против возбудителя шмелей и медоносных пчел — *A. apis*, которые в то же время безопасны для опылителей.

ГЛАВА 3. Экспериментальная часть

Предупреждение. Пероксиды являются потенциально взрывоопасными соединениями. Несмотря на то, что при работе с упоминаемыми в методиках пероксидами взрывов не наблюдалось и не описано, все операции должны проводиться квалифицированным персоналом с использованием средств индивидуальной защиты (защитные экраны, очки, спецодежда).

Спектральные приборы. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker AW-300 (300.13, ^1H , 75.4 МГц для ^{13}C , 57.26 МГц для ^{77}Se) в растворителе CDCl_3 , $\text{DMCO-}d_6$, MeOD , C_6D_6 химические сдвиги приведены в м.д. по шкале δ относительно ТМС. Мультиплетность указывалась следующим образом: уш. с. (уширенный синглет), с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), м (мультиплет), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов), ддд (дублет дублетов дублетов). Константы спин-спинового взаимодействия приведены в герцах (Гц). Спектры высокого разрешения были зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). Диапазон сканирования масс — m/z 50 — 3000, калибровка — внешняя или внутренняя (ESI Tuning Mix, Agilent). Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в ацетонитриле, метаноле или воде, скорость потока — 3 мкл/мин. Газ-распылитель — азот (4 л/мин), температура интерфейса — 180°C .

Хроматографические методы. ТСХ-анализ проводили с использованием хроматографических пластинок Macherey-Nagel (DC-Fertigfolien Alugram Xtra Sil G/UV254. Для хроматографии продуктов использовали силикагель (0.040 – 0.060 мм, 60 А, CAS 7631-86-9).

Прочие приборы. Температуры плавления определяли с использованием нагревательного столика Кофлера. Для озонлиза использовали лабораторный озонатор ОГВК-02К. Диапазон рабочего расхода кислорода составляет 5-100 л/ч. Диапазон рабочих концентраций озона 30-120 мг/л. Для электросинтеза озона использовался кислород высокой чистоты (марка 5.0, 99,999%). Навески образцов для элементного анализа взвешивались на аналитических весах BM 20G (AND, Япония). Для проведения анализа использовался CHNSO-анализатор TruSpec Micro (Leco, США).

3.1. Экспериментальная часть к главе 2.1

Исходные реагенты: стирол, 1-метил-2-винилбензол, 1-метил-3-винилбензол, 1-метил-4-винилбензол, 1-(*трет*-бутил)-4-винилбензол, 1-фтор-4-винилбензол, 1-хлор-4-винилбензол, 1-хлор-2-винилбензол, 1-хлор-3-винилбензол, 1-бром-4-винилбензол, 1-бром-3-винилбензол, 1-(бромметил)-4-винилбензол, 1-метокси-3-винилбензол, гекс-1-ен, окт-1-ен, 2-метилпент-1-ен, 1-метокси-4-винилбензол, 1-нитро-3-винилбензол, 4-винилпиридин, α -метилстирол, *трет*-бутилгидропероксид (70%, водный.), 1,2-лутидин были приобретены у компании Acros. Этилацетат (ЭА), петролейный эфир (ПЭ) (50/70), хлористый метилен (CH_2Cl_2), сульфат натрия (Na_2SO_4), *N,N*-диметилформамид (DMF), ацетонитрил (MeCN), тетрагидрофуран (ТГФ), особо чистый кислород (99,999%), муравьиная

кислота, уксусная кислота, серная кислота, пероксид водорода (35%, водный) были приобретены у коммерческих поставщиков.

Метод приготовления безводного *трет*-бутилгидропероксида

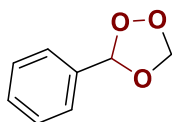
$t\text{BuOOH}$ (70% водный) экстрагировали CH_2Cl_2 (2×20 мл), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель в вакууме.

Методика первоначального эксперимента озонолиза стирола **1a** в присутствии ТБГП (Схема 1.1).

Поток озона с кислородом (100 мг/л озона в кислороде) пропускали через охлажденный до -70°C раствор стирола **1a** (2,0 ммоль, 208,3 мг) и ТБГП (1,0 моль / моль **1a**, 2,0 ммоль, 90 мг) в CH_2Cl_2 (25 мл) в течение 15 минут при перемешивании (2,5 моль озона / моль **1a**). Затем реакционную смесь продували сухим аргоном и выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (30 мл). Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл). Затем объединенные органические слои промывали рассолом (2×25 мл), высушивали над Na_2SO_4 и отфильтровывали. Смесь концентрировали при пониженном давлении с помощью роторного испарителя (температура водяной бани около 25°C). Продукты **2a-5a** очищали хроматографией на SiO_2 (в качестве элюента использовали смесь ПЭ:ЭА в соотношении 40:1).

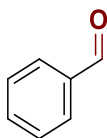
Выделено: **2a**: 119 мг, 0,56 ммоль, выход 28%; **3a**: 40 мг, 0,26 ммоль, выход 13%; **4a**: 115 мг, 0,54 ммоль, выход 27%; **5a**: 86 мг, 0,32 ммоль, выход 16%.

3-Фенил-1,2,4-триоксолан, **3a**



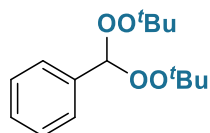
Выход = 13% (40 мг, 0,26 ммоль). Б/ц масло. [106] $R_f = 0.62$ (ТСХ, ПЭ:ЭА = 10:1). ^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 7.56 – 7.51 (м, 2H), 7.47 – 7.40 (м, 3H), 6.06 (с, 1H), 5.43 (с, 1H), 5.35 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3), δ : 133.1, 130.6, 128.7, 127.7, 103.2, 95.3.

Бензальдегид, **4a**



Выход = 27% (115 мг, 0,54 ммоль). Б/ц масло. [198] $R_f = 0.54$ (ТСХ, ПЭ:ЭА = 10:1). ^1H ЯМР (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 10.00 (с, 1H), 7.91 – 7.82 (м, 2H), 7.65 – 7.58 (м, 1H), 7.51 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.48 МГц, CDCl_3), δ : 192.5, 136.5, 134.5, 129.8, 129.1.

(Бис(*tert*-бутилперокси)метил)бензол, **5a**



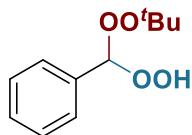
Выход = 16% (86 мг, 0.32 ммоль). Б/ц масло. [199] $R_f = 0.69$ (ТСХ, ПЭ:ЭА = 10:1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 1.30 (с, 9H+9H), 6.21 (с, 1H), 7.35 – 7.41 (м, 3H), 7.44 – 7.50 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 134.9, 129.2, 128.3, 127.4, 108.6, 81.2, 26.6.

Общая методика озонлиза стирола **1a** в присутствии ТБГП (Таблица 1.1)

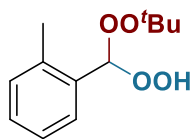
Поток озона с кислородом (25-100 мг/л; 5-10 л/ч; 1,25-5,0 моль озона/ моль **1a**) пропускали через охлажденный до -20 или -70°C раствор стирола **1a** (2,0 ммоль, 208,3 мг) и ТБГП (А: (опыт 1-6), 70%-водный, В (опыт 7-18), безводный; 1,0-10,0 моль/ моль **1a**, 2,0-20,0 ммоль, 90-901 мг) в соответствующем растворителе (12,5-25 мл) в течение 15-60 минут при перемешивании. Добавки: опыт 5: H_2SO_4 (1,0 экв., 2,0 ммоль, 196 мг); опыт 15: добавляли молекулярные сита (4\AA ; 500 мг); опыт 16: добавляли 2,6-лутидин (1,0 экв., 2,0 ммоль, 214 мг). Затем реакционную смесь продували сухим аргоном и выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (30 мл). Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл). Затем объединенные органические слои промывали рассолом (2×25 мл), высушивали над Na_2SO_4 и отфильтровывали. Смесь концентрировали при пониженном давлении с помощью роторного испарителя (температура водяной бани около 25°C). Продукт **2a** очищали хроматографией на SiO_2 (в качестве элюента использовали смесь ПЭ:ЭА в соотношении от 50:1 до 10:1).

Общий метод озонлиза алкенов **1a-u** в присутствии ТБГП. (Таблица 1.2)

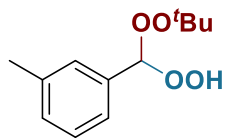
Поток озона с кислородом (100 мг озона на 1 литр газовой смеси) пропускали через охлажденный до -70°C раствор алкена **1a-u** (2.0 ммоль, 0.168 – 0.394 г) и безводного ТБГП (5.0 моль/ моль **1**, 10.0 ммоль, 0.901 г) в CH_2Cl_2 (12,5 мл) в течение 15 минут при перемешивании (2.5 моль озона/ моль алкена **1a-u**). Затем реакционную смесь продували сухим аргоном и выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (30 мл). Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл). Затем объединенные органические слои промывали рассолом (2×25 мл), высушивали над Na_2SO_4 и отфильтровывали. Смесь концентрировали при пониженном давлении с помощью роторного испарителя (температура водяной бани около 25°C). Продукты **2a-u** очищали хроматографией на SiO_2 (в качестве элюента использовали смесь ПЭ:ЭА в соотношении от 50:1 до 10:1).

1-((*tert*-бутилперокси)(гидроперокси)метил)бензол, **2a**

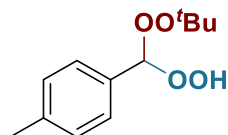
Выход = 59% (250 мг, 1.18 ммоль). Б/ц масло. $R_f = 0.35$ (ТСХ, ПЭ:ЭА = 10:1). **ЯМР ^1H** (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 9.28 (уш.с, 1H), 7.48 – 7.35 (м, 5H), 6.33 (с, 1H), 1.34 (с, 9H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 133.1, 129.7, 128.5, 127.1, 109.6, 82.4, 26.5. **МСВР (ESI-TOF)** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}]^+$: 235.0941. Найдено: 235.0938.

1-((*tert*-бутилперокси)(гидроперокси)метил)-2-метилбензол, **2b**

Выход = 55% (248 мг, 1.10 ммоль). Б/ц масло. $R_f = 0.39$ (ТСХ, ПЭ:ЭА=10:1). **ЯМР ^1H** ($\text{DMCO-}d_6$, 300.13 МГц), δ : 12.19 (с, 1H), 7.36 – 7.17 (м, 4H), 6.22 (с, 1H), 2.35 (с, 3H), 1.20 (с, 9H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** ($\text{DMCO-}d_6$, 75.48 МГц), δ : 135.8, 132.9, 130.4, 129.0, 127.0, 125.5, 107.6, 80.7, 26.2, 18.8. **МСВР (ESI-TOF)**: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}]^+$: 249.1097. Найдено: 249.1096.

1-((*tert*-бутилперокси)(гидроперокси)метил)-3-метилбензол, **2c**

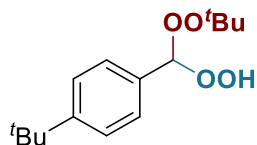
Выход = 63% (285 мг, 1.26 ммоль). Б/ц масло. $R_f = 0.39$ (ТСХ, ПЭ:ЭА=10:1). **ЯМР ^1H** (CD_3CN , 300.13 МГц), δ : 9.90 (с, 1H), 7.32 – 7.19 (м, 4H), 6.15 (с, 1H), 2.35 (с, 3H), 1.27 (с, 9H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (CD_3CN , 75.48 МГц), δ : 139.2, 135.3, 130.9, 129.2, 128.5, 125.0, 110.1, 82.1, 26.6, 21.4. **МСВР (ESI-TOF)**: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}]^+$: 249.1097. Найдено: 249.1087.

1-((*tert*-бутилперокси)(гидроперокси)метил)-4-метилбензол, **2d**

Выход = 56% (253 мг, 1.12 ммоль). Белые кристаллы. $T_{пл} = 64-66^\circ\text{C}$ (ЭА). $R_f = 0.39$ (ТСХ, ПЭ:ЭА = 10:1). **ЯМР ^1H** ($\text{DMCO-}d_6$, 300.13 МГц), δ : 12.01 (с, 1H), 7.34 – 7.26 (м, 2H), 7.21 – 7.14 (м, 2H), 6.09 (с, 1H), 2.31 (с, 3H), 1.20 (с, 9H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** ($\text{DMCO-}d_6$, 75.48 МГц), δ : 138.4, 131.8, 128.7, 127.0,

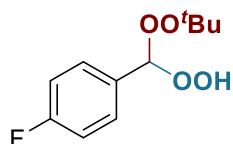
108.6, 80.6, 26.2, 20.8. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{12}H_{18}O_4Na]^+$: 249.1097. Найдено: 249.1103.

1-(*трет*-бутил)-4-((*трет*-бутилперокси)(гидроперокси)метил)бензол, **2e**



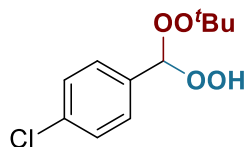
Выход = 43% (230 мг, 0.86 ммоль). Белые кристаллы. Тпл = 36-38°C ($CHCl_3$), R_f = 0.38 (ТСХ, ПЭ:ЭА = 10:1). **ЯМР 1H** (300.13 МГц, C_6D_6), δ : 9.10 (с, 1H), 7.48 – 7.39 (м, 2H), 7.24 – 7.17 (м, 2H), 6.46 (с, 1H), 1.17 (с, 9H), 1.13 (с, 9H). **ЯМР $^{13}C\{^1H\}$** (75.48 МГц, C_6D_6), δ : 152.1, 130.8, 127.0, 125.2, 109.8, 81.2, 34.2, 30.9, 26.1. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{15}H_{24}O_4Na]^+$: 291.1567. Найдено: 291.1561.

1-(*трет*-бутилперокси)(гидроперокси)метил)-4-фторбензол, **2f**

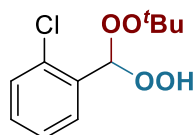


Выход = 48% (221 мг, 0.96 ммоль). Б/ц масло. R_f = 0.35 (ТСХ, ПЭ:ЭА = 10:1). **ЯМР 1H** (CD_3CN , 300.13 МГц), δ : 9.92 (уш.с., 1H), 7.52 – 7.40 (м, 2H), 7.19 – 7.08 (м, 2H), 6.18 (с, 1H), 1.26 (с, 9H). **ЯМР $^{13}C\{^1H\}$** (CD_3CN , 75.48 МГц), δ : 164.0, 131.6, 130.2, 116.1, 109.1, 82.2, 26.6. **ЯМР $^{19}F\{^1H\}$** ($CDCl_3$, 282.50 МГц), δ : -111.30. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{15}FO_4Na]^+$: 253.0847. Найдено: 253.0849.

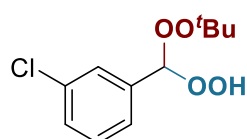
1-(*трет*-бутилперокси)(гидроперокси)метил)-4-хлорбензол, **2g**



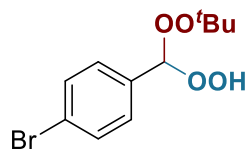
Выход = 55% (271 мг, 1.10 ммоль). Б/ц масло. R_f = 0.33 (ТСХ, ПЭ:ЭА = 10:1). **ЯМР 1H** (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц), δ : 12.08 (с, 1H), 7.49 – 7.40 (м, 4H), 6.16 (с, 1H), 1.21 (с, 9H). **ЯМР $^{13}C\{^1H\}$** (ДМСО- d_6 , 75.48 МГц), δ : 133.7, 129.0, 128.49, 128.2, 107.4, 80.8, 26.4. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[M+Na]^+$: Вычислено для $[C_{11}H_{15}ClO_4Na]^+$: 269.0551. Найдено: 269.0549.

1-((*трет*-бутилперокси)(гидроперокси)метил)-2-хлорбензол, **2h**

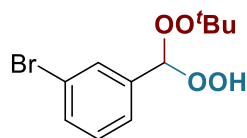
Выход = 53% (261 мг, 1.06 ммоль). Б/ц масло. $R_f = 0.38$ (ТСХ, ПЭ:ЭА=10:1). **ЯМР ^1H** (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц), δ : 12.36 (с, 1H), 7.52 – 7.35 (м, 4H), 6.37 (с, 1H), 1.18 (с, 9H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (ДМСО- d_6 , 75.48 МГц), δ : 136.1, 132.2, 130.8, 129.6, 128.9, 127.6, 96.1, 80.3, 26.9. **МСВР (ESI-TOF)**: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClO}_4\text{Na}]^+$: 269.0551. Найдено: 269.0554.

1-((*трет*-бутилперокси)(гидроперокси)метил)-3-хлорбензол, **2i**

Выход = 51% (251 мг, 1.02 ммоль). Б/ц масло. $R_f = 0.37$ (ТСХ, ПЭ:ЭА =10:1). **ЯМР ^1H** (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц), δ : 12.10 (с, 1H), 7.49 – 7.36 (м, 4H), 6.18 (с, 1H), 1.22 (с, 9H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (ДМСО- d_6 , 75.48 МГц), δ : 140.8, 137.0, 132.82, 132.78, 130.2, 130.1, 129.0, 128.5, 127.0, 126.4, 125.9, 125.4, 107.1, 98.0, 80.9, 80.0, 26.4, 26.2. **МСВР (ESI-TOF)**: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClO}_4\text{Na}]^+$: 269.0551. Найдено: 269.0558.

1-бром-4-((*трет*-бутилперокси)(гидроперокси)метил)бензол, **2j**

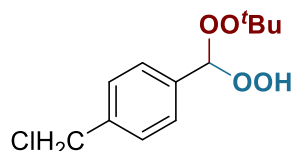
Выход = 49% (285 мг, 0.98 ммоль). Б/ц масло. $R_f = 0.34$ (ТСХ, ПЭ:ЭА =10:1). **ЯМР ^1H** (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц), δ : 12.08 (с, 1H), 7.63 – 7.57 (м, 2H), 7.40 – 7.33 (м, 2H), 6.15 (с, 1H), 1.21 (с, 9H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (ДМСО- d_6 , 75.48 МГц), δ : 134.1, 131.1, 129.3, 122.3, 107.5, 80.8, 26.1. **МСВР (ESI-TOF)**: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrO}_4\text{Na}]^+$: 313.0046, 315.0026. Найдено: 313.0036, 315.0019.

1-бром-3-((*трет*-бутилперокси)(гидроперокси)метил)бензол, **2k**

Выход = 46% (267 мг, 0.92 ммоль). Б/ц масло. $R_f = 0.32$ (ТСХ, ПЭ:ЭА =10:1). **ЯМР ^1H** (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц), δ : 12.11 (с, 1H), 7.65 – 7.52 (м, 2H), 7.47 – 7.27 (м, 2H), 6.17 (с, 1H), 1.21 (с, 9H). **ЯМР**

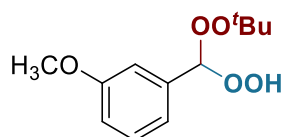
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6 , 75.48 МГц), δ : 137.3, 131.9, 130.5, 129.8, 126.2, 121.3, 107.0, 80.9, 26.1. **МСВР (ESI-TOF)**: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrO}_4\text{Na}]^+$: 313.0046, 315.0026. Найдено: 313.0055, 315.0037.

1-((*трет*-бутилперокси)(гидроперокси)метил)-4-(хлорметил)бензол, **2l**



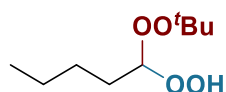
Выход = 56% (341 мг, 1.12 ммоль). Б/ц масло. $R_f = 0.37$ (ТСХ, ПЭ:ЭА = 10:1). **ЯМР ^1H** (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 9.13 (с, 1H), 7.50 – 7.35 (м, 4H), 6.30 (с, 1H), 4.58 (с, 2H), 1.33 (с, 9H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 139.0, 133.3, 128.7, 127.6, 109.1, 82.4, 45.8, 26.5. **МСВР (ESI-TOF)**: m/z $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{ClNO}_4]^+$: 278.1154. Найдено: 278.1155.

1-((*трет*-бутилперокси)(гидроперокси)метил)-3-метоксибензол, **2m**



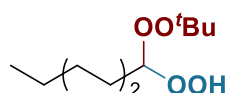
Выход = 45% (218 мг, 0.90 ммоль). Б/ц масло. $R_f = 0.31$ (ТСХ, ПЭ:ЭА = 5:1). **ЯМР ^1H** (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц), δ : 12.06 (с, 1H), 7.35 – 7.27 (м, 1H), 7.02 – 6.93 (м, 3H), 6.11 (с, 1H), 3.75 (с, 3H), 1.21 (с, 9H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (ДМСО- d_6 , 75.48 МГц), δ : 159.0, 136.2, 129.3, 119.2, 114.4, 112.7, 108.3, 80.8, 55.1, 26.2. **МСВР (ESI-TOF)**: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}]^+$: 265.1046. Найдено: 265.1047.

1-((*трет*-бутилперокси)-1-гидропероксипентан, **2n**



Выход = 53% (203 мг, 1.06 ммоль). Б/ц масло. $R_f = 0.71$ (ТСХ, ПЭ:ЭА = 5:1). **ЯМР ^1H** (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 8.91 (уш.с., 1H), 5.31 (т, 1H, $J = 6.0$ Гц), 1.81 – 1.33 (м, 6H), 1.29 (с, 9H), 0.90 т, 3H, $J = 7.1$ Гц). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 110.4, 81.6, 29.1, 27.1, 26.5, 22.6, 13.9. **МСВР (ESI-TOF)**: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}]^+$: 215.1254. Найдено: 215.1257.

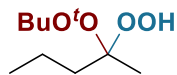
1-((*трет*-бутилперокси)-1-гидропероксигептан, **2o**



Выход = 60% (264 мг, 1.20 ммоль). Б/ц масло. $R_f = 0.65$ (ТСХ, ПЭ:ЭА = 5:1). **ЯМР ^1H** (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 8.75 (с, 1H), 5.31 (т, 1H, $J = 6.0$ Гц), 1.75 – 1.56 (м, 2H), 1.50 – 1.37 (м, 2H), 1.29 (м, 15H),

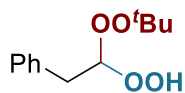
0.88 (т, 3H, $J = 6.9$ Гц). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 110.4, 81.6, 31.7, 29.4, 29.1, 26.5, 25.0, 22.7, 14.2. **МСВР (ESI-TOF)**: m/z $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_{28}\text{NO}_4]^+$: 238.2013. Найдено: 238.2016.

(2-(*tert*-бутилперокси)-2-гидропероксиэтил)бензол, **2p**



Выход = 41% (157 мг, 0.82 ммоль). Б/ц масло. $R_f = 0.45$ (ТСХ, ПЭ:ЭА = 10:1). **ЯМР ^1H** ($\text{DMCO-}d_6$, 300.13 МГц), δ : 11.00 (с, 1H), 1.65 – 1.56 (м, 2H), 1.43 – 1.30 (м, 2H), 1.26 (с, 3H), 1.20 (с, 9H), 0.88 (т, 3H, $J = 7.3$ Гц). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** ($\text{DMCO-}d_6$, 75.48 МГц), δ : 108.7, 78.8, 36.1, 26.4, 18.8, 17.0, 14.3. **МСВР (ESI-TOF)**: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}]^+$: 215.1254. Найдено: 215.1263.

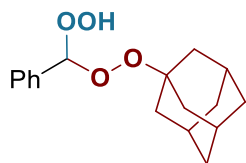
(2-(*tert*-бутилперокси)-2-гидропероксиэтил)бензол, **2q**



Выход = 52% (235 мг, 1.04 ммоль). Б/ц масло. $R_f = 0.45$ (ТСХ, ПЭ:ЭА = 10:1). **ЯМР ^1H** ($\text{DMCO-}d_6$, 300.13 МГц), δ : 11.75 (с, 1H), 7.36 – 7.18 (м, 5H), 5.27 (т, 1H, $J = 6.1$ Гц), 3.05 – 2.87 (м, 2H), 1.08 (с, 9H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** ($\text{DMCO-}d_6$, 75.48 МГц), δ : 136.4, 129.6, 128.2, 128.0, 126.5, 109.2, 80.4, 36.1, 26.02. **МСВР (ESI-TOF)**: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}]^+$: 244.1543. Найдено: 244.1548.

Метод синтеза адамантилпероксигидропероксида **6a**. (Схема 1.4)

Поток смеси озона с кислородом (100 мг O_3 на 1 л газовой смеси) пропускали через охлажденный до -70°C раствор стирола **1a** (2,0 ммоль, 208 мг) и безводного 1-адамантилгидропероксида (3,0 экв., 6,0 ммоль, 1,010 г) в CH_2Cl_2 (12,5 мл) в течение 15 мин. при перемешивании (2,5 экв. O_3 на 1 ммоль стирола **1a**). Затем реакционную смесь продували сухим аргоном и выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (30 мл). Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл). Затем объединенные органические слои промывали рассолом (2×25 мл), высушивали над Na_2SO_4 и отфильтровывали. Смесь концентрировали при пониженном давлении с помощью роторного испарителя (температура водяной бани около 25°C). Продукт **6a** очищали хроматографией на SiO_2 (в качестве элюента использовали смесь ПЭ:ЭА в соотношении 40:1).

1-((гидроперокси(фенил)метил)перокси)адамантан, **6a**

Выход 43% (249 мг, 0,86 ммоль). Белые кристаллы. Тпл = 78-80°C (CHCl₃), R_f = 0,46 (ТСХ, ПЭ:ЭА = 10:1). **ЯМР ¹H** (CDCl₃, 300,13 МГц), δ: 9,21 (с, 1H), 7,48 – 7,33 (м, 5H), 6,33 (с, 1H), 2,23 – 2,16 (м, 3H), 1,96 – 1,84 (м, 6H), 1,72 – 1,59 (м, 6H). **ЯМР ¹³C{¹H}** (CDCl₃, 75,48 МГц), δ: 133.0, 129.8, 128.6, 127.2, 109.8, 81.8, 40.5, 36.4, 30.5. **МСВР (ESI-TOF):** m/z [M+NH₄]⁺: Вычислено для [C₁₇H₂₆NO₄]⁺: 308,1856. Найдено: 308.1856.

Методика озонлиза стирола 1a в присутствии кумилгидропероксида. (Схема 1.4)

Поток озона с кислородом (100 мг озона на 1 литр газовой смеси) пропускали через охлажденный до –70°C раствор стирола 1a (2,0 ммоль, 208 мг) и безводного кумилгидропероксида (5,0 экв., 10,0 ммоль, 1,522 г) в CH₂Cl₂ (12,5 мл) в течение 15 мин. при перемешивании (2,5 экв. озона на 1 ммоль стирола 1a). Затем реакционную смесь продували сухим аргоном и выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (30 мл). Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3×20 мл). Затем объединенные органические слои промывали рассолом (2×25 мл), высушивали над Na₂SO₄ и отфильтровывали. Смесь концентрировали при пониженном давлении с помощью роторного испарителя (температура водяной бани около 25°C). Продукты 3-4a очищали хроматографией на SiO₂ (в качестве элюента использовали смесь ПЭ:ЭА в соотношении 40:1).

Выделено: **3a**: 140 мг, 0,92 ммоль, выход 46%; **4a**: 73 мг, 0,68 ммоль, выход 34%.

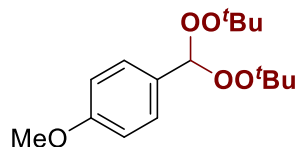
Методика озонлиза стирола 1a в присутствии 1-гидроперокси-1-метоксициклогексана. (Схема 1.4)

Поток озона с кислородом (100 мг озона на 1 литр газовой смеси) пропускали через охлажденный до –70°C раствор стирола 1a (2,0 ммоль, 208 мг) и 1-гидроперокси-1-метоксициклогексана (5,0 экв., 10,0 ммоль, 1,462 г) в CH₂Cl₂ (12,5 мл) в течение 15 мин. при перемешивании (2,5 экв. озона на 1 ммоль стирола 1a). Затем реакционную смесь продували сухим аргоном и выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (30 мл). Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3×20 мл). Затем объединенные органические слои промывали рассолом (2×25 мл), высушивали над Na₂SO₄ и отфильтровали. Смесь концентрировали при пониженном давлении с помощью роторного испарителя (температура водяной бани около 25°C). Продукты 3-4a очищали хроматографией на SiO₂ (в качестве элюента использовали смесь ПЭ:ЭА в соотношении 40:1).

Выделено: **3a**: 131 мг, 0,86 ммоль, выход 43%; **4a**: 83 мг, 0,78 ммоль, выход 39%.

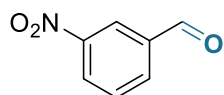
Результаты озонлиза соединений 1г-и в присутствии ТБГП (схема 1.3).

1-(бис(*трет*-бутилперокси)метил)-4-метоксибензол, **2г**



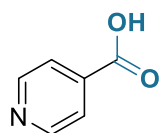
Выход: 55% (329 мг, 1.10 ммоль). Белые кристаллы, $T_{пл.} = 59-61^{\circ}\text{C}$, $R_f = 0.69$ (ТСХ, ПЭ:ЭА=10:1). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, C_6D_6), δ : 7.51 – 7.40 (м, 2H), 6.77 – 6.68 (м, 2H), 6.41 (с, 1H), 3.24 (с, 3H), 1.27 (с, 18H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75,48 МГц, C_6D_6), δ : 160.7, 129.0, 113.9, 108.5, 80.7, 54.8, 26.7. **МСВР (ESI-TOF)**: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: Вычислено для $[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}]^+$: 321.1672. Найдено: 321.1672.

3-Нитробензальдегид, **2с**



Выход 95% (288 мг, 1.90 ммоль). Белые кристаллы, **[200]** $T_{пл.} = 40-42^{\circ}\text{C}$ ($T_{пл.} = 317-319^{\circ}\text{C}$ [70]), $R_f = 0,19$ (ТСХ, ПЭ:ЭА=10:1). **ЯМР ^1H** (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 10.11 (с, 1H), 8.70 (м, 1H), 8.48 (м, 1H), 8.23 (м, 1H), 7.77 (т, 1H, $J = 7.9$ Гц). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (CDCl_3 , 75.48 МГц) δ 189.9, 148.9, 137.5, 134.8, 130.5, 128.7, 124.5.

Изоникотиновая кислота, **2t**



Выход: 87% (215 мг, 1.75 ммоль). Белые кристаллы, **[201]** $T_{пл.} = 313-316^{\circ}\text{C}$ ($T_{пл.} = 317-319^{\circ}\text{C}$), $R_f = 0.46$ (ТСХ, ПЭ:ЭА=5:1). **ЯМР ^1H** ($\text{DMSO}-d_6$, 300.13 МГц), δ : 13.68 (с, 1H), 8.85 – 8.70 (м, 2H), 7.87 – 7.76 (м, 2H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** ($\text{DMSO}-d_6$, 75.48 МГц), δ : 166.2, 150.6, 138.1, 122.8.

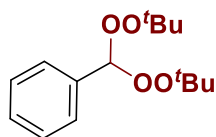
Описание контрольных экспериментов (Схема 1.5)

Схема 1.5, а. Поток смеси озона с кислородом (100 мг O_3 на 1 л газовой смеси) пропускали через охлажденный до -70°C раствор бензальдегида **4а** (2,0 ммоль, 212,2 мг), муравьиной кислоты (5,0 ммоль, 230,1 мг) и безводного ТБГП (5,0 экв., 10,0 ммоль, 901 мг) в CH_2Cl_2 (12,5 мл) в течение 15 минут при перемешивании (2,5 экв. O_3 на 1 ммоль **4а**). Затем реакционную смесь продували аргоном, переносили в делительную воронку и приливали туда 30 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . Экстрагировали CH_2Cl_2 (2×30 мл), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Конверсию и выход продуктов определяли методом ^1H ЯМР с

использованием 1,4-динитробензола в качестве стандарта. Конверсия бензальдегида составила 37%, вероятно, из-за образования бензойной кислоты и потерь при выделении. Образование пероксидов **2a** и **5a** не наблюдалось.

Схема 1.5, b. H₂SO₄ или AcOH (1,0 экв., 2,0 ммоль, 120-196 мг) добавляли к раствору **2a** (2,0 ммоль, 424 мг) и безводному ТБГП (5,0 экв., 10,0 ммоль, 901 мг) в 25 мл CH₂Cl₂ при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 90 минут. Затем реакционную смесь продували аргоном, переносили в делительную воронку и приливали туда 30 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Экстрагировали CH₂Cl₂ (2×30 мл), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Продукт **5a** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (h=9 см, Ø=2 см, элюент ПЭ:ЭА=40:1).

(бис(*трет*-бутилперокси)метил)бензол, **5a**



Выход: 32%, (172 мг, 0.64 ммоль). Б/ц масло. [199] R_f=0.69 (ТСХ, ПЭ:ЭА=10:1). ЯМР ¹H (300.13 МГц, CDCl₃), δ: 1.30 (с, 9H+9H), 6.21 (с, 1H), 7.35–7.41 (м, 3H), 7.44–7.50 (м, 2H). ЯМР ¹³C{¹H} (75.48 МГц, CDCl₃), δ: 26.5, 81.2, 108.5, 124.9, 127.3, 128.2, 129.1.

Экспериментальная часть к главе 2.2

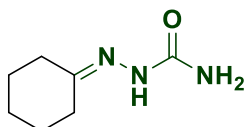
Исходные реагенты: Циклопентанон, этил-2-оксоциклопентан-1-карбоксилат, циклогексанон, 2-метилциклогексан-1-он, 3-метилциклогексан-1-он, 4-метилциклогексан-1-он, 3,3,5-триметилциклогексан-1-он, 4-(*трет*-бутил)циклогексан-1-он, этил-4-оксоциклогексан-1-карбоксилат, циклогептанон, циклооктанон, адамантанон, циклододеканон, пентан-3-он, гидрохлорид семикарбазида были приобретены в компании Acros; *N*-бутилциклогексанамин, циклогексилиденгидразин, 1-циклогексилиден-2-(2,4-динитрофенил)гидразин, *N*-метоксициклогексанамин, семикарбазоны были получены из циклогексанона по описанным в литературе методикам. Растворители: Этилацетат (ЭА), петролейный эфир (ПЭ) (40/70), метанол (MeOH), этанол (EtOH), пропанол-1 (*n*-PrOH), бутанол-1 (*n*-BuOH), пентанол-1 (*n*-AmOH), хлористый метилен (CH₂Cl₂), четыреххлористый углерод (CCl₄), были приобретены у коммерческих поставщиков.

Методика синтеза семикарбазонов **1a**, **b** из соответствующих кетонов.

К раствору кетона (20 ммоль; 1.682 – 3.646 г) в 2 мл MeOH (1 мл MeOH/10 ммоль кетона) при перемешивании добавляли раствор семикарбазида солянокислого (24 ммоль; 2.676 г; 1.2 моль/ моль

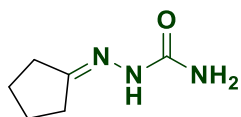
кетона) и 3-водного ацетата натрия (30 ммоль; 4.082 г; 1.5 моль/ моль кетона) в 20 мл (1 мл H₂O/1 ммоль кетона) дистиллированной воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20-25°C) в течение 30 минут. Образовавшийся осадок отделяли на фильтре и промывали дистиллированной водой (25 мл × 3) и петролейным эфиром (15 мл × 2). Семикарбазоны **1ai**, **b-n** сушили в эксикаторе над P₂O₅ в течение суток.

2-Циклогексилиденгидразин-1-карбоксамид (**1ai**)



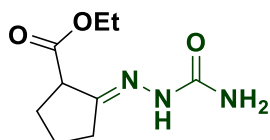
Выход 81% (2.51 г, 16.2 ммоль). Белые кристаллы, T_{пл.} = 170 – 172°C (T_{пл.} = 166 – 168°C [202]). R_f = 0.53 (ТСХ, EtOAc). **ЯМР** ¹H (300.13 МГц, CDCl₃), δ: 8.13 (s, 1H), 5.46 (уш.с. 2H), 2.30 – 2.18 (м, 4H), 1.78 – 1.53 (м, 6H). **ЯМР** ¹³C{¹H} (75.48 МГц, CDCl₃), δ: 158.6, 152.4, 28.2, 35.0, 27.1, 26.1.

2-Циклопентилиденгидразин-1-карбоксамид (**1b**)

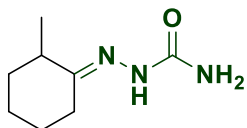


Выход 95% (2.68 г, 19.0 ммоль). Белые кристаллы, T_{пл.} = 222 – 225°C (T_{пл.} = 209 – 210°C Лит.[202]). R_f = 0.33 (ТСХ, EtOAc). **ЯМР** ¹H (300.13 МГц, CDCl₃), δ: 8.73 (с, 1H), 6.12 (уш.с., 2H), 2.30 – 2.14 (м, 4H), 1.78 – 1.57 (м, 4H). **ЯМР** ¹³C{¹H} (75.48 МГц, DMSO-d₆), δ: 158.5, 157.2, 32.7, 27.8, 24.5.

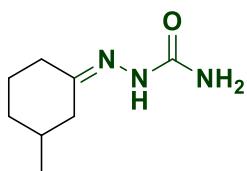
Этиловый эфир 2-(2-карбамоилгидразинилиден)-циклопентанкарбоновой кислоты (**1c**)



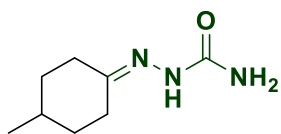
Выход 30% (1.27 г, 6.0 ммоль). Белые кристаллы. T_{пл.} = 136 – 138°C (T_{пл.} = 139 – 140°C Лит.[203]). R_f = 0.33 (ТСХ, EtOAc). **ЯМР** ¹H (300.13 МГц, CDCl₃), δ: 8.50 (уш.с., 1H), 5.53 (уш.с., 2H), 4.33 – 3.94 (м, 2H), 3.39 (т, J = 7.1 Гц, 1H), 2.39 – 2.28 (м, 2H), 2.13 – 1.93 (м, 3H), 1.89 – 1.65 (м, 1H), 1.26 (т, J = 7.1 Гц, 3H). **ЯМР** ¹³C{¹H} (75.48 МГц, CDCl₃), δ: 14.4, 23.5, 27.8, 29.5, 50.1, 61.0, 156.4, 158.0, 172.3. **Элементный анализ:** Вычислено для C₉H₁₅N₃O₃: C, 50.69; H, 7.09. Найдено: C, 50.80; H, 7.22. **МСВР (ESI-TOF):** m/z [M+Na]⁺: вычислено для [C₉H₁₅N₃O₃Na]⁺: 236.1006; Найдено: 236.1013.

2-(2-Метилциклогексиден)гидразин-1-карбоксамид (**1d**)

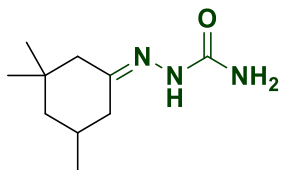
Выход 59% (2.0 г, 11.8 ммоль). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 155 - 157^{\circ}\text{C}$ ($T_{пл.} = 162 - 167^{\circ}\text{C}$ Лит.[204]). $R_f = 0.61$ (ТСХ, EtOAc). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 8.46 – 8.40 (м, 1H), 5.73 (уш.с., 2H), 2.79 – 2.60 (м, 1H), 2.46 – 1.99 (м, 2H), 1.92 – 1.76 (м, 2H), 1.71 – 1.32 (м, 3H), 1.25 – 1.03 (м, 1H), 1.00 – 0.89 (м, 3H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, CDCl_3), δ : 158.7, 154.2, 43.6, 35.5, 35.1, 34.8, 34.5, 34.2, 34.1, 33.8, 33.7, 32.8, 31.9, 27.1, 26.6, 25.9, 25.7, 24.8, 22.1, 22.0, 21.6. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$: С, 56.78; Н, 8.93. Найдено: С, 56.92; Н, 9.12.

2-(3-Метилциклогексиден)гидразин-1-карбоксамид (**1e**)

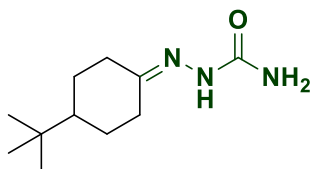
Выход 93% (3.38 г, 18.6 ммоль). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 196 - 198^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.46$ (ТСХ, EtOAc). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 8.53 – 8.20 (м, 1H), 5.58 (уш.с., 2H), 2.72 – 2.55 (м, 1H), 2.44 – 2.26 (м, 1H), 2.18 – 1.98 (м, 1.5H), 1.95 – 1.72 (м, 3H), 1.70 – 1.34 (м, 2.5H), 1.26 – 1.05 (м, 1H), 1.02 – 0.90 (м, 3H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, CDCl_3), δ : 158.3, 152.3, 43.6, 35.1, 34.5, 34.1, 34.1, 33.7, 32.8, 25.9, 24.8, 22.1, 22.0. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$: С, 56.78; Н, 8.93. Найдено: С, 56.93; Н, 9.17.

2-(4-Метилциклогексиден)гидразин-1-карбоксамид (**1f**)

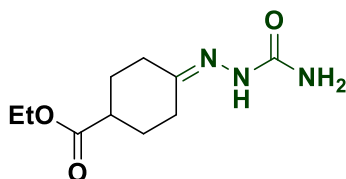
Выход 82% (2.78 г, 16.4 ммоль). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 198 - 200^{\circ}\text{C}$ ($T_{пл.} = 192 - 193^{\circ}\text{C}$ Лит.[205]). $R_f = 0.43$ (ТСХ, EtOAc). $R_f = 0.43$ (ТСХ, EtOAc); **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 9.08 (с, 1H), 6.16 (уш.с., 2H), 2.95 – 2.71 (м, 1H), 2.33 – 2.01 (м, 2H), 1.98 – 1.48 (м, 4H), 1.23 – 0.64 (м, 5H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 157.7, 151.6, 34.9, 34.2, 33.5, 31.2, 25.4, 21.4; **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$: С, 56.78; Н, 8.93. Найдено: С, 56.92; Н, 9.12.

2-(3,3,5-триметилциклогексиден)гидразин-1-карбоксамид (**1g**)

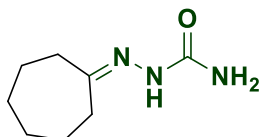
Выход 70% (2.76 г, 14.0 ммоль). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 205 - 208^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.59$ (ТСХ, EtOAc). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 8.60 – 8.19 (м, 1H), 5.71 (уш.с., 2H), 2.77 – 2.62 (м, 1H), 2.55 – 2.28 (м, 1H, 2.09 – 1.87 (м, 1H), 1.86 – 1.24 (м, 3H), 1.12 – 0.89 (м, 7H), 0.82 (d, $J = 6.5$ Гц, 3H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, CDCl_3), δ : 158.2, 153.1, 153.0, 48.3, 48.1, 48.0, 43.7, 39.1, 34.5, 34.0, 33.8, 32.2, 30.0, 28.5, 25.5, 22.6, 22.4. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$: С, 60.88; Н, 9.71. Найдено: С, 60.97; Н, 9.85. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: вычислено для $[\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}]^+$: 198.1601; Найдено: 198.1595.

2-(4-трет-бутилциклогексиден)гидразин-1-карбоксамид (**1h**)

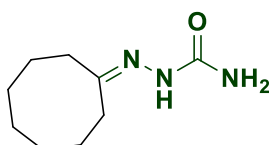
Выход 55% (2.32 г, 11.0 ммоль). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 216 - 218^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.41$ (ТСХ, EtOAc). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 9.03 (уш.с., 1H), 6.13 (уш.с., 2H), 2.95 (d, $J = 14.0$ Гц, 1H), 2.31 (d, $J = 14.0$ Гц, 1H), 2.10 (тд, $J = 14.0, 5.1$ Гц, 1H), 1.90 – 1.76 (м, 2H), 1.69 (тд, $J = 14.0, 5.1$ Гц, 1H), 1.30 – 0.93 (м, 3H), 0.84 (с, 9H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 158.0, 152.3, 47.0, 40.0, 35.0, 32.6, 27.9, 26.6, 26.4. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$: С, 62.53; Н, 10.02. Найдено: С, 62.68; Н, 10.21. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{ONa}]^+$: 234.1577; Найдено: 234.1581.

Этиловый эфир 4-(2-карбамоилгидразинилиден)-циклогексанкарбоновой кислоты (**1i**)

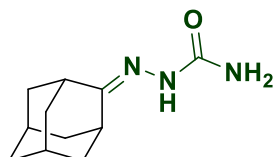
Выход 53% (2.40 г, 10.6 ммоль). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 146 - 148^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.42$ (ТСХ, EtOAc). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 8.53 (уш.с., 1H), 5.72 (уш.с., 2H), 4.14 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.77 – 2.63 (м, 1H), 2.60 – 2.39 (м, 2H), 2.31 – 2.15 (м, 1H), 2.14 – 1.94 (м, 3H), 1.87 – 1.68 (м, 2H), 1.25 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, CDCl_3), δ : 174.6, 158.2, 60.7, 41.7, 33.5, 28.9, 27.5, 24.8, 14.3. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$: С, 52.85; Н, 7.54. Найдено: С, 52.98; Н, 7.70. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}]^+$: 250.1162; Найдено: 250.1162.

2-Циклогептилиденгидразин-1-карбоксамид (**1j**)

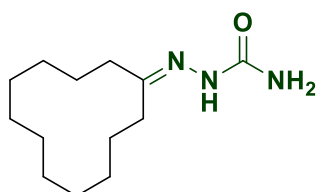
Выход 75% (2.54 г, 15.0 ммоль). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 158 - 160^{\circ}\text{C}$ ($T_{пл.} = 160 - 162^{\circ}\text{C}$ Лит.[202]). $R_f = 0.49$ (ТСХ, EtOAc). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 7.81 (уш.с., 1H), 5.37 (уш.с., 2H), 2.46 – 2.36 (м, 2H), 2.33 – 2.24 (м, 2H), 1.83 – 1.43 (м, 8H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, CDCl_3), δ : 159.8, 33.1, 40.1, 148.1, 27.1, 16.1.

2-Циклооктилиденгидразин-1-карбоксамид (**1k**)

Выход 63% (2.61 г, 12.6 ммоль). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 163 - 165^{\circ}\text{C}$ ($T_{пл.} = 164 - 165^{\circ}\text{C}$ Лит.[202]). $R_f = 0.42$ (ТСХ, EtOAc). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ : 8.87 (с, 1H), 6.16 (с, 2H), 2.19 – 2.38 (м, 4H), 1.55 – 1.73 (м, 4H), 1.29 – 1.52 (м, 6H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ : 157.30, 154.25, 35.81, 27.19, 26.89, 26.24, 25.02, 24.74, 23.37.

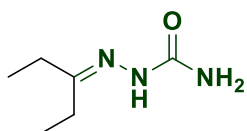
2-(Адамантан-2-илиден)гидразин-1-карбоксамид (**1l**)

Выход 42% (2.01 г, 8.4 ммоль). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 238 - 241^{\circ}\text{C}$ ($T_{пл.} = 290 - 294^{\circ}\text{C}$ Лит.[206]). $R_f = 0.35$ (ТСХ, EtOAc). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ : 9.03 (уш.с., 1H), 6.13 (уш.с., 2H), 3.25 (м, 1H), 2.46 (с, 1H), 2.01 – 1.56 (м, 12H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ : 158.3, 157.7, 38.8, 38.6, 37.0, 35.9, 30.1, 27.2. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$: С, 63.74; Н, 8.27. Найдено: С, 63.89; Н, 8.41. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{ONa}]^+$: 230.1260; Найдено: 230.1264.

2-Циклододецилиденгидразин-1-карбоксамид (**1m**)

Выход 64% (1.83 г, 12.8 ммоль). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 230 - 232^{\circ}\text{C}$ ($T_{пл.} = 217^{\circ}\text{C}$ Лит.[207]). $R_f = 0.45$ (ТСХ, ПЭ : EtOAc = 1 : 1). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, ДМСО- d_6), δ : 9.03 (уш.с., 1H), 6.11 (уш.с., 2H), 2.27 (т, $J = 6.4$, 2H), 2.21 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 1.69 – 1.59 (м, 2H), 1.54 – 1.41 (м, 2H), 1.54 – 1.15 (м, 14H). **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$: С, 65.23; Н, 10.53. Найдено: С, 65.38; Н, 10.69. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{ONa}]^+$: 262.1890; Найдено: 262.1896.

2-(Пентан-3-илиден)гидразин-1-карбоксамид (**1n**)



Выход 61% (1.75 г, 12.2 ммоль). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 134 - 136^{\circ}\text{C}$ ($T_{пл.} = 138 - 139^{\circ}\text{C}$ Лит.[208]). $R_f = 0.50$ (ТСХ, EtOAc). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, ДМСО- d_6), δ : 8.26 (уш.с., 1H), 5.37 (уш.с., 2H), 1.41 (кв, $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.36 (кв, $J = 7.5$ Гц, 2H), 0.18 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H), 0.12 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, ДМСО- d_6), δ : 158.1, 154.5, 29.1, 22.3, 11.1, 10.0. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$: С, 50.33; Н, 9.15. Найдено: С, 50.49; Н, 9.28. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: вычислено для $[\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}]^+$: 144.1131; Найдено: 144.1137.

Методика озонлиза соединений **1aa-ai** (таблица 2)

Поток озона с кислородом (10 ммоль озона на 1 ммоль **1aa-ai**; концентрация O_3 в смеси $\text{O}_3(\text{O}_2) = 120$ мг O_3 /литр смеси; скорость потока = 10 л/ч) пропускали при перемешивании через раствор 2 ммоль (0.224 – 0.557 г) соединения **1aa-ai** в 25 мл растворителя (MeOH или MeOH:ДХМ = 1:1) при -70°C в течение 48 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до объема 10 мл с помощью роторного испарения и выливали в 50 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . Полученную смесь экстрагировали Et_2O (3×25 мл). Затем объединенные органические слои промыли рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и отфильтровывали. Растворитель удаляли в вакууме. Пероксид **2a** очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 .

Методика озонлиза семикарбазона **1ai** (таблица 3, опыты 1-11)

Поток озона с кислородом (1-10 ммоль озона на 1 ммоль **1ai**; концентрация O_3 в смеси $\text{O}_3(\text{O}_2) = 48$ мг O_3 /л; скорость потока = 6 л/ч) пропускали при перемешивании через раствор 2 ммоль (0,310 г) семикарбазона **1ai** в 25 мл растворителя при -78°C , -10°C или $+20^{\circ}\text{C}$ в течение 40 минут. Затем реакционную смесь продували сухим аргоном, концентрировали в вакууме до объема 1 мл с помощью ротационного испарения. Пероксид **2a** очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 .

Методика озонлиза семикарбазона **1ai** (таблица 3, опыты 12, 14-17)

Поток озона с кислородом (1-3 ммоль озона на 1 ммоль **1ai**; концентрация O_3 в смеси $\text{O}_3(\text{O}_2) = 48$ мг O_3 /л; скорость потока $\text{O}_2 = 6$ л/ч) пропускали при перемешивании через раствор 2 ммоль (0,310

г) семикарбазона **1ai** в 25 мл растворителя при -78°C , -10°C или $+20^{\circ}\text{C}$ в течение 20-60 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до объема 10 мл с помощью роторного испарения и выливали в 50 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . Полученную смесь экстрагировали Et_2O (3×25 мл). Затем объединенные органические слои промыли рассолом, высушили над Na_2SO_4 и отфильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Пероксид **2a** очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 .

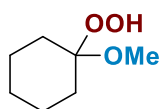
Методика озонлиза семикарбазона **1ai** (таблица 3, опыт 13)

Поток озона с кислородом (2 ммоль озона на 1 ммоль **1ai**; концентрация O_3 в смеси $\text{O}_3(\text{O}_2) = 48$ мг $\text{O}_3/\text{л}$; скорость потока = 6 л/ч) пропускали при перемешивании через раствор 2 ммоль (0,310 г) семикарбазона **1ai** в 25 мл растворителя при -78°C , -10°C или $+20^{\circ}\text{C}$ в течение 40 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до объема 10 мл с помощью роторного испарения и выливали в 50 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . Полученную смесь экстрагировали CHCl_3 (3×25 мл). Затем объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Пероксид **2a** очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 .

Общий метод синтеза алкоксигидропероксидов **2a-v** из семикарбазонов **1ai,b-m**.

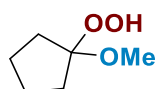
Через раствор 2 ммоль (0,282 - 0,479 г) семикарбазона **1ai,b-m** в 25 мл охлажденной до -78°C смеси растворителей (8:2:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CCl}_4:\text{ROH}$, R = Et, ^nPr , ^nBu , ^nAm) пропускали поток озона с кислородом (48 мг $\text{O}_3/\text{л}$) в течение 40 минут при перемешивании. Затем реакционную смесь продували сухим аргоном. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до объема 10 мл и выливали в 50 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . Полученную смесь экстрагировали Et_2O (3×25 мл). Затем объединенные органические слои промыли рассолом, высушили над Na_2SO_4 и отфильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 .

1-Гидроперокси-1-метоксициклогексан, **2a**



Выход = 69% (201.8 мг, 1.38 ммоль). Бесцветное масло. $R_f = 0.32$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 5 : 1). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 8.07 (с, 1H), 3.28 (с, 3H), 1.80–1.59 (м, 4H), 1.57 – 1.44 (м, 4H), 1.43 – 1.33 (м, 2H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, CDCl_3), δ : 105.6, 48.3, 31.2, 25.5, 22.7. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$: С, 57.51; Н, 9.65. Найдено: С, 57.65; Н, 9.78. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}]^+$: 169.0835; Найдено: 169.0839.

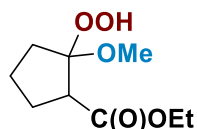
1-Гидроперокси-1-метоксициклопентан, **2b**



Выход = 50% (132.2 мг, 1.0 ммоль). Бесцветное масло. $R_f = 0.66$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 2 : 1). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 8.03 (уш. с, 1H), 3.32 (с, 3H), 2.02 – 1.90 (м, 2H), 1.83 – 1.64 (м, 6H). **ЯМР**

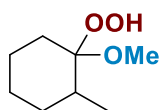
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75.48 МГц, CDCl_3), δ : 117.7, 50.6, 33.5, 23.9. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$: С, 54.53; Н, 9.15. Найдено: С, 54.61; Н, 9.32. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}]^+$: 155.0679; Найдено: 155.0683.

Этил-2-гидроперокси-2-метоксициклопентан-1-карбоксилат, **2c**



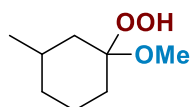
Выход = 31% (126.6 мг, 1.56 ммоль). Бесцветное масло. $R_f = 0.49$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 5 : 1). Смесь двух диастереомеров. 43 : 57. **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, C_6D_6), δ : 9.22 (уш. с, 0.5H), 8.41 (уш. с, 0.5H), 4.02 (кв, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.95 (кв, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.26 (с, 1.7H), 3.13 (с, 1.3H), 2.12 – 1.36 (м, 7H), 0.99 (т, $J = 7.6$ Гц, 1.7H), 0.95 (т, $J = 7.6$ Гц, 1.3H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, C_6D_6), δ : 173.0, 117.5, 116.7, 61.0, 60.5, 52.0, 51.1, 50.1, 49.8, 32.7, 32.5, 32.0, 27.8, 27.6, 22.2, 22.0, 14.2, 14.0. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$: С, 52.93; Н, 7.90. Найдено: С, 53.08; Н, 8.05. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}]^+$: 227.0890; Найдено: 227.0898.

1-Гидроперокси-1-метокси-2-метилциклогексан, **2d**



Выход = 43% (137.8 мг, 0.86 ммоль). Бесцветное масло. $R_f = 0.36$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 5 : 1). Смесь четырех диастереомеров. 33 : 22 : 23 : 22. **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, C_6D_6), δ : 7.69 (уш. с, 0.22H), 7.67 (уш. с, 0.23H), 7.65 (уш. с, 0.22H), 7.64 (уш. с, 0.33H), 3.12 (с, 0.66H), 3.11 (с, 0.69H), 3.08 (с, 0.66H), 3.06 (с, 1.0H), 2.27 – 1.93 (м, 2H), 1.78 – 0.51 (м, 10H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, C_6D_6), δ : 106.0, 105.9, 105.4, 105.3, 48.1, 48.0, 47.9, 47.9, 40.0, 39.5, 34.6, 34.5, 32.0, 31.5, 31.4, 31.4, 31.3, 31.2, 30.8, 30.8, 29.5, 29.3, 25.8, 23.0, 22.8, 22.6, 22.3, 22.3, 21.8, 21.7. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3$: С, 59.98; Н, 10.07. Найдено: С, 60.13; Н, 10.25. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}]^+$: 183.0992; Найдено: 183.0991.

1-Гидроперокси-1-метокси-3-метилциклогексан, **2e**

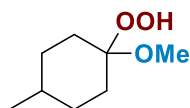


Выход = 72% (230.7 мг, 1.44 ммоль). Бесцветное масло. $R_f = 0.62$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 2 : 1). Смесь двух диастереомеров. 50 : 50. **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, C_6D_6), δ : 7.50 (уш. с, 0.5H), 7.45 (уш. с, 0.5H), 3.10 (с, 1.5H), 3.04 (с, 1.5H), 2.22 – 2.00 (м, 2H), 1.75 – 1.34 (м, 4H), 1.27 – 1.07 (м, 1H), 0.94 (кв, $J = 12.9$ Гц, 1H), 0.79 (д, $J = 6.6$ Гц, 1.5H), 0.78 (д, $J = 6.6$ Гц, 1.5H), 0.73 – 0.55 (м, 1H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц,

C_6D_6), δ : 105.9, 105.8, 48.0, 47.9, 40.0, 39.5, 34.6, 34.6, 31.4, 30.7, 29.5, 29.3, 22.8, 22.6, 22.3, 22.3.

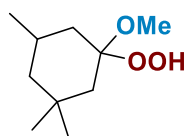
Элементный анализ: Вычислено для $C_8H_{16}O_3$: С, 59.98; Н, 10.07. Найдено: С, 60.11; Н, 10.28. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_8H_{16}O_3Na]^+$: 183.0992; Найдено: 183.0998.

1-Гидроперокси-1-метокси-4-метилциклогексан, **2f**



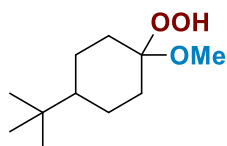
Выход = 55% (176.3 мг, 1.1 ммоль). Бесцветное масло. $R_f = 0.66$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 2 : 1). Смесь двух диастереомеров. 50 : 50. **ЯМР 1H** (300.13 МГц, $CDCl_3$), δ : 7.52 (уш. с, 0.5H), 7.50 (уш. с, 0.5H), 3.32 (с, 1.5H), 3.28 (с, 1.5H), 2.18 – 1.96 (м, 2H), 1.68 – 1.53 (м, 2H), 1.50 – 1.34 (м, 3H), 1.28 – 1.03 (м, 2H), 0.92 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H). **ЯМР $^{13}C\{^1H\}$** (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ : 105.9, 105.6, 48.6, 48.4, 31.9, 31.8, 31.2, 30.9, 30.4, 21.7, 21.6. **Элементный анализ:** Вычислено для $C_8H_{16}O_3$: С, 59.98; Н, 10.07. Найдено: С, 60.09; Н, 10.25. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_8H_{16}O_3Na]^+$: 183.0992; Найдено: 183.0989.

1-Гидроперокси-1-метокси-3,3,5-триметилциклогексан, **10g**



Выход = 78% (293.7 мг, 1.56 ммоль). Бесцветное масло. $R_f = 0.38$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 5 : 1). **ЯМР 1H** (300.13 МГц, C_6D_6), δ : 7.52 (уш. с, 1H), 3.09 (с, 3H), 2.21 – 2.21 (м, 1H), 2.04 – 1.94 (м, 1H), 1.90 – 1.73 (м, 1H), 1.28 – 1.21 (м, 1H), 1.11 (с, 3H), 1.17 – 1.09 (м, 1H), 0.85 (т, $J = 12.7$ Гц, 1H), 0.84 (с, 3H), 0.79 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.65 (т, $J = 12.7$ Гц, 1H). **ЯМР $^{13}C\{^1H\}$** (75.48 МГц, C_6D_6), δ : 106.1, 48.1, 47.4, 42.6, 39.6, 33.5, 31.1, 26.3, 25.3, 21.9. **Элементный анализ:** Вычислено для $C_{10}H_{20}O_3$: С, 63.80; Н, 10.71. Найдено: С, 63.96; Н, 10.85. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{10}H_{20}O_3Na]^+$: 211.1305; Найдено: 211.1306.

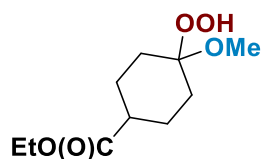
4-(*трет*-Бутил)-1-гидроперокси-1-метоксициклогексан, **2h**



Выход = 47% (190.2 мг, 0.94 ммоль). Белые кристаллы. Тпл. = 54 – 56 °С. $R_f = 0.38$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 5 : 1). Смесь двух диастереомеров. 44 : 56. **ЯМР 1H** (300.13 МГц, C_6D_6), δ : 7.55 (уш. с, 0.5H), 7.54 (уш. с, 0.5H), 3.13 (с, 1.68H), 3.08 (с, 1.32H), 2.28 – 2.10 (м, 2H), 1.56 – 1.45 (м, 2H), 1.38 – 1.18 (м, 4H), 0.91 – 0.83 (м, 1H), 0.80 (с, 5.04H), 0.79 (с, 3.96H). **ЯМР $^{13}C\{^1H\}$** (75.48 МГц, C_6D_6), δ : 105.4, 105.2, 48.2, 47.9, 47.8, 47.8, 32.3, 31.9, 31.4, 27.8, 24.0, 23.8. **Элементный анализ:** Вычислено для $C_{11}H_{22}O_3$: С, 65.31; Н,

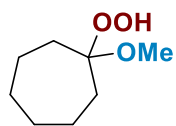
10.96. Найдено: С, 65.48; Н, 11.09. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{11}H_{22}O_3Na]^+$: 225.1461; Найдено: 225.1465.

Этил-4-гидроперокси-4-метоксициклогексан-1-карбоксилат, **2i**



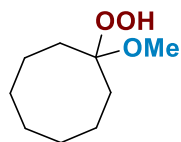
Выход = 30% (130.9 мг, 0.60 ммоль). Бесцветное масло. $R_f = 0.60$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 2 : 1). Смесь двух диастереомеров. 50 : 50. **ЯМР 1H** (300.13 МГц, C_6D_6), δ : 8.15 (уш. с, 0.5H), 7.94 (уш. с, 0.5H), 3.92 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.12 (с, 1.5H), 3.03 (с, 1.5H), 2.17 – 1.67 (м, 7H), 1.48 – 1.23 (м, 2H), 0.95 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). **ЯМР $^{13}C\{^1H\}$** (75.48 МГц, C_6D_6), δ : 175.2, 174.9, 104.6, 104.4, 60.3, 60.2, 48.2, 47.9, 42.2, 42.0, 30.4, 29.9, 25.6, 25.3, 14.2. **Элементный анализ:** Вычислено для $C_{10}H_{18}O_5$: С, 55.03; Н, 8.31. Найдено: С, 55.18; Н, 8.46. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_{10}H_{18}O_5Na]^+$: 241.1046; Найдено: 241.1043.

1-Гидроперокси-1-метоксициклогептан, **2j**

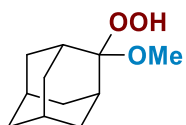


Выход = 49% (157.1 мг, 0.98 ммоль). Бесцветное масло. $R_f = 0.49$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 2 : 1). **ЯМР 1H** (300.13 МГц, C_6D_6): $\delta = 7.18$ (уш. с, 1H), 3.03 (с, 3H), 1.88 – 1.75 (м, 4H), 1.51 – 1.32 (м, 8H). **ЯМР $^{13}C\{^1H\}$** (75.48 МГц, $CDCl_3$), δ : 110.4, 48.7, 34.2, 29.6, 22.3. **Элементный анализ:** Вычислено для $C_8H_{16}O_3$: С, 59.98; Н, 10.07. Найдено: С, 60.15; Н, 10.29. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_8H_{16}O_3Na]^+$: 183.0992; Найдено: 183.0998.

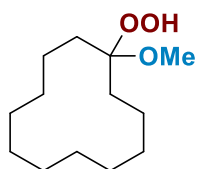
1-Гидроперокси-1-метоксициклооктан, **2k**



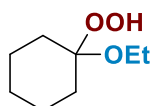
Выход = 19% (66.0 мг, 0.38 ммоль). Бесцветное масло (Кристаллизуется при температуре $-22^\circ C$). $R_f = 0.21$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 5 : 1). **ЯМР 1H** (300.13 МГц, CD_3CN), δ : 8.74 (с, 1H), 3.17 (с, 3H), 1.88 – 1.67 (м, 4H), 1.61 – 1.45 (м, 10H). **ЯМР $^{13}C\{^1H\}$** (75.48 МГц, CD_3CN), δ : 109.5, 48.6, 29.5, 29.5, 28.8, 25.6, 22.5. **Элементный анализ:** Вычислено для $C_9H_{18}O_3$: С, 62.04; Н, 10.41. Найдено: С, 62.25; Н, 10.09. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_9H_{18}O_3Na]^+$: 197.1148; Найдено: 197.1159.

2-Гидроперокси-2-метоксиадамantan, **2l**

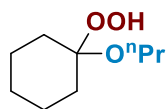
Выход = 42% (166.5 мг, 0.84 ммоль). Белые кристаллы. Тпл. = 110 – 112°C. (Тпл. = 90 – 92°C [209]). $R_f = 0.42$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 5 : 1). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 7.35 (уш. с, 1H), 3.29 (с, 3H), 2.23 – 2.16 (м, 2H), 2.03 – 1.79 (м, 6H), 1.71 – 1.60 (м, 6H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, CDCl_3), δ : 107.7, 47.5, 37.3, 33.9, 33.8, 32.2, 27.2, 27.1. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$: С, 66.64; Н, 9.15. Найдено: С, 66.75; Н, 9.26. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}]^+$: 221.1148; Найдено: 221.1140.

1-Гидроперокси-1-метоксициклододекан, **2m**

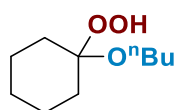
Выход = 21% (96.7 мг, 0.42 ммоль). Белые кристаллы. Тпл. = 83 – 85°C. (Тпл. = 88 – 90°C [210]). $R_f = 0.26$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 5:1). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 7.50 (уш. с, 1H), 3.30 (с, 3H), 1.26 – 1.78 (м, 22H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, CDCl_3), δ : 109.9, 77.0, 48.6, 27.7, 26.1, 22.3, 21.9, 19.4. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_3$: С, 67.79; Н, 11.38. Найдено: С, 67.92; Н, 11.49. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}]^+$: 253.1774; Найдено: 253.1780.

1-Гидроперокси-1-этоксциклогексан, **2n**

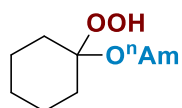
Выход = 31% (99.3 мг, 0.62 ммоль). Бесцветное масло. $R_f = 0.55$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 5:1). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, C_6D_6), δ : 7.40 (уш. с, 1H), 3.39 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.81 – 1.70 (м, 2H), 1.55 – 1.35 (м, 4H), 1.31 – 1.17 (м, 2H), 1.10 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, C_6D_6), δ : 105.3, 55.9, 32.0, 25.9, 23.1, 15.8. **Элемент. анализ:** Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3$: С, 59.98; Н, 10.07. Найдено: С, 60.12; Н, 10.18. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: вычислено для $[\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_3]^+$: 161.1172; Найдено: 161.1175.

1-Гидроперокси-1-пропоксициклогексан, **2o**

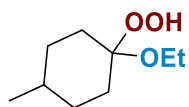
Выход = 44% (99.3 мг, 0.88 ммоль). Бесцветное масло. $R_f = 0.69$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 5 : 1). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, C_6D_6), δ : 7.20 (уш. с, 1H), 3.30 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 1.80 – 1.61 (м, 4H), 1.56 – 1.39 (м, 6H), 1.29 – 1.16 (м, 2H), 0.87 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, C_6D_6), δ : 105.2, 62.0, 32.0, 25.9, 23.6, 23.1, 11.1. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3$: С, 62.04; Н, 10.41. Найдено: С, 62.13; Н, 10.28. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: вычислено для $[\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_3]^+$: 175.1329; Найдено: 175.1330.

1-Бутокси-1-гидропероксициклогексан, **2p**

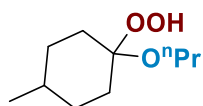
Выход = 36% (188.3 мг, 0.72 ммоль). Бесцветное масло. $R_f = 0.69$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 5 : 1). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 7.36 (уш. с, 1H), 3.50 (т, $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.81 – 1.64 (м, 4H), 1.63 – 1.49 (м, 6H), 1.48 – 1.34 (м, 4H), 0.94 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, CDCl_3), δ : 105.6, 60.3, 32.2, 31.6, 25.5, 22.7, 19.6, 13.9. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$: С, 63.80; Н, 10.71. Найдено: С, 63.93; Н, 10.85. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}]^+$: 211.1305; Найдено: 211.1309.

1-Гидроперокси-1-(пентилокси)циклогексан, **2q**

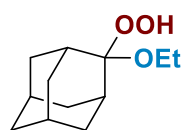
Выход = 46% (124.7 мг, 0.92 ммоль). Бесцветное масло. $R_f = 0.69$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 5 : 1). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 7.36 (уш. с, 1H), 3.50 (т, $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.78 – 1.65 (м, 4H), 1.64 – 1.47 (м, 6H), 1.48 – 1.29 (м, 6H), 0.96 – 0.84 (м, 3H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, CDCl_3), δ : 105.7, 60.7, 31.7, 29.9, 28.7, 25.6, 22.9, 22.7, 14.2. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3$: С, 65.31; Н, 10.96. Найдено: С, 65.45; Н, 11.12. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}]^+$: 225.1461; Найдено: 225.1466.

1-Этоксид-1-гидроперокси-4-метилциклогексан, **2r**

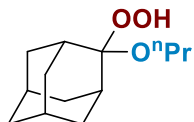
Выход = 47% (163.8 мг, 0.94 ммоль). Бесцветное масло. $R_f = 0.38$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 10 : 1). Смесь двух диастереомеров. 50 : 50. **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, C_6D_6), δ : 7.56 (уш. с, 0.5H), 7.53 (уш. с, 0.5H), 3.44 (кв, $J = 7.0$ Гц, 1H), 3.37 (кв, $J = 7.0$ Гц, 1H), 3.34 (м, 2H), 2.01 – 1.24 (м, 2H), 1.15 – 1.48 (м, 7H), 1.11 (т, $J = 7.0$ Гц, 1.5H), 1.10 (т, $J = 7.0$ Гц, 1.5H), 0.82 (д, $J = 7.0$ Гц, 1.5H), 0.81 (д, $J = 6.6$ Гц, 1.5H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, C_6D_6), δ : 105.4, 105.2, 56.2, 55.9, 32.1, 32.1, 31.8, 31.5, 31.3, 21.9, 21.7, 15.9, 15.7. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3$: С, 62.04; Н, 10.41. Найдено: С, 62.18; Н, 10.53. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}]^+$: 197.1148; Найдено: 197.1145.

1-Гидроперокси-4-метил-1-пропоксициклогексан, **2s**

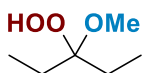
Выход = 52% (195.8 мг, 1.04 ммоль). Бесцветное масло. $R_f = 0.42$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 10 : 1). Смесь двух диастереомеров. 50 : 50. **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, C_6D_6), δ : 7.50 – 7.47 (м, 1H), 3.37 (т, $J = 6.6$ Гц, 1H), 3.30 (т, $J = 6.6$ Гц, 1H), 2.23 – 2.03 (м, 2H), 1.59 – 1.46 (м, 2H), 1.45 – 1.28 (м, 5H), 1.27 – 1.10 (м, 2H), 0.92 – 0.85 (м, 3H), 0.84 – 0.79 (м, 3H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, C_6D_6), δ : 105.3, 105.1, 62.3, 62.0, 40.7, 34.7, 32.1, 31.8, 31.5, 31.3, 23.7, 23.6, 21.9, 21.8, 11.1, 11.0. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$: С, 63.80; Н, 10.71. Найдено: С, 63.94; Н, 10.85. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}]^+$: 211.1305; Найдено: 211.1311.

2-Этоксид-2-гидропероксиадамантан, **2t**

Выход = 37% (157.0 мг, 0.74 ммоль). Белые кристаллы. Тпл. = 82 – 84 °С. $R_f = 0.68$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 5 : 1). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, C_6D_6), δ : 7.05 (уш. с, 1H), 3.34 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.26 – 2.18 (м, 2H), 2.16 – 2.07 (м, 2H), 2.01 – 1.90 (м, 2H), 1.78 – 1.65 (м, 2H), 1.61 – 1.45 (м, 6H), 1.07 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, C_6D_6), δ : 107.2, 54.9, 37.6, 34.1, 34.1, 32.9, 27.7, 27.6, 15.7. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$: С, 67.89; Н, 9.50. Найдено: С, 67.98; Н, 9.67. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}]^+$: 235.1305; Найдено: 235.1326.

2-Гидроперокси-2-пропоксиадамтан, **2u**

Выход = 53% (239.9 мг, 1.06 ммоль). Белые кристаллы. Тпл. = 61 – 63 °С. $R_f = 0.52$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 10 : 1). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, C_6D_6), δ : 7.05 (уш. с, 1H), 3.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.28 – 2.19 (м, 2H), 2.18 – 2.08 (м, 2H), 2.02 – 1.92 (м, 2H), 1.77 – 1.68 (м, 2H), 1.67 – 1.60 (м, 1H), 1.59 – 1.48 (м, 7H), 0.88 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, C_6D_6), δ : 107.1, 61.0, 39.1, 37.6, 34.15, 34.12, 32.9, 27.7, 27.7, 23.6, 11.2. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$: С, 68.99; Н, 9.80. Найдено: С, 69.12; Н, 9.97. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}]^+$: 249.1461; Найдено: 249.1460.

3-Гидроперокси-3-метоксипентан, **2v**

Выход = 11% (30.0 мг, 0.22 ммоль). Бесцветное масло. $R_f = 0.49$ (ТСХ, ПЭ:ЭА, 5 : 1). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, C_6D_6), δ : 7.11 (с, 1H), 3.01 (с, 3H), 1.79 – 1.63 (м, 2H), 1.58 – 1.42 (м, 2H), 0.78 (т, $J = 7.6$ Гц, 6H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, C_6D_6), δ : 109.5, 48.1, 23.4, 8.1. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3$: С, 53.71; Н, 10.52. Найдено: С, 53.85; Н, 10.63. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}]^+$: вычислено для $[\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3]^+$: 134.0937; Найдено: 134.0940.

Экспериментальная часть к главе 2.3

Исходные реагенты: Соли *d*-металлов, циклоалканоны и KSeCN были приобретены у Acros. Этилацетат (ЕА), петролейный эфир (РЕ) (40/70), метанол (MeOH), Этанол (EtOH), пропанол-1 (Pr), Пропаргиловый спирт, феноксиэтанол, CH_2Cl_2 (ДХМ), MeCN, Na_2SO_4 , NaHSO_3 , KSCN , KBr , KCl , I_2 , железный порошок были приобретены у коммерческих поставщиков.

Экспериментальная процедура для таблицы 3.1 (№ 1-12)

Поток смеси озона и кислорода (95 ± 5 мг $\text{O}_3/\text{л}$; 10 ± 0.5 л/ч, 2.5 моль O_3 / 1.0 моль **1c**) пропускали при перемешивании через раствор семикарбазона **1c** (2 ммоль, 0.310 г) в 25 мл охлажденной до -70°C смеси растворителей (ДХМ:MeOH, объемное соотношение 2:1) в течение 15 минут. Реакционную смесь продували сухим аргоном. Добавляли 7.5 мл растворителя (MeOH, ДМСО, MeCN, ДМФА, MeNO_2 или AcOH) к реакционной смеси. Реакционную смесь концентрировали в вакууме (8 мм рт. ст.; 25°C) до объема $7.5(\pm 0.2)$ мл и добавляли в атмосфере аргона при помощи шприца к раствору бромида *d*-металла (0.5-2.0 моль / 1.0 моль **1c**, 1.0-4.0 ммоль, 0.403-1.615 г) в 7.5 мл растворителя (MeOH, ДМСО, MeCN, ДМФА, MeNO_2 или AcOH, соответственно). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре ($20\text{-}25^\circ\text{C}$) в течение 30 мин и затем добавляли к 50 мл нас. раствора NaCl .

Образующуюся эмульсию экстрагировали ПЭ (3×15 мл). Объединённые органические слои промывали нас. раствором NaHSO_3 (2×25 мл) и нас. раствором NaHCO_3 (2×25 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Получали чистый эфир **3cb**.

Экспериментальная процедура для таблицы 3.1 (№ 13-17)

Поток смеси озона и кислорода (95 ± 5 мг O_3 /л; 10 ± 0.5 л/ч, 2.5 моль O_3 / 1.0 моль **1c**) пропускали при перемешивании через раствор семикарбазона **1c** (2 ммоль, 0.310 г) в 25 мл охлажденной до -70°C смеси растворителей (ДХМ:MeOH, объемное соотношение 2:1) в течение 15 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме (8 мм рт. ст.; 25°C) до объема $7.5(\pm 0.2)$ мл и добавляли в атмосфере аргона при помощи шприца к раствору бромида *d*-металла (0.5-2.0 моль / 1.0 моль **1c**, 1.0-4.0 ммоль, 0.403-1.615 г) с дополнительным источником бромид-аниона (KBr: 1.0-5.0 моль / 1.0 моль **1c**, 2.0-10.0 ммоль, 0.238-1.190 г; или HBr: 1.0 моль / 1.0 моль **1c**, 2.0 ммоль, 337,5 мг, 0.226 мл, 48% водн.) в 7.5 мл дистиллированной воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре ($20-25^\circ\text{C}$) в течение 30 мин и затем добавляли к 50 мл нас. раствора NaCl. Образующуюся эмульсию экстрагировали ПЭ (3×15 мл). Объединённые органические слои промывали нас. раствором NaHSO_3 (2×25 мл) и нас. раствором NaHCO_3 (2×25 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Получали чистый эфир **3cb**.

Экспериментальная процедура для таблицы 3.2 (№ 1-5)

Поток смеси озона и кислорода (95 ± 5 мг O_3 /л; 10 ± 0.5 л/ч, 2.5 моль O_3 / 1.0 моль **1c**) пропускали при перемешивании через раствор семикарбазона **1c** (2 ммоль, 0.310 г) в 25 мл охлажденной до -70°C смеси растворителей (ДХМ:MeOH, объемное соотношение 2:1) в течение 15 минут. Реакционную смесь продували сухим аргоном. MeCN (7.5 мл) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь концентрировали в вакууме (8 мм рт. ст.; 25°C) до объема $7.5(\pm 0.2)$ мл и добавляли в атмосфере аргона при помощи шприца к раствору бромида *d*-металла (0.1 моль / 1.0 моль **1c**, 0.2 ммоль, 28.7-80.7 мг) и KBr (1.0-5.0 моль / 1.0 моль **1c**, 2.0-10.0 ммоль, 0.238-1.190 г) в 7.5 мл дистиллированной воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре ($20-25^\circ\text{C}$) в течение 30 мин и затем добавляли к 50 мл нас. раствора NaCl. Образующуюся эмульсию экстрагировали ПЭ (3×15 мл). Объединённые органические слои промывали нас. раствором NaHSO_3 (2×25 мл) и нас. раствором NaHCO_3 (2×25 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Получали чистый эфир **3cb**.

Экспериментальная процедура для таблицы 3.2 (№ 6)

Поток смеси озона и кислорода (95 ± 5 мг O_3 /л; 10 ± 0.5 л/ч, 2.5 моль O_3 / 1.0 моль **1c**) пропускали при перемешивании через раствор семикарбазона **1c** (2 ммоль, 0.310 г) в 25 мл охлажденной до -70°C смеси растворителей (ДХМ:MeOH, объемное соотношение 2:1) в течение 15 минут. Реакционную

смесь продували сухим аргоном. MeCN (7.5 мл) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь концентрировали в вакууме (8 мм рт. ст.; 25°C) до объема 7.5(±0.2) мл и добавляли в атмосфере аргона при помощи шприца к раствору бромида *d*-металла (0.1 моль / 1.0 моль **1c**, 0.2 ммоль, 28.7-80.7 мг), KBr (1.0-5.0 моль / 1.0 моль **1c**, 2.0-10.0 ммоль, 0.238-1.190 г) и 1,10-фенантролин (0.2 моль / 1.0 моль **1c**, 0.4 ммоль, 79.3 мг) в 7.5 мл дистиллированной воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20-25°C) в течение 30 мин и затем добавляли к 50 мл нас. раствора NaCl. Образующуюся эмульсию экстрагировали ПЭ (3×15 мл). Объединённые органические слои промывали нас. раствором NaHSO₃ (2×25 мл) и нас. раствором NaHCO₃ (2×25 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Получали чистый эфир **3cb**.

Экспериментальная процедура для таблицы 3.2 (№ 7-9)

Поток смеси озона и кислорода (95±5 мг О₃/л; 10±0.5 л/ч, 2.5 моль О₃ / 1.0 моль **1c**) пропускали при перемешивании через раствор семикарбазона **1c** (2 ммоль, 0.310 г) в 25 мл охлажденной до -70°C смеси растворителей (ДХМ:MeOH, объемное соотношение 2:1) в течение 15 минут. Реакционную смесь продували сухим аргоном. MeCN (7.5 мл) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь концентрировали в вакууме (8 мм рт. ст.; 25°C) до объема 7.5(±0.2) мл и добавляли в атмосфере аргона при помощи шприца к раствору бромида *d*-металла (0.1 моль / 1.0 моль **1c**, 0.2 ммоль, 28.7-80.7 мг), KBr (1.0-5.0 моль / 1.0 моль **1c**, 2.0-10.0 ммоль, 0.238-1.190 г) и основания (K₂CO₃, NaHCO₃ или AcONa×3H₂O; 1.0 моль / 1.0 моль **1c**, 2.0 ммоль, 0.168-0.276 г) в 7.5 мл дистиллированной воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20-25°C) в течение 30 мин и затем добавляли к 50 мл нас. раствора NaCl. Образующуюся эмульсию экстрагировали ПЭ (3×15 мл). Объединённые органические слои промывали нас. раствором NaHSO₃ (2×25 мл) и нас. раствором NaHCO₃ (2×25 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Получали чистый эфир **3cb**.

Методика синтеза ω-хлорзамещенных сложных эфиров Заа-Зеа (Схема 3.2)

Поток смеси озона и кислорода (95±5 мг О₃/л; 10±0.5 л/ч, 2.5 моль О₃ / 1.0 моль **1a-h**) пропускали при перемешивании через раствор семикарбазона **1a-h** (2 ммоль; 0.310 – 0.479 г) в 25 мл охлажденной до -70°C смеси растворителей (ДХМ:РОН, объемное соотношение = 2:1, R=Me,Et,ⁿPr) в течение 15 минут. Реакционную смесь продували сухим аргоном. MeCN (7.5 мл) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь концентрировали в вакууме (8 мм рт. ст.; 25°C) до объема 7.5(±0.2) мл (При использовании *n*-пропанола, MeCN (6.5 мл) добавляли после удаления растворителя до объема 1.0(±0.2) мл) и добавляли в атмосфере аргона при помощи шприца к раствору FeCl₃×6H₂O (2.0 ммоль, 0.541 г, 1.0 моль FeCl₃×6H₂O / 1.0 моль **1**) и KCl (2.0 ммоль, 0.238 г, 1.0 моль KCl / 1.0 моль **1**) в 7.5 мл дистиллированной воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20-25°C) в

течение 30 мин и затем добавляли к 50 мл нас. раствора NaCl. Образующуюся эмульсию экстрагировали ПЭ (3×15 мл). Объединённые органические слои промывали нас. раствором NaHSO₃ (2×25 мл) и нас. раствором NaHCO₃ (2×25 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Получали чистые эфиры ω-хлоркарбоновых кислот.

Методика синтеза ω-бромзамещенных сложных эфиров **3ab-3gb** (Схема 3.2)

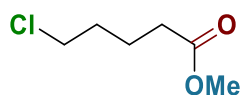
Поток смеси озона и кислорода (95±5 мг О₃/л; 10±0.5 л/ч, 2.5 моль О₃ / 1.0 моль **1a-h**) пропускали при перемешивании через раствор семикарбазона **1a-h** (2 ммоль; 0.310 – 0.479 г) в 25 мл охлажденной до –70°C смеси растворителей (ДХМ:РОН, объемное соотношение = 2:1, R=Me,Et,"Pr) в течение 15 минут. Реакционную смесь продували сухим аргоном. MeCN (7.5 мл) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь концентрировали в вакууме (8 мм рт. ст.; 25°C) до объема 7.5(±0.2) мл (При использовании н-пропанола, MeCN (6.5 мл) добавляли после удаления растворителя до объема 1.0(±0.2) мл) и добавляли в атмосфере аргона при помощи шприца к раствору FeBr₃×6H₂O (2.0 ммоль, 0.806 г, 1.0 моль FeBr₃×6H₂O / 1.0 моль **1**) и KBr (2.0 ммоль, 0.238 г, 1.0 моль of KBr / 1.0 моль **1**) в 7.5 мл дистиллированной воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20-25°C) в течение 30 мин и затем добавляли к 50 мл нас. раствора NaCl. Образующуюся эмульсию экстрагировали ПЭ (3×15 мл). Объединённые органические слои промывали нас. раствором NaHSO₃ (2×25 мл) и нас. раствором NaHCO₃ (2×25 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Получали чистые эфиры ω-бромкарбоновых кислот. Соединения **3fb**, **3gb** не удавалось очистить при помощи промывания органических слоёв гидросульфитом натрия. Эти соединения очищали дополнительно методом колоночной хроматографии на SiO₂ (ПЭ : EtOAc = 20:1).

Методика синтеза ω-иодзамещенных сложных эфиров **3ac-3hc** (Схема 3.2)

Поток смеси озона и кислорода (95±5 мг О₃/л; 10±0.5 л/ч, 2.5 моль О₃ / 1.0 моль **1a-h**) пропускали при перемешивании через раствор семикарбазона **1a-h** (2 ммоль; 0.310 – 0.479 г) в 25 мл охлажденной до –70°C смеси растворителей (ДХМ:РОН, объемное соотношение = 2:1, R=Me,Et,"Pr) в течение 15 минут. Реакционную смесь продували сухим аргоном. MeCN (7.5 мл) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь концентрировали в вакууме (8 мм рт. ст.; 25°C) до объема 7.5(±0.2) мл (При использовании н-пропанола, MeCN (6.5 мл) добавляли после удаления растворителя до объема 1.0(±0.2) мл) и добавляли в атмосфере аргона при помощи шприца к суспензии порошка железа (4.0 ммоль, 0.223 г, 2.0 моль Fe⁰ / 1.0 моль **1**) и молекулярного иода (4.0 ммоль, 1.015 г, 2.0 моль I₂ / 1.0 моль **1**) в 7.5 мл дистиллированной воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20-25°C) в течение 30 мин и затем добавляли к 50 мл нас. раствора NaCl. Образующуюся эмульсию экстрагировали ПЭ (3×15 мл). Объединённые органические слои промывали нас. раствором NaHSO₃ (2×25 мл) и нас. раствором NaHCO₃ (2×25 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали.

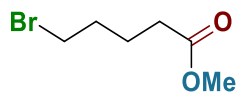
Растворитель удаляли в вакууме. Получали чистые эфиры ω -иодкарбоновых кислот. Соединение **3hc** не удавалось очистить при помощи промывания органических слоёв гидросульфитом натрия. Это соединение очищали дополнительно методом колоночной хроматографии на SiO₂ (ПЭ : EtOAc = 20:1).

Метилловый эфир 5-хлорпентановой кислоты, **3aa**



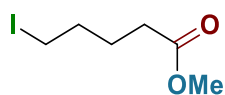
Выход 36% (0.109 г). Бесцветное масло, Лит.[211] $R_f = 0.26$ (ТСХ, ПЭ:EtOAc = 5:1). **ЯМР ¹H** (CDCl₃, 300.13 МГц), δ : 3.66 (с, 3H), 3.57 – 3.50 (м, 2H), 2.38 – 2.31 (м, 2H), 1.84 – 1.73 (м, 4H). **ЯМР ¹³C{¹H}** (CDCl₃, 75.48 МГц), δ : 173.7, 51.7, 44.5, 33.3, 32.0, 22.4. **Элементный анализ:** Вычислено для C₆H₁₁ClO₂: С, 47.85; Н, 7.36; Найдено: С, 47.79; Н, 7.31.

Метилловый эфир 5-бромпентановой кислоты, **3ab**



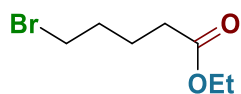
Выход 50% (0.196 г). Бесцветное масло. Лит. [212] $R_f = 0.31$ (ТСХ, ПЭ:EtOAc = 5:1). **ЯМР ¹H** (CDCl₃, 300.13 МГц), δ : 3.67 (с, 3H), 3.40 (t, 2H, $J=6.5$ Гц), 2.34 (t, 2H, $J=7.2$ Гц), 1.95 – 1.72 (м, 4H). **ЯМР ¹³C{¹H}** (CDCl₃, 75.48 МГц), δ : 173.7, 51.7, 33.2, 33.1, 32.1, 23.6. **Элементный анализ:** Вычислено для C₆H₁₁BrO₂: С, 36.95; Н, 5.68; Найдено: С, 37.01; Н, 5.72.

Метилловый эфир 5-иодпентановой кислоты, **3ac**



Выход 52% (0.252 г). Бесцветное масло. Лит. [213] $R_f = 0.32$ (ТСХ, ПЭ:EtOAc = 5:1). **ЯМР ¹H** (CDCl₃, 300.13 МГц), δ : 3.67 (с, 3H), 3.18 (т, 2H, $J=6.8$ Гц), 2.34 (т, 2H, $J=7.2$ Гц), 1.91 – 1.68 (м, 4H). **ЯМР ¹³C{¹H}** (CDCl₃, 75.48 МГц), δ : 173.7, 51.7, 33.0, 32.9, 25.9, 5.9. **Элементный анализ:** Вычислено для C₆H₁₁IO₂: С, 29.77; Н, 4.58; Найдено: С, 29.86; Н, 4.63.

Этиловый эфир 5-бромпентановой кислоты, **3bb**

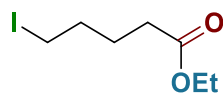


Выход 37% (0.156 г). Желтоватое масло. Лит.[214] $R_f = 0.41$ (ТСХ, ПЭ:EtOAc = 5:1). **ЯМР ¹H** (CDCl₃, 300.13 МГц), δ : 4.13 (кв, 2H, $J=7.1$ Гц), 3.41 (т, 2H, $J=6.5$ Гц), 2.33 (т, 2H, $J=7.2$ Гц), 2.02 – 1.68 (м, 4H),

1.25 (т, 3H, $J=7.1$ Гц). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 173.3, 60.5, 33.5, 33.2, 32.1, 23.7, 14.4.

Элементный анализ: Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{BrO}_2$: С, 40.21; Н, 6.27; Найдено: С, 40.35; Н, 6.42.

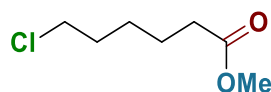
Этиловый эфир 5-иодпентановой кислоты, **3bc**



Выход 37%, (0.191 г). Желтоватое масло. Лит.[213] $R_f = 0.43$ (ТСХ, ПЭ:EtOAc = 5:1). ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 4.12 (кв, 2H, $J=7.1$ Гц), 3.18 (т, 2H, $J=6.8$ Гц), 2.32 (т, 2H, $J=7.2$ Гц), 1.92 – 1.66 (м, 4H), 1.25 (т, 3H, $J=7.1$ Гц). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 173.2, 60.5, 33.2, 32.9, 25.9, 14.4, 6.0.

Элементный анализ: Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{IO}_2$: С, 32.83; Н, 5.12; Найдено: С, 33.07; Н, 5.23.

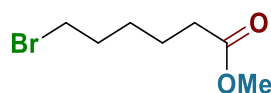
Метилловый эфир 6-хлоргексановой кислоты, **3ca**



Выход 54% (0.199 г). Желтоватое масло. Лит.[215] $R_f = 0.32$ (ТСХ, ПЭ:EtOAc = 10:1). ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 3.66 (с, 3H), 3.53 (т, 2H, $J=6.6$ Гц), 2.32 (т, 2H, $J=7.4$ Гц), 1.85 – 1.73 (м, 2H), 1.73 – 1.59 (м, 2H), 1.54 – 1.41 (м, 2H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 173.9, 51.6, 44.8, 33.9, 32.3, 26.5, 24.3.

Элементный анализ: Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ClO}_2$: С, 51.07; Н, 7.96; Найдено: С, 50.94; Н, 5.11.

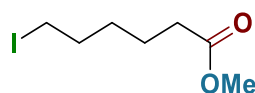
Метилловый эфир 6-бромгексановой кислоты, **3cb**



Выход 66% (0.277 г). Бесцветное масло. Лит.[216] $R_f = 0.37$ (ТСХ, ПЭ:EtOAc = 10:1). ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 3.67 (с, 3H), 3.40 (т, 2H, $J=6.7$ Гц), 2.33 (т, 2H, $J=7.4$ Гц), 1.93 – 1.80 (м, 2H), 1.71 – 1.59 (м, 2H), 1.53 – 1.41 (м, 2H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 174.0, 51.7, 34.0, 33.6, 32.5, 27.8, 24.2.

Элементный анализ: Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{BrO}_2$: С, 40.21; Н, 6.27; Найдено: С, 40.44; Н, 6.36.

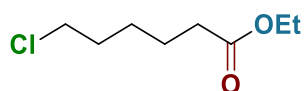
Метилловый эфир 6-иодгексановой кислоты, **3cc**



Выход 73% (0.373 г). Бесцветное масло. Лит.[213] $R_f = 0,61$ (PE: EtOAc 10:1). ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 3.66 (с, 3H), 3.17 (т, 2H, $J=7.0$ Гц), 2.31 (т, 2H, $J=7.4$ Гц), 1.83 (м, 2H), 1.71 – 1.57 (м, 2H), 1.50 – 1.36 (м, 2H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 174.0, 51.6, 33.1, 33.2, 30.1, 24.0, 6.6.

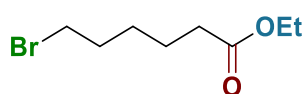
Элементный анализ: Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{IO}_2$: С, 32.83; Н, 5.12; Найдено: С, 33.05; Н, 5.21.

Этиловый эфир 6-хлоргексановой кислоты, **3da**



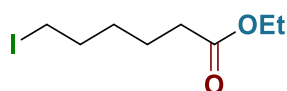
Выход 27% (0.97 г). Бесцветное масло. Лит.[217] $R_f = 0.36$ (ТСХ, ПЭ:EtOAc = 10:1). **ЯМР ^1H** (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 4.12 (кв, 2H, $J=7.1$ Гц), 3.53 (т, 2H, $J=6.6$ Гц), 2.30 (т, 2H, $J=7.4$ Гц), 1.78 (д кв., 2H, $J=8.2$, 6.8 Гц), 1.71 – 1.59 (м, 2H), 1.53 – 1.41 (м, 2H), 1.25 (т, 3H, $J=7.2$ Гц). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 173.5, 60.3, 44.8, 34.1, 32.2, 26.4, 24.2, 14.2. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ClO}_2$: С, 53.78; Н, 8.46; Найдено: С, 53.92; Н, 8.58.

Этиловый эфир 6-бромгексановой кислоты, **3db**



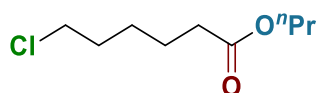
Выход 44% (0.197 г). Бесцветное масло. Лит.[218] $R_f = 0.42$ (ТСХ, ПЭ:EtOAc = 10:1). **ЯМР ^1H** (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 4.12 (кв, 2H, $J=7.1$ Гц), 3.40 (т, 2H, $J=6.8$ Гц), 2.31 (т, 2H, $J=7.4$ Гц), 1.93 – 1.81 (м, 2H), 1.71 – 1.59 (м, 2H), 1.53 – 1.42 (м, 2H), 1.25 (т, 3H, $J=7.1$ Гц). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 173.4, 60.3, 34.1, 33.4, 32.4, 27.6, 24.1, 14.2. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{BrO}_2$: С, 43.07; Н, 6.78; Найдено: С, 42.94; Н, 6.52.

Этиловый эфир 6-йодгексановой кислоты, **3dc**



Выход 46% (0.249 г). Бесцветное масло. Лит.[213] $R_f = 0.49$ (ТСХ, ПЭ:EtOAc = 10:1). **ЯМР ^1H** (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 4.11 (кв, 2H, $J=7.1$ Гц), 3.17 (т, 2H, $J=7.0$ Гц), 2.29 (т, 2H, $J=7.4$ Гц), 1.89 – 1.75 (м, 2H), 1.69 – 1.57 (м, 2H), 1.49 – 1.36 (м, 2H), 1.24 (т, 3H, $J=7.1$ Гц). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 173.5, 60.4, 34.2, 33.2, 30.1, 24.0, 14.4, 6.6. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{IO}_2$: С, 35.57; Н, 5.60; Найдено: С, 35.72; Н, 5.81.

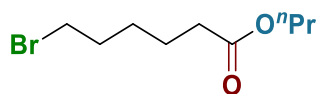
Пропиловый эфир 6-хлоргексановой кислоты, **3ea**



Выход 23% (0.175 г). Бесцветное масло. $R_f = 0.52$ (ТСХ, ПЭ:EtOAc = 10:1). **ЯМР ^1H** (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 4.04 (т, 2H, $J=6.7$ Гц), 3.55 (т, 2H, $J=6.6$ Гц), 2.34 (т, 2H, $J=7.4$ Гц), 1.89 – 1.75 (м, 2H), 1.72 – 1.61 (м, 4H), 1.55 – 1.45 (м, 2H), 0.95 (т, 3H, $J=7.4$ Гц). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 173.7, 66.1, 44.9, 34.2, 32.4, 26.5, 24.4, 22.1, 10.5. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_9\text{H}_{17}\text{ClO}_2\text{Na}]^+$:

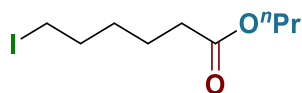
215.0809, 217.0780; Найдено: 215.0817, 217.0791. **Элементный анализ:** Вычислено для $C_9H_{17}ClO_2$: С, 56.10; Н, 8.89; Найдено: С, 56.31; Н, 9.03.

Пропиловый эфир 6-бромгексановой кислоты, **3eb**



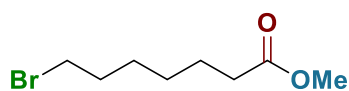
Выход 42% (0.199 г). Бесцветное масло. Лит. [219] $R_f = 0,57$ (PE:EA 10:1) **ЯМР 1H** ($CDCl_3$, 300.13 МГц), δ : 4.01 (т, 2Н, $J=6.7$ Гц), 3.38 (т, 2Н, $J=6.8$ Гц), 2.30 (т, 2Н, $J=7.4$ Гц), 1.92 – 1.79 (м, 2Н), 1.70 – 1.56 (м, 4Н), 1.52 – 1.40 (м, 2Н), 0.92 (т, 3Н, $J=7.4$ Гц). **ЯМР $^{13}C\{^1H\}$** ($CDCl_3$, 75.48 МГц), δ : 173.6, 66.0, 34.2, 33.5, 32.5, 27.8, 24.2, 22.1, 10.5. **Элементный анализ:** Вычислено для $C_9H_{17}BrO_2$: С, 45.59; Н, 7.23; Найдено: С, 45.62; Н, 7.26.

Пропиловый эфир 6-йодгексановой кислоты, **3ec**



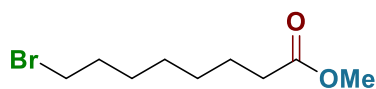
Выход 38% (0.217 г). Бесцветное масло. $R_f = 0.62$ (ТСХ, ПЭ:EtOAc = 10:1). **ЯМР 1H** ($CDCl_3$, 300.13 МГц), δ : 4.03 (т, 2Н, $J=6.7$ Гц), 3.18 (т, 2Н, $J=7.0$ Гц), 2.31 (т, 2Н, $J=7.4$ Гц), 1.90 – 1.78 (м, 2Н), 1.71 – 1.58 (м, 4Н), 1.49 – 1.37 (м, 2Н), 0.93 (т, 3Н, $J=7.4$ Гц). **ЯМР $^{13}C\{^1H\}$** ($CDCl_3$, 75.48 МГц), δ : 173.7, 66.1, 34.2, 33.3, 30.1, 24.0, 22.1, 10.5, 6.6. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_9H_{17}IO_2Na]^+$: 307.0165; Найдено: 307.0165. **Элементный анализ:** Вычислено для $C_9H_{17}IO_2$: С, 38.04; Н, 6.03; Найдено: С, 38.12; Н, 6.16.

Метилловый эфир 7-бромгептановой кислоты, **3fb**



Выход 38% (0.170 г). Бесцветное масло. Лит.[220] $R_f = 0.29$ (ТСХ, ПЭ:EtOAc = 10:1). **ЯМР 1H** ($CDCl_3$, 300.13 МГц), δ : 3.67 (с, 3Н), 3.40 (т, 2Н, $J=6.8$ Гц), 2.31 (т, 2Н, $J=7.4$ Гц), 1.92 – 1.80 (м, 2Н), 1.70 – 1.59 (м, 2Н), 1.51 – 1.30 (м, 4Н). **ЯМР $^{13}C\{^1H\}$** ($CDCl_3$, 75.48 МГц), δ : 174.2, 51.6, 34.1, 33.9, 32.7, 28.4, 27.9, 24.8. **Элементный анализ:** Вычислено для $C_8H_{15}BrO_2$: С, 43.07; Н, 6.78; Найдено: С, 43.24; Н, 6.89.

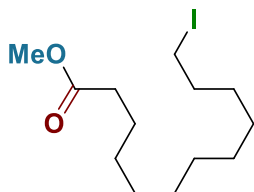
Метилловый эфир 8-бромоктановой кислоты, **3gb**



Выход 31% (0.148 г). Бесцветное масло. Лит.[221] $R_f = 0.36$ (ТСХ, ПЭ:EtOAc = 10:1). **ЯМР 1H** ($CDCl_3$, 300.13 МГц), δ : 3.66 (с, 3Н), 3.40 (т, 2Н, $J=6.8$ Гц), 2.30 (т, 2Н, $J=7.5$ Гц), 1.90 – 1.79 (м, 2Н), 1.68 – 1.57

(м, 2H), 1.50 – 1.28 (м, 6H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 174.3, 51.6, 34.1, 34.0, 32.8, 29.1, 28.5, 28.1, 24.9. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{BrO}_2$: С, 45.59; Н, 7.23; Найдено: С, 45.71; Н, 7.32.

Метилловый эфир 12-иодододекановой кислоты, **3hc**

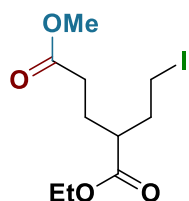


Выход 24% (0.164 г). Бесцветное масло. Лит.[222] $R_f = 0.48$ (ТСХ, ПЭ:EtOAc = 10:1). **ЯМР ^1H** (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 3.66 (с, 3H), 3.18 (т, 2H, $J=7.0$ Гц), 2.30 (т, 2H, $J=7.5$ Гц), 1.87 – 1.75 (м, 2H), 1.68 – 1.57 (д, 2H, $J=6.9$ Гц), 1.41 – 1.22 (м, 14H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 174.4, 51.6, 34.3, 33.7, 30.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 28.7, 25.1, 7.4. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{IO}_2\text{Na}]^+$: 363.0791; Найдено: 363.0788. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{IO}_2$: С, 45.89; Н, 7.41; Найдено: С, 45.97; Н, 7.53.

Методика синтеза ω -иодзамещенных сложных эфиров **3кc-3mc** (Схема 3.3А)

Поток смеси озона и кислорода (95 ± 5 мг $\text{O}_3/\text{л}$; 10 ± 0.5 л/ч, 2.5 моль O_3 / 1.0 моль **1k-m**) пропускали при перемешивании через раствор семикарбазона **1k-m** (2 ммоль, 0.310 г) в 25 мл охлажденной до -70°C смеси растворителей (ДХМ:MeOH, объемное соотношение 2:1) в течение 15 минут. Реакционную смесь продували сухим аргоном. MeCN (7.5 мл) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь концентрировали в вакууме (8 мм рт. ст.; 25°C) до объема $7.5(\pm 0.2)$ мл и добавляли в атмосфере аргона при помощи шприца к суспензии порошка железа (4.0 ммоль, 0.223 г, 2.0 моль Fe^0 / 1.0 моль **1k-m**) и молекулярного иода (4.0 ммоль, 1.015 г, 2.0 моль I_2 / 1.0 моль **1k-m**) в 7.5 мл дистиллированной воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре ($20-25^\circ\text{C}$) в течение 30 мин и затем добавляли к 50 мл нас. раствора NaCl. Образующуюся эмульсию экстрагировали ПЭ (3×15 мл). Объединённые органические слои промывали нас. раствором NaHSO_3 (2×25 мл) и нас. раствором NaHCO_3 (2×25 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Получали чистый эфир ω -иодкарбоновой кислоты **3кc** и эфиры **3lc+3lc'** и **3mc+3mc'** в виде смеси структурных изомеров.

1-Этиловый 5-метиловый диэфир 2-(2-иодоэтил)пентандиовой кислоты, **3кc**



Выход 39% (0.256 г). Бесцветное масло. $R_f = 0,27$ (PE:EtOAc 5:1). **ЯМР ^1H** (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 4.14 (кв, 2H, $J=7.2$ Гц), 3.66 (с, 3H), 3.25 – 3.05 (м, 2H), 2.54 (тт, 1H, $J=8.7$, 5.3 Гц), 2.42 – 2.26 (м, 2H), 2.26 – 2.13 (м, 1H), 2.02 – 1.79 (м, 3H), 1.26 (т, 3H, $J=7.2$ Гц). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 174.3, 173.2, 60.9, 51.8, 45.5, 35.9, 31.6, 26.7, 14.4, 2.7. **МСВР (ESI-TOF)**: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{IO}_4+\text{Na}]^+$: 351.0064; Найдено: 351.0072. **Элементный анализ**: Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{IO}_4$: С, 36.60; Н, 5.22; Найдено: С, 36.74; Н, 5.31.

Метилловый эфир 6-иодо-3(5)-метилгексановой кислоты, **3mc+3mc'**



Суммарный выход 35% (20%+15%) (0.191 г). Желтоватое масло., $R_f = 0,54$ (PE:EtOAc 5:1). Смесь структурных изомеров (соотн. изом. = 1 : 1.3). **ЯМР ^1H** (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 3.66, 3.66 (все с, суммарно 3H), 3.23 – 3.11 (м, 2H), 2.34 – 2.10 (м, 2H), 2.06 – 1.73 (м, 2H), 1.68 – 1.55 (м, 1H), 1.51 – 1.15 (м, 3H), 0.98, 0.94 (все д, суммарно 3H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 174.0, 173.5, 51.7, 51.6, 41.6, 37.5, 36.0, 34.6, 34.1, 31.2, 29.7, 22.4, 20.6, 19.8, 17.4, 6.8. **МСВР (ESI-TOF)**: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_8\text{H}_{15}\text{IO}_2+\text{Na}]^+$: 293.0009; Найдено: 293.0014. **Элементный анализ**: Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{IO}_2$: С, 35.57; Н, 5.60; Найдено: С, 35.81; Н, 5.73.

1-Метилловый-3-этиловый диэфир 2-(3-иодопропил)малоновой кислоты и 1-Этиловый-6-метилловый диэфир 2-иодогександиовой кислоты (смесь), **3lc+3lc'**



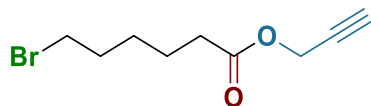
Суммарный выход 36% (13%+23%) (0.231 г). Желтоватое масло. $R_f = 0,30$ (PE:EtOAc 5:1). Смесь структурных изомеров (соотн. изом. = 1 : 1.75). **ЯМР ^1H** (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 4.29 (т, 0.64H, $J=7.5$ Гц), 4.25 – 4.16 (м, 2H), 3.74, 3.67 (все с, суммарно 3H), 3.36 (т, 0.38H, $J=7.2$ Гц), 3.18 (т, 0.76H, $J=6.8$ Гц), 2.35 (т, 1.4H, $J=7.3$ Гц), 2.06 – 1.94 (м, 2H), 1.93 – 1.59 (м, 2H), 1.31 – 1.24 (м, 3H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 173.4, 171.3, 169.7, 169.1, 62.0, 61.8, 60.4, 52.7, 51.8, 51.0, 35.4, 34.1, 33.1, 31.2, 29.8, 24.8, 24.6, 20.4, 14.4, 14.2, 13.9, 5.1. **МСВР (ESI-TOF)**: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для

$[\text{C}_9\text{H}_{15}\text{IO}_4\text{Na}]^+$: 336.9907; Найдено: 336.9902. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{IO}_4$: С, 34.41; Н, 4.81; Найдено: С, 34.62; Н, 4.93.

Методика синтеза ω -бромзамещенных сложных эфиров **3ib**, **3jb** (Схема 3.3Б)

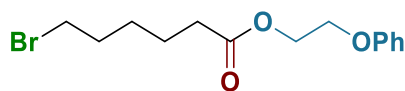
Поток смеси озона и кислорода (95 ± 5 мг $\text{O}_3/\text{л}$; 10 ± 0.5 л/ч, 2.5 моль O_3 / 1.0 моль **1c**) пропускали при перемешивании через раствор семикарбазона **1c** (2 ммоль, 0.310 г) в 25 мл охлажденной до -70°C смеси растворителей (ДХМ : ROH , объемное соотношение = 4:1, R =2-феноксипропил; пропаргил) в течение 15 минут. Реакционную смесь продували сухим аргоном. MeCN (7.5 мл) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь концентрировали в вакууме (8 мм рт. ст.; 25°C) до объема $5.0(\pm 0.2)$ мл и добавляли в атмосфере аргона при помощи шприца к раствору $\text{FeBr}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2.0 ммоль, 0.806 г, 1.0 моль $\text{FeBr}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ / 1.0 моль **1c**) и KBr (2.0 ммоль, 0.238 г, 1.0 моль KBr / 1.0 моль **1c**) в 10 мл MeCN . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20 - 25°C) в течение 30 мин и затем добавляли к 50 мл нас. раствора NaCl . Образующуюся эмульсию экстрагировали ПЭ (3×15 мл). Объединённые органические слои промывали нас. раствором NaHSO_3 (2×25 мл) и нас. раствором NaHCO_3 (2×25 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Продукты очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (ПЭ: EtOAc = 20:1).

Пропаргильный эфир 6-бромгексановой кислоты, **3jb**



Выход 32% (0.151 г). Желтоватое масло. Лит.[223] $R_f = 0,24$ (PE: EtOAc 10:1). **ЯМР ^1H** (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 4.68 (д, 2H, $J=2.5$ Гц), 3.40 (т, 2H, $J=6.7$ Гц), 2.47 (т, 1H, $J=2.5$ Гц), 2.38 (т, 2H, $J=7.4$ Гц), 1.95 – 1.81 (м, 2H), 1.74 – 1.62 (м, 2H), 1.55 – 1.42 (м, 2H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 172.7, 77.8, 74.9, 52.0, 33.9, 33.5, 32.5, 27.7, 24.1. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: вычислено для $[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrO}_2\text{Na}]^+$: 254.9991, 256.9971; Найдено: 254.9996, 256.9977. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrO}_2$: С, 46.37; Н, 5.62; Найдено: С, 46.62; Н, 5.81.

2-Феноксипропиловый эфир 6-бромгексановой кислоты, **3ib**



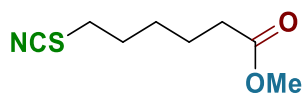
Выход 42% (0.265 г). Бесцветное масло. $R_f=32$ (PE: EtOAc 5:1). **ЯМР ^1H** (CDCl_3 , 300.13 МГц), δ : 7.34 – 7.26 (м, 2H), 7.01 – 6.89 (м, 3H), 4.48 – 4.39 (м, 2H), 4.22 – 4.13 (м, 2H), 3.38 (т, 2H, $J=6.8$ Гц), 2.38 (т, 2H, $J=7.4$ Гц), 1.92 – 1.81 (м, 2H), 1.73 – 1.61 (м, 2H), 1.53 – 1.42 (м, 2H). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (CDCl_3 , 75.48 МГц), δ : 173.5, 158.6, 129.7, 121.3, 114.7, 66.0, 62.9, 34.1, 33.6, 32.5, 27.7, 24.2. **МСВР (ESI-TOF):** m/z

$[M+H]^+$: вычислено для $[C_{14}H_{20}BrO_3]^+$: 315.0590, 317.0570; Найдено: 315.0588, 317.0566. **Элементный анализ:** Вычислено С, 53.35; Н, 6.08; Найдено: С, 53.42; Н, 6.21.

Методика синтеза ω -псевдогалогензамещенных сложных эфиров **4a**, **4b** (Схема 3.4А)

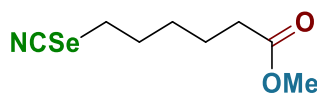
Поток смеси озона и кислорода (95 ± 5 мг O_3 /л; 10 ± 0.5 л/ч, 2.5 моль O_3 / 1.0 моль **1c**) пропускали при перемешивании через раствор семикарбазона **1c** (2 ммоль, 0.310 г) в 25 мл охлажденной до $-70^\circ C$ смеси растворителей (ДХМ:MeOH, объемное соотношение 2:1) в течение 15 минут. Реакционную смесь продували сухим аргоном. MeCN (7.5 мл) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь концентрировали в вакууме (8 мм рт. ст.; $25^\circ C$) до объема $7.5(\pm 0.2)$ мл и добавляли в атмосфере аргона при помощи шприца к раствору $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ (2.0 ммоль, 0.808 г, 1.0 моль $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ / 1.0 моль **1c**) и KSCN (6.0 ммоль, 0.583 г, 3.0 моль KSCN / 1.0 моль **1c**) или KSeCN: (6.0 ммоль, 0.864 г, 3.0 моль KSeCN / 1.0 моль **1c**) в 7.5 мл дистиллированной воды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре ($20-25^\circ C$) в течение 30 мин и затем добавляли к 50 мл нас. раствора NaCl. Образующуюся эмульсию экстрагировали Et_2O (3×15 мл). Объединённые органические слои промывали нас. раствором $NaHCO_3$ (2×25 мл) и нас. раствором NaCl (1×25 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме. Продукты очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (ПЭ:EtOAc = 20:1).

Метилловый эфир 6-роданогексановой кислоты, **4a**



Выход 55% (0.205 г). Желтоватое масло. Лит.[224] $R_f = 0,42$ (PE:EtOAc 5:1). **ЯМР 1H** ($CDCl_3$, 300.13 МГц), δ : 3.66 (с, 3H), 2.95 (т, 2H, $J=7.2$ Гц), 2.33 (т, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.84 (м, 2H), 1.73 – 1.60 (м, 2H), 1.49 (м, 2H). **ЯМР $^{13}C\{^1H\}$** ($CDCl_3$, 75.48 МГц), δ : 173.7, 112.2, 51.5, 33.7, 33.6, 29.5, 27.3, 24.1. **Элементный анализ:** Вычислено для $C_8H_{13}NO_2S$: С, 51.31; Н, 7.00; Найдено: С, 51.63; Н, 7.33.

Метилловый эфир 6-селеноцианогексановой кислоты, **4b**



Выход 35% (0.168 г). Желтоватое масло. $R_f = 0,31$ (PE:EtOAc 5:1). **ЯМР 1H** ($CDCl_3$, 300.13 МГц), δ : 3.67 (с, 3H), 3.11 – 2.98 (м, 2H), 2.34 (т, 2H, $J=7.3$ Гц), 1.98 – 1.86 (м, 2H), 1.73 – 1.62 (м, 2H), 1.54 – 1.42 (м, 2H). **ЯМР $^{13}C\{^1H\}$** ($CDCl_3$, 75.48 МГц), δ : 173.9, 101.5, 51.7, 33.8, 30.6, 29.3, 28.6, 24.2. **ЯМР ^{77}Se** ($CDCl_3$, 57.26 МГц), δ : 209.8. **МСВР (ESI-TOF):** m/z $[M+Na]^+$: вычислено для $[C_8H_{13}NO_2SeNa]^+$: 254.0031,

256.0012, 258.0004, 260.0006; Найдено: 254.0024, 256.0011, 258.0006, 259.9999. **Элементный анализ:** Вычислено для $C_8H_{13}NO_2Se$: С, 41.03; Н, 5.60; Найдено: С, 41.08; Н, 5.63.

Экспериментальная часть к главе 2.4

Исходные реагенты: Исходные 1,3-дикарбонильные соединения были синтезированы по ранее опубликованным методикам.[225] 35% водн. раствор пероксида водорода, тетрагидрофуран, толуол, хлористый метилен, этанол (95%), ацетонитрил были приобретены у коммерческих поставщиков. Ионообменные смолы были приобретены у соответствующих производителей, перед использованием были высушены в вакууме с использованием ротационного испарителя при 60°C до постоянной массы.

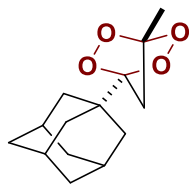
Методика пероксидирования **1c** (Таблица 4.1)

35% водн. раствор H_2O_2 (0.35–0.59 мл, 3.84–6.40 ммоль, 3.0–5.0 моль H_2O_2 / 1.0 моль **1c**) добавляли при перемешивании к раствору 1,3-дикетона **1c** (0.300 г, 1.28 ммоль) в толуоле (10 мл) при 20–25 °С. Далее добавляли ионообменную смолу (1.28–3.84 г, 1.0–3.0 г смолы / 1.0 ммоль **1c**) к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °С в течение 24 ч. Ионообменную смолу отделяли на фильтре, промывали $CHCl_3$ (3×5 мл). Фильтрат промывали 5% водн. раствором $NaHCO_3$ (10 мл), и дистиллированной водой (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме с использованием ротационного испарителя (Т (бани) = 20–25°C). Продукт **2c** очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (ПЭ:EtOAc = от 30:1 до 5:1).

Методика пероксидирования 1,3-дикетонов **1a-e** в общем виде (Схема 4.2)

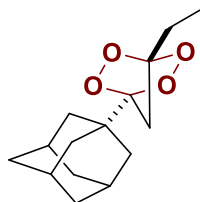
35% водн. раствор H_2O_2 (0.55–0.82 мл, 6.40–9.60 ммоль, 5.0 моль H_2O_2 / моль **1a-e**) добавляли при перемешивании к раствору 1,3-дикетона **1a-e** (0.300 г, 1.28–1.92 ммоль) в толуоле (10 мл) при 20–25 °С. Далее добавляли ионообменную смолу MP SP112H (2.56–3.84 г, 2.0 г MP SP112H / 1.0 ммоль **1a-e**) к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 20–25 °С в течение 24 ч. Ионообменную смолу отделяли на фильтре, промывали $CHCl_3$ (3×5 мл). Фильтрат промывали 5% водн. раствором $NaHCO_3$ (10 мл), и дистиллированной водой (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме с использованием ротационного испарителя (Т (бани) = 20–25°C). Продукты **2a-e** очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (ПЭ:EtOAc = от 30:1 до 5:1).

1-(1-Адамантил)-4-метил-2,3,5,6-тетраоксибицикло[2.2.1]гептан (**2a**).



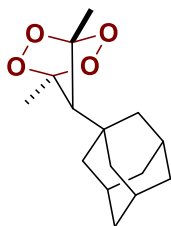
Выход 91% (0.312 г). Белые кристаллы, $T_{пл.} = 111-113^{\circ}\text{C}$ (EtOAc) ($T_{пл.} = 112-115^{\circ}\text{C}$ (EtOAc)[175]). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 1.64 (с, 3H, CH_3), 1.66–1.76 (м, 6H), 1.76–1.85 (м, 6H), 1.95–2.06 (м, 3H), 2.66 (с, 2H, CH_2). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, CDCl_3) δ : 10.8, 28.0, 35.5, 36.5, 37.9, 46.4, 109.3, 116.0. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$: С, 66.65; Н, 7.99; Найдено: С, 66.33; Н, 7.87.

1-(1-Адамантил)-4-этил-2,3,5,6-тетраоксибицикло[2.2.1]гептан (**2b**).

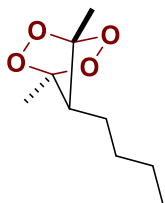


Выход 82% (0.279 г), Белые кристаллы, $T_{пл.} = 93-95^{\circ}\text{C}$ (EtOAc) ($T_{пл.} = 92-95^{\circ}\text{C}$ (EtOAc)[175]). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 1.11 (т, 3H, $J = 7.6$, CH_3), 1.65–1.78 (м, 6H), 1.78–1.89 (м, 6H), 1.94–2.07 (м, 5H), 2.64 (с, 2H, CH_2). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, CDCl_3) δ : 9.0, 19.1, 28.0, 35.6, 36.5, 38.0, 44.7, 112.3, 115.7. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$: С, 76.88; Н, 9.46; Найдено: С, 76.70; Н, 9.35.

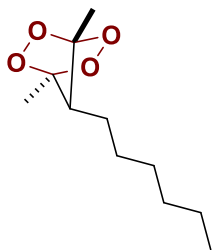
7-(1-Адамантил)-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксибицикло[2.2.1]гептан (**2c**).



Выход 64% (0.218 г), Белые кристаллы, $T_{пл.} = 134-136^{\circ}\text{C}$ (EtOAc) ($T_{пл.} = 135-135^{\circ}\text{C}$ (EtOAc)[175]). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 1.63-1.81 (м, 6H), 1.66 (с, 6H, CH_3), 1.82-1.91 (м, 6H), 1.96-2.08 (м, 3H), 2.38 (с, 1H, CH). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, CDCl_3) δ : 12.8, 28.5, 33.1, 36.9, 40.7, 67.0, 110.7. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$: С, 76.88; Н, 9.46; Найдено: С, 76.81; Н, 9.35.

7-Бутил-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксибицикло[2.2.1]гептан (**2d**).

Выход 69% (0.249 г), Бесцветное масло. Лит.[173] **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 0.95 (т, $J = 7.1$, 3H, CH_2CH_3), 1.55 (с, 6H, 2 CH_3), 1.36-1.62 (м, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.60 (т, $J = 6.0$, 1H, CHCH_2). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, CDCl_3) δ : 9.8, 13.8, 22.8, 23.6, 29.8, 59.1, 110.8. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$: С, 69.19; Н, 10.32; О, 20.48; Найдено: С, 69.02; Н, 10.25.

7-Гексил-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксибицикло[2.2.1]гептан (**2e**)

Выход 59% (0.207 г), Желтоватое масло. Лит.[175] **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3), δ : 0.90 (т, $J = 7.2$, 3H, CH_2CH_3), 1.26-1.59 (м, 10H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.54 (с, 6H, 2 CH_3), 2.61 (т, $J = 6.0$, 1H, CHCH_2). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.48 МГц, CDCl_3) δ : 10.0, 14.2, 22.6, 24.1, 27.7, 29.5, 31.7, 59.2, 111.0. **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$: С, 71.70; Н, 10.94.; Найдено: С, 71.48; Н, 10.82.

Исследование цитотоксичности циклических пероксидов **2a-e** по отношению к HeLa (Таблица 5.3)

Клеточную линию рака шейки матки HeLa культивировали в минимальной питательной среде (среда DMEM) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) и 1% пенициллина/стрептомицина и выращивали при температуре 37°C с добавлением 5% CO_2 . Пероксиды **2a-e** растворяли и хранили в ДМСО в концентрации 20 ммоль/л. Клетки HeLa высевали из расчета 5×10^3 клеток на лунку в 100 мкл среды в стандартных 96-луночных планшетах. Чашки инкубировали 24 часа при температуре 37°C в атмосфере 5% CO_2 . Через 24 часа растворы исследуемых циклических пероксидов **2a-e** в ДМСО (20 ммоль/л), последовательно разбавленные средой DMEM от 60 мкмоль/л до 0,02 мкмоль/л, были добавлены в 100 мкл DMEM в четырехкратно. После 72-часовой инкубации в каждую лунку добавляли по 20 мкл 5 мг/мл МТТ в соответствии с инструкциями производителя. После 2-часовой инкубации при 37°C среду удаляли и добавляли по 200 мкл ДМСО в каждую лунку для растворения кристаллов формазана. Затем с помощью EnSpire multimode plate reader контролировали

поглощение на длине волны 540 нм в каждой лунке. Плотность поглощения в каждой лунке определяли в процентах от контрольной (лунки с необработанными клетками) и определяли концентрацию полумаксимального ингибирования (IC_{50}). Значения IC_{50} – концентрация препарата, вызывающая 50%-ное ингибирование роста. Результаты представляют собой средние значения по крайней мере трех экспериментов. Все данные представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение. Значения IC_{50} были рассчитаны методом нелинейной регрессии с использованием уравнения для сигмовидной кривой зависимости доза-эффект с переменным наклоном (Prism 7.0, программное обеспечение GraphPad, Сан-Диего).

Экспериментальная часть к главе 2.5

Объектами исследования были взрослые самцы шмелей *Bombus terrestris* L. (более чем через 3 дня после вылупления из куколок), а также личинки шмелей, полученные по технологии ООО "Bumblebee Rearing". (Воронеж, Россия).

Исследование фунгицидного действия органических пероксидов в отношении *Ascosphaera apis*. (Таблицы 5.1 и 5.2)

Фунгицидную активность тестировали в соответствии с общепринятой методикой с использованием *Ascosphaera apis*. Соединения растворяли в ацетоне для получения исходного раствора концентрации 3 мг/мл. Затем аликвоты исходного раствора разбавляли ацетоном для получения серии растворов с концентрацией 0,03–3 мг/мл. После этого аликвоты тестируемого соединения смешивали с картофельно-сахарозным агаром при 50°C для получения концентрации соединения 0,3–30 мкг/мл. Конечная концентрация ацетона как в образцах, содержащих фунгицид, так и в контрольных образцах составляла 10 мл/л. Чашки Петри, содержащие 15 мл агаровой среды, были инокулированы путем размещения на поверхности агара 2-миллиметровых мицелиальных дисков. Чашки инкубировали при 25°C в течение 72 ч. В качестве контрольных образцов использовали смешанную среду без образца. После инкубации измеряли диаметр мицелия (мм) грибных поселений. Каждый тест повторяли три раза. Скорости ингибирования роста рассчитывали по следующему уравнению: $I = [(DC - DT)/DC] \times 100\%$. Здесь I - степень ингибирования роста (%), DC - диаметр посева в контрольной группе (мм), а DT - диаметр посева грибов в группе обработки (мм). В качестве положительного контроля использовали имеющиеся в продаже сельскохозяйственные фунгициды — Триадимефон и Крезоксим-метил. Значения EC_{50} были рассчитаны методом нелинейной регрессии с использованием уравнения для сигмовидной кривой зависимости доза-эффект с переменным наклоном (Prism 7.0, программное обеспечение GraphPad, Сан-Диего, Калифорния, США).

Исследование острой токсичности органических пероксидов для шмелей (контактное действие).

Для изучения токсического действия пероксидов на шмелей (контактное действие) к 500 мкл ДМСО добавляли пероксиды **1-4, 6** (0,3 мг или 3,0 мг) и полученный раствор разбавляли дистиллированной водой до 10 мл. После этого получали раствор пероксида в концентрации 30 мг/л или 300 мг/л в воде, содержащей ДМСО (5% об.). В качестве контрольного раствора использовали раствор ДМСО (500 мкл) в дистиллированной воде (9,5 мл). Шмелей осторожно, пинцетом, на 1 с помещали в пробирку с тестируемым раствором пероксида **1-4, 6** в воде, содержащей ДМСО (5% об.). После этого их выдерживали в течение 2 ч в специальной клетке с фильтровальной бумагой на дне для просушки. Затем шмелей поместили в цилиндрические клетки (диаметр - 14 см, высота - 7 см) с сетчатым дном и крышкой, по 10 шмелей в каждой клетке. В качестве корма использовали инвертированный сахарный сироп (60%). Шмелей содержали при температуре 27-28,5°C и влажности 55-68%. Количество погибших шмелей регистрировали через 3 дня.

Исследование острой токсичности органических пероксидов для шмелей (кормление шмелей).

Изучение токсического действия пероксидов на шмелей (кормление шмелей) К 500 мкл ДМСО добавляли пероксид **1-4, 6** (0,3 мг или 3,0 мг) и полученный раствор разбавляли 60%-ным инвертным сахарным сиропом до 10 мл. После этого получали 30 мг/л или 300 мг/л раствора пероксида в инвертированном сахарном сиропе, содержащем 5% об. ДМСО. В качестве контрольного раствора использовали раствор ДМСО (500 мкл) в 60%-ном инвертированном сахарном сиропе. Шмелей помещали в цилиндрические клетки (диаметр - 14 см, высота - 7 см) с сетчатым дном и крышкой; по 10 шмелей в каждой клетке. Шмелей содержали при температуре 27-28,5°C и влажности 55-68%. Количество погибших шмелей регистрировали через 3 дня. 4.5.

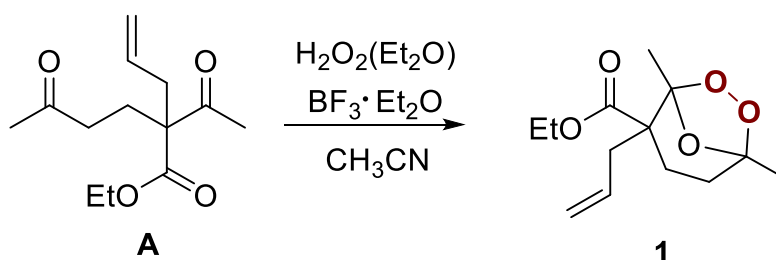
СЭМ-характеристика *Ascosphaera apis*. (Рисунок 5.1)

Перед измерениями образцы были помещены на алюминиевую заглушку диаметром 25 мм и обработаны 8 из 11 токопроводящей углеродной краской. Нанесение на металл тонкой пленки (10 нм) из сплава золото/палладий (60/40) было выполнено методом магнетронного распыления. Наблюдения проводились с помощью полевого эмиссионного сканирующего электронного микроскопа Hitachi SU8000 (FE-SEM, Хитахи, Токио, Япония). Изображения были получены в режиме замедления при посадочном напряжении 500 В. Во время наблюдений использовалось суммирование сигналов (вторичные электроны (SE) + обратно рассеянные электроны (BSE)).

Исследование способности шмелей к полёту (Рисунок 5.2)

Для исследования способности шмелей к полету были использованы шмели, которые либо контактировали с раствором исследуемых соединений, либо употребляли сироп с исследуемыми соединениями. Шмелей (3 насекомых) поместили в прозрачную камеру длиной 25 см, шириной 15 см, высотой 20 см. Для освещения использовали люминесцентную лампу PHILIPS нейтрально-белого цвета 600 мм 18 Вт D26 G13. Далее количество шмелей, находящихся в состоянии полета, регистрировали каждые 5 с в течение 20 мин (оптимальный период времени, необходимый для измерения способности шмелей к полету). В течение этого времени лампа была включена. После этого было подсчитано среднее количество шмелей, находившихся в полете.

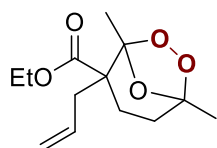
Синтез мостикового озонида **1**



Раствор H_2O_2 в диэтиловом эфире (6.5 М, 1.5 моль H_2O_2 / 1 моль **A**, 1.88 ммоль, 0.289 мл) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.5 моль $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ / 1.0 моль **A**, 0.089 г, 0.63 ммоль) последовательно при перемешивании добавляли к раствору 1,5-дикетона **A** (0.300 г, 1.25 ммоль) в CH_3CN (5 мл) при 20-25 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20-25°С) в течение 1 часа. Затем добавляли смесь CH_2Cl_2 :ПЭ = 1:1 (10 мл) и дистиллированную воду (0.5 мл). К реакционной смеси добавляли NaHCO_3 до pH = 7.0. Осадок отделяли на фильтре, фильтрат сушили над MgSO_4 , фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме с использованием ротационного испарителя. Мостиковый озонид **1** очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 , используя в качестве элюента смесь ПЭ : EtOAc (Объемная доля EtOAc от 1 до 5%).

Этиловый эфир 2-аллил-1,5-диметил-6,7,8-триоксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты,

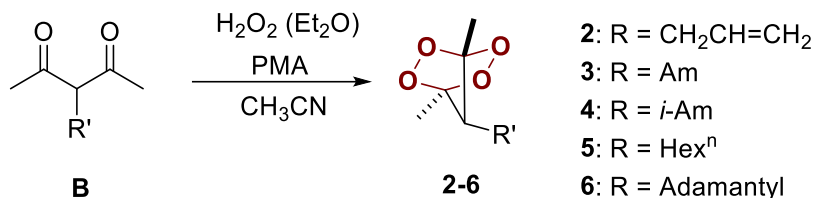
1



Выход 83% (265.6 мг, 1.03 ммоль). Желтоватое масло, [226] $R_f = 0.27$ (ТСХ, ПЭ : $\text{EtOAc} = 60:1$). **ЯМР** ^1H (300.13 МГц, CDCl_3) δ : 1.24-1.27 (м, 3H), 1.50 (с, 2.3H), 1.53 (с, 0.7H), 1.60 (с, 0.8H), 1.71 (с, 2.2H), 1.76-1.81 (м, 1H), 1.94-2.25 (м, 4H), 2.59-2.72 (м, 1H), 4.21 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H), 5.03-5.16 (м, 2H), 5.54-

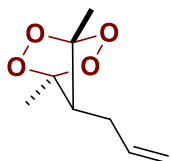
5.71 (м, 1H). **Элементный анализ:** Вычислено для C₁₃H₂₀O₅: С, 60.92; Н, 7.87; Найдено: С, 61.00; Н, 7.95.

Синтез мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов 2-6.



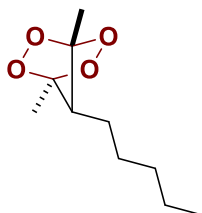
Раствор H₂O₂ в диэтиловом эфире (6.5 М, 3.0 моль H₂O₂ / 1 моль **B**, 3.39-5.22 ммоль, 0.52-0.80 мл) при перемешивании добавляли к раствору 1,5-дикетона **B** (0.300 г, 1.13-1.74 ммоль) в CH₃CN (5 мл). Затем при перемешивании добавляли ФМК (Фосфорно-молибденовая кислота, 14 мольн. %). Реакционную смесь активно перемешивали в течение 24 часов. Добавляли 30 мл ДХМ. Органические слои промывали водой (5 мл×2), 5% раствором NaHCO₃. Сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме с использованием ротационного испарителя. Мостиковые тетраоксаны **2-6** отделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (ПЭ:EtOAc = 20-2 : 1).

7-Аллил-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксибицикло[2.2.1]гептан, **2**

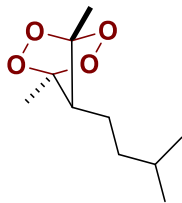


Выход 57% (210.0 мг, 1.22 ммоль). Желтоватое масло.[225] R_f = 0.55 (ТСХ, ПЭ:EtOAc = 10:1). **ЯМР ¹H** (300.13 МГц, CDCl₃) δ: 1.53 (с, 6H), 2.33-2.42 (м, 2H), 2.77 (т, J = 6.6 Гц, 1H), 5.10-5.27 (м, 2H), 5.76-5.90 (м, 1H). **Элементный анализ:** Вычислено для C₈H₁₂O₄: С, 55.81; Н, 7.03; Найдено: 55.83; Н, 7.09.

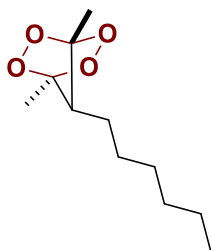
1,4-Диметил-7-пентил-2,3,5,6-тетраоксибицикло[2.2.1]гептан, **3**



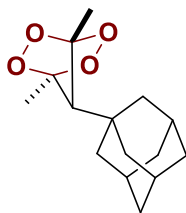
Выход 48% (171.0 мг, 0.85 ммоль). Желтое масло.[226] R_f = 0.63 (ТСХ, ПЭ: EtOAc = 10:1); **ЯМР ¹H** (300.13 МГц, CDCl₃) δ: 0.93 (т, J = 6.9 Гц, 3H), 1.44 – 1.28 (м, 4H), 1.45-1.65 (м, 4H), 1.56 (с, 6H), 2.64 (т, J = 5.8 Гц, 1H); **ЯМР ¹³C{¹H}** (75.48 МГц, CDCl₃) δ 9.8, 13.9, 22.3, 23.8, 27.3, 31.9, 59.1, 110.8; **Элементный анализ:** Вычислено для C₁₀H₁₈O₄: С, 59.39; Н, 8.97; Найдено: С, 59.44; Н, 8.99.

7-Изопентил-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксибицикло[2.2.1]гептан, **4**

Выход 44% (156.8 мг, 0.78 ммоль), Желтоватое масло.[226] $R_f = 0.52$ (ТСХ, ПЭ: EtOAc = 5:1). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3) δ : 0.91 (с, 3H), 0.93 (с, 3H), 1.29-1.40 (м, 2H), 1.51-1.64 (м, 3H), 1.55 (с, 6H), 2.58 (т, $J = 6.1$ Гц, 1H). **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$: С, 59.39; Н, 8.97; Найдено: С, 59.45; Н, 9.05.

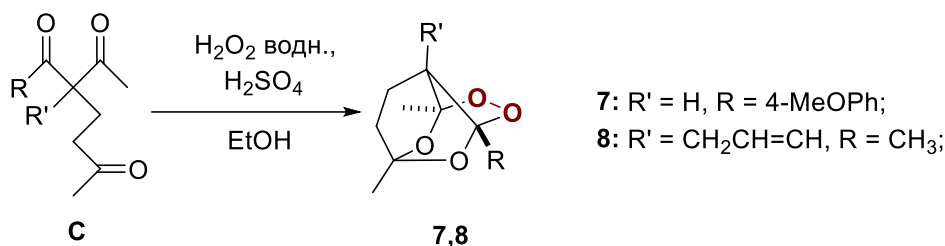
7-Гексил-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксибицикло[2.2.1]гептан, **5**

Выход 48% (169.0 мг, 0.78 ммоль), Желтоватое масло.[226] $R_f = 0.67$ (ТСХ, ПЭ: EtOAc = 10:1). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3) δ : 0.88 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.22-1.64 (м, 10H), 1.54 (с, 6H), 2.60 (т, $J = 5.9$ Гц, 1H). **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$: С, 61.09; Н, 9.32; Найдено: С, 61.18; Н, 9.33.

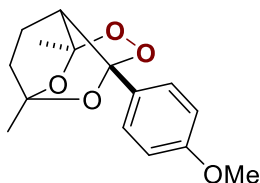
7-(1-Адамантил)-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксибицикло[2.2.1]гептан, **6**

Выход 51% (169.0 мг, 0.65 ммоль). Белые кристаллы.[225] $T_{\text{пл.}} = 133-135$ °С (Лит.³ $T_{\text{пл.}} = 135-136$ °С), $R_f = 0.65$ (ТСХ, ПЭ: EtOAc = 5:1). **ЯМР ^1H** (300.13 МГц, CDCl_3) δ : 1.62-1.81 (м, 6H), 1.66 (с, 6H), 1.80-1.90 (м, 6H), 1.96-2.09 (м, 3H), 2.38 (с, 1H). **Элементный анализ:** Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$: С, 67.65; Н, 8.33; Найдено: С, 67.76; Н, 8.42.

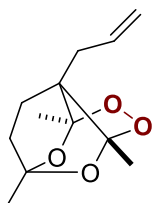
Синтез трициклических монопероксидов 7,8



Водный раствор (H₂O₂ 37% водн., 0.392-0.397 г, 4.26-4.32 ммоль) и раствор H₂SO₄ (1.0 г, 0.01 моль) в EtOH (1 мл) добавляли при перемешивании к раствору трикетона С (0.30 г, 1.14-1.42 ммоль) в EtOH (4 мл) при 10-15°C. Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 ч, а затем добавляли смесь ДХМ:ПЭ = 1:1 (10 мл). К реакционной смеси добавляли NaHCO₃ до нейтральной среды (рН= 7.0). Осадок отделяли на фильтре, фильтрат сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме с использованием ротационного испарителя. Трициклические монопероксиды отделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂, используя смесь ПЭ:EtOAc (5-50% EtOAc) в качестве элюента.

3-(4-Метоксифенил)-6,7а-диметилтетрагидро-3Н,4Н-3,6-эпокси[1,2]диоксола [3,4-*b*]пиран, **7**

Выход 41% (130.5 мг, 0.47 ммоль). Белые кристаллы, [227] $T_{\text{пл.}} = 89-90^\circ\text{C}$ (Лит.⁴: $T_{\text{пл.}} = 89-90^\circ\text{C}$). $R_f = 0.51$ (ТСХ, ПЭ:EtOAc, 2:1). **ЯМР ¹H** (300.13 МГц, CDCl₃) δ : 1.56 (с, 3H), 1.61 (с, 3H), 1.66-1.83 (м, 4H), 2.61-2.68 (м, 1H), 3.82 (с, 3H), 6.92 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.51 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H). **Элементный анализ:** Вычислено для C₁₅H₁₈O₅: С, 64.74; Н, 6.52; Найдено: С, 64.78; Н, 6.58.

3а-Аллил-3,6,7а-триметилтетрагидро-3Н,4Н-3,6-эпокси[1,2]диоксола[3,4-*b*]пиран, **8**

Выход 67% (216.3 мг, 0.96 ммоль), Белые кристаллы, [227] $T_{\text{пл.}} = 43-44^\circ\text{C}$ (Лит.⁴: $T_{\text{пл.}} = 43-44^\circ\text{C}$), $R_f = 0.45$ (ТСХ, ПЭ: EtOAc, 5:1). **ЯМР ¹H** (300.13 МГц, CDCl₃) δ : 1.41 (с, 3H), 1.47 (с, 6H), 1.67-1.76 (м, 4H), 2.28 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 5.05-5.16 (м, 2H), 5.79-5.96 (м, 1H). **Элементный анализ:** Вычислено для C₁₂H₁₈O₄: % С, 63.70; Н, 8.03; Найдено: С, 63.77; Н, 8.09.

ВЫВОДЫ

1. Открыто новое направление в синтезе органических пероксидов с применением озона: совместное использование озона и гидропероксидов, позволяющее получать ранее труднодоступные несимметричные геминальные алкилпероксигидропероксиды из алкенов. Показано, что гидропероксиды в данном процессе выступают не в традиционной для себя роли окислителя, а в качестве нуклеофила, что позволяет вводить в молекулу одновременно два различных пероксидных фрагмента.
2. Установлено, что в результате озонолиза соединений с фрагментом C=N образуется лишь один интермедиат Криге, перехват которого сторонним нуклеофилом приводит к селективному образованию одного продукта с пероксидным фрагментом. Разработан метод синтеза геминальных алкоксигидропероксидов из семикарбазонов – простых производных карбонильных соединений. Таким образом, в работе развивается малоизвестное направление по озонолизу C=N фрагмента.
3. На основе открытого в диссертационной работе метода синтеза алкоксигидропероксидов была разработана двухстадийная стратегия получения ω -функционализированных соединений. Показано, что озонолиз семикарбазонов в присутствии спиртов с последующим добавлением солей железа позволяет получать ω -галоген- и ω -псевдогалогензамещенные сложные эфиры, избегая выделения алкоксигидропероксидов. Разработанный подход делает возможным синтез ω -функционализированных сложных эфиров из производных циклоалканонов, содержащих крупные алициклические фрагменты и заместители.
4. Разработан эффективный метод синтеза мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов в гетерогенных условиях с использованием доступной ионообменной смолы. Было показано, что синтезированные мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны обладают цитотоксичностью в отношении клеточной линии HeLa, превосходящей цитотоксичность противоопухолевых средств: цисплатина, артезуната и дигидроартемизинина.
5. Обнаружено, что циклические пероксиды проявляют высокую фунгицидную активность в отношении энтомопатогенного гриба *Ascosphaera apis*, в ряде случаев превышающую этот показатель у коммерческого фунгицида – Триадимефона. При этом показано, что данные пероксиды не обладают острой токсичностью для насекомых опылителей – земляных шмелей (*Bombus terrestris*).

ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ

1. 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. Compd.*, **2020**, том 56. № 6. 722–726.
2. Yaremenko I.A., Syromyatnikov M.Y., Radulov P.S., Belyakova Y.Y., **Fomenkov D.I.**, Popov V.N., Terent'ev A.O. Cyclic Synthetic Peroxides Inhibit Growth of Entomopathogenic Fungus *Ascospaera apis* without Toxic Effect on Bumblebees // *Molecules*, **2020**, том 25. № 8. С. 1954.
3. **Fomenkov D.I.**, Budekhin R.A., Vil' V.A., and Terent'ev A.O. The Ozone and Hydroperoxide Teamwork: Synthesis of Unsymmetrical Geminal Bisperoxides from Alkenes. // *Organic Letters* – **2023**. – Т. 25, № 25. – С. 4672-4676.
4. Yaremenko, I. A., **Fomenkov, D. I.**, Budekhin, R. A., Radulov, P. S., Medvedev, M. G., Krivoshchapov, N. V., Liang-Nian He, Igor V. Alabugin & Terent'ev, A. O. Interrupted Dance of Five Heteroatoms: Reinventing Ozonolysis to Make Geminal Alkoxyhydroperoxides from C=N Bonds. // *The Journal of Organic Chemistry*. **2024**. – Т. 89. – №. 8. – С. 5699-5714.
5. **Fomenkov D.I.**, Budekhin R.A., Radulov, P.S.; Fomenkov, A.I.; He, L.-N.; Yaremenko, I.A. and Terent'ev A.O. C=N bond ozonolysis and β -Scission: a breakthrough approach to the synthesis of ω -functionalized compounds from carbonyl derivatives. // *Organic Letters* – **2024**. – Т. 26, № 38. – С. 8095–8099.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ТСХ	Тонкослойная хроматография	Bz	Бензоил
ESI	Ионизация электроспреем	DNP	2,4-динитрофенил
TOF	Времяпролетный анализатор	ⁿ AmOH	1-пентанол, амиловый спирт
DC	Диаметр посева в контрольной группе	<i>A. apis</i>	<i>Ascospaera apis</i>
DT	Диаметр посева в группе обработки	MP SP112H	Lewatit® MonoPlus SP112H
EC ₅₀	Полумаксимальная эффективная концентрация	MN500	Macronet™ MN500
IC ₅₀	Полумаксимальная концентрация ингибирования	CNP LF	Lewatit® CNP LF
I (%)	Степень ингибирования	Ts	Тозил
СЭМ	Сканирующая электронная микроскопия	SGC100x10H	Supergel™ SGC100x10TLH
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс	<i>i</i> -Pr	<i>изо</i> -Пропил
ТБГП	<i>Трет</i> -бутилгидропероксид	Ms	Мезил
МСВР	Масс-спектрометрия высокого разрешения	Tf	Трифторметилсульфонат
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид	Bn	Бензил
EtOAc	Этилацетат	Ad	1-Адамантил
ПЭ	Петролейный эфир	^t Bu	<i>трет</i> -Бутил
ДМСО	Диметилсульфоксид	Ph	Фенил
ДХМ	Дихлорметан	ⁿ Bu	<i>n</i> -Бутил
ТГФ	Тетрагидрофуран	OAlk	Алкоксил
Ac	Ацетил	Et	Этил
Me	Метил	Pr	Пропил
Alk	Алкил	Ar	Арил

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Oyama S. T. / Chemical and Catalytic Properties of Ozone // *Catalysis Reviews*. – **2000**. – Т. 42, № 3. – С. 279-322.
2. Harries C. D. / Untersuchungen über die natürlichen und künstlichen Kautschukarten // – **1919**.
3. Willand-Charnley R., Fisher T. J., Johnson B. M., Dussault P. H. / Pyridine Is an Organocatalyst for the Reductive Ozonolysis of Alkenes // *Organic Letters*. – **2012**. – Т. 14, № 9. – С. 2242-2245.
4. Fisher T. J., Dussault P. H. / Alkene ozonolysis // *Tetrahedron*. – **2017**. – Т. 73, № 30. – С. 4233-4258.
5. Casey M., Culshaw A. J. / Cycloadditions of carbonyl oxides: a novel stereoselective approach to 1, 3-diols // *Synlett*. – **1992**. – Т. 1992, № 03. – С. 214-216.
6. Taber D. F., Nakajima K. / Unsymmetrical ozonolysis of a Diels-Alder adduct: practical preparation of a key intermediate for heme total synthesis // *The Journal of Organic Chemistry*. – **2001**. – Т. 66, № 7. – С. 2515-2517.
7. Hon Y.-S., Lin S.-W., Chen Y.-J. / A Convenient and Efficient Workup of Ozonolysis Reactions Using Triethylamine // *Synthetic Communications*. – **1993**. – Т. 23, № 11. – С. 1543-1553.
8. Criegee R. / Mechanism of Ozonolysis // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – **1975**. – Т. 14, № 11. – С. 745-752.
9. 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 Journal of Organic Chemistry*. – **2014**. – Т. 10, № 1. – С. 34-114.
10. 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 advances*. – **2017**. – Т. 7, № 32. – С. 19506-19556.
11. McCullough K. J. / Synthesis and use of cyclic peroxides // *Contemporary Organic Synthesis*. – **1995**. – Т. 2, № 4. – С. 225-249.
12. Odinkov V. N., Tolstikov G. A. / Ozonolysis — A Modern Method in the Chemistry of Olefins // *Ученые труды*. – **1981**. – Т. 50, № 7. – С. 1207-1251.
13. Becker P., Buback M., Sandmann J. / Initiator efficiency of peroxides in high-pressure ethene polymerization // *Macromolecular Chemistry and Physics*. – **2002**. – Т. 203, № 14. – С. 2113-2123.
14. Oxley J. C., Smith J. L., Bowden P. R., Rettinger R. C. / Factors influencing triacetone triperoxide (TATP) and diacetone diperoxide (DADP) formation: Part I // *Propellants, explosives, pyrotechnics*. – **2013**. – Т. 38, № 2. – С. 244-254.
15. Danilov A. / Progress in research on fuel additives // *Petroleum Chemistry*. – **2015**. – Т. 55, № 3. – С. 169-179.
16. Xie D.-Y. / Artemisia annua, artemisinin, and the Nobel Prize: beauty of natural products and educational significance // *Science Bulletin*. – **2016**. – Т. 61. – С. 42-44.

17. Schoenbein C. F. / Das Ozon als Oxydationsmittel // *Annalen der Physik*. – **1846**. – T. 143, № 1. – C. 89-97.
18. Schönbein C. Über die Erzeugnisse der langsamen Verbrennung des Aethers // Book Über die Erzeugnisse der langsamen Verbrennung des Aethers / EditorJournal, 1868.
19. Harries C. / Über die Einwirkung des Ozons auf organische Verbindungen // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – **1912**. – T. 390, № 2. – C. 235-268.
20. Criegee R. / Mechanismus der ozonolyse // *Angewandte Chemie*. – **1975**. – T. 87, № 21. – C. 765-771.
21. Geletneky C., Berger S. / The Mechanism of Ozonolysis Revisited by 17O-NMR Spectroscopy // *European Journal of Organic Chemistry*. – **1998**. – T. 1998, № 8. – C. 1625-1627.
22. Hiberty P. C. / Mechanism of ozonolysis. Ab initio study of the primary ozonide and its cleavage to the Criegee intermediate // *Journal of the American Chemical Society*. – **1976**. – T. 98, № 20. – C. 6088-6092.
23. Arriaga D., Thomas A. / Constructive Ozonolysis: Capturing Primary Ozonides // – **2022**.
24. Epstein S. A., Donahue N. M. / The Kinetics of Tetramethylethene Ozonolysis: Decomposition of the Primary Ozonide and Subsequent Product Formation in the Condensed Phase // *The Journal of Physical Chemistry A*. – **2008**. – T. 112, № 51. – C. 13535-13541.
25. Hassan Z., Stahlberger M., Rosenbaum N., Bräse S. / Criegee Intermediates Beyond Ozonolysis: Synthetic and Mechanistic Insights // *Angewandte Chemie International Edition*. – **2021**. – T. 60, № 28. – C. 15138-15152.
26. Laventine D. M., Davies M., Evinson E. L., Jenkins P. R., Cullis P. M., Fawcett J. / Ring-closing double reductive amination route to aza-heteroannulated sugars // *Tetrahedron letters*. – **2005**. – T. 46, № 2. – C. 307-310.
27. Percy J. M., Roig R., Singh K. Fluorinated Analogues of Amicetose and Rhodinose–Novel Racemic and Asymmetric Routes // Book Fluorinated Analogues of Amicetose and Rhodinose–Novel Racemic and Asymmetric Routes / EditorWiley Online Library, 2009.
28. Hillers S., Niklaus A., Reiser O. / Ozonolysis of cyclic enol ethers: an efficient strategy to aldol and homoaldol compounds // *The Journal of Organic Chemistry*. – **1993**. – T. 58, № 11. – C. 3169-3171.
29. Caronna T., Gabbiadini S., Mele A., Recupero F. / Approaches to the azahelicene system: Synthesis and spectroscopic characterization of some diazapentahelicenes // *Helvetica chimica acta*. – **2002**. – T. 85, № 1. – C. 1-8.
30. Clark R. D., Heathcock C. H. / Synthesis of a cytotoxic vernolepin prototype. Ozonization of silyloxyalkenes // *The Journal of Organic Chemistry*. – **1976**. – T. 41, № 8. – C. 1396-1403.
31. Dussault P. H., Lee H.-J., Liu X. / Selectivity in Lewis acid-mediated fragmentations of peroxides and ozonides: application to the synthesis of alkenes, homoallyl ethers, and 1,2-dioxolanes // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – **2000**. 10.1039/B001391I № 17. – C. 3006-3013.

32. Hon Y.-S., Lu L., Chang R.-C., Lin S.-W., Sun P.-P., Lee C.-F. / Syntheses of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds from the Reactions of Monosubstituted Ozonides with Stable Phosphonium Ylides // *Tetrahedron*. – **2000**. – T. 56, № 47. – C. 9269-9279.
33. Schank K., Beck H., Pistorius S. / Ozonolyse von Enolethern. 10. Mitteilung: Ozonisierung von Enolethern aus 1, 2- und 1, 3-Dicarbonyl-Verbindungen: direkte quantitative Synthese von Phthalonsäure-anhydrid // *Helvetica chimica acta*. – **2004**. – T. 87, № 8. – C. 2025-2049.
34. Chen L., Wiemer D. F. / Synthesis of a carbon analogue of N-acetylmannosamine via acetolysis on a relatively stable ozonide // *The Journal of Organic Chemistry*. – **2002**. – T. 67, № 21. – C. 7561-7564.
35. 杨忠顺, 吴文敏, 李英, 吴毓林. / Design and Synthesis of Novel Artemisinin-Like Ozonides with Antischistosomal Activity // – **2005**.
36. Audran G., Marque S. R. A., Santelli M. / Ozone, chemical reactivity and biological functions // *Tetrahedron*. – **2018**. – T. 74, № 43. – C. 6221-6261.
37. DenBesten I. E., Kinstle T. H. / Low-temperature ozonation of alkenes adsorbed on silica gel // *Journal of the American Chemical Society*. – **1980**. – T. 102, № 18. – C. 5968-5969.
38. El-kholany M. R., Kishimoto N., Tanaka K., Takamura H., Kadota I. / Synthesis of ozonides mediated by molecular sieve under solvent-free conditions // *Tetrahedron*. – **2024**. – T. 165. – C. 134137.
39. Kawamura S.-i., Yamakoshi H., Abe M., Masuyama A., Nojima M. / Ozonolyses of 1-alkyl-substituted 1-tert-butylethylenes and highly methylated methylenecycloalkanes. The influence of the substituent steric bulk on the direction of cleavage of the primary ozonides // *Tetrahedron*. – **2002**. – T. 58, № 5. – C. 891-896.
40. Shin H. S., won Lee C., Lee J. Y., Huh T. S. / Ozonolyses of Cycloalkenes in the Presence of Carbonyl Compounds // *European Journal of Organic Chemistry*. – **2000**. – T. 2000, № 2. – C. 335-348.
41. Dussault P. H., Lee H.-J., Liu X. / Selectivity in Lewis acid-mediated fragmentations of peroxides and ozonides: application to the synthesis of alkenes, homoallyl ethers, and 1, 2-dioxolanes // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – **2000**. № 17. – C. 3006-3013.
42. Keul H., Kuczkowski R. L. / Ozonolysis in ester solvents: synthesis of alkoxy ozonides // *Journal of the American Chemical Society*. – **1984**. – T. 106, № 11. – C. 3383-3383.
43. Keul H., Kuczkowski R. L., Choi H.-S. / Ozonolysis of enol ethers: formation of 3-alkoxy-1, 2-dioxolanes by concerted addition of a carbonyl oxide to an enol ether // *The Journal of Organic Chemistry*. – **1985**. – T. 50, № 18. – C. 3365-3371.
44. Bunnelle W. H., Schlemper E. O. / Intramolecular carbonyl oxide-ester cycloaddition. Structure of a novel alkoxy ozonide // *Journal of the American Chemical Society*. – **1987**. – T. 109, № 2. – C. 612-613.
45. Griesbaum K., Övez B., Huh T. S., Dong Y. / Ozonolyses of O-methyloximes in the presence of acid derivatives: A new access to substituted ozonides // *Liebigs Annalen*. – **1995**. – T. 1995, № 8. – C. 1571-1574.

46. O'Neill P. M., Searle N. L., Raynes K. J., Maggs J. L., Ward S. A., Storr R. C., Park B. K., Posner G. H. / A carbonyl oxide route to antimalarial yingzhaosu A analogues: Synthesis and antimalarial activity // *Tetrahedron letters*. – **1998**. – T. 39, № 33. – C. 6065-6068.
47. Hartwig C. L., Lauterwasser E. M. W., Mahajan S. S., Hoke J. M., Cooper R. A., Renslo A. R. / Investigating the Antimalarial Action of 1,2,4-Trioxolanes with Fluorescent Chemical Probes // *Journal of Medicinal Chemistry*. – **2011**. – T. 54, № 23. – C. 8207-8213.
48. Dong Y., Chollet J., Matile H., Charman S. A., Chiu F. C. K., Charman W. N., Scorneaux B., Urwyler H., Santo Tomas J., Scheurer C., Snyder C., Dorn A., Wang X., Karle J. M., Tang Y., Wittlin S., Brun R., Vennerstrom J. L. / Spiro and Dispiro-1,2,4-trioxolanes as Antimalarial Peroxides: Charting a Workable Structure–Activity Relationship Using Simple Prototypes // *Journal of Medicinal Chemistry*. – **2005**. – T. 48, № 15. – C. 4953-4961.
49. Dong Y., Tang Y., Chollet J., Matile H., Wittlin S., Charman S. A., Charman W. N., Tomas J. S., Scheurer C., Snyder C., Scorneaux B., Bajpai S., Alexander S. A., Wang X., Padmanilayam M., Cheruku S. R., Brun R., Vennerstrom J. L. / Effect of functional group polarity on the antimalarial activity of spiro and dispiro-1,2,4-trioxolanes // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – **2006**. – T. 14, № 18. – C. 6368-6382.
50. Padmanilayam M., Scorneaux B., Dong Y., Chollet J., Matile H., Charman S. A., Creek D. J., Charman W. N., Tomas J. S., Scheurer C., Wittlin S., Brun R., Vennerstrom J. L. / Antimalarial activity of N-alkyl amine, carboxamide, sulfonamide, and urea derivatives of a dispiro-1,2,4-trioxolane piperidine // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – **2006**. – T. 16, № 21. – C. 5542-5545.
51. Araújo N. C. P., Barton V., Jones M., Stocks P. A., Ward S. A., Davies J., Bray P. G., Shone A. E., Cristiano M. L. S., O'Neill P. M. / Semi-synthetic and synthetic 1,2,4-trioxoquinones and 1,2,4-trioxolaquinones: synthesis, preliminary SAR and comparison with acridine endoperoxide conjugates // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – **2009**. – T. 19, № 7. – C. 2038-2043.
52. Zhou L., Alker A., Ruf A., Wang X., Chiu F. C. K., Morizzi J., Charman S. A., Charman W. N., Scheurer C., Wittlin S., Dong Y., Hunziker D., Vennerstrom J. L. / Characterization of the two major CYP450 metabolites of ozonide (1,2,4-trioxolane) OZ277 // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – **2008**. – T. 18, № 5. – C. 1555-1558.
53. Zhou L., Alker A., Ruf A., Wang X., Chiu F. C., Morizzi J., Charman S. A., Charman W. N., Scheurer C., Wittlin S. / Characterization of the two major CYP450 metabolites of ozonide (1, 2, 4-trioxolane) OZ277 // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – **2008**. – T. 18, № 5. – C. 1555-1558.
54. Wu J., Wang X., Chiu F. C., Häberli C. c., Shackelford D. M., Ryan E., Kamaraj S., Bulbule V. J., Wallick A. I., Dong Y. / Structure–activity relationship of antischistosomal ozonide carboxylic acids // *Journal of medicinal chemistry*. – **2020**. – T. 63, № 7. – C. 3723-3736.

55. Tang Y., Dong Y., Karle J. M., DiTusa C. A., Vennerstrom J. L. / Synthesis of tetrasubstituted ozonides by the Griesbaum coozonolysis reaction: diastereoselectivity and functional group transformations by post-ozonolysis reactions // *The Journal of Organic Chemistry*. – **2004**. – T. 69, № 19. – C. 6470-6473.
56. McCullough K. / Short path syntheses of α -dioxonides by sequential ozonolyses of acetylenes and O-methyl oximes // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – **1997**. № 11. – C. 1601-1604.
57. Griesbaum K., Mertens H., Jung I. C. / Ozonolyses of 1,4-disubstituted 1,3-cyclohexadienes and of related compounds in methanol // *Canadian Journal of Chemistry*. – **1990**. – T. 68, № 8. – C. 1369-1375.
58. Paryzek Z., Rychlewska U. / Ozonolysis of cholesterol and other Δ 5-steroids in the presence of alcohols: a revised mechanism and hydroperoxide structure of the solvent-participated product, confirmed by X-ray analysis // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. – **1997**. № 11. – C. 2313-2318.
59. Griesbaum K., Kiesel G., Mertens H., Krieger-Beck P., Henke H. / Acid-catalyzed reactions of six- and seven-membered cyclic hemiperacetals and peracetals and of related bicyclic ozonides // *Canadian Journal of Chemistry*. – **1994**. – T. 72, № 11. – C. 2198-2204.
60. Schreiber S. L. / Fragmentation reactions of α -alkoxy hydroperoxides and application to the synthesis of the macrolide (+)-recifeiolide // *Journal of the American Chemical Society*. – **1980**. – T. 102, № 19. – C. 6163-6165.
61. Schreiber S. L., Liew W.-F. / Criegee rearrangement of α -alkoxy hydroperoxides a synthesis of esters and lactones that complements the baeyer-villiger oxidation of ketones // *Tetrahedron Letters*. – **1983**. – T. 24, № 23. – C. 2363-2366.
62. McCullough K. J., Fujisaka T., Nojima M., Kusabayashi S. / Selective formation of new solvent-derived products from ozonolyses of 1-acetoxy- and 1-chloro-2,3-diphenylindene // *Tetrahedron Letters*. – **1988**. – T. 29, № 27. – C. 3375-3378.
63. Bunnelle W. H. / Preparation, properties, and reactions of carbonyl oxides // *Chemical Reviews*. – **1991**. – T. 91, № 3. – C. 335-362.
64. Dussault P. H., Raible J. M. / Ozonolysis in the presence of Lewis acids: directed addition to carbonyl oxides // *Organic Letters*. – **2000**. – T. 2, № 21. – C. 3377-3379.
65. Schiaffo C. E., Dussault P. H. / Ozonolysis in solvent/water mixtures: direct conversion of alkenes to aldehydes and ketones // *The Journal of organic chemistry*. – **2008**. – T. 73, № 12. – C. 4688-4690.
66. McCullough K. / Synthesis of 1,2,4-dioxazolidine derivatives by the ozonolysis of indenes in the presence of primary amines // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – **1997**. № 13. – C. 1939-1942.
67. Robertson J. C., Verzino Jr W. / Diphenylmethyl bishydroperoxide. Anomalous product from ozonolysis of tetraphenylethylene // *The Journal of Organic Chemistry*. – **1970**. – T. 35, № 2. – C. 545-547.
68. Rebrovic L. / The peroxidic species generated by ozonolysis of oleic acid or methyl oleate in a carboxylic acid medium // *Journal of the American Oil Chemists' Society*. – **1992**. – T. 69, № 2. – C. 159-165.

69. Bityukov O. V., Vil' V. A., Terent'ev A. O. / Synthesis of Acyclic Geminal Bis-peroxides // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – **2021**. – T. 57, № 6. – C. 853-878.
70. Tsuchiya K., Hamada Y., Masuyama A., Nojima M., McCullough K. J., Kim H.-S., Shibata Y., Wataya Y. / Synthesis, crystal structure and anti-malarial activity of novel spiro-1,2,4,5-tetraoxacycloalkanes // *Tetrahedron Letters*. – **1999**. – T. 40, № 21. – C. 4077-4080.
71. Robertson J. C., Verzino W. J., Jr. / Diphenylmethyl bishydroperoxide. Anomalous product from ozonolysis of tetraphenylethylene // *The Journal of Organic Chemistry*. – **1970**. – T. 35, № 2. – C. 545-547.
72. Nonami Y., Ushigoe Y., Masuyama A., Nojima M., McCullough K. J. / Synthesis of novel hydroperoxy-substituted 1,2,4,5-tetroxepanes and 1,2,4,5-tetroxocanes // *Tetrahedron Letters*. – **1998**. – T. 39, № 36. – C. 6597-6600.
73. Griesbaum K., Liu X., Henke H. / N-Methoxy-1,2,4-Dioxazolidines by Ozonolysis Reactions // *The Journal of Organic Chemistry*. – **1998**. – T. 63, № 4. – C. 1086-1089.
74. Mori M., Nojima M., Kusabayashi S., McCullough K. J. / Synthesis of 1,2,4-dioxazolidines by the ozonolysis of vinyl ethers in the presence of imines. The first [3 + 2] cycloaddition of carbonyl oxide to the carbon–nitrogen double bond // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – **1988**.10.1039/C39880001550 № 23. – C. 1550-1552.
75. 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 // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – **1995**.10.1039/P19950000041 № 1. – C. 41-48.
76. Mori M., Sugiyama T., Nojima M., Kusabayashi S., McCullough K. J. / Synthesis and x-ray analysis of dihydro-1,2,4,5-trioxazine. Evidence of a stepwise mechanism for the [3 + 3] cycloaddition of carbonyl oxides with nitrones // *The Journal of Organic Chemistry*. – **1992**. – T. 57, № 8. – C. 2285-2294.
77. Satake S., Ushigoe Y., Nojima M., McCullough K. J. / The synthesis of novel 3,4-dihydro-1,2,5,7,4-tetroxazocine derivatives via extended [3 + 3 + 2] cycloaddition reactions between a carbonyl oxide, a nitrene and an aldehyde // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – **1995**.10.1039/C39950001469 № 14. – C. 1469-1470.
78. Ushigoe Y., Satake S., Masuyama A., Nojima M., J. McCullough K. / Synthesis of 1,2,4-dioxazolidine derivatives by the ozonolysis of indenenes in the presence of primary amines // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – **1997**.10.1039/A701572K № 13. – C. 1939-1942.
79. Schwartz C., Raible J., Mott K., Dussault P. H. / Fragmentation of Carbonyl Oxides by N-Oxides: An Improved Approach to Alkene Ozonolysis // *Organic Letters*. – **2006**. – T. 8, № 15. – C. 3199-3201.
80. Dai P., Dussault P. H. / Intramolecular Reactions of Hydroperoxides and Oxetanes: Stereoselective Synthesis of 1,2-Dioxolanes and 1,2-Dioxanes // *Organic Letters*. – **2005**. – T. 7, № 20. – C. 4333-4335.
81. Ghorai P., Dussault P. H., Hu C. / Synthesis of Spiro-bisperoxyketals // *Organic Letters*. – **2008**. – T. 10, № 12. – C. 2401-2404.

82. Xu C., Schwartz C., Raible J., Dussault P. H. / Asymmetric synthesis of 1,2-dioxanes: approaches to the peroxyplakoric acids // *Tetrahedron*. – **2009**. – T. 65, № 47. – C. 9680-9685.
83. Hamann H.-J., Wlosnewski A., Greco T., Liebscher J. / Novel Hydroperoxydioxolanes and -dioxanes by Hydroperoxide Rearrangement and Ozonolysis // *European Journal of Organic Chemistry*. – **2006**. – T. 2006, № 9. – C. 2174-2180.
84. Naveen Kumar D., Sudhakar N., Rao B. V., Kishore K. H., Murty U. S. / Synthesis of trans-1,8,12,13-tetraoxadispiro[4.1.4.2]tridecanes—a new class of peroxides // *Tetrahedron Letters*. – **2006**. – T. 47, № 5. – C. 771-774.
85. Dong Y., Vennerstrom J. L. / Dispiro-1,2,4,5-tetraoxanes via Ozonolysis of Cycloalkanone O-Methyl Oximes: A Comparison with the Peroxidation of Cycloalkanones in Acetonitrile–Sulfuric Acid Media // *The Journal of Organic Chemistry*. – **1998**. – T. 63, № 23. – C. 8582-8585.
86. Kukovinets O. S., Zvereva T. I., Kabalnova N. N., Kasradze V. G., Salimova E. V., Khalitova L. R., Abdullin M. I., Spirikhin L. V. / Ozonolysis of verbenone in aprotic solvents // *Mendeleev Communications*. – **2009**. – T. 19, № 2. – C. 106-107.
87. Dong Y., Vennerstrom J. L. / Differentiation between 1,2,4,5-tetraoxanes and 1,2,4,5,7,8-hexaoxanes using ¹H and ¹³C NMR analyses // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – **2001**. – T. 38, № 2. – C. 463-466.
88. McCullough K. J., Teshima K., Nojima M. / Unprecedented formation of a cyclic tetramer from the acidolysis of indene ozonide. Isolation and characterisation of a novel dodecaoxacycloicosane derivative // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – **1993**. № 11. – C. 931-933.
89. Van Ornum S. G., Champeau R. M., Pariza R. / Ozonolysis Applications in Drug Synthesis // *Chemical Reviews*. – **2006**. – T. 106, № 7. – C. 2990-3001.
90. Avery M. A., Chong W. K. M., Jennings-White C. / Stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin, the antimalarial constituent of *Artemisia annua* L // *Journal of the American Chemical Society*. – **1992**. – T. 114, № 3. – C. 974-979.
91. Buechi G., Wuest H. / Ozonolysis of vinylsilanes // *Journal of the American Chemical Society*. – **1978**. – T. 100, № 1. – C. 294-295.
92. Murakami M., Sakita K., Igawa K., Tomooka K. / Stereoselective Oxy-Functionalization of γ -Silyl Allylic Alcohols with Ozone: A Facile Synthesis of Silyl Peroxide and Its Reactions // *Organic Letters*. – **2006**. – T. 8, № 18. – C. 4023-4026.
93. Igawa K., Sakita K., Murakami M., Tomooka K. / Partial oxidation of alkenylsilanes with ozone: A novel stereoselective approach to the diol and triol derivatives // *Synthesis*. – **2008**. – T. 2008, № 10. – C. 1641-1645.
94. Andreev P. Y. / Reaction of ozone with five-membered hetarenes in a liquid phase // *Russian Journal of Applied Chemistry*. – **2012**. – T. 85, № 9. – C. 1395-1398.

95. Taber D. F., Nakajima K. / Unsymmetrical Ozonolysis of a Diels–Alder Adduct: Practical Preparation of a Key Intermediate for Heme Total Synthesis // *The Journal of Organic Chemistry*. – **2001**. – T. 66, № 7. – C. 2515-2517.
96. Casey M., Culshaw A. J. / Cycloadditions of Carbonyl Oxides: A Novel Stereoselective Approach to 1,3-Diols // *Synlett*. – **1992**. – T. 1992, № 03. – C. 214-216.
97. Meister M., Zwick G., Griesbaum K. / Ozonolysis of vinyl chloride in methanol: a convenient entry to methoxymethylhydroperoxide and its chemistry // *Canadian journal of chemistry*. – **1983**. – T. 61, № 10. – C. 2385-2388.
98. Hassan Z., Stahlberger M., Rosenbaum N., Bräse S. / Criegee Intermediates Beyond Ozonolysis: Synthetic and Mechanistic Insights // *Angewandte Chemie (International ed. in English)*. – **2021**. – T. 60, № 28. – C. 15138-15152.
99. 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: Applications to the Synthesis of Hydroperoxides and Peroxides // *The Journal of Organic Chemistry*. – **2000**. – T. 65, № 25. – C. 8407-8414.
100. Yung-Son H., Sann-Long Y. / The ozonolytic cleavage of cycloalkenes in the presence of methyl pyruvate to yield the terminally differentiated compounds // *Tetrahedron Letters*. – **1993**. – T. 34, № 41. – C. 6591-6594.
101. Griesbaum K., Mertens H., Jung I. C. / Ozonolyses of 1,4-disubstituted 1,3-cyclohexadienes and of related compounds in methanol // *Canadian Journal of Chemistry*. – **1990**. – T. 68, № 8. – C. 1369-1375.
102. McCullough K. J., Tanaka S., Teshima K., Nojima M. / Polycyclic ozonides and peroxides derived from Hexamethyl(Dewar Benzene) // *Tetrahedron*. – **1994**. – T. 50, № 25. – C. 7625-7634.
103. Griesbaum K., Liu X., Dong Y. / Diozonides from coozonolyses of suitable O-methyl oximes and ketones // *Tetrahedron*. – **1997**. – T. 53, № 15. – C. 5463-5470.
104. Yamamoto Y., Niki E., Kamiya Y. / Ozonization of Organic Compounds. VI. Relative Reactivity of Protic Solvents toward Carbonyl Oxide // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – **1982**. – T. 55, № 8. – C. 2677-2678.
105. Dai P., Dussault P. H. / Intramolecular Reactions of Hydroperoxides and Oxetanes: Stereoselective Synthesis of 1,2-Dioxolanes and 1,2-Dioxanes // *Organic Letters*. – **2009**. – T. 11, № 6. – C. 1461-1461.
106. Dussault P. H., Raible J. M. / Ozonolysis in the Presence of Lewis Acids: Directed Addition to Carbonyl Oxides // *Organic Letters*. – **2000**. – T. 2, № 21. – C. 3377-3379.
107. Fremery M. I., Fields E. K. / Amozonolysis of Cycloolefins // *The Journal of Organic Chemistry*. – **1964**. – T. 29, № 8. – C. 2240-2243.
108. Bityukov O. V., Vil V. A., Terent'ev A. O. / Synthesis of Acyclic Geminal Bis-peroxides // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – **2021**. – T. 57, № 6. – C. 853-878.

109. Kyasa S., Puffer B. W., Dussault P. H. / Synthesis of Alkyl Hydroperoxides via Alkylation of gem-Dihydroperoxides // *The Journal of Organic Chemistry*. – **2013**. – T. 78, № 7. – C. 3452-3456.
110. Hamada Y., Tokuhara H., Masuyama A., Nojima M., Kim H.-S., Ono K., Ogura N., Wataya Y. / Synthesis and Notable Antimalarial Activity of Acyclic Peroxides, 1-(Alkyldioxy)-1-(methyldioxy)cyclododecanes // *Journal of Medicinal Chemistry*. – **2002**. – T. 45, № 6. – C. 1374-1378.
111. Jung M. E., Davidov P. / Conclusive evidence of the trapping of primary ozonides // *Organic Letters*. – **2001**. – T. 3, № 4. – C. 627-629.
112. Pfeifle M., Ma Y.-T., Jasper A. W., Harding L. B., Hase W. L., Klippenstein S. J. / Nascent energy distribution of the Criegee intermediate CH₂OO from direct dynamics calculations of primary ozonide dissociation // *The Journal of Chemical Physics*. – **2018**. – T. 148, № 17.
113. Kuczkowski R. L. / The structure and mechanism of formation of ozonides // *Chemical Society Reviews*. – **1992**. – T. 21, № 1. – C. 79-83.
114. Sander W. / Carbonyl Oxides: Zwitterions or Diradicals? // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – **1990**. – T. 29, № 4. – C. 344-354.
115. Kyasa S. K., Puffer B. W., Dussault P. H. / Synthesis of Alkyl Hydroperoxides via Alkylation of gem-Dihydroperoxides // *The Journal of Organic Chemistry*. – **2013**. – T. 78, № 7. – C. 3452-3456.
116. Pinet A., Nguyen T. L., Bernadat G., Figadère B., Ferrié L. / Synthesis of 3,5-Disubstituted 1,2-Dioxolanes through the Use of Acetoxy Peroxyacetals // *Organic Letters*. – **2019**. – T. 21, № 12. – C. 4729-4733.
117. 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**. – T. 50, № 18. – C. 10253-10345.
118. 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 Annalen*. – **1997**. – T. 1997, № 7. – C. 1381-1390.
119. Jun C.-H. / Transition metal-catalyzed carbon–carbon bond activation // *Chem. Soc. Rev.* – **2004**. – T. 33, № 9. – C. 610-618.
120. Wang B., Perea M. A., Sarpong R. / Transition Metal-Mediated C–C Single Bond Cleavage: Making the Cut in Total Synthesis // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2020**. – T. 59, № 43. – C. 18898-18919.
121. Liang Y.-F., Bilal M., Tang L.-Y., Wang T.-Z., Guan Y.-Q., Cheng Z., Zhu M., Wei J., Jiao N. / Carbon–Carbon Bond Cleavage for Late-Stage Functionalization // *Chem. Rev.* – **2023**. – T. 123, № 22. – C. 12313-12370.
122. Yaremenko I. A., Belyakova Y. Y., 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**. – T. 365, № 23. – C. 4190-4197.
123. 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*. – **2024**. – T. 56, № 1. – C. 71-86.
124. Swain M., Sadykhov G., Wang R., Kwon O. / Dealkenylative Alkenylation: Formal σ -Bond Metathesis of Olefins // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2020**. – T. 59, № 40. – C. 17565-17571.
125. Ying Y., Ye Z., Wang A., Chen X., Meng S., Xu P., Gao Y., Zhao Y. / Nickel-Catalyzed Radical Ring-Opening Phosphorylation of Cycloalkyl Hydroperoxides Leading to Distal Acylphosphine Oxides // *Org. Lett.* – **2023**. – T. 25, № 6. – C. 928-932.
126. 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 // *Chem. Sci.* – **2023**. – T. 14, № 19. – C. 5220-5225.
127. Hawkins E. G. E., Young D. P. / 542. Reactions of organic peroxides. Part V. Reaction of ferrous sulphate with methylcyclopentyl and methylcyclohexyl hydroperoxides // *J. Chem. Soc.* – **1950**. 10.1039/JR9500002804. – C. 2804-2808.
128. Minisci F., Galli R., Malatesta V., Caronna T. / Nucleophilic character of alkyl radicals—II: Selective alkylation of pyridine, quinoline and acridine by hydroperoxides and oxaziranes // *Tetrahedron*. – **1970**. – T. 26, № 17. – C. 4083-4091.
129. Minisci F., Belvedere G. / Peroxides and diazonium salts. VI. Halogenated ketones and esters from alicyclic hydroperoxides // *Gazz. Chim. Ital.* – **1960**. – T. 90. – C. 1299-1306.
130. Starostin E. K., Furman D. B., Ignatenko A. V., Barkova A. P., Nikishin G. I. / Synthesis of unsaturated dibasic acid esters from five-, six-, and seven-membered cycloalkanones // *Russ. Chem. Bull.* – **2006**. – T. 55. – C. 2016-2019.
131. Nikishin G. I., Aleksandrov A. V., Ignatenko A. V., Starostin E. K. / Synthesis of ω -haloalkanoic acids by the catalytic decomposition of cycloalkane hydroperoxides by copper ions // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* – **1984**. – T. 33, № 11. – C. 2407-2409.
132. Starostin E. K., Mazurchik A. A., Ignatenko A. V., Nikishin G. I. / Synthesis of derivatives of ketocarboxylic acids by the decomposition of 1, 4-cyclohexanedione monoethyleneketal hydroperoxide // *Russ. Chem. Bull.* – **1993**. – T. 42. – C. 1174-1178.
133. Starostin E. K., Gushchin V. V., Ignatenko A. V., Aleksandrov A. V., Nikishin G. L. / Decyclization of chlorocyclohexanone hydroperoxides under the action of ferrous salts // *Russ. Chem. Bull.* – **1996**. – T. 45. – C. 133-136.

134. Lehnert N., Ho R. Y. N., Que Jr L., Solomon E. I. / Electronic structure of high-spin iron (III)-alkylperoxo complexes and its relation to low-spin analogues: reaction coordinate of O–O bond homolysis // *J. Am. Chem. Soc.* – **2001**. – T. 123, № 51. – C. 12802-12816.
135. 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.
136. Klussmann M. / Alkenyl and Aryl Peroxides // *Chem. Eur. J.* – **2018**. – T. 24, № 18. – C. 4480-4496.
137. Handbook of free radical initiators. / Denisov E. T., Denisova T. G., Pokidova T. S.: John Wiley & Sons, 2005.
138. Moad G., Solomon D. H. The Chemistry of Radical Polymerization, 2nd Edition // Book The Chemistry of Radical Polymerization, 2nd Edition / Editor. – Amsterdam: Elsevier Science Ltd, 2006.
139. Polymer Cross-Linking. Encyclopedia of Polymer Science and Technology. / Ray P. – Weinheim: Wiley Online Library, 2002. Encyclopedia of Polymer Science and Technology.
140. Tu Y. / Artemisinin-A Gift from Traditional Chinese Medicine to the World (Nobel Lecture) // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2016**. – T. 55, № 35. – C. 10210-26.
141. Kumar N., Khan S. I., Beena, Rajalakshmi G., Kumaradhas P., Rawat D. S. / Synthesis, antimalarial activity and cytotoxicity of substituted 3,6-diphenyl-[1,2,4,5]tetraoxanes // *Bioorg. Med. Chem.* – **2009**. – T. 17, № 15. – C. 5632-5638.
142. Yadav N., Sharma C., Awasthi S. K. / Diversification in the synthesis of antimalarial trioxane and tetraoxane analogs // *RSC Adv.* – **2014**. – T. 4. – C. 5469-5498.
143. Opsenica D., Angelovski G., Pocsfalvi G., Juranić Z., Žižak Ž., Kyle D., Milhous W. K., Šolaja B. A. / Antimalarial and antiproliferative evaluation of Bis-Steroidal tetraoxanes // *Bioorg. Med. Chem.* – **2003**. – T. 11, № 13. – C. 2761-2768.
144. Kumar N., Singh R., Rawat D. S. / Tetraoxanes: Synthetic and Medicinal Chemistry Perspective // *Med. Res. Rev.* – **2012**. – T. 32, № 3. – C. 581-610.
145. O' Neill P. M., Stocks P. A., Sabbani S., Roberts N. L., Amewu R. K., Shore E. R., Aljayyousi G., Angulo-Barturen I., Belen M., Jimenez-Diaz, Bazaga S. F., Martinez M. S., Campo B., Sharma R., Charman S. A., Ryan E., Chen G., Shackelford D. M., Davies J., Nixon G. L., Biagini G. A., Ward S. A. / Synthesis and profiling of benzylmorpholine 1,2,4,5-tetraoxane analogue N205: Towards tetraoxane scaffolds with potential for single dose cure of malaria // *Bioorgan. Med. Chem.* – **2018**. – T. 26, № 11. – C. 2996-3005.
146. O'Neill P. M., Amewu R. K., Charman S. A., Sabbani S., Gnadig N. F., Straimer J., Fidock D. A., Shore E. R., Roberts N. L., Wong M. H. L., Hong W. D., Pidathala C., Riley C., Murphy B., Aljayyousi G., Gamo F. J., Sanz L., Rodrigues J., Cortes C. G., Herreros E., Angulo-Barturen I., Jimenez-Diaz M. B., Bazaga S. F., Martinez-Martinez M. S., Campo B., Sharma R., Ryan E., Shackelford D. M., Campbell S., Smith D. A., Wirjanata G., Noviyanti R., Price R. N., Marfurt J., Palmer M. J., Copple I. M., Mercer A. E., Ruecker A., Delves M. J., Sinden R. E., Siegl P., Davies J., Rochford R., Kocken C. H. M., Zeeman A. M., Nixon G. L.,

- Biagini G. A., Ward S. A. / A tetraoxane-based antimalarial drug candidate that overcomes Pfk13-C580Y dependent artemisinin resistance // *Nature Communications*. – **2017**. – T. 8.
147. Segan S., Terzic-Jovanovic N., Milojkovic-Opsenica D., Trifkovic J., Solaja B., Opsenica D. / Correlation study of retention data and antimalarial activity of 1,2,4,5-mixed tetraoxanes with their molecular structure descriptors and LSER parameters // *J. Pharmaceut. Biomed.* – **2014**. – T. 97. – C. 178-183.
148. Capci A., Lorion M. M., Wang H., Simon N., Leidenberger M., Silva M. C. B., Moreira D. R. M., Zhu Y. P., Meng Y. Q., Chen J. Y., Lee Y. M., Friedrich O., Kappes B., Wang J. G., Ackermann L., Tsogoeva S. B. / Artemisinin-(Iso)quinoline Hybrids by C-H Activation and Click Chemistry: Combating Multidrug-Resistant Malaria // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2019**. – T. 58, № 37. – C. 13066-13079.
149. Pollack Y., Segal R., Golenser J. / The Effect of Ascaridole on the In vitro Development of Plasmodium-Falciparum // *Parasitol. Res.* – **1990**. – T. 76, № 7. – C. 570-572.
150. Abbasi R., Efferth T., Kuhmann C., Opatz T., Hao X., Popanda O., Schmezer P. / The endoperoxide ascaridol shows strong differential cytotoxicity in nucleotide excision repair-deficient cells // *Toxicol. Appl. Pharm.* – **2012**. – T. 259, № 3. – C. 302-310.
151. Geroldinger G., Tonner M., Hettegger H., Bacher M., Monzote L., Walter M., Staniek K., Rosenau T., Gille L. / Mechanism of ascaridole activation in Leishmania // *Biochem. Pharmacol.* – **2017**. – T. 132. – C. 48-62.
152. 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**. – T. 22, № 11.
153. Vil' V. A., Terent'ev A. O., Mulina O. M. / Bioactive Natural and Synthetic Peroxides for the Treatment of Helminth and Protozoan Pathogens: Synthesis and Properties // *Curr. Top. Med. Chem.* – **2019**. – T. 19, № 14. – C. 1201-1225.
154. 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.
155. 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 // *Bioorgan. Med. Chem.* – **2015**. – T. 23, № 16. – C. 5175-5181.
156. Cabral L. I. L., Pomel S., Cojean S., Amado P. S. M., Loiseau P. M., Cristiano M. L. S. / Synthesis and Antileishmanial Activity of 1,2,4,5-Tetraoxanes against Leishmania donovani // *Molecules*. – **2020**. – T. 25, № 3. – C. 465.
157. Yaremenko I. A., Radulov P. S., Belyakova Y. Y., 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**.10.1002/chem.201904555 № DOI:10.1002/chem.201904555.

158. 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**. – T. 26, № 1. – C. 170-179.

159. 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**. – T. 13, № 9. – C. 902-908.

160. Dwivedi A., Mazumder A., du Plessis L., du Preez J. L., Haynes R. K., du Plessis J. / In vitro anti-cancer effects of artemisone nano-vesicular formulations on melanoma cells // *Nanomed-Nanotechnol.* – **2015**. – T. 11, № 8. – C. 2041-2050.

161. Abrams R. P., Carroll W. L., Woerpel K. A. / Five-Membered Ring Peroxide Selectively Initiates Ferroptosis in Cancer Cells // *ACS Chem. Biol.* – **2016**. – T. 11. – C. 1305-1312.

162. 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.

163. Frohlich T., Ndreshkjana B., Muenzner J. K., Reiter C., Hofmeister E., Mederer S., Fatfat M., El-Baba C., Gali-Muhtasib H., Schneider-Stock R., Tsogoeva S. B. / Synthesis of Novel Hybrids of Thymoquinone and Artemisinin with High Activity and Selectivity Against Colon Cancer // *Chemmedchem.* – **2017**. – T. 12, № 3. – C. 226-234.

164. Frohlich T., Kiss A., Wolfling J., Mernyak E., Kulmany A. E., Minorics R., Zupko I., Leidenberger M., Friedrich O., Kappes B., Hahn F., Marschall M., Schneider G., Tsogoeva S. B. / Synthesis of Artemisinin-Estrogen Hybrids Highly Active against HCMV, P-falciparum, and Cervical and Breast Cancer // *ACS Med. Chem. Lett.* – **2018**. – T. 9, № 11. – C. 1128-1133.

165. Jirangkul P., Srisawat P., Punyaratabandhu T., Songpattanaslip T., Mungthin M. / Cytotoxic effect of artemisinin and its derivatives on human osteosarcoma cell lines // *J. Med. Assoc. Thai.* – **2014**. – T. 97 Suppl 2. – C. S215-21.

166. 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**. – T. 71, № 7. – C. 1037-1048.

167. Miller M. J., Walz A. J., Zhu H., Wu C., Moraski G., Möllmann 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**. – T. 133, № 7. – C. 2076-2079.

168. 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**. – T. 24. – C. 1912-1917.
169. 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**. – T. 17. – C. 4948-4951.
170. Reiter C., Frohlich T., Gruber L., Hutterer C., Marschall M., Voigtlander C., Friedrich O., Kappes B., Efferth T., Tsogoeva S. B. / Highly potent artemisinin-derived dimers and trimers: Synthesis and evaluation of their antimalarial, antileukemia and antiviral activities // *Bioorg. Med. Chem.* – **2015**. – T. 23, № 17. – C. 5452-5458.
171. Chou S. W., Marousek G., Auerochs S., Stamminger T., Milbradt J., Marschall M. / The unique antiviral activity of artesunate is broadly effective against human cytomegaloviruses including therapy-resistant mutants // *Antivir. Res.* – **2011**. – T. 92, № 2. – C. 364-368.
172. Efferth T., Romero M. R., Wolf D. G., Stamminger T., Marin J. J. G., Marschall M. / The antiviral activities of artemisinin and artesunate // *Clin. Infect. Dis.* – **2008**. – T. 47, № 6. – C. 804-811.
173. 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.
174. Klapotke 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**. 10.1002/ejoc.201500919 № 28. – C. 6237-6242.
175. 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 beta-diketones and hydrogen peroxide // *Org. Biomol. Chem.* – **2013**. – T. 11, № 16. – C. 2613-2623.
176. Lanxess. Lewatit® MonoPlus SP 112 H Product information. – 2020. – URL: <https://www.lenntech.com/Data-sheets/Lewatit-MonoPlus-SP-112-H-L.pdf> (дата обращения: 13 Feb. 2020).
177. Lanxess. Lewatit® CNP LF Product information. – 2020. – URL: <https://www.lenntech.com/Data-sheets/Lewatit-CNP-LF-L.pdf> (дата обращения: 13 Feb. 2020).
178. Purolite. Macronet™ MN500 Product information. – 2020. – URL: <https://www.purolite.com/product-pdf/MN500.pdf> (дата обращения: 13 Feb. 2020).
179. Purolite. Supergel™ SGC100x10TLH. – 2020. – URL: <https://www.purolite.com/product-pdf/SGC100X10TLH.pdf> (дата обращения: 13 Feb. 2020).

180. Biesmeijer J. C., Roberts S. P. M., Reemer M., Ohlemuller R., Edwards M., Peeters T., Schaffers A. P., Potts S. G., Kleukers R., Thomas C. D. / Parallel declines in pollinators and insect-pollinated plants in Britain and the Netherlands // *Science*. – **2006**. – T. 313, № 5785. – C. 351-354.
181. Potts S. G., Biesmeijer J. C., Kremen C., Neumann P., Schweiger O., Kunin W. E. / Global pollinator declines: trends, impacts and drivers // *Trends in ecology & evolution*. – **2010**. – T. 25, № 6. – C. 345-353.
182. Klein A.-M., Vaissière B. E., Cane J. H., Steffan-Dewenter I., Cunningham S. A., Kremen C., Tscharntke T. / Importance of pollinators in changing landscapes for world crops // *Proceedings of the royal society B: biological sciences*. – **2007**. – T. 274, № 1608. – C. 303-313.
183. Simon-Delso N., Amaral-Rogers V., Belzunces L. P., Bonmatin J.-M., Chagnon M., Downs C., Furlan L., Gibbons D. W., Giorio C., Girolami V. / Systemic insecticides (neonicotinoids and fipronil): trends, uses, mode of action and metabolites // *Environmental Science and Pollution Research*. – **2015**. – T. 22. – C. 5-34.
184. Bryden J., Gill R. J., Mitton R. A. A., Raine N. E., Jansen V. A. A. / Chronic sublethal stress causes bee colony failure // *Ecology letters*. – **2013**. – T. 16, № 12. – C. 1463-1469.
185. Tosi S., Nieh J. C. / A common neonicotinoid pesticide, thiamethoxam, alters honey bee activity, motor functions, and movement to light // *Scientific reports*. – **2017**. – T. 7, № 1. – C. 15132.
186. Tosi S., Burgio G., Nieh J. C. / A common neonicotinoid pesticide, thiamethoxam, impairs honey bee flight ability // *Scientific reports*. – **2017**. – T. 7, № 1. – C. 1201.
187. Wu-Smart J., Spivak M. / Effects of neonicotinoid imidacloprid exposure on bumble bee (Hymenoptera: Apidae) queen survival and nest initiation // *Environmental Entomology*. – **2018**. – T. 47, № 1. – C. 55-62.
188. Tosi S., Nieh J. C., Sgolastra F., Cabbri R., Medrzycki P. / Neonicotinoid pesticides and nutritional stress synergistically reduce survival in honey bees // *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. – **2017**. – T. 284, № 1869. – C. 20171711.
189. Fisher A., Coleman C., Hoffmann C., Fritz B., Rangel J. / The synergistic effects of almond protection fungicides on honey bee (Hymenoptera: Apidae) forager survival // *Journal of economic entomology*. – **2017**. – T. 110, № 3. – C. 802-808.
190. DeGrandi-Hoffman G., Corby-Harris V., DeJong E. W., Chambers M., Hidalgo G. / Honey bee gut microbial communities are robust to the fungicide Pristine® consumed in pollen // *Apidologie*. – **2017**. – T. 48. – C. 340-352.
191. Steffan S. A., Dharampal P. S., Diaz-Garcia L., Currie C. R., Zalapa J., Hittinger C. T. / Empirical, metagenomic, and computational techniques illuminate the mechanisms by which fungicides compromise bee health // *Journal of Visualized Experiments: JoVE*. – **2017**. № 128.
192. Kakumanu M. L., Reeves A. M., Anderson T. D., Rodrigues R. R., Williams M. A. / Honey bee gut microbiome is altered by in-hive pesticide exposures // *Frontiers in microbiology*. – **2016**. – T. 7. – C. 1255.

193. Grassl J., Holt S., Cremen N., Peso M., Hahne D., Baer B. / Synergistic effects of pathogen and pesticide exposure on honey bee (*Apis mellifera*) survival and immunity // *Journal of Invertebrate Pathology*. – **2018**. – T. 159. – C. 78-86.
194. Spiltoir C. F. / Life cycle of *Ascospaera apis* (*Pericystis apis*) // *American Journal of Botany*. – **1955**. – C. 501-508.
195. Zaghoul O. A., Mourad A. K., El Kady M. B., Nemat F. M., Morsy M. E. / Assessment of losses in honey yield due to the chalkbrood disease, with reference to the determination of its economic injury levels in Egypt // *Communications in agricultural and applied biological sciences*. – **2005**. – T. 70, № 4. – C. 703-714.
196. Pridal P., Sedláček L., Marvanová L. / Microbiology of *Bombus terrestris* L. larvae (Hymenoptera: Apoidea) from laboratory rearing // *Acta univ agric et silvic Mendel Brun*. – **1997**. – T. 8. – C. 59-66.
197. Maxfield-Taylor S. A., Mujic A. B., Rao S. / First detection of the larval chalkbrood disease pathogen *Ascospaera apis* (Ascomycota: Eurotiomycetes: Ascospaerales) in adult bumble bees // *PloS one*. – **2015**. – T. 10, № 4. – C. e0124868.
198. Luo J., Wang M., Chen L., Shi J. / Efficient benzaldehyde photosynthesis coupling photocatalytic hydrogen evolution // *Journal of Energy Chemistry*. – **2022**. – T. 66. – C. 52-60.
199. Žmitek K., Zupan M., Stavber S., Iskra J. / The Effect of Iodine on the Peroxidation of Carbonyl Compounds // *The Journal of Organic Chemistry*. – **2007**. – T. 72, № 17. – C. 6534-6540.
200. Mahajan S., Mahadik M. / Studies on the synthesis of 3-nitrobenzaldehyde // *Indian journal of pharmaceutical sciences*. – **1998**. – T. 60, № 4. – C. 199-202.
201. Daemi H., Barikani M., Jahani M. / Polyurethane nanomicelles: a novel eco-friendly and efficient polymeric ionic solvent for the Cannizzaro reaction // *New Journal of Chemistry*. – **2016**. – T. 40, № 3. – C. 2121-2125.
202. Jadhav A. A., Dhanwe V. P., Joshi P. G., Khanna P. K. / An efficient solventless synthesis of cycloalkeno-1,2,3-selenadiazoles, their antimicrobial studies, and comparison with parent semicarbazones // *Chem. Het. Compd*. – **2015**. – T. 51, № 1. – C. 102-106.
203. Stork G., Brizzolara A., Landesman H., Szmuszkovicz J., Terrell R. / The Enamine Alkylation and Acylation of Carbonyl Compounds // *J. Am. Chem. Soc*. – **2002**. – T. 85, № 2. – C. 207-222.
204. Boyer J. H., Canter F. C. / The Preparation of Alkyl ψ -Oxatriazoles1 // *J. Am. Chem. Soc*. – **2002**. – T. 77, № 5. – C. 1280-1281.
205. Ungnade H. E., McLaren A. D. / The Beckmann Rearrangement of Certain Cyclo-Hexanone Oximes // *J. Org. Chem*. – **1945**. – T. 10, № 1. – C. 29-33.
206. Kolb V. M., Stupar J. W., Janota T. E., Duax W. L. / Abnormally high IR frequencies for the carbonyl group of semicarbazones of the benzaldehyde and acetophenone series // *J. Org. Chem*. – **1989**. – T. 54, № 10. – C. 2341-2346.

207. Kosswig K., Stumpf W., Kirchoff W. / Oxydation von Cyclododecanon nach Baeyer und Villiger // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – **1965**. – T. 681, № 1. – C. 28-30.
208. Nightingale D. V., Turley R. H. / The Reaction of Aldoketene Dimers with Grignard Reagents // *J. Org. Chem.* – **1961**. – T. 26, № 8. – C. 2656-2658.
209. Keul H. / Die Ozonisierung von Alkyliden- und Benzylidenadamantanen // *Chem. Ber.* – **2006**. – T. 108, № 4. – C. 1198-1206.
210. Hamada Y., Tokuhara H., Masuyama A., Nojima M., Kim H.-S., Ono K., Ogura N., Wataya Y. / Synthesis and Notable Antimalarial Activity of Acyclic Peroxides, 1-(Alkyldioxy)-1-(methyldioxy)cyclododecanes // *J. Med. Chem.* – **2002**. – T. 45, № 6. – C. 1374-1378.
211. Liu S., Bai M., Xu P.-F., Sun Q.-X., Duan X.-H., Guo L.-N. / Copper-catalyzed radical ring-opening halogenation with HX // *Chemical Communications*. – **2021**. – T. 57, № 69. – C. 8652-8655.
212. Gu L., Renault K., Romieu A., Richard J.-A., Srinivasan R. / Synthesis and spectral properties of 6'-triazolyl-dihydroxanthene-hemicyanine fused near-infrared dyes // *New Journal of Chemistry*. – **2020**. – T. 44, № 28. – C. 12208-12215.
213. Podrezova E. V., Larkina M. S., Belousov M. V., Kirschning A., Zhdankin V. V., Yusubov M. S. / Expedient Synthesis of Long-Chain ω -Substituted Fatty Acids and Esters from Cyclic Ketones Using Iodine and Hydrogen Peroxide // *Synthesis*. – **2018**. – T. 50, № 20. – C. 4081-4088.
214. De-Zordo Banliat A., Grollier K., Damond A., Billard T., Dagousset G., Magnier E., Pégot B. / Solvent free nucleophilic selenocyanation with [bmim][SeCN]. Direct access to perfluoroalkylselenide compounds // *Tetrahedron*. – **2021**. – T. 101. – C. 132507.
215. Hamed O., El-Qisairi A., Henry P. M. / Palladium (II)-catalyzed oxidation of aldehydes and ketones. 1. Carbonylation of ketones with carbon monoxide catalyzed by palladium (II) chloride in methanol // *The Journal of Organic Chemistry*. – **2001**. – T. 66, № 1. – C. 180-185.
216. Schmidt V. A., Quinn R. K., Brusoe A. T., Alexanian E. J. / Site-Selective Aliphatic C–H Bromination Using N-Bromoamides and Visible Light // *Journal of the American Chemical Society*. – **2014**. – T. 136, № 41. – C. 14389-14392.
217. Kurosawa W., Nakano T., Amino Y. / Practical large-scale production of dihydrocapsiate, a nonpungent capsaicinoid-like substance // *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. – **2017**. – T. 81, № 2. – C. 211-221.
218. Brown G. B., Partridge C. W. H. / The Preparation of Ethyl ϵ -Bromocaproate // *Journal of the American Chemical Society*. – **1944**. – T. 66, № 5. – C. 839-839.
219. Siggins J. E., Ackerman J. H., Larsen A. A. / Myelographic Agents. I. Iodobenzoates // *Journal of Medicinal Chemistry*. – **1965**. – T. 8, № 5. – C. 728-730.
220. Liu F., Zhong J., Li S., Li M., Wu L., Wang Q., Mao J., Liu S., Zheng B., Wang M., Bian Q. / Total Syntheses of (R)-Strongylodiols C and D // *Journal of Natural Products*. – **2016**. – T. 79, № 1. – C. 244-247.

221. Carballeira N. M., Pagán M. / Identification and Total Synthesis of a Novel Dimethylated Fatty Acid from the Caribbean Sponge *Calyx podatypa* // *Journal of Natural Products*. – **2000**. – T. 63, № 5. – C. 666-669.
222. Al Dulayymi J. a. R., Baird M. S., Roberts E. / The synthesis of a single enantiomer of a major α -mycolic acid of *M. tuberculosis* // *Tetrahedron*. – **2005**. – T. 61, № 50. – C. 11939-11951.
223. Peng H.-Q., Sun C.-L., Xu J.-F., Niu L.-Y., Chen Y.-Z., Wu L.-Z., Tung C.-H., Yang Q.-Z. / Convenient Synthesis of Functionalized Bis-ureidopyrimidinones Based on Thiol-yne Reaction // *Chemistry – A European Journal*. – **2014**. – T. 20, № 37. – C. 11699-11702.
224. De La Mare H. E., Kochi J. K., Rust F. F. / The Oxidation and Reduction of Free Radicals by Metal Salts // *Journal of the American Chemical Society*. – **1963**. – T. 85, № 10. – C. 1437-1449.
225. 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 β -Diketones // *The Journal of Organic Chemistry*. – **2009**. – T. 74, № 9. – C. 3335-3340.
226. Yaremenko I. A., Radulov P. S., Belyakova Y. Y., 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 // *Chemistry – A European Journal*. – **2020**. – T. 26, № 21. – C. 4734-4751.
227. 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 // *The Journal of Organic Chemistry*. – **2012**. – T. 77, № 4. – C. 1833-1842.