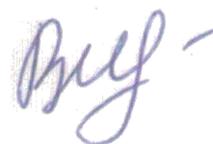


Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского  
Российской академии наук  
(ИОХ РАН)

*на правах рукописи*



**ВИЛЬ ВЕРА АНДРЕЕВНА**

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

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
член-корреспондент РАН, д.х.н.  
**Терентьев А.О.**

**Москва – 2017**

Выражаю глубокую благодарность научному руководителю член-корр. РАН, проф. РАН, д.х.н. Терентьеву Александру Олеговичу, за предоставленную интересную тему работы, за всемерную помощь и поддержку по ходу выполнения работы, за создание условий для самостоятельного научного творчества.

Благодарю советника РАН, член-корр. РАН, д.х.н. Никишина Геннадия Ивановича, за ценные советы и предложения по ходу выполнения работы, профессора Вальдемара Адама за консультирование в процессе выполнения исследований, д.ф.-м.н. Чернышева Владимира Васильевича (МГУ) и д.х.н. Корлюкова Александра Александровича (ИНЭОС РАН) за проведение рентгеноструктурных исследований, к.х.н. Крылова Игоря Борисовича, к.х.н. Ярёмченко Ивана Андреевича, аспиранта Битюкова Олега Вадимовича, аспиранта Мулину Ольгу Михайловну за полезные дискуссии, а также студента 4-го курса РХТУ им. Д.И. Менделеева Горлова Евгения Сергеевича за практическую помощь при проведении химических экспериментов.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА 1. Способы построения пероксидного цикла артемизинина (литературный обзор)</b> 9	
1. Введение .....	9
2. Построение пероксидного фрагмента артемизинина в полном синтезе .....	12
2.1 С использованием синглетного кислорода.....	12
2.2 Другие методы .....	18
3. Синтезы на основе дигидроартемизининовой кислоты.....	20
3.1 Методы получения дигидроартемизининовой кислоты .....	20
3.2 Построение пероксидного каркаса артемизинина.....	21
4. Заключение.....	28
<b>ГЛАВА 2. Органические пероксиды с противогельминтной, антипротозойной, фунгицидной и противовирусной активностью (литературный обзор)</b> .....	29
1. Введение .....	29
2. 1,2-Диоксоланы.....	31
3. 1,2,4-Триоксоланы (Озониды).....	42
4. 1,2-Диоксаны.....	44
5. 1,2-Диоксены.....	51
6. 1,2,4-Триоксаны .....	56
7. 1,2,4,5-Тетраоксаны .....	62
8. Ациклические пероксиды .....	63
Выводы .....	66
<b>ГЛАВА 3. Реакции С-О сочетания малонил пероксидов с <math>\beta</math>-дикарбонильными и N-гетероциклическими соединениями (обсуждение результатов)</b> .....	67
1. Новый метод синтеза циклопропилмалонил пероксида.....	67
2. Алкоголиз малонил пероксидов с образованием надкислот.....	68
3. Окислительное сочетание $\beta$ -дикарбонильных соединений с диацилпероксидами, катализируемое солями лантанидов .....	70
4. Получение микроразмерного катализатора на основе хлорида церия и его применение для синтеза трикарбонильных соединений.....	80
5. Окислительное сочетание N-гетероциклических соединений с малонил пероксидами .....	88
<b>ГЛАВА 4. Экспериментальная часть</b> .....	97
Экспериментальная часть к главе 3.1. Новый метод синтеза циклопропил малонил пероксида .....	97

Экспериментальная часть к главе 3.2. Алкоголиз малонил пероксидов с образованием надкислот.....	98
Экспериментальная часть к главе 3.3. Окислительное сочетание $\beta$ -дикарбонильных соединений с диацилпероксидами, катализируемое солями лантанидов.....	99
Экспериментальная часть к главе 3.4. Получение микроразмерного катализатора на основе хлорида церия и его применение для синтеза трикарбонильных соединений.....	116
Экспериментальная часть к главе 3.5. Окислительное сочетание N-гетероциклических соединений с малонил пероксидами.....	129
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>174</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>175</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>176</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Диссертационная работа посвящена развитию химии диацилпероксидов. Обладая высокой окислительной способностью, диацилпероксиды выгодно отличаются от родственных соединений – надкислот отсутствием кислого протона при пероксидной группе. Это фундаментальное различие определяет широкий набор необычных химических свойств диацилпероксидов – в отличие от большинства органических пероксидов, они могут окислять субстрат с переносом не только атома активного кислорода, но и всей молекулы, а отсутствие кислого протона предотвращает побочные кислотно-катализируемые процессы. В 70-ых годах прошлого века в поле зрения химиков появились циклические диацилпероксиды – малонил пероксиды<sup>1</sup>;[1-3] в настоящее время эта область химии переживает ренессанс в связи с открытием на примере этих структур не характерных для пероксидов окислительных процессов – стереоселективного *син*-[4-9] и *анти*-дигидроксилирования [10, 11] алкенов, а также окисления аренов.[12-15]

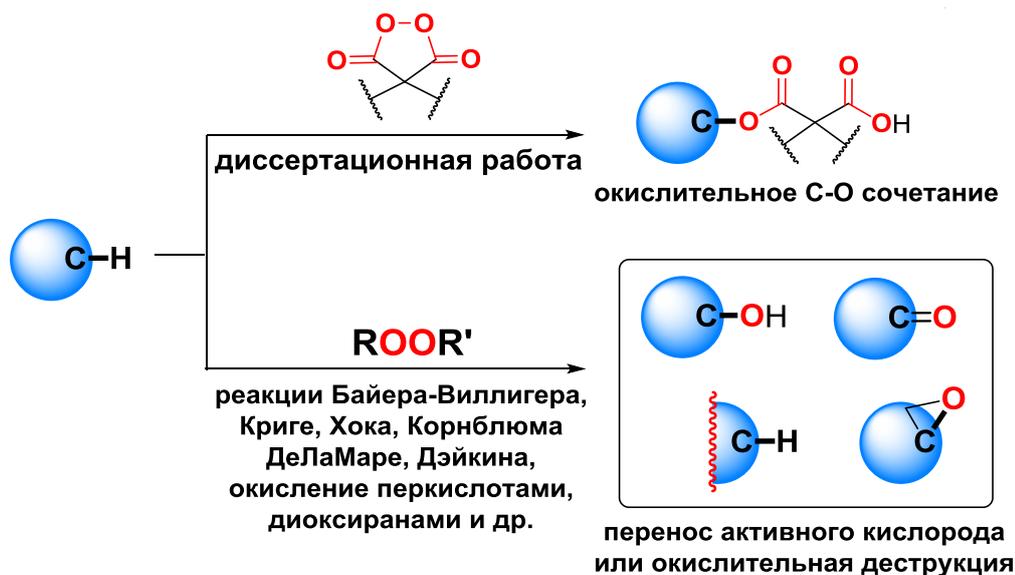
В последнее десятилетие окислительному кросс-сочетанию (cross-dehydrogenative coupling) уделяется значительное внимание, поскольку образование новой связи в этих процессах происходит с высокой атомной эффективностью и не требует введения в молекулы функциональных групп, необходимых в других подходах к кросс-сочетанию.[16-20] Среди главных типов сочетания: C-C, C-N, C-P, C-S, C-O, наиболее подробно изучено C-C сочетание.[21] В наименьшей степени изучено окислительное сочетание с образованием C-O связи,[22, 23] это обусловлено побочными процессами окисления и фрагментации исходных субстратов, например, с образованием спиртов и карбонильных соединений.[24-26] По сравнению с такими традиционными методами окисления как гидроксилирование и окисление до карбонильной группы методы C-O сочетания крайне редки. Развитие методов окислительного C-O сочетания открывает доступ к широкому диапазону ранее недоступных молекул с ценными свойствами.

Идея настоящей работы заключается в создании методов окислительного C–O сочетания, в котором диацилпероксид одновременно является и O-компонентом для сочетания, и окислителем. Развивается практически неизвестное направление в химии пероксидов и реакций окисления с их участием, где кислород становится линкером, соединяющим два углеродсодержащих фрагмента целевой молекулы; реакции протекают с абсолютной атомной эффективностью (схема 1).

---

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

Схема 1.



За более чем столетнюю историю органических пероксидов в подавляющем большинстве процессов (реакции Байера-Виллигера, Криге, Хока, Корнблюма ДеЛаМаре, Дэйкина, окисление перекислотами, диоксиранами и др.), их применение основывалось на переносе активного кислорода, часто с существенной перестройкой исходной молекулы.

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

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

Впервые осуществлено окислительное C-O сочетание  $\beta$ -дикетонных,  $\beta$ -кетозэфиров и малоновых эфиров с диацилпероксидами. Установлено, что соли лантанидов эффективно катализируют окислительные сочетания с участием органических пероксидов.

Разработан метод селективного C-O сочетания 3*N*-пиразол-3-онов, изоксазол-5(2*H*)-онов, пиразолидин-3,5-дионых и барбитуровых кислот с малонил пероксидами. Ранее окисление этих

гетероциклов ограничивалось, главным образом, гидроксильрованием или образованием оксофрагмента. Обнаружено, что эффективными катализаторами сочетания с гетероциклами являются фторированные спирты.

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

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

Разработаны процедуры получения структурированного микроразмерного катализатора на основе  $\text{CeCl}_3$ . Эффективность образцов катализаторов оценена в реакции присоединения винилкетонов к  $\beta$ -дикетонам.

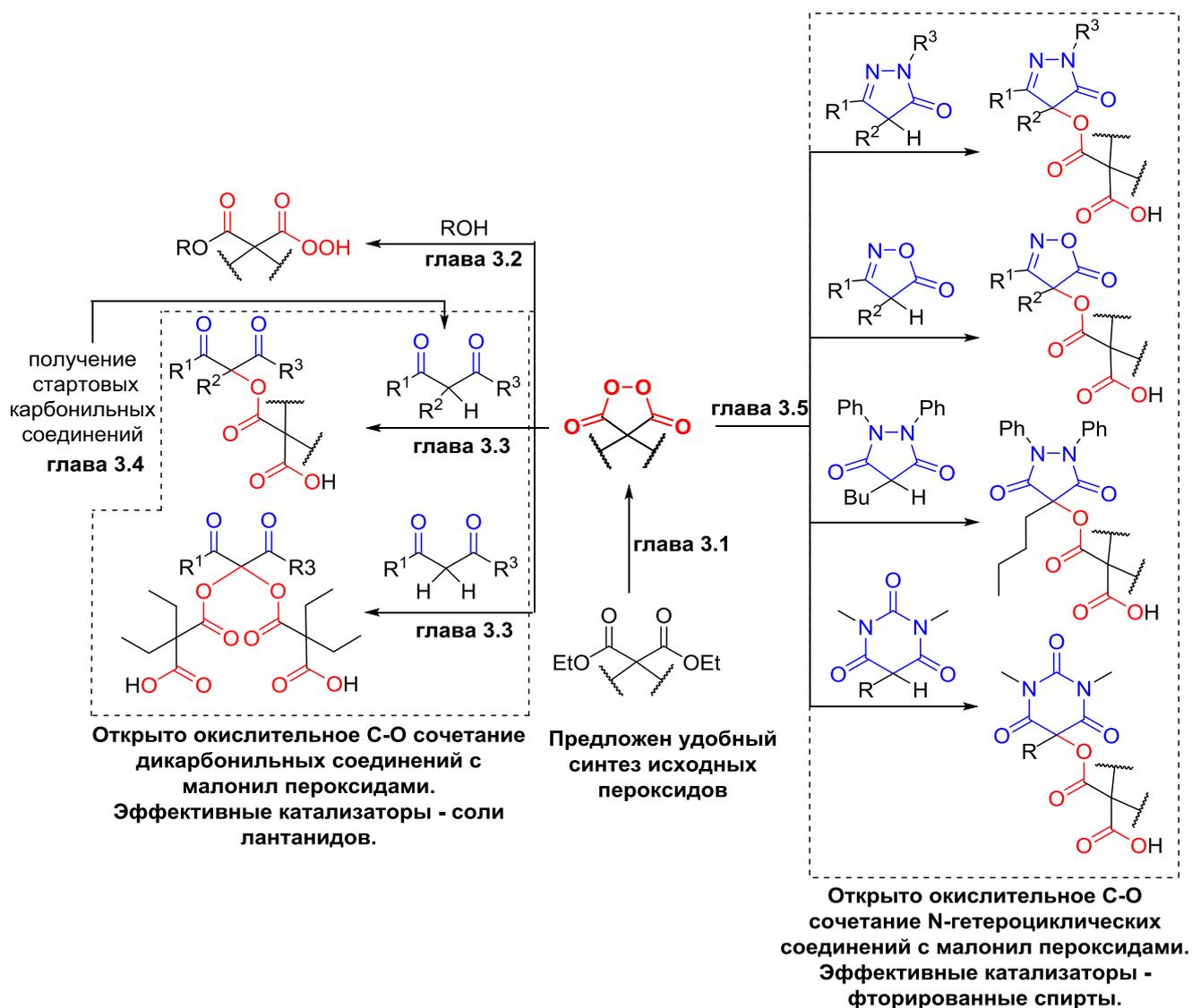
**Публикации.** По результатам проведенных исследований опубликовано 7 статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах и 17 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях. Получено 2 патента РФ.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены на VI Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2014), Международной конференции «Molecular Complexity in Modern Chemistry» (Москва, 2014), Школе-конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2015» (МГУ, Красновидово, 2015), Международном молодежном научном форуме «Ломоносов-2015» XII European Congress on Catalysis «Catalysis: Balancing the use of fossil and renewable resources» (Казань 2015), IV Всероссийской конференции по органической химии, ИОХ РАН (Москва, 2015), Международном Конгрессе по гетероциклической химии «KOST-2015» (Москва, 2015), Школе-конференции молодых ученых по органической химии «WSOC-2016» (МГУ, Красновидово, 2016), I Всероссийской молодёжной школе-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016), Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), Научной конференции грантодержателей РНФ «Фундаментальные химические исследования XXI-го века» (Москва, 2016), 4th European Chemistry Congress (Барселона, 2017), The International Symposium on Green Chemistry (Ла Рошель, Франция, 2017).

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

Содержание диссертационной работы представлено в пяти главах (схема 2). В главе 3.1 освещен разработанный метод получения циклопропилмалонил пероксида напрямую из диэфира, во второй главе описаны процессы алкоголиза малонил пероксидов. В главах 3.3 и 3.5 представлены открытые реакции окислительного С-О сочетания  $\beta$ -дикарбонильных и N-гетероциклических соединений с диацилпероксидами, в которых диацилпероксид выступает и как окислитель, и как O-компонент. Разработанный метод получения стартовых структур –  $\beta,\delta$ -трикетонов с использованием микроразмерного катализатора на основе хлорида церия рассмотрен в главе 3.4.

Схема 2.



# ГЛАВА 1. Способы построения пероксидного цикла артемизинина (литературный обзор)

## 1. Введение

По данным Всемирной Организации Здравоохранения малярия - одно из наиболее опасных заболеваний. Согласно последним оценкам ВОЗ, в 2015 году зафиксировано 149-303 млн. новых случаев малярии и 438 000 смертельных случаев во всем мире. Наибольший процент заражения приходится на Африканский континент (88%), 10% - страны Юго-Восточной Азии и 2% новых случаев малярии обнаружено в Восточно-Средиземноморском регионе [27].

Малярия имеет инфекционную этиологию, вызвана паразитированием одноклеточных организмов рода *Plasmodium*. Патология малярии обусловлена ростом и развитием паразита в красных кровяных клетках, что вызывает спектр гематологических заболеваний, в частности анемию. Подавляющее большинство случаев заболевания малярией связано с инфицированием *Plasmodium falciparum*, хотя заражение *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* и *P. knowlesi* также вызывает эту болезнь [28, 29].

Традиционно, для лечения малярии применялись такие препараты, как хинин (quinine), хлорохин (chloroquine), мефлохин, доксициклин и другие антипаразитарные вещества, однако, быстрое развитие резистентности плазмодия к ним значительно снизило эффективность терапии [30, 31].

Благодаря огромным усилиям по лечению и профилактике с 2000 по 2015 год уровень заболеваемости малярией (новые случаи заболевания) снизился на 37% по всему миру, и на 42% в Африке. За этот же период, показатели смертности от малярии снизились на 60% в мире и на 66% в Африканском регионе [27]. Таких впечатляющих результатов удалось достичь благодаря комплексу мер: противомоскитные сетки, обработанные инсектицидами (ITNs), обработка помещений (IRS), быстрое диагностическое тестирование (RDTs), и, главным образом, комбинированная терапия на основе артемизинина (ACT) [32, 33]. Комбинированная терапия на основе артемизинина (ACT) высоко эффективна при заражении малярией, вызванной *P. falciparum*, наиболее распространенным и патогенным видом, поражающим человека [34].

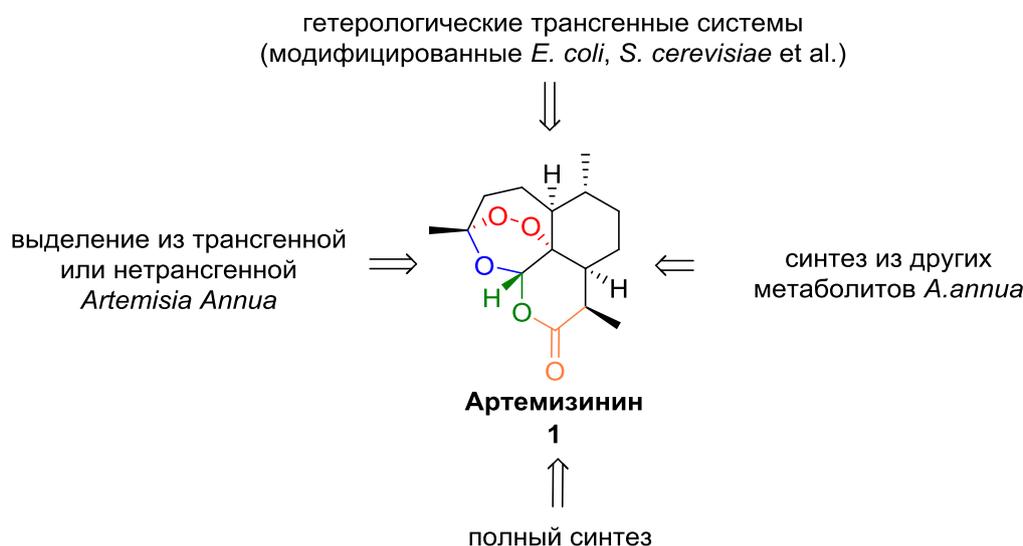
Артемизинин (Qinghaosu) (1), природный пероксид, обладающий высокой противомаларийной активностью, [35, 36] играет ключевую роль в лечении малярии в последние десятилетия. Артемизинин был выделен в 1971 году из полыни однолетней (*Artemisia annua*) в рамках программы под названием "Project 523", запущенной Китайским

правительством в 1967 [37-39]. Нобелевская премия в области физиологии и медицины 2015 года присуждена китайскому ученому, Юю Ту за "*ее открытия в области новой терапии против малярии*" [40-42].

Широкий доступ к препаратам на основе артемизинина в значительной степени ограничен его высокой стоимостью [43, 44]. Основным методом производства артемизинина остается выделение его из полыни однолетней (*Artemisia annua*) [45-47]. Полный цикл производства длится от 12 до 18 месяцев, и общий выход выделенного артемизинина, как правило, меньше 1 масс. % [48, 49].

В результате, производство достаточного количества артемизинина только с использованием метода прямого выделения остается чрезвычайно сложной задачей. Существует несколько подходов к решению проблемы получения достаточного количества доступного артемизинина, они включают в себя: нетрансгенный подход[50] (селекция, изменение питательных веществ и условий окружающей среды, а также использование культур в пробирке[51]), применение трансгенной *A. annua* [52] или гетерологических трансгенных систем (heterologous transgenic systems)[53, 54] (включение генов, ответственных за синтез артемизинина в другие организмы) а также, полусинтетические подходы на основе родственных структур,[55] и полный синтез [56]. (Рисунок 1).

**Рисунок 1.** Основные стратегии получения артемизинина.



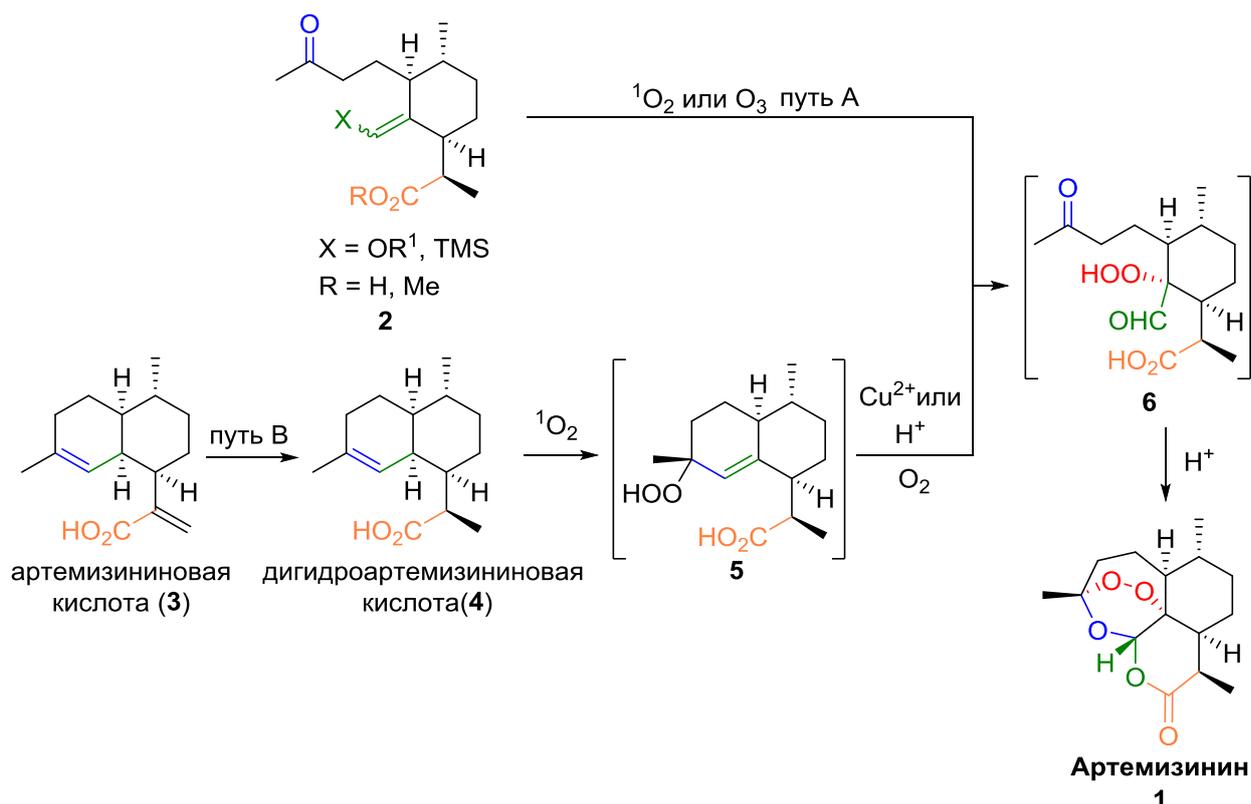
Стратегии синтетических подходов к получению артемизинина освещаются в нескольких обзорах [57-61]. Междисциплинарные подходы к производству артемизинина описаны в обзорах Abdin et. al. [62] and Corsello et. al. [63]. Полусинтетическим методам синтеза артемизинина (**1**) из артемизининовой (**3**) или дигидроартемизининовой (**4**) кислот, более доступных метаболитов *Artemisia annua* посвящены два обзора [64, 65].

Ключевой фармакофорный фрагмент в артемизинине – это 1,2,4-триоксановый цикл, спиросочлененный с лактоном; именно создание этого фрагмента является самой низкоэффективной (сложной) стадией как в синтетических, так и в биологических методах получения артемизинина. Как правило, сборку пероксидного фрагмента артемизинина проводят на финальных стадиях синтеза с помощью *one-pot* последовательных процессов пероксидирования/циклизации.

Настоящий обзор посвящен способам конструирования пероксидного фрагмента артемизинина в синтетических и полусинтетических подходах (Схема 1). Анализ литературы показал, что исходным субстратом на финальной стадии пероксидирования/циклизации в синтезе артемизинина служит или ненасыщенное производное **2** (путь А), или дигидроартемизининовая кислота (**4**) (путь В). Синтезы, в которых дигидроартемизининовая кислота (**4**) напрямую окисляется в артемизинин (**1**) (путь В) заслуживают отдельного внимания, поскольку лежат в основе современных методов производства артемизинина [66]. В 2013 году компания Sanofi запустила производство полу-синтетического артемизинина основанное на фотоокислении дигидроартемизининовой кислоты (**4**) [67].

При пероксидировании ненасыщенное производное **2** и дигидроартемизининовая кислота (**4**) образуют общий интермедиат **6**, который при действии кислот циклизуется в артемизинин. В связи с этим в настоящем обзоре материал систематизирован согласно структурам финальных полупродуктов **2** и **4**, а также, во вторую очередь, согласно методам пероксидирования.

Схема 1. Ключевые финальные стадии синтетических подходов к артемизинину.

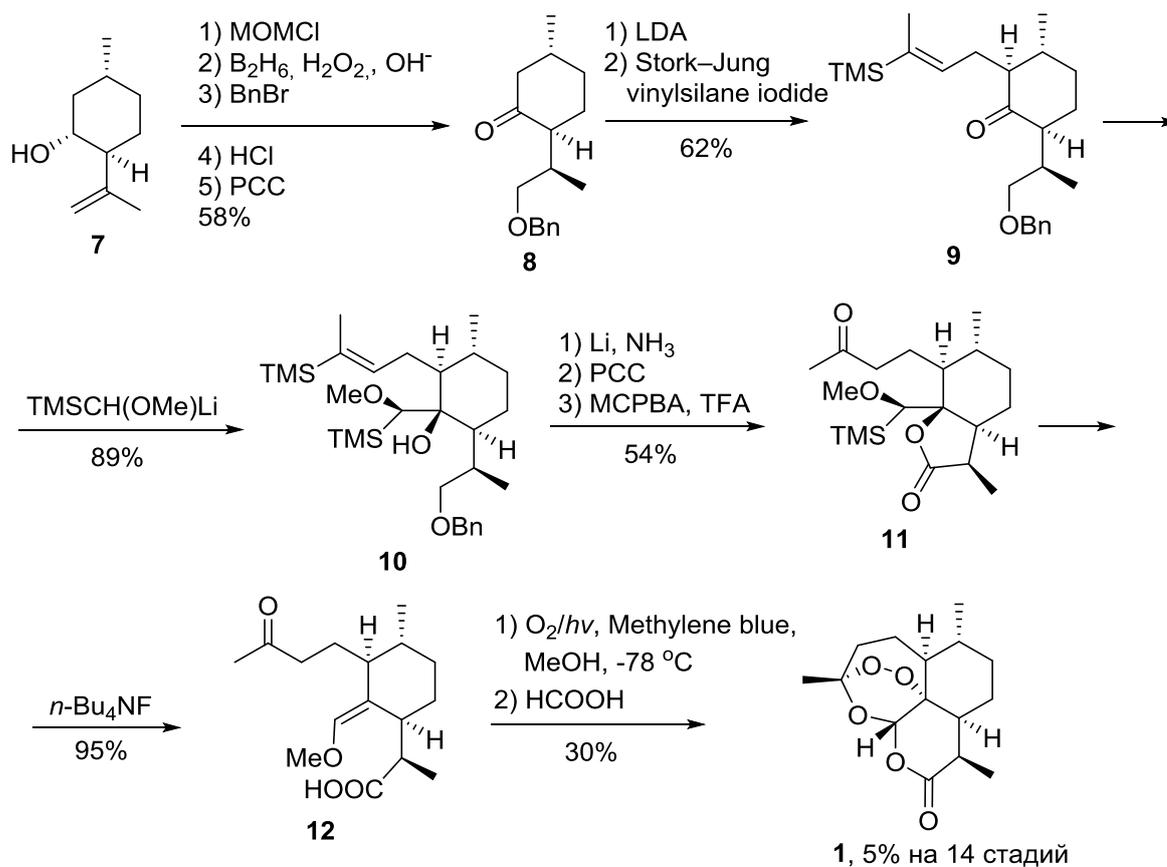


## 2. Построение пероксидного фрагмента артемизинина в полном синтезе.

### 2.1 С использованием синглетного кислорода

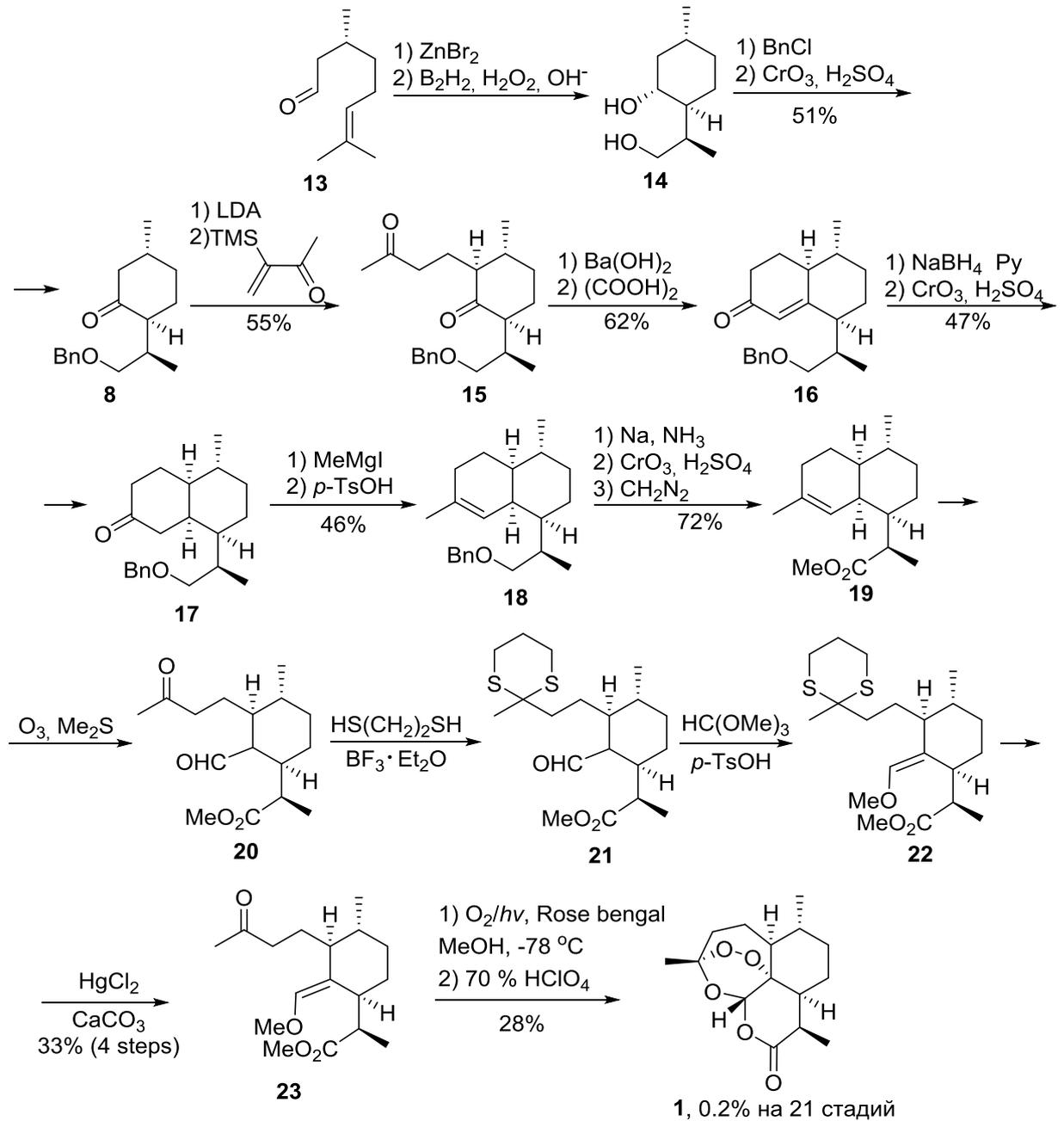
В 1983 Schmid и Hofheinz осуществили первый полный синтез артемизинина (Схема 2) [56]. Исходным веществом служил (–)-изопулегол **7**, доступный терпеновый спирт. Ключевой интермедиат **12** был синтезирован в 4 стадии из силилированного кетона **9**. При обработке кетона **9** избытком  $TMSCH(OMe)Li$  был выделен с выходом 89% мажорный диастереомер **10** (соотношение диастереомеров 8:1). Лактон **11**, полученный последовательными дебензилированием и окислением спирта **10**, в условиях мягкого десилилирования превращался в энол эфир **12**. Еновая реакция энол эфира **12** с  $^1O_2$ , и последующая кислотнo-катализируемая циклизация полученного гидропероксида привели к целевому артемизинину (**1**) с выходом 30%. Общий выход на 14 стадий составил 5%.

**Схема 2.** Первый полный синтез артемизинина, выполненный Шмидтом (Schmid) и Хофейном (Hofheinz).



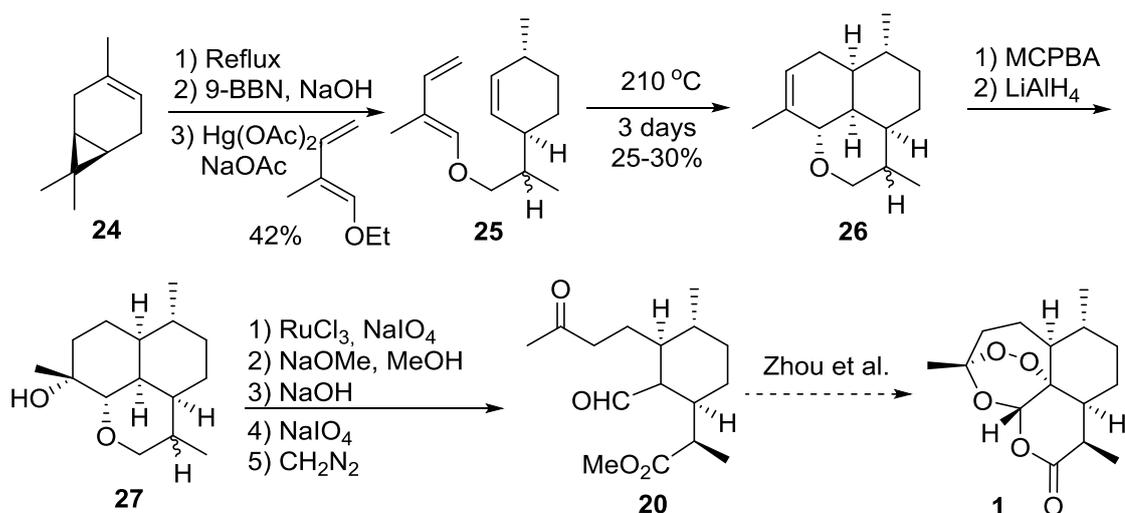
Zhou и коллеги продемонстрировали второй полный синтез артемизинина в 1986 году (Схема 3) [68]. В качестве исходного субстрата был выбран R-(+)-цитронеллаль (**13**), который был трансформирован в метиловый эфир дигидроартемизининовой кислоты (**19**). Озонолиз **19** привел к кетоальдегиду **20**. Альдегидная группа **20** была превращена в енол эфир **23** с помощью триметил ортоформиата, это превращение потребовало защиты карбонильной группы с помощью 1,3-пропандитиола. Фотоокисление енол эфира **23** в присутствии кислорода и розового бенгальского с последующей обработкой кислотой (70%  $HClO_4$ ) приводит к артемизинину (**1**) с выходом 0.2% на 21 стадию.

Схема 3. Полный синтез артемизинина, предложенный Зоу (Zhou) и коллегами.



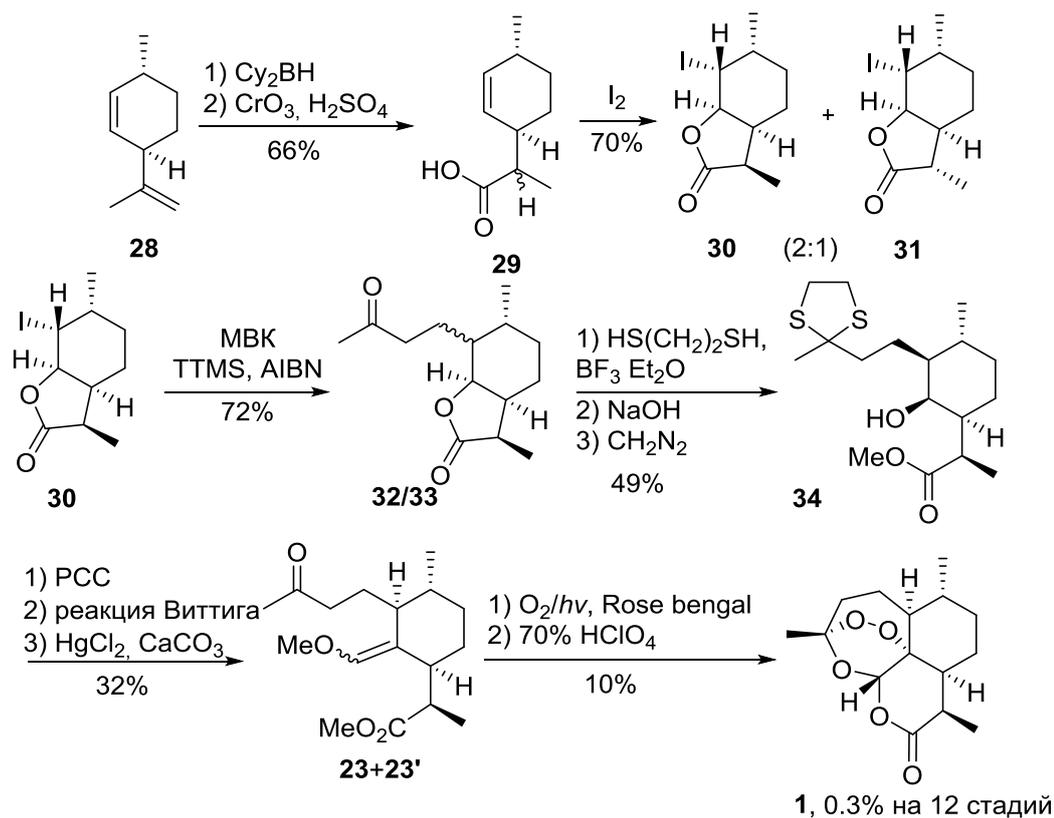
Несколько лет спустя, Ravindranathan и коллеги предложили подход, который позволил сократить синтетический путь к предшественнику артемизинина – альдегиду **20** с 15 до 8 стадий [69]. Синтез ключевого полупродукта **20** был выполнен на основе внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера триена **25**, полученного в три стадии из (+)3-карена (**24**) (Схема 4)

**Схема 4.** Синтез ключевого полупродукта **20** по реакции Дильса-Альдера, представленный Ravindranathan и коллегами.



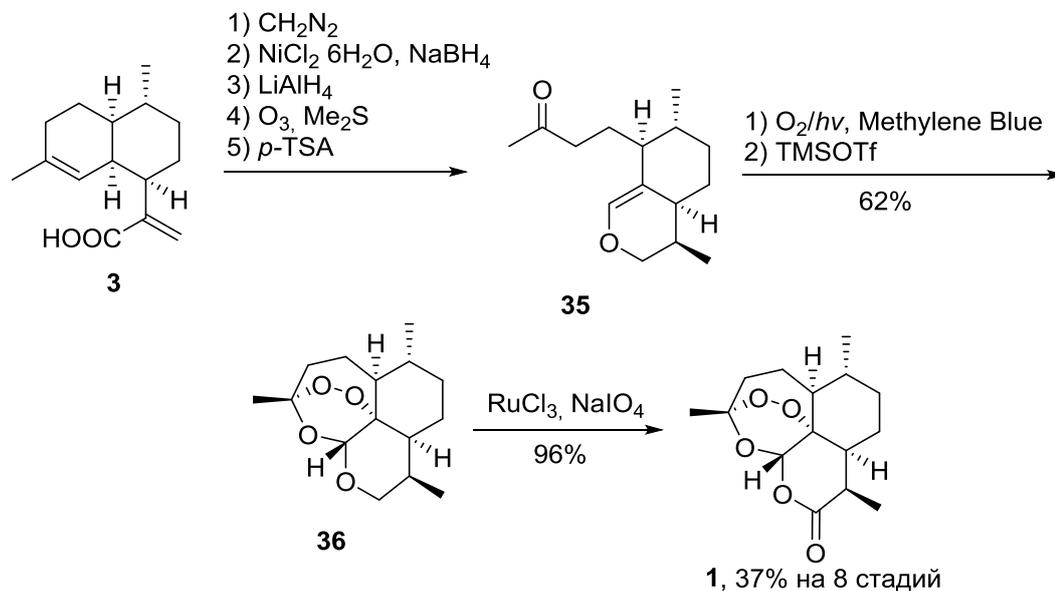
В синтезе, предложенном Yadav и коллегами в 2003 году в качестве стартового соединения был выбран (+)-изолимонен (**28**) (полученный нагреванием (+)-2-карена), гидроборирование и окисление которого приводит к кислоте **29** (Схема 5) [70]. В результате иодлактонизации кислоты **29** образуется разделяемая смесь иодлактонов **30** и **31**. Иодлактон **30** вступает в реакцию сопряженного радикального присоединения с метилвинил кетоном, образуя смесь диастереомеров **32/33**, которая может быть разделена после внедрения тиокетального фрагмента. Омыление и последующее метилирование приводят к метиловому эфиру **34**. Окисление гидрокси-группы, внедрение метоксиметильного фрагмента, и снятие тиокетальной защиты приводит к смеси изомеров енол эфиров **23** с выходом 32%. Сборка бициклического пероксидного фрагмента происходит при фотоокислении синглетным кислородом смеси изомеров енол эфира **23** с последующей кислотнo-катализируемой циклизацией. Суммарный выход артемизинина (**1**) составил 0.3% на 12 стадий.

Схема 5. Полный синтез артемизинина, предложенный Yadav и коллегами (2003).



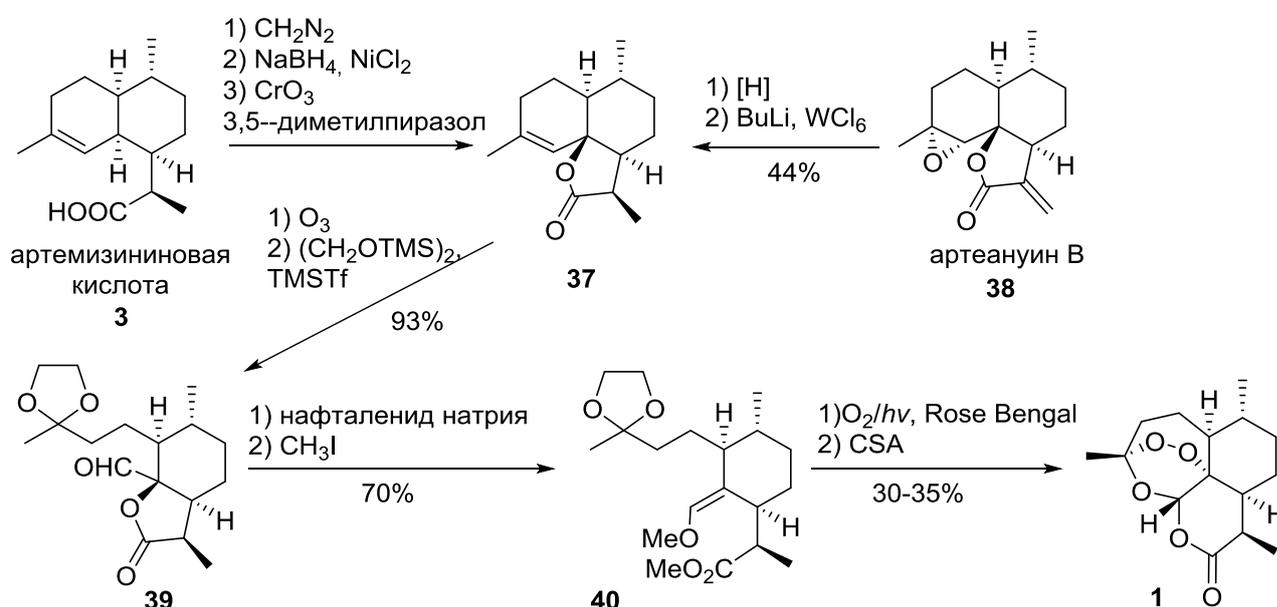
Был предложен неполный синтез артемизинина (1), основанный на артемизининовой кислоте (3) с суммарным выходом 37% через промежуточное образованием енол эфира 35 (Схема 6) [71]. Фотоокисление 35 с помощью  $^1\text{O}_2$ , с дальнейшей TMSOTf, приводило к образованию деоксоартемизинина (36). В результате окисления 36 системой  $\text{RuCl}_3\text{-NaIO}_4$  получался артемизинин (1) с выходом 96%.

Схема 6. Неполный синтез артемизинина из артемизининовой кислоты через енол эфир 35.



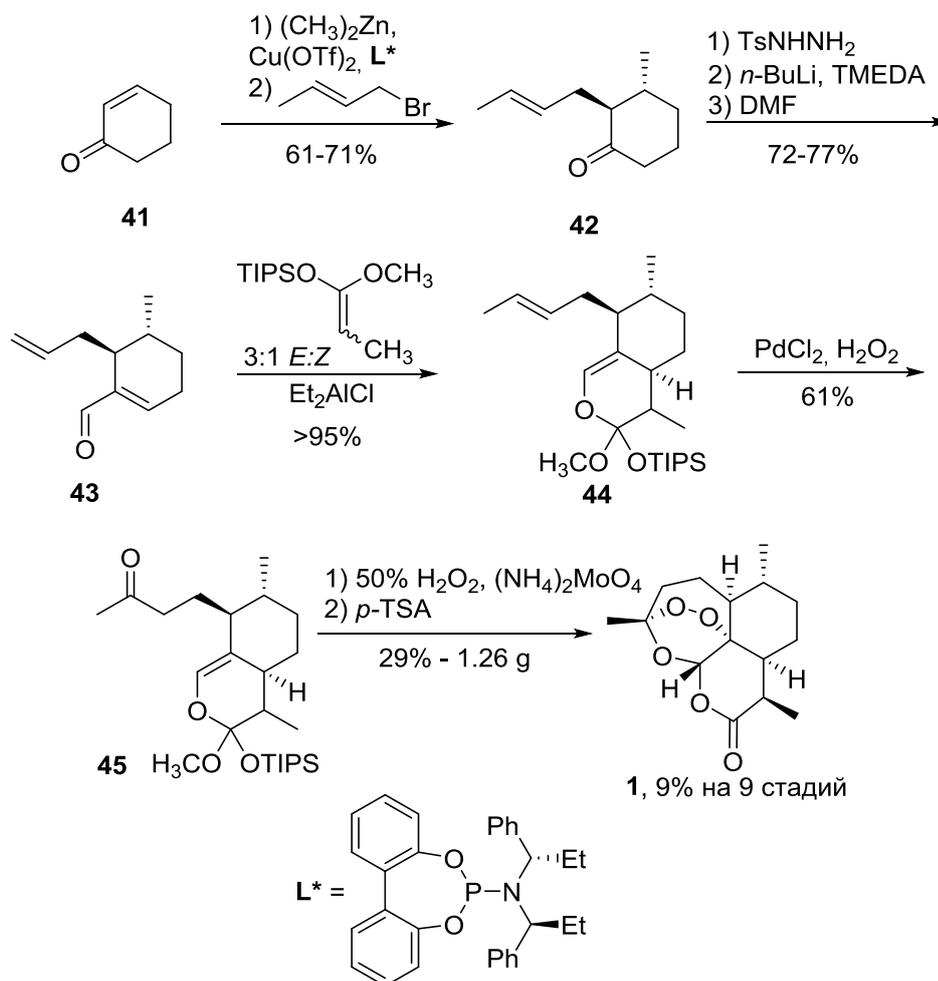
Другим примером эффективного частичного синтеза артемизинина (**1**) является синтез (**1**) из артемизининовой кислоты или артеануина В через енол эфир **40**, сообщенный Lansbury и Nowak (Схема 7) [72]. Артемизининовая кислота или артеануин В были превращены в лактон **37**. Озонолиз **37** и защита полученной карбонильной группы привели к альдегиду **39**, который был превращен в енол эфир **40** восстановительным раскрытием лактонного цикла с последующим метилированием. Финальную стадию сборки артемизининного каркаса **1** провели с помощью фотоокисления синглетным кислородом с последующей кислотнокатализируемой циклизацией. Суммарный выход артемизинина (**1**) из артеануина В составил 10% на 8 стадий. Позже, авторы предложили альтернативный путь из артеануина В (**38**) к артемизинину (**1**) в 6 стадий с выходом 5% [73].

Схема 7. Частичный синтез артемизинина, предложенный Lansbury и Nowak.



Экономически эффективный полный синтез (+)-артемизинина с суммарным выходом 9% на 9 стадий, сообщенный Cook и коллегами, позволил получать артемизинин в количестве нескольких грамм из широкодоступного исходного, циклогексанона (**41**) (Схема 8) [74]. Синтез  $\alpha, \beta$ -ненасыщенного альдегида **43** осуществляли последовательным метилированием по Михаэлю, аллилированием и реакцией Шапиро. Нестандартное  $[4 + 2]$  циклоприсоединение  $\alpha, \beta$ -ненасыщенного альдегида **43** к силилированному ацеталю кетена привело к ортоэфиру **44**. Особенностью этого полного синтеза артемизинина является применение селективных окислительных превращений на двух финальных стадиях – мягкое окисление по Ваккеру интернального алкена **44** и окислительная перегруппировка енол эфира **45** в **1** под действием синглетного кислорода, полученного разложением  $\text{H}_2\text{O}_2$  молибдатом аммония.

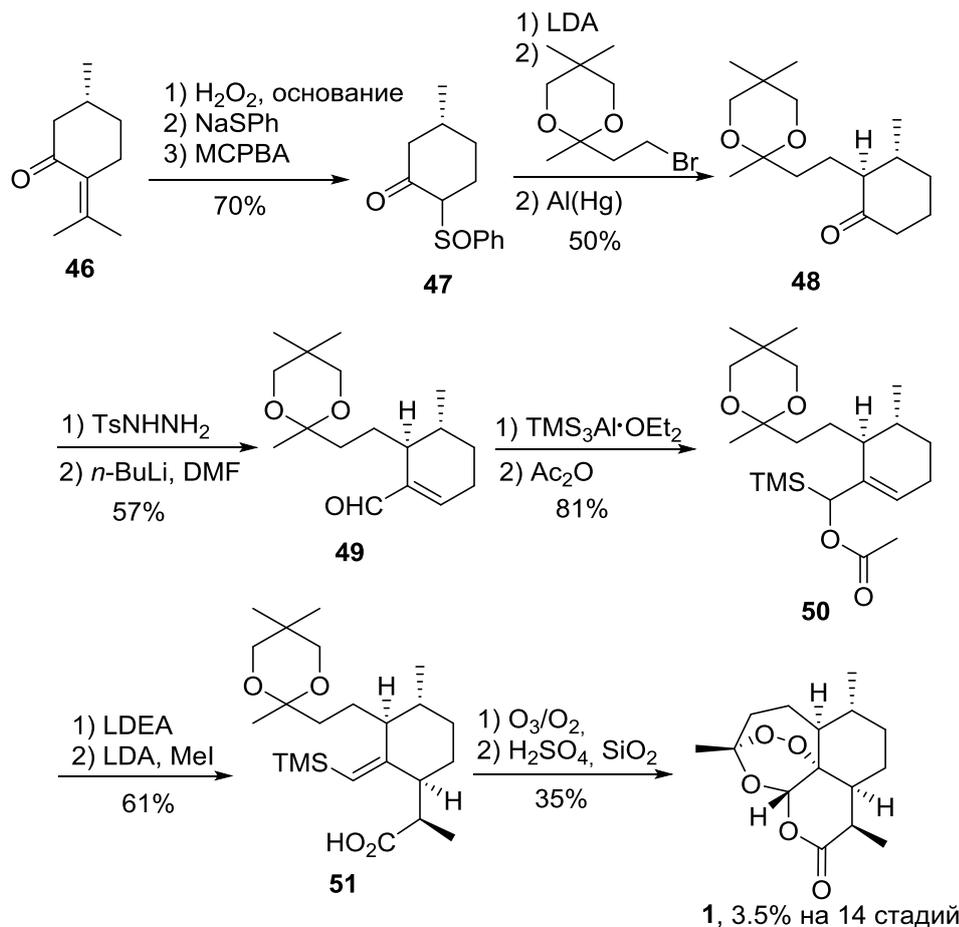
**Схема 8.** Полный синтез артемизинина в количестве нескольких грамм, разработанный Cook и коллегами.



## 2.2 Другие методы

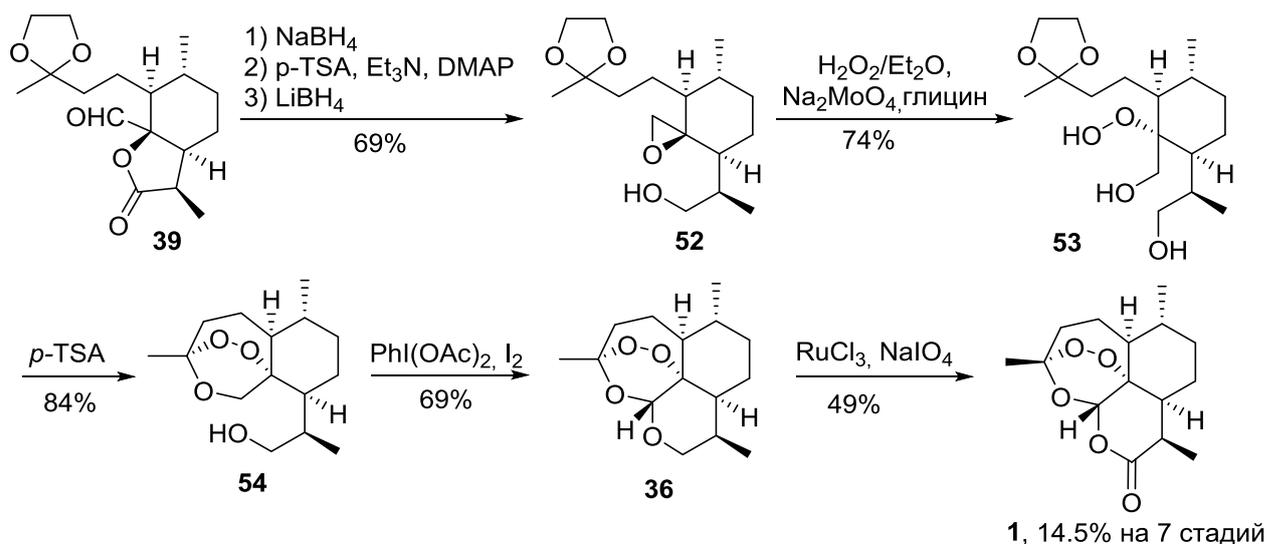
Avery и коллегами был разработан принципиально иной предшественник для сборки бициклической системы артемизинина – винил силан **51** (Схема 9) [75, 76]. Синтез начинается с трансформации исходного (*R*)-(+)-пулегон (**46**) в кетон **48** с выходом 35%. Двух-стадийная реакция Шапиро переводит кетон **48** в гомологичный альдегид **49**. Силилирование и ацилирование альдегида **49** приводит к силану **50**, который в результате перегруппировки Иреланда-Кляйзена (Ireland–Claisen) образует винил силан **51**. Взаимодействие винил силана **51** (в первой версии синтеза присутствовала стадия снятия ацетальной защиты [75]) с озоном, и последующая перегруппировка нестабильного силилоксидиоксетана приводит к артемизинину (**1**) с выходом 35% (суммарный выход на 14 стадий составил 3.5%).

Схема 9. Представленный Avery и коллегами полный синтез артемизинина (1992).



Wu с коллегами предложил снованный на пероксиде водорода подход к артемизинину с общим выходом 14.5% на 7 стадий из альдегида **39**, превращенного в спиро эпоксид **52** (Схема 10) [77]. Присоединение  $\text{H}_2\text{O}_2$  к стерически затрудненному четвертичному атому C-12a в соединении **52** достигается пергидролизом спиро эпоксидного цикла с помощью молибденовых частиц (полученных из  $\text{Na}_2\text{MoO}_4$  и глицина). Полученный  $\beta$ -гидроксигидропероксид **53** в дальнейшем циклизуется с помощью *p*-TSA, и окисляется в артемизинин (**1**).

**Схема 10.** Подход к артемизинину, основанный на перексиде водорода.



### 3. Синтезы на основе дигидроартемизининовой кислоты.

#### 3.1 Методы получения дигидроартемизининовой кислоты

На сегодняшний день, полусинтетические методы синтеза артемизинина (**1**) из доступных биосинтетических предшественников, таких как артемизининовая кислота (**3**) привлекает значительное внимание как экономически выгодный, экологичный и высоко эффективный метод производства артемизинина из надежных источников [66].

Артемизининовая кислота, также называемая артеануиновой кислотой (**3**), в 8-10 раз больше производится в *A. annua*, чем **1** [65] и может быть выделена без хроматографии [78]. Разработаны биосинтетические методы, позволяющие производить артемизининовую кислоту в больших количествах с помощью других организмов [79-81]. В 2006 Amyris Inc. и Калифорнийским Университетом был разработан ферментативный процесс с использованием генномодифицированных дрожжей для производства высоких титров артемизининовой кислоты [82]. В 2013 Paddon, Newman с коллегами представили метод биотехнологического производства артемизининовой кислоты с использованием генномодифицированных штаммов *Saccharomyces cerevisiae* (пекарские дрожжи). Это открытие позволило увеличить ферментативные титры полученной артемизининовой кислоты до 25 грамм на литр [83].

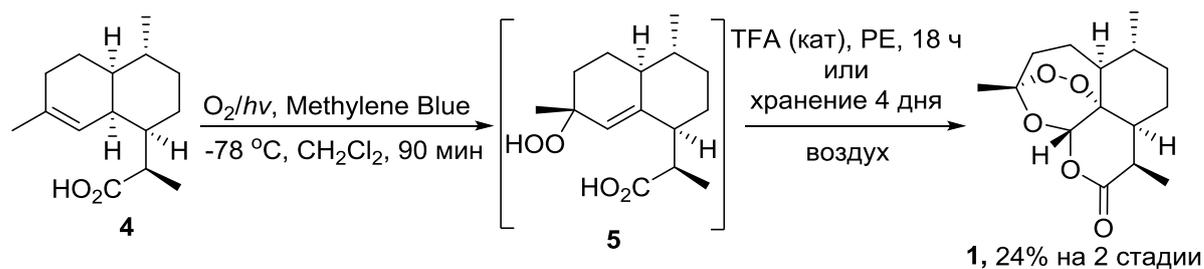
Одной из наиболее важных стадий производства артемизинина является регио- и дистереоселективное восстановление артемизининовой кислоты (**3**) до диастереомерной дигидроартемизининовой кислоты (**4**). Наиболее перспективными с точки зрения промышленного производства является восстановление водородом (22-46 атм.) на родиевых катализаторах  $(\text{Ph}_3\text{P})\text{RhCl}_2$  [83],  $\text{RuCl}_2[(\text{R})\text{-dtbm-Segphos}](\text{DMF})_2$  [84], выход дигидроартемизининовой кислоты (**4**) составляет >98% и 99%, соответственно. Также для

восстановления были использованы системы  $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$  [85] (выход 98%), и  $\text{LiBH}_4/\text{NiCl}_2$  [86] (количественный выход). Диастереомерный синтез дигидроартемизининовой кислоты (**4**) из артемизининовой кислоты (**3**) был выполнен с использованием диимида (полученного реакцией гидразин моногидрата с кислородом) в качестве восстановителя на пилотных промышленных установках с выходом  $>90\%$  [87-89]. Также, дигидроартемизининовая кислота (**4**) или ее метиловый эфир были получены в 17 стадий из (-)- $\beta$ -пинена [90], в 9 стадий из (-)-изопулегола [91], и в 8 стадий из (*R*)-(+)-цитронеллаля [92].

### 3.2 Построение пероксидного каркаса артемизинина

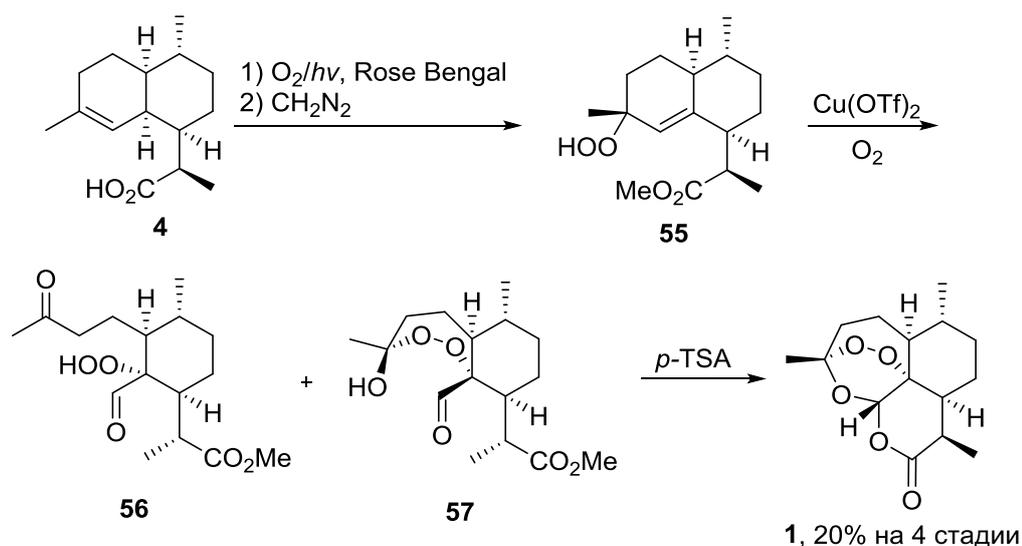
Первый пример двухстадийного превращения дигидроартемизининовой кислоты (**4**) в артемизинин (**1**) был предложен Roth и Acton в 1989 [55]. Дигидроартемизининовую кислоту (**4**) окисляли под действием кислорода в гидропероксид **5**, который *in situ* перегруппировывается в артемизинин (**1**) (Схема 11).

**Схема 11.** Превращение дигидроартемизининовой кислоты (**4**) в артемизинин (**1**).



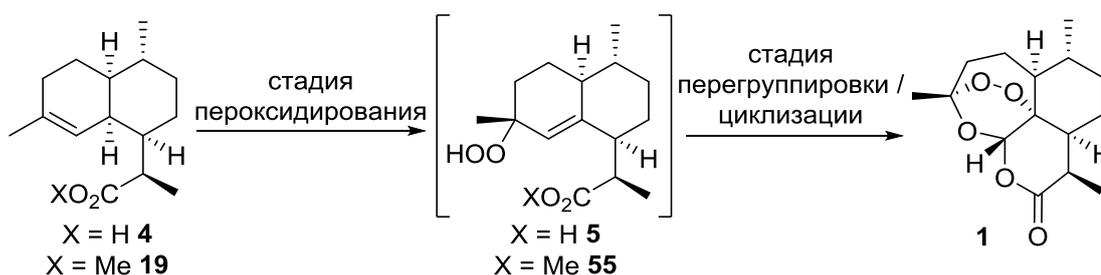
Фотоокисление дигидроартемизининовой кислоты (**4**) с последующей обработкой  $\text{CH}_2\text{N}_2$  приводило к соответствующему эфиру **55**, который переводили в артемизинин (**1**) с помощью каталитических количеств  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  и *p*-TSA (Схема 12) [93]. Дополнительная стадия метилирования существенно не повлияла на выход продукта, суммарный выход артемизинина (**1**) составил 20% на 4 стадии.

**Схема 12.** Трансформация дигидроартемизининовой кислоты (**4**) в артемизинин (**1**) через гидропероксиэфир **55**.



Было предпринято множество попыток *in situ* превращения дигидроартемизининовой кислоты (**4**) в артемизинин (**1**) (Таблица 1), однако, выход артемизинина (**1**) не превышал 30 %.

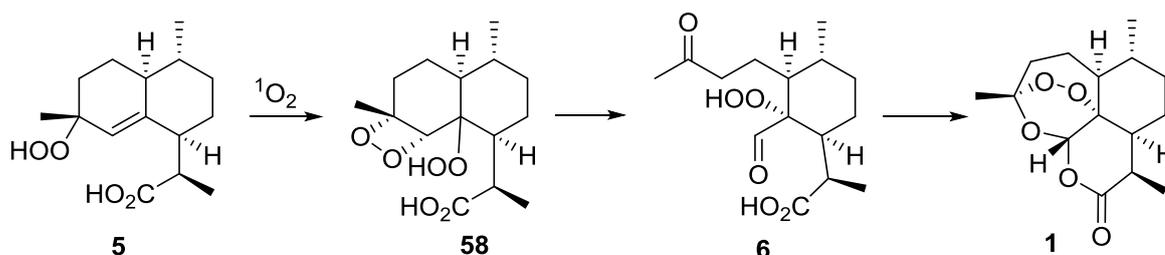
**Таблица 1.** *In situ* превращение дигидроартемизининовой кислоты (**4**) или ее эфира **19** в артемизинин (**1**).



№	Субстрат	Условия стадии пероксидирования	Условия стадии перегруппировки/циклизации	Выход <b>1</b> , %	Ссылка
1	<b>4</b>	$O_2/h\nu$ , Метиленовый синий, ацетон, 0 °С, 30 мин	ТФА (кат.), ПЭ, воздух, комн. т., 4 дня	30	[85]
2	смесь изомеров <b>19</b>	$O_2/h\nu$ , Метиленовый синий, $CH_2Cl_2$ , 20 °С, 90 мин	ТФА (кат.), ПЭ, воздух, 20 °С, 4 дня	30	[90]
3	смесь изомеров <b>4</b>	$O_2/h\nu$ , Метиленовый синий, ацетон, 0 °С, 30 мин	ТФА (кат.), ПЭ, воздух, 20 °С, 24 ч	26	[91]
4	<b>19</b>	$O_2/h\nu$ , розовый бенгальский, $CH_3CN$ , -30 °С, 6 ч	1) $O_2$ , $Cu(OTf)_2$ , $CH_3CN$ , -20 °С; 2) <i>p</i> -TSA (cat.), $CH_2Cl_2$ , 20 °С, 4 ч	25	[92]

Механизм превращения дигидроартемизининовой кислоты (**4**) в артемизинин (**1**) был подробно изучен [94-99]. На первой стадии происходит пероксидирование **4** с образованием **5**. Первоначально считалось, что конверсия гидропероксида **5** в артемизинин протекает, главным образом, через 2+2 циклоприсоединение синглетного кислорода к **5**, с дальнейшим образованием интермедиата **58** и, далее, интермедиата **6** (Схема 13) [100].

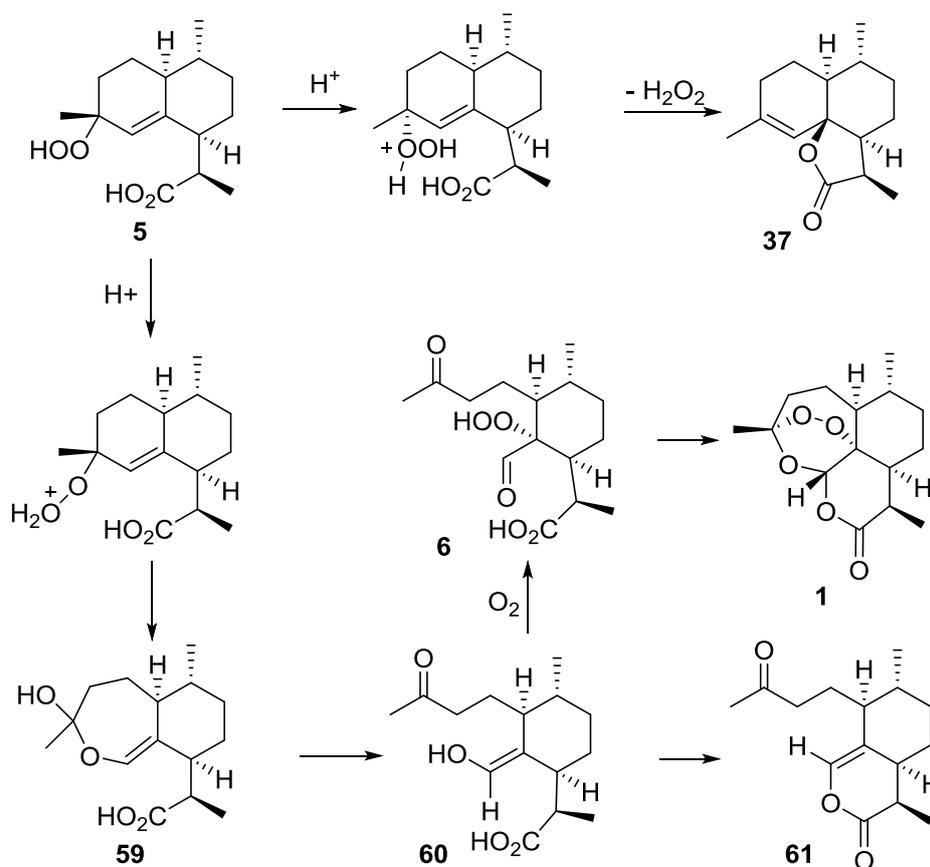
**Схема 13.** Предложенный механизм превращения артемизининовой кислоты в артемизинин.



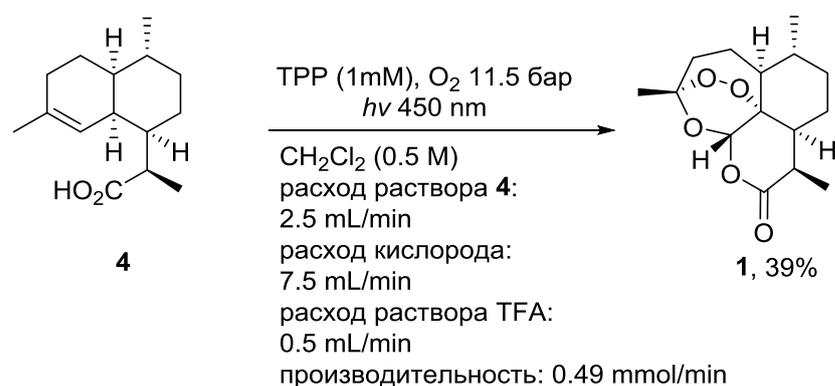
В дальнейшем было показано, что ключевыми стадиями являются терминальное протонирование гидропероксида **5**, расщепление по Хоку и взаимодействие с триплетным кислородом с образованием гидропероксида **6**, который циклизуется в артемизинин (**1**) (Схема 14) [101]. Возможные побочные продукты: 5-членный лактон дигидро-эпи-деоксоартеануин В (**37**) и енол эфир **61** были сведены к минимуму с помощью катализа TFA.

Был предложен метод синтеза артемизинина (**1**) из дигидроартемизининовой кислоты (**4**) в проточном реакторе, который не требовал выделения и очистки промежуточных соединений (Схема 15) [102]. Ключевой стадией процесса является фотохимическая еновая реакция с синглетным кислородом, распад гидропероксида по Хоку и присоединение триплетного кислорода, с последующей циклизацией с образованием эндопероксидной группы. Выход артемизинин (**1**) составил 39% на выделенный продукт (1.36 г.). Позже, авторы оптимизировали фотохимический синтез артемизинина (**1**) из дигидроартемизининовой кислоты (**4**) в проточном реакторе. Благодаря оптимизации реакционных условий (излучение LED ламп 420 nm, температура, растворитель, концентрация TFA) выход артемизинин (**1**) увеличился до 57% на выделенный продукт [101].

**Схема 14.** Кислотно-катализируемая реакция образования артемизинина и побочных продуктов.

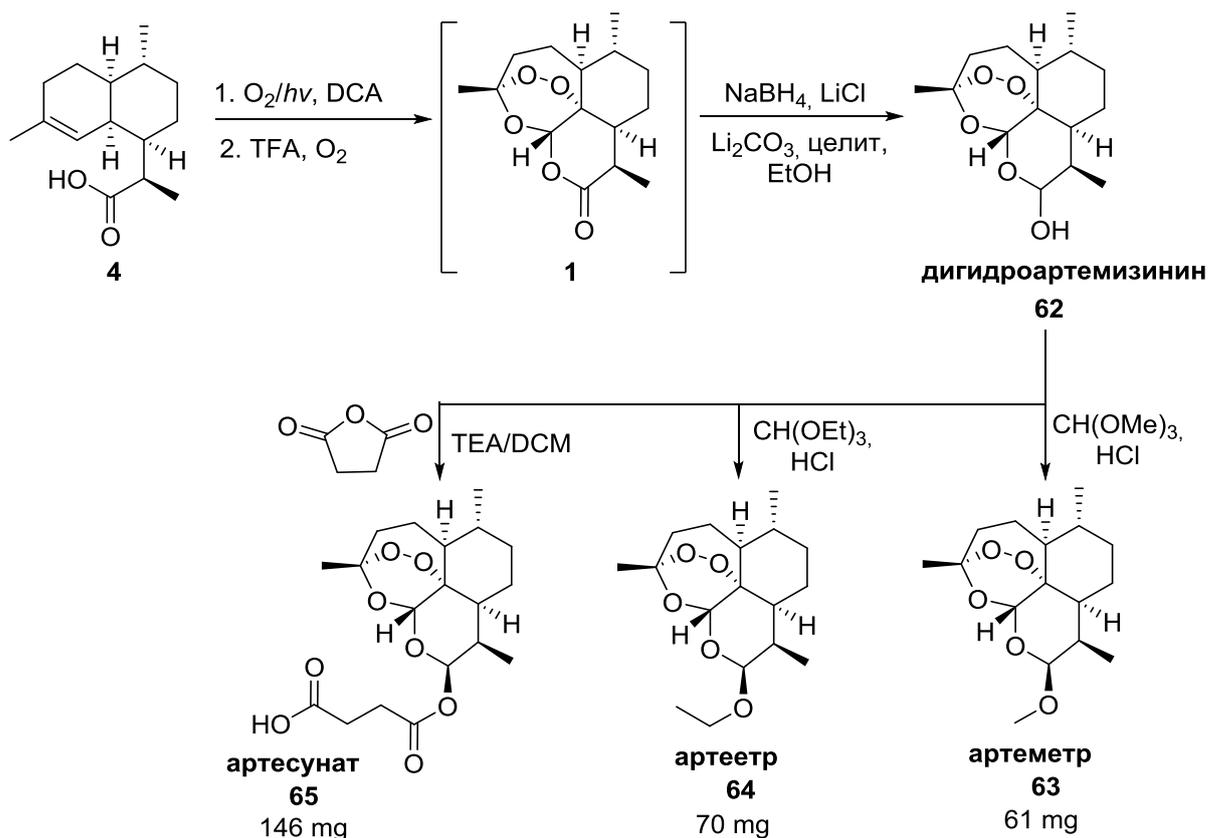


**Схема 15.** Условия синтеза артемизинина в проточном реакторе.



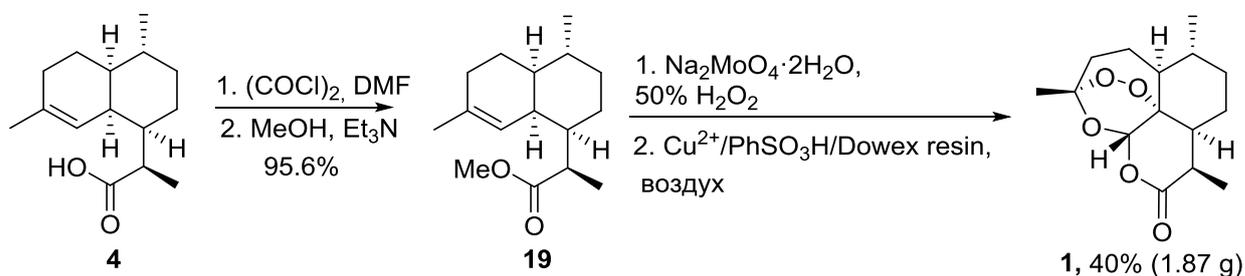
Был предложен синтез в проточном реакторе производных артемизинина: дигидроартемизинин **62**, артемтра **63**, артеетра **64** и артесуната **65** (Схема 16) [103]. Технологическая схема состоит из трех взаимосвязанных модулей для процессов фотоокисления / циклизации, восстановления и дериватизации. В четвертом модуле производится очистка продуктов с помощью градиентной колоночной хроматографии.

**Схема 16.** Синтез производных артемизинина в проточном реакторе.



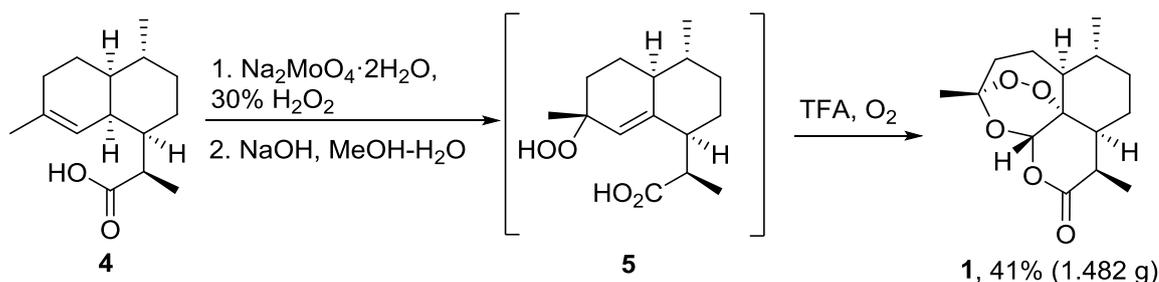
Группа Paddon продемонстрировала химическое превращение дигидроартемизининовой кислоты (**4**) в артемизинин (**1**), которое может быть выполнено без специализированного фотохимического оборудования (Схема 17) [83]. Синглетный кислород генерируется в результате диспропорционирования концентрированной  $H_2O_2$  под действием молибденового катализатора.

**Схема 17.** Превращение дигидроартемизининовой кислоты в артемизинин с использованием химических источников синглетного кислорода.

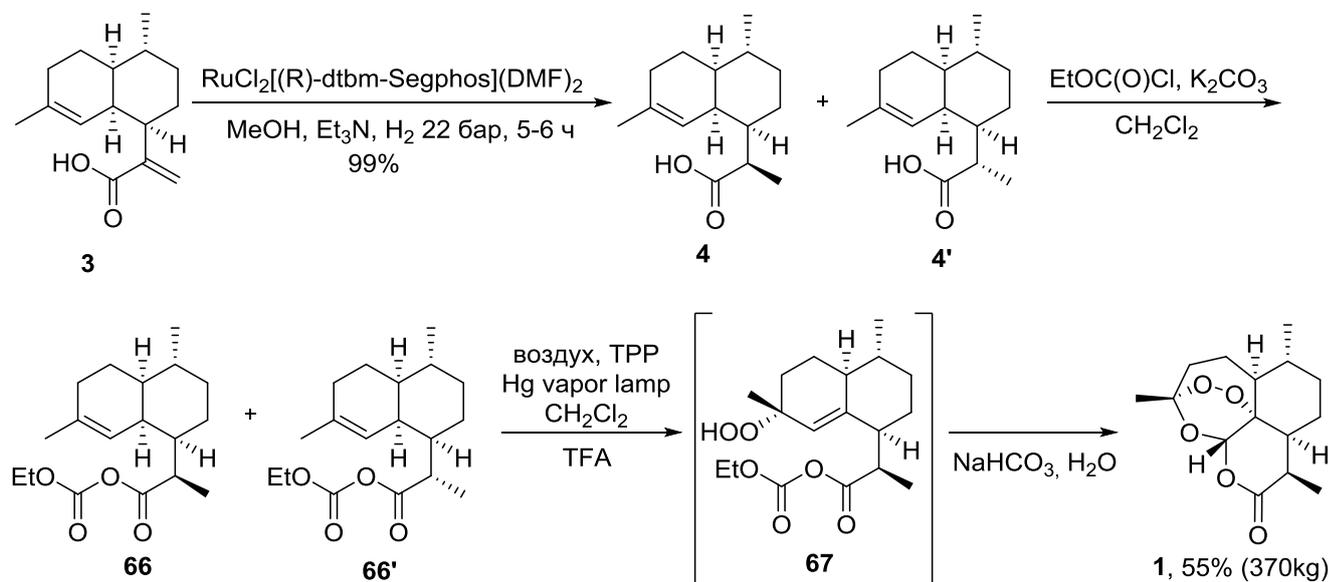


Используя родственный  $Na_2MoO_4/H_2O_2$  метод, Yikang Wu также осуществил синтез артемизинина (**1**) в количествах нескольких грамм без специального оборудования (Схема 18) [104].

Схема 18. Синтез артемизинина, предложенный Wu.



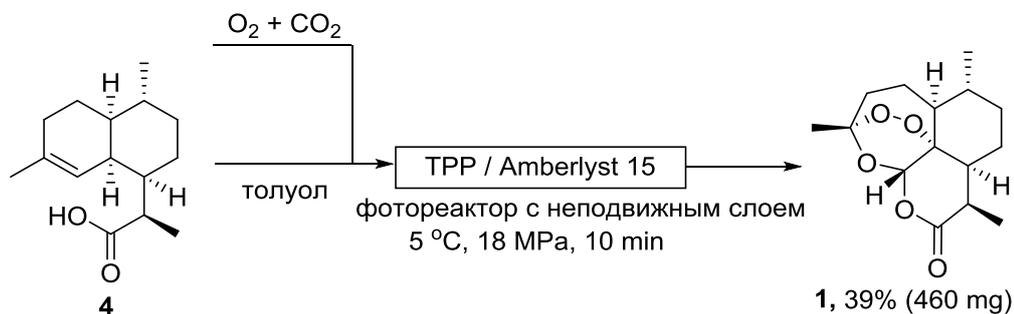
Компания Sanofi разработала крупномасштабный процесс производства артемизинина (**1**) из артемизининовой кислоты (**3**) с использованием диастереоселективного гидрогенирования и фотоокисления (Схема 19) [84].  $\text{RuCl}_2[(R)\text{-DTBM-Segphos}](\text{DMF})_2$  катализатор позволяет получать смесь энантиомеров **4** и **4'** при давлении  $\text{H}_2$  22 бар. Активированные эфиры **66** и **66'** (смешанные ангидриды) получены из смеси **4** и **4'** под действием системы этил хлорформат/карбонат калия для облегчения циклизации на финальной стадии. Смешанные ангидриды были введены в еновую реакцию Шенка в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с использованием тетрафенилпорфирина (tetraphenylporphyrin, TPP) как фотосенсибилизатора. Дальнейший каскад реакций (расщепление по Хоку, дополнительное окисгенирование, циклизация), инициированный TFA, приводит к высокому 55% выходу артемизинина (**1**) (370 кг) из исходной артемизининовой кислоты (**3**) (Схема 19).

Схема 19. Производство полусинтетического артемизинина (**1**) компанией Sanofi.

Rossen, Poliakoff и George с коллегами сообщили два подхода к синтезу артемизинина (**1**) из дигидроартемизининовой кислоты (**4**), основанных на принципах «зеленой химии» [105]. Первая стратегия заключается в использовании жидкого  $\text{CO}_2$  как растворителя и

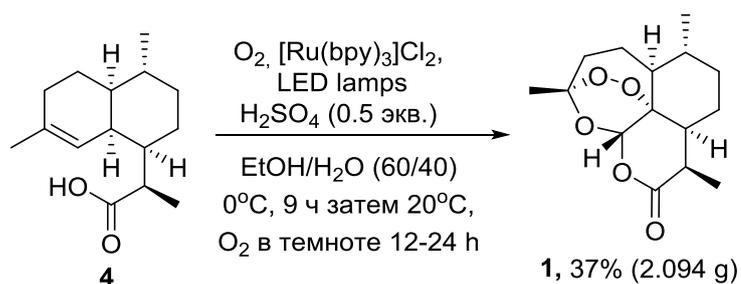
фотокатализатора (коммерчески доступные порфирины – TPP и TPFPP), нанесенного на катионнообменную смолу Amberlyst-15; было выделено 460 мг артемизинина (**1**) (Схема 20).

**Схема 20.** Синтез артемизинина (**1**) с использованием двойного гетерогенного катализатора.



Вторая стратегия [105] заключается в применении водных растворов органических растворителей. Главное достижение представленного метода - это возможность регенерации растворителей, фотокатализатора и водной кислоты (Схема 21). Выход артемизинина (**1**) после 3 циклов составил 37 % на выделенный продукт (2.094 г).

**Схема 21.** Синтез артемизинина (**1**) в водных условиях.



#### 4. Заключение

Анализ литературных данных показал, что синтетические подходы к построению пероксидного каркаса артемизинина привлекают повышенное внимание в настоящее время. В последние два десятилетия значительный прогресс был сделан в области полусинтетических методов. По сравнению с другими подходами к получению артемизинина, синтез артемизинина из доступных природных аналогов все еще остается наименее изученным, несмотря на то, что он может удовлетворить потребность в более дешевом производстве достаточного количества артемизинина. Синтез артемизинина на основе артемизининовой кислоты представляется наиболее эффективным и экологичным поскольку в производстве используются надежные субстраты и высокоселективные химические методы (каталитическое гидрирование и фотоокисление).

Недостатком большинства известных синтетических методов получения артемизинина, который лимитирует их применение, является низкий или умеренный выход на финальной стадии пероксидирования/циклизации. Во всех опубликованных исследованиях выход артемизинина не превышает 57%. Кроме того, синтез часто требует применения оборудования для ультрафиолетового облучения.

Главными задачами в разработке синтетических стратегий построения пероксидного каркаса артемизинина являются: (1) совершенствование методов получения предшественников артемизинина (артемизининовой и дигидроартемизининовой кислот); (2) исследование механизма пероксидирования/циклизации с целью предсказания оптимальных условий для эффективного синтеза; (3) поиск селективных методов one-pot пероксидирования/циклизации; (4) применение принципов зеленой химии к технологии производства артемизинина.

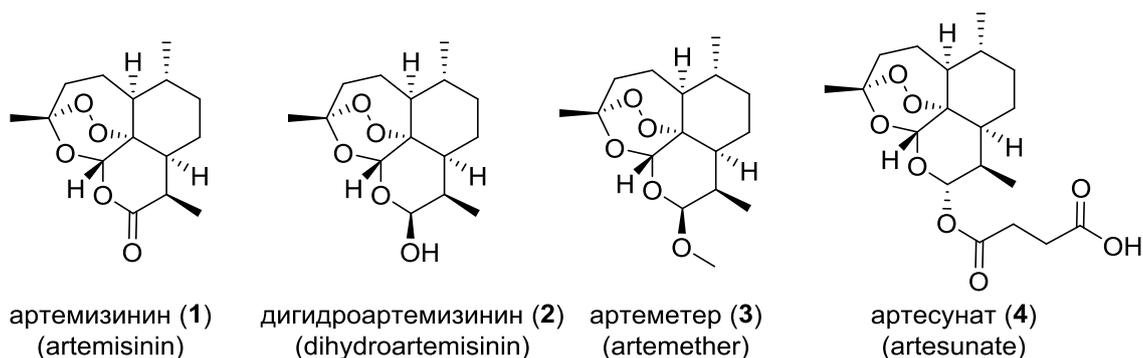
## ГЛАВА 2. Органические пероксиды с противогельминтной, антипротозойной, фунгицидной и противовирусной активностью (литературный обзор)

### 1. Введение

Пероксиды широко применяются в различных областях жизнедеятельности [106-108]. Традиционным и наиболее развитым направлением является использование пероксидов в качестве инициаторов радикальных процессов (со)полимеризации стирола, бутадиена, хлорвинила, этилена, акрилатов, а также сшивки силиконовых каучуков, акрилонитрил-бутадиеновых каучуков, фторкаучуков, полиэтилена, сополимера этилена с пропиленом и др. [109-114].

Пероксид водорода и надкислоты являются активными компонентами антисептических и дезинфицирующих средств [115-119]. Синтез и механизм антисептического действия пероксида водорода и наиболее распространенных надкислот (пермуравьиной, надуксусной и др.) освещаются в нескольких обзорах [120-122] и в данном обзоре не рассматриваются.

В настоящее время интенсивно исследуются противомаларийные свойства пероксидов. Артемизинин (Qinghaosu) (**1**), природный пероксид, обладающий высокой противомаларийной активностью, был выделен в 1971 году из полыни однолетней (*Artemisia annua*) в рамках программы под названием "Project 523", запущенной Китайским правительством в 1967 [37-39]. В 2015 году китайский фармацевтический химик Ту Юю (Tu Youyou) была удостоена Нобелевской премии в области физиологии и медицины за «открытия в области лечения малярии» [41, 42, 123]. Учитывая увеличивающуюся резистентность малярии по отношению к таким традиционным препаратам как: хинин, хлорохин и мефлохин, новые препараты на основе природного пероксида артемизинина и его полусинтетических аналогов – дигидроартемизинина (**2**), артемистра (**3**), и артесуната (**4**) являются на данный момент наиболее эффективными средствами для лечения малярии (Рисунок 1) [43, 124-129].

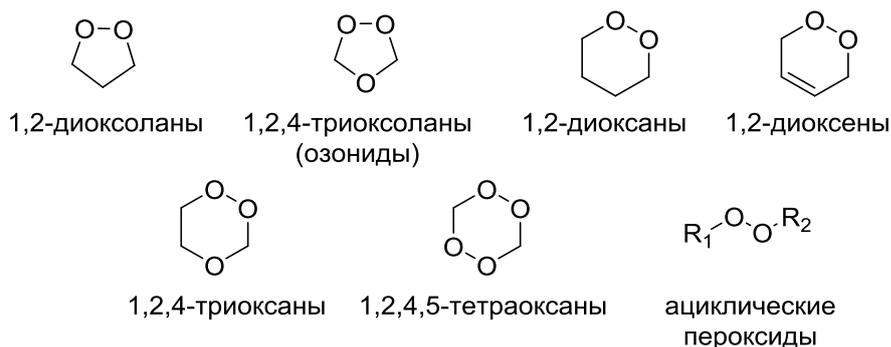
**Рисунок 1.** Артемизинин и его производные.

Современным направлением медицинской химии пероксидов стал поиск веществ с противоопухолевой активностью. Ряд природных и синтетических пероксидов, проявляющих цитотоксический эффект по отношению к раковым клеткам, насчитывает уже сотни соединений [130-133]. Пероксиды, обладающие противомаларийной и цитотоксической активностью, являются предметом многочисленных объемных исследований [134-141] и также не рассматриваются в настоящем обзоре.

В представленном литературном обзоре рассмотрены природные, полусинтетические и синтетические пероксиды, обладающие противогельминтной, антипротозойной, фунгицидной, противовирусной и другими видами активности, которые не были подробно освещены ранее. Обзор посвящен главным образом синтезу таких пероксидов, а также их выделению из природных источников и охватывает литературные данные, опубликованные в период с 1912 по настоящее время.

К настоящему моменту имеются обзоры, посвященные различным аспектам биологической активности артемизинина [142-144] и артеметра, [145, 146], терапии трематодозов с помощью артемизинина, его производных и нескольких синтетических озонидов, [147] а также противовирусной активности артемизинина и артесуната [148]. Прогресс в разработке антипаразитарных пероксидов описан в обзоре Muraleedharan [149]. Ряд обзоров посвящен перспективным антигельминтным пероксидам [150]. Некоторые природные противовирусные пероксиды упомянуты в обзоре [151]. Однако, во всех упомянутых работах не уделено должного внимания синтетическим методам.

Поскольку пероксиды с родственным структурным фрагментом обладают разными видами активности, систематизация данного обзора построена на виде структуры пероксидного фрагмента (Рисунок 2). В первых главах обсуждается получение циклических пероксидов в порядке увеличения цикла и числа кислородных атомов в нем, в последней главе рассматриваются пероксиды ациклического строения. При описании биологической активности пероксидов использованы следующие сокращения: MIC, MLC, IC<sub>50</sub>, IC<sub>90</sub>, EC<sub>50</sub>, ED<sub>50</sub> [152, 153].

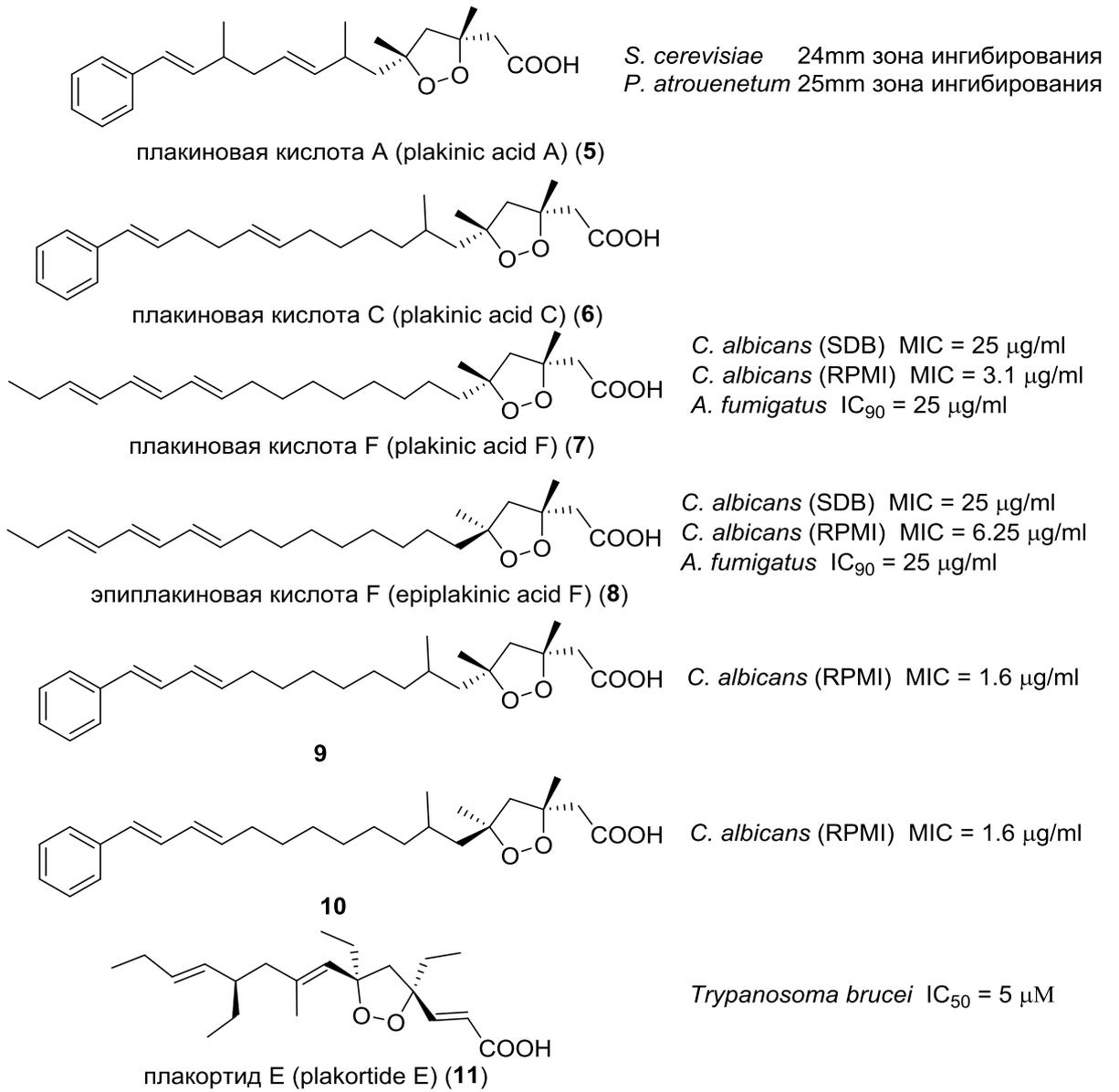
**Рисунок 2.** Ациклические и циклические пероксиды, рассмотренные в обзоре.

## 2. 1,2-Диоксоланы

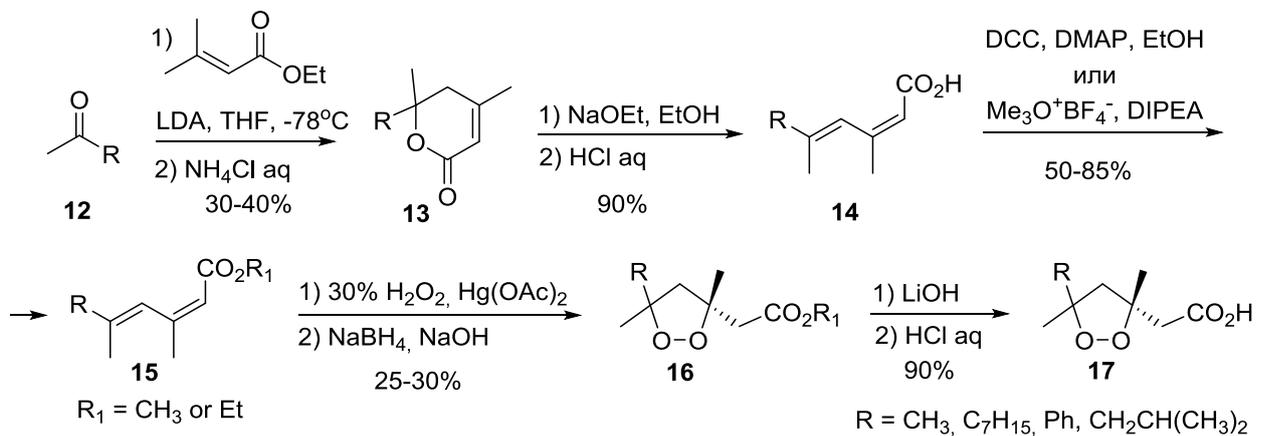
Ряд циклических пероксидов, многие из которых проявляют антибактериальную, фунгицидную и противораковую активность, были выделены из морских организмов, в основном из губок семейства *Plakinidae* [154]. Плакиновая кислота А (**5**) эффективно ингибирует рост грибов *Saccharomyces cerevisiae* и *Penicillium atrounenetum*, [155] плакиновая кислота F (**7**) и эпиплакиновая кислота F (**8**) проявили умеренную фунгицидную активность по отношению к *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus*, [156] 1,2-диоксолановые кислоты **9** и **10** ингибируют рост грибов *Candida albicans*, [157] плакортид E (**11**) показал хорошую активность по отношению к *Trypanosoma brucei* (Схема 1) [158].

Первый пример синтеза диастереомерных насыщенных аналогов плакиновых кислот А, С и D **17** был описан в 1996 году Bloodworth и коллегами [159]. Пероксиды **17** были получены в четыре стадии из кетонов **12**. На первой стадии проводили конденсацию кетона **12** с этил 3-метилбутен-2-оатом с образованием циклических лактонов **13**, которые при гидролизе превращались в кислоты **14**. В результате пероксимеркурирования эфиров **15** и дальнейшего восстановления боргидридом натрия получались 1,2-диоксоланы **16**, омыление которых приводило к 1,2-диоксоланам **17** со свободной карбоксильной группой (Схема 2).

**Схема 1.** 1,2-Диоксоланы, выделенные из губок рода семейства *Plakinidae*, их фунгицидная и противотрипаносомная активность.

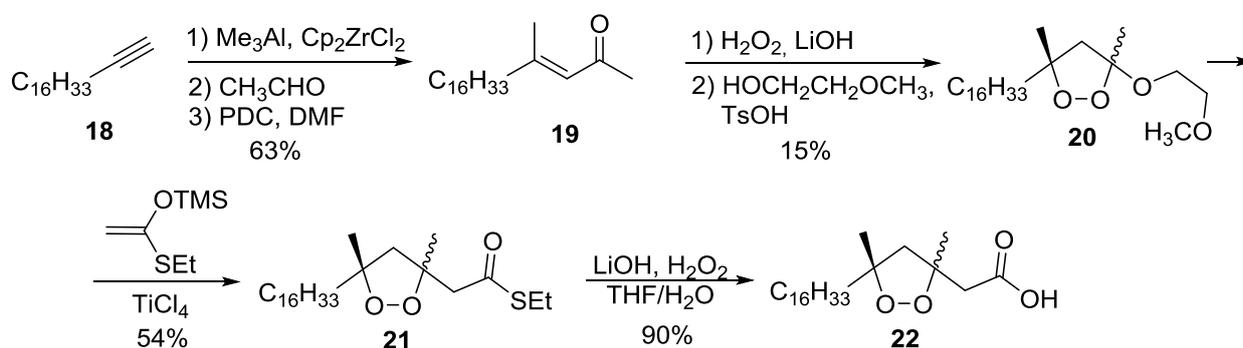


**Схема 2.** Получение насыщенных аналогов плакиновых кислот 17.



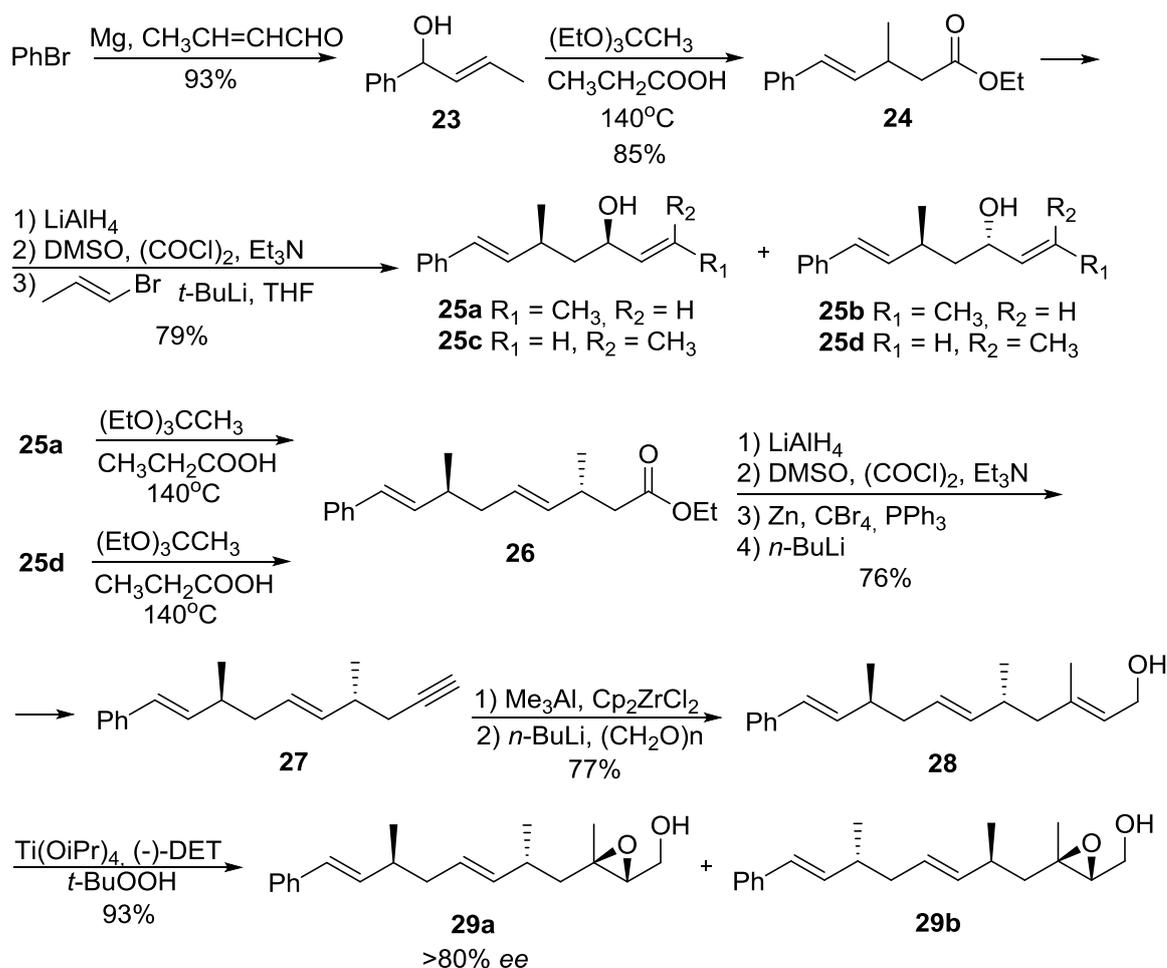
Описан также синтез диастереомерных 1,2-диоксоланов **22** из алкинов [160]. Карбоалюминирование алкина **18** с последующей обработкой промежуточного алкенилалюминия ацетальдегидом привело к аллиловому спирту, который был окислен до енона **19**. При сопряженном присоединении пероксида водорода к **19** в присутствии гидроксида лития с дальнейшей кислотнo-катализируемой этерификацией диастереомерных диоксинолов 2-метоксиэтанолом образуются алкоксидиоксоланы **20**. Замещение метоксиэтоксильной группы в **20** действием силил кетенацетала этил тиоацетата в присутствии  $\text{TiCl}_4$  привело к тиоэфиру **21** в виде 1:1 смеси двух диастереомеров. В результате гидролиза с высоким выходом образуется трудно разделяемая смесь цис- и транс-диастереомерных пероксидов **22** (Схема 3).

**Схема 3.** Получение диастереомерных аналогов плакиновых кислот **22**.

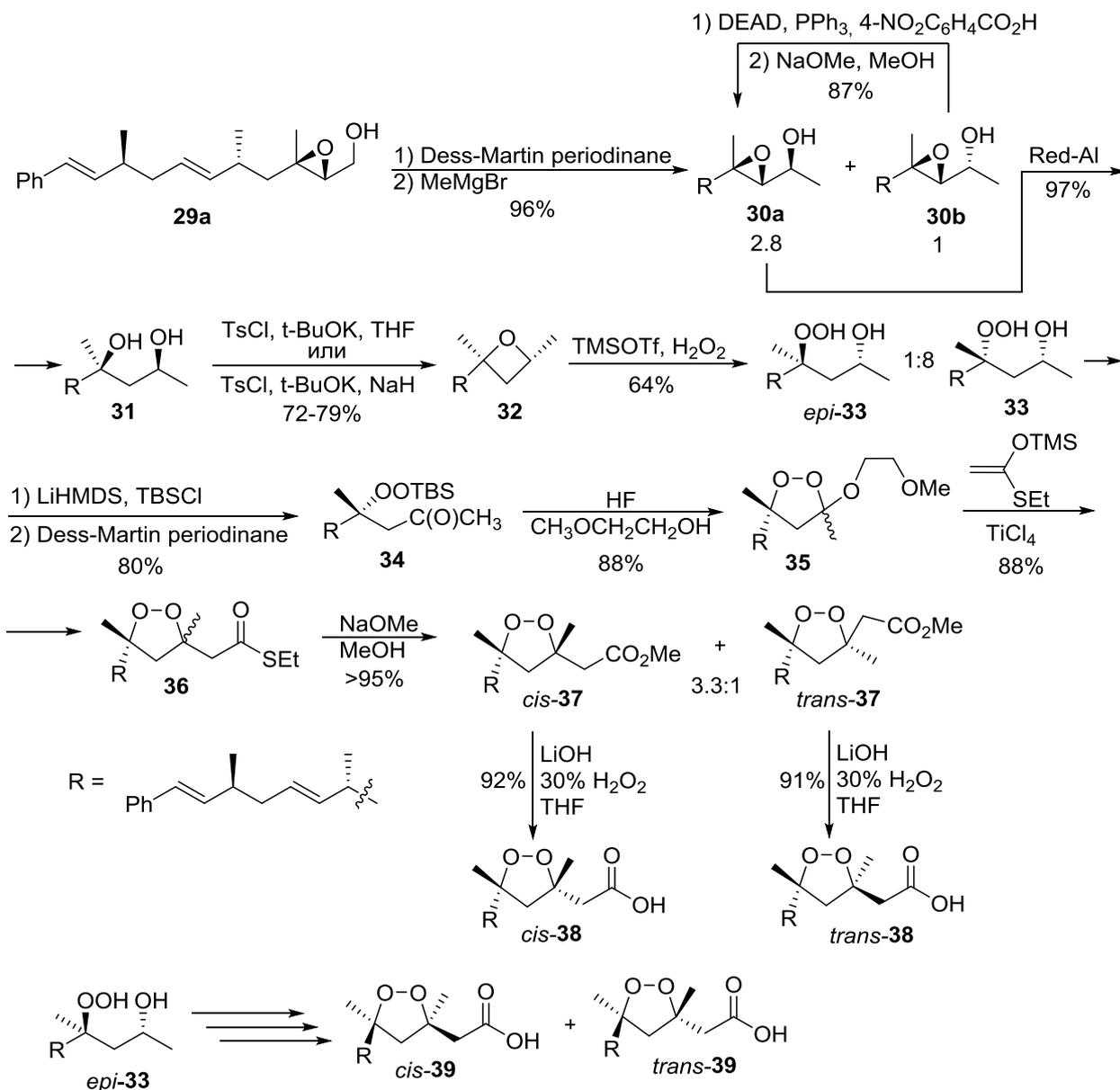


В 2006 году был предложен первый асимметрический синтез плакиновых кислот [161]. Ключевой стадией сборки боковой цепи являлся синтез диастереомерных аллиловых спиртов **25** из бромбензола последовательным присоединением Mg-органического соединения к кротональдегиду с образованием спирта **23**, гомологизацией Кляйзена, которая привела к эфиру **24**, и взаимодействием промежуточного альдегида с пропенил литием (Схема 4).

Схема 4. Сборка синтона боковой цепи плакиновых кислот.

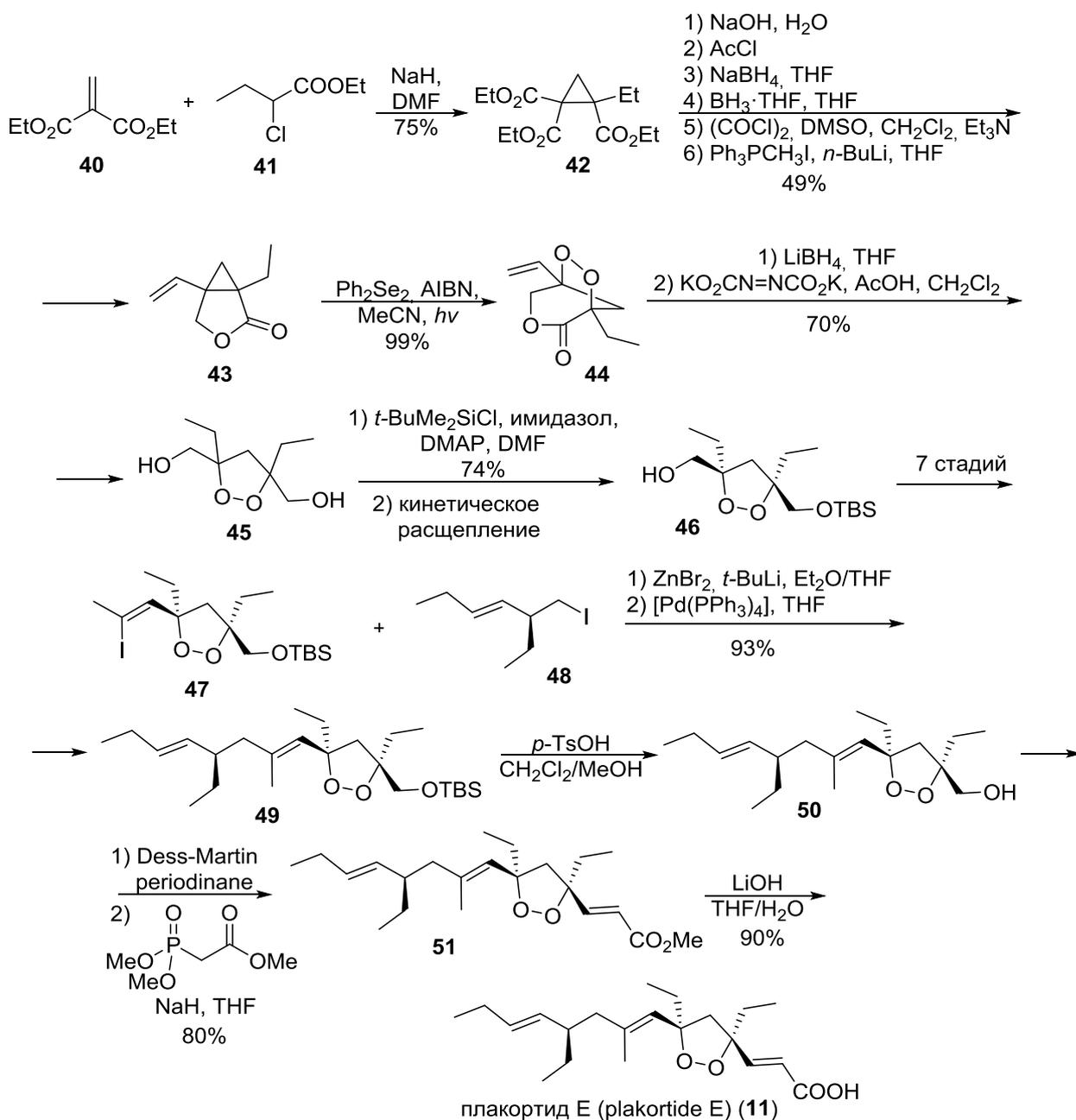


В результате дальнейших превращений получали эпокси спирт **29a**, который окисляли в альдегид; последующее присоединение метилмагний бромида приводит к изомерным эпокси спиртам **30a** и **30b** (Схема 5). После превращения минорного продукта **30b** в **30a**, последний был восстановлен до диола **31**. Обработка диола **31** стехиометрическим количеством  $\text{TsCl}$  и избытком  $t\text{-BuOK}$  привела к оксетану **32**. В результате раскрытия цикла **32**  $\text{TMSOTf}$  образуются легко разделяемые 3-гидрокси гидропероксиды **33** и *eri*-**33**, которые переводят в пероксикетон **34** последовательным силилированием и окислением. Далее кетон **34** превращают в алкоксидиоксолан **35**, который переводят в тиоэфир **36**. Целевые плакиновые кислоты **38** получают гидролизом метиловых эфиров **37**. Схожую стратегию используют для синтеза стереоизомерных кислот **39** из 3-гидрокси гидропероксида *eri*-**33**.

Схема 5. Асимметрический синтез плакиновых кислот **38** и **39**.

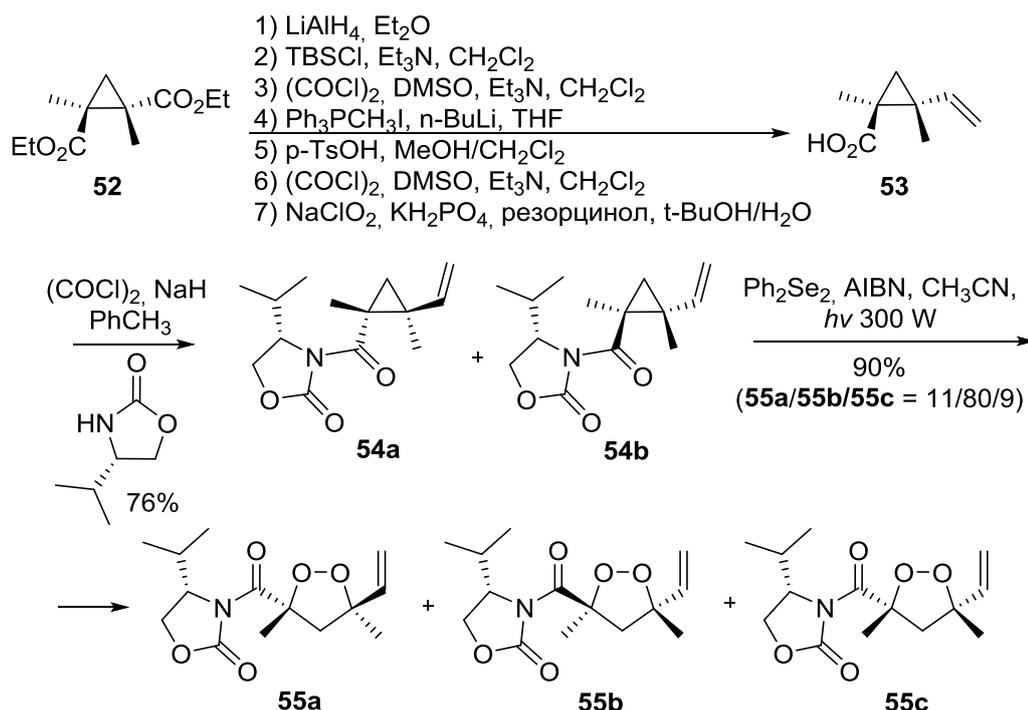
Известен метод полного синтеза плакортида E (**11**), основанный на радикальном окиснении винилциклопропанов [162, 163]. Ключевой интермедиат 2-этил-1,1,2-циклопропантрикарбоксилат (**42**) получен из метиленмалоната (**40**) и  $\alpha$ -хлор эфира **41** и переведен в лактон **43**. Затем лактон **43** под действием кислорода, Ph<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> и AIBN превращается в спиросочлененный 1,2-диоксолан **44**, лактонный цикл которого раскрывается с образованием диола **45**. Предшественник плакортида E **49** собирается из иод-производного 1,2-диоксолана **47** и галогенпроизводного **48** по реакции Негиши. Снятие защитной группы спирта **49**, последующее окисление и реакция Хорнера-Вудсворда-Эмонса приводит к эфиру **51**, который при гидролизе образует плакортид E (**11**) (Схема 6) [162].

**Схема 6.** Получение плакортида E (**11**) с помощью радикального оксигенирования циклопропанов.



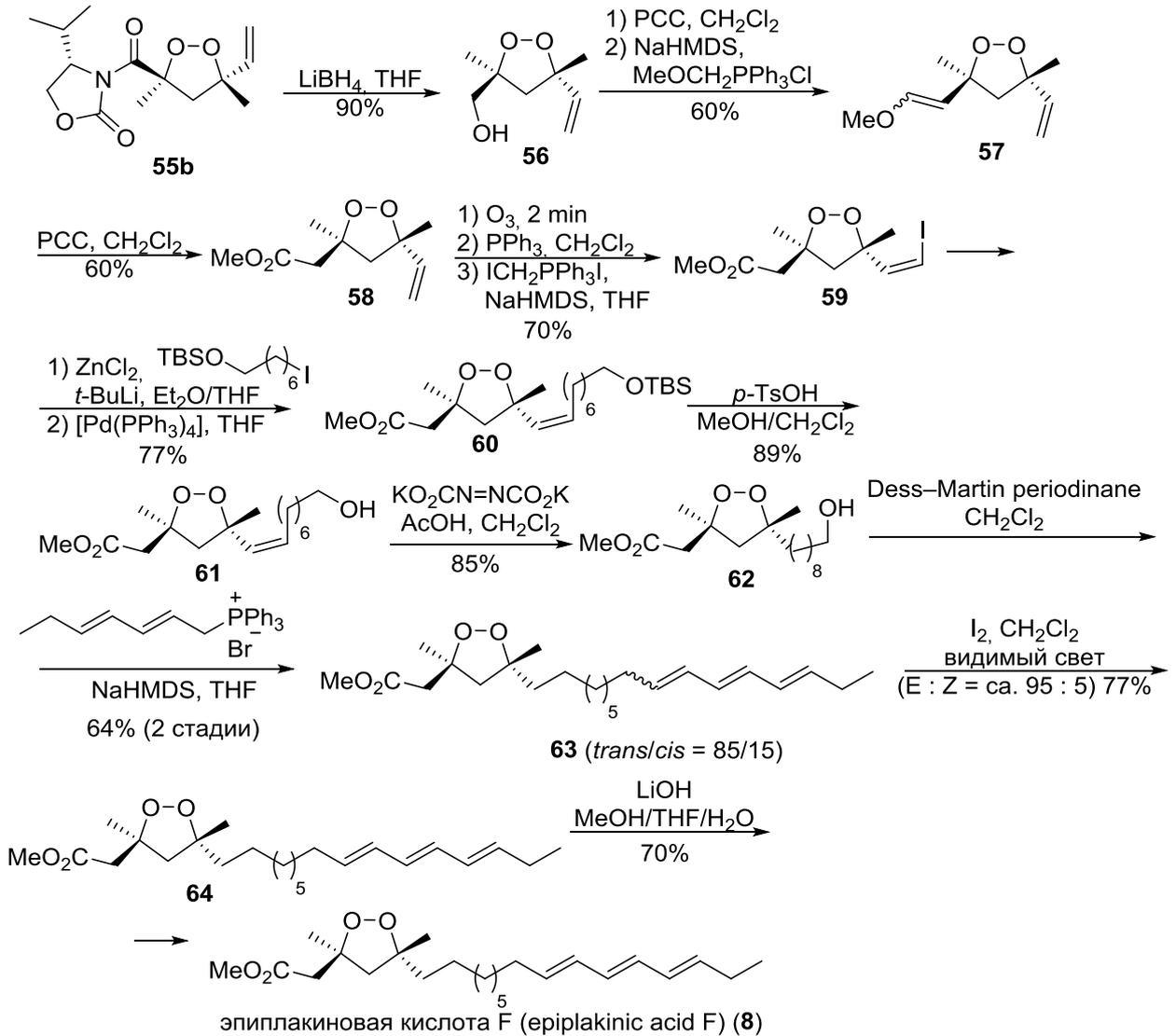
Схожая стратегия, основанная на радикальном оксигенировании винил циклопропанов, была использована для синтеза эпиплакиновой кислоты F (**8**) [164]. Из транс- 1,2-циклопропандикарбоксилата **52** получали винил циклопропан **53**, который затем был превращен в 1,2-диоксолан **55** (Схема 7). После разделения смеси диастереомеров для дальнейших превращений использовали изомер **55b**.

Схема 7. Построение 1,2-диоксоланового каркаса для эпиплакиновой кислоты F (8).



Энантиомерный **55b** с помощью  $\text{LiBH}_4$  был восстановлен в спирт **56**, который последовательными окислением  $\text{PCC}$  и олефинированием по Виттигу перевели в виниловый эфир **57**. Окислением **57** до метилового эфира **58**, восстановительным озонолизом **58** и олефинированием по Виттигу был получен преимущественно *Z*-изомер винил иодида **59**. Сочетание **59** с галогенпроизводным по Негиши приводит к желаемому продукту сочетания **60**. Десилилированием **60** с последующим восстановлением **61** получен насыщенный спирт **62**. В результате окисления **62** образовался альдегид, олефинирование по Виттигу которого дало предшественник **63** желаемого продукта в виде смеси изомеров. Продуктом фотоиндуцированной изомеризации этой смеси является *транс*-изомер **64**. Щелочным гидролизом эфира **64** была полученная целевая эпиплакиновая кислота F (**8**) (Схема 8).

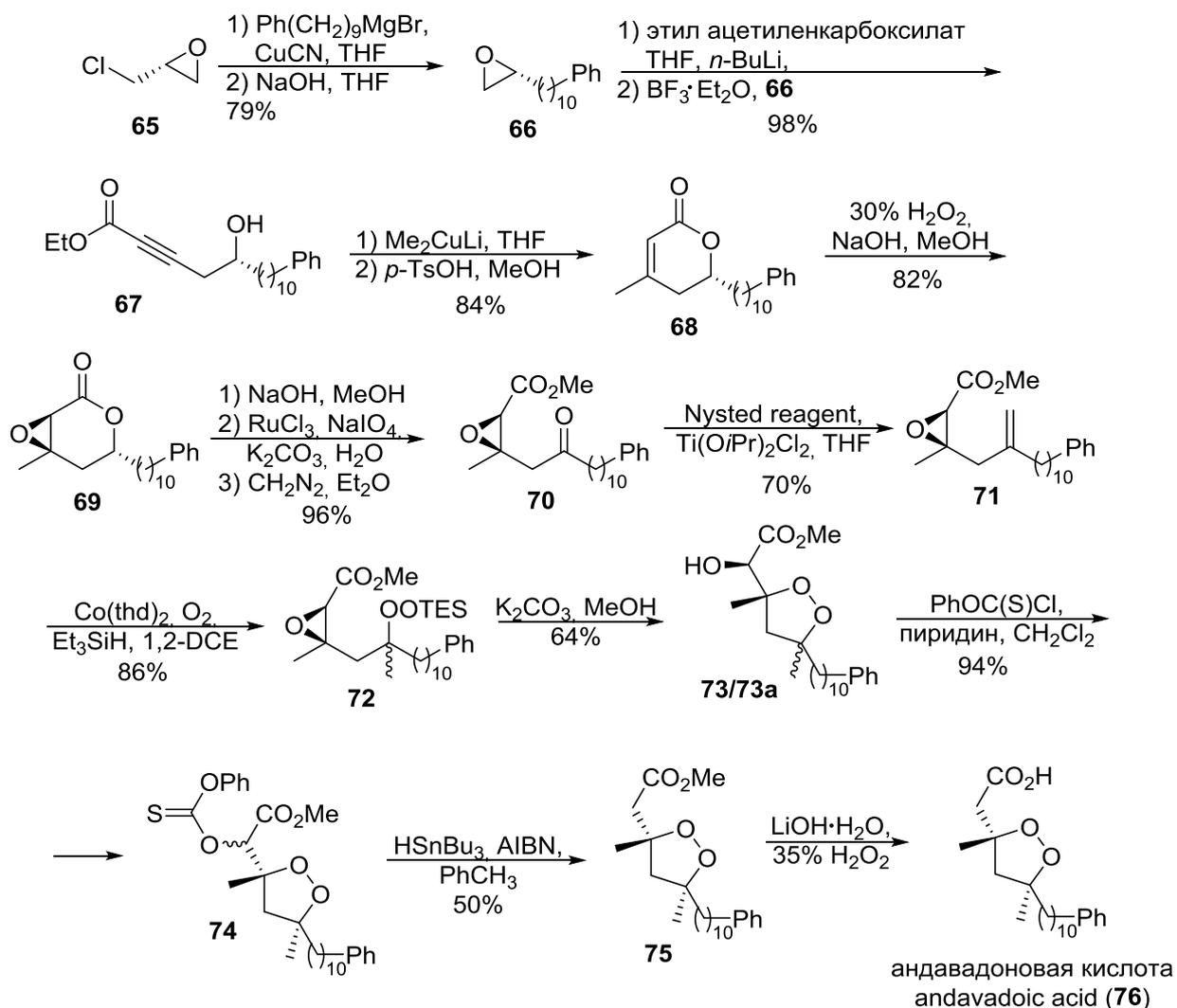
Схема 8. Асимметрический синтез эпиплакиновой кислоты F (8).



Известен способ получения андавадоновой кислоты (76), природного соединения, выделенного из губок *Plakortis aff simplex*, основанный на реакции Исаемы-Мукаямы и последующей циклизации [165]. Исходным субстратом является эпихлоргидрин (65), который превращают в эпоксид 66 последовательной атакой магнийорганического соединения и циклизацией под действием щелочи. Региоселективное раскрытие эпоксидного цикла 66 с помощью литиевой соли этилпропиолата в присутствии  $\text{BF}_3$ , дает вторичный спирт 67 с почти количественным выходом. Спирт 67 переводят в лактон 68 по реакции с  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  с последующим подкислением. Окисление лактона 68 до 69, последующие раскрытие цикла, окисление гидроксила до карбонильной группы и метилирование приводит к эпоксикетону 70, который был далее переведен в эпоксиалкен 71. Пероксидирование по Исаеме-Мукаяме, основно-катализируемая циклизация пероксида 72 в смесь диастереомерных 1,2-диоксоланов 73/73a с последующим разделением и тиоацилированием приводит к перокситиоэфиру 74,

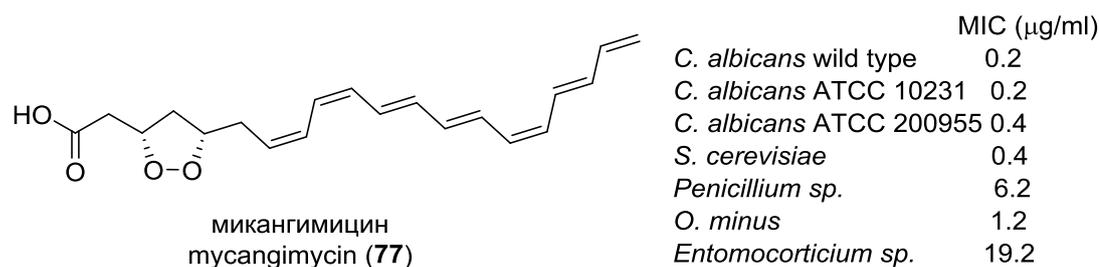
который превращается в андавадоновую кислоту (**76**) последовательным восстановлением и гидролизом эфира **75** (Схема 9).

**Схема 9.** Получение андавадоновой кислоты (**76**).



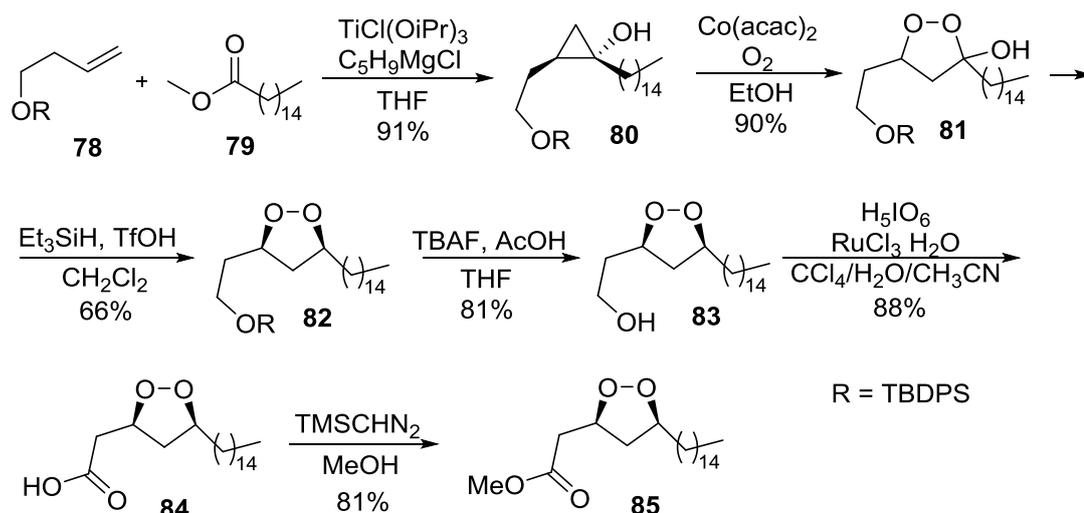
Симбионт лубоеда южного соснового (*Dendroctonus frontalis*), актиномицет *Streptomyces* sp. SPB74 продуцирует пероксид микангимицин (**77**) с выраженной фунгицидной активностью (Схема 10) [166]. Микангимицин (muscangimycin) эффективно ингибирует *Candida albicans* дикого типа, *C. albicans* ATCC10231, амфотерицин-устойчивый штамм *C. albicans* ATCC 200955, *Saccharomyces cerevisiae* и *Ophiostoma minus* [167].

**Схема 10.** Природный пероксид микангимицин и его фунгицидная активность.



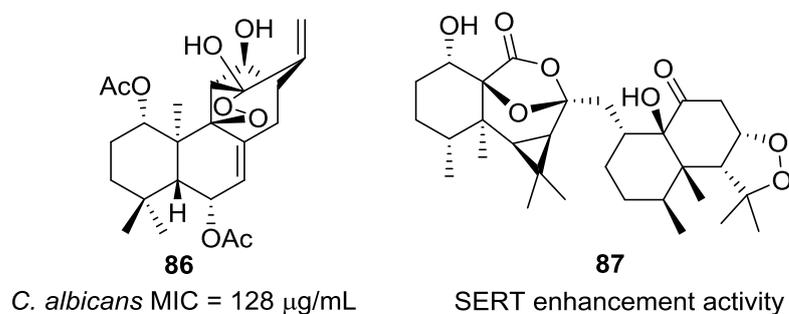
Два насыщенных аналога микангимицина были синтезированы из алкена **78** и эфира **79** (Схема 11) [168]. В результате реакции Кулинковича из **78** и **79** образуется циклопропан **80**, который при кобальт-катализируемой реакции с кислородом образует 1,2-диоксолан **81**. TfOH-катализируемое восстановление спиртовой группы **81** силаном приводит к 3,5-дизамещенному 1,2-диоксолану **82**. Результатом снятия силильной защиты и окисления полученного спирта **83** является насыщенный аналог микангимицина – кислота **84**, которая может быть превращена в эфир **85**.

Схема 11. Синтез насыщенных аналогов микангимицина **84** и **85**.



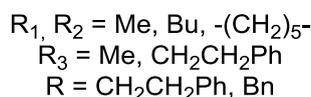
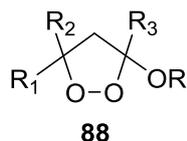
Пероксид дитерпеноидного типа **86**, обладающий слабой фунгицидной активностью по отношению к *C. albicans*, был выделен из мха *Jungermannia atrobrunnea* (Схема 12) [169]. Динардоканшон В (dinardokanshone В) (**87**), пероксид сесквитерпенового ряда, выделенный из корней нарда китайского *Nardostachys chinensis* (семейство валерьяновых) показал значительную активность по увеличению транспорта серотонина (SERT enhancement activity) в человеческих клетках (Схема 12) [170].

Схема 12. Пероксиды терпенового ряда **86** и **87**.



Синтетические 1,2-диоксоланы **88** показали высокую активность против гельминтов *Schistosoma mansoni* в испытаниях *in vitro* [171].

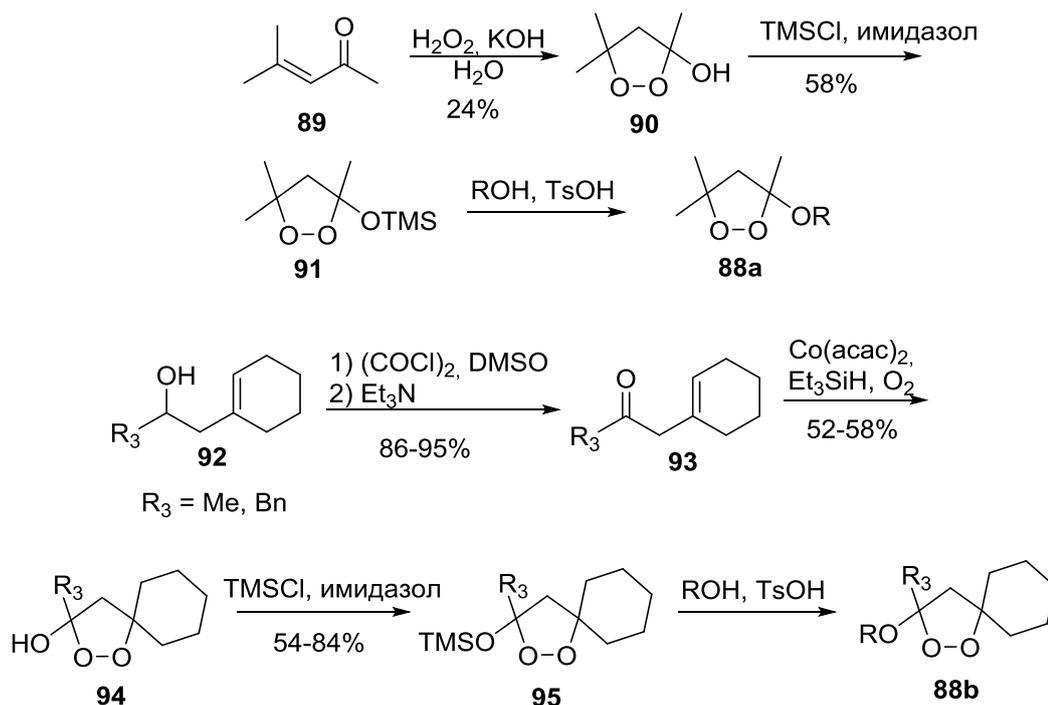
**Схема 13.** 1,2-Диоксоланы **88**, проявляющие высокую активность против шистосомоза.



NTS *S. mansoni* IC<sub>50</sub> < 20 μM

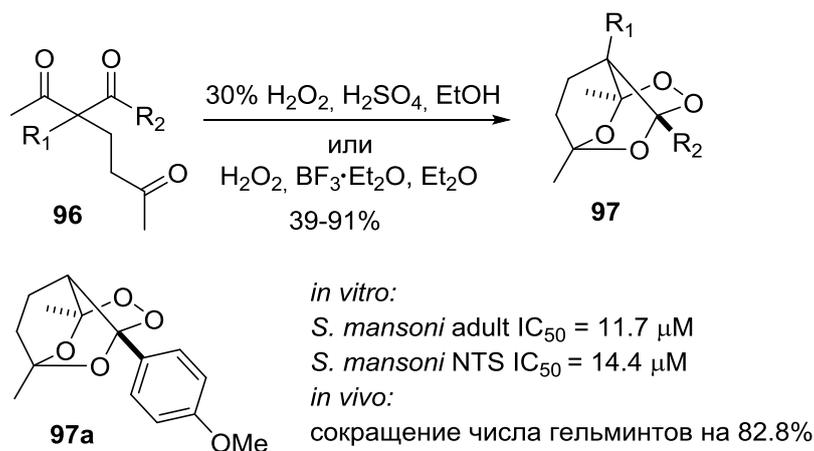
5,5-Диметил 1,2-диоксоланы **88a** получены пероксидированием окиси мезитила (**89**) в основной среде с последующим алкилированием свободной гидроксильной группы 3-гидрокси-1,2-диоксоланов **90** (Схема 14) [172]. Синтез циклогексильных производных **88b** начинали с окисления спирта **92** до ненасыщенного кетона **93**, пероксидирование которого по Исаеяме-Мукайяме давало 1,2-диоксолан **94**. Дальнейшая защита спиртовой группы приводила к производным **88b** (Схема 14) [172].

**Схема 14.** Синтез противогельминтных 1,2-диоксоланов **88**.



Серия трициклических монопероксидов **97** с 1,2-диоксолановым фрагментом показала еще более высокую антишистосомную активность; максимальная активность наблюдалась для соединения **97a**, которое в *in vivo* испытаниях на мышах при однократном приеме уменьшает количество гельминтов на 82.8% (Схема 15) [173]. Пероксиды **97** могут быть получены из β,δ-трикетонов **96** и пероксида водорода при использовании либо серной кислоты, [174] либо трифторида бора [175] в качестве катализатора-состастворителя (Схема 15).

**Схема 15.** Синтез трициклических монопероксидов **97** с выраженной антишистосомной активностью.

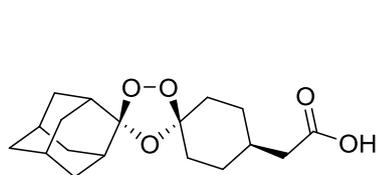


### 3. 1,2,4-Триоксоланы (Озониды)

Прорывом в области биологически активных синтетических пероксидов стали различные тетразамещенные 1,2,4-триоксоланы (озониды), на сегодняшний день они рассматриваются как наиболее перспективные кандидаты в лечении гельминтных заболеваний (Схема 16). У мышей, зараженных *Echinostoma caproni* при употреблении одноразовой дозы 1000 мг/кг OZ78 (**98**) паразитарная нагрузка снижалась на 100%. Одна доза 100 мг/кг OZ78 (**98**) приводила к 100% снижению паразитарной нагрузки у мышей, зараженных как ювенильной, так и взрослой *Fasciola hepatica* [176]. В экспериментах *in vivo* на крысах было показано, что доза 100 мг/кг OZ78 (**98**) является эффективной даже для триклабендазол-резистентных видов *F. hepatica* [177]. Позже эффективность OZ78 (**98**) в лечении фасциолеза была подтверждена в экспериментах на овцах [178, 179]. Установлено, что спироадамантановый фрагмент и карбоксильная группа в структуре OZ78 (**98**) критически необходимы для активности в отношении *F. hepatica* [180].

Озониды OZ78 (**98**) и OZ288 (**99**) показали низкую токсичность и высокую эффективность также по отношению к гельминтам *Schistosoma mansoni* и *S. japonicum* в экспериментах на мышях и хомяках при введении одноразовой дозы 200 мг/кг [181, 182]. Антишистосомная активность OZ78 (**98**) по отношению к *S. japonicum* была подтверждена в экспериментах на мышях и кроликах [183]. Позже было выявлено еще одно перспективное соединение – озонид OZ418 (**100**), обладающий высокой активностью как к гельминтам *S. mansoni*, так и к *S. haematobium* [184].

**Схема 16.** Тетразамещенные синтетические озониды с наивысшей антигельминтной активностью.

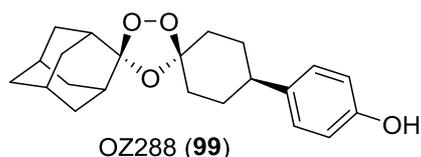


OZ78 (98)

*in vivo*: 100% сокращение числа гельминтов в мышцах  
*Fasciola hepatica* (adult and juvenile) 100 mg/kg  
*Echinostoma caproni* 1000 mg/kg

*in vivo*: 200 mg/kg

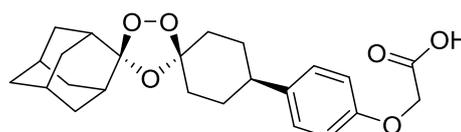
- juvenile *Schistosoma mansoni*  
82% сокращение числа гельминтов в мышцах
- adult *Schistosoma mansoni*  
85% сокращение числа гельминтов в хомьяках
- adult *Schistosoma japonicum*  
94% сокращение числа гельминтов в хомьяках



OZ288 (99)

*in vivo*: 200 mg/kg

- juvenile *Schistosoma mansoni*  
95% сокращение числа гельминтов в мышцах
- adult *Schistosoma mansoni*  
52% сокращение числа гельминтов в мышцах



OZ418 (100)

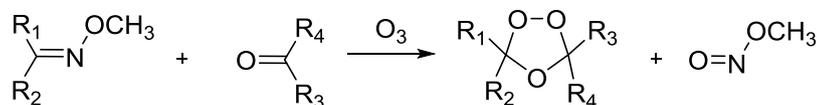
*in vivo*: 200 mg/kg

- juvenile *Schistosoma mansoni*  
100% сокращение числа гельминтов в мышцах
- adult *Schistosoma mansoni* (400 mg/kg)  
80% сокращение числа гельминтов в мышцах
- adult *Schistosoma haematobium* (400 mg/kg)  
86% сокращение числа гельминтов в мышцах

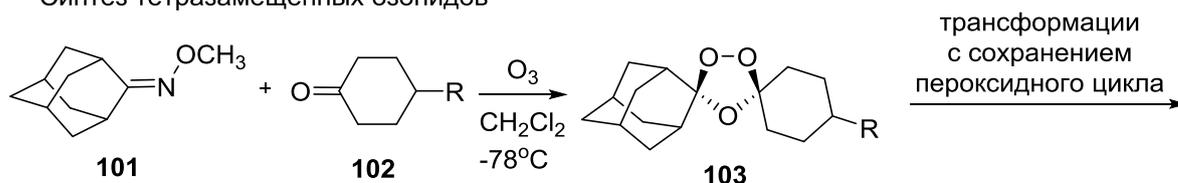
Синтез тетразамещенных несимметричных озонидов впервые предложил Гризбаум (Griesbaum) с коллегами в 1995 году (Схема 17, верх) [185, 186]. Позже этот метод был применен для диастереоселективного синтеза тетразамещенных озонидов **103**, путем озонлиза О-метил оксима 2-адамantanона (**101**) в присутствии замещенных циклогексанонов **102** (Схема 17, низ) [187, 188]. 1,2,4-Триоксолановый цикл в соединениях **103** устойчив к действию широкого круга реагентов, что позволяет проводить разнообразную модификацию заместителя в циклогексановом цикле [187].

**Схема 17.** Синтез тетразамещенных несимметричных озонидов.

кросс-озонлиз по Гризбауму (Griesbaum co-ozonolysis)



Синтез тетразамещенных озонидов



101

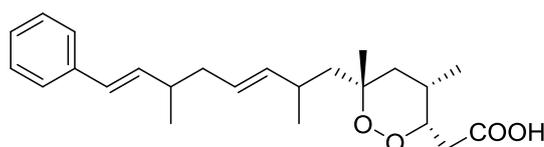
102

103

#### 4. 1,2-Диоксаны

Из губок рода *Plakinidae* выделен ряд соединений, содержащих 1,2-диоксаноновый фрагмент, который показал высокую фунгицидную и противотрипаносомную активность. В частности, плакиновая кислота В (**104**) проявила хорошую фунгицидную активность в отношении *Saccharomyces cerevisiae* и *Penicillium atrovenetum* (Схема 18) [155]. Кислота **105** *in vitro* ингибирует рост грибов *Aspergillus fumigatus* с  $IC_{90} = 5.6$  мкг/мл [157]. Соединения **106** и **107** проявляют слабую антибактериальную активность к *Staphylococcus aureus* [189]. 11,12-Дидегидро-13-оксо-плакортид Q (**108**) оказался наиболее активен по отношению *Trypanosoma brucei* [190]. Плакортид F кислота (PFA) (**109**), проявляет высокую ингибирующую активность по отношению к *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, и *A. fumigatus* [123]. Плакортиды **110** и **111** также показали высокую активность по отношению к ряду грибов [191]. Также сообщалась о значительной фунгицидной активности неразделенной смеси пероксикеталь-содержащих кислот, выделенной из морских губок [192].

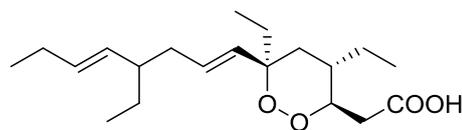
**Схема 18.** 1,2-Диоксаны, выделенные из губок *Plakinidae*, их антигрибковая, антибактериальная и антитрипаносомная активность.



плакиновая кислота В (plakinic acid B) (**104**)

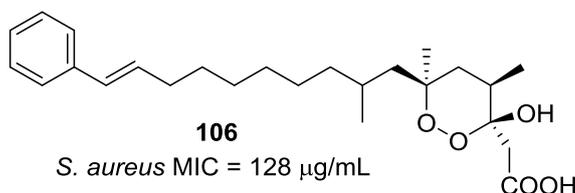
*S. cerevisiae* 20mm зона ингибирования (100 μg/disk)

*P. atrovenetum* 18mm зона ингибирования (100 μg/disk)



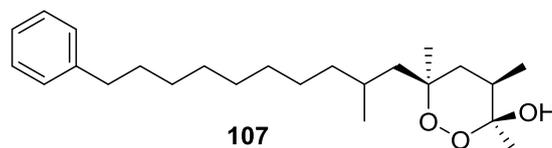
**105**

*A. fumigatus*  $IC_{90} = 5.6$  μg/mL



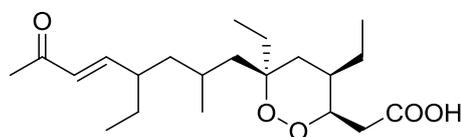
**106**

*S. aureus* MIC = 128 μg/mL



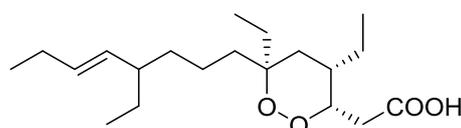
**107**

*S. aureus* MIC = 64 μg/mL



11,12-дидегидро-13-оксо-плакортид Q  
(11,12-didehydro-13-oxo-plakortide Q) (**108**)

*T. brucei*  $IC_{50} = 49$  nM

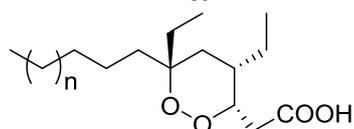


плакортид F кислота (plakortide F acid) (**109**)

*C. albicans*  $IC_{50} = 0.03$  μg/mL

*Cryptococcus neoformans*  $IC_{50} = 0.75$  μg/mL

*A. fumigatus*  $IC_{50} = 2.00$  μg/mL

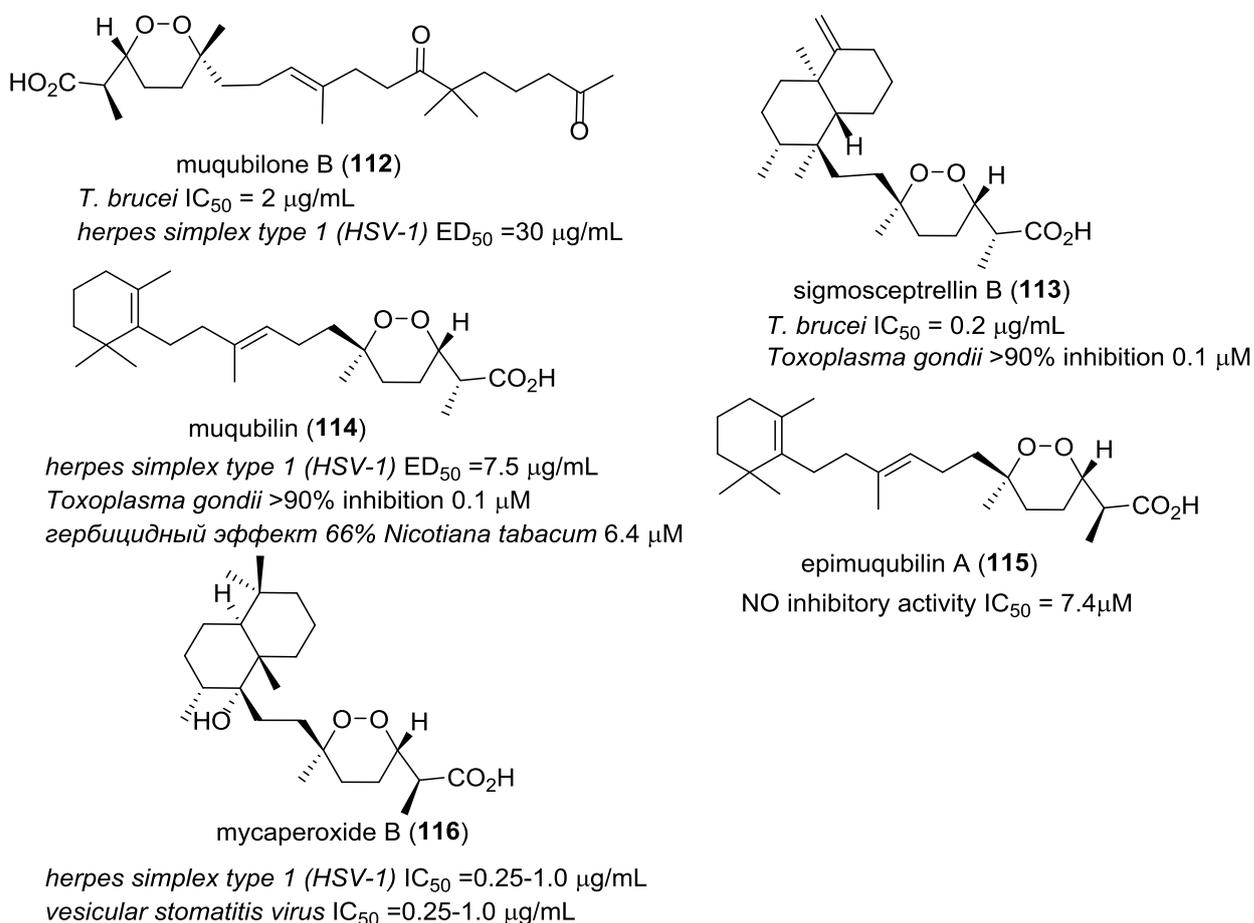


MIC<sub>90</sub> (μM)  $n = 1$  **110**  $n = 2$  **111**

<i>Candida albicans</i>	27	22
<i>Cryptococcus gattii</i>	36	9.6
<i>Cryptococcus grubii</i>	26	6.0
<i>Candida krusei</i>	10	4.3

Из губок *Diacarnus bismarckensis* была выделена серия пероксистерпенов, наиболее активные из которых, (+)-мукубилон (muqubilone) В (112) и (-)-сигмосцептрелин (sigmosceptrellin) В (113) проявили высокую активность по отношению к *Trypanosoma brucei*, [193] (+)-мукубилон В (112) и мукубилин (muqubilin) (114) (выделен также из губок рода *Prianos* [194]) *in vitro* показали эффективность против вируса герпеса (HSV-1), а мукубилин (112) и (-)-сигмосцептрелин В (113) *in vitro* активны против *Toxoplasma gondii* (Схема 19) [195]. Мукубилин (114) обладает гербицидной активностью по отношению к табаку *Nicotiana tabacum*, [196] а эпимикубилин (115) обладает выраженным ингибирующим действием по отношению к процессу липополисахарид-индуцируемого высвобождения оксида азота [197]. Микапероксид В (116) проявил высокую противовирусную активность по отношению к вирусу везикулярного стоматита и вирусу герпеса (HCV-1) [198].

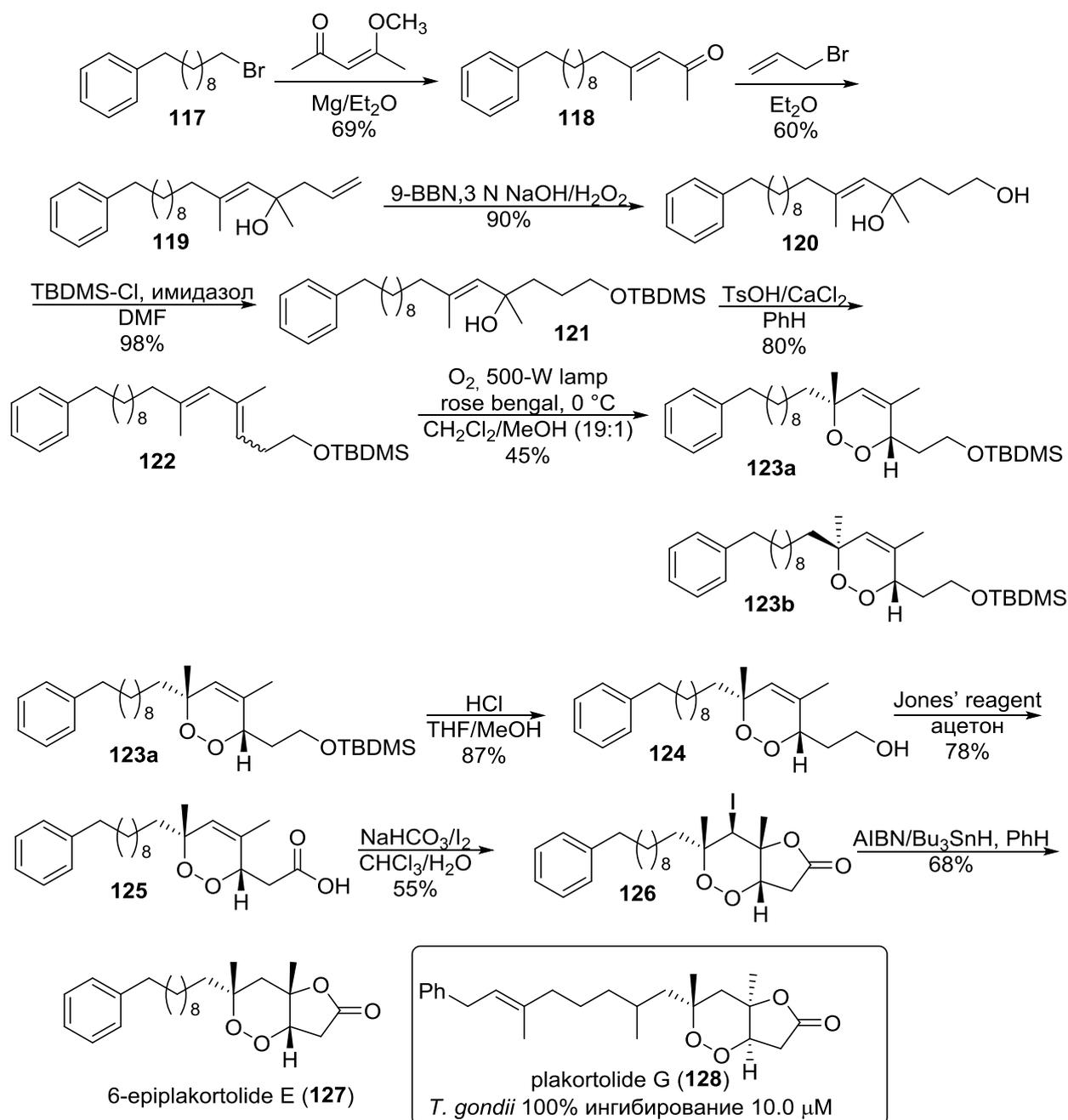
Схема 19. Мукубилин (114) и родственные природные пероксиды.



Описано несколько синтетических подходов к плакиновым кислотам и их производным, содержащим 1,2-диоксанный цикл. Природный 6-эпилакортонид (6-epiplakortolide) E (127) впервые синтезирован из доступного 1-бром-10-фенилдекана (117) в 10 стадий с использованием реакции Дильса-Альдера с синглетным кислородом с последующей иодлактонизацией (Схема 20) [199]. На первой стадии в результате присоединения магнийорганического реагента к ненасыщенному кетону образуется енон 118, которой

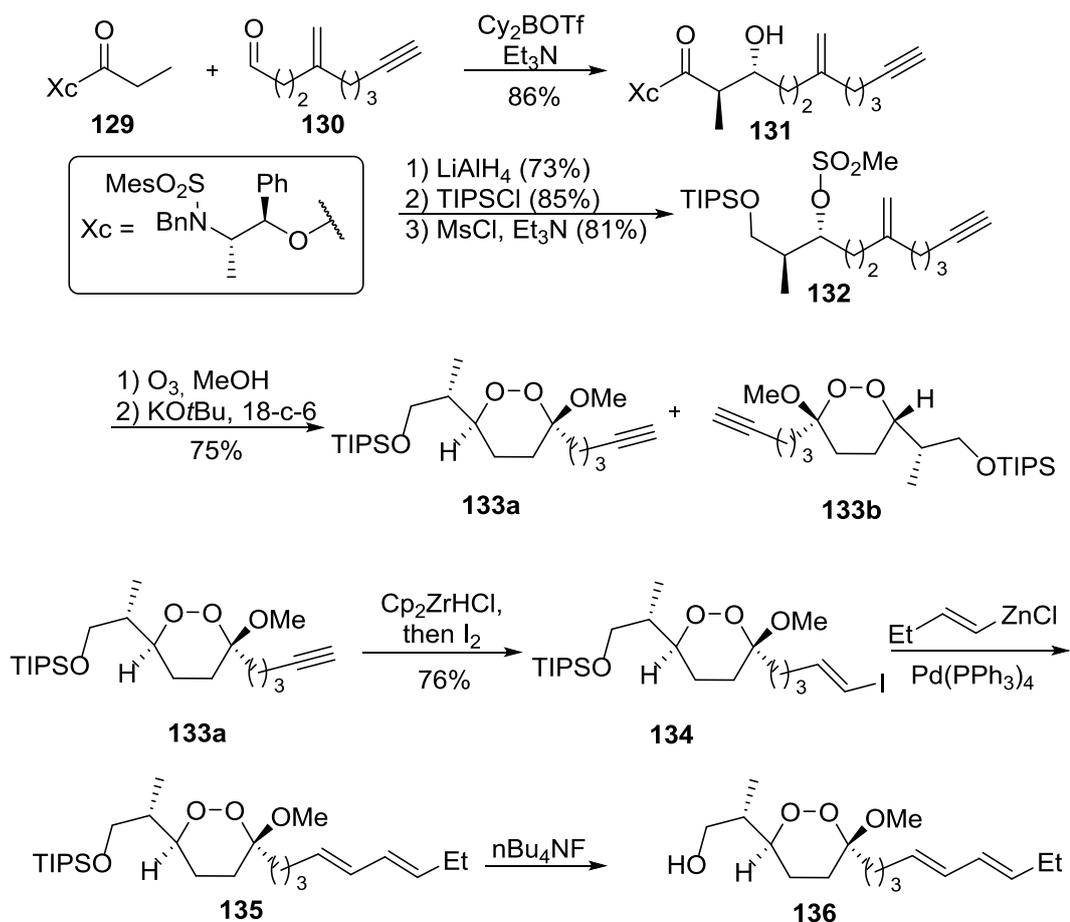
переводят в третичный спирт **119**. Гидроборирование **119** приводит к диолу **120**, постановка защитной группы на гидроксил которого дает силиловый эфир **121**. Диеп **122**, полученный дегидратацией **121**, вступает в реакцию Дильса-Альдера с синглетным кислородом с образованием диастереомерных 1,2-диоксанов **123a** и **123b**. Диастереомер **123a** после снятия силильной защиты окисляется в кислоту **125**, иодлактонизация которой приводит к бициклу **126**. Целевой 6-эпиплакортонид Е (6-epiplakortolide E) (**127**) образуется в результате радикального восстановления иод-содержащего бицикла **126**. Стоит отметить, что родственное соединение плакортонид G (**128**) эффективно подавляет простейших *Toxoplasma gondii* [200].

Схема 20. Синтез 6-эпиплакортонид Е (**127**).



Асимметрический синтез алкокси-1,2-диоксана **136**, родственного плакортонидам, выполнен в 8 стадий из карбонильных соединений **129** и **130** (Схема 21) [201]. Асимметрическая альдольная реакция на первой стадии приводит к альдолу **131**, который в три стадии переводят в защищенный диол **132**. В результате селективного озонлиза двойной связи **132** образуются диастереомерные 1,2-диоксаны **133a** и **133b**. Гидроцирконирование **133a** с последующей обработкой иодом приводит к винил иодиду **134**, который вступает в кросс-сочетание, образуя 1,2-диоксан **135**. Снятие защитной группы дает целевой пероксид **136**.

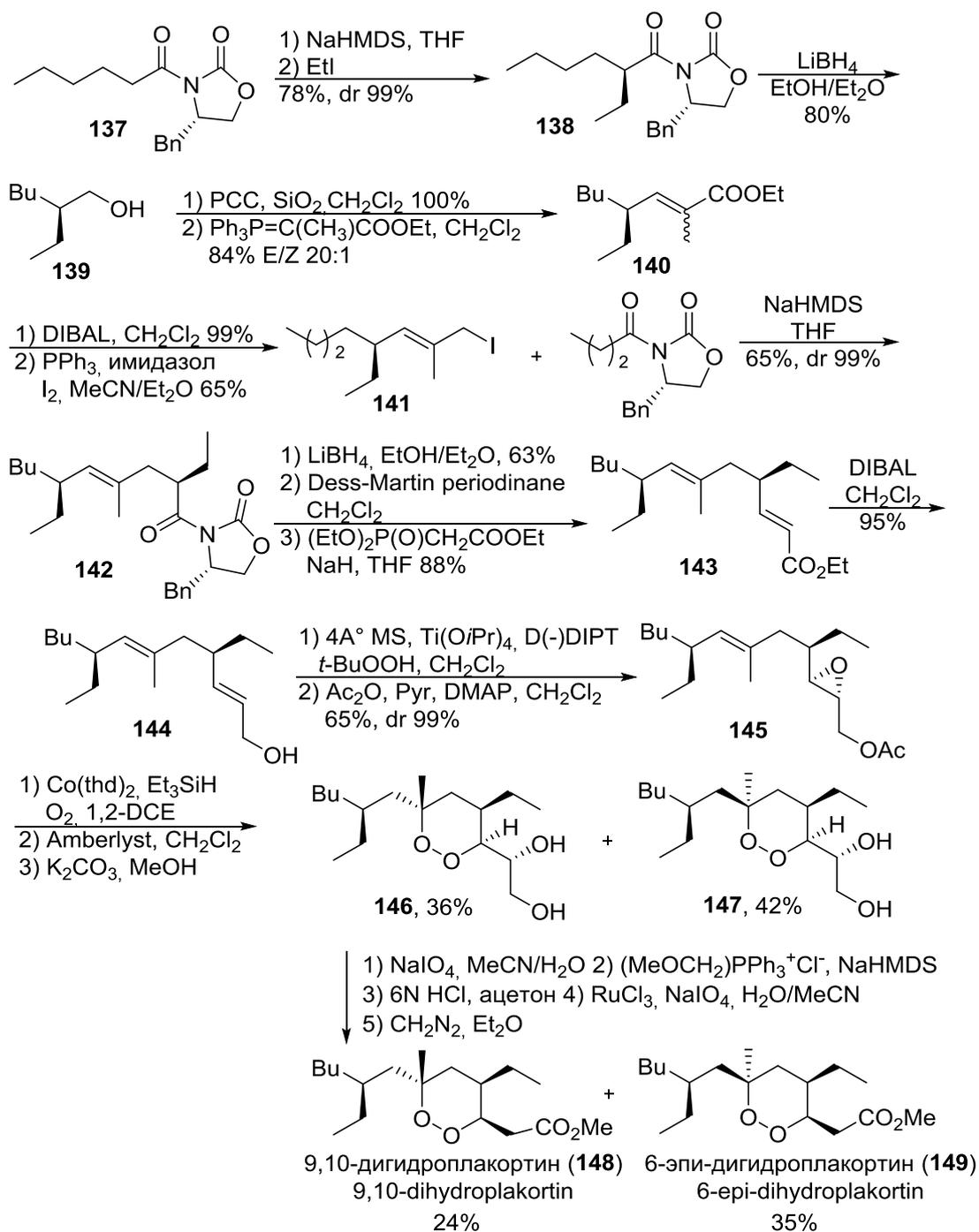
Схема 21. Асимметрический синтез 1,2-диоксана **136**.



Природный эндопероксид, 9,10-дигидроплакортин (9,10-dihydroplakortin) (**148**), а также его диастереомер **149** были синтезированы с применением хиральных вспомогательных реагентов Эванса (Evans' chiral auxiliary chemistry) (Схема 22) [202]. В результате алкилирования хирального оксазолидинона **137** и восстановления **138** образуется спирт **139**, который последовательным окислением и олефинированием по Хорнеру-Уодсворду-Эммонсу переводят в акриловый эфир **140** преимущественно в *E*-конфигурации. Эфир **140** восстанавливают в соответствующий спирт, который превращают в иодид **141**, алкилирование которым оксазолидинона приводит к производному **142**, после расщепления и олефинирования образуется эфир **143**. Восстановление **143** приводит к спирту **144**, который переводят в **145**

эпоксидированием по Шарплесу и защитой первичного гидроксила. В результате пероксидирования по Исаеме-Мукаеме эпоксида **145** образуется смесь диастереомерных 1,2-диоксанов **146** и **147**, которые независимо переводят в 9,10-дигидроплакортин (**148**) и 6-эпидигидроплакортин (**149**).

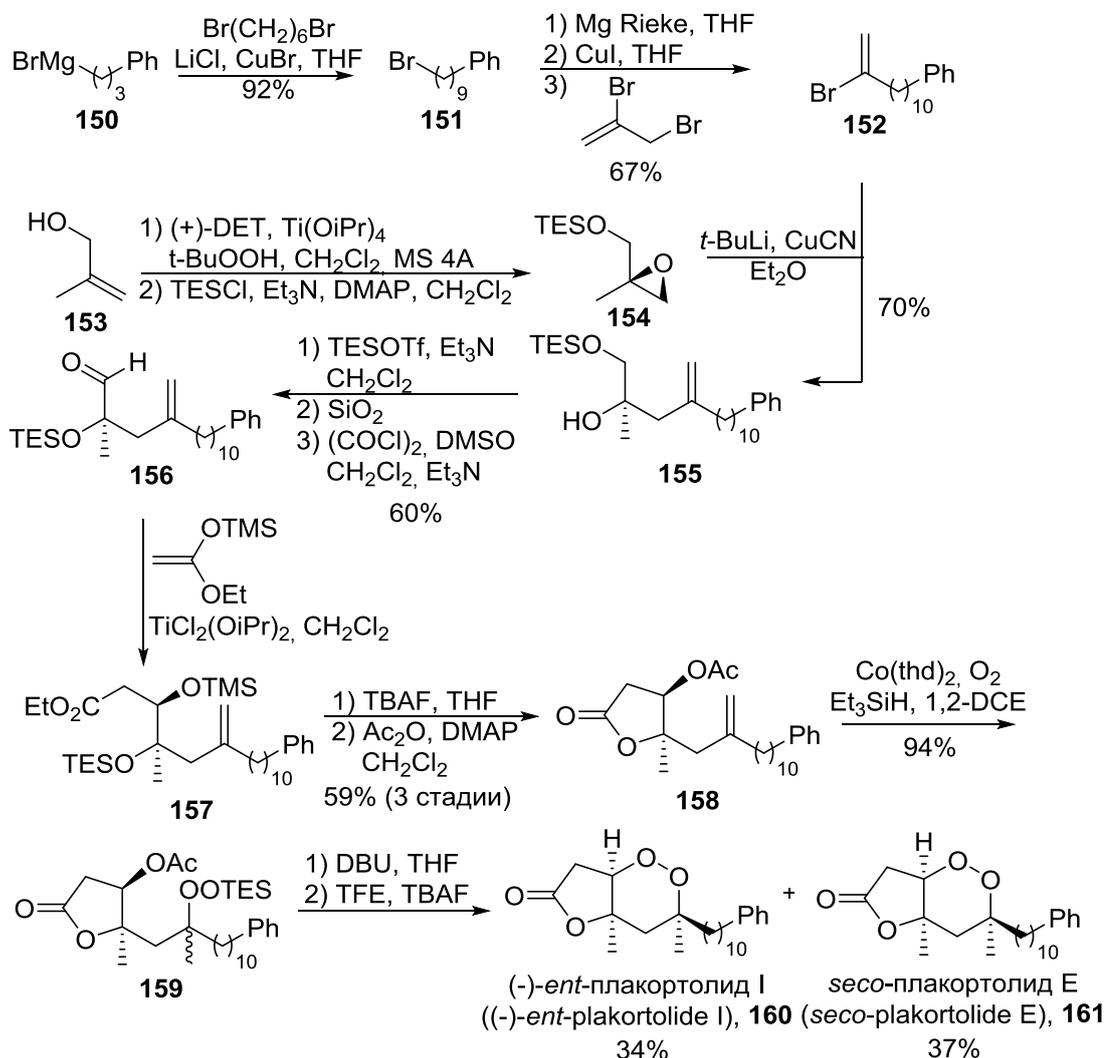
**Схема 22.** Синтез природного эндопероксида, 9,10-дигидроплакортин (**148**) и его диастереомера **149**.



В синтезе диастереомерных плакортонидов **160** и **161** ключевыми стадиями являются сборка диола **155** из защищенного 2-метилглицидола **154** и винил бромида **152**,

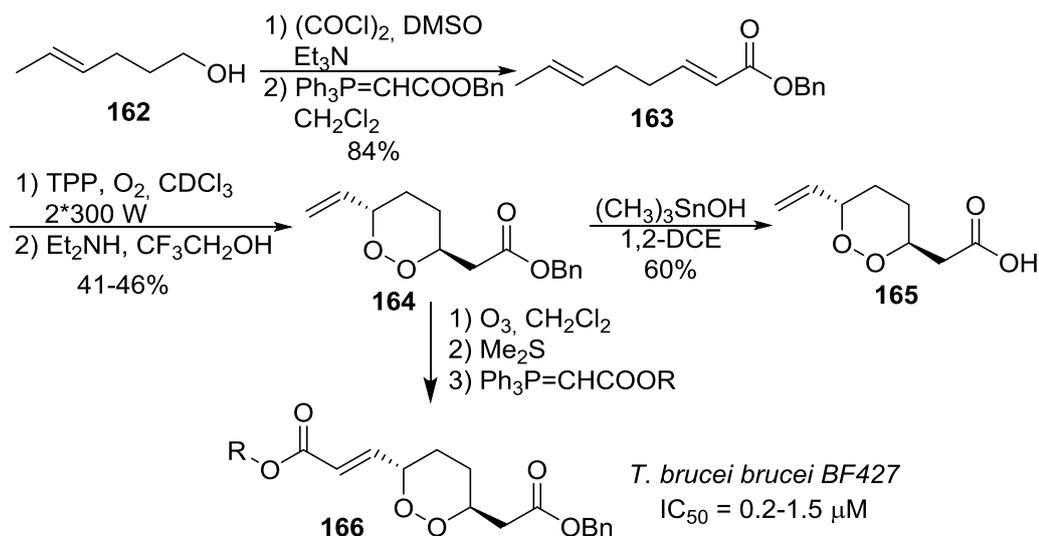
диастереоселективное присоединение по Мукайме альдегида **156** с образованием эфира **157**, а также гидропероксицирование алкена **158** с последующей циклизацией **159** (Схема 23) [203].

**Схема 23.** Синтез диастереомерных плакортолидов **160** и **161**.



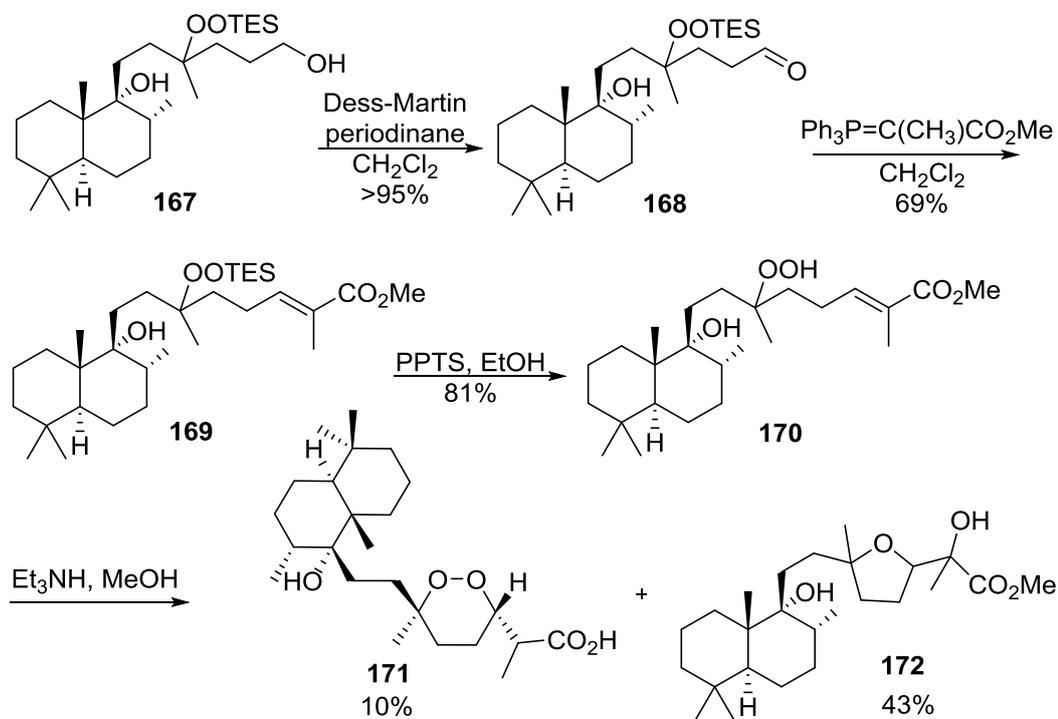
Синтез аналогов плакиновых кислот более простого строения - 1,2-диоксанов **166** с выраженной антитрипаносомной активностью был предложен из *E*-гексен-4-ола (**162**) (Схема 24) [204]. Окисление по Сверну спирта **162** и дальнейшее олефинирование по Виттигу приводят к эфиру **163**. В результате взаимодействия ненасыщенной системы **163** с синглетным кислородом с последующей циклизацией образуется 1,2-диоксан **164**, который был гидролизован до кислоты **165**. Также из эфира **164** получены производные **166** последовательным озонлизом, восстановительным расщеплением и реакцией Виттига. Соединения **166** проявили высокую активность по отношению к штамму *T. brucei brucei* BF427.

**Схема 24.** Синтез 1,2-диоксанов **166** с выраженной антитрипаносомной активностью.



Исходя из гидроксипероксида **167** были получены диастереомерные пероксиды **171**, один из которых является метиловым эфиром микапероксида В (**116**) (Схема 25) [205]. На первой стадии пероксид **167** окисляли до альдегида **168**, который по реакции Виттига превращали в ненасыщенный эфир **169**. Гидропероксид **170**, полученный после снятия силильной защиты, подвергали циклизации под действием триэтиламина в 1,2-диоксан **171** и оксолан **172**.

**Схема 25.** Синтез диастереомерных пероксидов **171**.

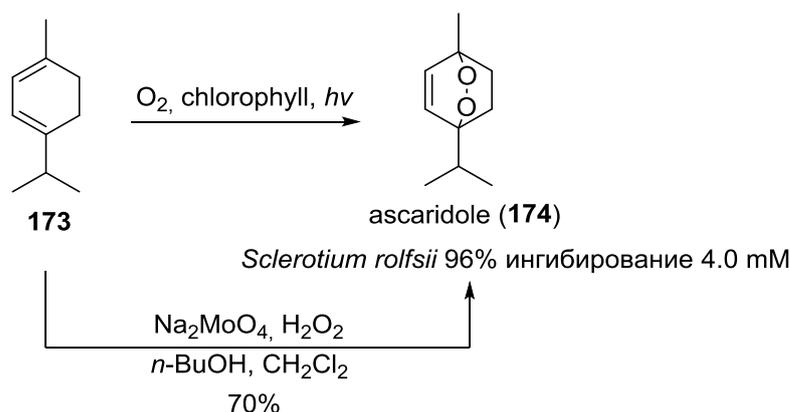


## 5. 1,2-Диоксены

Растение марь амброзиевидная (*Chenopodium ambrosioides*) используется для производства эфирного масла (chenopodium oil), которое с давних пор применяется как антигельминтное средство [206, 207]. Первые упоминания о выделении наиболее активного компонента – аскаридола (**174**), из мари амброзиевидной (*Chenopodium ambrosioides*) и установлении его структуры относятся к началу прошлого века [208-211]. В 1950-х строение аскаридола (**174**) было полностью установлено (Схема 26) [212, 213].

Первый лабораторный синтез аскаридола (**174**) выполнен Шенком в 1944 г. фотоиндуцированным присоединением синглетного кислорода к терпену **173** (Схема 26) [214]. Позже эта реакция была реализована в промышленном масштабе, поскольку аскаридол в прошлом имел большое значение как антигельминтное средство [215]. Известен способ получения аскаридола с использованием синглетного кислорода, генерируемого *in situ* из молибдата натрия и пероксида водорода [216].

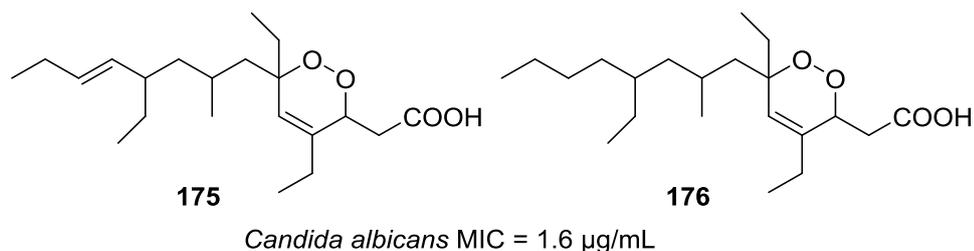
Схема 26. Синтез аскаридола (**174**).



Было также показано, что аскаридол (**174**) в концентрации 4 mM почти полностью ингибирует рост грибов *Sclerotium rolfsii* [217]. На сегодняшний день, у аскаридола выявлены побочные эффекты в отношении желудочно-кишечного тракта и в настоящее время он не используется [218].

В 1990 г. Гунасекера (Gunasekera) с коллегами выделили 1,2-диоксены **175** и **176** из морских губок *Plakortis angulospiculatus* (Схема 27) [219]. Показано, что эти природные циклические пероксиды обладают фунгицидной активностью по отношению к *Candida albicans* (MIC = 1.6 µg/mL).

Схема 27. Природные 1,2-диоксены **175**, **176**, обладающие фунгицидной активностью.



Полный синтез стереоизомерных 1,2-диоксенов **185** выполнен в 18 стадий с суммарным выходом 2.8% (Схема 28) [220]. Обработка гидрокси эфира **177** *трет*-бутилдифенилсилил хлоридом с последующим восстановлением DIBAL и заменой гидроксила на иод привела к иодиду **178**, который был превращен в альдегид **179** асимметрическим алкилированием, восстановлением полученного амида до спирта и окислением по Сверну. Алкен **180** синтезировали через сульфоновые производные альдегида **179** с получением преимущественно *транс*-изомера. Снятие защиты гидроксильной группы в **180**, нуклеофильное замещение гидроксила на иод, а затем иода на циано-группу и восстановление циано-группы привело к альдегиду **181**, который в результате обработки  $\text{PPh}_3$  с  $\text{CBr}_4$  и отщепления  $\text{HBr}$  образует алкин **182**. Синтез енона **183** осуществляли последовательным присоединением этилкупрата и пропионил хлорида к алкину **182**. Диеп **184** преимущественно в *транс*-конфигурации получали конденсацией енона **183** с литиевой солью пропаргил фосфоната с последующим гидроборированием. Еновая реакция диена **184** с синглетным кислородом и метилирование диазометаном привели к 1,2-диоксенам **185a** и **185b**.

Из бутонов жимолости японской (*Lonicera japonica*) был выделен циклический пероксид shuangkangsu (**186**), который показал высокую противовирусную активность по отношению к вирусу гриппа у куриного эмбриона и респираторно-синцитиального вируса на клеточных линиях (Схема 29) [221].

Схема 28. Синтез стереоизомерных 1,2-диоксенов **185**.

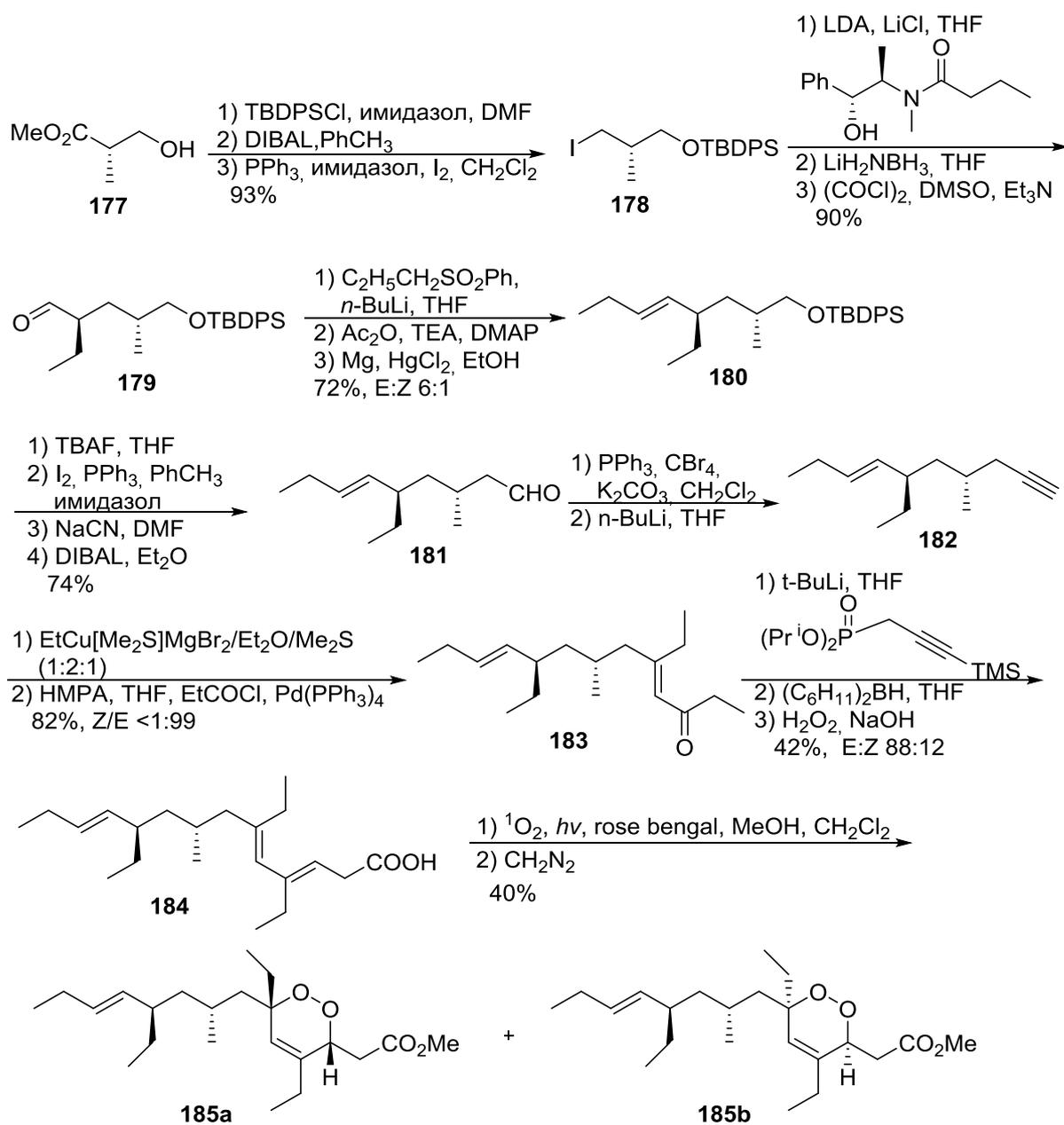
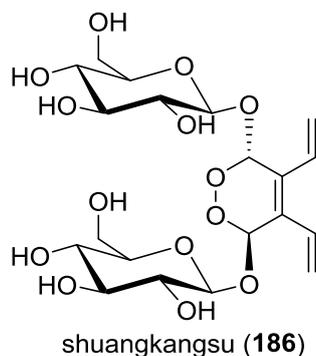
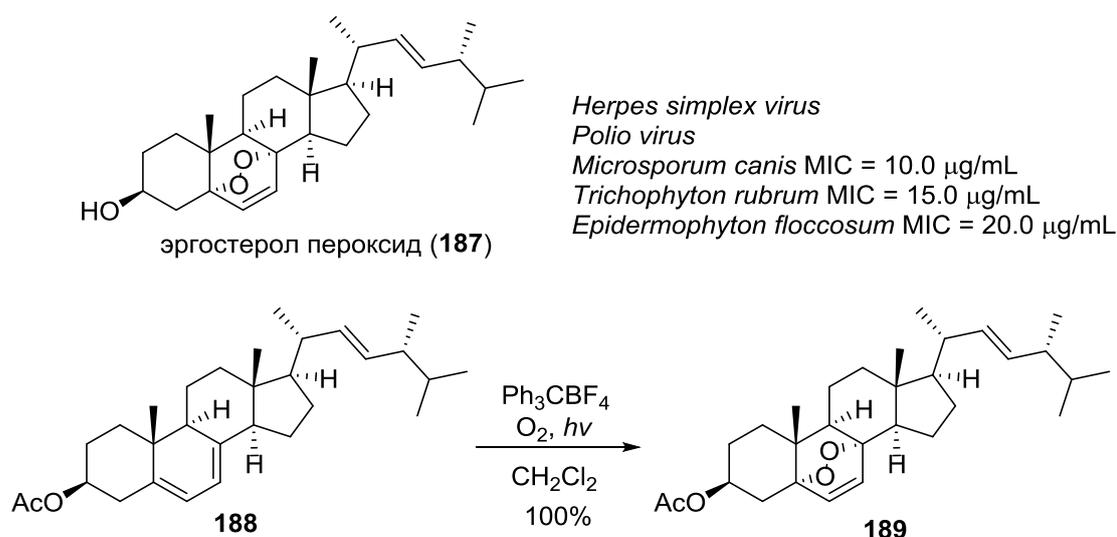


Схема 29. Пероксид shuangkangsu (**186**) выделенный из жимолости японской.



Эргостерол пероксид (ergosterol peroxide) (**187**), выделенный из различных природных источников, в том числе из гриба *Ruynoporus cinnabarinus*, показал умеренную противовирусную активность по отношению к *Herpes simplex* и *Polio* вирусам,[222] а также фунгицидную активность к патогенным грибам *Microsporium canis*, *Trichophyton rubrum* и *Epidermophyton floccosum* (Схема 30) [223]. Ацетат эргостерол пероксида **189** получен с количественным выходом фотоокислением эргостерил ацетата **188** в присутствии трифил тетрафторбората (Схема 30) [224].

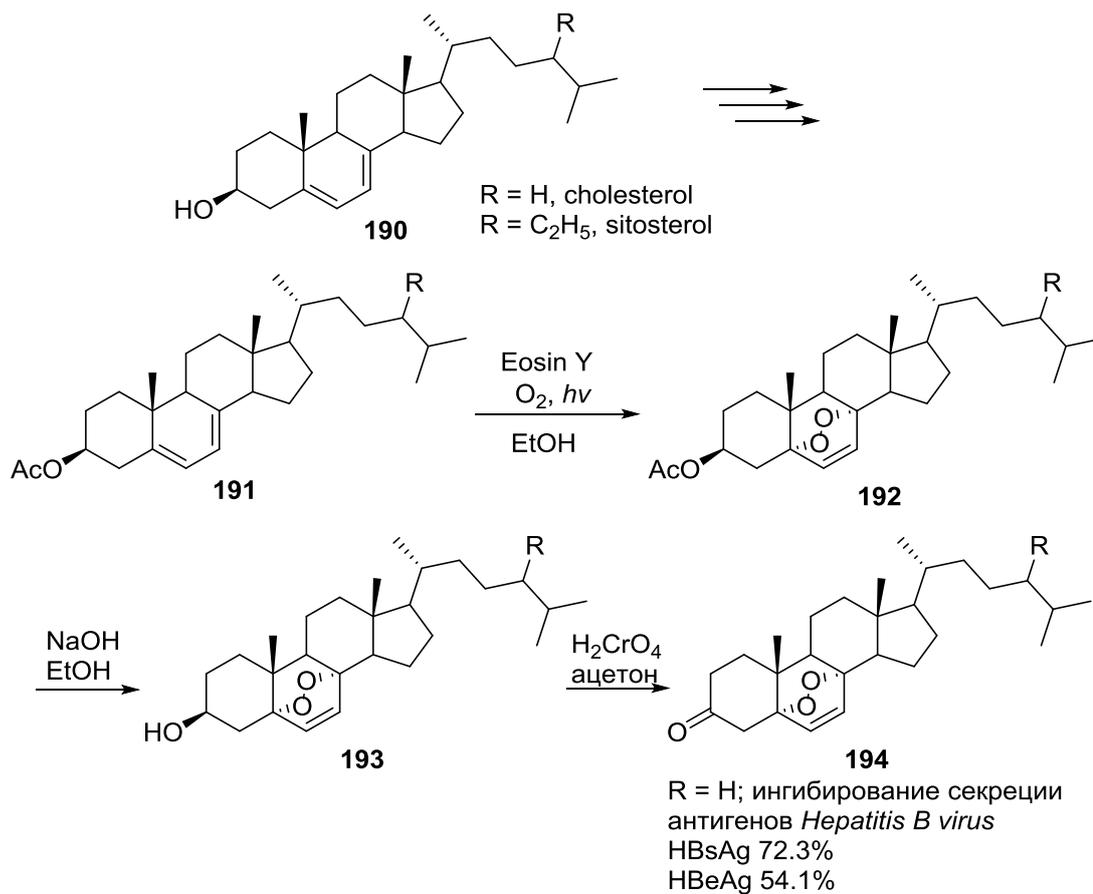
**Схема 30.** Эргостерол пероксид (**187**), обладающий противовирусной и фунгицидной активностью и синтез его производных.



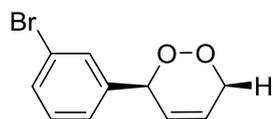
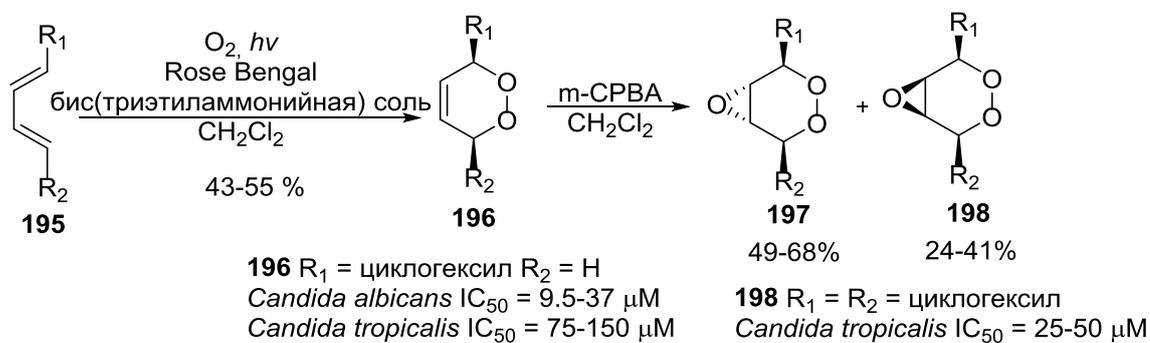
Аналоги эргостерол пероксида **194**, не содержащие кратных связей в боковой цепи, получены эозин  $\gamma$ -катализируемым фотоокислением стероидов **191** с последующим гидролизом и окислением. Пероксиды **194** показали значительную способность ингибировать развитие вируса гепатита В (Схема 31) [225].

Серия 1,2-диоксенов более простого строения **196** синтезирована из 1,3-бутадиенов **195**, дальнейшее эпоксицирование **196** приводит к 1,2-диоксанам **197** и **198**. Некоторые представители этого класса обладают умеренной фунгицидной активностью к грибам семейства *Candida* (Схема 32).[226] Позже был синтезирован широкий круг производных **196**, **197** и **198**, обладающих фунгицидной активностью по отношению к *Candida albicans*. [227] 1,2-Диоксен **196a** показал также высокую фунгицидную активность к *C. tropicalis* и *krusei*. [228]

**Схема 31.** Синтез противовирусных аналогов эргостерол пероксида **194**.



**Схема 32.** Получение 1,2-диоксенов **196** и их дальнейшая модификация.



**196a**

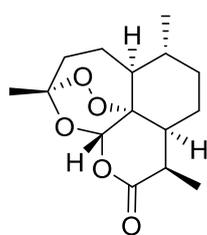
*Candida albicans*  $IC_{50} = 5-10 \mu M$   
*Candida tropicalis*  $IC_{50} = 31-63 \mu M$   
*Candida krusei*  $IC_{50} = 4-8 \mu M$

## 6. 1,2,4-Триоксаны

Среди класса 1,2,4-триоксанов наиболее подробно изучены различные аспекты биологической активности у артемизинина и его производных. Стратегии построения пероксидного каркаса артемизинина подробно рассмотрены в обзоре [229]. По сравнению с другими способами получения, синтез артемизинина (**1**) на основе дигидроартемизиновой кислоты представляется наиболее предпочтительным, [230] поскольку он может удовлетворить потребность в более дешевом производстве достаточного количества артемизинина. Ключевые стадии механизма трансформации дигидроартемизиновой кислоты в артемизинин (**1**) описаны в основополагающих работах Ричарда Хайнса (Prof. Richard K. Haynes) [94].

Помимо антималярийной и цитотоксической активности у артемизинина (**1**) выявлена активность по отношению к трипаносоматам *Leishmania major*, [231] *Leishmania donovani*, [232] *Trypanosoma brucei rhodesiense* и *Trypanosoma cruzi*, [233] а также паразитам *Toxoplasma gondii* (Схема 33) [234]. Артемизинин показал синергетический или аддитивный эффект в комбинации с интраконазолом при действии на грибы *Aspergillus fumigatus*, [235] а также умеренную активность по отношению к *Fusarium oxysporum* [236]. Противовирусная активность артемизинина (**1**) отражена в нескольких работах: показано ингибирование вируса иммунодефицита человека (HIV-1) на 60% в мононуклеарных клетках периферической крови, [237] вируса гепатита С (HCV) в клетках печени человека, [238] вируса диареи крупного рогатого скота (BVDV), [239] а также вируса гепатита В [240].

**Схема 33.** Артемизинин и различные виды его биоактивности.



артемизинин (**1**)

*L. major* in vitro  
promastigotes  $ED_{50} = 0.75 \mu\text{M}$   
amastigotes  $ED_{50} = 30 \mu\text{M}$

*L. donovani* in vitro  
promastigotes  $IC_{50} = 160 \mu\text{M}$   
amastigotes  $IC_{50} = 22 \mu\text{M}$

*T. cruzi*  $IC_{50} = 13.4 \mu\text{M}$   
*T. brucei rhodesiense*  $IC_{50} = 20.4 \mu\text{M}$

*T. gondii* полное устранение  
при  $1.3 \mu\text{g/ml}$  за 14 дней

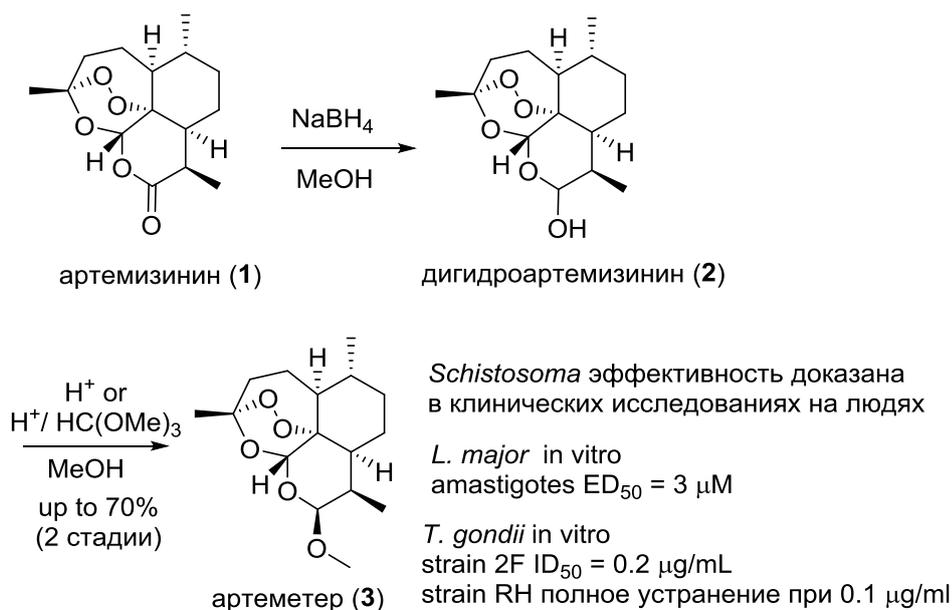
*A. fumigatus*  $MIC_{50} = 125 \mu\text{g/ml}$   
*F. oxysporum* ингибирование  
72% при  $200 \mu\text{g/ml}$

HIV-1 60% ингибирование  $10 \mu\text{M}$   
HCV  $EC_{50} = 78 \mu\text{M}$   
BVDV 60% ингибирование  $100 \mu\text{M}$

Производное артемизинина, артемизинин (**3**) активно применяется для лечения шистосомоза, паразитического заболевания, вызванного плоскими червями рода *Schistosomiasis* [145, 146]. Двойные слепые клинические исследования, проведенные в регионе Poyang Lake (южный Китай), подтвердили, что артемизинин (**3**) значительно снижает частоту и интенсивность заражения *S. japonicum* и не вызывает побочных эффектов [241]. Несмотря на доказанное патогенное влияние на репродуктивную систему *Fasciola hepatica*, [242, 243] артемизинин (**3**) практически не показал эффекта при лечении фасциоза у людей [244]. У артемизинина также

выявлена активность по отношению к *Leishmania major*, [231] и *Toxoplasma gondii* [234, 245]. Кроме того, было показано, что артемизинин эффективен при терапии экспериментального ревматоидного артрита [246, 247]. Артемизинин (3) получают восстановлением артемизинина (1) до дигидроартемизинина (2) с последующим метилированием (Схема 34) [248, 249]. Разработаны варианты проведения этой синтетической последовательности в проточном реакторе [250, 251].

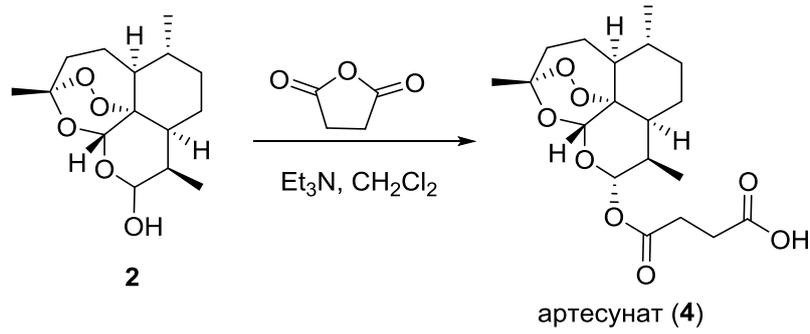
**Схема 34.** Синтез артемизина (3) и его биологическая активность.



Артесунат (4), производное артемизинина, содержащее свободную карбоксильную группу, показал высокую эффективность по отношению к *S. japonicum*, [252, 253] а также при терапии фасциолеза, вызванного *Fasciola hepatica* или *Fasciola gigantica* (Схема 35) [254]. Установлено, что артесунат (4) вызывает изменения в репродуктивной системе *Fasciola hepatica* [242]. Противовирусная активность артесуната проявляется по отношению к вирусу гепатита В [255] и С, [256] вирусу герпеса (HSV) 4 и 6 типа, [257, 258] цитомегаловирусу (HCMV), [259-261] в том числе к типам цитомегаловируса, устойчивым к терапии [262]. Артесунат (4) получают взаимодействием дигидроартемизинина (2) с ангидридом янтарной кислоты в основной среде (Схема 35) [250].

Библиотека 10-деоксо-производных артемизинина **205** показала высокую активность по отношению к паразитам *Leishmania donovani*. Их синтез провели из артемизитена (artemisiten) **199** последовательным радикальным присоединением производного **200** и восстановлением карбонильной группы в **201**. Дегидрирование и снятие силильной защиты привело к фенолу **204**, который при взаимодействии с производными карбоновых и сульфокислот образует серию соединений **205**. [263]

**Схема 35.** Синтез артесуната (**4**) и его биологическая активность.



*Schistosoma japonicum*  
 эффективность доказана  
 в in vivo исследованиях

*Hepatitis B virus*  
 антиген HBsAg IC<sub>50</sub> = 2.3 μM  
 маркер HBI-DNA IC<sub>50</sub> = 0.5 μM

*Hepatitis C virus*  
 Huh7.5.1 клетки EC<sub>50</sub> = 125.8 μM  
 OR6 клетки EC<sub>50</sub> = 10.8 μM

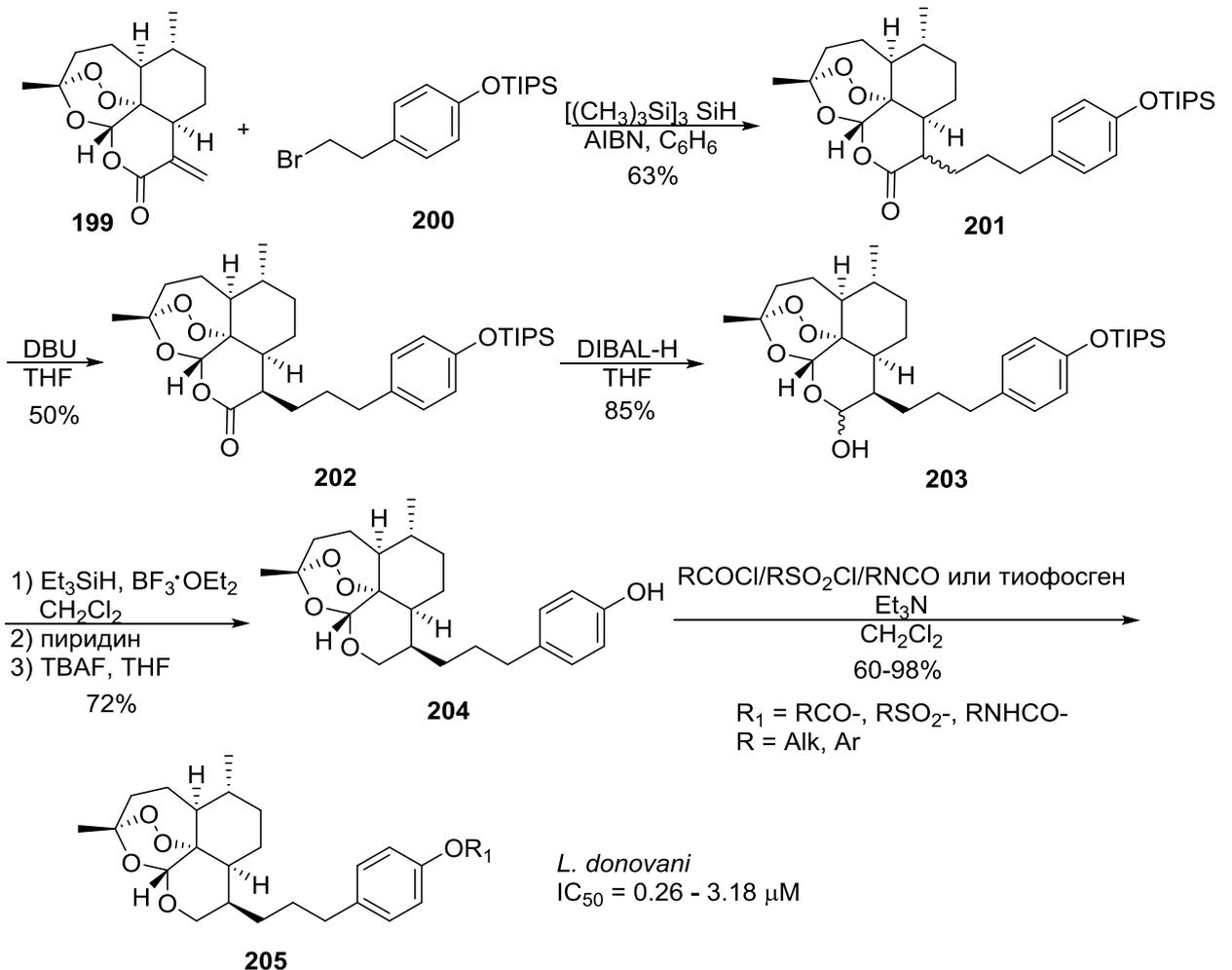
*Fasciola* эффективность доказана  
 в клинических исследованиях

HHV-4 IC<sub>50</sub> = 3.8 μM

HHV-6 IC<sub>50</sub> = 7.2 μM  
 эффективность доказана  
 в клинических исследованиях

HCMV strain AD169 IC<sub>50</sub> = 3.7 μM or 5.6 μM  
 therapy-resistance HCMV IC<sub>50</sub> = 4.4 μM  
 HCMV strain V11210 IC<sub>50</sub> = 5.2 μM

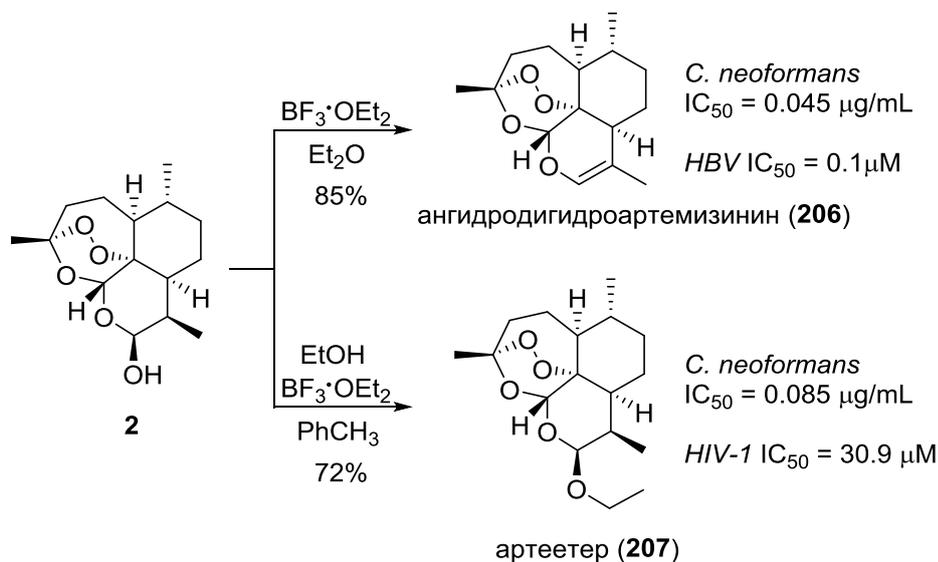
**Схема 36.** Противолеишманиозные производные артемизинина **205**.



Предпринимались попытки синтеза антитоксоплазменных производных артемизинина, [245, 264] однако их эффективность в испытаниях *in vitro* не превысила активность артеметра (3).

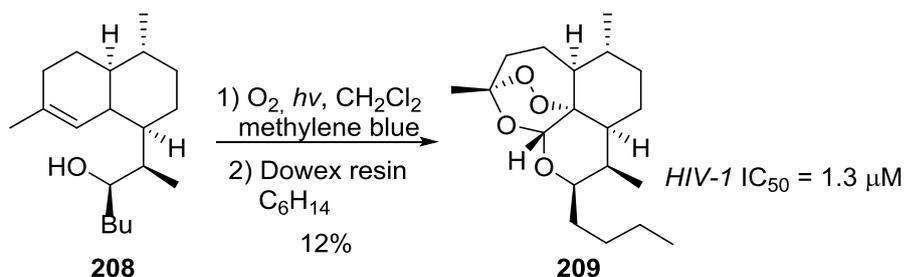
Среди серии производных артемизинина, протестированной на фунгицидную активность, наиболее активными по отношению к *Cryptococcus neoformans* [265] оказались ангидродигидроартемизинин (anhydrodihydroartemisinin) (206) и артеетер (207), их активность превзошла амфотерицин В. Оба производных получены [266, 267] в одну стадию из дигидроартемизинина (2) (Схема 37). Позже была обнаружена умеренная противовирусная активность артеетра (207) [268] по отношению к вирусу иммунодефицита человека и высокая активность ангидродигидроартемизинина (206) [269] против вируса гепатита В.

Схема 37. Фунгицидные производные артемизинина – ангидродигидроартемизинин (206) и артеетер (207).



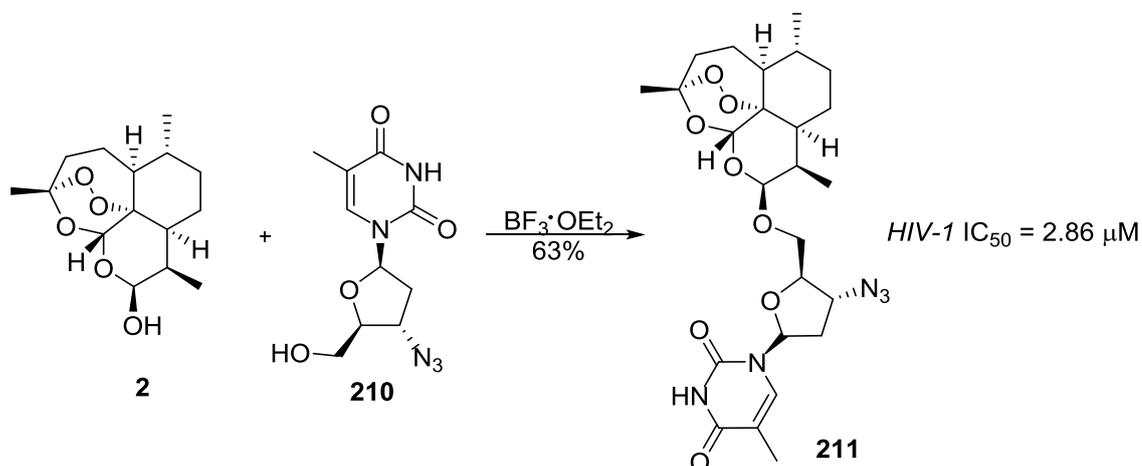
Высокую противовирусную активность по отношению к вирусу иммунодефицита человека [268] показало бутил-производное артемизинина 209, полученное фотоокислением спирта 208 с выходом 12% (Схема 38) [270].

Схема 38. Противовирусное производное артемизинина 209.



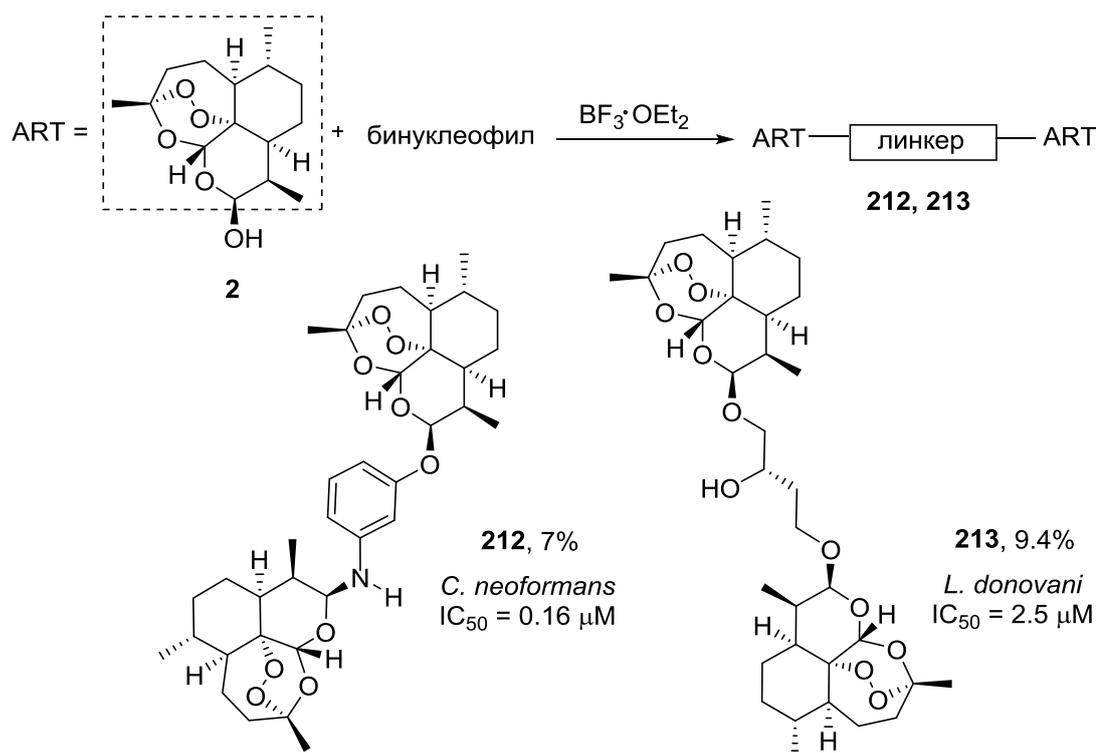
Комбинация дигидроартемизинина (**2**) с противовирусным препаратом азидотимидином (**210**) привела к производному **211**, обладающему как противомаларийной, так и противовирусной активностью (Схема 39) [271].

**Схема 39.** Синтез гибридного соединения **211** на основе азидотимидина и дигидроартемизинина.



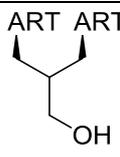
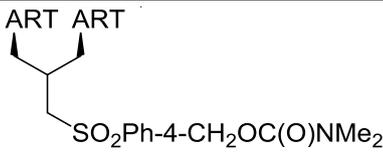
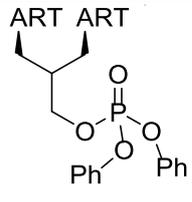
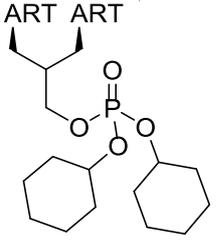
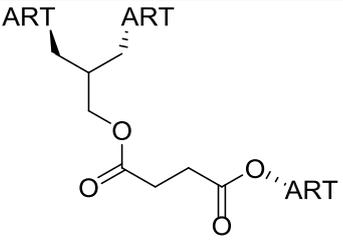
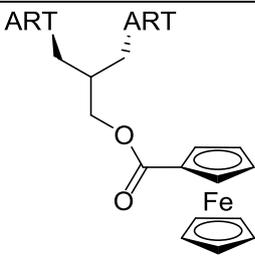
Новым направлением в медицинской химии производных артемизинина стал синтез димеров и тримеров. Среди серии димеров артемизинина, полученных конденсацией дигидроартемизинина (**2**) с бинуклеофилом, соединения **212** и **213** показали наивысшую активность по отношению к грибам *Cryptococcus neoformans* и паразитам *Leishmania donovani*, соответственно (Схема 40) [272].

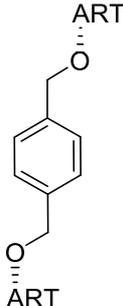
**Схема 40.** Синтез димеров артемизинина **212** и **213** с фунгицидной и антипаразитарной активностью.



Димеры и тримеры артемизинина показавшие противовирусную активность, суммированы в Таблице 1.

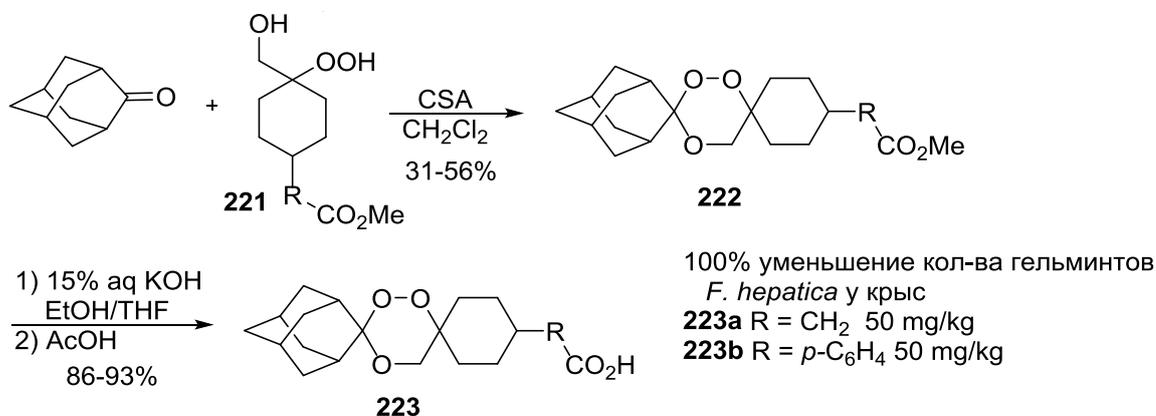
**Таблица 1.** Димеры и тримеры артемизинина, обладающие противовирусной активностью.

№	Структура димера\тримера	Синтез	Биоактивность
1	 <p style="text-align: center;"><b>214</b></p>	из артемизинина ( <b>1</b> ) 3 стадии, 67%[273]	<i>HCMV</i> EC <sub>50</sub> = 0.15μM [274, 275]
2	 <p style="text-align: center;"><b>215</b></p>	из <b>214</b> 3 стадии, 42% [276]	<i>HCMV</i> EC <sub>50</sub> = 0.06μM [274]
3	 <p style="text-align: center;"><b>216</b></p>	из <b>214</b> 1 стадия, 96% [277]	<i>HCMV</i> EC <sub>50</sub> = 0.04μM [278-280]
4	 <p style="text-align: center;"><b>217</b></p>	из <b>214</b> 1 стадия, 25% [281]	<i>HCMV</i> EC <sub>50</sub> = 44 nM [281]
5	 <p style="text-align: center;"><b>218</b></p>	из <i>трео</i> - <b>214</b> и артесуната ( <b>4</b> ), 1 стадия, количественный выход [282]	<i>HCMV</i> EC <sub>50</sub> = 0.04 μM [282, 283]
6	 <p style="text-align: center;"><b>219</b></p>	из <i>трео</i> - <b>214</b> 1 стадия, 67% [284]	<i>HCMV</i> EC <sub>50</sub> = 0.11 μM [284]

7	 <p style="text-align: center;"><b>220</b></p>	not reported	<i>HCV</i> EC <sub>50</sub> = 3.2 μM [285]
---	---	--------------	--

Синтетические 1,2,4-триоксаны **223**, полученные конденсацией гидрокси-гидропероксида **221** с адамантаном с последующим гидролизом эфира **222**, показали высокую активность по отношению к гельминтам *Fasciola hepatica* в испытаниях *in vivo* на крысах (Схема 41) [286].

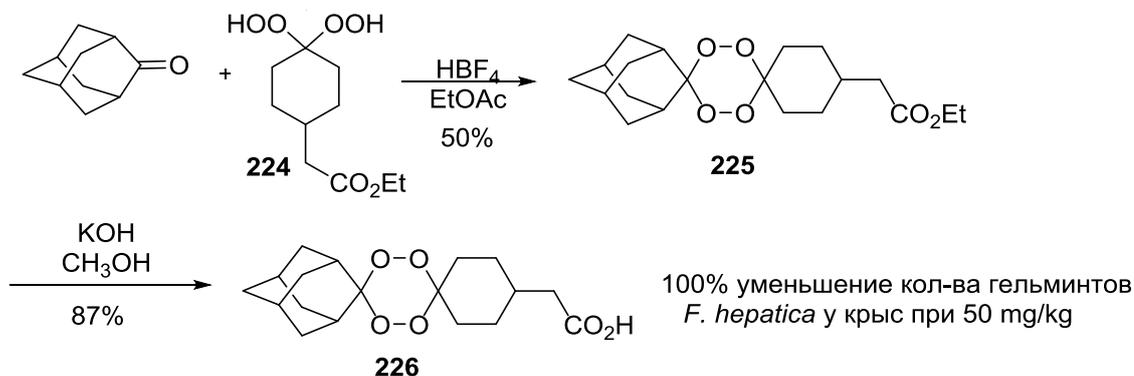
**Схема 41.** Антигельминтная активность синтетических 1,2,4-триоксанов **223**.



## 7. 1,2,4,5-Тетраоксаны

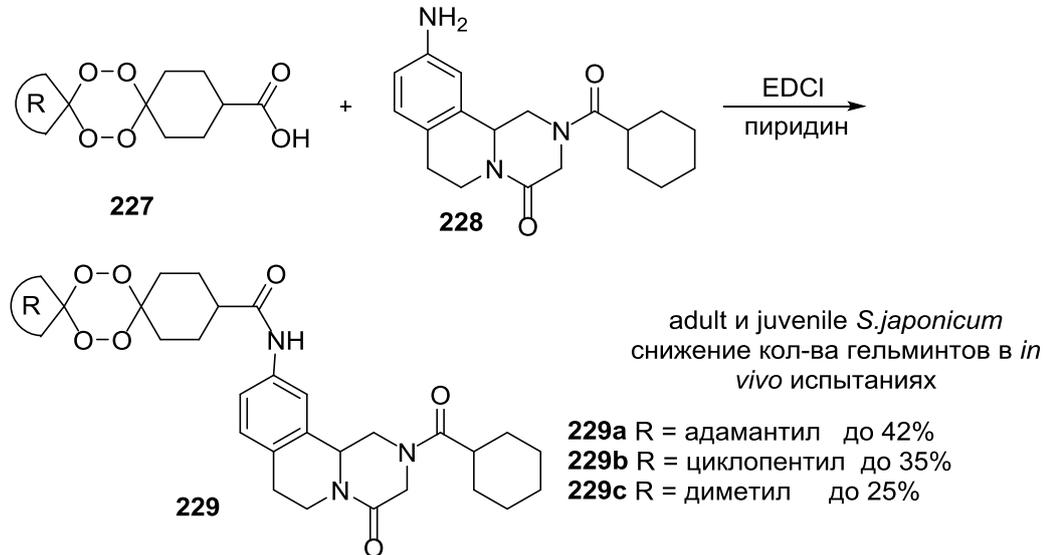
Синтетический 1,2,4,5-тетраоксан **226**, [287] полученный конденсацией бис-гидропероксида **224** с адамантаном с последующим гидролизом эфира **225**, показал высокую активность по отношению к гельминтам *Fasciola hepatica* в испытаниях *in vivo* на крысах (Схема 42) [286].

**Схема 42.** Синтез 1,2,4,5-тетраоксана **226** с высокой антигельминтной активностью.



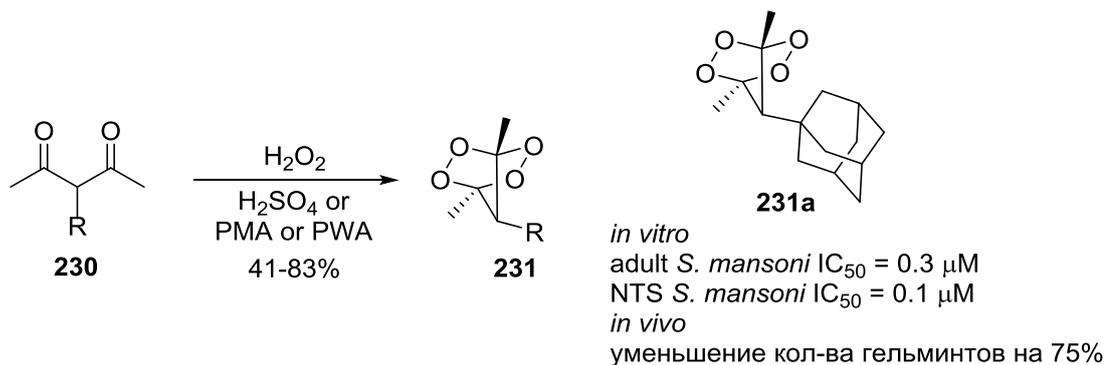
На основе родственных 1,2,4,5-тетраоксанов **227** получены гибридные соединения **229** [288] с фрагментом антигельминтного препарата празиквантела **228** (Схема 43). Синтезированные гибриды **229** обладают высокой активностью по отношению к *Schistosoma japonicum* и *Schistosoma mansoni* [289].

**Схема 43.** Синтез гибридных соединений **229** с антишистосомной активностью.



Мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны **231** проявили высокую эффективность по отношению к трематодам *Schistosoma mansoni* как в *in vitro*, так и *in vivo* испытаниях [173, 290]. Наилучший результат показал адамантан-замещенный тетраоксан **231a**, который при однократном потреблении 400 мг/кг уменьшает количество гельминтов в мышцах на 75%. Пероксиды **231** получены из β-дикетонов **230** и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> с хорошими выходами при катализе различными кислотами: серной, [291] фосфорномолибденовой и фосфорновольфрамовой [292] (Схема 44).

**Схема 44.** Синтез мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов **231**.



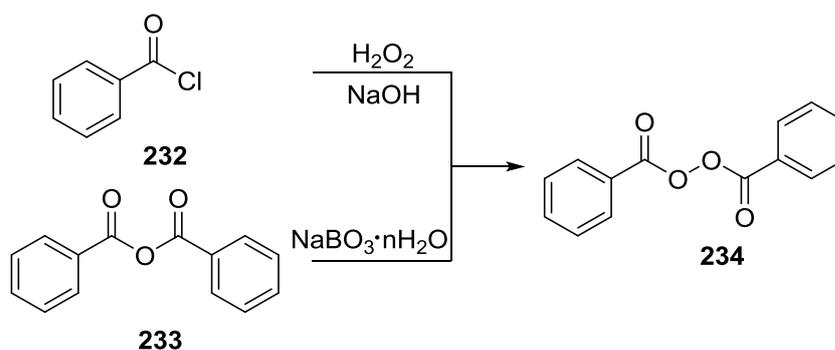
## 8. Ациклические пероксиды

Многие ациклические пероксиды нашли применение как окислители в органическом синтезе [293, 294]. Бензоил пероксид активно применяется в пищевой промышленности как отбеливатель муки, [295-297] и в фармацевтике. Первое упоминание о медицинском использовании бензоил пероксида датируется 1929 годом, когда Lyon и Reynolds сообщили об

эффективном лечении бензоил пероксидом ожогов, ран и варикозного расширения вен [298]. Впоследствии было установлено, что он обладает антибактериальными, [299, 300] противовоспалительными, [301] кератолическими [302] и ранозаживляющими [303, 304] свойствами. В настоящее время бензоил пероксид является распространенным средством для лечения акне благодаря своей эффективности и хорошей переносимости пациентами [305, 306]. В отношении резистентных к антибиотикам штаммов, например *Propionibacterium acnes*, бензоил пероксид оказывается хорошей альтернативой монотерапии антибиотиками для лечения *acne vulgaris* [307, 308].

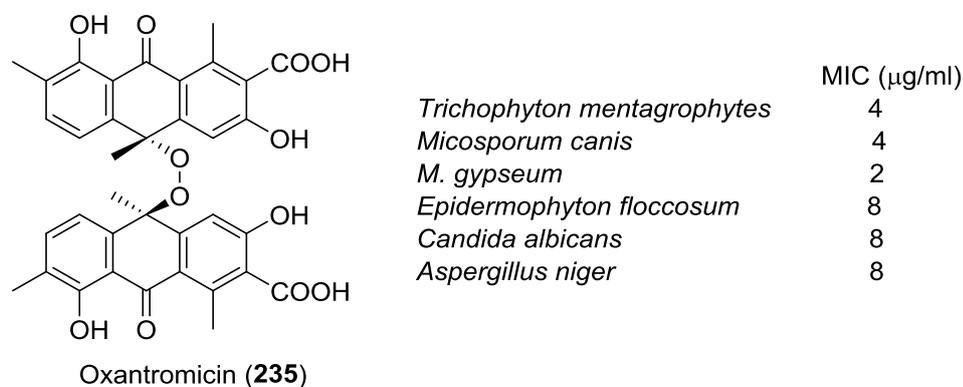
Бензоил пероксид (**234**) коммерчески получают взаимодействием бензоил хлорида (**232**), гидроксида натрия и пероксида водорода (Схема 45, верх) [309, 310]. Также бензоил пероксид может быть получен по реакции ангидрида бензойной кислоты (**233**) с перборатом щелочного металла в водном растворе (Схема 45, низ) [311].

Схема 45. Получение бензоил пероксида (**234**).



Оксантромицин (Oxanthromicin) (**235**), выделенный из бактерии *Actinomadura sp.*, [312] показал высокую фунгицидную активность по отношению к *Trichophyton mentagrophytes*, *Micosporum canis*, *M. gypseum*, *Epidermophyton floccosum*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* (Схема 46) [313].

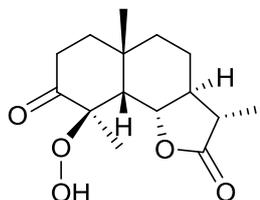
Схема 46. Структура оксантромицина (**235**) и его фунгицидная активность.



Среди широкого ряда терпенов растительного происхождения был обнаружен гидропероксид **236**, полученный биотрансформацией метаболитов полыни *Artemisia cina*,

проявивший высокую *in vitro* активность по отношению к простейшим *Trypanosoma brucei* (Схема 47) [314].

**Схема 47.** Антитрипаносомный гидропероксид **236**.

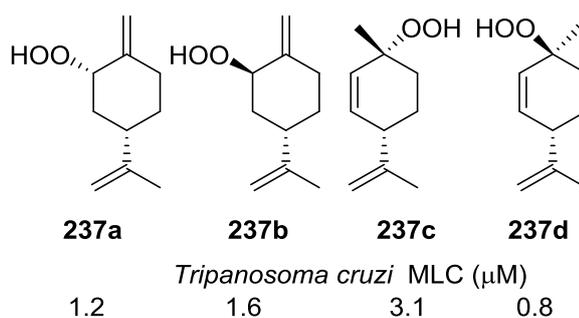


**236**

*Trypanosoma brucei* EC<sub>50</sub> (μg/ml) 0.40

Четыре монотерпеновых гидропероксида **237a-d** были выделены из листьев и стеблей *Chenopodium ambrosioides* (Марь амброзиевидная). Минимальная летальная концентрация (MLC) *in vitro* этих пероксидов против *Trypanosoma cruzi* составила 1.2, 1.6, 3.1, и 0.8 μM, соответственно (Схема 48) [206].

**Схема 48.** Гидропероксиды **237a-d**, выделенные из *Chenopodium ambrosioides*.



## Выводы

Биологическая активность органических пероксидов обычно ассоциируется с противомаларийными свойствами артемизинина и его производных.

Однако проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что органические пероксиды проявляют разнообразную биологическую активность – антигельминтную, фунгицидную, противовирусную и др., которым пока уделяется недостаточное внимание.

Усилия химиков-синтетиков в настоящее время направлены на разработку методов синтеза биологически активных природных пероксидов, на модификацию природных пероксидов и на поиск относительно простых синтетических пероксидов, которые не уступают своим природным и полусинтетическим аналогам, но существенно дешевле их. Представляется, что прогресс в синтезе биологически активных пероксидов будет связан, в основном, с двумя последними направлениями.

Ввиду очень динамичного развития данных областей медицинской химии, в ближайшее время стоит ожидать прорыва в методологии синтеза биологически активных пероксидов и в понимании закономерностей их действия в отношении широкого круга объектов.

# ГЛАВА 3. Реакции С-О сочетания малонил пероксидов с β-дикарбонильными и N-гетероциклическими соединениями (обсуждение результатов)

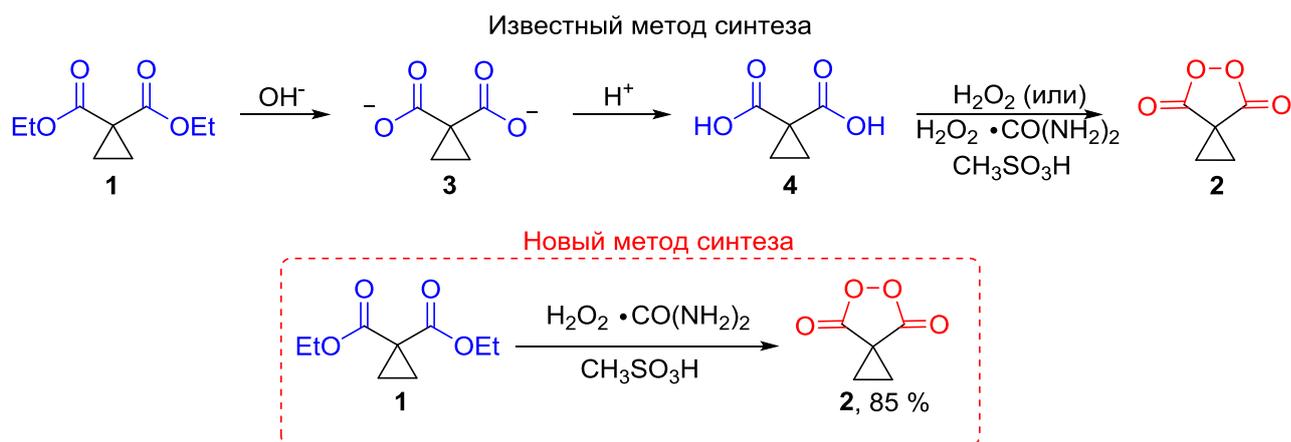
## 1. Новый метод синтеза циклопропилмалонил пероксида

Циклические диацилпероксиды стали использовать в реакциях окисления с 50-ых годов прошлого века [1, 315-320]; в настоящее время эта область химии переживает ренессанс и к этим соединениям привлечено повышенное внимание. Обнаружены реакции дигидроксилирования алкенов под действием малонил и фталоил пероксидов, [5-9, 321] протекающие стереоселективно с образованием *син* продуктов с выходом от 30 до 85 %. С использованием малонил и фталоил пероксидов из аренов удалось получить феноловые эфиры и фенолы; метод позволил осуществить синтез гидроксилированных производных арилсодержащих сложных природных соединений в количестве нескольких граммов [12].

Уникальным свойством этих циклических диацилпероксидов, в отличие от их линейных аналогов, например, коммерчески доступных бензоилпероксида и сукцинилпероксида, а также широко распространённых пероксидных циклов - озонидов и тетраоксанов, является их способность окислять непредельные соединения без использования катализаторов. По окислительным свойствам малонил пероксиды сравнимы с надкислотами, но в отличие от них не содержат кислотного протона, что исключает протекание побочных кислотно-катализируемых процессов и делает малонил пероксиды перспективными реагентами – окислителями енаминов, эфиров енолов и других лабильных соединений. В ряду малонил пероксидов наиболее часто используемым и самым активным окислителем является циклопропилмалонил пероксид **1** [4, 6, 7, 321]. Он обладает наименьшей молярной массой среди известных малонил пероксидов, что делает процесс окисления атом-экономичным.

Известный метод получения циклопропилмалонил пероксида **2** – реакция спироциклопропилмалоновой (1,1-циклопропандикарбоновой) кислоты **4** с клатратом пероксида водорода с мочевиной в присутствии метансульфоновой кислоты (схема 1.1) [6, 321]. Используемую для пероксидирования дикислоту **4** получают многоступенчатым синтезом, [6, 322, 323] требующим щелочного гидролиза эфира **1** с получением соли **3**, подкисления и тщательной сушки полученной малоновой кислоты **4**. Традиционный метод синтеза в значительной мере снижал привлекательность применения циклопропилмалонил пероксида **2**.

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



В настоящей работе обнаружено, что пероксид **2a** может быть получен непосредственно из диэфира **1** реакцией с клатратом пероксида водорода и мочевины в присутствии метансульфоной кислоты с высоким выходом (85%). Эта реакция - редкий пример синтеза пероксидов из сложных эфиров [324-328], как правило, пероксиды получают из кислот, ангидридов и хлорангидридов [106, 107].

#### Заключение:

Предложенный метод значительно упрощает получение циклопропилмалонил пероксида **2**, поскольку не только исключает осложнения, связанные с получением дикислоты **4**, но и обеспечивает его высокий выход из диэфира **1**. Реакция пероксидирования легко масштабируется до количества в несколько граммов. предложенный метод получения циклопропилмалонил пероксида сделал этот циклический пероксид легко доступным окислителем в лабораторной практике.

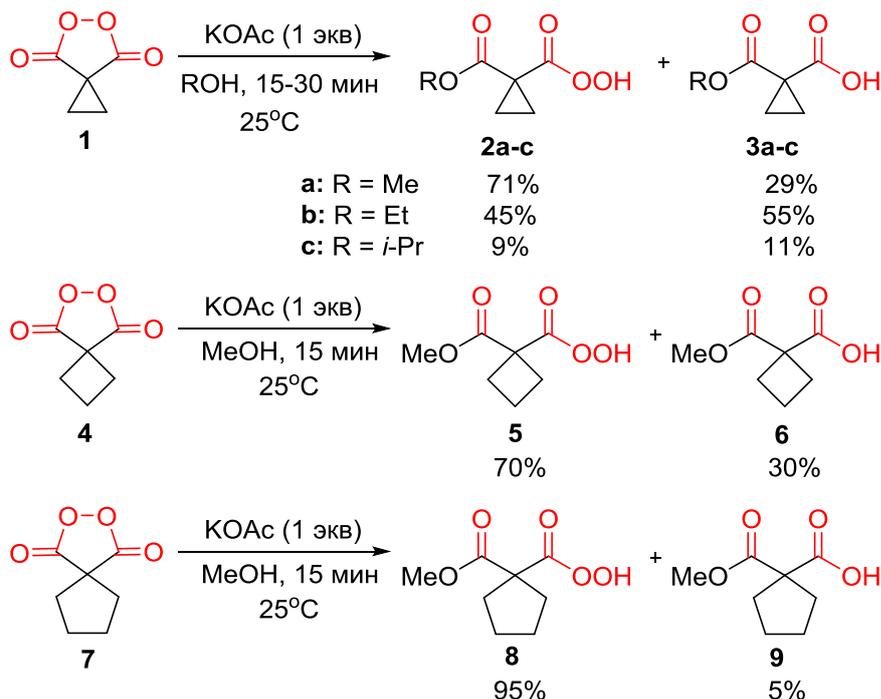
## 2. Алкоголиз малонил пероксидов с образованием надкислот

Несмотря на повышенный интерес к окислительным процессам с использованием малонил пероксидов, их химические свойства остаются малоизученными. Известно, что гидролиз дибутилмалонил пероксида в метаноле и этаноле при 22–80 °С и 140 °С приводит к дибутилмалоновой кислоте, ее моноэфире и продуктам их последующего декарбоксилирования [329, 330]. В результате взаимодействия циклобутил малонил пероксида с метилатом натрия в метаноле образуется метиловый эфир спироциклобутилмалоновой кислоты, однако, это превращение было объяснено как быстрая реакция циклобутил малонил пероксида с метанолом [4]. Дигидроксилирование олефинов малонил пероксидами не протекает в метаноле, [4, 8], но присутствие 1 эквивалента метанола не мешает этой реакции в хлороформе [321]. С точки зрения химической структуры малонил пероксиды представляют собой смешанные ангидриды карбоновой и пероксикарбоновой кислот, следовательно, было выдвинуто предположение, что

малонил пероксиды могут подвергаться алкоголизу с образованием сложных эфиров (по карбоксильной группе) замещенных монопероксикарбоновых кислот.

Нами обнаружено, что малонил пероксиды реагируют со спиртами (схема 2.1). Метанолиз пероксида **1** эффективно катализирует ацетат калия. В присутствии 1 экв. АсОК в метаноле пероксид **1** практически количественно превращается в надкислоту **2a** за 15 минут. Образующаяся надкислота **2a** нестабильна и при выделении частично превращается в кислоту **3a** (выход **2a** - 71% и выход **3a** - 29%).

**Схема 2.1.** Алкоголиз малонил пероксидов **1**, **4**, **7** с образованием надкислот.



При катализе АсОК аналогично проходит реакция пероксида **1** с этанолом, приводя за 15 минут к надкислоте **2b**, выделенной с выходом 45%, и кислоте **3b** с выходом 55%. Реакция пероксида **1** с изопропанолом в тех же условиях полностью проходит за 30 минут, основным продуктом является полимер неисследованной структуры, растворимый в воде и нерастворимый в хлороформе, суммарный выход надкислоты **2c** и кислоты **3c** (в соотношении 43:57, соотв.) не превышает 20%.

Катализируемый ацетатом калия алкоголиз пероксида **1** не связан с наличием в его структуре циклопропанового фрагмента. Малонил пероксиды **4** и **7** с четырех- и пятичленными спироновыми циклами реагируют с метанолом при катализе АсОК, давая надкислоты **5** и **8** в смеси с кислотами **6** и **9**.

#### **Заключение:**

Показано, что спироциклоалкил малонил пероксиды легко реагируют с низшими спиртами при катализе ацетатом калия с образованием монопероксикарбоновых кислот.

### 3. Окислительное сочетание $\beta$ -дикарбонильных соединений с диацилпероксидами, катализируемое солями лантанидов

Традиционно, окисление с использованием пероксидов сопровождается переносом активного кислорода [331]. Преимуществом открытого нами процесса является необычное химическое поведение пероксида: атом кислорода не переносится на субстрат, а становится линкером, соединяющим два углеродсодержащих фрагмента целевой молекулы. Представленное исследование охватывает три аспекта современной химии: 1) использование пероксидов для разработки эффективных процессов окислительного сочетания; 2) селективная оксифункционализация 1,3-дикарбонильных соединений; и 3) влияние солей лантанидов на процесс окислительного C-O сочетания.

2-Окси-1,3-дикарбонильный фрагмент широко представлен в природных соединениях и медицинских препаратах. Хорошо известными примерами являются азафилоны,[332] тетрациклиновые антибиотики,[333] и барбитуровые кислоты [334, 335]. Аналоги хлорофузина (chlorofusin), миторубина (mitorubrin) и склеротиорина (sclerotiorin) представляют собой наиболее распространенные производные семейства азафилонов. Выделение, модификация и синтез этих природных соединений вызывает повышенный интерес вследствие их антимикробной,[336, 337] фунгицидной [338, 339] и противовирусной [340, 341] активности. Тетрациклиновые антибиотики, большинство из которых содержит 2-гидрокси-1,3-дикарбонильный фрагмент, используются по всему миру на протяжении 50 лет для лечения инфекционных заболеваний [342]. Введение RC(O)O заместителя в положение 5 барбитуровых кислот значительно увеличивает анальгетическую активность [334, 335]. Таким образом, разработка селективного метода эффективной ацилоксифункционализации 1,3-дикарбонильного фрагмента в настоящее время является востребованной задачей.

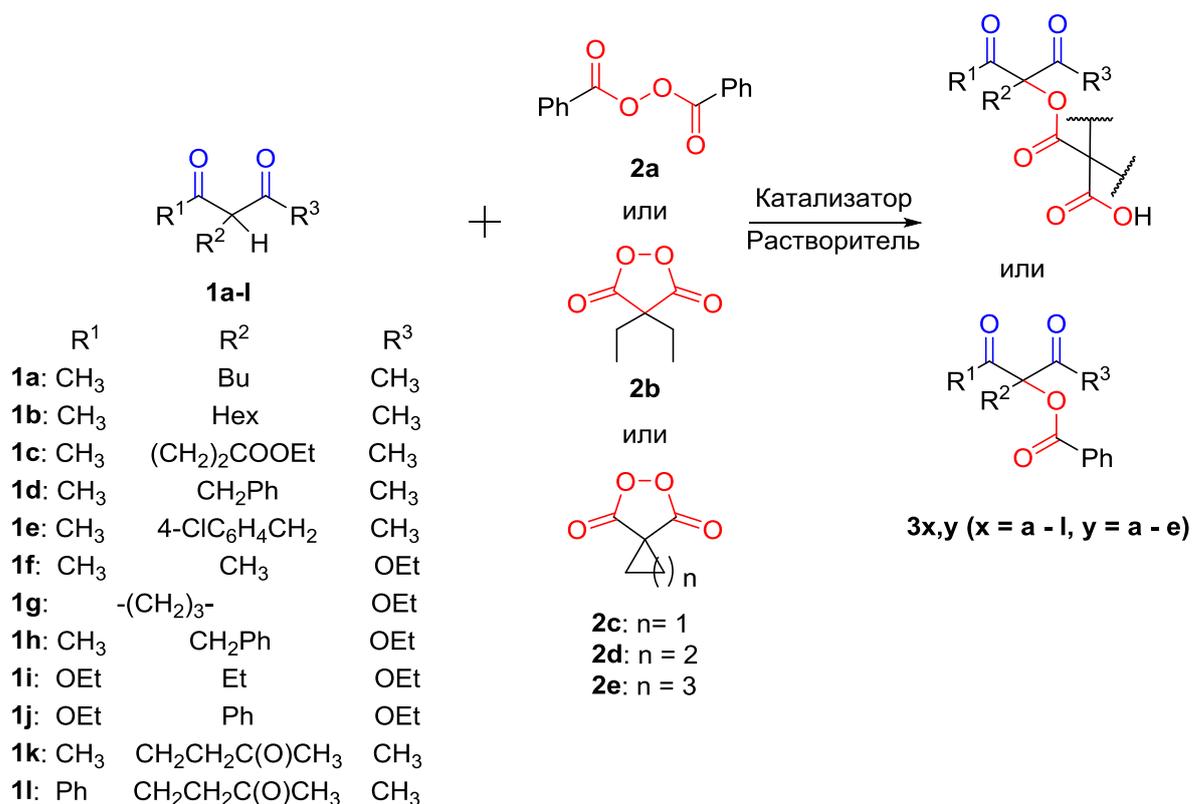
Оксифункционализация 1,3-дикарбонильных соединений и их гетероаналогов ранее ограничивалась, главным образом, гидроксилированием,[343-362] пероксидированием,[363, 364] сочетанием с N-O фрагментами [365, 366] и фенолами [367]. В ряде работ замещенные 2-ацилокси-1,3-дикарбонильные продукты синтезировали с помощью соединений гипервалентного иода,[368-370]  $\text{Bu}_4\text{NI}/t\text{-BuOOH}$ ,[371, 372] ацетата марганца(III),[373, 374] ацетата свинца(IV),[375] и солей железа(III) [376]. Для достижения бензоилоксилирования менее реакционноспособным окислителем - бензоил пероксидом, дикарбонильные соединения предварительно превращают в енамины,[377-380] медные комплексы [381] или еноляты [382, 383]. В отличие от  $\alpha$ -гидроксилирования, методы межмолекулярной окислительной ацилоксифункционализации 1,3-дикарбонильных соединений диацилпероксидами не были ранее известны.

Несмотря на многочисленные попытки,[384, 385] процессы двойной 2-оксифункционализации 1,3-дикарбонильных соединений крайне редки из-за легко протекающих процессов окислительной фрагментации и димеризации [386, 387]. Другая цель настоящего исследования заключалась в создании метода двойной окислительной 2-оксифункционализации 1,3-дикарбонильных соединений с образованием полифункциональных продуктов, содержащих карбоксильные группы, пригодные для дальнейшей синтетической модификации. Так, продукты двойного окислительного С-О сочетания могут быть использованы для комплексообразования ионов металлов [388, 389]. Родственные 2-оксифункционализированные 1,3-дикарбонильные соединения реагируют с гидразином, гидроксиламином и амидразонами с образованием, соответственно, пиразолов,[390-392] изоксазолов,[390] 1,2,4-триазинов,[393] и пиридинов [394, 395].

Стратегия органического синтеза в настоящее время предполагает использование катализа для обеспечения эффективности химических процессов [396]. В представленной работе продемонстрировано, что соли лантанидов, которые широко используются в биологии, химии, материаловедении и медицине,[397-399] являются прекрасными катализаторами для окислительного сочетания. [a] Являясь мягкими и эффективными кислотами Льюиса,[400] соли лантанидов не разрушают диацилпероксиды, а активируют их за счет повышения электрофильности. [b] Вероятно, диацилпероксиды не окисляют анион в солях лантанидов. [c] Благодаря своей высокой координационной способности [401] ион лантанидо, вероятно, связывает в своей координационной сфере как 1,3-дикарбонильное соединение, так и диацилпероксид, обеспечивая сближения субстратов для повышения скорости реакции. Кроме того, благодаря уникальным спектроскопическим свойствам ионов лантанидов (долгое время жизни возбужденных состояний), комплексы лантанидов используются в качестве люминесцентных зондов и биосенсоров для клеточной визуализации в МРТ и иммуноанализе [402-405]. Также стоит отметить различные системы для радиометрического зондирования и определения различных химических и биологических объектов, основанные на лантанидах [406, 407]. В органической химии лантаниды используются, главным образом, как мягкие кислоты Льюиса [408].

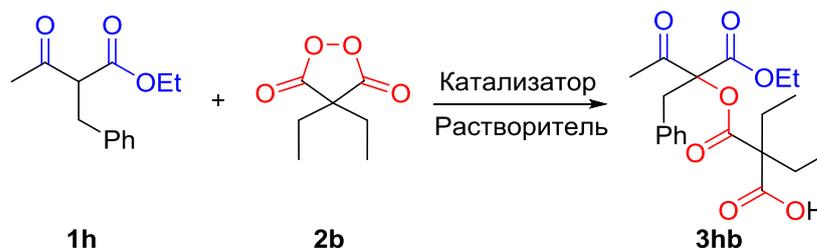
Окислительное С-О сочетание  $\beta$ -дикарбонильных соединений с диацилпероксидами представлено на схеме 3.2. В качестве субстратов были выбраны наиболее реакционноспособные  $\beta$ -дикетоны **1a-e**, умеренно реакционноспособные  $\beta$ -кетозфиры **1f-h**, наиболее устойчивые к окислению малоновые эфиры **1i,j**, а также  $\beta,\delta$ -трикетоны **1k,l**. В качестве окислителей (О-компонентов) были использованы бензоил пероксид **2a** и циклические диацилпероксиды **2b-e**. Сочетание проводили как в отсутствие, так и в присутствии кислот Льюиса и Бренстеда.

**Схема 3.2.** Окислительное С-О сочетание  $\beta$ -дикарбонильных соединений **1** с диацилпероксидами **2a-e** с образованием продуктов С-О сочетания **3**.



Широко используемые кислоты Льюиса – AlCl<sub>3</sub>, хлориды олова(II) и олова(IV), которые являются эффективными катализаторами синтеза геминальных *бис*-гидропероксидов[409] и циклических трипероксидов [410], апротонный I<sub>2</sub>, который используется при пероксидировании алкенов, енол эфиров и ацеталей [411], гетерополикислоты – фосфорномолибденовая и фосфорновольфрамовая, которые показали свою эффективность при пероксидировании карбонильных соединений [412-415], сильные кислоты Бренстеда (p-TsOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и HClO<sub>4</sub>) – традиционные протонные катализаторы в препаративной пероксидной химии [287, 416] – все эти соединения были испытаны как катализаторы окислительного С-О сочетания (таблица 3.1).

**Таблица 3.1.** Конверсия субстрата и выход продукта в окислительном С-О сочетании субстрата **1h** с диацилпероксидом **2b**, катализируемом кислотами Льюиса и Бренстеда. <sup>a</sup>



№ опыта	Катализатор (моль / моль <b>1h</b> )	Растворитель	Конв. <b>1h</b> , %	Выход <b>3hb</b> , % <sup>b</sup>
1	AlCl <sub>3</sub> (0.2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>99	71 (79)

2	SnCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O (0.2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3	следы
3	SnCl <sub>4</sub> (0.2)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	28	18 (22)
4	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (0.5)	Et <sub>2</sub> O	80	30 (32)
5 <sup>c</sup>	I <sub>2</sub> (1)	CH <sub>3</sub> CN	<5	0
6	Фосфорномолибденовая кислота (0.5)	EtOH	33	28 (31)
7	Фосфорновольфрамовая кислота (0.5)	EtOH	52	47 (50)
8	p-TsOH (0.5)	EtOH	32	25 (28)
9	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (0.5)	EtOH	40	31 (34)
10	HClO <sub>4</sub> (0.5)	EtOH	42	34 (37)

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

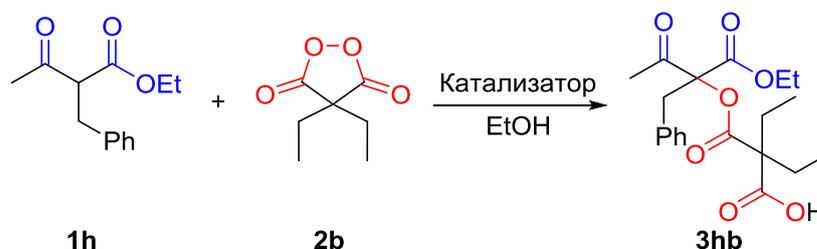
<sup>b</sup> Выходы определены в расчете на выделенный продукт; значения в определены с помощью <sup>1</sup>H-ЯМР спектроскопии.

<sup>c</sup> Реакционную смесь перемешивали 24 ч. при комн. т-ре (20-25 °С).

При катализе хлоридом алюминия выход продукта окислительного сочетания **3hb** составил 71% на выделенный продукт (таблица 3.1, опыт 1). Апротонные кислоты I<sub>2</sub> и SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O оказались неэффективны (таблица 31, опыты 2, 5). Гетерополикислоты (опыты 6 - 7) и протонные кислоты p-TsOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и HClO<sub>4</sub> (опыты 8-10), кислоты Льюиса SnCl<sub>4</sub> (опыт 3) и BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (опыт 4) приводили к **3hb** с выходом от 18 до 47%.

Преимущество использования солей лантанидов в качестве катализаторов окислительного C-O сочетания β-дикарбонильных соединений **1** с диацилпероксидами было продемонстрировано на примере реакции 2-бензил-3-оксобутаноата **1h** и диэтилмалонил пероксида **2b** (таблица 3.2). Оптимизация времени протекания реакции, растворителя и температуры показала, что сочетание проходит наиболее эффективно в этаноле при 40 °С за 6 часов.

**Таблица 3.2.** Конверсия субстрата и выход продукта в окислительном C-O сочетании субстрата **1h** с диацилпероксидом **2b**, катализируемом солями переходных металлов.<sup>a</sup>



№ опыта	Катализатор	Конв. <b>1h</b> , %	Выход <b>3hb</b> , % <sup>b</sup>
1	-	27	21 (25)
2	LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	100	95 (97)
3	CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	100	96 (97)

4	PrCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	100	92 (96)
5	NdCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	100	93 (98)
6	SmCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	100	95 (97)
7	GdCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	100	93 (96)
8	TbCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	100	96 (98)
9	DyCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	100	96 (98)
10	HoCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	100	95 (97)
11	Er(OAc) <sub>3</sub> ·4H <sub>2</sub> O	100	93 (97)
12	Eu(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	100	94 (96)
13	La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	100	96 (98)
14	YCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	100	85 (90)

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

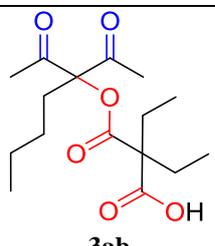
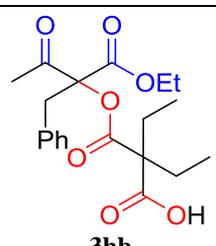
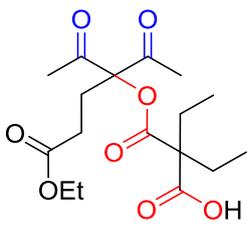
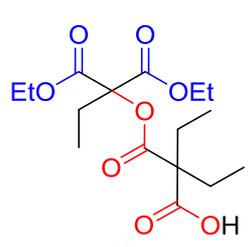
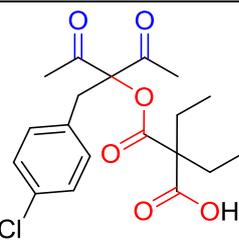
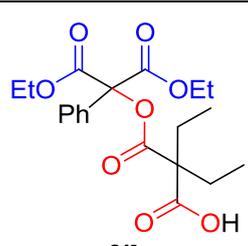
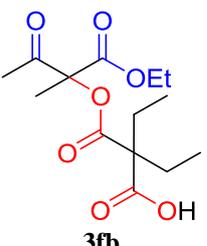
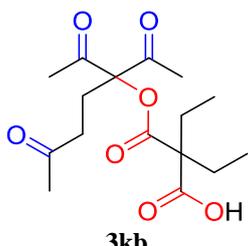
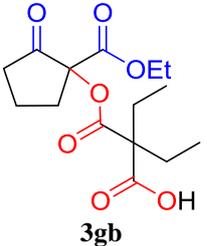
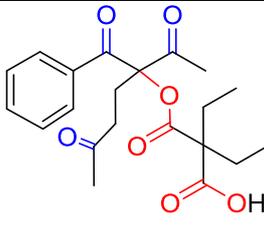
<sup>b</sup> Выходы определены в расчете на выделенный продукт; значения в определены с помощью <sup>1</sup>H-ЯМР спектроскопии.

В отсутствие катализатора С-О сочетание **1h** с пероксидом **2b** приводит к **3hb** с низким выходом (таблица 3.2, опыт 1). В свою очередь, все использованные соли лантанидов показали прекрасную каталитическую активность, продукт сочетания **3hb** был получен с высоким выходом (92-96%) (опыты 2-13). Противоион (ацетат, хлорид или нитрат) в соли лантанида не оказывает влияния на выход продукта **3hb** (ср. опыты 2 – 10 с опытами 11 – 13). В случае использования соли другого редкоземельного элемента, хлорида иттрия как катализатора, наблюдалось незначительное снижение выхода **3hb** до 85% (таблица 3.2, опыт 14). Таким образом, распространенные кислоты Льюиса и Бренстеда оказались значительно менее эффективными катализаторами окислительного сочетания по сравнению с солями лантанидов.

Для сочетания β-дикарбонильных соединений **1** с диэтилмалонил пероксидом **2b** были использованы условия опытов 1 (без катализатора), 2 (катализ LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O) и 13 (катализ La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O) таблицы 3.2. Результаты представлены в таблице 3.3.

Высокореакционноспособные β-дикетоны **1a,c,e** образует целевые продукты С-О сочетания **3ab**, **3cb** и **3eb** без катализатора с хорошим выходом (57-65 %) при сравнимой (63-72%) конверсии субстратов. Использование LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O и La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O увеличило выход продуктов до 77-85 %. Преимущество катализа солями лантанидов показано на примере менее реакционноспособных β-кетозфиров **1f-h**: без катализатора наблюдались низкая конверсия **1f-h** (23-27%) и небольшой выход (19-24 %) продуктов сочетания **3fb**, **3gb**, **3hb**, в то время как катализ LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O или La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O позволил выделить продукты сочетания со значительно увеличенным выходом (61-96%).

**Таблица 3.3.** Окислительное сочетание дикарбонильных соединений **1** с диэтилмалонилпероксидом **2b**.<sup>a</sup>

продукт C-O сочетания <b>3</b>	Катализатор	Конв. <b>1</b> , %	Выход <b>3</b> , %	продукт C-O сочетания <b>3</b>	Катализатор	Конв. <b>1</b> , %	Выход <b>3</b> , %
 <b>3ab</b>	-	69	61	 <b>3hb</b>	-	27	21
	LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	84	77		LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	100	95
	La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	79	62		La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	100	96
 <b>3cb</b>	-	63	57	 <b>3ib</b>	-	10	7
	LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	97	85		LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	47	40
-	-	-	-		La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	23	20
 <b>3eb</b>	-	72	65	 <b>3jb</b>	-	13	9
	LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	98	83		LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	61	56
-	-	-	-		La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	46	44
 <b>3fb</b>	-	25	24	 <b>3kb</b>	-	83	76
	LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	91	75		LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	89	77
	La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	73	61		La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	91	71
 <b>3gb</b>	-	23	19	 <b>3lb</b>	-	12	9
	LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	96	84		LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	100	68 <sup>c</sup>
-	-	-	-		La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	58	44

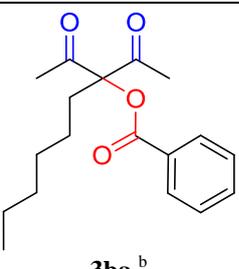
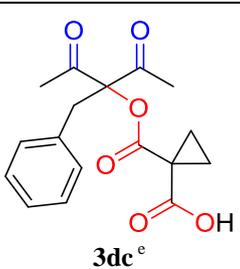
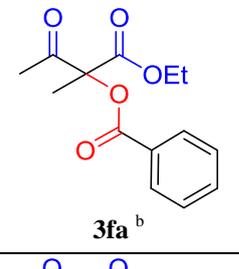
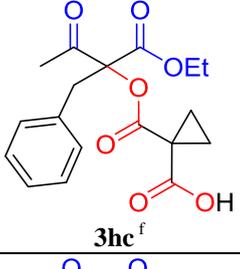
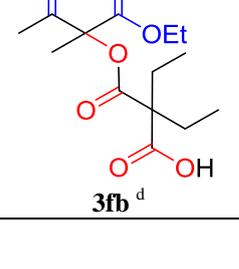
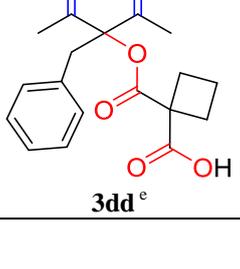
<sup>a</sup> **Общая методика синтеза:** дикарбонильное соединение (500.0 мг), катализатор LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O или La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (0.2 моль / 1 моль **1**), пероксид **2b** (1.5 моль/ 1 моль **1**), EtOH (10 мл), 40 °С, 6 ч. Выход определен в расчете на выделенный продукт.

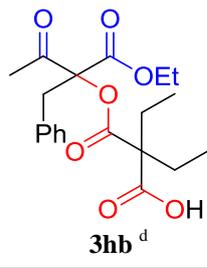
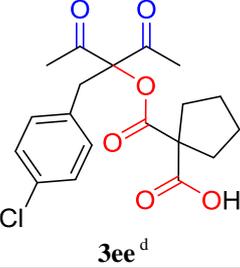
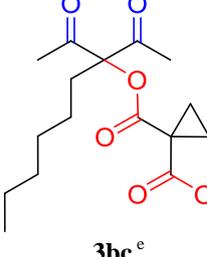
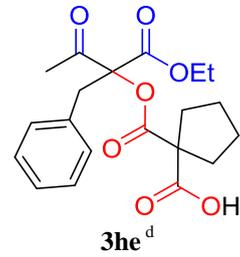
<sup>c</sup> Дополнительно выделено 21 % 3-бензоил-3-хлор-2,6-гептандиона (**7**).

Тем не менее, сочетание трудно окисляемых малоновых эфиров **1i,j** проходило с низким выходом (20-56%) даже при участии  $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  или  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .  $\beta,\delta$ -Трикетон **1k** вступал в сочетание с образованием **3kb** с высоким выходом (71-77%) вне зависимости от наличия катализатора. Для субстрата родственного строения **1l** соответствующий продукт сочетания **3lb** был выделен с низким выходом (9%) без использования катализатора. Выход **3lb** был увеличен до 68% в присутствии  $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ; кроме того хлорированный продукт, 3-бензоил-3-хлор-2,6-гептандион (**7**), был выделен с выходом 21%. Реакционная способность субстратов **1** в реакции окислительного С-О сочетания с диэтилмалонил пероксидом **2b** уменьшается в ряду:  $\beta$ -дикетоны **1a-c**  $\approx$   $\beta,\delta$ -трикетон **1k**  $>$   $\beta$ -кетозэфиры **1f-h**  $\approx$   $\beta,\delta$ -трикетон **1l**  $>$  малоновые эфиры **1i,j** (таблица 3.3). В случае кетозэфиров и малоновых эфиров катализ солями лантанидов оказывается необходимым, при этом  $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  более эффективен, чем  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

Реакционная способность различных диацилпероксидов, бензоил пероксида **2a** и малонил пероксидов **2b-e**, была изучена в реакциях сочетания с  $\beta$ -дикетонами **1b,d,e** и  $\beta$ -кетозэфирами **1f,h**. Сочетание проводили как в отсутствие катализатора, так и с  $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  или  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , в зависимости от окисляющей способности пероксида (таблица 3.4).

**Таблица 3.4.** Окислительное сочетание  $\beta$ -дикетонов **1b,d,e** и  $\beta$ -кетозэфиров **1f,h** с диацилпероксидами **2**.

продукт С-О сочетания <b>3</b>	Катализатор	Конв. <b>1</b> , %	Выход <b>3</b> , % <sup>a</sup>	продукт С-О сочетания <b>3</b>	Катализатор	Конв. <b>1</b> , %	Выход <b>3</b> , % <sup>a</sup>
 <b>3ba</b> <sup>b</sup>	-	9	следы	 <b>3dc</b> <sup>e</sup>	-	100	92
	$\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	83	72		-	27	23
	$\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	15	6		$\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	23	17
 <b>3fa</b> <sup>b</sup>	-	7	следы	 <b>3hc</b> <sup>f</sup>	$\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	23	17
	$\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	100	26 <sup>c</sup>		$\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	21	18
	$\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	12	5		-	25	24
 <b>3fb</b> <sup>d</sup>	-	25	24	 <b>3dd</b> <sup>e</sup>	-	96	81
	$\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	91	75		-	96	81
	$\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	73	61		-	96	81

 <b>3hb</b> <sup>d</sup>	-	27	21	 <b>3ee</b> <sup>d</sup>	LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	94	70
	LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	100	95				
	La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	100	96				
 <b>3bc</b> <sup>e</sup>	-	97	90	 <b>3he</b> <sup>d</sup>	LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O	100	38 <sup>g</sup>
					La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	100	34 <sup>h</sup>

<sup>b</sup> Продукты **3ba**, **3fa**: дикарбонильное соединение **1b** или **1f** (500.0 мг), катализатор LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O или La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (0.2 моль / 1 моль **1b** или **1f**), пероксид **2a** (1.5 моль **2a** / 1 моль **1b** или **1f**), MeOH (10 мл), 60 °С, 6 ч. <sup>c</sup> Дополнительно выделено 43 % этил 2-хлор-2-метил-3-оксобутаноата (**8**)

<sup>d</sup> Продукты **3fb**, **3hb**, **3ee**, **3he**: дикарбонильное соединение **1e**, **1f** или **1h** (500.0 мг), катализатор LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O или La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (0.2 моль / 1 моль **1e**, **1f** или **1h**), пероксид **2b** или **2e** (1.5 моль / 1 моль **1e**, **1f** или **1h**), EtOH (10 мл), 40 °С, 6 ч.

<sup>e</sup> Продукты **3bc**, **3dc**, **3dd**: дикарбонильное соединение **1b** или **1d** (500.0 мг), пероксид **2c-d** (1.5 моль / 1 моль **1b** или **1d**), CHCl<sub>3</sub> (10 мл), 40 °С, 6 ч.

<sup>f</sup> Продукт **3hc**: дикарбонильное соединение **1h** (500.0 мг), катализатор Eu(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O или LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O или La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (0.2 моль / 1 моль **1h**), пероксид **2c** (1.5 моль / 1 моль **1h**), CHCl<sub>3</sub> (10 мл) [в случае LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, 9:1 v/v CHCl<sub>3</sub>/MeOH], 40 °С, 6 ч.

<sup>g</sup> Дополнительно выделено 40 % этил 2-бензил-2-хлор-3-оксобутаноата (**9**). <sup>h</sup> Дополнительно выделено 50 % этил 2-бензил-2-гидрокси-3-оксобутаноата (**10**). <sup>a</sup> Выход определен в расчете на выделенный продукт.

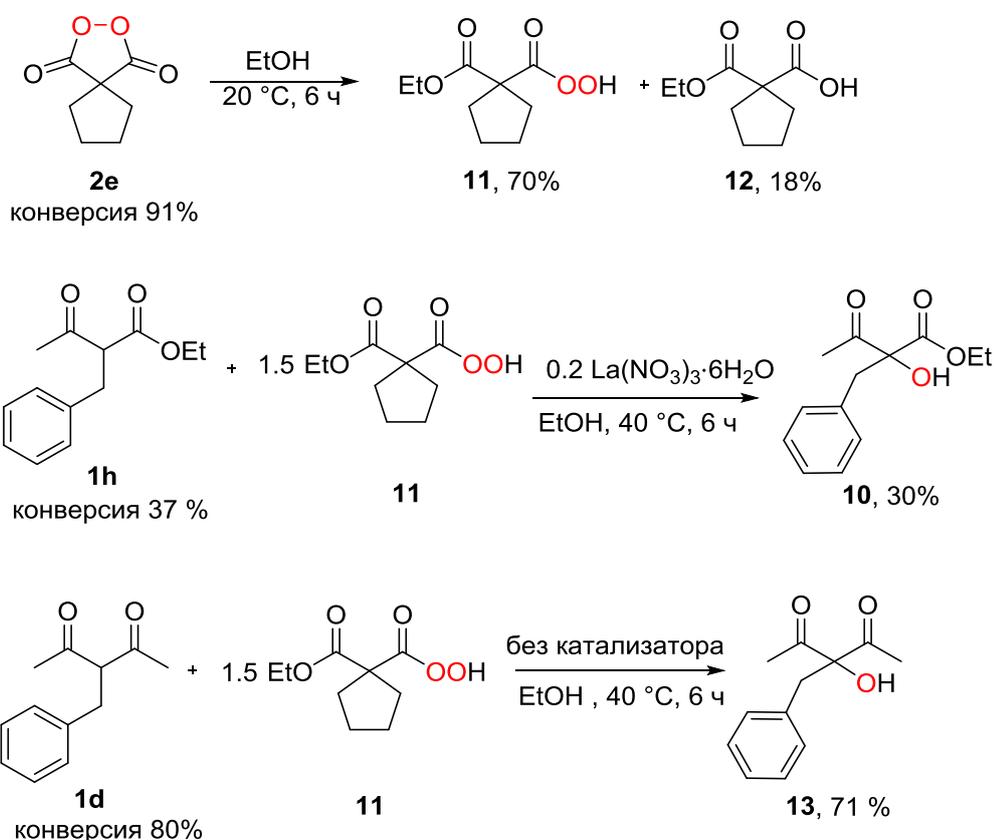
Без использования катализатора были получены следы продукта **3ba**, с LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O выход продукта увеличился до 72%, а при использовании La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O выход **3ba** снизился до 6%. При взаимодействии менее реакционноспособного кетоэфира **1f** с бензоил пероксидом **2a** без катализатора продукт **3fa** был получен в следовых количествах, использование LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O и La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O повысило его выход до 26% и 5%.

Эффективно протекает сочетание β-дикетон **1b** и **1d** с циклопропилмалонил пероксидом **2c**, выход продуктов **3bc** и **3dc** составляет 90-92% даже без использования катализатора. Реакция кетоэфира **1h** с малонил пероксидом **2c** проходит с низким выходом (17-23%) продукта **3hc** независимо от применяемого катализатора, Eu(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O или La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O. Продукт **3dd** сочетания β-дикетона **1d** с циклобутилмалонил пероксидом **2d** был выделен с высоким выходом (81%) без катализа лантанидами. В случае циклопентилмалонил пероксида **2e** катализ LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O становится необходимым для достижения высокого выхода (70%) продукта сочетания **3ee**. Реакция β-кетоэфира **1h** циклопентилмалонил пероксидом **2e** протекает с умеренным выходом продукта **3he** даже в присутствии LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (38%) или La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O

(34%); главными побочными продуктами являются этил-2-бензил-2-хлор-3-оксобутаноат (**9**) (40%) и этил-2-бензил-2-гидрокси-3-оксобутаноат (**10**) (50%). Было показано, что продукт гидроксирования **10** образуется в условиях реакции при окислении субстрата **1h**, а не при гидролизе продукта **3he**.

Было показано, что в этаноле при 20 °C малонил пероксид **2e** превращается в смесь надкислоты **11** (70%) и кислоты **12** (18%) (схема 3.3). Обработка кетозэфира **1h** выделенной и очищенной надкислотой **11** в присутствии  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  привела к гидрокси-производному **10** 30% выходом; при взаимодействии дикетона **1d** с надкислотой **11** был получен гидрокси-продукт **13** с выходом 71%.

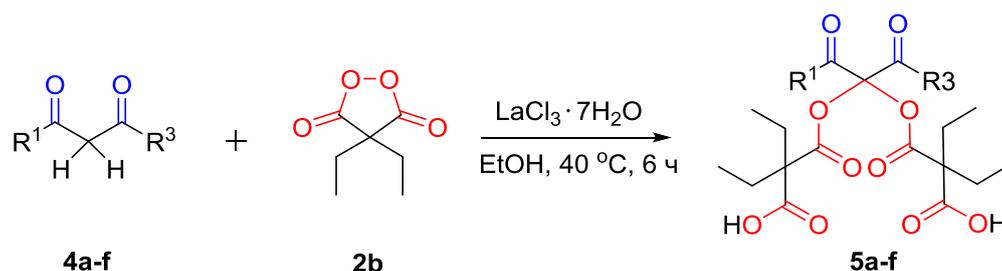
**Схема 3.3.** Контрольные эксперименты для побочных процессов гидроксирования.



Окисление незамещенных  $\beta$ -дикарбонильных соединений **4a-f** малонил пероксидом **2b** в присутствии  $\text{LaCl}_3$  при 40 °C в EtOH в течение 6 ч. позволяет получить продукты двойного окислительного C-O сочетания **5a-f** с хорошим выходом (56 – 78%) (схема 3.4).

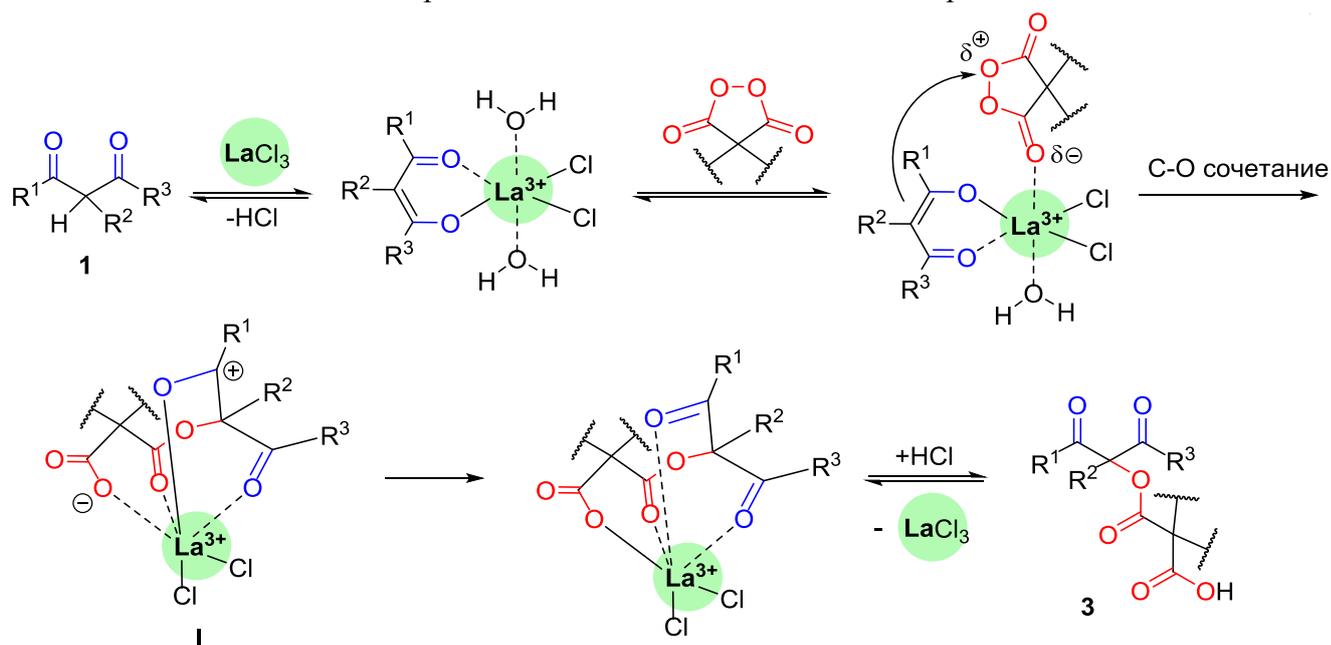
Предполагаемый механизм лантанид-катализируемого окислительного C-O сочетания дикарбонильных соединений **1** с диацилпероксидами **2a-d** представлен на схеме 3.5.

**Схема 3.4.** Двойное окислительное С-О сочетание дикарбонильных соединений **4a-f** с диацилпероксидом **2b**.



	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, %
<b>5a:</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	58
<b>5b:</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	78
<b>5c:</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	75
<b>5d:</b>	Ph	Ph	65
<b>5e:</b>	CH <sub>3</sub>	OEt	68
<b>5f:</b>	Ph	OEt	56

**Схема 3.5.** Предполагаемый механизм лантанид-катализируемого окислительного С-О сочетания дикарбонильных соединений **1** с диацилпероксидами **2**.



На первой стадии происходит координация дикарбонильного соединения **1** и диацилпероксида с ионом металла. Следующей стадией является нуклеофильная атака енольной формы карбонильного соединения по активированной пероксидной связи диацилпероксида с образованием интермедиата **I**. Продукт С-О сочетания **3** образуется путем миграции протона и диссоциации комплекса с лантанидом.

#### **Заключение:**

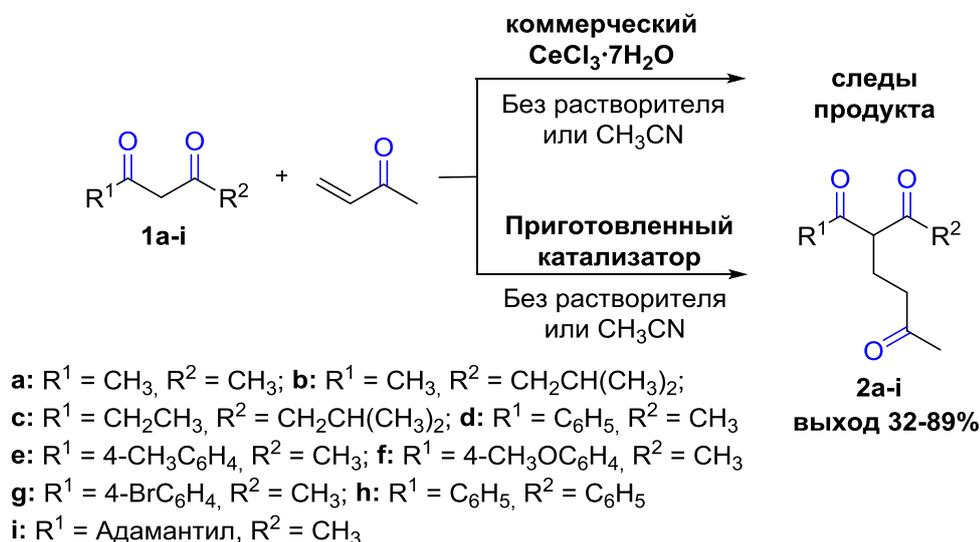
Было разработано лантанид-катализируемое окислительное С-О сочетание 1,3-дикарбонильных соединений с диацилпероксидами. Особенность этого процесса заключается в

необычной роли пероксида, который одновременно является и окислителем, и реагентом для C-O сочетания. Показано, что обширный ряд солей лантанидов (La, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Y) катализируют окислительное C-O сочетание гораздо эффективнее, чем распространенные кислоты Бренстеда и Льюиса. Открытый метод окислительного C-O сочетания позволяет селективно получать продукты моно- и ди- C-O сочетания в значительном структурном диапазоне с высоким выходом.

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

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

Схема 4.1. Синтез  $\beta,\delta$ -трикетонов **2a-i** из  $\beta$ -дикетонов **1a-i** и метилвинилкетона.



В настоящей работе обнаружено, что микроразмерный хлорид церия, полученный из гептагидрата хлорида церия, катализирует сочетание  $\beta$ -дикетонов с винилкетонами. Продукты реакции,  $\beta,\delta$ -трикетоны, находят применение в синтезе циклических пероксидов с антипаразитарной активностью [173, 174] и широкого спектра азотсодержащих гетероциклических соединений,[417, 418] а также оксабициклических систем - аналогов природных продуктов с антипаразитарной активностью [419].

Согласно литературным данным, условия сочетания  $\beta$ -дикетонов с винилкетонами могут варьироваться в широких пределах; главным фактором, определяющим успех синтеза, является природа катализатора. Традиционные щелочные катализаторы практически не используются в этой реакции, поскольку процессы конденсации дикетонов и полимеризации винилкетонов становятся доминирующими. В процессе поиска катализаторов было установлено, что реакцию  $\beta$ -дикетонов с винилкетонами катализируют комплексы и соли никеля и меди,[420] соединения алюминия [421] и церия,[422, 423] ионные жидкости,[424, 425] хлориды железа,[426-429] индия,[430] циркония,[431] висмута [432] и европия [433]. В работе[422]  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  выступает катализатором реакций  $\beta$ -дикетонов с винилкетонами только в условиях отсутствия растворителя с применением микроволнового облучения, что требует специального оборудования. К тому же авторы не указали температуру реакции и мощность излучения; отсутствие этих параметров не позволяет получать воспроизводимые результаты. Позже было установлено, что  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  в комбинации с  $\text{NaI}$  катализирует эту реакцию при комнатной температуре [423].

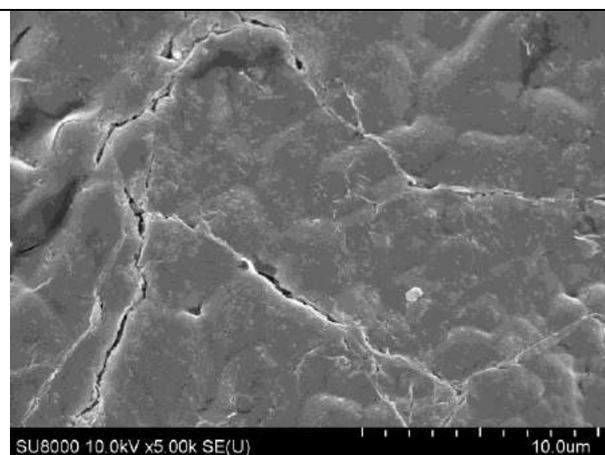
В последние десятилетия соли церия находят широкое применение в органическом синтезе. Соединения церия (IV), в особенности церийаммоний нитрат, активно используются как одноэлектронные окислители [434-441]. Гептагидрат хлорида церия (III) [400, 442] является дешевым, водорастворимым реагентом, способным проводить разнообразные селективные трансформации [443-447]. Было обнаружено, что  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  в сочетании с иодидом натрия действует как более активная кислота Льюиса, и не требует мер предосторожности для исключения влаги или кислорода из реакционной системы [448-452]. Предполагается, что эффективность системы  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O} - \text{NaI}$  обусловлена генерированием в ней церий-хлор-иод-содержащего катализатора.

Соединения церия используются также в окислительно-восстановительных процессах; так система  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O} - \text{NaBH}_4$ , в которой хлорид церия действует как кислота Льюиса, селективно восстанавливает карбонильную группу в енонах, не затрагивая  $\text{C}=\text{C}$  связь,[453-455] а соль  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  катализирует  $\alpha$ -гидроксилирование  $\beta$ -дикарбонильных соединений под действием кислорода [346, 456, 457].

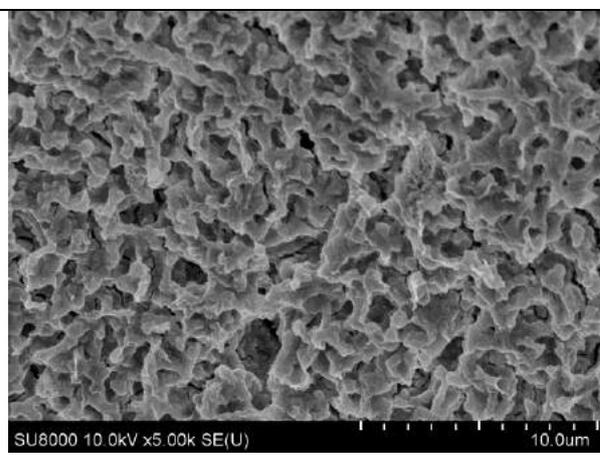
Безводный  $\text{CeCl}_3$  применяется и как кислота Льюиса, и как стартовое соединение для получения органоцериевых реагентов,[458, 459] в связи с этим значительное внимание уделялось способам осушения коммерчески доступного  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . Было отмечено, что при нагревании свыше  $90^\circ\text{C}$  происходит частичный гидролиз с образованием  $\text{CeOCl}$ , около 80 % воды может быть удалено при температуре ниже  $90^\circ\text{C}$ , а при температуре  $140-150^\circ\text{C}$  под вакуумом можно удалить остаточную воду [460-462].

Работа по получению микроразмерного хлорида церия и его использованию в синтезе  $\beta,\delta$ -трикетонов выполнялась в два этапа. На первом этапе разработан способ приготовления активного катализатора. На втором этапе полученный катализатор применяли в реакции Михаэля  $\beta$ -дикетонов с винилкетонами.

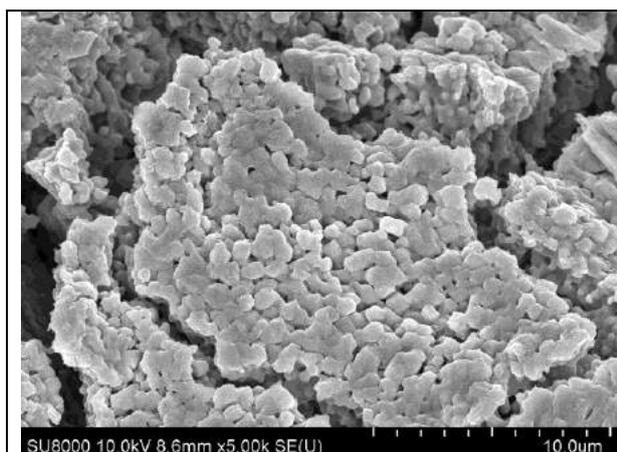
С целью разработки воспроизводимой, экспериментально простой и масштабируемой процедуры было предложено несколько способов приготовления катализатора. Образец катализатора **A** – коммерческий  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (рисунок 4.1); способ приготовления образца катализатора **B** –  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  растворяли в  $\text{MeOH}$ , растворитель выпаривали, а полученный осадок нагревали 2 часа при  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , способ приготовления образца катализатора **C** –  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  растворяли в  $\text{EtOH}$ , растворитель выпаривали, а полученный осадок нагревали 2 часа при  $150\text{ }^\circ\text{C}$  (рисунок 4.2), способ приготовления образца катализатора **D** –  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  нагревали 2 часа при  $150\text{ }^\circ\text{C}$  (рисунок 4.3), способ приготовления образца катализатора **E** –  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  нагревали 2 часа при  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , растворяли в  $\text{MeOH}$ , добавляли силикагель (85 масс. %  $\text{SiO}_2 / (\text{SiO}_2 + \text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O})$ ) и воздействовали ультразвуком 10 мин., затем в течение 1 часа выпаривали растворитель при 10-15 мм.рт.ст. при  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , способ приготовления образца катализатора **F** –  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  растворяли в  $\text{MeOH}$ , добавляли силикагель (85 масс. %  $\text{SiO}_2 / (\text{SiO}_2 + \text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O})$ ) и воздействовали ультразвуком 10 мин., затем в течение 0.5 часа выпаривали растворитель при 10-15 мм.рт.ст. при  $60\text{ }^\circ\text{C}$  (рисунок 4.4).



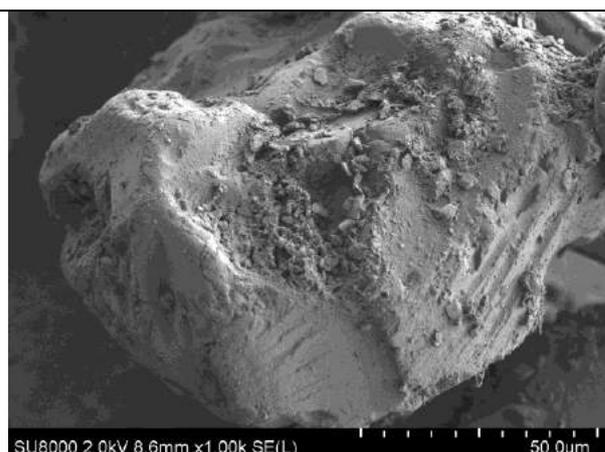
**Рисунок 4.1.** Микрофотография коммерческого препарата **A**  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$



**Рисунок 4.2.** Микрофотография образца катализатора **C**



**Рисунок 4.3.** Микрофотография образца катализатора **D**

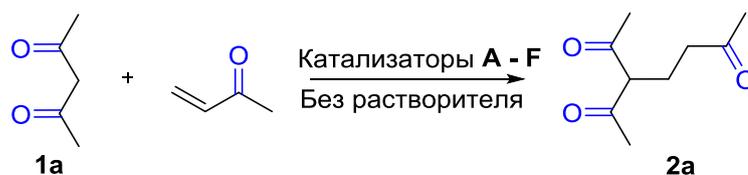


**Рисунок 4.4.** Микрофотография образца катализатора **F**

Методом порошковой рентгеновской дифракции было установлено, что после термической обработки  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  образцы **B**, **C** и **D** представляли собой кристаллическую фазу безводного  $\text{CeCl}_3$  с различной морфологией. Потеря массы коммерческого гептагидрата хлорида церия при приготовлении образца катализатора **D** также соответствует практически полному дегидратированию  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ; согласно литературным данным можно предположить образование незначительного количества  $\text{CeOCl}$  [461, 462]. Данные порошковой рентгеновской дифракции подтвердили, что при хранении на воздухе безводные образцы **B**, **C** и **D** быстро поглощали атмосферную влагу и в течение 1 часа превращались в устойчивую кристаллическую фазу, соответствующую  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

Исследование образцов хлорида церия методом сканирующей электронной микроскопии с полевой эмиссией (FE-SEM) показало, что его структура сильно меняется в зависимости от вида обработки. Коммерческий препарат **A**  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  не обладает выраженной микроструктурой (Рисунок 4.1), образец **C** обладает пористой микроструктурой, образованной частицами размером порядка 1  $\mu\text{m}$  (Рисунок 4.2), образец катализатора **D** представляет собой агрегаты частиц размером порядка 1  $\mu\text{m}$  (Рисунок 4.3). Образец **F**, по-видимому, содержит мелкие частицы хлорида церия на поверхности крупных зерен силикагеля (Рисунок 4.4). Следует отметить, что хлорид церия ранее уже наносили на силикагель, с целью получения активного катализатора; так, система  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O} - \text{NaI}$  нанесенная на силикагель применялась в работе [463] для сопряженного присоединения аминов к  $\alpha, \beta$ -енонам

Оптимизацию условий синтеза  $\beta, \delta$ -трикетонов проводили на примере получения 3-ацетилгептан-2,6-диона **2a** из метилвинилкетона и 2,4-пентандиона **1a**. Определяли влияние способа приготовления образцов катализаторов **A - F**, их количества и времени реакции на выход **2a** (таблица 4.1).

Таблица 4.1. Синтез 3-ацетилгептан-2,6-диона **2a** из метилвинилкетона и 2,4-пентандиона **1a**.

№ опыта	Образец катализатора А – F	Кол-во А - F (мольн. %)	Время реакции, ч.	Выход <b>2a</b> по ЯМР (на выделенный продукт), %
1	A	20	6	3
2	B	20	6	71 (65)
3	C	20	6	85 (77)
4	D	20	6	91(84)
5	D	10	6	91 (83)
6	D	5	6	94 (89)
7	D	1	6	15
8	D	20	12	89 (82)
9	D	10	24	93 (87)
10	D <sup>a</sup>	10	24	87 (82)
11	D <sup>b</sup>	10	24	33
12	E <sup>c</sup>	10	24	69 (61)
13	F <sup>c</sup>	10	24	83 (79)

**Общая методика синтеза:** к ацетилацетону **1a** (0.5 г, 5 ммоль) добавляли образец катализатора (372.6 мг (A); 246.5 мг (B-C); 12.3-246.5 мг (D); 1.179 г (E) и 1.242 г (F), перемешивали 5 минут при комнатной температуре, добавляли метилвинилкетон (385 мг, 5.5 ммоль, 1.1 моль / 1 моль **1a**). Перемешивали 6, 12 или 24 часа при 20 – 25 °С.

<sup>a</sup> CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O нагревали в течение 1 часа при 70 °С.

<sup>b</sup> После смешения всех реагентов было добавлено 60 мольн. % H<sub>2</sub>O.

<sup>c</sup> К раствору ацетилацетона в 5 мл CH<sub>3</sub>CN прибавляли остальные реагенты согласно последовательности, указанной в общей методике.

В опыте 1 коммерческий CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O практически не катализирует реакцию. Только специально приготовленный катализатор (опыты 2-13) позволяет синтезировать целевой продукт, 3-ацетилгептан-2,6-дион **2a**; увеличение поверхности катализатора, изменение его свойств, а удаление большей части воды, оказывают решающее влияние на выход продукта. Простая процедура растворения CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O и затем выпаривания жидкой фазы (опыты 2 **B** и 3 **C**) резко увеличила активность катализатора, выход **2a** составил 71 и 85%, соответственно. В опытах 4-6 с образцом **D** выход **2a** удалось повысить еще на 6-9 %.

Количество катализатора также оказывает существенное влияние на результат реакции, в диапазоне от 5 до 20 мольн. % выход **2a** мало меняется, а при 1 % (опыт 7) падает до 15 %.

Продолжительность реакции, 6, 12 или 24 часа, не является важным фактором, выходы 3-ацетилгептан-2,6-диона **2a** в опытах 4-6 и 8, 9 мало различаются.

Из трёх образцов катализаторов **B**, **C** и **D**, последний наиболее эффективен для использования, процедура его приготовления не требует предварительного получения

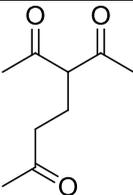
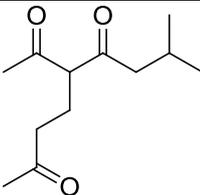
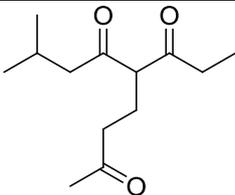
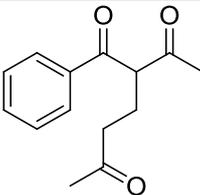
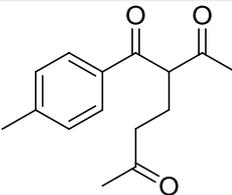
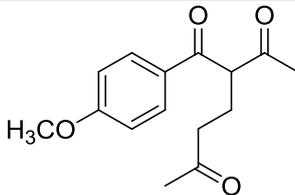
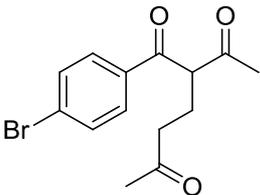
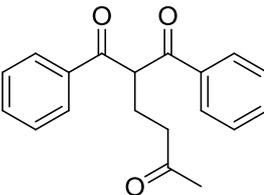
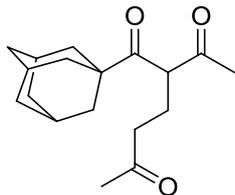
растворов, а простая обработка катализатора при 150 °С гарантирует воспроизводимость его состава.

Снижение температуры обработки катализатора до 70°С, при которой  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  в незначительной степени теряет воду, не повлияло заметно на выход целевого продукта (опыт 10). В опыте 11 к реакционной массе, содержащей безводный образец катализатора **D**, добавляли воду (7 моль  $\text{H}_2\text{O}$  на 1 моль  $\text{CeCl}_3$ ), в результате целевой продукт **2a** был получен с меньшим выходом; таким образом, наличие воды хотя и снижает активность катализатора, но не подавляет полностью. Эти эксперименты показывают, что, в основном, структура катализатора, а не состав, определяет его активность.

При использовании силикагеля как носителя для хлорида церия (опыты 12 и 13) выход 3-ацетилгептан-2,6-диона **2a** снизился. После предварительной термической обработки  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (опыт 12, **E**) выход **2a** меньше, чем в случае нанесения на  $\text{SiO}_2$  термически необработанного  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (опыт 13, **F**).

С учетом данных по оптимизации реакционных условий (таблица 4.1, опыт 9, образец **D**) из  $\beta$ -дикетонов **1a-i** и метилвинилкетона был осуществлен синтез ряда  $\beta,\delta$ -трикетонов **2a-i** в том числе из несимметричных  $\beta$ -дикетонов **1b,c** и из  $\beta$ -дикетонов с объемными арильным и адамантильным фрагментами **1d-i** с выходом до 89% (таблица 4.2).

**Таблица 4.2.**  $\beta,\delta$ -Трикетоны **2a-i** полученные из  $\beta$ -дикетонов **1a-i** и метилвинилкетона.

Структура $\beta,\delta$ -трикетонов <b>2a-i</b> и выход, %		
 <b>2a</b> , 87	 <b>2b</b> , 65	 <b>2c</b> , 49
 <b>2d</b> , 81	 <b>2e</b> , 82	 <b>2f</b> , 89
 <b>2g</b> , 32 (27 <sup>a</sup> )	 <b>2h</b> , 42 (55 <sup>a</sup> )	 <b>2i</b> , 72

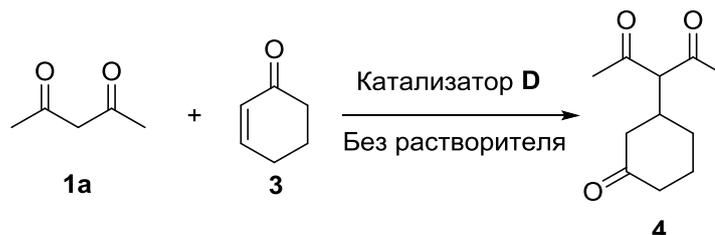
**Общая методика синтеза:** к раствору дикетона **1a-i** (0.5 г, 2.074-5.0 ммоль) в 3 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  (в случае **1a-c** растворитель не использовали) при перемешивании добавляли образец катализатора **D** (123.1-51.1 мг,

0.207-0.5 ммоль, 0.1 моль  $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  / 1 моль дикетона **1a-i**) перемешивали 5 минут при комнатной температуре, добавляли метилвинилкетон (160-385 мг, 2.281-5.50 ммоль, 1.1 моль / 1 моль дикетона **1a-i**). Перемешивали 24 часа при 20 – 25 °С.

<sup>a</sup> Использовали образец катализатора **F**.

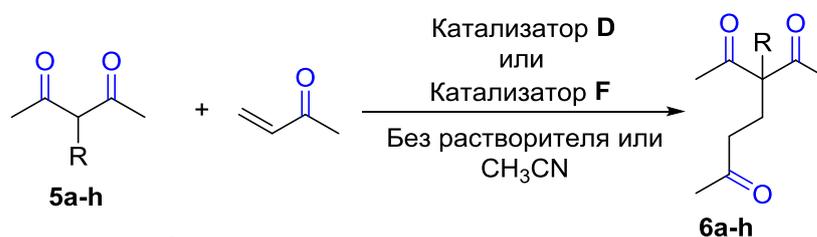
С использованием образца катализатора **D** проведено присоединение ацетилацетона **1a** к циклогексенону **3**, соответствующий  $\beta,\delta$ -трикетон **4** выделен с выходом 76 % (схема 4.2).

**Схема 4.2.** Синтез 3-(3-оксоциклогексид)-2,4-пентандиона **4** из ацетилацетона **1a** и циклогексенона **3**.



Присоединение  $\alpha$ -замещенных  $\beta$ -дикетонов **5a-h** к метилвинилкетону наиболее эффективно протекало с образцами **D** и **F**, в условиях близких соответственно, к опытам 9 и 12 из таблицы 4.1 (таблица 4.3, схема 4.3).

**Схема 4.3.** Синтез  $\alpha$ -замещенных-3-ацетил-2,6-дионов **6a-h**.



**a:** R = CH<sub>3</sub>; **b:** R = Bu; **c:** R = Гексил;  
**d:** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOEt; **e:** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN; **f:** R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
**g:** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>; **h:** R = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>

**Таблица 4.3.** Синтез  $\alpha$ -замещенных-3-ацетил-2,6-дионов **6a-h** из метилвинилкетона и  $\alpha$ -замещенных  $\beta$ -дикетонов **5a-h**.

№ опыта	Заместитель R	Выход <b>6a-h</b> на выделенный продукт, %	
		Катализатор <b>D</b>	Катализатор <b>F</b>
1	Me ( <b>5a</b> )	71	42
2	Bu ( <b>5b</b> )	32	51
3	Гексил ( <b>5c</b> )	34	27
4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOEt ( <b>5d</b> )	25	34
5	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN ( <b>5e</b> )	66	62
6	CH <sub>2</sub> Ph ( <b>5f</b> )	57	77
7	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ( <b>5g</b> )	48	70
8	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> ( <b>5h</b> )	39 <sup>a</sup>	62

**Общая методика синтеза:** к  $\beta$ -дикетону **5a-h** (0.5 г, 2.125–4.381 ммоль) (в случае использования образца катализатора **F** к раствору  $\beta$ -дикетона **5a-h** в 2 мл CH<sub>3</sub>CN) при перемешивании добавляли образец катализатора (10 моль. %; 52.4 – 108.0 мг (**D**) или 0.527-1.088 г (**F**)), затем метилвинилкетон

(2.338 – 4.819 ммоль, 163.9 – 337.8 мг, 1.1 моль / 1 моль дикетона **5a-h**). Перемешивали при комнатной температуре 24 ч.

<sup>a</sup> В качестве растворителя использовали ТГФ (2 мл).

Согласно полученным данным, различные по структуре трикетоны **2a-i**, **4** и **6a-h** получаются с выходом от удовлетворительного до хорошего с образцами катализаторов **D** и **F**. Тип катализатора оказывает влияние на выход продукта. Так, в случае синтеза несимметричных  $\beta,\delta$ -трикетонов **2b,c**,  $\beta,\delta$ -трикетонов с объемными арильным и адамантильным фрагментами **2d-i** и  $\beta,\delta$ -трикетона **4** наиболее эффективным является образец **D**; в синтезе  $\alpha$ -замещенных  $\beta,\delta$ -трикетонов **6f-h** с большими бензильными заместителями эффективным является образец **F**; для  $\beta,\delta$ -трикетонов **6a-e** не наблюдается четкой зависимости выхода от природы катализатора.

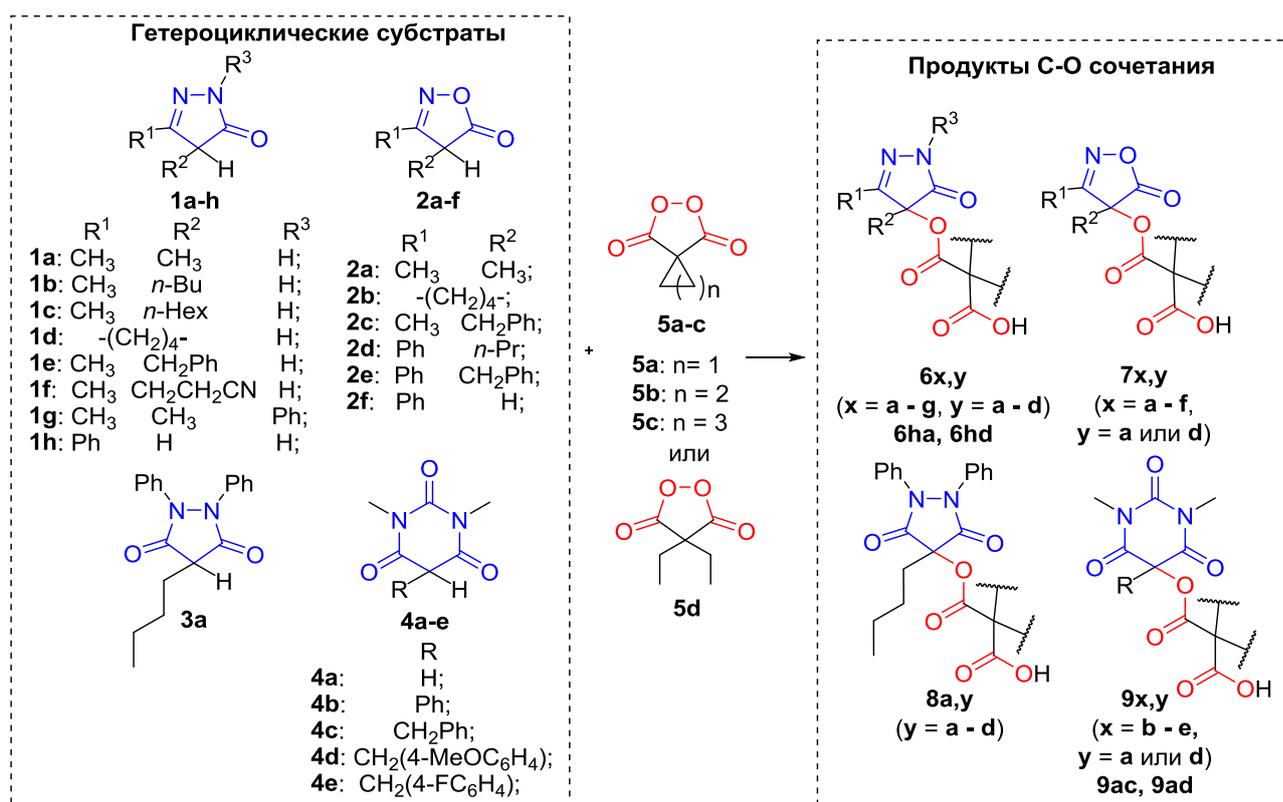
#### **Заключение:**

Предложен удобный, не требующий специального оборудования метод получения не содержащего кристаллизационной воды микроразмерного хлорида церия путем термической обработки  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  или выпаривания его спиртовых растворов. Способ приготовления катализатора на основе хлорида церия оказывает решающее влияние на его каталитическую активность. Полученный катализатор эффективен в реакции Михаэля присоединения  $\beta$ -дикетонов к винилкетонам с образованием  $\beta,\delta$ -трикетонов.

## 5. Окислительное сочетание N-гетероциклических соединений с малонил пероксидами

В этом исследовании пяти- и шестичленные N-содержащие гетероциклические соединения: 3*H*-пиразол-3-оны **1**, изоксазол-5(2*H*)-оны **2**, пиразолидин-3,5-дионы **3** и барбитуровые кислоты **4** были выбраны в качестве C-H субстратов для окислительного сочетания с малонил пероксидами **5** (схема 5.1).

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



Наибольшее распространение 3*H*-пиразол-3-оны **1** получили в фармацевтике, агрохимии, в текстильной промышленности и фотографии (как красители), и в меньшей степени в материаловедении [464]. Некоторые широко применяемые нестероидные противовоспалительные препараты содержат в своей основе фрагмент 3*H*-пиразол-3-она **1** – феназон (Antipyrin), аминопирин (Pyramidon), нораминопирин, метамизол натрия (Novalgine), нифеназон (Nisourgon), моразон (Tarugan), и пиперилон [465-467]. Эдаравон (Radicut) представляет собой препарат, который действует как мощный нейропротектор головного мозга [468]. Изоксазол-5(2*H*)-оны **2** показывают жиросжигающие свойства,[469] антиандрогенную активность по отношению к опухолевым клеткам,[470] противораковую и противобактериальную активность,[471] а также работают как ингибиторы протеинкиназы C [472]. Класс пиразолидин-3,5-дионов[473, 474] представлен в работе нестероидным противовоспалительным препаратом фенилбутазоном (Butazolidin) [475, 476]. Барбитуровые

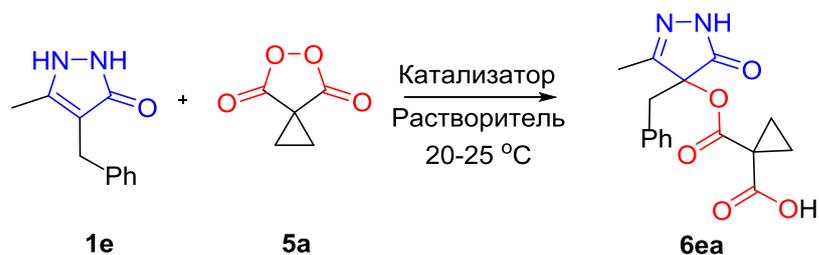
кислоты являются основой седативных лекарственных средств,[477, 478] также в последнее время обнаружено их ингибирующее действие на фермент протеазу [479].

Ввиду широкого использования гетероциклических субстратов **1-4**, рассматриваемых в настоящей работе, методы их модификации подробно изучены [480-486]. Известны также методы окислительного С-С сочетания *3H*-пиразол-3-онов **1**,[487-492] изоксазол-5(*2H*)-онов **2**,[493, 494] пиразолидин-3,5-дионон **3** [495, 496] и барбитуровых кислот **4** [497].

Методы окислительного С-О сочетания выбранных гетероциклических субстратов изучены крайне скудно. Известные методы окислительной модификации гетероциклических соединений **1-4** ограничиваются главным образом, гидроксилированием или последующим образованием карбонильного фрагмента и зачастую сопровождалось раскрытием гетероцикла,[498, 499] окислительной димеризацией,[500, 501] окислением С=N связи[502] или атома азота. Гидроксилирование *3H*-пиразол-3-онов **1** осуществляли с использованием  $H_2O_2$  в муравьиной кислоте,[503] С4-гидрокси-изоксазол-5(*2H*)-оны синтезировали с помощью МСРВА,[504]  $H_2O_2$  [505] или воздуха [506]. Различные окислители: МСРВА,[507]  $H_2O_2/NaHCO_3$ ,[508]  $H_2O_2$ /марганец (III) порфирина хлорид/1H-имидазол,[509]  $H_2O_2$ / порфирина хлорид железа(III),[510]  $Pd_2hpp_4/O_2$ ,[356]  $H_2O_2$ /кислота,[511] воздух,[512] система  $Mn(OAc)_3$ /воздух [364] приводили к гидроксилированию пиразолидин-3,5-дионон **3**. Гидроксипроизводные барбитуровых кислот **4** получены взаимодействием с МСРВА [513-515] или оксида хрома(VI) [516-519]. Гидропероксидирование пиразолидин-3,5-дионон **3** и барбитуровых кислот **4** осуществляли системой  $Mn(OAc)_3$ /воздух [364] или  $Cu(NO_3)_2/O_2$  [520]. Известны примеры окислительной функционализации барбитуровых кислот **4** с помощью электрокаталитических или бром-прототируемых каскадных реакций с альдегидом [521, 522]. Как показывает анализ литературы, селективное окислительное С-О сочетание гетероциклических субстратов **1-4** представляет собой сложную задачу вследствие неустойчивости рассматриваемых гетероциклических фрагментов в условиях реакции.

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

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



№ опыта	Катализатор (моль на 1 моль <b>1e</b> )	Растворитель	Время, ч.	Конв. <b>1e</b> , %	Выход <b>6ea</b> , %
1	-	CH <sub>3</sub> CN	3	28	17
2	-	EtOAc	3	28	23
3	-	DMF	3	75	64
4	-	MeOH	3	84	65
5	-	EtOH	3	78	53
6	-	AcOH	3	83	82
7	-	CF <sub>3</sub> COOH	3	<5	0
8	-	(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	3	90	79
9	-	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	3	88	80
10	-	(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	24	>95	90
11	-	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	24	>95	91
12	-	AcOH	24	92	84
13	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (0.2)	MeOH	3	70	64
14	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (0.2)	MeOH	3	66	63
15	TsOH·H <sub>2</sub> O (0.2)	MeOH	3	73	71
16	La(OTf) <sub>3</sub> ·8H <sub>2</sub> O (0.2)	EtOH	3	61	59
17	LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O (0.2)	EtOH	3	62	55
18	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (0.2)	AcOH	3	73	56
19	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (0.2)	AcOH	3	75	65

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

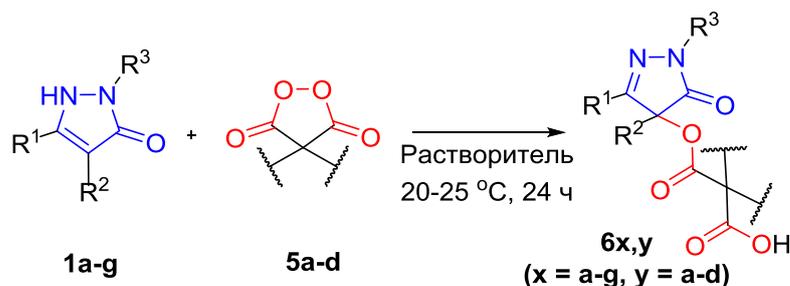
Ацетонитрил и этилацетат оказались непригодными растворителями, выход продукта сочетания составил 17-23% (таблица 5.1, опыты 1, 2). Использование DMF, MeOH, и EtOH (опыты 3-5) привело к умеренным результатам (53-65%). Продукт **6ea** получен с хорошим выходом (79-82 %) в уксусной кислоте (опыт 6) и во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

Бренстеда ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{TsOH}$ ) и Льюиса [ $\text{La}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{LaCl}_3$  и  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ] не оказало заметного влияния на выход продукта **6ea** (опыты 13-19).

Уникальность малонил пероксидов **5** как окислителей, обеспечивающая высокие выходы продуктов С-О сочетания **6** с 3*H*-пиразол-3-онами **1** была продемонстрирована сравнением с другими пероксидами. 3*H*-Пиразол-3-он **1e** не вступал во взаимодействие с бензоил пероксидом и пероксидом водорода в уксусной кислоте при 20-25 °С в течение 24 часов. Обработка **1e** МСРВА в этих условиях приводила к 4-бензил-4-гидрокси-5-метил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-ону (**10**) с выходом 87%.

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

**Таблица 5.2.** Структуры и выход продуктов окислительного сочетания **6x,y**.<sup>a</sup>



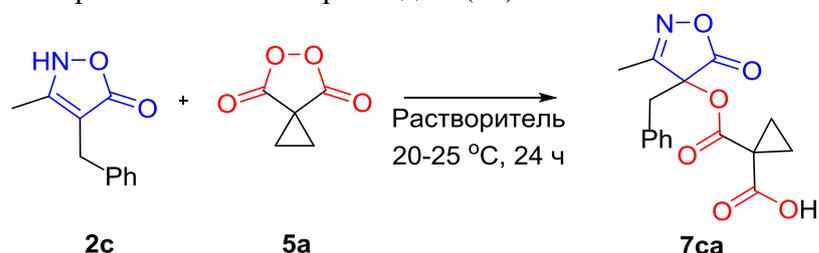
<b>6aa</b> 92% (A)	<b>6ab</b> 89% (A)	<b>6ac</b> 85% (A)	<b>6ad</b> 88% (A)
<b>6ba</b> 94% (A)	<b>6bb</b> 93% (A)	<b>6bc</b> 89% (A)	<b>6bd</b> 86% (A)
<b>6ca</b> 91% (A)	<b>6cb</b> 93% (A)	<b>6cc</b> 89% (B)	<b>6cd</b> 87% (A)
<b>6da</b> 87% (B)	<b>6db</b> 79% (B)	<b>6dc</b> 92% (B)	<b>6dd</b> 86% (A)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

<sup>a</sup> **Общая методика синтеза:** Малонил пероксид **5a-d** (1.10 ммоль) добавляли к раствору пиразолонa **1a-g** (1.00 ммоль) в растворителе (2 мл). Метод А –  $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ , Метод В –  $\text{AcOH}$ , Метод С –  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ; реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 24 ч.; выход приведен на выделенный продукт.

Влияние растворителя на окисление производного **2c** малонил пероксидом **5a** представлено в Таблице 5.3. Фторированные спирты не взаимодействуют с малоксилпероксидом **5a**, что обеспечивает высокий выход продукта **7ca** (таблица 5.3, опыты 7-10). В метаноле или этаноле малонилпероксиды, как уже было показано, участвуют в побочных

реакциях, и как следствие, наблюдается более низкий выход продуктов С-О-сочетания (опыты 4, 5). Таким образом, фторированные спирты являются предпочтительными растворителями.

**Таблица 5.3.** Влияние растворителя на окислительное сочетание 4-бензил-3-метилизоксазол-5(2*H*)-она (**2c**) с циклопропил малонил пероксидом (**5a**).<sup>a</sup>

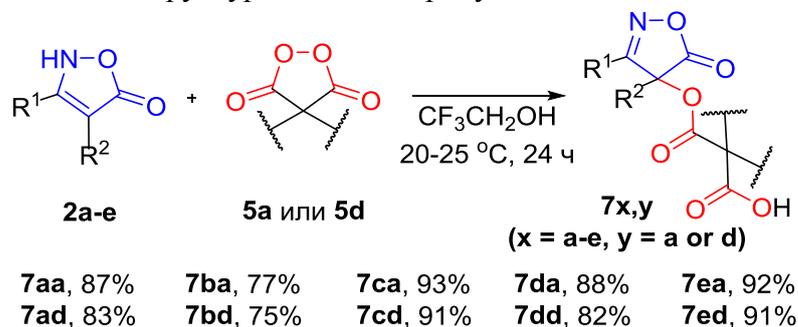


№ опыты	Растворитель	Конверсия <b>2c</b> , %	Выход <b>7ca</b> , %
1	CH <sub>3</sub> CN	69	66
2	EtOAc	70	68
3	DMF	61	54
4	MeOH	92	83
5	EtOH	≥95	89
6	AcOH	≥95	94
7	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	≥95	93
8	(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	≥95	95
9	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH <sup>b</sup>	≥95	91
10	(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH <sup>b</sup>	≥95	94

<sup>a</sup> **Общая методика синтеза:** Малонил пероксид **5a** (140.9 мг, 1.10 ммоль) добавляли при перемешивании и температуре 20-25 °C к раствору изоксазол-5(2*H*)-она **2c** (189.2 мг, 1.00 ммоль) в 2 мл растворителя. Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 24 часов. Выход приведен на выделенный продукт. <sup>b</sup> Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 6 часов.

Окислительное сочетание изоксазол-5(2*H*)-онов **2a-e** с малонил пероксидами **5a** и **5d** в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH при 20-25°C приводит к продуктам **7aa-ed** с высоким выходом (схема 5.2).

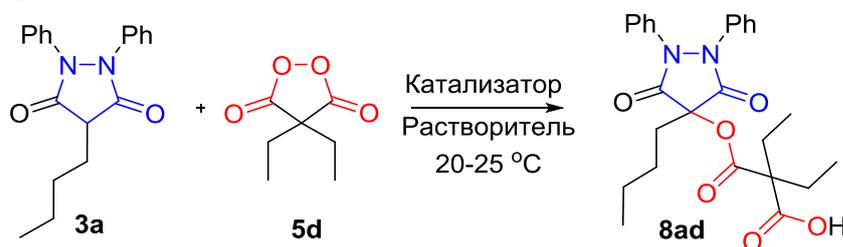
**Схема 5.2.** Структуры и выход продуктов С-О сочетания **7x,y**.



Известные примеры оксифункционализации фармацевтически важных пирозолидин-3,5-дионов немногочисленны. Мы продемонстрировали эффективность оксифункционализации на примере реакции сочетания малонил пероксидов с нестероидным противовоспалительным

средством, фенилбутазоном **3a** (таблица 5.4, схема 5.3). Продукты сочетания **8aa** - **8ad** получены с высоким выходом, от 82 до 93 %.

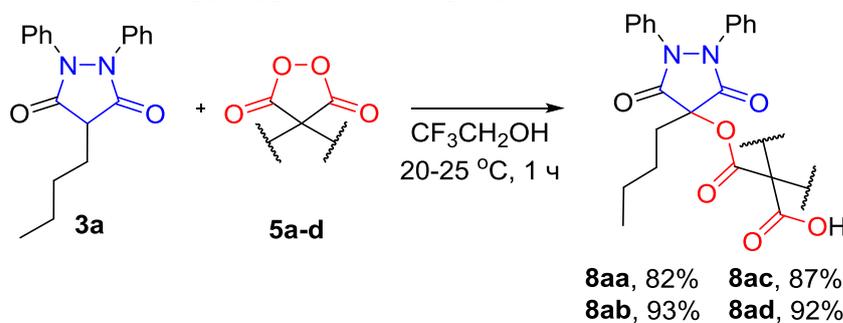
**Таблица 5.4.** Оптимизация условий окислительного сочетания фенилбутазона (**3a**) с диэтилмалонил пероксидом (**5d**).<sup>a</sup>



№ опыта	Катализатор (моль на 1 моль <b>3a</b> )	Растворитель	Время, ч	Выход <b>8ad</b> , %
1	-	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	24	93
2	-	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	1	92
3	-	EtOH	24	92
4	-	EtOH	1	91
5	LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O (0.1)	EtOH	24	85
6	La(OTf) <sub>3</sub> ·xH <sub>2</sub> O (0.1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	82

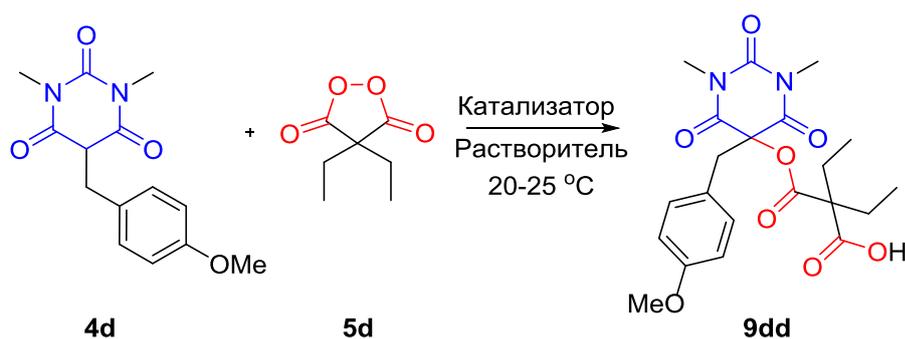
<sup>a</sup> **Общая методика синтеза:** Малонил пероксид **5d** (174.0 мг, 1.10 ммоль) добавляли при перемешивании и температуре 20-25 °C к раствору фенилбутазона **3a** (308.4 мг, 1.00 ммоль) в 2 мл растворителя. Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °C. Выход приведен на выделенный продукт.

**Схема 5.3.** Структура и выход продуктов C-O сочетания **8a,y**.



Барбитуровые кислоты **4b-e** окисляются малонил пероксидами **5a-d** с образованием продуктов сочетания **9ba** – **9ed** с выходом от 69 до 92 % при использовании CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH как растворителя и проведении реакции при 20-25 °C в течение 24 часов (схема 5.4). Оптимизация условий реакции проведена на примере получения продукта сочетания **9dd** из барбитуровой кислоты **4d** и малонил пероксида **5d** (таблица 5.5).

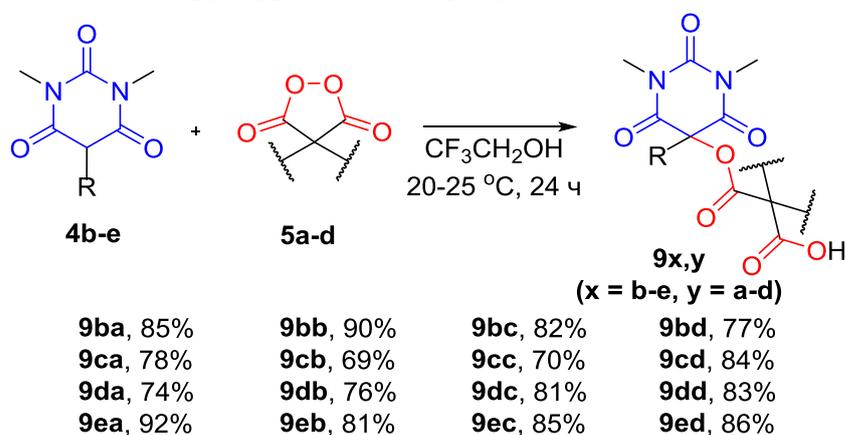
**Таблица 5.5.** Оптимизация условий окислительного сочетания барбитуровой кислоты (**4d**) с диэтилмалонил пероксидом (**5d**).<sup>a</sup>



№ опыта	Катализатор (моль на 1 моль <b>4d</b> )	Растворитель	Время, ч	Выход <b>9dd</b> , %
1	-	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	24	83
2	-	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	6	70
3	-	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	2	48
4	-	EtOH	24	74
5	-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	8
6	LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O (0.1)	EtOH	24	70
7	LaCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O (0.1)	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	24	82

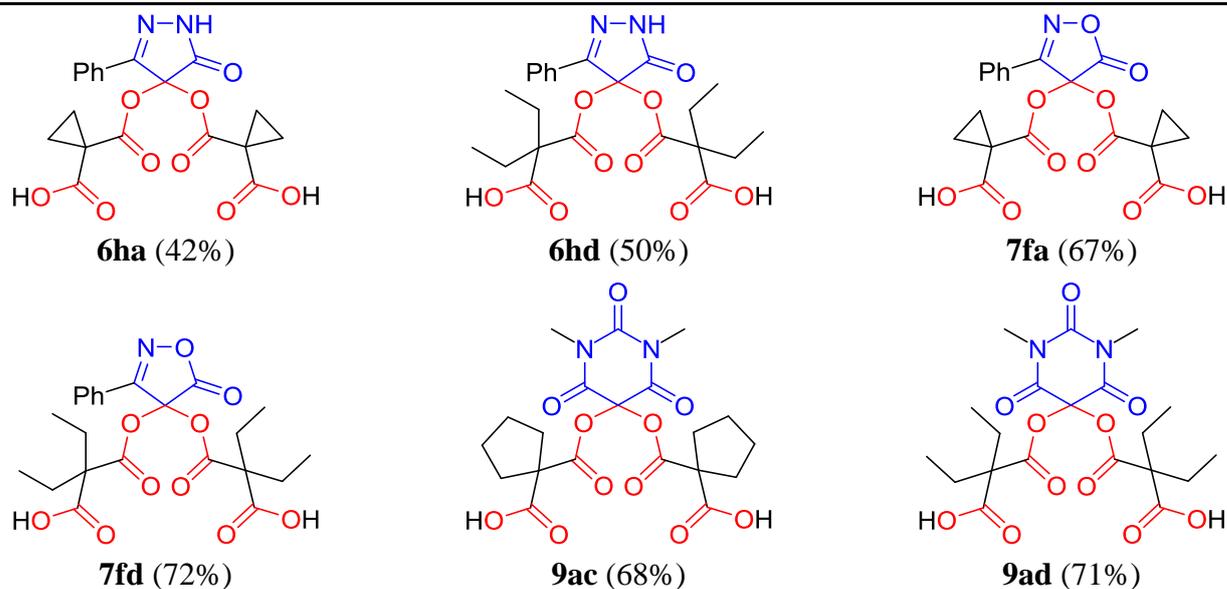
<sup>a</sup> **Общая методика синтеза:** Малонил пероксид **5d** (174.0 мг, 1.10 ммоль) добавляли при перемешивании и температуре 20-25 °С к раствору барбитуровой кислоты **4d** (276.3 мг, 1.00 ммоль) в 2 мл растворителя. Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С. Выход приведен на выделенный продукт

**Схема 5.4.** Структура и выход продуктов C-O сочетания **9x,y**.



В реакцию окислительного C-O сочетания с малонил пероксидами удалось ввести незамещенные N-гетероциклические соединения: 3*H*-пиразол-3-он **1h**, изоксазол-5(2*H*)-он **2f** и барбитуровую кислоту **4a**. Продукты двойного окислительного C-O сочетания **6ha**, **6hd**, **7fa**, **7fd**, и **9ac** – **9ad** получены с хорошим выходом (42-72%) (таблица 5.6). Стоит подчеркнуть полифункциональный характер полученных соединений и простор для их дальнейшей модификации.

**Таблица 5.6.** Структуры и выход продуктов двойного окислительного С-О сочетания 3*H*-пиразол-3-она **1h**, изоксазол-5(2*H*)-она **2f** и барбитуровой кислоты **4a** с малонил пероксидами **5**.<sup>a</sup>

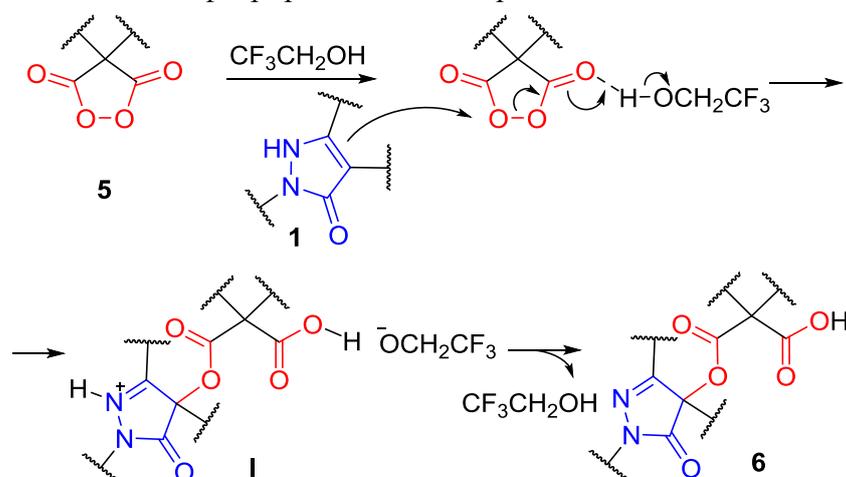


<sup>a</sup> **Общая методика синтеза:** Малонил пероксид **5** (4.00 ммоль) добавляли к раствору гетероцикла **1h**, **2f** (1.00 моль) в  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (2 мл). Для продуктов **9ac** и **9ad**  $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (37.1 мг, 0.1 ммоль) добавляли при перемешивании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

Важную роль в обнаруженном процессе окислительного С-О сочетания играют фторированные спирты (2,2,2-трифторэтанол и 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол), благодаря своим уникальным свойствам: 1) ярко выраженной протонирующей способности при низкой нуклеофильности, 2) высокой способности образовывать водородные связи, и 3) высокой полярности [523]. Эти растворители активно используются в качестве сред для различных химических превращений [524]. В представленном исследовании  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , судя по всему, сдвигает таутомерное равновесие гетероциклических субстратов в пользу енаминной формы для 3*H*-пиразол-3-онов **1** и изоксазол-5(2*H*)-онов **2**, а также в сторону енольной формы для пиразолидин-3,5-диона **3a** и барбитуровых кислот **4** [525].

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

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



Следует подчеркнуть, что енаминная или енольная таутомерная форма гетероциклических субстратов **1-4** достаточно нуклеофильна, а активированные CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH малонилпероксиды **5** достаточно электрофильны для протекания окислительного С-О сочетания без использования дополнительных катализаторов.

#### **Заключение:**

Открыт метод окислительного С-О сочетания 3*H*-пиразол-3-онов **1**, изоксазол-5(2*H*)-онов **2**, пиразолидин-3,5-дионон **3** и барбитуровых кислот **4** с малонил пероксидами **5**, в котором фторированные спирты проявили себя как эффективные катализаторы. Ранее, окисление этих гетероциклических соединений ограничивалось, главным образом, гидроксированием и образованием карбонильного фрагмента. Окисление малонил пероксидами **5** приводит к продуктам С-О сочетания **6-9** с дополнительной карбоксильной группой. Получен широкий ряд продуктов как моно-, так и ди- сочетания (64 примера) с выходом от хорошего до высокого (42-93 %).

## ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

*Предупреждение. Пероксиды являются потенциально взрывоопасными соединениями. Хотя с упоминаемыми в методиках пероксидами взрывов не наблюдалось и не описано, все операции должны проводиться квалифицированным персоналом, за защитным экраном и с персональной защитой (очки, одежда).*

**Спектральные приборы.** Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах *Bruker AW-300* (300.13 МГц для  $^1\text{H}$ , 75.4 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) в растворителе  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ , химические сдвиги приведены в м.д. по шкале  $\delta$  относительно ТМС. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) получены с использованием ионизации распылением в электрическом поле (ESI), прибор *Bruker MicroTOF*, прибор *Bruker MaXis*. ИК-спектры регистрировали на спектрометре *Bruker ALPHA FT-ИК*.

**Хроматографические методы.** ТСХ-анализ проводили с использованием хроматографических пластинок *Silufol UV-254*. Для хроматографии применяли силикагель (0.060-0.200 мм, 60А, CAS 7631-86-9).

**Прочие приборы.** Температуры плавления определяли с использованием нагревательного столика Кофлера.

### Экспериментальная часть к главе 3.1. Новый метод синтеза циклопропил малонил пероксида

**Исходные материалы.** Растворители: этилацетат (ЭА) – очищали перед использованием перегонкой. Реактивы: метансульфоновая кислота, клатрат пероксида водорода и мочевины,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , – были приобретены у коммерческих поставщиков и использованы без предварительной очистки.

Диэфир **1** был синтезирован с использованием метода, описанного в литературе [6].

**Получение циклопропил малонил пероксида 2a (схема 1.1).** К метансульфоновой кислоте (155.70 г., 105.13 мл.) добавляли при перемешивании одной порцией клатрат пероксида водорода и мочевины (50.80 г, 0.540 моль), перемешивали смесь 2 минуты. Затем добавляли диэфир **1** (10.00 г, 0.054 моль) и перемешивали смесь в течение 24 часов. Добавляли воду (200 мл) и этилацетат (200 мл), органический слой отделяли, водный экстрагировали этилацетатом (4×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×30 мл), 5% водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×30 мл) и снова водой (2×30 мл), высушивали над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Получали белые кристаллы пероксида **2a** с выходом 85% (5.88 г, 0.046 моль).

**Циклопропил малонил пероксид (2a).** Т пл. = 89-91°C (Т. пл.[6] = 90°C). <sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.11 (s, 4H). <sup>13</sup>C ЯМР (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 19.8, 23.6, 172.1.

### Экспериментальная часть к главе 3.2. Алкоголиз малонил пероксидов с образованием надкислот

**Исходные материалы.** Растворители: метанол, этанол, изопропанол, хлороформ, петролейный эфир (ПЭ) (40/70), этилацетат (ЭА) – очищали перед использованием перегонкой. Реактивы: трифторуксусная кислота, АсОК, MgSO<sub>4</sub> – были приобретены у коммерческих поставщиков и использованы без предварительной очистки.

Малонил пероксид **1** был синтезирован с использованием метода, описанного в экспериментальной части к главе 3.1, малонил пероксиды **4** и **7** были получены по литературным методикам [6].

**Общая методика алкоголиза малонил пероксидов 1, 4, 7 (схема 2.1).** Раствор пероксида **1, 4, 7** (1 ммоль) и безводного АсОК (1 ммоль) в спирте (5-15 мл/ммоль) перемешивали в течение 15 мин. при 25 °С (полную конверсию пероксида наблюдали по ТСХ). Полученный раствор (в случае MeOH) или суспензию (в случае EtOH или i-PrOH) подкисляли CF<sub>3</sub>COOH до pH 1–2, разбавляли водой и экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO<sub>4</sub>, растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. В случае метанола и этанола получали смесь надкислоты **2a-c, 5** или **8** с соответствующей кислотой **3a-c, 6** или **9** с почти количественным суммарным выходом. Продукты выделяли хроматографией на SiO<sub>2</sub> с использованием элюента PE-EtOAc с увеличением доли последнего от 30 до 90 объемных процентов.

**1-(Метоксикарбонил)циклопропан-1-пероксикарбоновая кислота (2a):** <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.57–1.67 [m, AA' BB', 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.78 (s, 3H, OMe), 10.7 (br.s, 1H, OH). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17.7 [(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 25.8 (C), 53.0 (OMe), 168.9 (CO<sub>3</sub>H), 170.7 (COO).

**1-(Этоксикарбонил)циклопропан-1-пероксикарбоновая кислота (2b):** <sup>1</sup>H ЯМР, δ: 1.29 (t, 2H, Me, J = 7.2 Гц), 1.56–1.67 [m, AA' BB', 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 4.23 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>, J = 7.2 Гц), 10.7 (br.s, 1H, OH). <sup>13</sup>C ЯМР, δ: 14.0 (OCH<sub>2</sub>Me), 17.7 [(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 26.0 (C), 62.3 (OCH<sub>2</sub>Me), 168.6 (CO<sub>3</sub>H), 172.7 (COO).

**1-(Изо-пропоксикарбонил)циклопропан-1-пероксикарбоновая кислота (2c):** <sup>1</sup>H ЯМР, δ: 1.27 (d, 6H, 2Me, J = 6.3 Гц), 1.54–1.65 [m, AA' BB', 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 5.06 (sept, 1H, OCH, J = 6.3 Гц), 7.9 (br. s, 1H, OH).

**1-(Метоксикарбонил)циклобутан-1-пероксикарбоновая кислота (5):** <sup>1</sup>H ЯМР, δ: 2.07 (quint, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 8.1 Гц), 2.65 (t, 4H, 2CH<sub>2</sub>, J = 8.1 Гц), 3.79 (s, 3H, OMe), 10.2 (br. s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ : 16.6 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2$ ], 29.2 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2$ ], 50.6 [ $\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ], 53.2 (OMe), 170.7 ( $\text{CO}_3\text{H}$ ), 172.7 (COO).

**1-(Метоксикарбонил)циклопентан-1-пероксикарбоновая кислота (8):**  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ : 1.69–1.80 [m, 4H,  $(\text{CH}_2)_2$ ], 2.22–2.31 (m, 4H, 2  $\text{CH}_2$ ), 3.75 (s, 3H, OMe), 11.3 (br. s, 1H, OH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ : 25.4 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 34.9 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ], 53.18 (OMe), 58.5 [ $\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ], 171.5 ( $\text{CO}_3\text{H}$ ), 173.8 (COO).

**1-(Метоксикарбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота (3a):** ЯМР  $^1\text{H}$ : 1.75-1.86 [m AA'BB', 4H,  $(\text{CH}_2)_2$ ], 3.80 (s, 3H, OMe), 11.5 (br.s, 1H, OH);  $^{13}\text{C}$ : 22.01 [ $(\text{CH}_2)_2$ ], 25.08 (C), 53.40 (OCH<sub>3</sub>), 170.77 (COOMe), 176.18 (COOH).

**1-(Этоксикарбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота (3b):** ЯМР  $^1\text{H}$ : 1.29 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J = 7.2$  Гц), 1.78-1.90 [m AA'BB', 4H,  $(\text{CH}_2)_2$ ], 4.27 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>,  $J = 7.2$  Hz), 10.7 (br.s, 1H, OH);  $^{13}\text{C}$ : 13.88 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.38 [ $(\text{CH}_2)_2$ ], 25.11 (C), 63.13 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 170.92 (COOEt), 175.84 (COOH).

**1-(Изо-пропоксикарбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота (3c):** ЯМР  $^1\text{H}$ : 1.27 (d, 6H, 2CH<sub>3</sub>,  $J = 6.3$  Гц), 1.71-1.86 [m AA'BB', 4H,  $(\text{CH}_2)_2$ ], 5.12 (sept, 1H, OCH,  $J = 6.3$  Гц), 7.9 (br.s, 1H, OH);  $^{13}\text{C}$ : 22.06 [ $(\text{CH}_2)_2$ ], 25.13 (C), 71.14 (OCH), 21.55 (2CH<sub>3</sub>), 175.55 (COOH), 171.20 (COOPr-i). Масс-спектр:  $m/z$  173.0820, 195.0636, 217.0453. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>. Рассчитано: M + H<sup>+</sup> 173.0808, M + Na<sup>+</sup> 195.0628, M – H + Na<sub>2</sub><sup>+</sup> 217.0448.

**1-(Метоксикарбонил)циклобутан-1-карбоновая кислота (6):** ЯМР  $^1\text{H}$ : 2.09 (quint, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 6.3$  Гц), 2.60 [t, 4H, C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,  $J = 8.1$  Гц], 3.79 (s, 3H, OMe), 10.2 (br.s, 1H, OH);  $^{13}\text{C}$ : 16.23 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2$ ], 28.98 [ $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2$ ], 52.45 [ $\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ], 52.90 (OCH<sub>3</sub>), 172.32 (COOMe), 176.74 (COOH).

**1-(Метоксикарбонил)циклопентан-1-карбоновая кислота (9):** ЯМР  $^1\text{H}$ : 1.69-1.75 [m, 4H,  $(\text{CH}_2)_2$ ], 2.20-2.26 [m, 4H, C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 3.75 (s, 3H, OMe);  $^{13}\text{C}$ : 25.61 [ $(\text{CH}_2)_2$ ], 34.84 [C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 52.81 (OCH<sub>3</sub>), 60.23 [C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], 173.08 (COOMe), 177.67 (COOH).

### Экспериментальная часть к главе 3.3. Окислительное сочетание $\beta$ -дикарбонильных соединений с диацилпероксидами, катализируемое солями лантанидов

**Исходные материалы.** Растворители: метанол, этанол, хлористый метилен, хлороформ, диэтиловый эфир, петролейный эфир (ПЭ) (40/70), этилацетат (ЭА) – очищали перед использованием перегонкой. Реактивы: 2,4-пентандион (**4a**), 1-бензоилацетон (**4b**), дибензоилметан (**4d**), этил ацетоацетат (**4e**), этил бензоилацетат (**4f**), этил 2-метилацетоацетат (**1f**), этил 2-оксоциклопентанкарбоксилат (**1g**), диэтил этилмалонат (**1i**), диэтил фенилмалонат (**1j**), бензоил пероксид (**2a**, 75% водный), диэтил 1,1-циклопропандикарбоксилат, 1,1-

циклобутандикарбоновая кислота, AcOH, EtOH (96%), AlCl<sub>3</sub> (безводный), SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, SnCl<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, I<sub>2</sub>, p-TsOH моногидрат, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HClO<sub>4</sub> (70% водный раствор), NaHCO<sub>3</sub>, хлорид лантана(III) гептагидрат (LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O), хлорид церия(III) гептагидрат (CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O), хлорид неодима(III) гексагидрат (NdCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O), хлорид самария(III) гексагидрат (SmCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O), хлорид гадолиния(III) гексагидрат (GdCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O), хлорид тербия(III) гексагидрат (TbCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O), хлорид диспрозия(III) гексагидрат (DyCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O), хлорид гольмия(III) гексагидрат (HoCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O), нитрат лантана(III) гексагидрат (La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O), хлорид иттрия(III) гексагидрат (YCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O), хлорид празеодима(III) гексагидрат (PrCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O), ацетат эрбия(III) тетрагидрат (Er(OAc)<sub>3</sub>·4H<sub>2</sub>O), нитрат европия(III) гексагидрат (Eu(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O), фосфорномолибденовая кислота гидрат (PMA, примерно 78% фосфорномолибденовой кислоты, молекулярный вес 1,825.25 г/моль), фосфорновольфрамовая кислота 44-гидрат (PTA, молекулярный вес 2,880.05 г/моль), 2,2-диэтил малоновая кислота— были приобретены у коммерческих поставщиков и использованы без предварительной очистки.

Циклопентан-1,1-дикарбоновая кислота была получена по литературной методике.[6] 3-Бутил-2,4-пентандион (**1a**),[526] 3-гексил-2,4-пентандион (**1b**),[527] этил 4-ацетил-5-оксогексаноате (**1c**),[528] 3-бензил-2,4-пентандион (**1d**),[529] 3-(4-хлорбензил)-2,4-пентандион (**1e**),[530] этил 2-бензил-3-оксобутаноат (**1h**),[531] 3-ацетил-2,6-гептандион (**1k**),[532] 3-бензоил-2,6-гептандион (**1l**),[532] 1-(4-метилфенил)-1,3-бутандион (**4c**)[533] были синтезированы с использованием методов, описанных в литературе.

Малонил пероксиды: циклопропил малонил пероксид (**2c**),[534] циклобутил малонил пероксид (**2d**),[6] циклопентил малонил пероксид (**2e**)[6] были синтезированы с использованием методов, описанных в литературе.

#### Диэтилмалонил пероксид (**2b**)

Согласно литературной методике из 2,2-диэтил малоновой кислоты (8.0 г, 50.0 ммоль) получено (6.4 г, 40.5 ммоль, 81%) бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.98 (t, J = 7.3 Гц, 6H), 1.95 (q, J = 7.3 Гц, 4H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8.8, 28.7, 51.0, 174.0.

#### Циклопропил малонил пероксид (**2c**)

Согласно литературной методике из диэтил 1,1-циклопропандикарбоксилата (10.0 г, 54.0 ммоль) получено (5.9 г, 46.0 ммоль, 85%) белых игольчатых кристаллов.

Белые игольчатые кристаллы, т.пл. = 89-90 °C (лит. т.пл.[534] = 90 °C).

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.11 (s, 4 H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 19.8, 23.6, 172.1.

#### Циклобутил малонил пероксид (**2d**)

Согласно литературной методике из 1,1-циклобутандикарбоновой кислоты (7.2 г, 50 ммоль) получено (5.1 г, 36.0 ммоль, 72%) белых игольчатых кристаллов.

Белые игольчатые кристаллы, т.пл. = 63-64 °С (лит. т.пл.[6] = 63 °С).

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.34 (quintet, *J* = 8.1 Гц, 2H), 2.69 (t, *J* = 8.1 Гц, 4H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 16.2, 28.9, 40.5, 173.9.

#### Циклопентил малонил пероксид (2e)

Согласно литературной методике из 1,1-циклопентандикарбоновая кислота (7.9 г, 50.0 ммоль) получено (6.2 г, 39.5 ммоль, 79%) белого кристаллического твердого вещества.

Белое кристаллическое твердое вещество, т.пл. = 39-40 °С (лит. т.пл.[6] = 41 °С).

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.96-2.01 (m, 4H), 2.22-2.27 (m, 4H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 26.6, 37.6, 46.8, 175.6.

#### Эксперимент к Таблице 3.1, опыты 1-4

AlCl<sub>3</sub> (60.5 мг, 0.45 ммоль, 0.2 моль на 1 моль **1h**) или SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (101.5 мг, 0.45 ммоль) или SnCl<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (157.8 мг, 0.45 ммоль) или VF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (161 мг, 1.14 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору этил 2-бензил-3-оксобутаноата **1h** (500 мг, 2.27 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) или в Et<sub>2</sub>O (10 mL). Затем диэтилмалонил пероксид **2b** (538.5 мг, 3.41 ммоль, 1.5 моль **2b** / 1 моль кетозфира **1h**) был добавлен к смеси. Смесь нагревали до 40 °С и перемешивали при этой температуре 6 ч. Затем реакционную массу охлаждали до 20-25 °С, добавляли CHCl<sub>3</sub> (70 мл). Органической слой промывали H<sub>2</sub>O (3×10 мл), 5% водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×10 мл), и еще раз H<sub>2</sub>O (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали в вакууме водоструйного насоса. Конверсию **1h** (характеристичные сигналы - дублет CH<sub>2</sub>C<sub>аром</sub> группы при δ 3.12) и выход **3hb** (характеристичные сигналы – два дублета CH<sub>2</sub>C<sub>аром</sub> группы при δ 3.43 и δ 3.50) по ЯМР определяли с использованием 1,4-динитробензола (характеристичные сигналы – синглет четырех CH<sub>2</sub>аром групп при δ 8.38) как внутреннего стандарта. Продукт **3hb** выделяли хроматографией на SiO<sub>2</sub> с использованием элюента PE-EtOAc с увеличением доли последнего от 30 до 90 объемных процентов.

#### Эксперимент к Таблице 3.1, опыт 5

Йод (576.1 мг, 2.27 ммоль, 1 моль I<sub>2</sub> на 1 моль **1h**) добавляли к раствору этил 2-бензил-3-оксобутаноата **1h** (500 мг, 2.27 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл). Затем диэтилмалонил пероксид **2b** (538.5 мг, 3.41 ммоль, 1.5 моль **2b** / 1 моль кетозфира **1h**) был добавлен. Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 24 часов. Продукт **3hb** не был зафиксирован про помощи ТСХ в течение реакции и после синтеза.

#### Эксперимент к Таблице 3.1, опыты 6-10

Диэтилмалонил пероксид (**2b**) (538.5 мг, 3.41 ммоль, 1.5 ммоль **2b** / 1 ммоль кетозфира **1h**) добавляли при перемешивании к раствору этил 2-бензил-3-оксобутаноата **1h** (500 мг, 2.27

ммоль) в EtOH (10 мл). Затем кислота (PMA, PTA, p-TsOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HClO<sub>4</sub>) (0.45 ммоль, 0.2 моль на 1 моль **1h**) добавляли к раствору. Смесь нагревали до 40 °С и перемешивали при этой температуре 6 ч. Затем реакцию массу охлаждали до 20-25 °С, добавляли CHCl<sub>3</sub> (70 мл). Органический слой промывали H<sub>2</sub>O (3 × 10 мл), 5% водным раствором (2 × 10 мл), и еще раз водой (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали в вакууме водоструйного насоса. Конверсию **1h** (характеристичные сигналы - дублет CH<sub>2</sub>C<sub>аром</sub> группы при δ 3.12) и выход **3hb** (характеристичные сигналы – два дублета CH<sub>2</sub>C<sub>аром</sub> группы при δ 3.43 и δ 3.50) по ЯМР определяли с использованием 1,4-динитробензола (характеристичные сигналы – синглет четырех CH<sub>2</sub>аром групп при δ 8.38) как внутреннего стандарта. Продукт **3hb** выделяли хроматографией на SiO<sub>2</sub> с использованием элюента PE-EtOAc с увеличением доли последнего от 30 до 90 объемных процентов.

#### Эксперимент к Таблице 3.2, опыты 1-14.

Соль переходного металла (0.2 моль соли на 1 моль **1h**) добавляли при перемешивании к раствору этил 2-бензил-3-оксобутаноата (**1h**) (500 мг, 2.27 ммоль) в EtOH (10 мл) (в опыте 1 катализатор не использовали). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 5 минут. Диэтилмалонил пероксид **2b** (538.5 мг, 3.41 ммоль, 1.5 моль **2b** / 1 моль кетоэфира **1h**) добавляли к раствору. Смесь нагревали до 40 °С и перемешивали при этой температуре 6 ч. Затем реакцию массу охлаждали до 20-25 °С, добавляли CHCl<sub>3</sub> (70 мл), органический слой промывали H<sub>2</sub>O (3×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали в вакууме водоструйного насоса. Конверсию **1h** (характеристичные сигналы - дублет CH<sub>2</sub>C<sub>аром</sub> группы при δ 3.12) и выход **3hb** (характеристичные сигналы – два дублета CH<sub>2</sub>C<sub>аром</sub> группы при δ 3.43 и δ 3.50) по ЯМР определяли с использованием 1,4-динитробензола (характеристичные сигналы – синглет четырех CH<sub>2</sub>аром групп при δ 8.38) как внутреннего стандарта. Продукт **3hb** выделяли хроматографией на SiO<sub>2</sub> с использованием элюента PE-EtOAc с увеличением доли последнего от 30 до 90 объемных процентов.

#### 2-[[1-Бензил-1-(этоксикарбонил)-2-оксипрокси]карбонил]-2-этилбутановая кислота (**3hb**)

Белые кристаллы, т.пл. = 89-93 °С. R<sub>f</sub> = 0.38 (PE:EtOAc = 5:1+ 2% AcOH).

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.83-0.90 (m, 6H), 1.14 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 1.90-2.03 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 3.43 (d, J = 14.7 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.50 (d, J = 14.7 Гц, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.13 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 3H), 10.32 (br.s., 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8.2, 13.7, 25.4, 25.6, 27.6, 39.9, 58.6, 62.3, 88.6, 127.4, 128.2, 130.1, 133.4, 166.3, 170.6, 176.1, 201.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [M+Na]<sup>+</sup> : Рассчитано для [C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>7</sub>]<sup>+</sup> : 401.1571. Найдено: 401.1573.

Вычислено для  $C_{20}H_{26}O_7$  С: 63.48 %, Н: 6.93 %. Найдено С: 63.44 %, Н: 6.90 %.

ИК (KBr): 3423, 2975, 1764, 1710, 1355, 1312, 1258, 1234, 1128, 1060, 1014, 708, 516  $cm^{-1}$ .

### Эксперимент к Таблице 3.3

$LaCl_3 \cdot 7H_2O$  (157.2-257.6 мг, 0.42-0.69 ммоль, 0.2 моль на 1 моль **1**) или  $La(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$  (183.3-300.3 мг, 0.42-0.69 ммоль, 0.2 моль на 1 моль **1**) добавляли к раствору дикарбонильного соединения **1** (500.0 мг, 2.12-3.47 ммоль) в EtOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 5 минут. Затем диэтилмалонил пероксид (**2b**) (502.0-822.7 мг, 3.17-5.20 ммоль, 1.5 моль **2b** / 1 моль **1**) добавляли к раствору. Смесь нагревали до 40 °С и перемешивали при этой температуре 6 ч. Затем реакционную массу охлаждали до 20-25 °С, добавляли  $CHCl_3$  (70 мл), органический слой промывали  $H_2O$  (3×10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали, упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт выделяли хроматографией на  $SiO_2$  с использованием элюента PE-EtOAc с увеличением доли последнего от 30 до 90 объемных процентов.

### 2-[[**(1,1-Диацетилпентил)окси**]карбонил]-2-этилбутановая кислота (**3ab**)

Выход: 61% (613.8 мг, 1.95 ммоль, без катализатора), 77% (774.6 мг, 2.46 ммоль, катализатор  $LaCl_3$ ), 62% (623.8 мг, 1.98 ммоль, катализатор  $La(NO_3)_3$ ).

Бесцветное масло.  $R_f = 0.41$  (PE:EtOAc = 5:1+ 2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300.13 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 0.84 (t,  $J = 7.3$  Гц, 3H), 0.93 (t,  $J = 7.3$  Гц, 6H), 1.08-1.31 (m, 4H), 2.02 (q,  $J = 7.3$  Гц, 4H), 2.17-2.30 (m, 8H), 10.35 (br. s., 1H).

$^{13}C$  ЯМР (75.48 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 8.2, 13.7, 22.5, 25.2, 25.3, 26.7, 32.9, 58.6, 95.1, 170.2, 176.9, 201.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{16}H_{26}NaO_6]^+$  : 337.1622. Найдено: 337.1625.

Вычислено для  $C_{16}H_{26}O_6$  С: 61.13 %, Н: 8.34 %. Найдено С: 60.75 %, Н: 8.70 %.

ИК (тонкий слой): 2699, 2942, 2879, 1739, 1715, 1457, 1418, 1357, 1228, 1206, 1126, 944  $cm^{-1}$ .

### 2-[[**(1,1-Диацетил-4-этокси-4-оксобутокси)карбонил**]-2-этилбутановая кислота (**3cb**)

Выход: 57% (510.1 мг, 1.42 ммоль, без катализатора), 85% (760.7 мг, 2.12 ммоль, катализатор  $LaCl_3$ ).

Бесцветное масло.  $R_f = 0.43$  (PE:EtOAc = 2:1+ 2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300.13 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 0.93 (t,  $J = 7.3$  Гц, 6H), 1.21 (t,  $J = 7.3$  Гц, 3H), 2.01 (q,  $J = 7.3$  Гц, 4H), 2.14-2.32 (m, 8H), 2.55-2.66 (m, 2H), 4.09 (q,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 9.45 (br.s., 1H).

$^{13}C$  ЯМР (75.48 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 8.2, 14.1, 25.1, 26.5, 28.0, 28.2, 58.5, 60.9, 93.5, 170.1, 172.0, 176.0, 201.0.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{17}H_{26}NaO_8]^+$  : 381.1520. Найдено: 381.1516.

Вычислено для  $C_{17}H_{26}O_8$  С: 56.97 %, Н: 7.31 %. Найдено С: 56.90 %, Н: 7.28 %.

ИК (тонкий слой): 2978, 2945, 2885, 1736, 1716, 1359, 1213, 1146, 1126  $cm^{-1}$ .

**2-[[1-Ацетил-1-(4-хлорбензил)-2-оксопропокси]карбонил]-2-этилбутановая кислота (3eb)**

Выход: 65% (565.2 мг, 1.71 ммоль, без катализатора), 83% (760.0 мг, 2.18 ммоль, катализатор  $LaCl_3$ ).

Белый порошок, т.пл. = 113-115 °С.  $R_f = 0.35$  (PE:EtOAc = 5:1+ 2 % AcOH).

$^1H$  ЯМР (300.13 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 0.87 (t,  $J = 7.3$  Гц, 6H), 1.97 (q,  $J = 7.3$  Гц, 4H), 2.13 (s, 6H), 3.55 (s, 2H), 7.00 (d,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.2$  Гц, 2H), 10.92 (br.s., 1H).

$^{13}C$  ЯМР (75.48 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 8.2, 25.0, 27.3, 38.8, 58.6, 94.4, 128.6, 131.4, 132.0, 133.5, 170.4, 176.9, 201.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{19}H_{23}ClNaO_6]^+$  : 405.1075. Найдено: 405.1063.

Вычислено для  $C_{19}H_{23}O_6Cl$  С: 59.61 %, Н: 6.06 %, Cl: 9.26 %. Найдено С: 59.54 %, Н: 6.08 %, Cl: 9.26 %.

ИК (KBr): 3433, 2977, 2943, 2629, 1764, 1711, 1493, 1362, 1256, 1215, 1176, 1134  $cm^{-1}$ .

**2-[[1-(Этоксикарбонил)-1-метил-2-оксопропокси]карбонил]-2-этилбутановая кислота (3fb)**

Выход: 24% (251.6 мг, 0.83 ммоль, без катализатора), 75% (786.4 мг, 2.60 ммоль, катализатор  $LaCl_3$ ), 61% (639.6 мг, 2.12 ммоль, катализатор  $La(NO_3)_3$ ).

Бесцветное масло.  $R_f = 0.31$  (PE:EtOAc = 5:1+ 2 % AcOH).

$^1H$  ЯМР (300.13 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 0.85-0.92 (m, 6H), 1.22 (t,  $J = 7.3$  Гц, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.91-2.04 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 4.19 (q,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 8.97 (br.s., 1H).

$^{13}C$  ЯМР (75.48 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 8.2, 8.3, 13.7, 19.1, 25.5, 25.6, 58.6, 62.4, 86.1, 166.9, 170.2, 176.1, 201.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{14}H_{22}NaO_7]^+$  : 325.1258. Найдено: 325.1261.

Вычислено для  $C_{14}H_{22}O_7$  С: 55.62 %, Н: 7.33 %. Найдено С: 55.47 %, Н: 7.45 %.

ИК (тонкий слой): 3197, 3095, 2979, 2945, 2885, 1739, 1450, 1358, 1267, 1232, 1113  $cm^{-1}$ .

**2-([[1-(Этоксикарбонил)-2-оксоциклопентил]окси]карбонил)-2-этилбутановая кислота (3gb)**

Выход: 19% (191.2 мг, 0.61 ммоль, без катализатора), 84% (845.3 мг, 2.69 ммоль, катализатор  $LaCl_3$ ).

Бесцветное масло.  $R_f = 0.59$  (PE:EtOAc = 5:1+ 2 % AcOH).

$^1H$  ЯМР (300.13 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 0.90 (t,  $J = 7.3$  Гц, 6H), 1.24 (t,  $J = 7.3$  Гц, 3H), 1.87-2.17 (m, 6H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.38-2.65 (m, 2H), 2.70-2.83 (m, 1H), 4.20 (q,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 10.84 (br.s., 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8.4, 13.9, 18.4, 26.1, 33.0, 35.8, 58.5, 62.3, 84.4, 166.6, 170.9, 176.1, 207.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_7]^+$  : 337.1258. Найдено: 337.1260.

Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_7$  С: 57.32 %, Н: 7.05 %. Найдено С: 57.29 %, Н: 7.14 %.

ИК (тонкий слой): 2977, 2945, 2885, 1771, 1737, 1463, 1389, 1266, 1229, 1151, 1128, 1021  $\text{cm}^{-1}$ .

### **2-[[1,1-Бис(этоксикарбонил)пропокси]карбонил]-2-этилбутановая кислота (3ib)**

Выход: 7% (64.4 мг, 0.19 ммоль, без катализатора), 40% (368.0 мг, 1.06 ммоль, катализатор  $\text{LaCl}_3$ ), 20% (184.0 мг, 0.53 ммоль, катализатор  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ ).

Бесцветное масло.  $R_f = 0.34$  (PE:EtOAc = 5:1+ 2 % AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.86-0.97 (m, 9H), 1.25 (t,  $J = 7.3$  Гц, 6H), 1.94-2.08 (m, 4H), 2.22 (q,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 4.23 (q,  $J = 7.3$  Гц, 4H), 9.46 (br.s., 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.7, 8.5, 13.9, 26.7, 28.1, 58.8, 62.3, 84.0, 166.1, 171.3, 175.4.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : Рассчитано для  $[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NaO}_8]^+$  : 369.1520. Найдено: 369.1521.

Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_8$  С: 55.48 %, Н: 7.57 %. Найдено С: 55.48 %, Н: 7.62 %.

ИК (тонкий слой): 2980, 2944, 2886, 1755, 1714, 1461, 1306, 1256, 1235, 1133, 1099, 1031  $\text{cm}^{-1}$ .

### **2-[[2-Этокси-1-(этоксикарбонил)-2-оксо-1-фенилэтокси]карбонил]-2-этилбутановая кислота (3jb)**

Выход: 9% (75.1 мг, 0.19 ммоль, без катализатора), 56% (467.4 мг, 1.19 ммоль, катализатор  $\text{LaCl}_3$ ), 44% (367.3 мг, 0.93 ммоль, катализатор  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ ).

Бесцветное масло.  $R_f = 0.55$  (PE:EtOAc = 2:1+ 2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.96 (t,  $J = 7.3$  Гц, 6H), 1.19 (t,  $J = 7.3$  Гц, 6H), 2.11 (q,  $J = 7.3$  Гц, 4H), 4.21 (q,  $J = 7.3$  Гц, 4H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.50-7.58 (m, 2H), 9.62 (br.s., 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8.5, 13.7, 26.4, 58.8, 62.7, 83.0, 125.6, 128.6, 129.1, 133.7, 165.1, 171.1, 175.4.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : Рассчитано для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NaO}_8]^+$  : 417.1520. Найдено: 417.1517.

Вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_8$  С: 60.90 %, Н: 6.64 %. Найдено С: 60.77 %, Н: 6.71 %.

ИК (тонкий слой): 3070, 2981, 2944, 2885, 1757, 1711, 1464, 1451, 1368, 1248, 1124, 1055, 859, 735, 695  $\text{cm}^{-1}$ .

### **2-[[1,1-Диацетил-4-оксопентил]оксо]карбонил]-2-этилбутановая кислота (3kb)**

Выход: 76% (733.1 мг, 2.23 ммоль, без катализатора), 77% (742.7 мг, 2.26 ммоль, катализатор  $\text{LaCl}_3$ ), 71% (684.8 мг, 2.09 ммоль, катализатор  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ ).

Белый порошок, т.пл. = 75-77 °С.  $R_f = 0.28$  (PE:EtOAc = 2:1+ 2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.92 (t,  $J = 7.3$  Гц, 6H), 2.01 (q,  $J = 7.3$  Гц, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.35-2.43 (m, 2H), 2.48-2.56 (m, 2H), 9.75 (br.s., 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8.2, 25.1, 26.5, 26.6, 29.7, 37.1, 58.5, 93.4, 170.0, 176.2, 201.2, 206.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : Рассчитано для  $[\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_7]^+$  : 351.1414. Найдено: 351.1414.

Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_7$  C: 58.52 %, H: 7.37 %. Найдено C: 58.55 %, H: 7.29 %.

ИК (KBr): 3420, 3081, 2978, 1754, 1720, 1704, 1421, 1358, 1221, 1179, 1091, 919  $\text{cm}^{-1}$ .

### **2-[[1-Ацетил-1-бензоил-4-оксопентил]окси]карбонил}-2-этилбутановая кислота (3Ib)**

Выход: 9% (75.6 мг, 0.19 ммоль, без катализатора), 68% (571.5 мг, 1.46 ммоль, катализатор  $\text{LaCl}_3$ ), 44% (369.8 мг, 0.95 ммоль, катализатор  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ ).

Бесцветное масло.  $R_f = 0.19$  (PE:EtOAc = 2:1+ 2 % AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.58 (t,  $J = 7.3$  Гц, 3H), 0.70 (t,  $J = 7.3$  Гц, 3H), 1.77-1.92 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.45-2.83 (m, 4H), 7.37 (t,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 7.50 (t,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 9.38 (br.s., 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.9, 8.0, 24.6, 24.7, 26.4, 26.5, 29.7, 37.2, 58.4, 93.2, 128.5, 128.8, 133.2, 134.7, 169.4, 176.0, 193.6, 200.8, 207.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : Рассчитано для  $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NaO}_7]^+$  : 413.1571. Найдено: 413.1563.

Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_7$  C: 64.60 %, H: 6.71 %. Найдено C: 64.72 %, H: 6.93 %.

ИК ( $\text{CHCl}_3$ ): 3468, 2976, 2944, 2617, 1724, 1449, 1360, 1124, 711, 703, 523  $\text{cm}^{-1}$ .

Побочный продукт **7** был дополнительно выделен с продуктом C-O сочетания **3Ib** в случае катализа  $\text{LaCl}_3$ .

### **3-Бензоил-3-хлор-2,6-гептандион (7)**

Выход **7** составил 21% (120.0 мг, 0.45 ммоль). Бесцветное масло.  $R_f = 0.81$  (PE:EtOAc = 2:1+ 2 % AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.10 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.56-2.66 (m, 4H), 7.40 (t,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 7.53 (t,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 7.86 (d,  $J = 7.3$  Гц, 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 26.2, 29.8, 30.4, 38.2, 78.6, 128.5, 129.6, 133.2, 133.6, 191.3, 200.7, 206.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : Рассчитано для  $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClNaO}_3]^+$  : 289.0602. Найдено: 289.0603.

**Эксперимент к Таблице 3.4, соединения 3Ia, 3Ib**

LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (201.5-257.6 мг, 0.54-0.69 ммоль, 0.2 моль / 1 моль **1b**, **1f**) или La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (235.0-300.3 мг, 0.54-0.69 ммоль, 0.2 моль / 1 моль **1b**, **1f**) добавляли при перемешивании к раствору дикарбонильного соединения **1b**, **1f** (500.0 мг, 2.71-3.47 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при 20-25 °С в течение 5 минут. Затем, бензоил пероксид **2a** (1314.5-1680.2 мг, 4.07-5.20 ммоль, 1.5 моль **2a** / 1 моль **1b**, **1f**) добавляли при перемешивании к раствору. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 6 часов. Полученную смесь охлаждали до 20-25 °С, добавляли CHCl<sub>3</sub> (70 мл), органический слой промывали H<sub>2</sub>O (3×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт **3ba** или **3fa** выделяли хроматографией на SiO<sub>2</sub> с использованием элюента PE-EtOAc с увеличением доли последнего от 0 до 50 объемных процентов.

### 1,1-Диацетигептил бензоат (**3ba**)

Выход: 0% (без катализатора), 72% (596.6 мг, 1.95 ммоль, катализ LaCl<sub>3</sub>), 6% (49.7 мг, 0.16 ммоль, катализ La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Бесцветное масло. R<sub>f</sub> = 0.58 (PE:EtOAc = 10 : 1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.84 (t, J = 6.6 Гц, 3H), 1.19-1.31 (m, 8H), 2.27-2.42 (m, 8H), 7.48 (t, J = 7.3 Гц, 2H), 7.62 (t, J = 7.3 Гц, 1H), 8.08 (d, J = 8.1 Гц, 2H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 13.9, 22.4, 23.5, 26.7, 29.2, 31.4, 33.5, 94.8, 128.6, 129.1, 129.9, 133.7, 165.2, 201.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [M+Na]<sup>+</sup>. Рассчитано для [C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 327.1567. Найдено: 327.1563.

Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> C: 71.03 %, H: 7.95 %. Найдено C: 70.73 %, H: 7.96 %.

ИК (тонкий слой): 2957, 2930, 2859, 1717, 1453, 1356, 1281, 1179, 1106, 1097, 1070, 712 cm<sup>-1</sup>.

### 1-(Этоксикарбонил)-1-метил-2-оксопропил бензоат (**3fa**)

Выход: 0% (без катализатора), 26% (239.2 мг, 0.90 ммоль, катализатор LaCl<sub>3</sub>), 5% (46.0 мг, 0.17 ммоль, катализатор La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Бесцветное масло. R<sub>f</sub> = 0.63 (PE:EtOAc = 5 : 1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.24 (t, J = 7.34 Гц, 3H), 1.83 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.24 (q, J = 7.34 Гц, 2H), 7.46 (t, J = 7.33 Гц, 2H), 7.59 (t, J = 7.32 Гц, 1H), 8.06 (d, J = 8.07 Гц, 2H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 13.9, 19.8, 25.8, 62.2, 85.8, 128.5, 129.1, 129.8, 133.6, 164.9, 167.4, 201.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [M+Na]<sup>+</sup>. Рассчитано для [C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: 287.0890. Найдено: 287.0884.

Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> C: 63.63 %, H: 6.10 %. Найдено C: 63.71 %, H: 6.07 %.

ИК (тонкий слой): 2984, 2941, 1758, 1726, 1452, 1284, 1132, 1111, 1025, 712 cm<sup>-1</sup>.

Побочный продукт **8** был дополнительно выделен с продуктом С-О сочетания **3fa** в случае катализа  $\text{LaCl}_3$ .

#### Этил 2-хлор-2-метил-3-оксобутаноат (**8**)[535]

Выход **8** составил 43 % (266.5 мг, 1.49 ммоль). Бесцветное масло.  $R_f = 0.78$  (PE:EtOAc = 5 : 1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.28 (t,  $J = 7.3$  Гц, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.26 (q,  $J = 7.3$  Гц, 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 13.8, 24.2, 25.2, 63.0, 70.7, 168.0, 198.7.

#### Эксперимент к Таблице 3.4, продукты **3fb**, **3hb**, **3ee**, **3he**:

$\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (165.3-257.6 мг, 0.45-0.69 ммоль, 0.2 моль  $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  / 1 моль субстрата **1**) или  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (192.7-300.3 мг, 0.45-0.69 ммоль, 0.2 моль  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  / 1 моль субстрата **1**) добавляли при перемешивании к раствору дикарбонильного соединения **1f**, **1h**, **1e** (500.0 мг, 2.23-3.47 ммоль) в EtOH (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 5 минут. Затем малонил пероксид **2b** или **2e** (521.2-822.7 мг, 3.34-5.20 ммоль, 1.5 моль **2b** или **2e** / 1 моль дикарбонильного соединения) добавляли к раствору. Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 6 часов. Смесь охлаждали до 20-25 °C, добавляли  $\text{CHCl}_3$  (70 мл), органический слой промывали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукты **3fb**, **3hb**, **3ee**, **3he** выделяли хроматографией на  $\text{SiO}_2$  с использованием элюента PE-EtOAc с увеличением доли последнего от 30 до 90 объемных процентов.

#### 1-[[1-Ацетил-1-(4-хлорбензил)-2-оксопропокси]карбонил]циклопентанкарбоновая кислота (**3ee**)

Выход составил 70% (593.2 мг, 1.56 ммоль, катализ  $\text{LaCl}_3$ ).

Белый порошок, т.пл. = 85-86 °C.  $R_f = 0.42$  (PE:EtOAc = 5:1 + 2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.69-1.77 (m, 4H), 2.13 (s, 6H), 2.20-2.29 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 7.00 (d,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 10.00 (br.s., 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 25.5, 27.1, 34.5, 38.8, 60.5, 94.6, 128.6, 131.4, 132.1, 133.5, 170.9, 177.7, 201.4.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : Рассчитано для  $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClNaO}_6]^+$  : 403.0919. Найдено: 403.0908.

Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClO}_6$  C: 59.92 %, H: 5.56 %, Cl: 9.31 %. Найдено C: 59.85 %, H: 5.63 %, Cl: 9.31 %.

ИК (KBr): 3411, 2965, 2873, 1750, 1706, 1493, 1357, 1296, 1195, 1158  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 1-[[1-Бензил-1-(этоксикарбонил)-2-оксопропокси]карбонил]циклопентанкарбоновая кислота (**3he**)

Выход: 38% (324.7 мг, 0.86 ммоль, катализатор  $\text{LaCl}_3$ ), 34% (290.5 мг, 0.77 ммоль, катализатор  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ ).

Белый порошок, т.пл. = 68-69 °C.  $R_f = 0.48$  (PE:EtOAc = 2 : 1 + 2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.17 (t,  $J = 7.3$  Гц, 3H), 1.63-1.75 (m, 4H), 2.11-2.30 (m, 7H), 3.47 (d,  $J = 13.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.54 (d,  $J = 13.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.08-4.20 (m, 2H), 7.03-7.15 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 3H), 10.47 (br.s., 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 13.7, 25.5, 27.4, 34.3, 34.4, 39.5, 60.3, 62.3, 88.8, 127.4, 128.3, 130.2, 133.6, 166.2, 170.6, 177.6, 201.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : Рассчитано для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NaO}_7]^+$  : 399.1414. Найдено: 399.1411.

Вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_7$  C: 63.82 %, H: 6.43 %. Найдено C: 63.54 %, H: 6.48 %.

ИК (тонкий слой): 2982, 2963, 2875, 1764, 1714, 1282, 1263, 1161, 1085, 1014, 704  $\text{cm}^{-1}$ .

Побочный продукт **9** был дополнительно выделен с продуктом окислительного C-O сочетания **3he** в случае катализа  $\text{LaCl}_3$ .

#### Этил 2-бензил-2-хлор-3-оксобутаноат (**9**)[456]

Выход **9** составил 40 % (231.3 мг, 0.91 ммоль). Бесцветное масло.  $R_f = 0.67$  (PE:EtOAc = 10:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.23 (t,  $J = 7.3$  Гц, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.43 (d,  $J = 14.7$  Гц, 1H), 3.53 (d,  $J = 14.7$  Гц, 1H), 4.15-4.27 (m, 2H), 7.16-7.30 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 13.8, 26.4, 42.2, 63.0, 75.2, 127.4, 128.2, 130.6, 134.0, 167.0, 198.8.

Побочный продукт **10** был дополнительно выделен с продуктом окислительного C-O сочетания **3he** в случае катализа  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ .

#### 2-Бензил-2-гидрокси-3-оксобутаноат (**10**)[457]

Выход **10** составил 50 % (268.2 мг, 1.14 ммоль). Бесцветное масло.  $R_f = 0.67$  (PE:EtOAc = 5 : 1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.27 (t,  $J = 7.3$  Гц, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.17 (d,  $J = 14.1$  Гц, 1H), 3.40 (d,  $J = 14.1$  Гц, 1H), 4.06 (br.s., 1H), 4.21 (q,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 7.17-7.30 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 14.0, 25.1, 40.7, 62.8, 84.2, 127.1, 128.2, 130.1, 134.6, 170.5, 203.9.

#### Эксперимент к Таблице 3.4, продукты **3bc**, **3dc**, **3dd**

Малонил пероксид **2c** или **2d** (504.9-560.3 мг, 3.94-4.07 ммоль, 1.5 моль **2c** или **2d** / 1 моль субстрата **1**) добавляли при перемешивании к раствору дикетона **1b** или **1d** (500.0 мг, 2.63-2.71 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 6 часов, охлаждали до 20-25 °C, растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукты **3bc**, **3dc** или **3dd** выделяли хроматографией на  $\text{SiO}_2$  с использованием элюента PE-EtOAc с увеличением доли последнего от 30 до 90 объемных процентов.

**1-[(1,1-Диацетилгептил)окси]карбонил]циклопропанкарбоновая кислота (3bc)**

Выход составил 90% (762.8 мг, 2.44 ммоль). Бесцветное масло.  $R_f = 0.51$  (PE:EtOAc = 2:1 + 2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.85 (t,  $J = 7.3$  Гц, 3H), 1.04-1.32 (m, 10H), 1.82-1.93 (m, 4H), 2.22 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 13.9, 21.7, 22.4, 23.4, 26.0, 26.4, 29.0, 31.3, 33.5, 96.1, 170.9, 173.3, 200.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NaO}_6]^+$  : 335.1465. Найдено: 335.1465.

Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6$  C: 61.52 %, H: 7.74 %. Найдено C: 61.60 %, H: 7.61 %.

ИК (тонкий слой): 3412, 2958, 2931, 2861, 1740, 1716, 1417, 1359, 1332, 1187, 1154, 1131, 974, 527.

**1-[(1-Ацетил-1-бензил-2-оксопропокси)карбонил]циклопропанкарбоновая кислота (3dc)**

Выход составил 92% (769.7 мг, 2.42 ммоль). Белый порошок, т.пл. = 79-80 °C.  $R_f = 0.44$  (PE:EtOAc = 2:1+ 2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.53-1.59 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 3.61 (s, 2H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 3H), 10.87 (br.s., 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 21.7, 25.9, 26.8, 39.0, 95.6, 127.7, 128.7, 129.5, 133.2, 170.7, 173.1, 200.4.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : Рассчитано для  $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NaO}_6]^+$  : 341.0996. Найдено: 341.0994.

Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4$  C: 64.14 %, H: 5.70 %. Найдено C: 64.15 %, H: 5.78 %.

ИК (KBr): 3034, 3010, 2927, 1744, 1702, 1358, 1329, 1219, 1143, 919, 767, 719, 522  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-[(1-Ацетил-1-бензил-2-оксопропокси)карбонил]циклобутанкарбоновая кислота (3dd)**

Выход составил 81% (707.5 мг, 2.13 ммоль). Бесцветное масло.  $R_f = 0.27$  (PE:EtOAc = 2:1+ 2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.00 (quintet,  $J = 8.3$  Гц, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.57 (t,  $J = 8.3$  Гц, 4H), 3.59 (s, 2H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 3H), 9.45 (br.s, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 16.1, 27.1, 28.7, 39.4, 52.7, 94.7, 127.4, 128.4, 129.9, 133.6, 170.0, 176.7, 201.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NaO}_6]^+$  : 355.1152. Найдено: 355.1148.

Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_6$  C: 65.05 %, H: 6.07 %. Найдено C: 65.30 %, H: 6.30 %.

ИК (тонкий слой): 3065, 3004, 2957, 1741, 1714, 1417, 1358, 1280, 1201, 1134, 1109, 928, 705  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Эксперимент к Таблице 3.4, продукт 3hc

$\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (200.7 мг, 0.45 ммоль, 0.2 моль / 1 моль кетоэфира **1h**) или  $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (168.6 мг, 0.45 ммоль, 0.2 моль / 1 моль кетоэфира **1h**) или  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (196.6 мг, 0.45 ммоль, 0.2 моль / 1 моль кетоэфира **1h**) добавляли при перемешивании к раствору кетоэфира **1h** (500.0 мг, 2.27 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  или в смеси 9:1 *v/v*  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  в случае  $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 20-25°C в течение 5 минут. Затем, циклопропил малонил пероксид **2c** (436.1 мг, 3.4 ммоль, 1.5 моль **2c** / 1 моль кетоэфира **1h**) добавляли к смеси. Реакционную массу перемешивали при 40 °C в течение 6 часов, охлаждали до 20-25 °C, добавляли  $\text{CHCl}_3$  (70 мл), органический слой промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (3×10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт **3hc** выделяли хроматографией на  $\text{SiO}_2$  с использованием элюента PE-EtOAc с увеличением доли последнего от 30 до 90 объемных процентов.

#### 1-{[1-Бензил-1-(этоксикарбонил)-2-оксопропокси]карбонил}циклопропанкарбоновая кислота (3hc)

Выход: 23 % (181.1 мг, 0.52 ммоль, катализатор  $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$ ), 17% (134.4 мг, 0.39 ммоль, катализатор  $\text{LaCl}_3$ ), 18% (142.35 мг, 0.41 ммоль, катализатор  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ ).

Бесцветное масло.  $R_f = 0.16$  (PE:EtOAc = 2:1 + 2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.20 (t,  $J = 7.3$  Гц, 3H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 4.19 (q,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 6.98-7.07 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 13.8, 22.5, 25.4, 27.3, 39.7, 62.8, 89.2, 127.9, 128.6, 129.7, 132.9, 165.8, 169.8, 174.4, 199.4.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : Рассчитано для  $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NaO}_7]^+$  : 371.1101. Найдено: 371.1094.

Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_7$  C: 62.06 %, H: 5.79 %. Найдено C: 62.01 %, H: 5.93 %.

ИК (KBr): 3118, 3066, 3033, 2985, 1760, 1739, 1699, 1417, 1368, 1270, 1186, 1150, 1086, 860, 703  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Эксперимент к Схеме 3.3.

##### Алкоголиз циклопентил малонил пероксида (2e)

Циклопентил малонил пероксид (**2e**) (500.0 мг, 3.20 ммоль) добавляли при перемешивании к EtOH (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 6 часов, затем, упаривали растворитель в вакууме водоструйного насоса. Продукты **11**

и **12** выделяли хроматографией на SiO<sub>2</sub> с использованием элюента PE-EtOAc с увеличением доли последнего от 0 до 50 объемных процентов. Выход **11** составил 70 % (452.9 мг, 2.24 ммоль, чистота >= 95 % на основании <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР), выход **12** составил 18 % (107.0 мг, 0.57 ммоль).

#### **1-(Этоксикарбонил)циклопентанпероксикарбоновая кислота (11)**

Бесцветное масло. R<sub>f</sub> = 0.39 (PE:EtOAc = 5 : 1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.24 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 1.65-1.77 (m, 4H), 2.18-2.29 (m, 4H), 4.18 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 11.24 (br.s., 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 13.9, 25.3, 34.7, 58.5, 62.1, 170.9, 173.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [M+Na]<sup>+</sup> : Рассчитано для [C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> : 225.0733.

Найдено: 225.0729.

#### **1-(Этоксикарбонил)циклопентанкарбоновая кислота (12)[536]**

Бесцветное масло. R<sub>f</sub> = 0.26 (PE:EtOAc = 5 : 1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.24 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 1.64-1.75 (m, 4H), 2.15-2.25 (m, 4H), 4.18 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 9.94 (br.s., 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 13.9, 25.5, 34.7, 60.3, 61.6, 172.3, 178.7.

#### **Гидроксилирование кетоэфира **1h** с помощью **1**- (этоксикарбонил)циклопентанпероксикарбоновой кислоты **11****

La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (97.5 мг, 0.23 ммоль, 0.2 моль La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O / 1 моль **1h**) добавляли к раствору кетоэфира **1h** (250.0 мг, 1.14 ммоль) в EtOH (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 5 минут. Затем, **1**-  
(этоксикарбонил)циклопентанпероксикарбоновую кислоту **11** (345.8 мг, 1.71 ммоль, 1.5 моль **11** / 1 моль **1h**) добавляли к раствору. Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 6 часов. Затем, охлаждали до 20-25 °C, добавляли CHCl<sub>3</sub> (40 мл), органический слой промывали H<sub>2</sub>O (3×5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт **10** выделяли хроматографией на SiO<sub>2</sub> с использованием элюента PE-EtOAc с увеличением доли последнего от 0 до 50 объемных процентов. Выход **10** составил 30 % (80.3 мг, 0.34 ммоль).

#### **Гидроксилирование дикетона **1d** с помощью **1**- (этоксикарбонил)циклопентанпероксикарбоновой кислоты **11****

**1**-  
(этоксикарбонил)циклопентанпероксикарбоновую кислоту (**11**) (398.6 мг, 1.97 ммоль, 1.5 моль **11** / 1 моль **1d**) добавляли при перемешивании к раствору **1d** (250.0 мг, 1.31 ммоль) в EtOH (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 6 часов. Затем, охлаждали до 20-25 °C, добавляли CHCl<sub>3</sub> (40 мл), органический слой промывали H<sub>2</sub>O (3×5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали в вакууме водоструйного насоса.

Продукт **13** выделяли хроматографией на SiO<sub>2</sub> с использованием элюента PE-EtOAc с увеличением доли последнего от 0 до 50 объемных процентов. Выход **13** составил 71 % (191.8 мг, 0.93 ммоль).

### **3-Бензил-3-гидрокси-2,4-пентандион (13)[537]**

Бесцветное масло.  $R_f = 0.33$  (PE:EtOAc = 10 : 1).

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.21 (s, 6H), 3.27 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 7.16-7.28 (m, 5H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 25.6, 41.8, 91.0, 127.2, 128.3, 130.0, 134.5, 206.6.

### **Эксперимент к Схеме 3.4**

LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (371.4-165.6 мг, 1.00-0.45 ммоль, 0.2 моль LaCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O / 1 моль **4**) добавляли к раствору **4** (500.0 мг, 2.23-5.00 ммоль) в EtOH (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 5 минут. Затем диэтилмалонил пероксид **2b** (1410.5-3163.0 мг, 8.92-20.00 ммоль, 4 моль **2b** / 1 моль **4**) добавляли к раствору. Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 6 часов. Затем, охлаждали до 20-25 °С, добавляли CHCl<sub>3</sub> (70 мл), органический слой промывали H<sub>2</sub>O (3×10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт **5** выделяли хроматографией на SiO<sub>2</sub> с использованием элюента PE-EtOAc с увеличением доли последнего от 30 до 90 объемных процентов.

### **2,2'-[(2,4-Диоксопентан-3,3-диил)бис(оксикарбонил)]бис(2-этилбутановая кислота) (5a)**

Выход составил 58 % (1206.2 мг, 2.90 ммоль). Белый порошок, т.пл. = 116-120 °С.  $R_f = 0.22$  (PE:EtOAc = 2:1 + 2 % AcOH).

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.86-0.98 (m, 12H), 1.93-2.07 (m, 8H), 2.41 (s, 6H), 11.70 (br.s., 2H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8.2, 25.8, 26.4, 58.6, 97.4, 168.7, 176.7, 198.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [M+Na]<sup>+</sup> : Рассчитано для [C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>10</sub>]<sup>+</sup> : 439.1575. Найдено: 439.1570.

Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>10</sub> C: 54.80 %, H: 6.78 %. Найдено C: 54.91 %, H: 6.97 %.

ИК (KBr): 3400, 2981, 2969, 2885, 1776, 1724, 1458, 1422, 1353, 1241, 1205, 1119, 1054, 977 cm<sup>-1</sup>.

### **2,2'-[(1,3-Диоксо-1-фенилбутан-2,2-диил)бис(оксикарбонил)]бис(2-этилбутановая кислота) (5b)**

Выход составил 78 % (1150.6 мг, 2.40 ммоль). Белый порошок, т.пл. = 111-113 °С.

$R_f = 0.24$  (PE:EtOAc = 2:1 + 2 % AcOH).

<sup>1</sup>H ЯМР (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.84-0.97 (m, 12H), 1.88-2.07 (m, 8H), 2.52 (s, 3H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.91 (d,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 11.43 (br.s., 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8.3, 8.4, 25.9, 26.5, 58.7, 98.7, 127.9, 129.7, 132.9, 134.9, 168.5, 176.7, 192.5, 198.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : Рассчитано для  $[\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NaO}_{10}]^+$  : 501.1731. Найдено: 501.1727.

Вычислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_{10}$  С: 60.24 %, Н: 6.32 %. Найдено С: 60.18 %, Н: 6.30 %.

ИК (тонкий слой): 3370, 3082, 2977, 2885, 2635, 1782, 1708, 1695, 1450, 1257, 1207, 1121, 1066, 902  $\text{cm}^{-1}$ .

**2,2'-[(1,3-Диоксо-1-(4-метил-фенил)бутан-2,2-диил)бис(оксикарбонил)]бис(2-этилбутановая кислота) (5c)**

Выход составил 75 % (1049.1 мг, 2.13 ммоль). Бесцветное масло.  $R_f = 0.27$  (PE:EtOAc = 2:1 + 2 % AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.84-1.03 (m, 12H), 1.88-2.10 (m, 8H), 2.39 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 7.21 (d,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 7.85 (d,  $J = 8.1$  Гц, 2H), 11.38 (br.s., 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8.3, 8.4, 21.7, 25.9, 26.4, 58.7, 99.1, 128.7, 130.0, 132.0, 144.1, 168.5, 176.5, 191.3, 198.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : Рассчитано для  $[\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NaO}_{10}]^+$  : 515.1888. Найдено: 515.1881.

Вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$  С: 60.97 %, Н: 6.55 %. Найдено С: 60.81 %, Н: 6.59 %.

ИК ( $\text{CHCl}_3$ ): 3436, 2977, 2946, 2632, 1772, 1738, 1712, 1608, 1457, 1217, 1123, 1068, 906  $\text{cm}^{-1}$ .

**2,2'-[(1,3-Диоксо-1,3-дифенилпропан-2,2-диил)бис(оксикарбонил)]бис(2-этилбутановая кислота) (5d)**

Выход составил 65 % (783.5 мг, 1.45 ммоль). Белый порошок, т.пл. = 136-138 °С.  $R_f = 0.40$  (PE:EtOAc = 2:1 + 2 % AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.75-0.83 (m, 12H), 1.87-1.95 (m, 8H), 7.35-7.46 (m, 4H), 7.50-7.55 (m, 2H), 8.03 (d,  $J = 7.33$  Гц, 4H), 10.89 (br.s., 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8.2, 25.5, 58.8, 100.2, 128.1, 129.9, 133.3, 134.5, 168.2, 176.9, 190.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : Рассчитано для  $[\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{NaO}_{10}]^+$  : 563.1888. Найдено: 563.1892.

Вычислено для  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$  С: 64.44 %, Н: 5.97 %. Найдено С: 64.34 %, Н: 6.00 %.

ИК (KBr): 3401, 3076, 2978, 1774, 1707, 1450, 1256, 1212, 1132, 1030, 930, 691  $\text{cm}^{-1}$ .

**2,2'-[(1-Этоксидиоксо-1,3-диоксобутан-2,2-диил)бис(оксикарбонил)]бис(2-этилбутановая кислота) (5e)**

Выход составил 68 % (1165.8 мг, 2.61 ммоль). Белый порошок, т.пл. = 100-102 °С.

$R_f = 0.43$  (PE:EtOAc = 2:1 + 2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.86-0.97 (m, 12H), 1.24 (t,  $J = 7.33$  Гц, 3H), 1.93-2.02 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 4.23 (q,  $J = 7.32$  Гц, 2H), 9.36 (br.s., 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8.2, 13.6, 25.6, 25.7, 26.0, 58.6, 63.3, 94.2, 162.3, 168.8, 176.1, 197.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NaO}_{11}]^+$  : 469.1680. Найдено: 469.1680.

Вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$  C: 53.81 %, H: 6.77 %. Найдено C: 53.78 %, H: 6.71 %.

ИК (KBr): 3084, 2980, 2887, 1787, 1710, 1458, 1259, 1104, 1070, 939, 568  $\text{cm}^{-1}$ .

**2,2'-[(1-Этоксидиокси-3-фенилпропан-2,2-диил)бис(оксикарбонил)]бис(2-этилбутановая кислота) (5f)**

Выход составил 56 % (740.7 мг, 1.46 ммоль). Белый порошок, т.пл. = 120-122 °C.  $R_f = 0.45$  (PE:EtOAc = 2:1 + 2 % AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.78-0.99 (m, 12H), 1.29 (t,  $J = 7.3$  Гц, 3H), 1.85-2.06 (m, 8H), 4.33 (q,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 7.36-7.56 (m, 3H), 8.06 (d,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 11.75 (br.s., 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8.1, 8.3, 13.8, 25.6, 58.9, 63.3, 96.2, 128.2, 129.5, 133.38, 133.45, 163.2, 168.3, 177.3, 188.0.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NaO}_{11}]^+$  : 531.1837. Найдено: 531.1834.

Вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_{11}$  C: 59.05 %, H: 6.34 %. Найдено C: 59.05 %, H: 6.53 %.

ИК (KBr): 2978, 2885, 1782, 1756, 1703, 1450, 1273, 1133, 1090, 1054, 929  $\text{cm}^{-1}$ .

**Гидролиз продукта двойного окислительного С-О сочетания 5f**

1 М  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл) добавляли при перемешивании к раствору продукта сочетания **5f** (508.5 мг, 1.0 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 2 часов. Затем, 1 М  $\text{HCl}$  (5 мл) добавляли к смеси и водный слой экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (3×5 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт **6f** выделяли хроматографией на  $\text{SiO}_2$  с использованием элюента PE-EtOAc с увеличением доли последнего от 10 до 50 объемных процентов. Выход **6f** составил 70 % (157.0 мг, 0.70 ммоль).

**Этил 2,3-диокси-3-фенилпропаноат (6f)[538]**

Желтое масло.  $R_f = 0.61$  (PE:EtOAc = 2 : 1).

Смесь вицинального трикарбонильного соединения и его гидратной формы.

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.07 (t,  $J = 7.3$  Гц, 1.8 H), 1.37 (t,  $J = 7.3$  Гц, 1.2H), 4.20 (q,  $J = 7.3$  Гц, 1.2H), 4.41 (q,  $J = 7.3$  Гц, 0.8H), 5.35 (br.s., 0.8H), 7.42-7.71 (m, 3H), 7.96-8.12 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 13.6, 13.9, 63.2, 63.3, 91.6, 128.5, 128.7, 129.1, 130.0, 130.1, 131.4, 131.5, 133.7, 134.6, 135.5, 169.9, 183.8, 190.2, 191.6.

### **Экспериментальная часть к главе 3.4. Получение микроразмерного катализатора на основе хлорида церия и его применение для синтеза трикарбонильных соединений**

**Электронная микроскопия.** Для проведения сканирующей электронной микроскопии,[539] перед исследованием образцы помещали на поверхность алюминиевого столика диаметром 25 мм, фиксировали при помощи проводящего клея и напыляли на образцы проводящий слой металла (Pt/Pd, 80/20) толщиной 10 нм при помощи метода магнетронного распыления. Микроструктуру изучали методом сканирующей электронной микроскопии с полевой эмиссией (FE-SEM) на электронном микроскопе Hitachi SU8000. Съемку изображений вели в режиме регистрации вторичных электронов при ускоряющем напряжении 10 кВ и рабочем расстоянии 8 - 10 мм. Морфология образцов исследовалась с учетом поправки на поверхностные эффекты напыления проводящего слоя.

Хроматографию и приготовление катализатора проводили с использованием силикагеля (0.060–0.200 mm, 60 А, CAS 7631-86-9, Acros). Использовали ультразвуковую баню с мощностью генератора 85 Вт и рабочей частотой 22 кГц.

**Исходные соединения.** Этанол, метанол, петролейный эфир (PE) (40/70), MeCN, этил ацетат (EA), ацетилацетон, метилвинилкетон, 2-циклогексен-1-он, хлорид церия(III) гептагидрат были приобретены у коммерческих поставщиков и использованы без предварительной очистки.

Дикетоны **1b**,[540] **1c**,[541] **1d**,[533] **1e**,[533] **1f**,[542] **1g**,[542] **1i**,[543] **5a**,[544] **5b**,[545] **5c**,[546] **5d**,[547] **5e**,[548] **5f**,[530] **5g**,[530] **5h**[530] были синтезированы с использованием методов, описанных в литературе.

#### **6-Метилгептан-2,4-дион, 1b[540]**

Бесцветное масло

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.87-0.91 (m, 6H), 2.01-2.19 (m, 6H), 2.34 (d, 0.25H,  $J = 7.34$  Гц), 3.51 (s, 0.25H), 5.43 (s, 0.75H), 15.5 (br.s., 0.75H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 22.40, 24.15, 25.12, 26.16, 47.11, 52.55, 58.22, 100.47, 192.20, 192.65.

#### **7-Метилоктан-3,5-дион, 1c[541]**

Бесцветное масло

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.86-0.91 (m, 6H), 1.01 (t, 0.6H,  $J = 7.34$  Гц), 1.09 (t, 2.4H,  $J = 7.34\text{Hz}$ ), 1.92-2.10 (m, 2.8H), 2.24-2.36 (m, 1.8H), 2.48 (q, 0.4H,  $J = 7.34$  Гц), 3.50 (s, 0.4H), 5.43 (s, 0.8H), 15.47 (br.s., 0.8H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.38, 9.47, 22.43, 24.17, 26.18, 31.69, 36.96, 47.16, 52.55, 57.16, 99.12, 192.37, 196.37, 203.98.

#### **1-Фенилбутан-1,3-дион, 1d[533]**

Белые кристаллы,  $T_{\text{пл}} = 58-60$  °C ( $T_{\text{пл}} = 60$  °C[533]).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.18 (s, 2.75H), 2.28 (s, 0.25H), 4.08 (s, 0.25H), 6.16 (s, 1H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.85-7.94 (m, 2H), 16.16 (br.s., 0.75H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 25.72, 54.57, 99.60, 126.91, 128.51, 128.73, 132.19, 134.81, 183.26, 193.65

#### **1-(4-Метилфенил)бутан-1,3-дион, 1e[533]**

Бесцветное масло

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.15 (s, 2.7H), 2.26 (s, 0.3H), 2.37 (s, 3H), 4.04 (s, 0.2H), 6.12 (s, 0.9H), 7.22 (d, 2H,  $J = 8.07$  Гц), 7.74-7.82 (m, 2H), 16.20 (br.s., 0.9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 21.49, 25.55, 54.60, 96.24, 126.99, 129.26, 132.13, 142.96, 183.66, 192.96.

#### **1-(4-Метоксифенил)бутан-1,3-дион, 1f[542]**

Белые кристаллы,  $T_{\text{пл}} = 57-59$  °C ( $T_{\text{пл}} = 53$  °C[542]).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.16 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.10 (s, 1H), 6.92 (d, 2H,  $J = 8.81$  Гц), 7.83-7.93 (m, 2H), 16.30 (br.s., 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 25.17, 26.21, 55.35, 95.68, 113.60, 113.83, 127.46, 129.02, 130.49, 163.01, 163.41, 184.02, 191.48, 196.62.

#### **1-(4-Бромфенил)бутан-1,3-дион, 1g[542]**

Белые кристаллы,  $T_{\text{пл}} = 91-92$  °C ( $T_{\text{пл}} = 96.5$  °C[542]).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.18 (s, 3H), 4.05 (s, 0.12H), 6.12 (s, 0.94H), 7.55 (d, 2H,  $J = 8.80$  Гц), 7.71 (d, 2H,  $J = 8.81$  Гц), 16.07 (br.s., 0.94H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 25.77, 54.57, 96.56, 127.03, 128.44, 130.08, 131.84, 133.73, 182.18, 193.82.

#### **1-(1-Адамантил)бутан-1,3-дион, 1i[543]**

Светло-жёлтые кристаллы,  $T_{\text{пл}} = 57-58$  °C ( $T_{\text{пл}} = 55-57$  °C[543]).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.71-2.19 (m, 18H), 3.58 (s, 0.2H), 5.53 (s, 0.9H), 15.85 (br.s., 0.9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 25.66, 27.74, 27.99, 36.53, 37.77, 38.92, 40.67, 51.90, 95.47, 193.66, 198.53.

**3-Метил-2,4-пентандион, 5a**[544]

Масло

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.27 (d, 2.2H,  $J = 6.40$  Гц), 1.78 (s, 1.6H), 2.06 (s, 2.2H), 2.14 (s, 3H), 3.62 (q, 0.6H,  $J = 7.02$  Гц), 16.37 (br.s., 0.4H)

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 12.48, 21.09, 22.43, 23.29, 24.58, 28.56, 61.87, 104.75, 190.35, 205.06, 207.27.

**3-Бутил-2,4-пентандион, 5b**[545]

Масло

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.80-0.89 (m, 3H), 1.11-1.32 (m, 4H), 1.77 (q, 1.4H,  $J = 7.78$  Гц), 2.01-2.16 (m, 6.6H), 3.55 (t, 0.7H,  $J = 7.32$  Гц), 16.61 (br.s., 0.3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 13.62, 13.72, 22.38, 22.51, 22.67, 25.12, 27.16, 27.90, 28.90, 29.56, 32.71, 35.93, 68.81, 110.46, 190.84, 204.48.

**3-Гексил-2,4-пентандион, 5c**[546]

Масло

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.83 (t, 3H,  $J = 6.60$  Гц), 1.22-1.26 (m, 8H), 1.78 (q, 1.5H,  $J = 7.34$  Гц), 2.02-2.17 (m, 6.5H), 3.56 (t, 0.6H,  $J = 7.34$  Гц), 16.63 (br.s., 0.4H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 13.91, 22.43, 22.57, 22.75, 23.63, 27.45, 27.54, 28.27, 28.93, 29.00, 29.21, 29.71, 30.29, 30.59, 31.39, 31.55, 68.99, 110.55, 190.84, 204.43.

**Этил 4-ацетил-5-оксогексаноат, 5d**[547]

Масло

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.18 (t, 3H,  $J = 7.33$  Гц), 1.77-1.86 (m, 1.4H), 2.01-2.28 (m, 7H), 2.42-2.55 (m, 1.6H), 3.68 (t, 0.3H,  $J = 6.87$  Гц), 4.02-4.10 (m, 2H), 16.68 (br.s., 0.7H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 14.07, 18.75, 22.73, 22.89, 29.15, 29.77, 31.48, 33.11, 34.73, 42.34, 60.24, 60.50, 66.95, 172.46, 173.08, 191.22, 203.69, 208.07.

**4-Ацетил-5-оксогексанонитрил, 5e**[548]

Масло

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.07-2.21 (m, 7H), 2.34-2.44 (m, 2.3H), 2.63 (t, 0.7H,  $J = 7.33$  Гц), 3.82 (t, 0.6H,  $J = 6.97$  Гц), 16.88 (br.s., 0.4H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 15.11, 18.06, 22.91, 23.07, 23.60, 29.53, 65.70, 107.08, 118.48, 118.72, 191.64, 202.28.

**3-(Бензил)-2,4-пентандион, 5f** [530]

Масло

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.07 (s, 2H), 2.12 (s, 4H), 3.14 (d, 1.5H,  $J = 8.07$  Гц), 3.65 (s, 0.5H), 4.00 (t, 0.6H,  $J = 7.34$  Гц), 7.13-7.32 (m, 5H), 16.82 (br.s., 0.4H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 23.19, 29.65, 32.80, 34.15, 69.82, 108.19, 126.23, 126.67, 127.33, 128.51, 128.59, 128.64, 137.92, 139.57, 191.83, 203.45.

### **3-[4-Хлорбензил]-2,4-пентандион, 5g[530]**

Масло

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.04 (s, 3H), 2.11 (s, 2.7H), 2.19 (s, 0.3H), 3.09 (d, 1H,  $J = 8.07$  Гц), 3.61 (s, 1H), 3.95 (t, 0.5H,  $J = 7.34$  Гц), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 16.79 (0.5H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 23.22, 29.68, 32.30, 33.40, 69.79, 107.85, 128.38, 128.51, 128.69, 128.76, 128.81, 129.65, 129.99, 131.40, 132.06, 132.59, 136.47, 138.11, 191.86, 203.07.

### **3-[4-Нитробензил]-2,4-пентандион, 5h[530]**

Желтые кристаллы, т.пл. = 89-90 °С (т.пл. = 90-91 °С[363]).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.04 (s, 4.8H), 2.15 (s, 1.2H), 3.22 (d, 0.4H,  $J = 7.34$  Гц), 3.75 (s, 1.6H), 4.01 (t, 0.2H,  $J = 7.33$  Гц), 7.31 (d, 2H,  $J = 8.07$  Гц), 8.10-8.16 (m, 2H), 16.84 (br.s., 0.8H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 23.25, 29.63, 32.96, 33.52, 69.22, 107.05, 123.84, 123.94, 128.16, 129.63, 146.69, 147.54, 191.92.

## **Приготовление образцов катализаторов.**

### **Образец катализатора В.**

Растворяли 1 г  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  в 10 мл  $\text{MeOH}$  и полученный раствор нагревали 2 часа при 150 °С, получали 669 мг катализатора.

### **Образец катализатора С.**

Растворяли 1 г  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  в 10 мл  $\text{EtOH}$  и полученный раствор нагревали 2 часа при 150 °С, получали 665 мг катализатора.

### **Образец катализатора D.**

Нагревали 1 г  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  в течение 2 часов при 150 °С, получали 671 мг катализатора.

### **Образец катализатора E.**

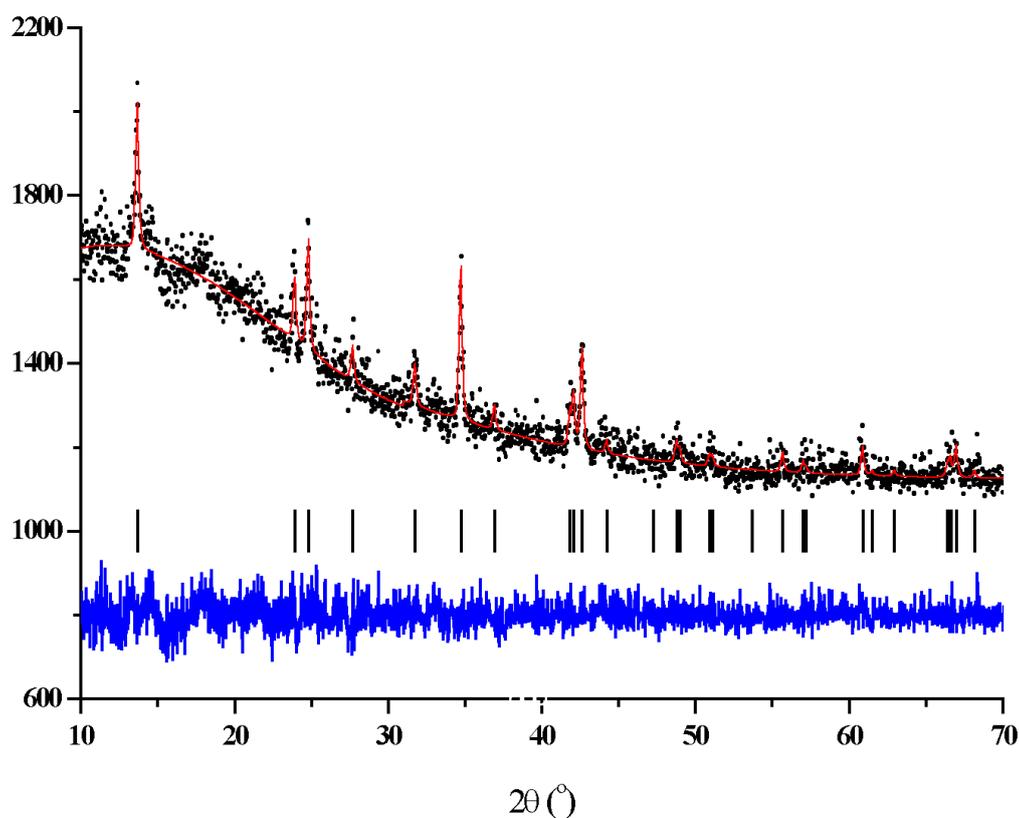
Нагревали 1 г  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  в течение 2 часов при 150 °С, полученный порошок растворяли в 10 мл  $\text{MeOH}$ , добавляли 5.67 г силикагеля (в расчете 85 масс. %  $\text{SiO}_2 / (\text{SiO}_2 + \text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O})$ ) и воздействовали ультразвуком 10 мин., затем в течение 1 часа выпаривали растворитель при 10-15 мм.рт.ст. при 80 °С, получали 6.38 г катализатора.

### **Образец катализатора F.**

Растворяли 1 г  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  в 10 мл.  $\text{MeOH}$ , добавляли 5.67 г. силикагеля (в расчете 85 масс. %  $\text{SiO}_2 / (\text{SiO}_2 + \text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O})$ ) и воздействовали ультразвуком 10 мин., затем в течение 0.5 часа выпаривали растворитель при 10-15 мм.рт.ст. при 60 °С, получали 6.65 г катализатора.

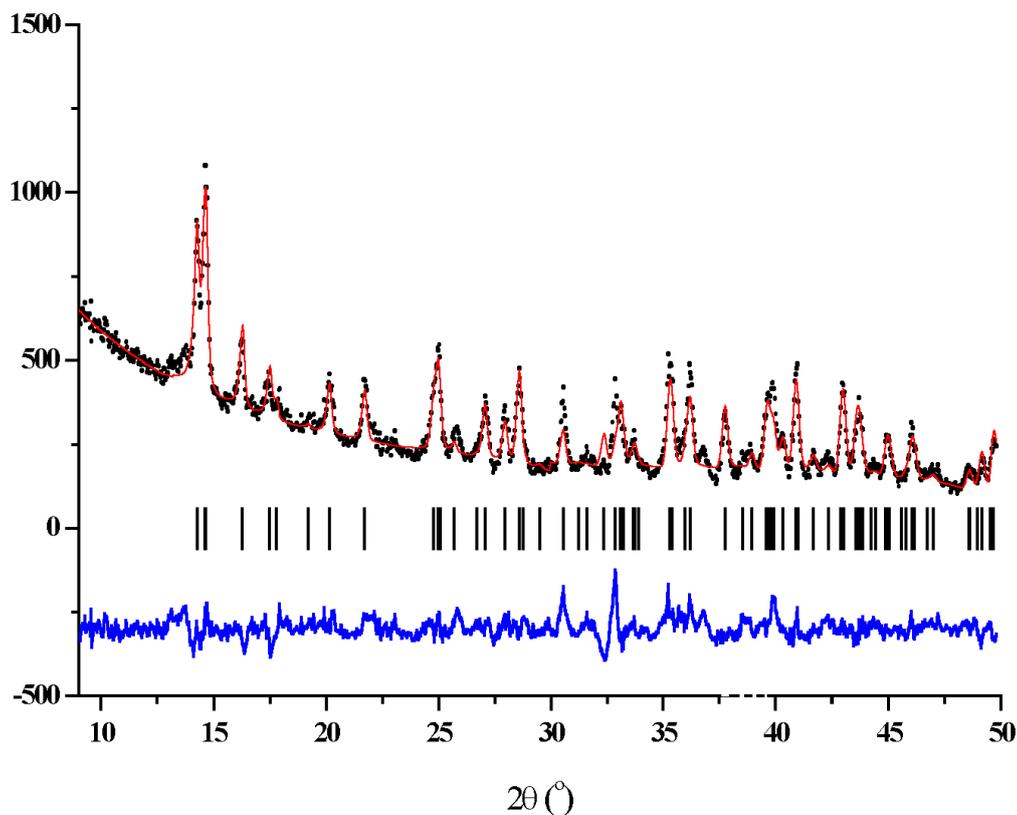
Для каждого образца **В**, **С** и **Д** измерения рентгеновской порошковой дифракции проводили три раза, первое измерение проводили сразу после синтеза, а следующие два измерения - после инкубации в течение 10 мин и 50 мин, соответственно, на открытом воздухе. Поскольку все образцы катализаторов демонстрируют одни и те же черты, мы приводим результаты, наблюдаемые для образца **С**.

Первую картину дифракции рентгеновских лучей на порошке для катализатора **С** (образец **С1**) измеряли непосредственно после синтеза в камере Huber G670 Guinier (излучение  $\text{Cu K}\alpha_1$ ,  $\lambda = 1,54059 \text{ \AA}$ ), снабженной рентгенографической пластиной. Для того, чтобы свести к минимуму контакты с атмосферой, образец порошка помещали между двумя тонкими полимерными пленками, проницаемыми для рентгеновских лучей, и измерения проводились в течение 5 мин. Все наблюдаемые дифракционные пики принадлежат известной гексагональной кристаллической структуре  $\text{CeCl}_3$  [549]. Результаты уточнения кривой Ритвельда для образца **С1** показаны на рисунке 6.1. В уточнении, выполненном с помощью программы *MRIA*, [550] координаты атомов были взяты из литературы [549] и зафиксированны, поэтому переменными являлись параметры фона и форма пика, а размеры гексагональной элементарной ячейки  $a$  и  $c$  уточнены до значений 7.423(2) и 4.310(2)  $\text{ \AA}$ , соответственно.



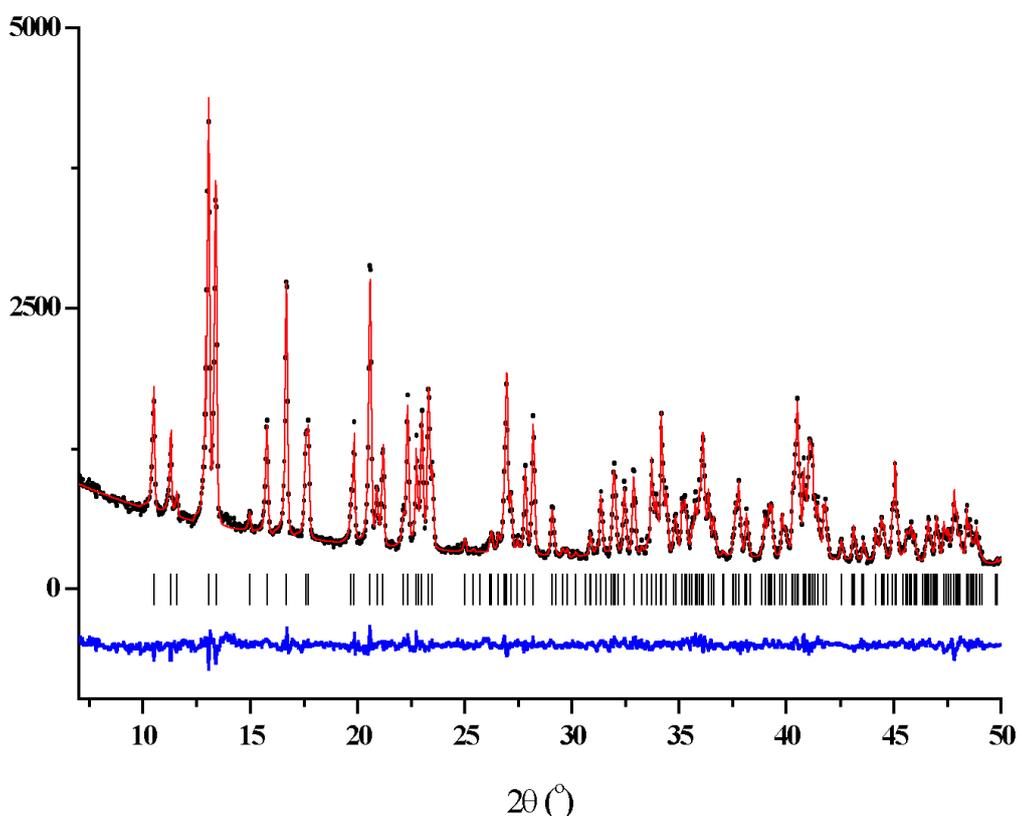
**Рисунок 6.1.** График Ритвельда для образца С1, показывающий экспериментальные (черные точки), рассчитанные (красные) и разностные (синие) кривые. Вертикальные полосы обозначают расчетные положения дифракционных пиков для фазы  $\text{CeCl}_3$ .

Вторую картину дифракции рентгеновских лучей на порошке для образца С (рисунок 6.2) измеряли на приборе Panalytical EMPYREAN с линейным детектором X'celerator с использованием Ni-фильтрованного  $\text{Cu K}_\alpha$  излучения. 10-минутные измерения начинались после инкубации в течение 10 мин на открытом воздухе. Большинство наблюдаемых дифракционных пиков принадлежат известной ортогональной кристаллической структуре  $\text{CeCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  [551]. Результаты уточнения кривой Ритвельда для рисунка 6.2 показаны на рисунке 6.3. В уточнении с фиксированными координатами атомов, взятыми из литературы,[551] размеры ортогональных единичных элементов  $a$ ,  $b$  и  $c$  уточнены до значений 12.403 (2), 8.816 (2) и 6.933 (2) Å, соответственно. Мы приписываем слабые пики, наблюдаемые на разностной (голубой) кривой, к гидратам  $\text{CeCl}_3$  с неизвестными кристаллическими структурами, то есть моногидрат, дигидрат и т.д.



**Рисунок 6.2.** График Ритвельда для образца С2, показывающий экспериментальные (черные точки), рассчитанные (красные) и разностные (синие) кривые. Вертикальные полосы обозначают расчетные положения дифракционных пиков для фазы  $\text{CeCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .

Порошковая рентгеновская дифракция третьего образца катализатора С (образец С3) была измерена на приборе Panalytical EMPYREAN. 10-минутные измерения начинались после инкубации в течение 50 мин на открытом воздухе. Все наблюдаемые дифракционные пики принадлежат известной триклинной кристаллической структуре  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  [552]. Результаты уточнения кривой Ритвельда для образца С3 показаны на рисунке 6.3. В уточнении с фиксированными атомными координатами, взятыми из литературы,[552] параметры триклинной элементарной ячейки были уточнены до следующих значений:  $a = 8.011 (1) \text{ \AA}$ ,  $b = 8.255 (1) \text{ \AA}$ ,  $c = 9.202 (1) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 71.48 (2)^\circ$ ,  $\beta = 72.44 (2)^\circ$ ,  $\gamma = 81.58 (3)^\circ$ .



**Рисунок 6.3.** График Ритвельда для образца **C3**, показывающий экспериментальные (черные точки), рассчитанные (красные) и разностные (синие) кривые. Вертикальные полосы обозначают расчетные положения дифракционных пиков для фазы  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

**Эксперимент к Таблице 4.1. Синтез 3-ацетилгептан-2,6-диона 2a из метилвинилкетона и 2,4-пентандиона 1a с использованием катализаторов А – F.**

К ацетилацетону **1a** (0.5 г, 5 ммоль) добавляли образец катализатора (372.6 мг (**A**); 246.5 мг (**B-C**); 12.3-246.5 мг (**D**); 1.179 г (**E**) и 1.242 г (**F**), 1 - 20 мольн. %), перемешивали 5 минут при комнатной температуре, добавляли метилвинилкетон (385 мг, 5.5 ммоль). Перемешивали 6, 12 или 24 часа при 20 – 25 °С. Полученную смесь отфильтровали, осадок промывали смесью ПЭ:ЭА в объемном соотношении 1:2. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт выделяли колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$ , с использованием элюента ПЭ:ЭА с увеличением доли последнего от 30 до 100 об. %.

В опыте 10 образец катализатора готовили нагреванием  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  в течение 1 часа при 70 °С. В опыте 11 после смешения всех реагентов добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (54 мг, 7 моль / моль  $\text{CeCl}_3$ ). В случае образцов катализаторов **E** и **F** реагенты прибавляли в указанной в общей методике последовательности к 5 мл.  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

**3-Ацетилгептан-2,6-дион, 2a.**

Бесцветное масло.  $n_D^{20} = 1.4658$ ;  $R_f = 0.65$  (ПЭ : ЭА = 2 : 1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.96-2.12 (m, 10H), 2.37 (t, 2H,  $J = 7.34$  Гц), 2.45-2.46 (m, 1H), 3.61 (t, 0.8H,  $J = 6.97$  Гц), 16.62 (br.s., 0.2H)

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 21.25, 21.33, 22.75, 29.14, 29.77, 29.90, 40.36, 43.77, 66.70, 108.79, 190.95, 203.99, 207.30.

**Эксперимент к Таблице 4.2. Получение  $\beta,\delta$ -трикетонов 2a-i из  $\beta$ -дикетонов 1a-i и метилвинилкетона.**

К 0.5 г (2.07-5.0 ммоль) дикетона **1a-i** (в случае кристаллических дикетонов **1d-i** к раствору в 3 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) при интенсивном перемешивании добавляли метилвинилкетон (160-385 мг, 2.281-5.50 ммоль, 1.1 моль / 1 моль **1a-i**) и катализатор **D** (123.1-51.1 мг, 0.207-0.5 ммоль, 10 моль. %,) (в случае **1g** и **1h** катализатор **F** (10 моль. %, 367.0-394.5 мг)). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем фильтровали, осадок промывали смесью ПЭ:ЭА (в объемном соотношении 1:2). Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт выделяли колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  с использованием элюента ПЭ:ЭА с увеличением доли последнего от 30 до 100 об. %. Получали 740 мг **2a** (4.35 ммоль, 87 %), 485 мг **2b** (2.28 ммоль, 65 %), 354 мг **2c** (1.57 ммоль, 49 %), 582 мг **2d** (2.51 ммоль, 81 %), 570 мг **2e** (2.32 ммоль, 82 %), 607 мг **2f** (2.32 ммоль, 89 %), 206 мг **2g** (0.66 ммоль, 32 %), 268 мг **2h** (0.90 ммоль, 42 %) и 474 мг **2i** (1.63 ммоль, 72 %).

**5-Ацетил-8-метилнонан-2,6-дион, 2b.**

Желтое масло.  $n_D^{20} = 1.4450$ ;  $R_f = 0.42$  (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.85-0.92 (m, 6H), 2.00-2.48 (m, 13H), 3.62 (t, 0.8H,  $J = 6.97$  Гц), 16,85 (br.s, 0.2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 20.87, 21.47, 22.28, 22.34, 22.56, 23.93, 25.94, 28.96, 29.84, 29.96, 40.49, 43.57, 44.28, 51.17, 66.63, 109.01, 192.21, 203.93, 205.72, 207.33

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : Рассчитано для  $[\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NaO}_3]^+$ : 235.1305; Найдено: 235.1305.

Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$  C: 67.89% H: 9.5% O: 22.61% Найдено C: 67.61 % H: 9.69 %

ИК (тонкий слой): 2960, 2936, 2874, 1716, 1593, 1468, 1414, 1365, 1168  $\text{cm}^{-1}$ .

**8-Метил-5-пропионилнонан-2,6-дион, 2c.**

Бесцветное масло.  $n_D^{20} = 1.4557$ ;  $R_f = 0.40$  (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.84-1.06 (m, 9H), 1.98-2.18 (m, 6H), 2.29-2.52 (m, 6H), 3.64 (t, 0.9H,  $J = 7.34$  Гц), 16.88 (br.s., 0.1H)

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.51, 21.64, 22.36, 23.98, 29.83, 35.42, 40.61, 50.94, 65.77, 205.72, 206.58, 207.40.

Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$  С: 68.99% Н: 9.80% О: 21.2% Найдено С: 68.68 % Н: 10.21 %

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : Рассчитано для  $[\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}_3]^+$ : 249.1461; Найдено: 249.1462.

ИК (тонкий слой): 2960, 2940, 2874, 1717, 1594, 1463, 1410, 1367, 1166, 1037  $\text{cm}^{-1}$ .

### **3-Бензоил-2,6-гептандион, 2d[423]**

Желтое масло.  $n_D^{20} = 1.5278$ ;  $R_f = 0.56$  (ПЭ : ЭА = 2 : 1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.07-2.25 (m, 8H), 2.38-2.59 (m, 2H), 4.53 (t, 1H,  $J = 6.97$  Гц), 7.43-7.59 (m, 3H), 7.98 (d, 2H,  $J = 7.34$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 22.38, 28.45, 29.85, 40.39, 61.02, 128.64, 128.83, 133.76, 136.09, 196.48, 203.83, 207.71.

### **3-(4-Метилбензоил)-2,6-гептандион, 2e[174]**

Желтое масло.  $n_D^{20} = 1.5309$ ;  $R_f = 0.54$  (ПЭ : ЭА = 2 : 1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.08-2.22 (m, 8H), 2.39 (s, 3H), 2.44-2.54 (m, 2H), 4.50 (t, 1H,  $J = 4.50$  Гц), 7.27 (d, 2H,  $J = 8.07$  Гц), 7.89 (d, 2H,  $J = 8.07$  Гц)

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 21.59, 22.44, 28.40, 29.88, 40.46, 61.00, 128.83, 129.55, 133.68, 144.85, 196.07, 204.01, 207.77

### **3-(4-Метоксибензоил)гептан-2,6-дион, 2f[174]**

Масло.  $n_D^{20} = 1.5451$ ;  $R_f = 0.44$  (ПЭ : ЭА = 2 : 1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.09 -2.25 (m, 8H), 2.39-2.61 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.48 (t, 1H,  $J = 6.97$  Гц), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.81$  Гц), 7.99 (d, 2H,  $J = 8.80$  Гц)

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 22.54, 28.33, 29.96, 40.55, 55.54, 60.97, 114.11, 129.23, 131.21, 164.16, 194.88, 204.24, 207.92.

### **3-(4-Бромбензоил)гептан-2,6-дион, 2g[174]**

Белые кристаллы.  $T_{\text{пл}} = 74-76$  °C ( $T_{\text{пл}} = 70-71$  °C[174])

$R_f = 0.64$  (ПЭ : ЭА = 2 : 1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.11-2.22 (m, 8H), 2.48-2.60 (m, 2H), 4.49 (t, 1H,  $J = 6.60$  Гц), 7.62 (d, 2H,  $J = 8.80$  Гц), 7.88 (d, 2H,  $J = 8.80$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 22.28, 28.48, 29.94, 40.31, 61.02, 129.22, 130.20, 132.19, 134.71, 195.55, 203.69, 207.82.

### **2-Бензоил-1-фенилгексан-1,5-дион, 2h[426]**

Белые кристаллы.  $T_{\text{пл}} = 70\text{-}72\text{ }^\circ\text{C}$  ( $T_{\text{пл}} = 60^\circ\text{C}$ [426])

$R_f = 0.80$  (ПЭ : ЭА = 2 : 1)

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.10 (s, 3H), 2.31 (q, 2H,  $J = 6.60$  Гц), 2.68 (t, 2H,  $J = 6.23$  Гц), 5.47 (t, 1H,  $J = 6.60$  Гц), 7.44 (t, 4H,  $J = 7.34$  Гц), 7.55 (t, 2H,  $J = 7.34$  Гц), 8.02 (d, 4H,  $J = 8.07$  Гц)

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 23.16, 29.99, 40.75, 54.80, 128.63, 128.88, 133.57, 135.84, 196.23, 208.56.

### **3-(Адамантил-1-карбонил)-2,6-гександион, 2i**

Белые кристаллы.  $T_{\text{пл}} = 53\text{-}55\text{ }^\circ\text{C}$ .  $R_f = 0.27$  (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.61-1.74 (m, 10H), 1.96-2.09 (m, 11H), 2.36 (q, 2H,  $J = 6.60$  Гц), 4.06 (t, 1H,  $J = 6.60$  Гц)

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 23.25, 27.67, 27.88, 29.87, 36.27, 37.62, 40.64, 47.70, 59.59, 204.02, 207.39, 210.57.

Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3$  C: 74.45% H: 9.02% O: 16.53% Найдено C: 74.29 % H: 9.30 %

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  : Рассчитано для  $[\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NaO}_3]^+$ : 313.1774 ; Найдено: 313.1761.

ИК (KBr): 3434, 3412, 2921, 2905, 2850, 1722, 1687, 1355, 1255, 1152, 1012  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Эксперимент к Схеме 4.2. Синтез 3-(3-оксоциклогексил)-2,4-пентандион 4 из ацетилацетона 1a и циклогексенона 3.**

К 500 мг 2,4-пентандиона (5 ммоль) при перемешивании добавляли 123.2 мг катализатора **D** (10 моль. %, 0.5 ммоль) и, затем, 2-циклогексен-1-он 528.6 мг (5.5 ммоль). Перемешивали 24 часа при комнатной температуре, реакцию массу фильтровали, осадок промывали смесью ПЭ:ЭА (в объемном соотношении 1:2). Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт выделяли колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  с использованием элюента ПЭ:ЭА с увеличением доли последнего от 30 до 100 об. %. Получали 3-(3-оксоциклогексил)-2,4-пентандион **4**, 643 мг (3.28 ммоль). Выход 66%.

### **3-(3-Оксоциклогексил)-2,4-пентандион, 4[429]**

Белые кристаллы.  $T_{\text{пл}} = 51\text{-}52\text{ }^\circ\text{C}$  ( $T_{\text{пл}} = 53\text{-}54^\circ\text{C}$ [429])

$R_f = 0.71$  (ПЭ : ЭА = 1:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.28-1.41 (m, 1H), 1.65-1.79 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.13-2.39 (m, 9H), 2.59-2.70 (m, 1H), 3.60 (d, 1H,  $J = 10.27$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 24.40, 28.75, 29.58, 29.69, 38.34, 40.99, 45.16, 74.76, 202.61, 202.78, 208.93.

### Эксперимент к Таблице 4.3. Синтез $\alpha$ -замещенных-3-ацетил-2,6-дионов **6a-h** из метилвинилкетона и $\alpha$ -замещенных $\beta$ -дикетонов **5a-h**.

К  $\beta$ -дикетону **5a-h** (0.5 г, 2.125-4.381 ммоль) (в случае использования образца катализатора **F**, к раствору **5a-h** в 2 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) при перемешивании добавляли катализатор **D** или **F** (10 моль. %; 52.4 – 108.0 мг (**D**) или 0.527-1.088 г. (**F**)). К реакционной массе добавляли метилвинилкетон (163.9 – 337.8 мг, 2.338 – 4.819 ммоль, 1.1 моль / 1 моль **5a-h**). Перемешивали 24 часа при комнатной температуре, реакционную массу фильтровали, осадок промывали смесью ПЭ:ЭА (в объемном соотношении 1:2). Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукты **6a-h** выделяли колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  с использованием элюента петролейный эфир – этилацетат с увеличением доли последнего от 30 до 100 об. %. Получали 573.0 мг **6a** (3.110 ммоль, 71 %), 369.4 мг **6b** (1.632 ммоль, 51 %), 234.7 мг **6c** (0.923 ммоль, 34 %), 229.5 мг **6d** (0.849 ммоль, 34 %), 481 мг **6e** (2.154 ммоль, 66 %), 526.9 мг **6f** (2.024 ммоль, 77 %), 459.2 мг **6g** (1.558 ммоль, 70 %) и 402.4 мг **6h** (1.318 ммоль, 62 %).

#### 3-Ацетил-3-метил-2,6-гептандион, **6a**[426]

Масло.  $R_f = 0.51$  (ПЭ:ЭА = 2:1)

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.27 (s, 3H), 2.02-2.06 (m, 11H), 2.29 (t, 2H,  $J = 7.32$  Гц)

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 18.51, 26.43, 27.54, 29.82, 38.29, 65.24, 207.16.

#### 3-Ацетил-3-бутил-2,6-гептандион, **6b**[174]

Белые кристаллы.  $T_{\text{пл}} = 42-43$  °C ( $T_{\text{пл}} = 45-46$  °C[174])

$R_f = 0.76$  (ПЭ : ЭА = 2 : 1)

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.86 (t, 3H,  $J = 6.97$  Гц), 0.94-1.05 (m, 2H), 1.29 (q, 2H,  $J = 7.34$  Гц), 1.81 (t, 2H,  $J = 8.80$  Гц), 2.07-2.11 (m, 11H), 2.22 (t, 2H,  $J = 7.34$  Гц)

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 13.62, 23.03, 24.15, 25.81, 26.85, 29.81, 31.30, 38.01, 69.22, 207.10.

#### 3-Ацетил-3-гексил-2,6-гептандион, **6c**.

Масло.  $R_f = 0.28$  (ПЭ : ЭА = 5 : 1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.82 (t, 3H,  $J = 5.95$  Гц), 0.96-1.04 (m, 2H), 1.22-1.33 (m, 7H), 1.47-1.56 (m, 1H), 1.76-1.82 (m, 2H), 2.05-2.23 (m, 11H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 13.87, 22.45, 23.70, 24.23, 26.92, 29.68, 29.88, 31.38, 31.71, 38.11, 62.92, 69.32, 207.20.

Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$  C: 70.83% H: 10.30 % O: 18.87% Найдено C: 70.79 % H: 10.29 %

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  : Рассчитано для  $[\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NaO}_3]^+$ : 277.1774 ; Найдено: 277.1778.

ИК (тонкий слой): 2956, 2930, 2859, 1176, 1697, 1459, 1423, 1358, 1169  $\text{cm}^{-1}$ .

#### **Этил 4,4-диацетил-7-оксооктаноат, 6d[174]**

Масло.  $R_f = 0.39$  (ПЭ:ЭА = 5:1)

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.19 (t, 3H,  $J = 7.34$  Гц), 1.97-2.28 (m, 17H), 4.05 (q, 2H,  $J = 7.34$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 14.03, 24.11, 26.05, 26.92, 28.78, 29.91, 37.71, 60.68, 68.40, 172.45, 206.50, 206.86.

#### **4,4-Диацетил-7-оксооктанонитрил, 6e[174]**

Желтые кристаллы.  $T_{\text{пл}} = 76-78$  °C ( $T_{\text{пл}} = 74-75$  °C[174])

$R_f = 0.24$  (ПЭ : ЭА = 2 : 1)

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.10-2.26 (m, 17H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 12.40, 24.04, 26.69, 29.93, 37.34, 68.22, 118.73, 205.55, 206.15.

#### **3-Ацетил-3-бензилпентан-2,4-дион, 6f[174]**

Белые кристаллы.  $T_{\text{пл}} = 77-79$  °C ( $T_{\text{пл}} = 79-80$  °C[174]).

$R_f = 0.58$  (ПЭ : ЭА = 2 : 1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.08-2.12 (m, 11H), 2.30 (t, 2H,  $J = 7.34$  Гц), 3.16 (s, 2H), 6.98 (d, 2H,  $J = 7.34$  Гц), 7.20-7.24 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 24.15, 27.73, 29.90, 37.49, 37.94, 70.00, 127.02, 128.51, 129.54, 135.47, 206.91.

#### **3-Ацетил-3-[(4-хлорфенил)метил]-2,6-гептандион, 6g**

Белые кристаллы.  $T_{\text{пл}} = 128-130$  °C.  $R_f = 0.53$  (ПЭ : ЭА = 2 : 1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.06-2.13 (m, 11H), 2,28 (t, 2H,  $J = 7.78$  Гц), 3,11 (s, 2H), 6,92 (d, 2H,  $J = 8.24$  Гц), 7,19 (d, 2H,  $J = 8.24$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 24.24, 27.76, 29.94, 36.83, 37.87, 69.94, 128.69, 130.91, 133.04, 134.05, 206.61.

Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClO}_3$  С: 65.19 % Н: 6.50 % Cl: 12.03 % O: 16.28% Найдено С: 65.16 % Н: 6.65 % Cl: 12.17 %

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  : Рассчитано для  $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClNaO}_3]^+$ : 317.0915 ; Найдено: 317.0905.

ИК (KBr): 3416, 3390, 1720, 1691, 1492, 1370, 1360, 1167, 1147, 816  $\text{cm}^{-1}$ .

### **3-Ацетил-3-[(4-нитрофенил)метил]-2,6-гептандион, 6h[174]**

Белые кристаллы.  $T_{\text{пл}} = 110\text{-}112\text{ }^\circ\text{C}$  ( $T_{\text{пл}} = 113\text{-}114\text{ }^\circ\text{C}$ [174]).

$R_f = 0.33$  (ПЭ : ЭА = 2 : 1).

$^1\text{H}$  ЯМР (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.09-2.13 (m, 11H), 2.31 (t, 2H,  $J = 8.24$  Гц), 3.24 (s, 2H), 7.17 (d, 2H,  $J = 8.24$  Гц), 8.07 (d, 2H,  $J = 8.24$  Гц).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75.48 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 24.40, 27.70, 29.97, 37.08, 37.68, 69.95, 123.57, 130.56, 143.59, 206.07.

## **Экспериментальная часть к главе 3.5. Окислительное сочетание N-гетероциклических соединений с малонил пероксидами**

**Исходные соединения.** Растворители: метанол, этанол, хлористый метилен, хлороформ, диэтиловый эфир, петролейный эфир (ПЭ) (40/70), этилацетат (ЭА), диметилформамид (DMF) – очищали перед использованием перегонкой. Диэтил циклопропан-1,1-дикарбоксилат, 1,1-циклобутандикарбоновая кислота, диэтил циклопентан-1,1-дикарбоксилат, 2,2-диэтилмалоновая кислота, этил 2-метилацетоацетат, этил 2-оксоциклогексанкарбоксилат, этил бензоилацетат (технический, 90%), гидразин моногидрат, гидроксилламин гидрохлорид, фенил гидразин, фенилбутазон **3a**, диметил мочевина, 1,3-диметилбарбитуровая кислота **4a**, бензальдегид, 4-метоксибензальдегид, 4-фторбензальдегид,  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $(\text{CF}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , МСРВА были приобретены у коммерческих поставщиков и использованы без предварительной очистки.

Этил 2-ацетилгексаноат,[553] этил 2-ацетилоктаноат,[554] этил 2-бензил-3-оксобутаноат,[531] этил 2-ацетил-4-цианобутаноат,[555] этил 2-бензоилпентаноат,[493] этил 2-бензил-3-фенил-3-оксопропаноат[493] были синтезированы с использованием методов, описанных в литературе.

Синтез малонил пероксидов **5a-d** описан в экспериментальной части к главе 3.3.

**Синтез 3H-пиразол-3-онов 1a-h.** 3H-Пиразол-3-оны **1a-f**, **1h**[556] и **1g** были синтезированы с использованием методов, описанных в литературе.

**4,5-Диметил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он, 1a**

Следуя литературному методу,[556] этил 2-метилацетоацетат (1441.7 мг, 10.0 ммоль) был обработан гидразин моногидратом ( $N_2H_4$  64-65%) (750.9 мг, 15.0 ммоль) с образованием **1a** (953.1 мг, 8.5 ммоль, 85%). Белый порошок. т.пл. 258 °С (decomp) (лит. т.пл. 271-272 °С (decomp)).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.34 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).

$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  159.8, 136.7, 95.6, 9.8, 6.2.

**4-Бутил-5-метил-1,2- дигидро-3H-пиразол-3-он, 1b**

Следуя литературному методу,[556] этил 2-ацеитлгексаноат (1862.5 мг, 10.0 ммоль) был обработан гидразин моногидратом ( $N_2H_4$  64-65%) (750.9 мг, 15.0 ммоль) с образованием **1b** (1341.6 мг, 8.7 ммоль, 87%). Белый порошок. т.пл. 189 °С (decomp).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.30 (s, 2H), 2.18 (t,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 2H), 0.87 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H).

$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  159.8, 136.4, 100.6, 32.1, 21.8, 21.1, 13.9, 9.9.

**4-Гексил-5-метил-1,2- дигидро-3H-пиразол-3-он, 1c**

Следуя литературному методу,[556] этил 2-ацетилоктаноат (2143.1 мг, 10.0 ммоль) был обработан гидразин моногидратом ( $N_2H_4$  64-65%) (750.9 мг, 15.0 ммоль) с образованием **1c** (1476.4 мг, 8.1 ммоль, 81%). Белый порошок. т.пл. 186-188 °С.

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.12 (s, 2H), 2.16 (t,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.43-1.17 (m, 8H), 0.85 (t,  $J = 6.7$  Гц, 3H).

$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  159.7, 136.3, 100.8, 31.2, 29.8, 28.4, 22.1, 21.3, 14.0, 9.8.

**1,2,4,5,6,7-Гексагидро-3H-индазол-3-он, 1d**

Следуя литературному методу,[556] этил 2-оксоциклогексанкарбоксилат (1702.1 мг, 10.0 ммоль) был обработан гидразин моногидратом ( $N_2H_4$  64-65%) (750.9 мг, 15.0 ммоль) с образованием **1d** (1077.7 мг, 7.8 ммоль, 78 %). Белый порошок. т.пл. 275 °С (лит. т.пл. 286-288 °С[557]).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10.21 (s, 2H), 2.42 (t,  $J = 5.5$  Гц, 2H), 2.22 (t,  $J = 5.4$  Гц, 2H), 1.70-1.54 (m, 4H).

$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  158.4, 139.8, 98.5, 22.9, 22.3, 21.3, 18.9.

**4-Бензил-5-метил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он, 1e[558]**

Следуя литературному методу,[556] этил 2-бензил-3-оксобутаноат (2202.7 мг, 10.0 ммоль) был обработан гидразин моногидратом ( $N_2H_4$  64-65%) (750.9 мг, 15.0 ммоль) с образованием **1e** (1562.1 мг, 8.3 ммоль, 83 %). Белый порошок. т.пл. 229 °С (лит. т.пл. 232°С[558]).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.27-7.07 (m, 5H), 3.56 (s, 2H), 2.01 (s, 3H).

$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  159.7, 141.9, 137.0, 128.1, 128.0, 125.4, 100.0, 27.3, 10.0.

**3-(5-Метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)пропанонитрил, 1f[559]**

Следуя литературному методу,[556] этил 2-ацетил-4-цианобутаноат (1832.1 мг, 10.0 ммоль) был обработан гидразин моногидратом (N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> 64-65%) (750.9 мг, 15.0 ммоль) с образованием **1f** (1194.2 мг, 7.9 ммоль, 79 %). Белый порошок. т.пл. 227 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.42 (s, 2H), 2.61-2.46 (m, 4H), 2.09 (s, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 159.7, 137.5, 120.6, 97.9, 18.0, 17.4, 9.8.

**4,5-Диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он, 1g**

Следуя литературному методу,[560] этил 2-метилацетоацетат (1441.7 мг, 10.0 ммоль) был обработан гидразин моногидратом (1189.5 мг, 11.0 ммоль) с образованием **1g** (1317.6 мг, 7.0 ммоль, 70%). Белый порошок. т.пл. 118-119 °С (лит. т.пл. 129 °С[560]).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.47 (br.s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.3 Гц, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.77 (s, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 147.5, 128.8, 124.3, 119.1, 11.6, 6.6.

**5-Фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он, 1h[561]**

Следуя литературному методу,[556] этил бензоилацетат, 90% (2135.7 мг, 10.0 ммоль) был обработан гидразин моногидратом (N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> 64-65%) (750.9 мг, 15.0 ммоль) с образованием **1h** (1425.6 мг, 8.9 ммоль, 89 %). Белый порошок. т.пл. 237 °С (лит. т.пл. 238-240 °С[562]).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.85 (br.s, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.4 Гц, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Гц, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.3 Гц, 1H), 5.90 (s, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 128.8, 127.7, 124.7, 86.9.

**Синтез изоксазол-5(2H)-онов 2a-f.** Изоксазол-5(2H)-оны **2a**,[563] **2b-f**[493] были синтезированы с использованием методов, описанных в литературе.

**3,4-Диметилизоксазол-5(2H)-он, 2a[563]**

Следуя литературному методу,[563] этил 2-метилацетоацетат (432.5 мг, 3.0 ммоль) приводил к соединению **2a** с выходом 73% (Желтое масло, 248.8 мг, 2.2 ммоль, таутомерное соотношение имин/енамин = 1/2, на основании <sup>1</sup>H ЯМР).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.51 (br.s, 0.7H), 3.30 (q, *J* = 7.8 Гц, 0.3H), 2.12 (s, 2.1H), 2.07 (s, 0.9H), 1.71 (s, 2.1H), 1.40 (d, *J* = 7.9 Гц, 0.9H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.9, 174.7, 167.5, 161.6, 96.5, 42.0, 20.8, 19.8, 13.3, 12.2, 10.7, 6.1.

**4,5,6,7-Тетрагидробензо[с]изоксазол-3(1H)-он, 2b[493]**

Следуя литературному методу,[493] этил 2- оксоциклогексанкарбоксилат (1.70 г, 10.0 ммоль) приводил к соединению **2b** с выходом 69% (Желтое масло, 960.0 мг, 6.9 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.16 (dd, *J* = 11.3, 7.3 Гц, 0.6H), 2.80-1.37 (m, 8.4H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.9, 172.9, 169.9, 169.3, 165.6, 101.2, 44.1, 30.7, 28.7, 26.7, 26.5, 26.3, 25.5, 24.8, 24.0, 22.1, 21.9, 21.3, 18.2.

#### **4-Бензил-3-метилизоксазол-5(2H)-он, 2c[493]**

Следуя литературному методу,[493] этил 2-бензил-3-оксобутаноат (2.2 г, 10.0 ммоль) приводил к соединению **2c** с выходом 80% (Белый порошок, 1.5 г, 8.0 ммоль, таутомерное соотношение имин/енамин = 2/3, на основании  $^1\text{H}$  ЯМР).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.15 (m, 5H), 3.61 (t,  $J = 5.6$  Гц, 0.4H<sub>imine</sub>), 3.56 (s, 1.2H<sub>enamine</sub>), 3.26 (dd,  $J = 14.3, 5.5$  Гц, 0.4H<sub>imine</sub>), 3.20 (dd,  $J = 14.3, 6.7$  Гц, 0.4H<sub>imine</sub>), 2.07 (s, 1.8H<sub>enamine</sub>), 2.00 (s, 1.2H<sub>imine</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.8, 174.1, 166.1, 161.9, 139.0, 135.2, 129.9, 129.2, 129.0, 128.7, 128.3, 127.9, 126.5, 100.3, 48.7, 33.6, 27.7, 14.3, 11.0.

#### **3-Фенил-4-пропилизоксазол-5(2H)-он, 2d[493]**

Следуя литературному методу,[493] этил 2-бензоилпентаноат (2.34 г, 10.0 ммоль) приводил к соединению **2d** с выходом 87% (Белый порошок, 1.77 г, 8.7 ммоль, таутомерное соотношение имин/енамин = 9/1, на основании  $^1\text{H}$  ЯМР)

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (br.s., 0.2H<sub>enamine</sub>), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.57-7.45 (m, 3H), 3.88 (dd,  $J = 6.7, 4.3$  Гц, 0.8H<sub>imine</sub>), 2.45-2.35 (m, 0.4H<sub>enamine</sub>), 2.16-1.86 (m, 1.6H<sub>imine</sub>), 1.70-1.55 (m, 0.4H<sub>enamine</sub>), 1.45-1.18 (m, 1.6H<sub>imine</sub>), 0.99-0.79 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.4, 166.5, 162.0, 132.0, 131.4, 129.4, 127.6, 126.9, 105.0, 44.7, 31.0, 24.5, 21.8, 18.6, 14.1, 13.7.

#### **4-Бензил-3-фенилизоксазол-5(2H)-он, 2e[493]**

Следуя литературному методу,[493] этил 2-бензил-3-оксо-3-фенилпропаноат (2.82 г, 10.0 ммоль) приводил к соединению **2e** с выходом 76% (Белый порошок, 1.91 г, 7.6 ммоль, таутомерное соотношение имин/енамин = 2/1, на основании  $^1\text{H}$  ЯМР).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.03 (br.s, 0.3H), 7.63-7.40 (m, 5H), 7.28-7.13 (m, 3.6H), 6.91-6.85 (m, 1.4H), 4.15 (t,  $J = 5.2$  Гц, 0.7H), 3.76 (s, 0.6H), 3.37 (dd,  $J = 14.1, 4.8$  Гц, 0.7H), 3.28 (dd,  $J = 14.1, 5.6$  Гц, 0.7H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.7, 173.9, 165.9, 162.9, 138.9, 134.5, 132.0, 131.5, 129.4, 129.4, 129.2, 128.7, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.4, 127.1, 126.6, 102.3, 46.6, 34.8, 28.2.

#### **3-Фенилизоксазол-5(4H)-он, 2f [493]**

Следуя литературному методу,[493] этил бензоилацетат, 90% (2.14 г, 10.0 ммоль) приводил к соединению **2f** с выходом 70% (Желтый порошок, 1.13 г, 7.0 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (d,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 7.59-7.43 (m, 3H), 3.81 (s, 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.8, 163.2, 132.3, 129.3, 127.8, 126.7, 34.1.

**Синтез барбитуровых кислот 4а-е.** Барбитуровые кислоты **4b**,[564] **4с-е**[565] были синтезированы с использованием методов, описанных в литературе.

**1,3-Диметил-5-фенилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион, 4b**,[564]

Белый порошок, т.пл. 115-116 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.33 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.35 (s, 6H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4, 151.7, 133.7, 129.5, 128.9, 127.9, 55.7, 29.0.

**5-Бензил-1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион, 4с**[566]

Белый порошок, т.пл. 125-126 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25-7.21 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 2H), 3.77 (t, *J* = 4.7 Гц, 1H), 3.46 (d, *J* = 4.7 Гц, 2H), 3.12 (s, 6H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.4, 151.1, 135.3, 129.0, 128.7, 127.9, 50.9, 33.0, 28.3.

**5-(4-Метоксибензил)-1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион, 4d**[565]

Белый порошок, т.пл. 79-80 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.92 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.6 Гц, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.70 (t, *J* = 4.8 Гц, 1H), 3.38 (d, *J* = 4.8 Гц, 2H), 3.10 (s, 6H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.7, 159.2, 151.1, 130.0, 127.1, 114.0, 55.2, 50.9, 37.2, 28.2.

**5-(4-Фторбензил)-1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион, 4е**

Белый порошок, т.пл. 58-60 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.03 (dd, *J* = 8.4, 5.5 Гц, 2H), 6.92 (t, *J* = 8.6 Гц, 2H), 3.74 (t, *J* = 4.7 Гц, 1H), 3.44 (d, *J* = 4.7 Гц, 2H), 3.15 (s, 6H).

<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.2, 162.4 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 246.7 Гц), 151.1, 131.3 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.3 Гц), 130.8 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 8.1 Гц), 115.7 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 21.3 Гц), 50.8, 36.5, 28.4.

**Эксперимент к Таблице 5.1**

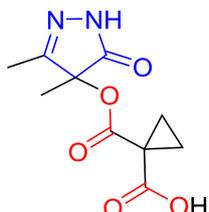
Малонил пероксид **5а** (140.9 мг, 1.10 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору 4-бензил-5-метил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-ону **1е** (188.2 мг, 1.00 ммоль) в растворителе (2 mL). Смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 3 или 24 часов. В случае опытов 13-19 к реакционной смеси добавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (10 мл), 5% водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), и снова водой (10 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт **6еа** выделяли хроматографией на SiO<sub>2</sub> с использованием элюента CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc с 2% v/v AcOH с увеличением доли EtOAc от 10 до 90 объемных процентов.

**Эксперимент к Таблице 5.2**

Малонил пероксид **5а-d** (140.9-174.0 мг, 1.10 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору 3H-пиразол-3-она **1а-g** (112.1-188.2 мг, 1.00 ммоль) в растворителе (метод А – (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH,

метод В – AcOH, метод С- CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH) (2 мл). Смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 24 часов. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт выделяли хроматографией на SiO<sub>2</sub> с использованием элюента CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc с 2% v/v AcOH с увеличением доли EtOAc от 10 до 90 объемных процентов.

**1-(((3,4-Диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота, баа**



Выход: 92% (221.0 мг, 0.92 ммоль, метод А), белый порошок, т.пл. 187-188 °С. R<sub>f</sub> = 0.21 (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.03 (br.s, 1H), 11.18 (s, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.46-1.23 (m, 7H).

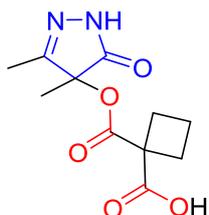
<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 174.1, 169.9, 167.5, 157.1, 77.8, 27.3, 19.0, 15.6, 15.6, 12.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [M+Na]<sup>+</sup>. Рассчитано для [C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> : 263.0638. Найдено: 263.0646.

Вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> C: 50.00 %, H: 5.04 %, N: 11.66 %. Найдено C: 49.97 %, H: 5.03 % N: 11.70 %.

ИК (KBr): 3332, 3112, 2552, 1752, 1716, 1704, 1428, 1380, 1308, 1212, 1148, 1108, 912 cm<sup>-1</sup>.

**1-(((3,4-Диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил)циклобутан-1-карбоновая кислота, баб**



Выход: 89% (226.3 мг, 0.89 ммоль, метод А), белый порошок, т.пл. 250 °С (decomp). R<sub>f</sub> = 0.25 (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.21 (br.s, 1H), 2.55-2.28 (m, 4H), 1.94-1.78 (m, 5H), 1.34 (s, 3H).

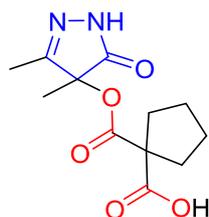
<sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 174.1, 171.6, 169.7, 157.1, 77.70, 51.5, 28.2, 28.1, 19.0, 15.6, 12.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [M+Na]<sup>+</sup>. Рассчитано для [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup> : 277.0795. Найдено: 277.0794.

Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> C: 51.97 %, H: 5.55 %, N: 11.02 %. Найдено C: 52.03 %, H: 5.56 %, N: 10.99 %.

ИК (KBr): 3328, 2956, 1752, 1712, 1676, 1428, 1320, 1268, 1248, 1188, 1140, 1108, 940 cm<sup>-1</sup>.

**1-(((3,4-Диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил)циклопентан-1-карбоновая кислота, бас**



Выход: 85% (228.0 мг, 0.85 ммоль, метод А), белый порошок, т.пл. 237-239 °С.  $R_f = 0.25$  (РЕ:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.18 (s, 1H), 2.23-2.08 (m, 2H), 2.03-1.85 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.67-1.52 (m, 4H), 1.34 (s, 3H).

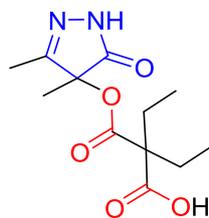
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  174.2, 172.6, 170.5, 157.2, 77.7, 59.3, 34.1, 34.0, 25.0, 24.8, 19.1, 12.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_5]^+$  : 291.0951. Найдено: 291.0955.

Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$  С: 53.73 %, Н: 6.01 %, N: 10.44 %. Найдено С: 53.89 %, Н: 6.00 % N: 10.55 %.

ИК (KBr): 3329, 2879, 2630, 1750, 1716, 1684, 1269, 1164, 1109, 940  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-(((3,4-Диметил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил)-2-этилбутановая кислота, бад**



Выход: 88% (237.8 мг, 0.88 ммоль, метод А), белый порошок, т.пл. 139-140 °С.  $R_f = 0.31$  (РЕ:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.17 (br.s, 1H), 1.91-1.64 (m, 7H), 1.34 (s, 3H), 0.79 (t,  $J = 7.8$  Гц, 3H), 0.76 (t,  $J = 7.8$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  174.2, 171.9, 169.8, 157.2, 77.6, 57.2, 24.2, 24.2, 19.1, 12.2, 8.1, 7.9.

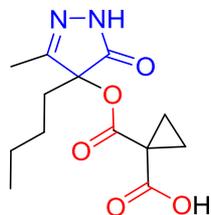
Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_5]^+$  : 293.1108. Найдено: 293.1104.

Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$  С: 53.33 %, Н: 6.71 %, N: 10.36 %. Найдено С: 53.22 %, Н: 6.79 %, N: 10.22 %.

ИК (KBr): 3332, 2980, 1752, 1724, 1688, 1408, 1240, 1144, 1108, 1028  $\text{cm}^{-1}$ .

Кристаллическая структура **6ad** была установлена монокристаллической рентгеновской дифракцией.

**1-(((4-Бутил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил) циклопропан-1-карбоновая кислота, 6ba**



Выход: 94% (265.4 мг, 0.94 ммоль, метод А), белый порошок, т.пл. 148-150 °С.  $R_f = 0.39$  (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.16 (br.s, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.48-1.09 (m, 8H), 0.84 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H).

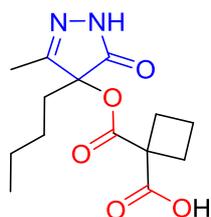
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.6, 169.9, 167.5, 156.1, 80.4, 32.2, 27.3, 22.7, 21.9, 15.8, 15.7, 13.7, 12.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_5]^+$  : 305.1108. Найдено: 305.1103.

Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$  C: 55.31 %, H: 6.43 %, N: 9.92 %. Найдено C: 55.34 %, H: 6.48 %, N: 9.98 %.

ИК (KBr): 3332, 2960, 1744, 1700, 1428, 1324, 1204, 1144, 1100, 908, 592  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((4-Бутил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил) циклобутан-1-карбоновая кислота, 6bb**



Выход: 93% (275.6 мг, 0.93 ммоль, метод А), белый порошок, т.пл. 137-139 °С.  $R_f = 0.35$  (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.21 (s, 1H), 2.58-2.27 (m, 4H), 1.97-1.64 (m, 7H), 1.34-1.06 (m, 4H), 0.83 (t,  $J = 6.5$  Гц, 3H).

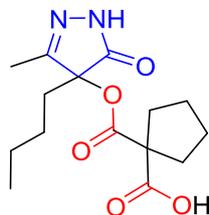
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.5, 171.7, 169.7, 156.2, 80.3, 51.6, 32.1, 28.2, 28.2, 22.7, 21.9, 15.7, 13.7, 12.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_5]^+$  : 319.1264. Найдено: 319.1253.

Вычислено для  $C_{14}H_{20}N_2O_5$  C: 56.75 %, H: 6.80 %, N: 9.45 %. Найдено C: 56.73 %, H: 6.91 %, N: 9.43 %.

ИК (KBr): 3344, 2956, 1756, 1708, 1672, 1444, 1312, 1240, 1140, 1100, 952, 576  $cm^{-1}$ .

**1-(((4-Бутил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил) циклопентан-1-карбоновая кислота, бbc**



Выход: 89% (276.2 мг, 0.89 ммоль, метод А), белый порошок, т.пл. 131-133 °С.  $R_f = 0.28$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.03 (br.s, 1H), 11.16 (s, 1H), 2.24-2.07 (m, 2H), 2.04-1.82 (m, 5H), 1.77-1.49 (m, 6H), 1.34-1.05 (m, 4H), 0.84 (t,  $J = 6.4$  Гц, 3H).

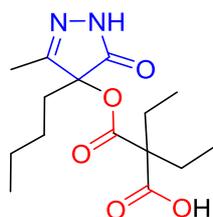
$^{13}C$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.5, 172.6, 170.4, 156.2, 80.2, 59.8, 34.1, 34.0, 32.1, 24.9, 24.8, 22.6, 21.9, 13.7, 12.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{15}H_{22}N_2NaO_5]^+$  : 333.1421. Найдено: 333.1422.

Вычислено для  $C_{15}H_{22}N_2O_5$  C: 58.05 %, H: 7.15 %, N: 9.03 %. Найдено C: 58.03 %, H: 7.20 %, N: 9.01 %.

ИК (KBr): 3363, 2960, 2876, 2623, 1754, 1708, 1261, 1161, 1094, 932, 581  $cm^{-1}$ .

**2-(((4-Бутил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил)-2-этилбутановая кислота, бbd**



Выход: 86% (268.6 мг, 0.86 ммоль, метод А), белый порошок, т.пл. 133-135 °С.  $R_f = 0.36$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.16 (s, 1H), 1.94-1.58 (m, 9H), 1.34-1.07 (m, 4H), 0.83 (t,  $J = 7.0$  Гц, 3H), 0.79 (t,  $J = 7.9$  Гц, 3H), 0.76 (t,  $J = 8.0$  Гц, 3H).

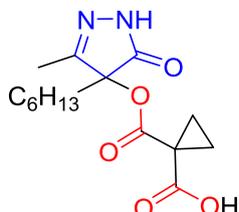
$^{13}C$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.7, 172.0, 169.8, 156.3, 80.1, 57.3, 32.2, 24.3, 24.2, 22.7, 22.0, 13.7, 12.6, 8.2, 7.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{15}H_{24}N_2NaO_5]^+$  : 335.1577. Найдено: 335.1570.

Вычислено для  $C_{15}H_{24}N_2O_5$  C: 57.68 %, H: 7.74 %, N: 8.97 %. Найдено C: 57.65 %, H: 7.61 %, N: 8.99 %.

ИК (KBr): 3288, 2968, 2880, 1760, 1716, 1688, 1616, 1384, 1236, 1208, 1148, 1128, 1110, 572  $cm^{-1}$ .

**1-(((4-Гексил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил) циклопропан-1-карбоновая кислота, бса**



Выход: 91% (282.4 мг, 0.91 ммоль, метод А), белый порошок, т.пл. 117-119 °С.  $R_f = 0.57$  (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.15 (s, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.44-1.17 (m, 12H), 0.83 (t,  $J = 6.2$  Гц, 3H).

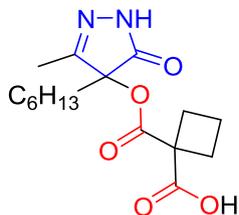
$^{13}C$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.5, 169.9, 167.5, 156.1, 80.4, 32.4, 30.8, 28.3, 27.3, 21.9, 20.4, 15.8, 15.7, 13.8, 12.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{15}H_{22}N_2NaO_5]^+$  : 333.1421. Найдено: 333.1421.

Вычислено для  $C_{15}H_{22}N_2O_5$  C: 58.05 %, H: 7.15 %, N: 9.03 %. Найдено C: 57.69 %, H: 7.29 %, N: 8.69 %.

ИК (KBr): 3348, 2953, 2923, 2543, 1740, 1719, 1678, 1375, 1345, 1208, 1138, 1103, 726  $cm^{-1}$ .

**1-(((4-Гексил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил) циклобутан-1-карбоновая кислота, бсб**



Выход: 93% (301.7 мг, 0.93 ммоль, метод А), белый порошок, т.пл. 140 °С.  $R_f = 0.34$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.20 (s, 1H), 2.57-2.27 (m, 4H), 1.99-1.80 (m, 5H), 1.77-1.60 (m, 2H), 1.31-1.10 (m, 8H), 0.84 (t,  $J = 6.3$  Гц, 3H).

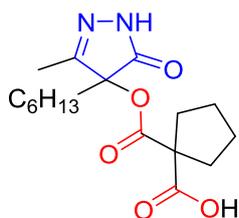
$^{13}C$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.5, 171.7, 169.7, 156.2, 80.2, 51.6, 32.3, 30.9, 28.3, 28.2, 28.1, 21.9, 20.4, 15.7, 13.9, 12.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{16}H_{24}N_2NaO_5]^+$  : 347.1577. Найдено: 347.1570.

Вычислено для  $C_{16}H_{24}N_2O_5$  C: 59.24 %, H: 7.46 %, N: 8.64 %. Найдено C: 59.23 %, H: 7.41 %, N: 8.61 %.

ИК (KBr): 3376, 2950, 2859, 2598, 1756, 1720, 1674, 1322, 1200, 1131, 1102, 905, 575  $cm^{-1}$ .

**1-(((4-Гексил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил) циклопентан-1-карбоновая кислота, бсс**



Выход: 89% (301.2 мг, 0.89 ммоль, метод В), белый порошок, т.пл. 87-89 °С (decomp).  $R_f = 0.72$  (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.15 (s, 1H), 2.22-2.09 (m, 2H), 2.05-1.82 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.80-1.48 (m, 6H), 1.33-1.09 (m, 8H), 0.84 (t,  $J = 6.1$  Гц, 3H).

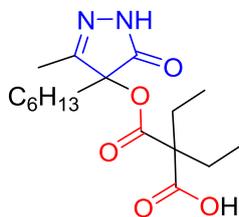
$^{13}C$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.5, 172.6, 170.4, 156.3, 80.2, 59.4, 34.1, 34.0, 32.4, 30.9, 28.3, 24.9, 24.8, 21.9, 20.4, 13.8, 12.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{17}H_{26}N_2NaO_5]^+$  : 361.1734. Найдено: 361.1736.

Вычислено для  $C_{17}H_{26}N_2O_5$  C: 60.34 %, H: 7.74 %, N: 8.28 %. Найдено C: 60.51 %, H: 7.70 %, N: 8.43 %.

ИК (KBr): 3334, 2952, 2872, 2620, 1754, 1719, 1677, 1329, 1256, 1159, 1102, 940, 574  $cm^{-1}$ .

**2-Этил-2-(((4-гексил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил) бутановая кислота, бсд**



Выход: 87% (296.2 мг, 0.87 ммоль, метод А), белый порошок, т.пл. 111-113 °С.  $R_f = 0.54$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.99 (br.s, 1H), 11.16 (s, 1H), 1.92-1.59 (m, 9H), 1.38-1.12 (m, 8H), 0.84 (t,  $J = 6.6$  Гц, 3H), 0.79 (t,  $J = 7.9$  Гц, 3H), 0.76 (t,  $J = 7.9$  Гц, 3H).

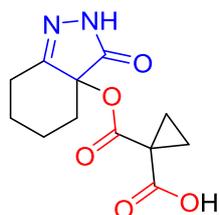
$^{13}C$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.6, 172.0, 169.8, 156.3, 80.1, 57.3, 32.4, 30.9, 28.4, 24.3, 24.2, 22.0, 20.4, 13.9, 12.6, 8.1, 7.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{17}H_{28}N_2NaO_5]^+$  : 363.1890. Найдено: 363.1886.

Вычислено для  $C_{17}H_{28}N_2O_5$  C: 59.98 %, H: 8.29 %, N: 8.23 %. Найдено C: 60.05 %, H: 8.15 %, N: 8.36 %.

ИК (KBr): 3320, 2936, 2616, 1752, 1716, 1680, 1620, 1452, 1288, 1244, 1224, 1140, 1124, 1100, 716  $cm^{-1}$ .

**1-(((3-Оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-3aH-индазол-3a-ил)окси)карбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота, бда**



Выход: 87% (231.6 мг, 0.87 ммоль, метод В), белый порошок, т.пл. 208 °С (decomp).  $R_f$  = 0.15 (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.28 (s, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.30-1.97 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.52-1.19 (m, 6H).

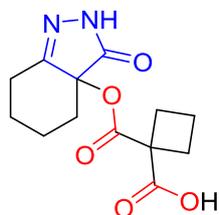
$^{13}C$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.6, 169.9, 167.7, 159.5, 77.3, 34.8, 28.7, 27.3, 26.2, 19.8, 16.0, 15.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{12}H_{14}N_2NaO_5]^+$  : 289.0795. Найдено: 289.0792.

Вычислено для  $C_{12}H_{14}N_2O_5$  C: 54.13 %, H: 5.30 %, N: 10.52%. Найдено C: 54.02 %, H: 5.29 %, N: 10.54 %.

ИК (KBr): 3364, 3328, 2948, 2540, 1748, 1708, 1672, 1432, 1340, 1284, 1204, 1136, 1096, 964  $cm^{-1}$ .

**1-(((3-Оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-3aH-индазол-3a-ил)окси)карбонил)циклобутан-1-карбоновая кислота, бdb**



Выход: 79% (221.4 мг, 0.79 ммоль, метод В), белый порошок, т.пл. 224-225 °С (decomp).  $R_f$  = 0.74 (PE:EtOAc = 1:2+2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.03 (br.s, 1H), 11.33 (s, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 2H), 2.02-1.82 (m, 3H), 1.68-1.32 (m, 4H).

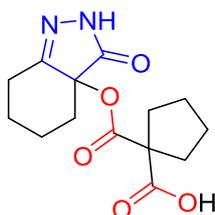
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  173.5, 171.7, 169.8, 159.5, 77.1, 51.6, 34.8, 28.6, 28.2, 28.0, 26.2, 19.8, 15.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_5]^+$  : 303.0951. Найдено: 303.0954.

Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$  C: 55.71 %, H: 5.75 %, N: 9.99 %. Найдено C: 55.68 %, H: 5.71 %, N: 10.00 %.

ИК (KBr): 3323, 2950, 2866, 2801, 2535, 1753, 1704, 1668, 1325, 1205, 1136, 1093, 937  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((3-Оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-3aH-индазол-3a-ил)окси)карбонил)циклопентан-1-карбоновая кислота, 6dc**



Выход: 92% (270.8 мг, 0.92 ммоль, метод В), белый порошок, т.пл. 211-213 °С (decomp).  $R_f$  = 0.33 (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13.03 (br.s, 1H), 11.29 (s, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.26-2.06 (m, 4H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.71-1.36 (m, 8H).

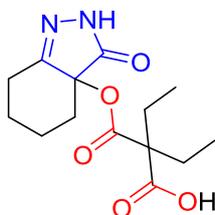
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  173.5, 172.6, 170.5, 159.6, 77.1, 59.3, 34.8, 34.0, 33.9, 28.6, 26.2, 25.0, 24.9, 19.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_5]^+$  : 317.1108. Найдено: 317.1107.

Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$  C: 57.13 %, H: 6.16 %, N: 9.52 %. Найдено C: 57.05 %, H: 6.08 %, N: 9.49 %.

ИК (KBr): 3318, 2950, 2874, 2555, 1758, 1709, 1666, 1278, 1255, 1158, 1095, 737, 582  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-Этил-2-(((3-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-3aH-индазол-3a-ил)окси)карбонил) бутановая кислота, 6dd**



Выход: 86% (254.8 мг, 0.86 ммоль, метод А), белый порошок, т.пл. 202-203 °С.  $R_f$  = 0.42 (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.28 (s, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.24-2.07 (m, 2H), 2.01-1.33 (m, 9H), 0.78 (t,  $J$  = 6.5 Гц, 3H), 0.76 (t,  $J$  = 6.4 Гц, 3H).

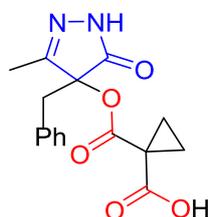
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  173.6, 171.9, 169.8, 159.5, 77.0, 57.3, 34.8, 28.6, 26.2, 24.8, 24.1, 19.9, 8.1, 7.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_5]^+$  : 319.1264. Найдено: 319.1253.

Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$  C: 56.75 %, H: 6.80 %, N: 9.45 %. Найдено C: 56.71 %, H: 6.79 %, N: 9.48 %.

ИК (KBr): 3320, 2972, 2932, 2600, 2540, 1752, 1716, 1672, 1620, 1448, 1388, 1324, 1240, 1228, 1188, 1144, 1120, 1096, 940, 584  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((4-Бензил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил) циклопропан-1-карбоновая кислота, беа**



Выход: 90% (284.7 мг, 0.90 ммоль, метод А), 84% (265.7 мг, 0.84 ммоль, метод В), 91% (287.8 мг, 0.91 ммоль, метод С), белый порошок, т.пл. 157-159 °С.  $R_f = 0.38$  (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.98 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 3H), 7.21-7.14 (m, 2H), 3.17 (d,  $J = 13.1$  Гц, 1H), 3.01 (d,  $J = 13.1$  Гц, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.51-1.26 (m, 4H).

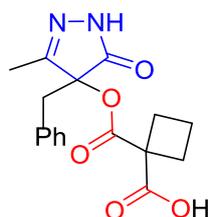
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  173.0, 169.8, 167.4, 155.2, 131.7, 130.2, 128.0, 127.4, 81.0, 38.6, 27.4, 15.97, 15.86, 13.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_5]^+$  : 339.0951. Найдено: 339.0945.

Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$  C: 60.75 %, H: 5.10 %, N: 8.86 %. Найдено C: 60.71 %, H: 5.08 %, N: 9.01 %.

ИК (KBr): 3346, 3033, 1755, 1720, 1691, 1418, 1330, 1201, 1150, 1135, 1072, 699  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((4-Бензил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил) циклобутан-1-карбоновая кислота, беб**



Выход: 92% (303.9 мг, 0.92 ммоль, метод А), 87% (287.4 мг, 0.87 ммоль, метод В), 85% (280.8 мг, 0.85 ммоль, метод С), белый порошок, т.пл. 138-140 °С.  $R_f = 0.68$  (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.02 (s, 1H), 7.33-7.11 (m, 5H), 3.15 (d,  $J = 13.0$  Гц, 1H), 2.99 (d,  $J = 13.0$  Гц, 1H), 2.61-2.31 (m, 4H), 2.04-1.73 (m, 5H).

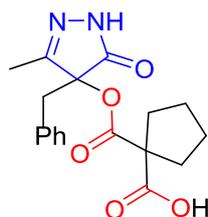
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.0, 171.6, 169.6, 155.2, 131.7, 130.2, 128.0, 127.4, 80.8, 51.7, 38.6, 28.2, 15.6, 13.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_5]^+$  : 353.1108. Найдено: 353.1112.

Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$  C: 61.81 %, H: 5.49 %, N: 8.48 %. Найдено C: 61.79 %, H: 5.33 %, N: 8.51 %.

ИК (KBr): 3231, 2959, 1757, 1730, 1432, 1283, 1192, 1137, 1095, 762, 710, 569  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((4-Бензил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пирозол-4-ил)окси)карбонил) циклопентан - 1-карбоновая кислота, бес**



Выход: 91% (313.4 мг, 0.91 ммоль, метод А), 88% (303.0 мг, 0.88 ммоль, метод В), 87% (299.6 мг, 0.87 ммоль, метод С), белый порошок, т.пл. 138-140 °С (decomp).  $R_f = 0.53$  (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.98 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 2H), 3.14 (d,  $J = 13.2$  Гц, 1H), 2.98 (d,  $J = 13.2$  Гц, 1H), 2.27-1.92 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.72-1.49 (m, 4H).

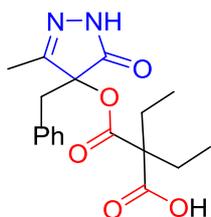
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.0, 172.6, 170.3, 155.3, 131.8, 130.2, 128.0, 127.4, 80.8, 59.5, 38.6, 34.1, 34.1, 24.9, 24.8, 13.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_5]^+$  : 367.1264. Найдено: 367.1263.

Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$  C: 62.78 %, H: 5.85 %, N: 8.13 %. Найдено C: 62.70 %, H: 5.99 %, N: 8.09%.

ИК (KBr): 3227, 2966, 2883, 1760, 1730, 1692, 1286, 1170, 1088, 912, 766, 728, 703, 566  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-(((4-Бензил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пирозол-4-ил)окси)карбонил)-2-этилбутановая кислота, бед**



Выход: 87% (301.4 мг, 0.87 ммоль, метод А), 81% (280.6 мг, 0.81 ммоль, метод В), 82% (284.0 мг, 0.82 ммоль, метод С), белый порошок, т.пл. 154-156 °С.  $R_f = 0.31$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.01 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.21-7.14 (m, 2H), 3.13 (d,  $J = 13.2$  Гц, 1H), 2.98 (d,  $J = 13.2$  Гц, 1H), 1.99-1.70 (m, 7H), 0.80 (t,  $J = 8.5$  Гц, 3H), 0.77 (t,  $J = 8.6$  Гц, 3H).

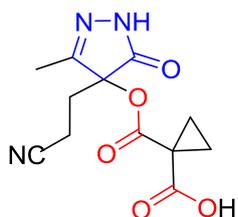
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.1, 171.9, 169.6, 155.3, 131.8, 130.2, 128.0, 127.4, 80.7, 57.3, 38.6, 24.2, 24.1, 13.2, 8.1, 7.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_5]^+$  : 369.1421. Найдено: 369.1419.

Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$  C: 62.42 %, H: 6.40 %, N: 8.09 %. Найдено C: 62.45 %, H: 6.37 %, N: 8.19 %.

ИК (KBr): 3272, 2980, 1764, 1724, 1680, 1604, 1332, 1240, 1208, 1152, 1128, 704  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((4-(2-Цианоэтил)-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота, 6fa**



Выход: 93% (259.7 мг, 0.93 ммоль, метод А), белый порошок, т.пл. 167-169 °С.  $R_f = 0.23$  (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.05 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 2.63 (t,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 2.29 (dt,  $J = 14.6, 7.3$  Гц, 1H), 1.98 (dt,  $J = 14.6, 7.3$  Гц, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.42 (s, 4H).

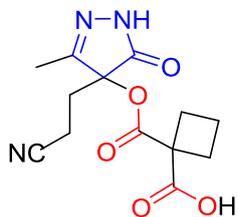
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  172.7, 169.7, 167.4, 155.8, 119.6, 78.2, 27.8, 27.2, 16.1, 12.6, 9.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_5]^+$  : 302.0747. Найдено: 302.0745.

Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$  C: 51.61 %, H: 4.69 %, N: 15.05 %. Найдено C: 51.63 %, H: 4.61 %, N: 14.97 %.

ИК (KBr): 3212, 2908, 2256, 1764, 1748, 1712, 1692, 1620, 1448, 1420, 1340, 1308, 1124, 1100, 1088, 984, 780, 756  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((4-(2-Цианоэтил)-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил)циклобутан-1-карбоновая кислота, 6fb**



Выход: 81% (237.6 мг, 0.81 ммоль, метод В), белый порошок, т.пл. 155-157 °С.  $R_f = 0.78$  (PE:EtOAc = 1:2+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.18 (br.s, 1H), 11.40 (s, 1H), 2.61-5.0 (m, 2H), 2.52-2.21 (m, 6H), 2.05-1.80 (m, 5H).

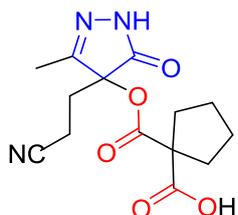
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  172.7, 171.6, 169.6, 155.8, 119.4, 78.1, 51.6, 28.3, 28.1, 27.7, 15.7, 12.5, 9.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_5]^+$  : 316.0904. Найдено: 316.0907.

Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$  C: 53.24 %, H: 5.16 %, N: 14.33 %. Найдено C: 53.30 %, H: 5.24 %, N: 14.35 %.

ИК (KBr): 3278, 2953, 2583, 2255, 1760, 1748, 1706, 1449, 1271, 1194, 1140, 1101, 626  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((4-(2-Цианоэтил)-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил)циклопентан-1-карбоновая кислота, 6fc**



Выход: 83% (255.1 мг, 0.83 ммоль, метод В), белый порошок, т.пл. 135-137 °С.  $R_f = 0.46$  (PE:EtOAc = 1:2+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.35 (s, 1H), 2.60 (t,  $J = 6.7$  Гц, 2H), 2.33-1.88 (m, 9H), 1.69-1.52 (m, 4H).

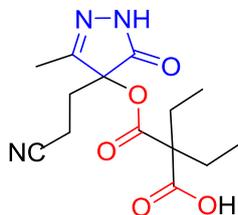
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  172.7, 172.6, 170.4, 155.9, 119.5, 78.1, 59.5, 34.2, 34.0, 27.7, 24.9, 24.7, 12.5, 9.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_5]^+$  : 330.1060. Найдено: 330.1056.

Вычислено для  $C_{14}H_{17}N_3O_5$ : С: 54.72 %, Н: 5.58 %, N: 13.67 %. Найдено С: 54.35 %, Н: 5.56 %, N: 13.53 %.

ИК (KBr): 3317, 2980, 2620, 2275, 1732, 1718, 1618, 1437, 1415, 1301, 1256, 1162, 1101, 897  $cm^{-1}$ .

**2-(((4-(2-Цианоэтил)-3-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил)-2-этилбутановая кислота, 6fd**



Выход: 86% (266.0 мг, 0.86 ммоль, метод В), белый порошок, т.пл. 148-149 °С.  $R_f = 0.45$  (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.34 (s, 1H), 2.61 (t,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 2.27 (dt,  $J = 14.6, 7.4$  Гц, 1H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.90-1.68 (m, 6H), 0.80 (t,  $J = 6.7$  Гц, 3H), 0.78 (t,  $J = 6.7$  Гц, 3H).

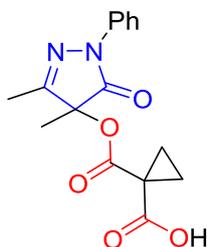
$^{13}C$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  172.8, 171.7, 169.8, 155.8, 119.5, 78.0, 57.5, 27.8, 24.3, 24.1, 12.4, 9.0, 8.1, 7.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{14}H_{19}N_3NaO_5]^+$  : 332.1217. Найдено: 332.1218.

Вычислено для  $C_{14}H_{19}N_3O_5$ : С: 54.36 %, Н: 6.19 %, N: 13.58 %. Найдено С: 54.38 %, Н: 6.07 %, N: 13.53 %.

ИК (KBr): 3364, 2984, 2944, 2888, 2600, 2248, 1724, 1696, 1620, 1428, 1376, 1244, 1216, 1140, 1096, 612  $cm^{-1}$ .

**1-(((3,4-Диметил-5-оксо-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота, 6ga**



Выход: 61% (192.9 мг, 0.61 ммоль, метод С), белый порошок, т.пл. 105-106 °С.  $R_f = 0.35$  (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.02 (br.s, 1H), 7.76 (d,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 7.52-7.38 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.51-1.28 (m, 4H).

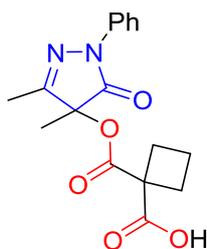
$^{13}C$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.2, 169.7, 168.0, 158.7, 137.7, 128.9, 125.1, 118.1, 79.5, 27.2, 19.1, 16.0, 15.8, 12.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{16}H_{16}N_2NaO_5]^+$  : 339.0951. Найдено: 339.0943.

Вычислено для  $C_{16}H_{16}N_2O_5$  C: 60.76 %, H: 5.10 %, N: 8.86 %. Найдено C: 60.71 %, H: 5.11 %, N: 8.81 %.

ИК (KBr): 3032, 2603, 1734, 1695, 1597, 1493, 1440, 1366, 1333, 1309, 1222, 1144, 1106, 943  $cm^{-1}$ .

**1-(((3,4-Диметил-5-оксо-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил)циклобутан-1-карбоновая кислота, 6gb**



Выход: 62% (204.8 мг, 0.62 ммоль, метод C), белый порошок, т.пл. 145-146 °C.  $R_f = 0.50$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  13.22 (br.s, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.3$  Гц, 2H), 7.46 (t,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 7.23 (t,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 2.62-2.29 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.53 (s, 3H).

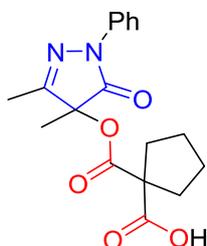
$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  171.5, 170.2, 170.2, 158.7, 137.8, 129.0, 125.1, 118.2, 79.4, 51.5, 28.1, 19.2, 15.6, 12.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{17}H_{18}N_2NaO_5]^+$  : 353.1108. Найдено: 353.1112.

Вычислено для  $C_{17}H_{18}N_2O_5$  C: 61.81 %, H: 5.49 %, N: 8.48 %. Найдено C: 61.92 %, H: 5.58 %, N: 8.41 %.

ИК (KBr): 3189, 2957, 1759, 1737, 1711, 1595, 1501, 1438, 1403, 1374, 1311, 1239, 1141, 1105, 840, 759, 689  $cm^{-1}$ .

**1-(((3,4-Диметил-5-оксо-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил)циклопентан-1-карбоновая кислота, 6gc**



Выход: 63% (217.0 мг, 0.63 ммоль, метод C), белый порошок, т.пл. 137-138 °C.  $R_f = 0.43$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.11 (br.s, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.3$  Гц, 2H), 7.44 (t,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 7.22 (t,  $J = 7.5$  Гц, 1H), 2.25-2.11 (m, 2H), 2.08-1.89 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.68-1.49 (m, 4H), 1.53 (s, 3H).

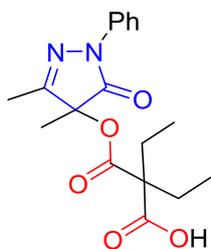
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  172.5, 170.9, 170.2, 158.8, 137.7, 129.0, 125.1, 118.1, 79.4, 59.3, 34.1, 25.0, 24.8, 19.2, 12.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_5]^+$  : 367.1264. Найдено: 367.1268.

Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$  C: 62.78 %, H: 5.85 %, N: 8.13 %. Найдено C: 62.82 %, H: 5.86 %, N: 8.14 %.

ИК (KBr): 2965, 2653, 1751, 1732, 1710, 1689, 1596, 1502, 1367, 1308, 1289, 1177, 1103, 758, 693  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-(((3,4-Диметил-5-оксо-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)окси)карбонил)-2-этилбутановая кислота, бgd**



Выход: 78% (270.2 мг, 0.78 ммоль, метод C), белый порошок, т.пл. 116-118 °C.  $R_f = 0.48$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.77 (d,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 7.44 (t,  $J = 7.9$  Гц, 2H), 7.22 (t,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.95-1.66 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 0.81 (t,  $J = 6.6$  Гц, 3H), 0.76 (t,  $J = 6.4$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.7, 170.3, 170.2, 158.7, 137.8, 129.0, 125.1, 118.1, 79.3, 57.3, 24.3, 24.2, 19.2, 12.2, 8.1, 7.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_5]^+$  : 369.1421. Найдено: 369.1414.

Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$  C: 62.42 %, H: 6.40 %, N: 8.09 %. Найдено C: 62.41 %, H: 6.43 %, N: 7.99 %.

ИК (KBr): 3164, 2977, 2883, 1740, 1701, 1595, 1497, 1406, 1373, 1309, 1228, 1203, 1145, 1118, 1101, 854, 764, 692  $\text{cm}^{-1}$ .

**Гидроксилирование 1,2-дигидро-3H-пиразол-3-она 1e с помощью МСРВА.**

МСРВА (189.5 мг, 1.10 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору 4-бензил-5-метил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-она **1e** (188.2 мг, 1.00 ммоль) в AcOH (2 мл). Смесь перемешивали при 20-25 °C в течение 24 часов. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт

**10** выделяли хроматографией на SiO<sub>2</sub> с использованием элюента CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc с увеличением доли EtOAc от 10 до 50 объемных процентов.

#### **4-Бензил-4-гидрокси-5-метил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он, 10**

Выход: 87% (177.7 мг, 0.87 ммоль), белый порошок, т.пл. 148-150 °С. R<sub>f</sub> = 0.56 (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.60 (br.s, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.33 (br.s, 1H), 2.97 (d, *J* = 12.8 Гц, 1H), 2.91 (d, *J* = 12.8 Гц, 1H), 1.92 (s, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (50 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 176.8, 160.3, 133.7, 129.6, 128.0, 126.8, 77.8, 40.8, 13.3.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup>. Рассчитано для [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> : 227.0791. Найдено: 227.0790.

Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> C: 64.69 %, H: 5.92 %, N: 13.72 %. Найдено C: 64.57 %, H: 6.02 %, N: 13.74 %.

ИК (KBr): 3229, 2745, 1707, 1452, 1440, 1299, 1278, 1132, 1089, 1019, 741, 697, 572, 560 cm<sup>-1</sup>.

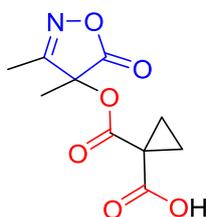
#### **Эксперимент к Таблице 5.3**

Малонил пероксид **5a** (140.9 мг, 1.10 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору изоксазол-5(2*H*)-она **2c** (189.2 мг, 1.00 ммоль) в растворителе (2 мл). Смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 24 часов. В случае опытов 9, 10 смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 6 часов. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт **7ca** выделяли хроматографией на SiO<sub>2</sub> с использованием элюента CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc с 2% *v/v* AcOH с увеличением доли EtOAc от 10 до 90 объемных процентов.

#### **Эксперимент к Схеме 5.2**

Малонил пероксид **5a** или **5d** (140.9-174.0 мг, 1.10 ммол) добавляли при перемешивании к раствору изоксазол-5(2*H*)-она **2a-e** (113.1-251.3 мг, 1.00 ммоль) в CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (2 mL). Смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 24 часов. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт выделяли хроматографией на SiO<sub>2</sub> с использованием элюента CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc с 2% *v/v* AcOH с увеличением доли EtOAc от 10 до 90 объемных процентов.

#### **1-(((3,4-Диметил-5-оксо-4,5-дигидроизоксазол-4-ил)окси)карбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота, 7aa**



Выход: 87% (209.8 мг, 0.87 ммоль), белый порошок, т.пл. 116-117 °С.  $R_f = 0.52$  (PE:EtOAc = 5:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.07 (s, 3H), 1.88-1.62 (m, 7H).

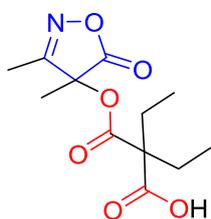
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.7, 171.8, 170.5, 164.8, 77.0, 26.4, 20.6, 20.5, 20.0, 11.0.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NNO}_6]^+$  : 264.0479. Found 264.0475.

Вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_6$  C: 49.80 %, H: 4.60 %, N: 5.81 %. Найдено C: 49.52 %, H: 4.45 %, N: 5.52 %.

ИК (KBr): 3112, 1803, 1750, 1688, 1435, 1348, 1132, 1116, 1098, 981, 858, 559, 528  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-(((3,4-Диметил-5-оксо-4,5-дигидроизоксазол-4-ил)окси)карбонил)-2-этилбутановая кислота, 7ad**



Выход: 83% (225.2 мг, 0.83 ммоль), белый порошок, т.пл. 143-145 °С.  $R_f = 0.57$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.37 (s, 1H), 2.11-1.85 (m, 7H), 1.61 (s, 3H), 0.91 (t,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 0.89 (t,  $J = 7.1$  Гц, 3H).

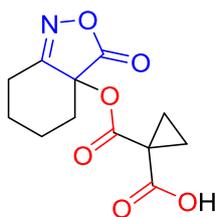
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.5, 174.0, 170.0, 165.2, 76.6, 58.3, 25.6, 25.5, 20.0, 10.9, 8.5, 8.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NNO}_6]^+$  : 294.0948. Найдено: 294.0952.

Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_6$  C: 53.13 %, H: 6.32 %, N: 5.16 %. Найдено C: 53.33 %, H: 6.40 %, N: 5.39 %.

ИК (KBr): 2980, 1808, 1756, 1712, 1428, 1260, 1220, 1132, 1112, 1096, 860  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((3-Оксо-4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазол-3a(3H)-ил)окси)карбонил) циклопропан-1-карбоновая кислота, 7ba**



Выход: 77% (205.7 мг, 0.77 ммоль), белый порошок, т.пл. 133-134 °С.  $R_f = 0.49$  (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13.18 (br.s, 1H), 2.65 (dd,  $J = 13.0, 3.2$  Гц, 1H), 2.38 (td,  $J = 13.0, 5.6$  Гц, 1H), 2.28 (d,  $J = 13.0$  Гц, 1H), 2.09 (d,  $J = 13.0$  Гц, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 2H), 1.57-1.29 (m, 5H).

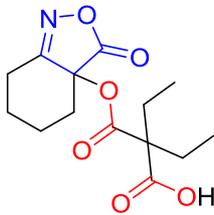
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  173.6, 169.5, 168.6, 167.9, 75.8, 34.4, 27.5, 27.1, 24.4, 19.5, 16.6, 16.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NNaO}_6]^+$  : 290.0635. Found 290.0641.

Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_6$  C: 53.93 %, H: 4.90 %, N: 5.24 %. Найдено C: 53.91 %, H: 5.05 %, N: 5.25 %.

ИК (KBr): 2965, 2624, 1796, 1734, 1713, 1688, 1445, 1332, 1224, 1149, 1085, 848, 727  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-Этил-2-(((3-Оксо-4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазол-3а(3H)-ил)окси)карбонил)бутановая кислота, 7bd**



Выход: 75% (223.0 мг, 0.75 ммоль), белый порошок, т.пл. 154-155 °С.  $R_f = 0.43$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  2.66 (d,  $J = 13.0$  Гц, 1H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.96-1.68 (m, 6H), 1.63-1.43 (m, 2H), 0.78 (t,  $J = 7.5$  Гц, 6H).

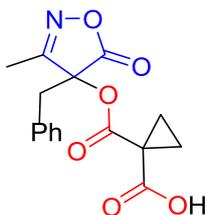
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  173.7, 171.6, 170.8, 167.9, 75.5, 57.5, 34.4, 27.3, 24.4, 24.3, 24.1, 19.6, 8.2, 7.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}_6]^+$  : 320.1105. Found 320.1092.

Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_6$  C: 56.56 %, H: 6.44 %, N: 4.71 %. Найдено C: 56.56 %, H: 6.48 %, N: 4.75 %.

ИК (KBr): 2973, 2882, 1801, 1763, 1715, 1699, 1445, 1254, 1213, 1152, 1127, 1087, 840, 725  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((4-Бензил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидроизоксазол-4-ил)окси)карбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота, 7ca**



Выход: 93% (295.1 мг, 0.93 ммоль), белый порошок, т.пл. 180-182 °С.  $R_f = 0.23$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.37-7.17 (m, 5H), 3.44 (d,  $J = 13.5$  Гц, 1H), 3.29 (d,  $J = 13.5$  Гц, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.60-1.34 (m, 4H).

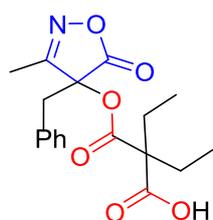
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.0, 169.5, 168.4, 164.5, 130.30, 130.26, 128.5, 128.1, 79.9, 38.2, 27.2, 16.5, 16.3, 11.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NNaO}_6]^+$  : 340.0792. Found 340.0787.

Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_6$  C: 60.57 %, H: 4.77 %, N: 4.41 %. Найдено C: 60.94 %, H: 4.92 %, N: 4.36 %.

ИК (KBr): 3433, 3032, 2620, 1803, 1751, 1695, 1454, 1440, 1346, 1306, 1115, 1087, 979, 867, 850, 715, 579, 523  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-(((4-Бензил-3-метил-5-оксо-4,5-дигидроизоксазол-4-ил)окси)карбонил)-2-этилбутановая кислота, 7cd**



Выход: 91% (316.1 мг, 0.91 ммоль), белый порошок, т.пл. 130-132 °С.  $R_f = 0.48$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.16 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 2H), 3.26 (d,  $J = 14.4$  Гц, 1H), 3.21 (d,  $J = 14.4$  Гц, 1H), 2.18-1.86 (m, 7H), 0.93 (t,  $J = 7.4$  Гц, 3H), 0.91 (t,  $J = 7.4$  Гц, 3H).

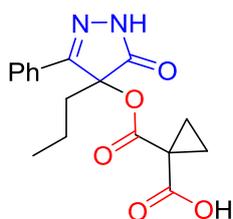
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.5, 173.3, 169.9, 163.9, 130.2, 130.0, 129.0, 128.7, 80.0, 58.5, 40.1, 25.7, 25.5, 12.0, 8.5, 8.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NNaO}_6]^+$  : 370.1261. Found 370.1265.

Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6$  C: 62.24 %, H: 6.09 %, N: 4.03 %. Найдено C: 62.22 %, H: 6.07 %, N: 3.98%.

ИК (KBr): 3344, 2980, 2884, 1804, 1764, 1716, 1456, 1308, 1260, 1216, 1124, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((5-Оксо-3-фенил-4-пропил-4,5-дигидроизоксазол-4-ил)окси)карбонил) циклопропан-1-карбоновая кислота, 7da**



Выход: 88% (291.6 мг, 0.88 ммоль), белый порошок, т.пл. 140-141 °С.  $R_f = 0.25$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.64 (br.s, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 7.59-7.45 (m, 3H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.90-1.64 (m, 4H), 1.41-1.26 (m, 2H), 0.92 (t,  $J = 7.3$  Гц, 3H).

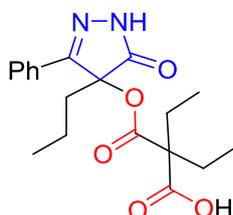
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6, 172.2, 170.6, 162.2, 132.7, 129.5, 126.6, 125.9, 80.2, 36.9, 26.3, 21.1, 21.0, 15.1, 13.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NNaO}_6]^+$  : 354.0948. Найдено: 354.0950.

Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_6$  C: 61.63 %, H: 5.17 %, N: 4.23 %. Найдено C: 61.62 %, H: 5.15 %, N: 4.21 %.

ИК (KBr): 3051, 2984, 2945, 2627, 1808, 1786, 1764, 1742, 1702, 1440, 1339, 1297, 1216, 1126, 1111, 978, 879, 757, 689  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-Этил-2-(((5-оксо-3-фенил-4-пропил-4,5-дигидроизоксазол-4-ил)окси)карбонил)бутановая кислота, 7dd**



Выход: 82% (296.4 мг, 0.82 ммоль), белый порошок, т.пл. 105-107 °С.  $R_f = 0.64$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.54-7.37 (m, 3H), 2.22-1.89 (m, 6H), 1.43-1.25 (m, 2H), 0.90 (t,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Гц, 3H), 0.78 (t,  $J = 7.5$  Гц, 3H).

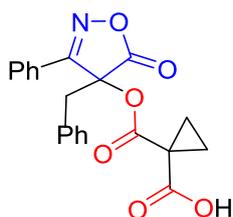
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.2, 173.8, 173.6, 170.1, 162.5, 162.2, 132.7, 132.5, 129.6, 129.2, 126.8, 126.6, 125.9, 80.3, 79.8, 58.5, 37.0, 36.9, 26.4, 25.9, 25.7, 25.6, 21.1, 21.0, 15.1, 15.0, 13.8, 8.3, 8.2.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NNaO}_6]^+$  : 384.1418. Найдено: 384.1417.

Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_6$  C: 63.15 %, H: 6.41 %, N: 3.88 %. Найдено C: 63.12 %, H: 6.48 %, N: 3.90 %.

ИК (KBr): 2981, 2884, 1818, 1758, 1743, 1709, 1448, 1311, 1259, 1217, 1127, 1094, 883, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((4-Бензил-5-оксо-3-фенил-4,5-дигидроизоксазол-4-ил)окси)карбонил) циклопропан-1-карбоновая кислота, 7ea**



Выход: 92% (349.0 мг, 0.92 ммоль), белый порошок, т.пл. 192-193 °С.  $R_f = 0.17$  (PE:EtOAc = 5:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.90 (d,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.57 (t,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.29-7.20 (m, 3H), 6.94 (d,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 3.69 (d,  $J = 13.5$  Гц, 1H), 3.49 (d,  $J = 13.5$  Гц, 1H), 1.60-1.29 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.1, 169.1, 168.6, 161.9, 132.7, 130.2, 129.8, 129.5, 128.4, 128.2, 126.5, 125.4, 79.7, 40.0, 27.1, 16.9, 16.6.

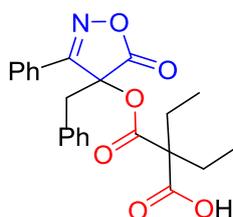
Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NNaO}_6]^+$  : 402.0948. Найдено: 402.0938.

Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_6$  C: 66.49 %, H: 4.52 %, N: 3.69 %. Найдено C: 66.30 %, H: 4.60 %, N: 3.58 %.

ИК (KBr): 3034, 2882, 2614, 1808, 1749, 1685, 1452, 1330, 1299, 1119, 889, 762, 506  $\text{cm}^{-1}$ .

Кристаллическая структура **7ea** была установлена методом дифракции рентгеновских лучей на монокристалле.

**2-(((4-Бензил-5-оксо-3-фенил-4,5-дигидроизоксазол-4-ил)окси)карбонил)-2-этилбутановая кислота, 7ed**



Выход: 91% (372.6 мг, 0.91 ммоль), белый порошок, т.пл. 171-172 °С.  $R_f = 0.30$  (PE:EtOAc = 5:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 7.64 (t,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.55 (t,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 7.30-7.18 (m, 3H), 6.92 (d,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 3.72 (d,  $J = 13.4$  Гц, 1H), 3.44 (d,  $J = 13.4$  Гц, 1H), 2.01-1.72 (m, 4H), 0.73 (t,  $J = 7.4$  Гц, 3H), 0.60 (t,  $J = 7.4$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.1, 171., 170.7, 161.9, 132.6, 130.2, 129.8, 129.4, 128.3, 128.2, 126.8, 125.4, 79.5, 57.5, 40.1, 24.4, 24.2, 7.9, 7.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{23}H_{23}NNaO_6]^+$  : 432.1418. Найдено: 432.1408.

Вычислено для  $C_{23}H_{23}NO_6$  C: 67.47 %, H: 5.66 %, N: 3.42 %. Найдено C: 67.09 %, H: 5.80 %, N: 3.37 %.

ИК (KBr): 3037, 2979, 2882, 1808, 1748, 1717, 1702, 1452, 1264, 1218, 1121, 1068, 1046, 886, 763, 696, 504  $cm^{-1}$ .

#### Эксперимент к Таблице 5.4

Малонил пероксид **5d** (174.0 мг, 1.10 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору фенилбутазона **3a** (308.4 мг, 1.00 ммоль) в растворителе (2 мл). Смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 1 или 24 часов. В случае опытов 5,6 к реакционной смеси добавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (3×10 мл), сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт **8ad** выделяли хроматографией на  $SiO_2$  с использованием элюента  $CH_2Cl_2$ -EtOAc с увеличением доли EtOAc от 5 до 50 объемных процентов.

#### Эксперимент к Схеме 5.3

Малонил пероксид **5a-d** (140.9-174.0 мг, 1.10 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору фенилбутазона **3a** (308.4 мг, 1.00 ммоль) в  $CF_3CH_2OH$  (2 mL). Смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 1 часа. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт выделяли хроматографией на  $SiO_2$  с использованием элюента  $CH_2Cl_2$ -EtOAc с увеличением доли EtOAc от 5 до 50 объемных процентов.

#### 1-(((4-Бутил-3,5-диоксо-1,2-дифенилпиразолидин-4-ил)окси)карбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота, **8aa**

Выход: 82% (357.9 мг, 0.82 ммоль), белый порошок, т.пл. 161-162 °С.  $R_f = 0.32$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  13.06 (br.s, 1H), 7.41-7.36 (m, 8H), 7.26 (d,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.5$  Гц, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.58-1.39 (m, 6H), 1.38-1.28 (m, 2H), 0.86 (t,  $J = 7.0$  Гц, 3H).

$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  169.2, 169.1, 167.1, 135.1, 129.1, 127.4, 123.4, 75.8, 33.1, 26.8, 23.4, 21.8, 16.9, 13.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{24}H_{24}N_2NaO_6]^+$  : 459.1527. Найдено: 459.1510.

Вычислено для  $C_{24}H_{24}N_2O_6$  C: 66.04 %, H: 5.54 %, N: 6.42 %. Найдено C: 65.76 %, H: 5.64 %, N: 6.16 %.

ИК (KBr): 3069, 2960, 2615, 1767, 1734, 1694, 1595, 1495, 1455, 1333, 1297, 1224, 1153, 757, 689  $cm^{-1}$ .

**1-(((4-Бутил-3,5-диоксо-1,2-дифенилпиразолидин-4-ил)окси)карбонил)циклобутан-1-карбоновая кислота, 8ab**

Выход: 93% (419.0 мг, 0.93 ммоль), белый порошок, т.пл. 107-108 °С.  $R_f = 0.58$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.12 (br.s, 1H), 7.47-7.34 (m, 8H), 7.29-7.21 (m, 2H), 2.55-2.35 (m, 4H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.49-1.25 (m, 4H), 0.85 (t,  $J = 7.1$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.0, 167.0, 135.1, 129.1, 127.5, 123.5, 75.8, 51.3, 33.1, 28.2, 23.4, 21.8, 15.6, 13.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_6]^+$  : 473.1683. Найдено: 473.1666.

Вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$  C: 66.65 %, H: 5.82 %, N: 6.22 %. Найдено C: 66.63 %, H: 5.78 %, N: 6.11 %.

ИК (KBr): 3233, 2958, 1757, 1730, 1432, 1253, 1192, 1137, 1095, 710, 569  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((4-Бутил-3,5-диоксо-1,2-дифенилпиразолидин-4-ил)окси)карбонил)циклопентан-1-карбоновая кислота, 8ac**

Выход: 87% (404.1 мг, 0.87 ммоль), белый порошок, т.пл. 145-146 °С.  $R_f = 0.49$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.03 (br.s, 1H), 7.48-7.32 (m, 8H), 7.30-7.19 (m, 2H), 2.19-1.99 (m, 6H), 1.68-1.53 (m, 4H), 1.50-1.27 (m, 4H), 0.85 (t,  $J = 7.0$  Гц, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (50 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.9, 171.8, 166.9, 135.1, 129.1, 127.4, 123.4, 75.7, 59.1, 34.0, 33.1, 24.9, 23.4, 21.7, 13.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_6]^+$  : 487.1840. Найдено: 487.1826.

Вычислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$  C: 67.23 %, H: 6.08 %, N: 6.03 %. Найдено C: 67.31 %, H: 6.02 %, N: 6.11 %.

ИК (KBr): 3173, 2965, 1759, 1752, 1733, 1596, 1488, 1357, 1310, 1268, 1234, 1172, 1163, 1090, 759, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-(((4-Бутил-3,5-диоксо-1,2-дифенилпиразолидин-4-ил)окси)карбонил)-2-этилбутановая кислота, 8ad**

Выход: 92% (429.2 мг, 0.92 ммоль), белый порошок, т.пл. 133-134 °С.  $R_f = 0.31$  (PE:EtOAc = 5:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.96 (br.s, 1H), 7.48-7.33 (m, 8H), 7.30-7.13 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 4H), 1.51-1.25 (m, 4H), 0.91-0.64 (m, 9H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.2, 171.1, 166.9, 135.2, 129.1, 127.4, 123.4, 75.6, 57.1, 33.2, 24.3, 23.4, 21.8, 13.6, 7.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{26}H_{30}N_2NaO_6]^+$  : 489.1996. Найдено: 489.1984.

Вычислено для  $C_{26}H_{30}N_2O_6$  C: 66.94 %, H: 6.48 %, N: 6.00 %. Найдено C: 66.84 %, H: 6.51 %, N: 5.97 %.

ИК (KBr): 2974, 2879, 1767, 1751, 1732, 1713, 1597, 1495, 1490, 1305, 1216, 1129, 1099, 758, 690  $cm^{-1}$ .

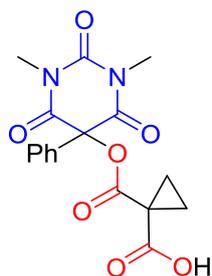
### Эксперимент к Таблице 5.5

Малонил пероксид **5d** (174.0 мг, 1.10 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору барбитуровой кислоты **4d** (276.3 мг, 1.00 ммоль) в растворителе (2 мл). Смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 2, 6 или 24 часов. В случае опытов 6, 7 к реакционной смеси добавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (3×10 мл), сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт **9dd** выделяли хроматографией на  $SiO_2$  с использованием элюента  $CH_2Cl_2$ -EtOAc с увеличением доли EtOAc от 5 до 50 объемных процентов.

### Эксперимент к Схеме 5.4

Малонил пероксид **5a-d** (140.9-174.0 мг, 1.10 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору барбитуровой кислоты **4b-e** (232.2-276.3 мг, 1.00 ммоль) в  $CF_3CH_2OH$  (2 mL). Смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 24 часов. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт выделяли хроматографией на  $SiO_2$  с использованием элюента  $CH_2Cl_2$ -EtOAc с увеличением доли EtOAc от 5 до 50 объемных процентов.

### 1-(((1,3-Диметил-2,4,6-триоксо-5-фенилгексагидропиримидин-5-ил)окси)карбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота, **9ba**



Выход: 85% (306.3 мг, 0.85 ммоль), белый порошок, т.пл. 133-135 °С.  $R_f$  = 0.70 (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.55 (br.s, 1H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.33 (d,  $J$  = 6.9 Гц, 2H), 3.36 (s, 6H), 2.01 (dd,  $J$  = 7.8, 4.1 Гц, 2H), 1.92 (dd,  $J$  = 7.8, 4.1 Гц, 2H).

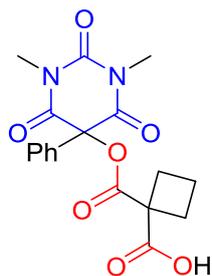
$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  173.4, 170.8, 165.8, 150.2, 131.4, 131.0, 129.6, 126.2, 80.3, 29.5, 26.0, 22.4.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{17}H_{16}N_2NaO_7]^+$  : 383.0850. Найдено: 383.0849.

Вычислено для  $C_{17}H_{16}N_2O_7$  C: 56.67 %, H: 4.48 %, N: 7.77 %. Найдено C: 56.59 %, H: 4.53 %, N: 7.63 %.

ИК (KBr): 3271, 2917, 2599, 1750, 1705, 1693, 1678, 1447, 1376, 1290, 1175, 1140, 1121, 1049, 752, 714, 690, 511  $cm^{-1}$ .

**1-(((1,3-Диметил-2,4,6-триоксо-5-фенилгексагидропиримидин-5-ил)окси)карбонил)циклобутан-1-карбоновая кислота, 9bb**



Выход: 90% (336.9 мг, 0.90 ммоль), белый порошок, т.пл. 135-137 °С.  $R_f$  = 0.33 (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.35 (br.s, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 3.37 (s, 6H), 2.83-2.60 (m, 4H), 2.13-2.01 (m, 2H).

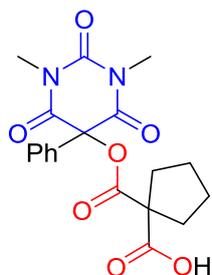
$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171.31, 171.30, 166.2, 150.5, 132.0, 130.6, 129.5, 126.1, 79.8, 29.5, 28.9, 16.4.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{18}H_{18}N_2NaO_7]^+$  : 397.1006. Найдено: 397.1005.

Вычислено для  $C_{18}H_{18}N_2O_7$  C: 57.75 %, H: 4.85 %, N: 7.48 %. Найдено C: 57.67 %, H: 4.76 %, N: 7.25 %.

ИК (KBr): 3172, 2959, 1733, 1708, 1687, 1662, 1447, 1373, 1289, 1133, 1047, 759, 687  $cm^{-1}$ .

**1-(((1,3-Диметил-2,4,6-триоксо-5-фенилгексагидропиримидин-5-ил)окси)карбонил)циклопентан-1-карбоновая кислота, 9bc**



Выход: 82% (318.5 мг, 0.82 ммоль), белый порошок, т.пл. 129-130 °С.  $R_f$  = 0.48 (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

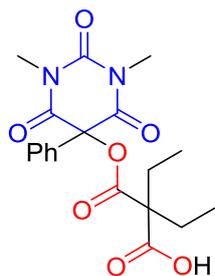
$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.42-7.34 (m, 5H), 3.36 (s, 6H), 2.47-2.24 (m, 4H), 1.81-1.70 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.3, 172.4, 166.2, 150.6, 132.3, 130.6, 129.5, 126.1, 79.9, 59.8, 34.9, 29.4, 25.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_7]^+$  : 411.1163. Найдено: 411.1152.

Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$  C: 58.76 %, H: 5.19 %, N: 7.21 %. Найдено C: 58.63 %, H: 5.08 %, N: 7.14 %.

**2-(((1,3-Диметил-2,4,6-триоксо-5-фенилгексагидропиримидин-5-ил)окси)карбонил)-2-этилбутановая кислота, 9bd**



Выход: 77% (300.6 мг, 0.77 ммоль), белый порошок, т.пл. 109-110 °С.  $R_f$  = 0.66 (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

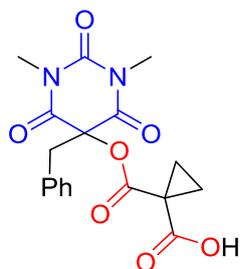
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.91 (br.s, 1H), 7.44-7.34 (m, 5H), 3.35 (s, 6H), 2.08 (q,  $J$  = 7.4 Гц, 4H), 0.96 (t,  $J$  = 7.5 Гц, 6H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.6, 172.5, 166.1, 150.5, 132.2, 130.6, 129.5, 126.1, 79.8, 58.5, 29.5, 26.4, 8.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_7]^+$  : 413.1319. Найдено: 413.1317.

Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$  C: 58.46 %, H: 5.68 %, N: 7.18 %. Найдено C: 58.84 %, H: 5.75 %, N: 7.08 %.

**1-(((5-Бензил-1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)окси)карбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота, 9ca**



Выход: 78% (292.0 мг, 0.78 ммоль), белый порошок, т.пл. 136-138 °С.  $R_f$  = 0.29 (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.20 (br.s, 1H), 7.34-7.22 (m, 3H), 6.96-6.90 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.01 (dd,  $J = 7.7, 4.1$  Гц, 2H), 1.92 (dd,  $J = 7.7, 3.8$  Гц, 2H).

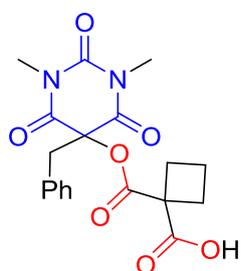
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.1, 170.6, 166.5, 149.4, 129.8, 129.4, 129.1, 128.9, 79.3, 43.9, 28.7, 25.8, 22.5.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_7]^+$  : 397.1006. Найдено: 397.0999.

Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$  C: 57.75 %, H: 4.85 %, N: 7.48 %. Найдено C: 57.74 %, H: 4.51 %, N: 7.36 %.

ИК (KBr): 3195, 2582, 1741, 1726, 1702, 1666, 1445, 1398, 1311, 1271, 1193, 1181, 1170, 1112, 1047, 976, 836, 778, 753, 742, 704, 504  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((5-Бензил-1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)окси)карбонил)циклобутан-1-карбоновая кислота, 9св**



Выход: 69% (268.0 мг, 0.69 ммоль), белый порошок, т.пл. 134-135 °С.  $R_f = 0.56$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.80 (br.s, 1H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.02-6.95 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.69 (t,  $J = 7.7$  Гц, 4H), 2.14-2.00 (m, 2H).

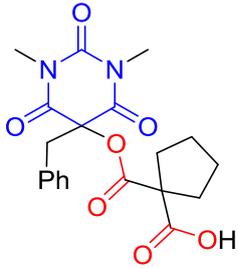
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.0, 170.9, 167.1, 149.6, 130.3, 129.5, 128.9, 128.8, 79.1, 43.8, 28.8, 28.6, 16.3.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_7]^+$  : 411.1163. Найдено: 411.1156.

Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$  C: 58.76 %, H: 5.19 %, N: 7.21 %. Найдено C: 58.80 %, H: 5.15%, N: 7.13 %.

ИК (KBr): 3002, 2954, 2668, 2557, 1750, 1693, 1495, 1445, 1389, 1301, 1282, 1194, 1146, 1103, 1037, 935, 748, 707, 507  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((5-Бензил-1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)окси)карбонил)циклопентан-1-карбоновая кислота, 9сс**



Выход: 70% (281.7 мг, 0.70 ммоль), белый порошок, т.пл. 135-136 °С.  $R_f = 0.64$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.83 (br.s, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.07 (s, 6H), 2.44-2.20 (m, 4H), 1.85-1.68 (m, 4H).

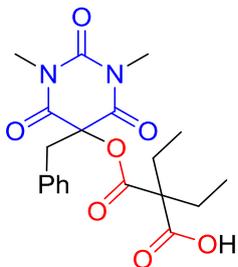
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.8, 171.9, 167.1, 149.6, 130.3, 129.5, 128.9, 128.8, 79.1, 59.5, 43.8, 34.8, 28.6, 25.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_7]^+$  : 425.1319. Найдено: 425.1311.

Вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$  C: 59.70 %, H: 5.51 %, N: 6.96 %. Найдено C: 59.69 %, H: 5.54 %, N: 7.08 %.

ИК (KBr): 2959, 2660, 1752, 1693, 1494, 1447, 1432, 1388, 1294, 1169, 1103, 1045, 922, 749, 705, 476  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-(((5-Бензил-1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)окси)карбонил)-2-этилбутановая кислота, 9cd**



Выход: 84% (339.7 мг, 0.84 ммоль), белый порошок, т.пл. 92-94 °С.  $R_f = 0.53$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.12 (br.s, 1H), 7.33-7.21 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.07 (q,  $J = 7.3$  Гц, 4H), 0.95 (t,  $J = 7.3$  Гц, 6H).

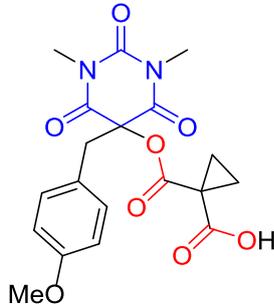
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.3, 172.0, 167.0, 149.6, 130.3, 129.5, 128.9, 128.8, 79.0, 58.1, 43.9, 28.6, 26.2, 8.4.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_7]^+$  : 427.1476. Найдено: 427.1461.

Вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$  C: 59.40 %, H: 5.98 %, N: 6.93 %. Найдено C: 59.32 %, H: 6.03 %, N: 6.93 %.

ИК (KBr): 3447, 2968, 1734, 1693, 1446, 1432, 1388, 1287, 1233, 1143, 1103, 1043, 945, 746, 705  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((5-(4-Метоксибензил)-1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)окси)карбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота, 9da**



Выход: 74% (299.2 мг, 0.74 ммоль), белый порошок, т.пл. 139-140 °С.  $R_f = 0.87$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.86 (d,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 6.78 (d,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.11 (s, 6H), 2.03 (dd,  $J = 7.8, 3.9$  Гц, 2H), 1.94 (dd,  $J = 7.8, 4.0$  Гц, 2H).

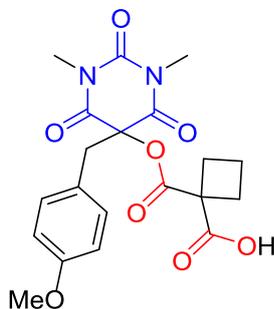
$^{13}\text{C}$  ЯМР (50 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.8, 170.3, 166.8, 160.3, 149.6, 130.7, 121.6, 114.4, 79.6, 55.5, 43.4, 28.9, 25.9, 22.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_8]^+$  : 427.1112. Найдено: 427.1097.

Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8$  C: 56.43 %, H: 4.99 %, N: 6.93 %. Найдено C: 56.51 %, H: 5.07 %, N: 6.91 %.

ИК (KBr): 2935, 2837, 2601, 1739, 1686, 1615, 1516, 1442, 1309, 1254, 1146, 1041, 922, 408  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((5-(4-Метоксибензил)-1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)окси)карбонил)циклобутан-1-карбоновая кислота, 9db**



Выход: 76% (318.0 мг, 0.76 ммоль), белый порошок, т.пл. 186-188 °С.  $R_f = 0.31$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.58 (br.s, 1H), 6.88 (d,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 6.77 (d,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.10 (s, 6H), 2.70-2.61 (m, 4H), 2.12-1.97 (m, 2H).

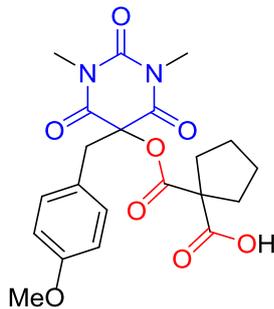
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.0, 171.2, 167.3, 159.9, 149.7, 130.6, 122.0, 114.2, 79.0, 55.3, 52.0, 43.1, 28.8, 28.7, 16.3.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_8]^+$  : 441.1268. Найдено: 441.1264.

Вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8$  C: 57.41 %, H: 5.30 %, N: 6.70 %. Found C: 57.39 %, H: 5.32 %, N: 6.71 %.

ИК (KBr): 2961, 1755, 1695, 1612, 1513, 1444, 1290, 1252, 1092, 1030, 928, 750, 404  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((5-(4-Метоксибензил)-1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)окси)карбонил)циклопентан-1-карбоновая кислота, 9dc**



Выход: 81% (350.3 мг, 0.81 ммоль), белый порошок, т.пл. 178-179 °С.  $R_f$  = 0.39 (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.66 (br.s, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 8.0 Гц, 2H), 6.77 (d,  $J$  = 8.0 Гц, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.38-2.22 (m, 4H), 1.80-1.66 (m, 4H).

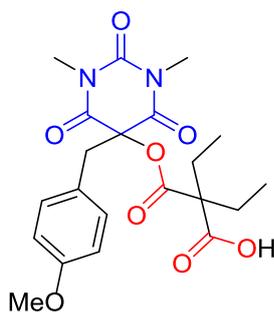
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.0, 172.0, 167.2, 159.9, 149.7, 130.6, 122.0, 114.2, 79.1, 59.6, 55.4, 43.1, 34.8, 28.7, 25.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_8]^+$  : 455.1425. Найдено: 455.1432.

Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$  C: 58.33 %, H: 5.59 %, N: 6.48 %. Найдено C: 58.17 %, H: 5.54 %, N: 6.41 %.

ИК (KBr): 2962, 2933, 2886, 2662, 1761, 1693, 1612, 1514, 1443, 1253, 1177, 1072, 911, 844, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-Этил-2-(((5-(4-метоксибензил)-1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)окси)карбонил)бутановая кислота, 9dd**



Выход: 83% (360.6 мг, 0.83 ммоль), белый порошок, т.пл. 112-113 °С.  $R_f = 0.64$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.81 (br.s, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.3$  Гц, 2H), 6.77 (d,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.05 (q,  $J = 7.3$  Гц, 4H), 0.94 (t,  $J = 7.3$  Гц, 6H).

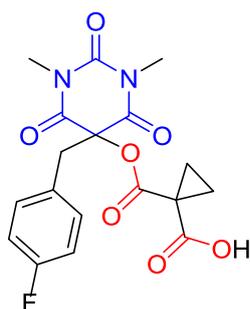
$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.1, 172.2, 167.1, 159.9, 149.7, 130.6, 121.9, 114.2, 79.0, 58.2, 55.4, 43.2, 28.7, 26.3, 8.4.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_8]^+$  : 457.1581. Найдено: 457.1577.

Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8$  C: 58.06 %, H: 6.03 %, N: 6.45 %. Найдено C: 58.04 %, H: 6.15 %, N: 6.28 %.

ИК (KBr): 2976, 2940, 1734, 1690, 1613, 1515, 1444, 1375, 1256, 1233, 1120, 1040, 946, 847, 744  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((5-(4-Фторбензил)-1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)окси)карбонил)циклопропан-1-карбоновая кислота, 9ea**



Выход: 92% (361.0 мг, 0.92 ммоль), белый порошок, т.пл. 140-142 °С.  $R_f = 0.43$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.08-6.87 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 3.12 (s, 6H), 2.10-1.85 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.3, 170.3, 166.4, 163.0 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 249.4$  Гц), 149.4, 131.3 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8.2$  Гц), 125.7 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.5$  Гц), 116.1 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.7$  Гц), 79.1, 43.0, 28.8, 25.8, 22.6.

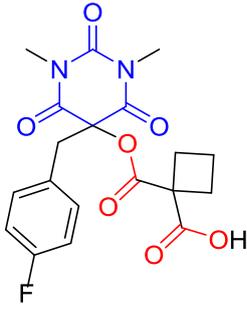
$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -110.99 (s).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{NaO}_7]^+$  : 415.0912. Найдено: 415.0907.

Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_7$  C: 55.10 %, H: 4.37 %, N: 7.14 %. Найдено C: 55.18 %, H: 4.36 %, N: 7.06 %.

ИК (KBr): 3202, 1765, 1692, 1606, 1514, 1446, 1392, 1371, 1290, 1232, 1143, 1111, 1045, 858, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((5-(4-Фторбензил)-1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)окси)карбонил)циклобутан-1-карбоновая кислота, 9eb**



Выход: 81% (329.2 мг, 0.81 ммоль), белый порошок, т.пл. 166-167 °С.  $R_f = 0.53$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.01 (br.s, 1H), 7.02-6.97 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.15 (s, 6H), 2.69 (t,  $J = 8.0$  Гц, 4H), 2.16-1.96 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.9, 170.9, 167.0, 162.9 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 248.7$  Гц), 149.7, 131.3 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8.2$  Гц), 126.2 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.3$  Гц), 115.9 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.6$  Гц), 78.8, 51.8, 42.9, 28.8, 28.8, 16.3.

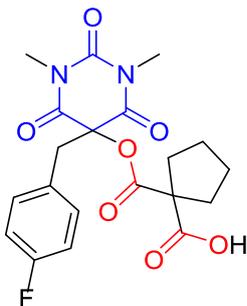
$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -112.18 (s).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{NaO}_7]^+$  : 429.1069. Найдено: 429.1065.

Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_7$  С: 56.16 %, Н: 4.71 %, N: 6.89 %. Найдено С: 56.14 %, Н: 4.75 %, N: 6.73 %.

ИК (KBr): 2994, 2955, 1926, 1754, 1697, 1606, 1515, 1447, 1388, 1307, 1287, 1231, 1108, 745  $\text{cm}^{-1}$ .

**1-(((5-(4-Фторбензил)-1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)окси)карбонил)циклопентан-1-карбоновая кислота, 9ес**



Выход: 85% (357.3 мг, 0.85 ммоль), белый порошок, т.пл. 180-181 °С.  $R_f = 0.48$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.88 (br.s, 1H), 7.16-7.05 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.12 (t,  $J = 6.7$  Гц, 4H), 1.64-1.57 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  171.81, 171.75, 166.1, 161.9 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 244.5$  Гц), 149.4, 131.9 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8.4$  Гц), 127.4 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.1$  Гц), 115.2 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.4$  Гц), 78.5, 59.2, 41.4, 33.8, 28.4, 25.0.

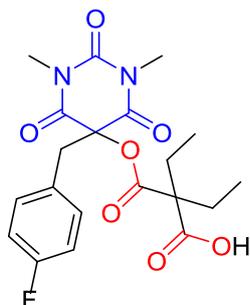
$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -112.22 (s).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{NaO}_7]^+$  : 443.1225. Найдено: 443.1236.

Вычислено для  $C_{20}H_{21}FN_2O_7$  C: 57.14 %, H: 5.04 %, N: 6.66 %. Найдено C: 57.16 %, H: 4.89 %, N: 6.61 %.

ИК (KBr): 2952, 2663, 1753, 1697, 1605, 1515, 1446, 1374, 1288, 1226, 1164, 1111, 1049, 929, 851, 745, 545, 495  $cm^{-1}$ .

**2-Этил-2-(((5-(4-фторбензил)-1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)окси)карбонил)бутановая кислота, 9ed**



Выход: 86% (363.3 мг, 0.86 ммоль), белый порошок, т.пл. 133-134 °С.  $R_f = 0.78$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.21 (br.s, 1H), 6.99-6.94 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.11 (s, 6H), 2.05 (q,  $J = 7.4$  Гц, 4H), 0.93 (t,  $J = 7.5$  Гц, 6H).

$^{13}C$  ЯМР (75 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174.3, 171.9, 166.9, 162.9 (d,  $^1J_{C-F} = 248.8$  Гц), 149.6, 131.3 (d,  $^3J_{C-F} = 8.2$  Гц), 126.2 (d,  $^4J_{C-F} = 3.4$  Гц), 115.9 (d,  $^2J_{C-F} = 21.6$  Гц), 78.7, 58.1, 43.0, 28.7, 26.1, 8.4.

$^{19}F$  ЯМР (282 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -112.13 (s).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{20}H_{23}FN_2NaO_7]^+$  : 445.1382. Найдено: 445.1377.

Вычислено для  $C_{20}H_{23}FN_2O_7$  C: 56.87 %, H: 5.49 %, N: 6.63 %. Найдено C: 57.01 %, H: 5.50 %, N: 6.61 %.

ИК (KBr): 2980, 2891, 2674, 1734, 1695, 1514, 1446, 1387, 1287, 1228, 1142, 1108, 1057, 945, 850, 826, 743, 548  $cm^{-1}$ .

**Эксперимент к Таблице 5.6. Синтез 6ha, 6hd, 7fa, 7fd**

Малонил пероксид **5a** или **5d** (512.3-632.5 мг, 4.00 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору 3*H*-пиразол-3-она **1h** или изоксазол-5(2*H*)-она **2f** (160.2-161.2 мг, 1.00 ммоль) в  $CF_3CH_2OH$  (2 мл). Смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 24 часов. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт выделяли хроматографией на  $SiO_2$  с использованием элюента  $CH_2Cl_2$ -EtOAc с 2% AcOH с увеличением доли EtOAc от 5 до 50 объемных процентов.

**1,1'-(((5-Оксо-3-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4,4-диил)бис(окси))бис(карбонил))бис(циклопропан-1-карбоновая кислота), 6ha**

Выход: 42% (174.9 мг, 0.42 ммоль), белый порошок, т.пл. 211-212 °С (decomp.).  $R_f = 0.15$  (PE:EtOAc = 1:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.10 (br.s, 2H), 12.22 (s, 1H), 7.86-7.75 (m, 2H), 7.53-7.40 (m, 3H), 1.50-1.16 (m, 8H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169.1, 166.0, 165.5, 145.8, 130.6, 129.0, 127.5, 125.6, 94.7, 39.5, 27.4, 16.5, 16.0.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_9]^+$  : 439.0748. Найдено: 439.0744.

Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_9$  C: 54.81 %, H: 3.87 %, N: 6.73 %. Найдено C: 54.95 %, H: 3.71 %, N: 6.51 %.

ИК (KBr): 3385, 1768, 1750, 1699, 1447, 1427, 1327, 1225, 1168, 1109, 1070, 1042, 988, 937, 896, 750, 734, 659, 529  $\text{cm}^{-1}$ .

**2,2'-(((5-Оксо-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-4,4-диил)бис(окси))бис(карбонил)) бис(2-этилбутановая кислота), 6hd**

Выход: 50% (238.2 мг, 0.50 ммоль), белый порошок, т.пл. 178-179 °С.  $R_f = 0.51$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.21 (br.s, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 3H), 1.86-1.61 (m, 8H), 0.70 (t,  $J = 6.5$  Гц, 6H), 0.52 (t,  $J = 6.5$  Гц, 6H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.0, 167.7, 165.9, 145.9, 130.4, 128.8, 127.6, 125.6, 94.6, 57.6, 24.2, 24.0, 7.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_9]^+$  : 499.1687. Найдено: 499.1688.

Вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9$  C: 57.98 %, H: 5.92 %, N: 5.88 %. Найдено C: 58.02 %, H: 5.93 %, N: 5.85 %.

ИК (KBr): 3243, 2977, 1779, 1745, 1715, 1451, 1392, 1259, 1205, 1109, 1059, 929, 688  $\text{cm}^{-1}$ .

**1,1'-(((5-Оксо-3-фенил-4,5-дигидроизоксазол-4,4-диил)бис(окси))бис(карбонил)) бис(циклопропан-1-карбоновая кислота), 7fa**

Выход: 67% (279.6 мг, 0.67 ммоль), белый порошок, т.пл. 178-179 °С.  $R_f = 0.26$  (PE:EtOAc = 1:2+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.21 (br. s, 2H), 7.92 (d,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 7.68 (t,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 7.58 (t,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 1.57-1.30 (m, 8H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168.7, 166.7, 166.6, 156.2, 133.3, 129.6, 126.9, 123.2, 93.7, 27.2, 17.1, 16.6.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NNaO}_{10}]^+$  : 440.0588. Найдено: 440.0583.

Вычислено для  $C_{19}H_{15}NO_{10}$  C: 54.68 %, H: 3.62 %, N: 3.36 %. Найдено C: 54.61 %, H: 3.58 %, N: 3.48 %.

**2,2'-(((5-Оксо-3-фенил-4,5-дигидроизоксазол-4,4-диил)бис(окси))бис(карбонил))бис(2-этилбутановая кислота), 7fd**

Выход: 72% (343.8 мг, 0.72 ммоль), белый порошок, т.пл. 205-206 °С.  $R_f = 0.63$  (PE:EtOAc = 1:2+2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.56 (t,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 1.84-1.66 (m, 8H), 0.72 (t,  $J = 7.3$  Гц, 6H), 0.52 (t,  $J = 7.4$  Гц, 6H).

$^{13}C$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170.6, 169.0, 166.6, 156.3, 133.3, 129.6, 126.8, 123.2, 93.6, 57.9, 24.4, 24.2, 7.7.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{23}H_{27}NNaO_{10}]^+$  : 500.1527. Найдено: 500.1519.

Вычислено для  $C_{23}H_{27}NO_{10}$  C: 57.86 %, H: 5.70 %, N: 2.93 %. Найдено C: 57.52 %, H: 5.81 %, N: 2.70 %.

**Эксперимент к Таблице 5.6. Синтез 9ac, 9ad**

$LaCl_3 \cdot 7H_2O$  (37.1 мг, 0.1 ммоль) добавляли при перемешивании к раствору гетероцикла **4a** (156.1 мг, 1.00 ммоль) в EtOH (2 мл), затем добавляли малонил пероксид **5c** или **5d** (624.6-632.5 мг, 4.00 ммоль). Смесь перемешивали при 20-25 °С в течение 24 часов, добавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (3×10 мл), сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт выделяли хроматографией на  $SiO_2$  с использованием элюента  $CH_2Cl_2$ -EtOAc с 2 % *v/v* AcOH с увеличением доли EtOAc от 5 до 50 объемных процентов.

**1,1'-(((1,3-Диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5,5-диил)бис(окси))бис(карбонил))бис(циклопропан-1-карбоновая кислота), 9ac**

Выход: 68% (318.5 мг, 0.68 ммоль), белый порошок, т.пл. 133-134 °С.  $R_f = 0.49$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.24 (s, 6H), 2.10-1.99 (m, 8H), 1.66-1.49 (m, 8H).

$^{13}C$  ЯМР (75 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.3, 171.0, 162.1, 149.5, 87.4, 59.3, 33.9, 28.9, 24.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[M+Na]^+$ . Рассчитано для  $[C_{20}H_{24}N_2NaO_{11}]^+$  : 491.1272. Найдено: 491.1280.

Вычислено для  $C_{20}H_{24}N_2O_{11}$  C: 51.28 %, H: 5.16 %, N: 5.98 %. Найдено C: 51.35 %, H: 5.18 %, N: 6.07 %.

ИК (KBr): 3318, 2970, 1768, 1757, 1736, 1708, 1690, 1446, 1306, 1152, 1056, 791  $cm^{-1}$ .

**2,2'-(((1,3-Диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5,5-дил)бис(окси))бис(карбонил)бис (2-этилбутановая кислота), 9ad**

Выход: 71% (335.4 мг, 0.71 ммоль), белый порошок, т.пл. 139-140 °С.  $R_f = 0.52$  (PE:EtOAc = 2:1+2% AcOH).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.84 (br.s, 2H), 3.35 (s, 6H), 2.02-1.89 (m, 8H), 0.83 (t,  $J = 7.4$  Гц, 12H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.4, 170.1, 162.6, 150.0, 88.1, 58.2, 29.3, 24.8, 8.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Рассчитано для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_{11}]^+$  : 495.1585. Найдено: 495.1601.

Вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_{11}$  C: 50.85 %, H: 5.97 %, N: 5.93 %. Найдено C: 51.15 %, H: 5.90 %, N: 5.93 %.

ИК (KBr): 3282, 2972, 1774, 1749, 1712, 1693, 1449, 1391, 1306, 1213, 1158, 1112, 1061, 928  $\text{cm}^{-1}$ .

**Данные рентгеноструктурного анализа продуктов 6ad и 7ea**

Рентгенодифракционное исследование показало наличие сольватной молекулы воды в кристаллической структуре **6ad**. Индивидуальные молекулы **6ad** и **7ea** показаны на рисунках 6.4 and 6.5, их кристаллографические данные представлены в таблице 6.1. В кристалле молекулы **6ad** и воды объединены в слои за счет водородных связей, параллельные плоскости  $ac$  (рисунок 6.6). В отличие от **6ad**, молекулы **7ea** образуют centrosymmetric димеры (рисунок 6.7).

**Таблица 6.1.** Экспериментальные детали и кристаллографические данные продуктов **6ad** и **7ea**.

	<b>6ad</b>	<b>7ea</b>
Брутто формула	$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_6$
Молекулярный вес	288.30	379.36
Пространственная группа	$\text{P}2_1/\text{n}$	$\text{P}2_1/\text{n}$
$Z$	4	4
$a$ , Å	8.2578(9)	11.9770(10)
$b$ , Å	12.8033(13)	6.3979(6)
$c$ , Å	13.6340(14)	23.896(2)
$\beta$ , °	101.598(2)	90.353(2)
$V$ , Å <sup>3</sup>	1412.1(3)	1831.1(3)
$d_{\text{calc}}$ , г·см <sup>-3</sup>	1.356	1.376
$\mu$ , см <sup>-1</sup>	1.09	1.02
$F(000)$	616	792

$2\theta_{\max}, ^\circ$	52	52
Общее число отражений	18908	24282
Количество независимых отражений	4250	5583
Количество отражений с $[I > 2\sigma(I)]$	3581	4383
Количество уточняемых параметров	188	254
$R_1 [I > 2\sigma(I)]$	0.0382	0.0452
wR2 (по всем независимым отражениям)	0.1021	0.1245
GOF	1.035	1.031
Наибольшие величины остаточных максимумов, $e \cdot \text{Å}^{-3} (\rho_{\min}/\rho_{\max})$	0.493/-0.317	0.449/-0.215

Одиночные кристаллы **6ad** и **7ea** представляли собой бесцветные кубы и блоки, выращенные из смеси EtOAc / EtOH (20:1 v/v). Все дифракционные данные собраны на дифрактометре Bruker APEX-II CCD при 120 К. Структура решены с помощью программного обеспечения ShelXT[567] с использованием алгоритма совмещающего прямые методы и модифицированный метод Паттерсона. Уточнение структур проведено МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по  $F^2$  (программа ShelXL[568]). Изображения молекул **6ad** и **7ea** и их кристаллических упаковок выполнены с помощью программы Olex2 [569]. Экспериментальные детали, атомные координаты и параметры анизотропных смещений были депонированы в CCDC (номера 1499091 и 1499597) и могут быть бесплатно получены через веб-страницу <https://summary.ccdc.cam.ac.uk/structure-summary-form>.

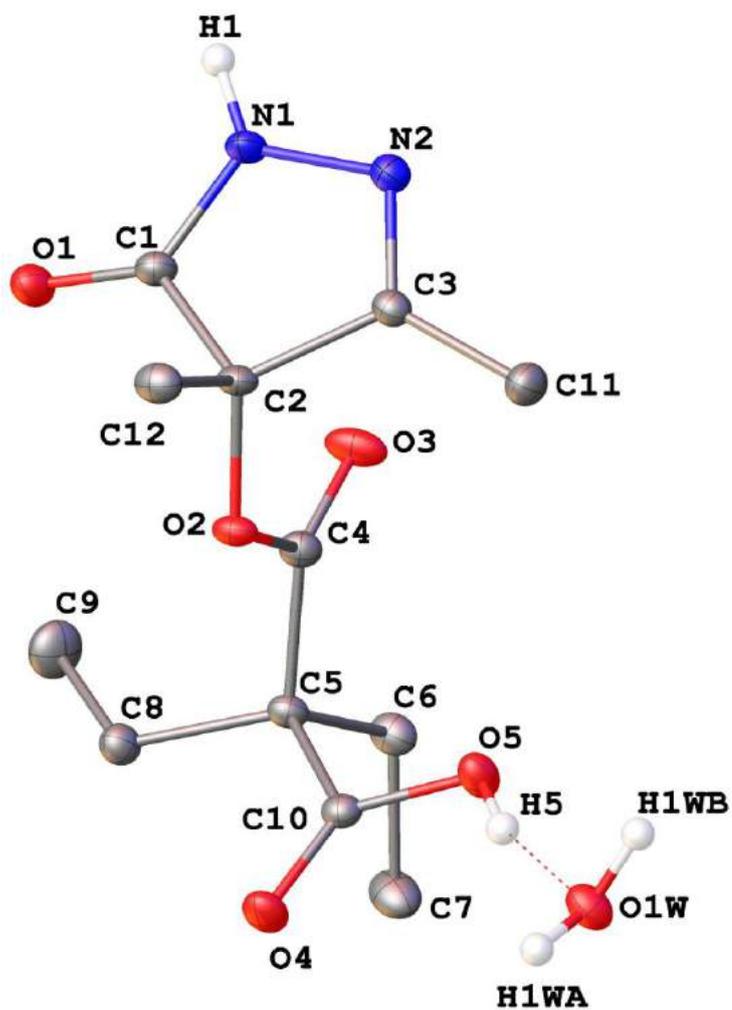


Рисунок 6.4. Молекулярная структура **bad** (CCDC no. 1499091).

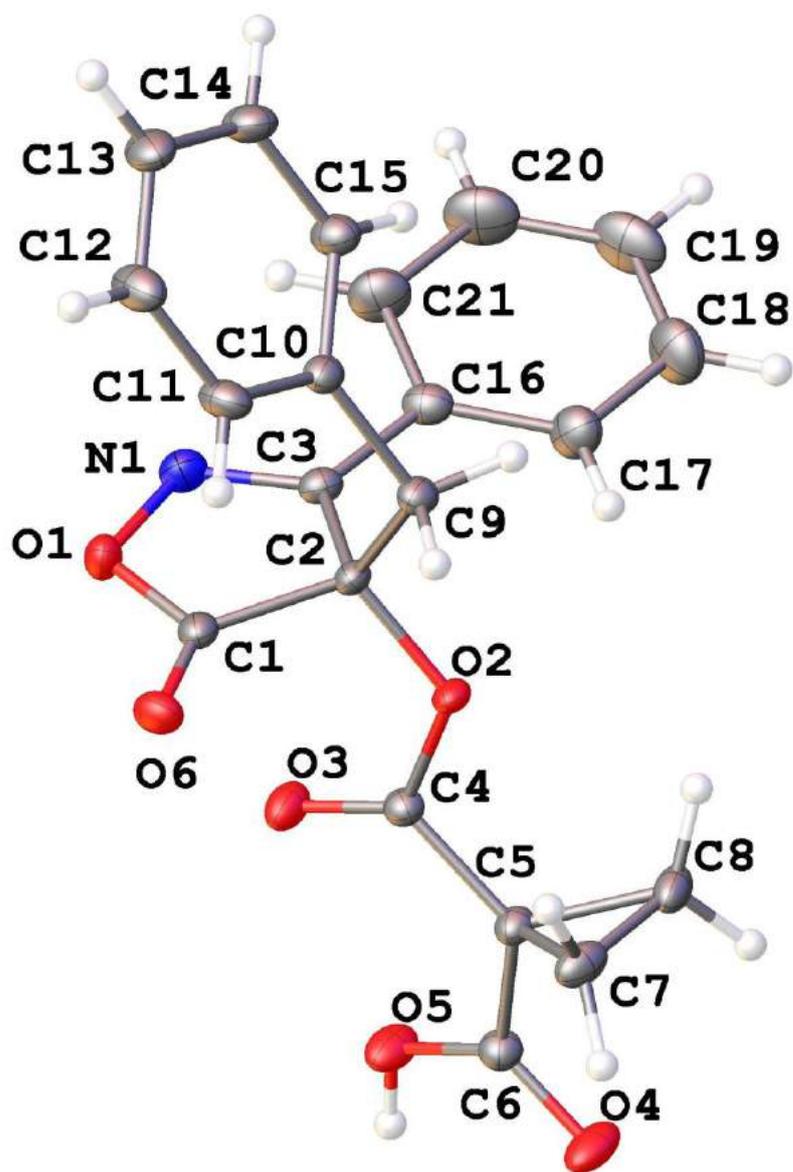


Рисунок 6.5. Кристаллическая упаковка 7ea (CCDC no. 1499597).

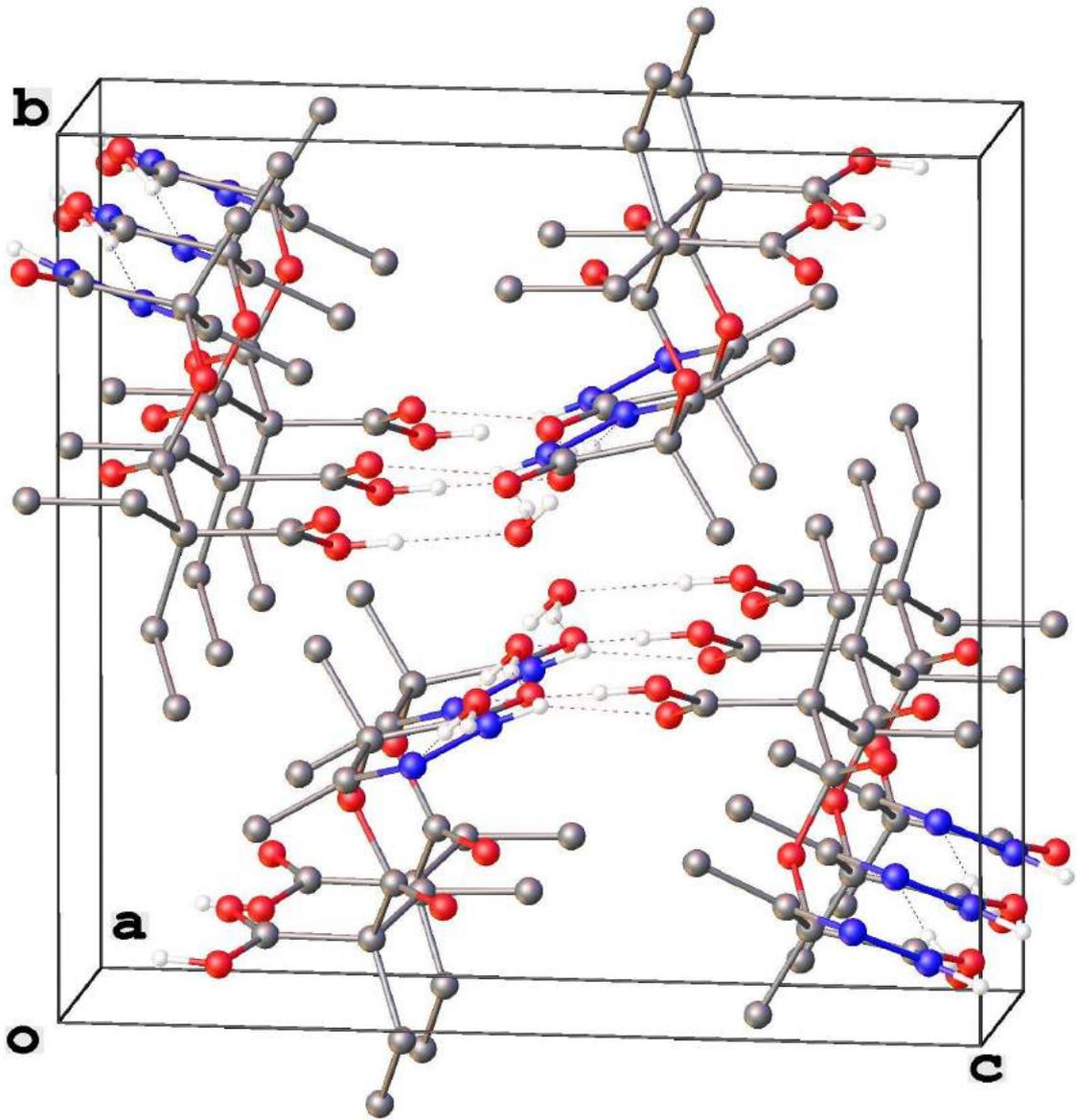


Рисунок 6.6. Кристаллическая упаковка **6ad**.

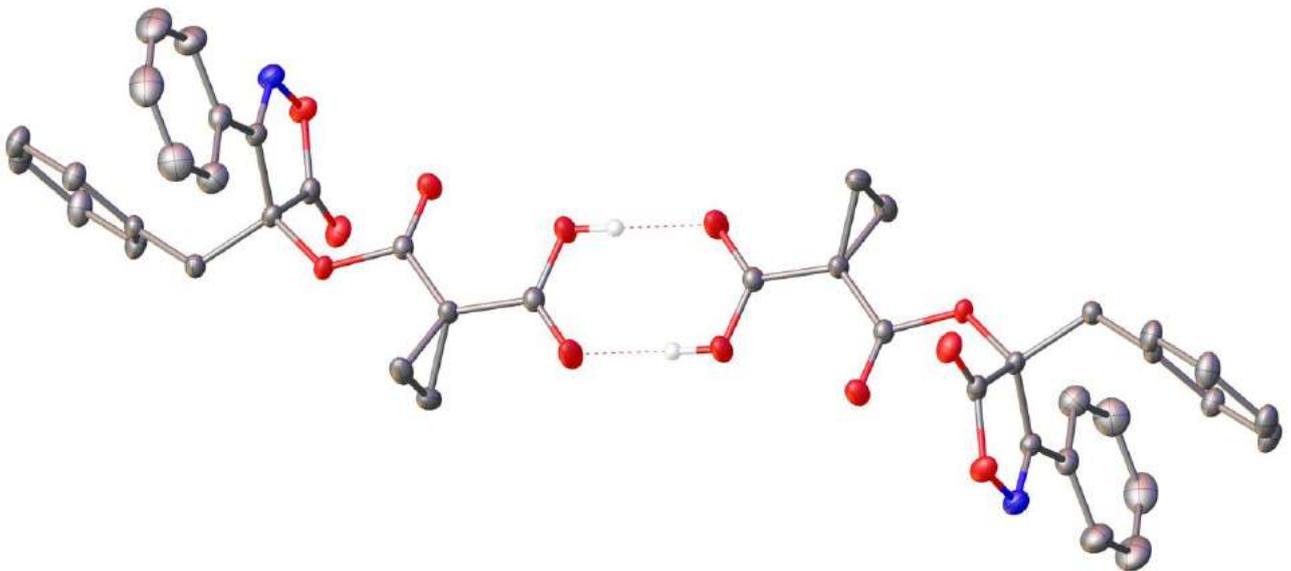


Рисунок 6.7. Центросимметричный димер в кристалле **7ea**.

## ВЫВОДЫ

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

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

$^1\text{O}_2$	Синглетный кислород
DDQ	2,3-Дихлоро-5,6-дицианобензохинон
DMAP	4-(Диметиламино)пиридин
IBX	2-Иодоксибензойная кислота
MCPBA	3-Хлорпербензойная кислота
NHPI	N-гидроксифталиimid
LDA	Диизопропиламид лития
Pu	Пиридин
TEMPO	2,2,6,6-Тетраметилпиперидин-N-оксильный радикал
ДБУ	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DMCO	Диметилсульфоксид
DMF	N,N-диметилформамид
Оксон	Пероксомonosульфат калия $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$
PCC	Хлорхромат пиридиния
Ac	Ацетил
acac	Ацетилацетонат
Alk	Алкил
Ar	Арил
Sp	Циклопентил
TFA	Трифторуксусная кислота
TMS	Триметилсилил
p-TsOH	пара-Толуилсульфоновая кислота
MBK	Метилвинилкетон

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Greene F. D. Cyclic Diacyl Peroxides. I. Monomeric Phthaloyl Peroxide // Journal of the American Chemical Society. – 1956. – Т. 78, № 10. – С. 2246-2250.
2. Adam W., Rucktaeschel R. Cyclic peroxides. V.  $\alpha$ -Lactone intermediate via photodecarboxylation of a monomeric malonyl peroxide // Journal of the American Chemical Society. – 1971. – Т. 93, № 2. – С. 557-559.
3. Darmon M. J., Schuster G. B. Thermal chemistry of cyclopropyl-substituted malonyl peroxides. A new chemiluminescent reaction // The Journal of Organic Chemistry. – 1982. – Т. 47, № 24. – С. 4658-4664.
4. Schwarz M., Reiser O. Metal or No Metal: That Is the Question! // Angewandte Chemie International Edition. – 2011. – Т. 50, № 45. – С. 10495-10497.
5. Yuan C., Axelrod A., Varela M., Danysh L., Siegel D. Synthesis and reaction of phthaloyl peroxide derivatives, potential organocatalysts for the stereospecific dihydroxylation of alkenes // Tetrahedron Letters. – 2011. – Т. 52, № 20. – С. 2540-2542.
6. Griffith J. C., Jones K. M., Picon S., Rawling M. J., Kariuki B. M., Campbell M., Tomkinson N. C. O. Alkene Syn Dihydroxylation with Malonyl Peroxides // Journal of the American Chemical Society. – 2010. – Т. 132, № 41. – С. 14409-14411.
7. Picon S., Rawling M., Campbell M., Tomkinson N. C. O. Alkene Dihydroxylation with Malonyl Peroxides: Catalysis Using Fluorinated Alcohols // Organic Letters. – 2012. – Т. 14, № 24. – С. 6250-6253.
8. Jones K. M., Tomkinson N. C. O. Metal-Free Dihydroxylation of Alkenes using Cyclobutane Malonyl Peroxide // The Journal of Organic Chemistry. – 2012. – Т. 77, № 2. – С. 921-928.
9. Rawling M. J., Tomkinson N. C. O. Metal-free syn-dioxygenation of alkenes // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2013. – Т. 11, № 9. – С. 1434-1440.
10. Alamillo-Ferrer C., Davidson S. C., Rawling M. J., Theodoulou N. H., Campbell M., Humphreys P. G., Kennedy A. R., Tomkinson N. C. O. Alkene anti-Dihydroxylation with Malonyl Peroxides // Organic Letters. – 2015. – Т. 17, № 20. – С. 5132-5135.
11. Alamillo-Ferrer C., Karabourniotis-Sotti M., Kennedy A. R., Campbell M., Tomkinson N. C. O. Alkene Dioxygenation with Malonyl Peroxides: Synthesis of  $\gamma$ -Lactones, Isobenzofuranones, and Tetrahydrofurans // Organic Letters. – 2016. – Т. 18, № 13. – С. 3102-3105.
12. Yuan C., Liang Y., Hernandez T., Berriochoa A., Houk K. N., Siegel D. Metal-free oxidation of aromatic carbon-hydrogen bonds through a reverse-rebound mechanism // Nature. – 2013. – Т. 499, № 7457. – С. 192-196.

13. Dragan A., Kubczyk T. M., Rowley J. H., Sproules S., Tomkinson N. C. O. Arene Oxidation with Malonoyl Peroxides // *Organic Letters*. – 2015. – T. 17, № 11. – C. 2618-2621.
14. Camelio A. M., Liang Y., Eliassen A. M., Johnson T. C., Yuan C., Schuppe A. W., Houk K. N., Siegel D. Computational and Experimental Studies of Phthaloyl Peroxide-Mediated Hydroxylation of Arenes Yield a More Reactive Derivative, 4,5-Dichlorophthaloyl Peroxide // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – T. 80, № 16. – C. 8084-8095.
15. Eliassen A. M., Christy M., Claussen K. R., Besandre R., Thedford R. P., Siegel D. Dearomatization Reactions Using Phthaloyl Peroxide // *Organic Letters*. – 2015. – T. 17, № 18. – C. 4420-4423.
16. Davies H. M. L., Morton D. Recent Advances in C–H Functionalization // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – T. 81, № 2. – C. 343-350.
17. Yamaguchi J., Yamaguchi A. D., Itami K. C–H Bond Functionalization: Emerging Synthetic Tools for Natural Products and Pharmaceuticals // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2012. – T. 51, № 36. – C. 8960-9009.
18. Li C.-J. Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC): Exploring C–C Bond Formations beyond Functional Group Transformations // *Accounts of Chemical Research*. – 2009. – T. 42, № 2. – C. 335-344.
19. Yeung C. S., Dong V. M. Catalytic Dehydrogenative Cross-Coupling: Forming Carbon–Carbon Bonds by Oxidizing Two Carbon–Hydrogen Bonds // *Chemical Reviews*. – 2011. – T. 111, № 3. – C. 1215-1292.
20. Krylov I. B., Vil' V. A., Terent'ev A. O. Cross-dehydrogenative coupling for the intermolecular C–O bond formation // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – T. 11. – C. 92-146.
21. Girard S. A., Knauber T., Li C.-J. The Cross-Dehydrogenative Coupling of C sp<sup>3</sup>–H Bonds: A Versatile Strategy for C–C Bond Formations // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2014. – T. 53, № 1. – C. 74-100.
22. Zhang C., Tang C., Jiao N. Recent advances in copper-catalyzed dehydrogenative functionalization via a single electron transfer (SET) process // *Chemical Society Reviews*. – 2012. – T. 41, № 9. – C. 3464-3484.
23. Samanta R., Matcha K., Antonchick A. P. Metal-Free Oxidative Carbon-Heteroatom Bond Formation Through C–H Bond Functionalization // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – T. 2013, № 26. – C. 5769-5804.
24. Melone L., Punta C. Metal-free aerobic oxidations mediated by N-hydroxyphthalimide. A concise review // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – T. 9. – C. 1296-1310.

25. Han B., Liu Q., Liu Z., Mu R., Zhang W., Liu Z.-L., Yu W. A Metal-Free Catalytic Aerobic Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydro-pyridines by N-Hydroxyphthalimide // *Synlett.* – 2005. – T. 2005, № 15. – C. 2333-2334.
26. Yang G., Zhang Q., Miao H., Tong X., Xu J. Selective Organocatalytic Oxygenation of Hydrocarbons by Dioxygen Using Anthraquinones and N-Hydroxyphthalimide // *Organic Letters.* – 2005. – T. 7, № 2. – C. 263-266.
27. World Health Organization. World malaria report 2015. – <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/en/>: WHO Press.
28. Roberts D. J., Chitnis C. E. Molecular Pathogenesis of Malaria // *Molecular Hematology* Wiley-Blackwell, 2010. – C. 196-207.
29. Lin Chua C. L., Ataíde R., Umbers A. J., Boeuf P. Pathogenesis of Malarial Parasites in Humans // *Human Emerging and Re-emerging Infections* John Wiley & Sons, Inc., 2015. – C. 393-422.
30. Meshnick S. R., Dobson M. J. The History of Antimalarial Drugs // *Antimalarial Chemotherapy: Mechanisms of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery* / Rosenthal P. J. – Totowa, NJ: Humana Press, 2001. – C. 15-25.
31. Petersen I., Eastman R., Lanzer M. Drug-resistant malaria: Molecular mechanisms and implications for public health // *FEBS Letters.* – 2011. – T. 585, № 11. – C. 1551-1562.
32. Gunn A., Pitt S. J. Parasite Treatment and Control // *Parasitology* John Wiley & Sons, Ltd, 2012. – C. 339-373.
33. Mutabingwa T. K. Artemisinin-based combination therapies (ACTs): Best hope for malaria treatment but inaccessible to the needy! // *Acta Tropica.* – 2005. – T. 95, № 3. – C. 305-315.
34. Thwing J., Eisele T. P., Steketee R. W. Protective efficacy of malaria case management and intermittent preventive treatment for preventing malaria mortality in children: a systematic review for the Lives Saved Tool // *BMC Public Health.* – 2011. – T. 11 Suppl 3. – C. S14.
35. Ho W. E., Peh H. Y., Chan T. K., Wong W. S. F. Artemisinins: Pharmacological actions beyond anti-malarial // *Pharmacology & Therapeutics.* – 2014. – T. 142, № 1. – C. 126-139.
36. Li Y. Qinghaosu (artemisinin): Chemistry and pharmacology // *Acta Pharmacol Sin.* – 2012. – T. 33, № 9. – C. 1141-1146.
37. Mao W., Zhang Y., Zhang A. Discovery of Antimalarial Drug Artemisinin and Beyond // *Case Studies in Modern Drug Discovery and Development* John Wiley & Sons, Inc., 2012. – C. 227-256.
38. Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine // *Nat Med.* – 2011. – T. 17, № 10. – C. 1217-1220.
39. White N. J., Hien T. T., Nosten F. H. A Brief History of Qinghaosu // *Trends in Parasitology.* – 2015. – T. 31, № 12. – C. 607-610.

40. "The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015". Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 17 Oct 2016. <[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2015/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/)>. –
41. Tu Y. Y., Ni M. Y., Zhong Y. R., Li L. N., Cui S. L., Zhang M. Q., Wang X. Z., Liang X. T. [Studies on the constituents of *Artemisia annua* L. (author's transl)] // Yao Xue Xue Bao. – 1981. – T. 16, № 5. – C. 366-70.
42. Miller L. H., Su X. Artemisinin: Discovery from the Chinese Herbal Garden // Cell. – 2011. – T. 146, № 6. – C. 855-858.
43. White N. J. Qinghaosu (Artemisinin): The Price of Success // Science. – 2008. – T. 320, № 5874. – C. 330-334.
44. Enserink M. Source of New Hope Against Malaria is in Short Supply // Science. – 2005. – T. 307, № 5706. – C. 33-33.
45. Haynes R. K. From artemisinin to new artemisinin antimalarials: biosynthesis, extraction, old and new derivatives, stereochemistry and medicinal chemistry requirements // Curr Top Med Chem. – 2006. – T. 6, № 5. – C. 509-37.
46. Wallaart T. E., van Uden W., Lubberink H. G. M., Woerdenbag H. J., Pras N., Quax W. J. Isolation and Identification of Dihydroartemisinic Acid from *Artemisia annua* and Its Possible Role in the Biosynthesis of Artemisinin // J. Nat. Prod. – 1999. – T. 62, № 3. – C. 430-433.
47. Laughlin J. C. Agricultural production of artemisinin—a review // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. – 1994. – T. 88. – C. 21-22.
48. Hale V., Keasling J. D., Renninger N., Diagana T. T. Microbially derived artemisinin: a biotechnology solution to the global problem of access to affordable antimalarial drugs // Am J Trop Med Hyg. – 2007. – T. 77, № 6 Suppl. – C. 198-202.
49. Jain D. C., Mathur A. K., Gupta M. M., Singh A. K., Verma R. K., Gupta A. P., Kumar S. Isolation of high artemisinin-yielding clones of *Artemisia annua* // Phytochemistry. – 1996. – T. 43, № 5. – C. 993-1001.
50. Weathers P. J., Arsenault P. R., Covello P. S., McMickle A., Teoh K. H., Reed D. W. Artemisinin production in *Artemisia annua*: studies in planta and results of a novel delivery method for treating malaria and other neglected diseases // Phytochemistry reviews : proceedings of the Phytochemical Society of Europe. – 2011. – T. 10, № 2. – C. 173-183.
51. Nair M. S. R., Acton N., Klayman D. L., Kendrick K., Basile D. V., Mante S. Production of Artemisinin in Tissue Cultures of *Artemisia Annua* // Journal of Natural Products. – 1986. – T. 49, № 3. – C. 504-507.
52. Brown G. D. The Biosynthesis of Artemisinin (Qinghaosu) and the Phytochemistry of *Artemisia annua* L. (Qinghao) // Molecules. – 2010. – T. 15, № 11. – C. 7603.

53. Arsenault P. R., Wobbe K. K., Weathers P. J. Recent Advances in Artemisinin Production Through Heterologous Expression // *Current medicinal chemistry*. – 2008. – T. 15, № 27. – C. 2886.
54. Zeng Q., Qiu F., Yuan L. Production of artemisinin by genetically-modified microbes // *Biotechnol Lett.* – 2008. – T. 30, № 4. – C. 581-92.
55. Roth R. J., Acton N. A Simple Conversion of Artemisinic Acid into Artemisinin // *J. Nat. Prod.* – 1989. – T. 52, № 5. – C. 1183-1185.
56. Schmid G., Hofheinz W. Total synthesis of qinghaosu // *J. Am. Chem. Soc.* – 1983. – T. 105, № 3. – C. 624-625.
57. Zhou W.-S., Xu X.-X. Total Synthesis of the Antimalarial Sesquiterpene Peroxide Qinghaosu and Yingzhaosu A // *Accounts of Chemical Research*. – 1994. – T. 27, № 7. – C. 211-216.
58. Kim B. J., Sasaki T. Recent progress in the synthesis of artemisinin and its derivatives // *Organic Preparations and Procedures International*. – 2006. – T. 38, № 1. – C. 1-80.
59. Cook S. P. Artemisinin: A Case Study in the Evolution of Synthetic Strategy // *Synlett.* – 2014. – T. 25, № 06. – C. 751-759.
60. Kumar V., Mahajan A., Chibale K. Synthetic medicinal chemistry of selected antimalarial natural products // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2009. – T. 17, № 6. – C. 2236-2275.
61. Wang Z., Yang L., Yang X., Zhang X. Advances in the Chemical Synthesis of Artemisinin // *Synthetic Communications*. – 2014. – T. 44, № 14. – C. 1987-2003.
62. Abdin M. Z., Israr M., Rehman R. U., Jain S. K. Artemisinin, a Novel Antimalarial Drug: Biochemical and Molecular Approaches for Enhanced Production // *Planta Med.* – 2003. – T. 69, № 04. – C. 289-299.
63. Corsello M. A., Garg N. K. Synthetic chemistry fuels interdisciplinary approaches to the production of artemisinin // *Natural Product Reports*. – 2015. – T. 32, № 3. – C. 359-366.
64. Haynes R. K., Vonwiller S. C. From Qinghao, Marvelous Herb of Antiquity, to the Antimalarial Trioxane Qinghaosu and Some Remarkable New Chemistry // *Accounts of Chemical Research*. – 1997. – T. 30, № 2. – C. 73-79.
65. Kong J., Yang Y., Wang W., Cheng K., Zhu P. Artemisinic acid: A promising molecule potentially suitable for the semi-synthesis of artemisinin // *RSC Advances*. – 2013. – T. 3, № 21. – C. 7622-7641.
66. Dhaintaut J., Dlubala A., Guevel R., Medard A., Odon G., Raymond N., Turconi J. Photochemical process for producing artemisinin // *Book Photochemical process for producing artemisinin* / Editor, 2016.
67. Sanofi. Sanofi and PATH announce the Launch of Large-scale Production of Semisynthetic Artemisinin against Malaria // *Book Sanofi and PATH announce the Launch of Large-scale*

- Production of Semisynthetic Artemisinin against Malaria / Editor. – [http://en.sanofi.com/Images/32474\\_20130411\\_ARTEMISININE\\_en.pdf](http://en.sanofi.com/Images/32474_20130411_ARTEMISININE_en.pdf): Sanofi, 2013.
68. Xu X.-X., Zhu J., Huang D.-Z., Zhou W.-S. Total synthesis of arteannuin and deoxyarteannuin // *Tetrahedron*. – 1986. – T. 42, № 3. – C. 819-828.
69. Ravindranathan T., Anil Kumar M., Menon R. B., Hiremath S. V. Stereoselective synthesis of artemisinin // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – T. 31, № 5. – C. 755-758.
70. Yadav J. S., Satheesh Babu R., Sabitha G. Stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – T. 44, № 2. – C. 387-389.
71. Ye B., Wu Y.-L. An efficient synthesis of qinghaosu and deoxqinghaosu from arteannuic acid // *Chem. Commun.* – 1990.10.1039/C39900000726 № 10. – C. 726-727.
72. Lansbury P. T., Nowak D. M. An efficient partial synthesis of (+)-artemisinin and (+)-deoxoartemisinin // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – T. 33, № 8. – C. 1029-1032.
73. Nowak D. M., Lansbury P. T. Synthesis of (+)-artemisinin and (+)-deoxoartemisinin from arteannuin B and arteannuic acid // *Tetrahedron*. – 1998. – T. 54, № 3–4. – C. 319-336.
74. Zhu C., Cook S. P. A Concise Synthesis of (+)-Artemisinin // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – T. 134, № 33. – C. 13577-13579.
75. Avery M. A., Jennings-White C., Chong W. K. M. The Total synthesis of (+)-artemisinin and (+)-9-desmethyltemesinin // *Tetrahedron Lett.* – 1987. – T. 28, № 40. – C. 4629-4632.
76. Avery M. A., Chong W. K. M., Jennings-White C. Stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin, the antimalarial constituent of *Artemisia annua* L // *J. Am. Chem. Soc.* – 1992. – T. 114, № 3. – C. 974-979.
77. Hao H.-D., Li Y., Han W.-B., Wu Y. A Hydrogen Peroxide Based Access to Qinghaosu (Artemisinin) // *Org. Lett.* – 2011. – T. 13, № 16. – C. 4212-4215.
78. Roth R. J., Acton N. Isolation of Arteannuic Acid from *Artemisia annua* // *Planta Med.* – 1987. – T. 53, № 05. – C. 501-502.
79. Paddon C. J., Keasling J. D. Semi-synthetic artemisinin: a model for the use of synthetic biology in pharmaceutical development // *Nat Rev Micro.* – 2014. – T. 12, № 5. – C. 355-367.
80. Tsuruta H., Paddon C. J., Eng D., Lenihan J. R., Horning T., Anthony L. C., Regentin R., Keasling J. D., Renninger N. S., Newman J. D. High-Level Production of Amorpha-4,11-Diene, a Precursor of the Antimalarial Agent Artemisinin, in *Escherichia coli* // *PLoS ONE*. – 2009. – T. 4, № 2. – C. e4489.
81. Westfall P. J., Pitera D. J., Lenihan J. R., Eng D., Woolard F. X., Regentin R., Horning T., Tsuruta H., Melis D. J., Owens A., Fickes S., Diola D., Benjamin K. R., Keasling J. D., Leavell M. D., McPhee D. J., Renninger N. S., Newman J. D., Paddon C. J. Production of amorphaadiene in yeast, and its conversion to dihydroartemisinic acid, precursor to the antimalarial agent

- artemisinin // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2012. – T. 109, № 3. – C. E111-E118.
82. Ro D.-K., Paradise E. M., Ouellet M., Fisher K. J., Newman K. L., Ndungu J. M., Ho K. A., Eachus R. A., Ham T. S., Kirby J., Chang M. C. Y., Withers S. T., Shiba Y., Sarpong R., Keasling J. D. Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast // *Nature*. – 2006. – T. 440, № 7086. – C. 940-943.
83. Paddon C. J., Westfall P. J., Pitera D. J., Benjamin K., Fisher K., McPhee D., Leavell M. D., Tai A., Main A., Eng D., Polichuk D. R., Teoh K. H., Reed D. W., Treynor T., Lenihan J., Jiang H., Fleck M., Bajad S., Dang G., Dengrove D., Diola D., Dorin G., Ellens K. W., Fickes S., Galazzo J., Gaucher S. P., Geistlinger T., Henry R., Hepp M., Horning T., Iqbal T., Kizer L., Lieu B., Melis D., Moss N., Regentin R., Secret S., Tsuruta H., Vazquez R., Westblade L. F., Xu L., Yu M., Zhang Y., Zhao L., Lievens J., Covello P. S., Keasling J. D., Reiling K. K., Renninger N. S., Newman J. D. High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin // *Nature*. – 2013. – T. 496, № 7446. – C. 528-532.
84. Turconi J., Griolet F., Guevel R., Oddon G., Villa R., Geatti A., Hvala M., Rossen K., Göller R., Burgard A. Semisynthetic Artemisinin, the Chemical Path to Industrial Production // *Organic Process Research & Development*. – 2014. – T. 18, № 3. – C. 417-422.
85. Roth R. J., Acton N. A facile semisynthesis of the antimalarial drug Qinghaosu // *J. Chem. Ed.* – 1991. – T. 68, № 7. – C. 612.
86. Jung M., ElSohly H. N., Croom E. M., McPhail A. T., McPhail D. R. Practical conversion of artemisinic acid in desoxyartemisinin // *J. Org. Chem.* – 1986. – T. 51, № 26. – C. 5417-5419.
87. Feth M. P., Rossen K., Burgard A. Pilot Plant PAT Approach for the Diastereoselective Diimide Reduction of Artemisinic Acid // *Organic Process Research & Development*. – 2013. – T. 17, № 2. – C. 282-293.
88. Pieber B., Glasnov T., Kappe C. O. Continuous Flow Reduction of Artemisinic Acid Utilizing Multi-Injection Strategies—Closing the Gap Towards a Fully Continuous Synthesis of Antimalarial Drugs // *Chemistry – A European Journal*. – 2015. – T. 21, № 11. – C. 4368-4376.
89. Castro B., Chaudret R., Ricci G., Kurz M., Ochsenbein P., Kretzschmar G., Kraft V., Rossen K., Eisenstein O. Nonclassical CH– $\pi$  Supramolecular Interactions in Artemisinic Acid Favor a Single Conformation, Yielding High Diastereoselectivity in the Reduction with Diazene // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – T. 79, № 13. – C. 5939-5947.
90. Hsing-Jang L., Wen-Lung Y., Sew Y. C. A total synthesis of the antimalarial natural product (+)-qinghaosu // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – T. 34, № 28. – C. 4435-4438.

91. Constantino M. G., Beltrame M., da Silva G. V. J., Zukerman-Schpector J. A Novel Asymmetric Total Synthesis of (+)-Artemisinin // *Synthetic Communications*. – 1996. – T. 26, № 2. – C. 321-329.
92. Yadav J. S., Thirupathaiah B., Srihari P. A concise stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin // *Tetrahedron*. – 2010. – T. 66, № 11. – C. 2005-2009.
93. Haynes R. K., Vonwiller S. C. Catalysed oxygenation of allylic hydroperoxides derived from qinghao (artemisinic) acid. Conversion of qinghao acid into dehydroqinghaosu (artemisitenone) and qinghaosu (artemisinin) // *Chem. Commun.* – 1990.10.1039/C39900000451 № 6. – C. 451-453.
94. Vonwiller S. C., Warner J. A., Mann S. T., Haynes R. K. Copper(II) Trifluoromethanesulfonate-Induced Cleavage Oxygenation of Allylic Hydroperoxides Derived from Qinghao Acid in the Synthesis of Qinghaosu Derivatives: Evidence for the Intermediacy of Enols // *Journal of the American Chemical Society*. – 1995. – T. 117, № 45. – C. 11098-11105.
95. Sy L.-K., Zhu N.-Y., Brown G. D. Syntheses of dihydroartemisinic acid and dihydro-epideoxyarteannuin B incorporating a stable isotope label at the 15-position for studies into the biosynthesis of artemisinin // *Tetrahedron*. – 2001. – T. 57, № 40. – C. 8495-8510.
96. Sy L.-K., Brown G. D. The mechanism of the spontaneous autoxidation of dihydroartemisinic acid // *Tetrahedron*. – 2002. – T. 58, № 5. – C. 897-908.
97. Sy L.-K., Brown G. D. The role of the 12-carboxylic acid group in the spontaneous autoxidation of dihydroartemisinic acid // *Tetrahedron*. – 2002. – T. 58, № 5. – C. 909-923.
98. Brown G. D., Sy L.-K. Synthesis of labelled dihydroartemisinic acid // *Tetrahedron*. – 2004. – T. 60, № 5. – C. 1125-1138.
99. Brown G. D., Sy L.-K. In vivo transformations of artemisinic acid in *Artemisia annua* plants // *Tetrahedron*. – 2007. – T. 63, № 38. – C. 9548-9566.
100. Acton N., Roth R. J. On the conversion of dihydroartemisinic acid into artemisinin // *J. Org. Chem.* – 1992. – T. 57, № 13. – C. 3610-3614.
101. Kopetzki D., Lévesque F., Seeberger P. H. A Continuous-Flow Process for the Synthesis of Artemisinin // *Chem. Eur. J.* – 2013. – T. 19, № 17. – C. 5450-5456.
102. Lévesque F., Seeberger P. H. Continuous-Flow Synthesis of the Anti-Malaria Drug Artemisinin // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – T. 51, № 7. – C. 1706-1709.
103. Gilmore K., Kopetzki D., Lee J. W., Horvath Z., McQuade D. T., Seidel-Morgenstern A., Seeberger P. H. Continuous synthesis of artemisinin-derived medicines // *Chem. Commun.* – 2014. – T. 50, № 84. – C. 12652-12655.
104. Chen H.-J., Han W.-B., Hao H.-D., Wu Y. A facile and scalable synthesis of qinghaosu (artemisinin) // *Tetrahedron*. – 2013. – T. 69, № 3. – C. 1112-1114.

105. Amara Z., Bellamy Jessica F. B., Horvath R., Miller S. J., Beeby A., Burgard A., Rossen K., Poliakoff M., George M. W. Applying green chemistry to the photochemical route to artemisinin // *Nat. Chem.* – 2015. – T. 7, № 6. – C. 489-495.
106. Patnaik P. Peroxides, Organic // *A Comprehensive Guide to the Hazardous Properties of Chemical Substances* John Wiley & Sons, Inc., 2006. – C. 719-740.
107. *The Chemistry of Peroxides / Cochr. Rappoport Z.* –: John Wiley & Sons, 2006.
108. Klapötke T. M., Wloka T. Peroxide Explosives // *PATAI'S Chemistry of Functional Groups* John Wiley & Sons, Ltd, 2009.
109. Denisov E. T., Denisova T. G., Pokidova T. S. Diacyl Peroxides, Peroxy Esters, Polyatomic, and Organometallic Peroxides // *Handbook of Free Radical Initiators* John Wiley & Sons, Inc., 2005. – C. 129-282.
110. Gaylord N. G., Mandal B. M., Martan M. Peroxide-induced polymerization of norbornene // *Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition.* – 1976. – T. 14, № 9. – C. 555-559.
111. Emami S. H., Salovey R., Hogen-Esch T. E. Peroxide-mediated crosslinking of poly(ethylene oxide) // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry.* – 2002. – T. 40, № 17. – C. 3021-3026.
112. Russell K. E. Free radical graft polymerization and copolymerization at higher temperatures // *Progress in Polymer Science.* – 2002. – T. 27, № 6. – C. 1007-1038.
113. *Peroxide Chemistry: Mechanistic and Preparative Aspects of Oxygen Transfer* /. – KGaA, Weinheim, FRG: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2005.
114. *Handbook of Vinyl Polymers: Radical Polymerization, Process, and Technology* /. –: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2008. – 784 c.
115. Ukuku D. O., Bari L., Kawamoto S. Hydrogen Peroxide // *Decontamination of Fresh and Minimally Processed Produce* Wiley-Blackwell, 2012. – C. 197-214.
116. Kitis M. Disinfection of wastewater with peracetic acid: a review // *Environment International.* – 2004. – T. 30, № 1. – C. 47-55.
117. Chassot A. L. C., Poisl M. I. P., Samuel S. M. W. In Vivo and In Vitro evaluation of the efficacy of a peracetic acid-based disinfectant for decontamination of acrylic resins // *Brazilian Dental Journal.* – 2006. – T. 17. – C. 117-121.
118. Baldry M. G. C., French M. S. Disinfection of Sewage Effluent with Peracetic Acid // *Water Science and Technology.* – 1989. – T. 21, № 3. – C. 203-206.
119. Alvaro J. E., Moreno S., Dianez F., Santos M., Carrasco G., Urrestarazu M. Effects of peracetic acid disinfectant on the postharvest of some fresh vegetables // *Journal of Food Engineering.* – 2009. – T. 95, № 1. – C. 11-15.

120. McDonnell G. The Use of Hydrogen Peroxide for Disinfection and Sterilization Applications // *PATAI'S Chemistry of Functional Groups* John Wiley & Sons, Ltd, 2009.
121. Omidbakhsh N. A new peroxide-based flexible endoscope-compatible high-level disinfectant // *American Journal of Infection Control*. – 2006. – T. 34, № 9. – C. 571-577.
122. Luukkonen T., Pehkonen S. O. Peracids in water treatment: A critical review // *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. – 2017. – T. 47, № 1. – C. 1-39.
123. Xu T., Feng Q., Jacob M. R., Avula B., Mask M. M., Baerson S. R., Tripathi S. K., Mohammed R., Hamann M. T., Khan I. A., Walker L. A., Clark A. M., Agarwal A. K. The Marine Sponge-Derived Polyketide Endoperoxide Plakortide F Acid Mediates Its Antifungal Activity by Interfering with Calcium Homeostasis // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2011. – T. 55, № 4. – C. 1611-1621.
124. Robert A., Dechy-Cabaret O., Cazelles J., Meunier B. From Mechanistic Studies on Artemisinin Derivatives to New Modular Antimalarial Drugs // *Accounts of Chemical Research*. – 2002. – T. 35, № 3. – C. 167-174.
125. Gelb M. H. Drug Discovery for Malaria: A Very Challenging and Timely Endeavor // *Current opinion in chemical biology*. – 2007. – T. 11, № 4. – C. 440-445.
126. Capela R., Oliveira R., Gonçalves L. M., Domingos A., Gut J., Rosenthal P. J., Lopes F., Moreira R. Artemisinin-dipeptidyl vinyl sulfone hybrid molecules: Design, synthesis and preliminary SAR for antiplasmodial activity and falcipain-2 inhibition // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2009. – T. 19, № 12. – C. 3229-3232.
127. Jones M., Mercer A. E., Stocks P. A., La Pensée L. J. I., Cosstick R., Park B. K., Kennedy M. E., Piantanida I., Ward S. A., Davies J., Bray P. G., Rawe S. L., Baird J., Charidza T., Janneh O., O'Neill P. M. Antitumour and antimalarial activity of artemisinin-acridine hybrids // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2009. – T. 19, № 7. – C. 2033-2037.
128. Shah F., Zhang S.-Q., Kandhari S. P., Mukherjee P., Chittiboyina A., Avery M. A., Avery B. A. In vitro erythrocytic uptake studies of artemisinin and selected derivatives using LC-MS and 2D-QSAR analysis of uptake in parasitized erythrocytes // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2009. – T. 17, № 14. – C. 5325-5331.
129. Mäser P., Wittlin S., Rottmann M., Wenzler T., Kaiser M., Brun R. Antiparasitic agents: new drugs on the horizon // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2012. – T. 12, № 5. – C. 562-566.
130. Dembitsky V. M. Bioactive peroxides as potential therapeutic agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2008. – T. 43, № 2. – C. 223-251.
131. Ibrahim S. R. M., Ebel R., Wray V., Müller W. E. G., Edrada-Ebel R., Proksch P. Diacarpoxides, Norterpene Cyclic Peroxides from the Sponge *Diacarnus megaspinorhabdosa* // *Journal of Natural Products*. – 2008. – T. 71, № 8. – C. 1358-1364.

132. Liu D.-Z., Liu J.-K. Peroxy natural products // *Natural Products and Bioprospecting*. – 2013. – T. 3, № 5. – C. 161-206.
133. Li H., Huang H., Shao C., Huang H., Jiang J., Zhu X., Liu Y., Liu L., Lu Y., Li M., Lin Y., She Z. Cytotoxic Norsesquiterpene Peroxides from the Endophytic Fungus *Talaromyces flavus* Isolated from the Mangrove Plant *Sonneratia apetala* // *Journal of Natural Products*. – 2011. – T. 74, № 5. – C. 1230-1235.
134. Meshnick S. R., Jefford C. W., Posner G. H., Avery M. A., Peters W. Second-generation antimalarial endoperoxides // *Parasitology Today*. – 1996. – T. 12, № 2. – C. 79-82.
135. Ploypradith P. Development of artemisinin and its structurally simplified trioxane derivatives as antimalarial drugs // *Acta Tropica*. – 2004. – T. 89, № 3. – C. 329-342.
136. Tang Y., Dong Y., Vennerstrom J. L. Synthetic peroxides as antimalarials // *Medicinal Research Reviews*. – 2004. – T. 24, № 4. – C. 425-448.
137. Jefford C. W. New developments in synthetic peroxidic drugs as artemisinin mimics // *Drug Discovery Today*. – 2007. – T. 12, № 11–12. – C. 487-495.
138. Opsenica D. M., Šolaja B. A. Antimalarial peroxides // *Journal of the Serbian Chemical Society*. – 2009. – T. 74, № 11. – C. 1155-1193.
139. Dembitsky V. M., Glorizova T. A., Poroikov V. V. Natural Peroxy Anticancer Agents // *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2007. – T. 7, № 6. – C. 571-589.
140. Jung M., Kim H., Lee K., Park M. Naturally Occurring Peroxides with Biological Activities // *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2003. – T. 3, № 2. – C. 159-165.
141. Chaturvedi D., Goswami A., Pratim Saikia P., Barua N. C., Rao P. G. Artemisinin and its derivatives: a novel class of anti-malarial and anti-cancer agents // *Chemical Society Reviews*. – 2010. – T. 39, № 2. – C. 435-454.
142. Lee S. Artemisinin, promising lead natural product for various drug developments // *Mini Rev Med Chem*. – 2007. – T. 7, № 4. – C. 411-22.
143. Pandey N., Pandey-Rai S. Updates on artemisinin: an insight to mode of actions and strategies for enhanced global production // *Protoplasma*. – 2016. – T. 253, № 1. – C. 15-30.
144. Yao W., Wang F., Wang H. Immunomodulation of artemisinin and its derivatives // *Science Bulletin*. – 2016. – T. 61, № 18. – C. 1399-1406.
145. Utzinger J., Shuhua X., N'Goran E. K., Bergquist R., Tanner M. The potential of artemether for the control of schistosomiasis // *International Journal for Parasitology*. – 2001. – T. 31, № 14. – C. 1549-1562.
146. Utzinger J., Xiao S., Keiser J., Chen M., Zheng J., Tanner M. Current progress in the development and use of artemether for chemoprophylaxis of major human schistosome parasites // *Curr Med Chem*. – 2001. – T. 8, № 15. – C. 1841-60.

147. Keiser J., Utzinger J. Food-borne trematodiasis: current chemotherapy and advances with artemisinins and synthetic trioxolanes // *Trends in Parasitology*. – 2007. – T. 23, № 11. – C. 555-562.
148. Efferth T., Romero M. R., Wolf D. G., Stamminger T., Marin J. J. G., Marschall M. The Antiviral Activities of Artemisinin and Artesunate // *Clinical Infectious Diseases*. – 2008. – T. 47, № 6. – C. 804-811.
149. Muraleedharan K. M., Avery M. A. Progress in the development of peroxide-based anti-parasitic agents // *Drug Discovery Today*. – 2009. – T. 14, № 15–16. – C. 793-803.
150. Panic G., Duthaler U., Speich B., Keiser J. Repurposing drugs for the treatment and control of helminth infections // *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. – 2014. – T. 4, № 3. – C. 185-200.
151. Qiu L.-P., Chen K.-P. Anti-HBV agents derived from botanical origin // *Fitoterapia*. – 2013. – T. 84. – C. 140-157.
152. Neubig R. R., Spedding M., Kenakin T., Christopoulos A. International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on Terms and Symbols in Quantitative Pharmacology // *Pharmacological Reviews*. – 2003. – T. 55, № 4. – C. 597-606.
153. Sebaugh J. L. Guidelines for accurate EC50/IC50 estimation // *Pharmaceutical Statistics*. – 2011. – T. 10, № 2. – C. 128-134.
154. Ann Casteel D. Peroxy natural products // *Natural Product Reports*. – 1999. – T. 16, № 1. – C. 55-73.
155. Phillipson D. W., Rinehart K. L. Antifungal peroxide-containing acids from two Caribbean sponges // *Journal of the American Chemical Society*. – 1983. – T. 105, № 26. – C. 7735-7736.
156. Chen Y., Killday K. B., McCarthy P. J., Schimoler R., Chilson K., Selitrennikoff C., Pomponi S. A., Wright A. E. Three New Peroxides from the Sponge *Plakinastrella* Species // *Journal of Natural Products*. – 2001. – T. 64, № 2. – C. 262-264.
157. Chen Y., McCarthy P. J., Harmody D. K., Schimoler-O'Rourke R., Chilson K., Selitrennikoff C., Pomponi S. A., Wright A. E. New Bioactive Peroxides from Marine Sponges of the Family Plakinidae // *Journal of Natural Products*. – 2002. – T. 65, № 10. – C. 1509-1512.
158. Oli S., Abdelmohsen U. R., Hentschel U., Schirmeister T. Identification of Plakortide E from the Caribbean Sponge *Plakortis halichondroides* as a Trypanocidal Protease Inhibitor using Bioactivity-Guided Fractionation // *Marine Drugs*. – 2014. – T. 12, № 5. – C. 2614-2622.
159. Bloodworth A. J., Bothwell B. D., Collins A. N., Maidwell N. L. A short synthesis of naturally occurring and other analogues of plakinic acids that contain the 1,2-dioxolane group // *Tetrahedron Letters*. – 1996. – T. 37, № 11. – C. 1885-1888.

160. Dussault P. H., Liu X. Lewis Acid-Mediated Displacements of Alkoxydioxolanes: Synthesis of a 1,2-Dioxolane Natural Product // *Organic Letters*. – 1999. – T. 1, № 9. – C. 1391-1393.
161. Dai P., Trullinger T. K., Liu X., Dussault P. H. Asymmetric Synthesis of 1,2-Dioxolane-3-acetic Acids: Synthesis and Configurational Assignment of Plakinic Acid A // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – T. 71, № 6. – C. 2283-2292.
162. Sun X.-Y., Tian X.-Y., Li Z.-W., Peng X.-S., Wong H. N. C. Total Synthesis of Plakortide E and Biomimetic Synthesis of Plakortone B // *Chemistry – A European Journal*. – 2011. – T. 17, № 21. – C. 5874-5880.
163. Zhao Q., Wong H. N. C. Synthetic studies toward plakortide E: application of the Feldman oxygenation to synthesis of highly substituted 1,2-dioxolanes // *Tetrahedron*. – 2007. – T. 63, № 27. – C. 6296-6305.
164. Tian X.-Y., Han J.-W., Zhao Q., Wong H. N. C. Asymmetric synthesis of 3,3,5,5-tetrasubstituted 1,2-dioxolanes: total synthesis of epiplakinic acid F // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2014. – T. 12, № 22. – C. 3686-3700.
165. Barnych B., Fenet B., Vatéle J.-M. Asymmetric synthesis of andavadoic acid via base-catalyzed 5-exo-tet cyclization of a  $\beta$ -hydroperoxy epoxide // *Tetrahedron*. – 2013. – T. 69, № 1. – C. 334-340.
166. Scott J. J., Oh D.-C., Yuceer M. C., Klepzig K. D., Clardy J., Currie C. R. Bacterial Protection of Beetle-Fungus Mutualism // *Science*. – 2008. – T. 322, № 5898. – C. 63-63.
167. Oh D.-C., Scott J. J., Currie C. R., Clardy J. Mycangimycin, a Polyene Peroxide from a Mutualist *Streptomyces* sp // *Organic Letters*. – 2009. – T. 11, № 3. – C. 633-636.
168. Nguyen T. L., Ferrié L., Figadère B. Synthesis of 3,5-disubstituted-1,2-dioxolanes: access to analogues of mycangimycin and some rearrangement products // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – T. 57, № 47. – C. 5286-5289.
169. Qu J.-B., Zhu R.-L., Zhang Y.-L., Guo H.-F., Wang X.-N., Xie C.-F., Yu W.-T., Ji M., Lou H.-X. ent-Kaurane Diterpenoids from the Liverwort *Jungermannia atrobrunnea* // *Journal of Natural Products*. – 2008. – T. 71, № 8. – C. 1418-1422.
170. Wu H.-H., Chen Y.-P., Ying S.-S., Zhang P., Xu Y.-T., Gao X.-M., Zhu Y. Dinardokanshones A and B, two unique sesquiterpene dimers from the roots and rhizomes of *Nardostachys chinensis* // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – T. 56, № 43. – C. 5851-5854.
171. Ingram K., Schiaffo C. E., Sittiwong W., Benner E., Dussault P. H., Keiser J. In vitro and in vivo activity of 3-alkoxy-1,2-dioxolanes against *Schistosoma mansoni* // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2012. – T. 67, № 8. – C. 1979-1986.

172. Schiaffo C. E., Rottman M., Wittlin S., Dussault P. H. 3-Alkoxy-1,2-Dioxolanes: Synthesis and Evaluation as Potential Antimalarial Agents // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2011. – T. 2, № 4. – C. 316-319.
173. 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, Alhaperoxides, and Tricyclic Monoperoxides // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – T. 55, № 20. – C. 8700-8711.
174. Terent'ev A. O., Yaremenko I. A., Chernyshev V. V., Dembitsky V. M., Nikishin G. I. Selective Synthesis of Cyclic Peroxides from Triketones and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – T. 77, № 4. – C. 1833-1842.
175. Terent'ev A. O., Yaremenko I. A., Vil' V. A., Dembitsky V. M., Nikishin G. I. Boron Trifluoride as an Efficient Catalyst for the Selective Synthesis of Tricyclic Monoperoxides from  $\beta,\delta$ -Triketones and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> // *Synthesis*. – 2013. – T. 45, № 02. – C. 246-250.
176. Keiser J., Utzinger J., Tanner M., Dong Y., Vennerstrom J. L. The synthetic peroxide OZ78 is effective against *Echinostoma caproni* and *Fasciola hepatica* // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2006. – T. 58, № 6. – C. 1193-1197.
177. Keiser J., Utzinger J., Vennerstrom J. L., Dong Y., Brennan G., Fairweather I. Activity of artemether and OZ78 against triclabendazole-resistant *Fasciola hepatica* // *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. – 2007. – T. 101, № 12. – C. 1219-1222.
178. Keiser J., Kirchhofer C., Haschke M., Huwyler J., Dong Y., Vennerstrom J. L., Vanhoff K., Kaminsky R., Malikides N. Efficacy, safety and pharmacokinetics of 1,2,4-trioxolane OZ78 against an experimental infection with *Fasciola hepatica* in sheep // *Veterinary Parasitology*. – 2010. – T. 173, № 3-4. – C. 228-235.
179. Meister I., Duthaler U., Huwyler J., Rinaldi L., Bosco A., Cringoli G., Keiser J. Efficacy and pharmacokinetics of OZ78 and MT04 against a natural infection with *Fasciola hepatica* in sheep // *Veterinary Parasitology*. – 2013. – T. 198, № 1-2. – C. 102-110.
180. Zhao Q., Vargas M., Dong Y., Zhou L., Wang X., Sriraghavan K., Keiser J., Vennerstrom J. L. Structure-Activity Relationship of an Ozonide Carboxylic Acid (OZ78) against *Fasciola hepatica* // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – T. 53, № 10. – C. 4223-4233.
181. Xiao S.-H., Keiser J., Chollet J., Utzinger J., Dong Y., Endriss Y., Vennerstrom J. L., Tanner M. In Vitro and In Vivo Activities of Synthetic Trioxolanes against Major Human Schistosome Species // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2007. – T. 51, № 4. – C. 1440-1445.
182. Xiao S.-h., Mei J.-y., Jiao P.-y. *Schistosoma japonicum*-infected hamsters (*Mesocricetus auratus*) used as a model in experimental chemotherapy with praziquantel, artemether, and OZ compounds // *Parasitology Research*. – 2011. – T. 108, № 2. – C. 431-437.

183. Xiao S.-h., Xue J., Mei J.-y., Jiao P.-y. Effectiveness of synthetic trioxolane OZ78 against *Schistosoma japonicum* in mice and rabbits // *Parasitology Research*. – 2012. – T. 110, № 6. – C. 2307-2314.
184. Keiser J., Ingram K., Vargas M., Chollet J., Wang X., Dong Y., Vennerstrom J. L. In Vivo Activity of Aryl Ozonides against *Schistosoma* Species // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2012. – T. 56, № 2. – C. 1090-1092.
185. 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.
186. 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.
187. Tang Y., Dong Y., Karle J. M., DiTusa C. A., Vennerstrom J. L. Synthesis of Tetrasubstituted Ozonides by the Griesbaum Cozonolysis Reaction: Diastereoselectivity and Functional Group Transformations by Post-Ozonolysis Reactions // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2004. – T. 69, № 19. – C. 6470-6473.
188. 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.
189. Manzo E., Ciavatta M. L., Melck D., Schupp P., de Voogd N., Gavagnin M. Aromatic Cyclic Peroxides and Related Keto-Compounds from the *Plakortis* sp. Component of a Sponge Consortium // *Journal of Natural Products*. – 2009. – T. 72, № 8. – C. 1547-1551.
190. Feng Y., Davis R. A., Sykes M., Avery V. M., Camp D., Quinn R. J. Antitrypanosomal Cyclic Polyketide Peroxides from the Australian Marine Sponge *Plakortis* sp // *Journal of Natural Products*. – 2010. – T. 73, № 4. – C. 716-719.
191. Jamison M. T., Dalisay D. S., Molinski T. F. Peroxide Natural Products from *Plakortis zyggompha* and the Sponge Association *Plakortis halichondrioides*–*Xestospongia deweerdtiae*: Antifungal Activity against *Cryptococcus gattii* // *Journal of Natural Products*. – 2016. – T. 79, № 3. – C. 555-563.
192. Kobayashi M., Kondo K., Kitagawa I. Antifungal peroxyketal acids from an Okinawan marine sponge of *Plakortis* sp // *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. – 1993. – T. 41, № 7. – C. 1324-6.
193. Rubio B. K., Tenney K., Ang K.-H., Abdulla M., Arkin M., McKerrow J. H., Crews P. The Marine Sponge *Diacarnus bismarckensis* as a Source of Peroxiterpene Inhibitors of

- Trypanosoma brucei, the Causative Agent of Sleeping Sickness // Journal of Natural Products. – 2009. – T. 72, № 2. – C. 218-222.
194. Kashman Y., Rotem M. Muquubilin, a new c24-isoprenoid from a marine sponge // Tetrahedron Letters. – 1979. – T. 20, № 19. – C. 1707-1708.
195. El Sayed K. A., Hamann M. T., Hashish N. E., Shier W. T., Kelly M., Khan A. A. Antimalarial, Antiviral, and Antitoxoplasmosis Norsesterterpene Peroxide Acids from the Red Sea Sponge *Diacarnus erythraeanus* // Journal of Natural Products. – 2001. – T. 64, № 4. – C. 522-524.
196. Peng J., Shen X., El Sayed K. A., Dunbar D. C., Perry T. L., Wilkins S. P., Hamann M. T., Bobzin S., Huesing J., Camp R., Prinsen M., Krupa D., Wideman M. A. Marine Natural Products as Prototype Agrochemical Agents // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2003. – T. 51, № 8. – C. 2246-2252.
197. Cheenpracha S., Park E.-J., Rostama B., Pezzuto J. M., Chang L. C. Inhibition of Nitric Oxide (NO) Production in Lipopolysaccharide (LPS)-Activated Murine Macrophage RAW 264.7 Cells by the Norsesterterpene Peroxide, Epimuquubilin A // Marine Drugs. – 2010. – T. 8, № 3. – C. 429-437.
198. Tanaka J., Higa T., Suwanborirux K., Kokpol U., Bernardinelli G., Jefford C. W. Bioactive Norsesterterpene 1,2-dioxanes from a Thai sponge, *Mycale* sp // The Journal of Organic Chemistry. – 1993. – T. 58, № 11. – C. 2999-3002.
199. Jung M., Ham J., Song J. First Total Synthesis of Natural 6-Epiplakortolide E // Organic Letters. – 2002. – T. 4, № 16. – C. 2763-2765.
200. Perry T. L., Dickerson A., Khan A. A., Kondru R. K., Beratan D. N., Wipf P., Kelly M., Hamann M. T. New peroxy lactones from the Jamaican sponge *Plakinastrella onkodes*, with inhibitory activity against the AIDS opportunistic parasitic infection *Toxoplasma gondii* // Tetrahedron. – 2001. – T. 57, № 8. – C. 1483-1487.
201. 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.
202. Gemma S., Gabellieri E., Sanna Coccone S., Martí F., Tagliatalata-Scafati O., Novellino E., Campiani G., Butini S. Synthesis of Dihydroplakortin, 6-epi-Dihydroplakortin, and Their C10-Desethyl Analogues // The Journal of Organic Chemistry. – 2010. – T. 75, № 7. – C. 2333-2340.
203. Barnych B., Vatele J.-M. Total Synthesis of seco-Plakortolide E and (–)-ent-Plakortolide I: Absolute Configurational Revision of Natural Plakortolide I // Organic Letters. – 2012. – T. 14, № 2. – C. 564-567.
204. Holla H., Labaied M., Pham N., Jenkins I. D., Stuart K., Quinn R. J. Synthesis of antitrypanosomal 1,2-dioxane derivatives based on a natural product scaffold // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2011. – T. 21, № 16. – C. 4793-4797.

205. Silva E. M. P., Pye R. J., Brown G. D., Harwood L. M. Towards the Total Synthesis of Mycaperoxide B: Probing Biosynthetic Rationale // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – T. 2012, № 6. – C. 1209-1216.
206. Kiuchi F., Itano Y., Uchiyama N., Honda G., Tsubouchi A., Nakajima-Shimada J., Aoki T. Monoterpene Hydroperoxides with Trypanocidal Activity from *Chenopodium ambrosioides* // *Journal of Natural Products*. – 2002. – T. 65, № 4. – C. 509-512.
207. Monzote L., Montalvo A. M., Almanonni S., Scull R., Miranda M., Abreu J. Activity of the Essential Oil from *Chenopodium ambrosioides* Grown in Cuba against *Leishmania amazonensis* // *Chemotherapy*. – 2006. – T. 52, № 3. – C. 130-136.
208. Wallach O. Zur Kenntnis der Terpene und der ätherischen Öle // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1912. – T. 392, № 1. – C. 49-75.
209. Nelson E. K. The composition of oil of chenopodium from various sources // *Journal of the American Chemical Society*. – 1920. – T. 42, № 6. – C. 1204-1208.
210. Smillie W. G., Pessôa S. B. A study of the anthelmintic properties of the constituents of the oil of chenopodium // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1924. – T. 24, № 5. – C. 359-370.
211. Bodendorf K. Über ungesättigte Peroxyde. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Autoxydationsvorgänge // *Archiv der Pharmazie*. – 1933. – T. 271, № 1. – C. 1-35.
212. Beckett A. H., Donbrow M., Jolliffe G. O. Ascaridole Studies: Part III. The Purification and Characterisation of Ascaridole // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 1955. – T. 7, № 1. – C. 55-65.
213. Beckett A. H., Jolliffe G. O. A note on the determination of ascaridole in oil of chenopodium // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 1955. – T. 7, № 1. – C. 606-607.
214. Schenck G. O., Ziegler K. Die Synthese des Ascaridols // *Naturwissenschaften*. – 1944. – T. 32, № 14. – C. 157-157.
215. Pape M. Industrial applications of photochemistry // *Pure and Applied Chemistry*. – 1975. – T. 41, № 4. – C. 535-558.
216. Aubry J.-M., Bouttemy S. Preparative Oxidation of Organic Compounds in Microemulsions with Singlet Oxygen Generated Chemically by the Sodium Molybdate/Hydrogen Peroxide System // *Journal of the American Chemical Society*. – 1997. – T. 119, № 23. – C. 5286-5294.
217. Pará P. W., Zajicek J., Ferracini V. L., Melo I. S. Antifungal terpenoids from *Chenopodium ambrosioides* // *Biochemical Systematics and Ecology*. – 1993. – T. 21, № 6-7. – C. 649-653.
218. MacDonald D., VanCrey K., Harrison P., Rangachari P. K., Rosenfeld J., Warren C., Sorger G. Ascaridole-less infusions of *Chenopodium ambrosioides* contain a nematocide(s) that is(are) not

- toxic to mammalian smooth muscle // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2004. – T. 92, № 2–3. – C. 215-221.
219. Gunasekera S. P., Gunasekera M., Gunawardana G. P., McCarthy P., Burren N. Two New Bioactive Cyclic Peroxides from the Marine Sponge *Plakortis angulospiculatus* // *Journal of Natural Products*. – 1990. – T. 53, № 3. – C. 669-674.
220. Yao G., Steliou K. Synthetic Studies toward Bioactive Cyclic Peroxides from the Marine Sponge *Plakortis angulospiculatus* // *Organic Letters*. – 2002. – T. 4, № 4. – C. 485-488.
221. Yu D.-Q., Chen R.-Y., Huang L.-J., Xie F.-Z., Ming D.-S., Zhou K., Li H.-Y., Tong K.-M. The structure and absolute configuration of Shuangkangsu: a novel natural cyclic peroxide from *Lonicera japonica* (Thunb.) // *Journal of Asian Natural Products Research*. – 2008. – T. 10, № 9. – C. 851-856.
222. Dias D. A., Urban S. HPLC and NMR Studies of Phenoxazone Alkaloids from *Pycnoporus cinnabarinus* // *Natural Product Communications*. – 2009. – T. 4, № 4. – C. 489-498.
223. Wang F.-W. Bioactive metabolites from *Guignardia* sp., an endophytic fungus residing in *Undaria pinnatifida* // *Chinese Journal of Natural Medicines*. – 2012. – T. 10, № 1. – C. 72-76.
224. Barton D. H. R., Leclerc G., Magnus P. D., Menzies I. D. An unusual synthesis of ergosterol acetate peroxide // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1972.10.1039/C39720000447 № 8. – C. 447-449.
225. Jia M., Zhao R., Xu B., Yan W., Chu F., Gu H., Xie T., Xiang H., Ren J., Chen D., Wang P., Lei H. Synthesis and biological activity evaluation of novel peroxy-bridged derivatives as potential anti-hepatitis B virus agents // *MedChemComm*. – 2017. – T. 8, № 1. – C. 148-151.
226. Macreadie P., Avery T., Greatrex B., Taylor D., Macreadie I. Novel endoperoxides: Synthesis and activity against *Candida* species // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2006. – T. 16, № 4. – C. 920-922.
227. Avery T. D., Macreadie P. I., Greatrex B. W., Robinson T. V., Taylor D. K., Macreadie I. G. Design of endoperoxides with anti-*Candida* activity // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2007. – T. 15, № 1. – C. 36-42.
228. Macreadie I. G., Avery T. D., Robinson T. V., Macreadie P., Barraclough M., Taylor D. K., Tiekink E. R. T. Design of 1,2-dioxines with anti-*Candida* activity: aromatic substituted 1,2-dioxines // *Tetrahedron*. – 2008. – T. 64, № 7. – C. 1225-1232.
229. Vil' V., Yaremenko I., Ilovaisky A., Terent'ev A. Synthetic Strategies for Peroxide Ring Construction in Artemisinin // *Molecules*. – 2017. – T. 22, № 1. – C. 117.
230. Kopetzki D., Lévesque F., Seeberger P. H. A Continuous-Flow Process for the Synthesis of Artemisinin // *Chemistry – A European Journal*. – 2013. – T. 19, № 17. – C. 5450-5456.

231. Yang D. M., Liew F. Y. Effects of qinghaosu (artemisinin) and its derivatives on experimental cutaneous leishmaniasis // *Parasitology*. – 1993. – T. 106, № 1. – C. 7-11.
232. Sen R., Bandyopadhyay S., Dutta A., Mandal G., Ganguly S., Saha P., Chatterjee M. Artemisinin triggers induction of cell-cycle arrest and apoptosis in *Leishmania donovani* promastigotes // *Journal of Medical Microbiology*. – 2007. – T. 56, № 9. – C. 1213-1218.
233. Mishina Y. V., Krishna S., Haynes R. K., Meade J. C. Artemisinins Inhibit *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma brucei rhodesiense* In Vitro Growth // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2007. – T. 51, № 5. – C. 1852-1854.
234. Ke O. Y., Krug E. C., Marr J. J., Berens R. L. Inhibition of growth of *Toxoplasma gondii* by qinghaosu and derivatives // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1990. – T. 34, № 10. – C. 1961-1965.
235. Gautam P., Upadhyay S. K., Hassan W., Madan T., Sirdeshmukh R., Sundaram C. S., Gade W. N., Basir S. F., Singh Y., Sarma P. U. Transcriptomic and Proteomic Profile of *Aspergillus fumigatus* on Exposure to Artemisinin // *Mycopathologia*. – 2011. – T. 172, № 5. – C. 331.
236. Buragohain P., Surineni N., Barua N. C., Bhuyan P. D., Boruah P., Borah J. C., Laisharm S., Moirangthem D. S. Synthesis of a novel series of fluoroarene derivatives of artemisinin as potent antifungal and anticancer agent // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2015. – T. 25, № 16. – C. 3338-3341.
237. Oguariri R. M., Adelsberger J. W., Baseler M. W., Imamichi T. Evaluation of the effect of pyrimethamine, an anti-malarial drug, on HIV-1 replication // *Virus Research*. – 2010. – T. 153, № 2. – C. 269-276.
238. Paeshuyse J., Coelmont L., Vliegen I., hemel J. V., Vandekerckhove J., Peys E., Sas B., Clercq E. D., Neyts J. Hemin potentiates the anti-hepatitis C virus activity of the antimalarial drug artemisinin // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2006. – T. 348, № 1. – C. 139-144.
239. Romero M. R., Serrano M. A., Vallejo M., Efferth T., Alvarez M., Marin J. J. G. Antiviral Effect of Artemisinin from *Artemisia annua* against a Model Member of the Flaviviridae Family, the Bovine Viral Diarrhoea Virus (BVDV) // *Planta Med*. – 2006. – T. 72, № 13. – C. 1169-1174.
240. Parvez M. K., Arbab A. H., Al-Dosari M. S., Al-Rehaily A. J. Antiviral Natural Products Against Chronic Hepatitis B: Recent Developments // *Curr Pharm Des*. – 2016. – T. 22, № 3. – C. 286-93.
241. Li Y.-S., Chen H.-G., He H.-B., Hou X.-Y., Ellis M., McManus D. P. A double-blind field trial on the effects of artemether on *Schistosoma japonicum* infection in a highly endemic focus in southern China // *Acta Tropica*. – 2005. – T. 96, № 2-3. – C. 184-190.

242. O'Neill J. F., Johnston R. C., Halferty L., Hanna R. E. B., Brennan G. P., Fairweather I. A comparative study on the impact of two artemisinin derivatives, artemether and artesunate, on the female reproductive system of *Fasciola hepatica* // *Veterinary Parasitology*. – 2015. – T. 211, № 3–4. – C. 182-194.
243. O'Neill J. F., Johnston R. C., Halferty L., Hanna R. E. B., Brennan G. P., Fairweather I. Disruption of spermatogenesis in the liver fluke, *Fasciola hepatica* by two artemisinin derivatives, artemether and artesunate // *Journal of Helminthology*. – 2017. – T. 91, № 1. – C. 55-71.
244. Keiser J., Sayed H., El-Ghanam M., Sabry H., Anani S., El-Wakeel A., Hatz C., Utzinger J., el-Din S. S., El-Maadawy W., Botros S. Efficacy and Safety of Artemether in the Treatment of Chronic Fascioliasis in Egypt: Exploratory Phase-2 Trials // *PLOS Neglected Tropical Diseases*. – 2011. – T. 5, № 9. – C. e1285.
245. Jones-Brando L., D'Angelo J., Posner G. H., Yolken R. In Vitro Inhibition of *Toxoplasma gondii* by Four New Derivatives of Artemisinin // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2006. – T. 50, № 12. – C. 4206-4208.
246. Cuzzocrea S., Saadat F., Di Paola R., Mirshafiey A. Artemether: A New Therapeutic Strategy in Experimental Rheumatoid Arthritis // *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. – 2005. – T. 27, № 4. – C. 615-630.
247. Wang J. X., Tang W., Shi L. P., Wan J., Zhou R., Ni J., Fu Y. F., Yang Y. F., Li Y., Zuo J. P. Investigation of the immunosuppressive activity of artemether on T-cell activation and proliferation // *British Journal of Pharmacology*. – 2007. – T. 150, № 5. – C. 652-661.
248. Haynes R. K., Vonwiller S. C. Extraction of artemisinin and artemisinic acid: preparation of artemether and new analogues // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. – 1994. – T. 88. – C. 23-26.
249. Stringham R. W., Teager D. S. Streamlined Process for the Conversion of Artemisinin to Artemether // *Organic Process Research & Development*. – 2012. – T. 16, № 5. – C. 764-768.
250. Gilmore K., Kopetzki D., Lee J. W., Horvath Z., McQuade D. T., Seidel-Morgenstern A., Seeberger P. H. Continuous synthesis of artemisinin-derived medicines // *Chemical Communications*. – 2014. – T. 50, № 84. – C. 12652-12655.
251. Yaseneva P., Plaza D., Fan X., LoPONOV K., Lapkin A. Synthesis of the antimalarial API artemether in a flow reactor // *Catalysis Today*. – 2015. – T. 239. – C. 90-96.
252. Li S., Wu L., Liu Z., Hu L., Xu P., Xuan Y., Liu Y., Liu X., Fan J. Studies on prophylactic effect of artesunate on schistosomiasis japonica // *Chin Med J (Engl)*. – 1996. – T. 109, № 11. – C. 848-53.

253. Liu R., Dong H.-F., Guo Y., Zhao Q.-P., Jiang M.-S. Efficacy of praziquantel and artemisinin derivatives for the treatment and prevention of human schistosomiasis: a systematic review and meta-analysis // *Parasites & Vectors*. – 2011. – T. 4. – C. 201-201.
254. Hien T. T., Truong N. T., Minh N. H., Dat H. D., Dung N. T., Hue N. T., Dung T. K., Tuan P. Q., Campbell J. I., Farrar J. J., Day J. N. A Randomized Controlled Pilot Study of Artesunate versus Triclabendazole for Human Fascioliasis in Central Vietnam // *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. – 2008. – T. 78, № 3. – C. 388-392.
255. Romero M. R., Efferth T., Serrano M. A., Castaño B., Macias R. I. R., Briz O., Marin J. J. G. Effect of artemisinin/artesunate as inhibitors of hepatitis B virus production in an “in vitro” replicative system // *Antiviral Research*. – 2005. – T. 68, № 2. – C. 75-83.
256. Dai R., Xiao X., Peng F., Li M., Gong G. Artesunate, an anti-malarial drug, has a potential to inhibit HCV replication // *Virus Genes*. – 2016. – T. 52, № 1. – C. 22-28.
257. Milbradt J., Auerochs S., Korn K., Marschall M. Sensitivity of human herpesvirus 6 and other human herpesviruses to the broad-spectrum antiinfective drug artesunate // *Journal of Clinical Virology*. – 2009. – T. 46, № 1. – C. 24-28.
258. Hakacova N., Klingel K., Kandolf R., Engdahl E., Fogdell-Hahn A., Higgins T. First therapeutic use of Artesunate in treatment of human herpesvirus 6B myocarditis in a child // *Journal of Clinical Virology*. – 2013. – T. 57, № 2. – C. 157-160.
259. Efferth T., Marschall M., Wang X., Huong S.-M., Hauber I., Olbrich A., Kronschnabl M., Stamminger T., Huang E.-S. Antiviral activity of artesunate towards wild-type, recombinant, and ganciclovir-resistant human cytomegaloviruses // *Journal of Molecular Medicine*. – 2002. – T. 80, № 4. – C. 233-242.
260. Flobinus A., Taudon N., Desbordes M., Labrosse B., Simon F., Mazon M.-C., Schnepf N. Stability and antiviral activity against human cytomegalovirus of artemisinin derivatives // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2014. – T. 69, № 1. – C. 34-40.
261. Zeng A.-H., Ou Y.-Y., Guo M.-M., Dai X., Zhou D.-Z., Chen R. Human embryonic lung fibroblasts treated with artesunate exhibit reduced rates of proliferation and human cytomegalovirus infection in vitro // *Journal of Thoracic Disease*. – 2015. – T. 7, № 7. – C. 1151-1157.
262. Chou S., 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 // *Antiviral Research*. – 2011. – T. 92, № 2. – C. 364-368.
263. Menon R. B., Kanno M. M., Tekwani B. L., Gut J., Rosenthal P. J., Avery M. A. A new library of C-16 modified artemisinin analogs and evaluation of their anti-parasitic activities // *Comb Chem High Throughput Screen*. – 2006. – T. 9, № 10. – C. 729-41.

264. D'Angelo J. G., Bordón C., Posner G. H., Yolken R., Jones-Brando L. Artemisinin derivatives inhibit *Toxoplasma gondii* in vitro at multiple steps in the lytic cycle // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2009. – T. 63, № 1. – C. 146-150.
265. Galal A. M., Ross S. A., Jacob M., ElSohly M. A. Antifungal Activity of Artemisinin Derivatives // *Journal of Natural Products*. – 2005. – T. 68, № 8. – C. 1274-1276.
266. Lin A. J., Lee M., Klayman D. L. Antimalarial activity of new water-soluble dihydroartemisinin derivatives. 2. Stereospecificity of the ether side chain // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1989. – T. 32, № 6. – C. 1249-1252.
267. Brossi A., Venugopalan B., Dominguez Gerpe L., Yeh H. J. C., Flippen-Anderson J. L., Buchs P., Luo X. D., Milhous W., Peters W. Arteether, a new antimalarial drug: synthesis and antimalarial properties // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1988. – T. 31, № 3. – C. 645-650.
268. Jung M., Schinazi R. F. Synthesis and in vitro anti-human immunodeficiency virus activity of artemisinin (qinghaosu)-related trioxanes // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 1994. – T. 4, № 7. – C. 931-934.
269. Blazquez A. G., Fernandez-Dolon M., Sanchez-Vicente L., Maestre A. D., Gomez-San Miguel A. B., Alvarez M., Serrano M. A., Jansen H., Efferth T., Marin J. J. G., Romero M. R. Novel artemisinin derivatives with potential usefulness against liver/colon cancer and viral hepatitis // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2013. – T. 21, № 14. – C. 4432-4441.
270. Jung M., Bustos D. A., ElSohly H. N., McChesney J. D. A Concise and Stereoselective Synthesis of (+)-12-n-Butyldeoxoartemisinin // *Synlett*. – 1990. – T. 1990, № 12. – C. 743-744.
271. Aminake M. N., Mahajan A., Kumar V., Hans R., Wiesner L., Taylor D., de Kock C., Grobler A., Smith P. J., Kirschner M., Rethwilm A., Pradel G., Chibale K. Synthesis and evaluation of hybrid drugs for a potential HIV/AIDS-malaria combination therapy // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2012. – T. 20, № 17. – C. 5277-5289.
272. Slade D., Galal A. M., Gul W., Radwan M. M., Ahmed S. A., Khan S. I., Tekwani B. L., Jacob M. R., Ross S. A., ElSohly M. A. Antiprotozoal, anticancer and antimicrobial activities of dihydroartemisinin acetal dimers and monomers // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2009. – T. 17, № 23. – C. 7949-7957.
273. Posner G. H., Paik I.-H., Sur S., McRiner A. J., Borstnik K., Xie S., Shapiro T. A. Orally Active, Antimalarial, Anticancer, Artemisinin-Derived Trioxane Dimers with High Stability and Efficacy // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2003. – T. 46, № 6. – C. 1060-1065.
274. Arav-Boger R., He R., Chiou C.-J., Liu J., Woodard L., Rosenthal A., Jones-Brando L., Forman M., Posner G. Artemisinin-Derived Dimers Have Greatly Improved Anti-Cytomegalovirus Activity Compared to Artemisinin Monomers // *PLOS ONE*. – 2010. – T. 5, № 4. – C. e10370.

275. Roy S., He R., Kapoor A., Forman M., Mazzone J. R., Posner G. H., Arav-Boger R. Inhibition of human cytomegalovirus replication by artemisinins: effects mediated through cell cycle modulation // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2015. – T. 59, № 7. – C. 3870-9.
276. Rosenthal A. S., Chen X., Liu J. O., West D. C., Hergenrother P. J., Shapiro T. A., Posner G. H. Malaria-Infected Mice Are Cured by a Single Oral Dose of New Dimeric Trioxane Sulfones Which Are Also Selectively and Powerfully Cytotoxic to Cancer Cells // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 2009. – T. 52, № 4. – C. 1198-1203.
277. Alagbala A. A., McRiner A. J., Borstnik K., Labonte T., Chang W., D'Angelo J. G., Posner G. H., Foster B. A. Biological Mechanisms of Action of Novel C-10 Non-Acetal Trioxane Dimers in Prostate Cancer Cell Lines // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 2006. – T. 49, № 26. – C. 7836-7842.
278. He R., Mott B. T., Rosenthal A. S., Genna D. T., Posner G. H., Arav-Boger R. An Artemisinin-Derived Dimer Has Highly Potent Anti-Cytomegalovirus (CMV) and Anti-Cancer Activities // *PLoS ONE.* – 2011. – T. 6, № 8. – C. e24334.
279. He R., Park K., Cai H., Kapoor A., Forman M., Mott B., Posner G. H., Arav-Boger R. Artemisinin-Derived Dimer Diphenyl Phosphate Is an Irreversible Inhibitor of Human Cytomegalovirus Replication // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2012. – T. 56, № 7. – C. 3508-3515.
280. He R., Forman M., Mott B. T., Venkatadri R., Posner G. H., Arav-Boger R. Unique and highly selective anticytomegalovirus activities of artemisinin-derived dimer diphenyl phosphate stem from combination of dimer unit and a diphenyl phosphate moiety // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2013. – T. 57, № 9. – C. 4208-14.
281. Mott B. T., He R., Chen X., Fox J. M., Civin C. I., Arav-Boger R., Posner G. H. Artemisinin-derived dimer phosphate esters as potent anti-cytomegalovirus (anti-CMV) and anti-cancer agents: A structure–activity study // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – 2013. – T. 21, № 13. – C. 3702-3707.
282. Reiter C., Fröhlich T., Gruber L., Hutterer C., Marschall M., Voigtländer 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 // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – 2015. – T. 23, № 17. – C. 5452-5458.
283. Hutterer C., Niemann I., Milbradt J., Fröhlich T., Reiter C., Kadioglu O., Bahsi H., Zeitträger I., Wagner S., Einsiedel J., Gmeiner P., Vogel N., Wandinger S., Godl K., Stamminger T., Efferth T., Tsogoeva S. B., Marschall M. The broad-spectrum antiinfective drug artesunate interferes with the canonical nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) pathway by targeting RelA/p65 // *Antiviral Research.* – 2015. – T. 124. – C. 101-109.

284. Reiter C., Fröhlich T., Zeino M., Marschall M., Bahsi H., Leidenberger M., Friedrich O., Kappes B., Hampel F., Efferth T., Tsogoeva S. B. New efficient artemisinin derived agents against human leukemia cells, human cytomegalovirus and Plasmodium falciparum: 2nd generation 1,2,4-trioxane-ferrocene hybrids // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – T. 97. – C. 164-172.
285. Obeid S., Alen J., Nguyen V. H., Pham V. C., Meuleman P., Pannecouque C., Le T. N., Neyts J., Dehaen W., Paeshuyse J. Artemisinin Analogues as Potent Inhibitors of In Vitro Hepatitis C Virus Replication // *PLOS ONE*. – 2013. – T. 8, № 12. – C. e81783.
286. Wang X., Zhao Q., Vargas M., Dong Y., Sriraghavan K., Keiser J., Vennerstrom J. L. The activity of dispiro peroxides against *Fasciola hepatica* // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2011. – T. 21, № 18. – C. 5320-5323.
287. Amewu R., Stachulski A. V., Ward S. A., Berry N. G., Bray P. G., Davies J., Labat G., Vivas L., O'Neill P. M. Design and synthesis of orally active dispiro 1,2,4,5-tetraoxanes; synthetic antimalarials with superior activity to artemisinin // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2006. – T. 4, № 24. – C. 4431-4436.
288. Duan W.-w., Qiu S.-j., Zhao Y., Sun H., Qiao C., Xia C.-m. Praziquantel derivatives exhibit activity against both juvenile and adult *Schistosoma japonicum* // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – T. 22, № 4. – C. 1587-1590.
289. Yang J.-j., Boissier J., Chen J.-L., Yao H., Yang S., Rognon A., Qiao C. Design, synthesis and biological evaluation of praziquantel and endoperoxide conjugates as antischistosomal agents // *Future Medicinal Chemistry*. – 2015. – T. 7, № 6. – C. 713-725.
290. 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* // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2015. – T. 23, № 16. – C. 5175-5181.
291. 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 // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – T. 74, № 9. – C. 3335-3340.
292. 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 [small beta]-diketones and hydrogen peroxide // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2013. – T. 11, № 16. – C. 2613-2623.

293. Shul'pin G. B. Metal-catalyzed hydrocarbon oxygenations in solutions: the dramatic role of additives: a review // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. – 2002. – T. 189, № 1. – C. 39-66.
294. Wu X.-F., Gong J.-L., Qi X. A powerful combination: recent achievements on using TBAI and TBHP as oxidation system // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2014. – T. 12, № 31. – C. 5807-5817.
295. Saiz A. I., Manrique G. D., Fritz R. Determination of Benzoyl Peroxide and Benzoic Acid Levels by HPLC during Wheat Flour Bleaching Process // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2001. – T. 49, № 1. – C. 98-102.
296. Abe-Onishi Y., Yomota C., Sugimoto N., Kubota H., Tanamoto K. Determination of benzoyl peroxide and benzoic acid in wheat flour by high-performance liquid chromatography and its identification by high-performance liquid chromatography–mass spectrometry // *Journal of Chromatography A*. – 2004. – T. 1040, № 2. – C. 209-214.
297. Mu G., Liu H., Gao Y., Luan F. Determination of benzoyl peroxide, as benzoic acid, in wheat flour by capillary electrophoresis compared with HPLC // *Journal of the Science of Food and Agriculture*. – 2012. – T. 92, № 4. – C. 960-964.
298. Cotterill J. A. Benzoyl peroxide // *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. – 1980. – T. Suppl 89. – C. 57-63.
299. Leyden J. J., Wortzman M., Baldwin E. K. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* suppressed by a benzoyl peroxide cleanser 6% // *Cutis*. – 2008. – T. 82, № 6. – C. 417-21.
300. Burkhart C. G., Burkhart C. N., Isham N. Synergistic antimicrobial activity by combining an allylamine with benzoyl peroxide with expanded coverage against yeast and bacterial species // *British Journal of Dermatology*. – 2006. – T. 154, № 2. – C. 341-344.
301. Hegemann L., Toso S. M., Kitay K., Webster C. F. Anti-inflammatory actions of benzoyl peroxide: effects on the generation of reactive oxygen species by leucocytes and the activity of protein kinase C and calmodulin // *British Journal of Dermatology*. – 1994. – T. 130, № 5. – C. 569-575.
302. Waller J. M., Dreher F., Behnam S., Ford C., Lee C., Tiet T., Weinstein G. D., Maibach H. I. 'Keratolytic' properties of benzoyl peroxide and retinoic acid resemble salicylic acid in man // *Skin Pharmacol Physiol*. – 2006. – T. 19, № 5. – C. 283-9.
303. Merker P. C. Benzoyl Peroxide: A history of early research and researchers // *International Journal of Dermatology*. – 2002. – T. 41, № 3. – C. 185-188.
304. Alvarez O. M., Mertz P. M., Eaglstein W. H. Benzoyl peroxide and epidermal wound healing // *Archives of Dermatology*. – 1983. – T. 119, № 3. – C. 222-225.

305. Sagransky M., Yentzer B. A., Feldman S. R. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2009. – T. 10, № 15. – C. 2555-2562.
306. Burkhart C. G., Burkhart C. N. The chemistry and synergy of benzoyl peroxide with clindamycin // *British Journal of Dermatology*. – 2008. – T. 159, № 2. – C. 480-481.
307. Kaur J., Sehgal V. K., Gupta A. K., Singh S. P. A comparative study to evaluate the efficacy and safety of combination topical preparations in acne vulgaris // *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. – 2015. – T. 5, № 2. – C. 106-110.
308. Burkhart C. G., Burkhart C. N. Treatment of acne vulgaris without antibiotics: tertiary amine–benzoyl peroxide combination vs. benzoyl peroxide alone (Proactiv Solution™) // *International Journal of Dermatology*. – 2007. – T. 46, № 1. – C. 89-93.
309. Price C. C., Krebs E. p-NITROBENZOYL PEROXIDE // *Organic Syntheses*. – 1943. – T. 23. – C. 65.
310. Her B., Jones A., Wollack J. W. A Three-Step Synthesis of Benzoyl Peroxide // *Journal of Chemical Education*. – 2014. – T. 91, № 9. – C. 1491-1494.
311. La Barge R. G., L. J. G. Preparation of benzoyl peroxide // *Book Preparation of benzoyl peroxide / Editor, 1972*.
312. Wright J. J. K., Merrill Y., Puar M. S., McPhail A. T. Structure of oxanthromicin (antibiotic 16-550), a novel dimeric anthrone peroxide // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1984.10.1039/C39840000473 № 7. – C. 473-474.
313. Patel M., Horan A. C., Gullo V. P., Loebenberg D., Marquez J. A., Miller G. H., Waltz J. A. Oxanthromicin, a novel antibiotic from *Actinomadura* // *The Journal of Antibiotics*. – 1984. – T. 37, № 4. – C. 413-415.
314. Otoguro K., Iwatsuki M., Ishiyama A., Namatame M., Nishihara-Tukashima A., Kiyohara H., Hashimoto T., Asakawa Y., Ōmura S., Yamada H. In vitro antitrypanosomal activity of plant terpenes against *Trypanosoma brucei* // *Phytochemistry*. – 2011. – T. 72, № 16. – C. 2024-2030.
315. Adam W., Diehl J. W. Triphenylphosphine deoxygenation of malonyl peroxides, a novel route to malonyl anhydrides // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1972.10.1039/C39720000797 № 13. – C. 797-798.
316. Perrin C. L., Arrhenius T. Malonic anhydride // *Journal of the American Chemical Society*. – 1978. – T. 100, № 16. – C. 5249-5251.
317. Greene F. D. Cyclic Diacyl Peroxides. II. Reaction of Phthaloyl Peroxide with cis- and trans-Stilbene // *Journal of the American Chemical Society*. – 1956. – T. 78, № 10. – C. 2250-2254.
318. Greene F. D. Cyclic Diacyl Peroxides. IV.1,2 Phthaloyl Peroxide-carbonyl-O18 // *Journal of the American Chemical Society*. – 1959. – T. 81, № 6. – C. 1503-1506.

319. Greene F. D., Rees W. W. Cyclic Diacyl Peroxides. V.1 Reaction of Phthaloyl Peroxide with Norbornylene // *Journal of the American Chemical Society*. – 1960. – T. 82, № 4. – C. 890-893.
320. Greene F. D., Rees W. W. Cyclic Diacyl Peroxides. VI.1 Reaction of Phthaloyl Peroxide with Diarylacetylene // *Journal of the American Chemical Society*. – 1960. – T. 82, № 4. – C. 893-896.
321. Rawling M. J., Rowley J. H., Campbell M., Kennedy A. R., Parkinson J. A., Tomkinson N. C. O. Mechanistic insights into the malonoyl peroxide syn-dihydroxylation of alkenes // *Chemical Science*. – 2014. – T. 5, № 5. – C. 1777-1785.
322. Singh R. K., Danishefsky S. Preparation of activated cyclopropanes by phase transfer alkylation // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1975. – T. 40, № 20. – C. 2969-2970.
323. Heiszman J., Bitter I., Harsányi K., Töke L. A Facile Synthesis of Dialkyl Cyclopropane-1,1-dicarboxylates and Alkyl 1-Cyanocyclopropanecarboxylates by Phase-Transfer Alkylation // *Synthesis*. – 1987. – T. 1987, № 08. – C. 738-739.
324. Adam W., Szendrey L. Perhydrolysis of  $\gamma$ -lactones a novel Bayer-Villiger oxidation // *Tetrahedron Letters*. – 1972. – T. 13, № 26. – C. 2669-2672.
325. Singh C., Srivastav N. C., Srivastava N., Puri S. K. Synthesis of  $\beta$ -peroxy-lactones using 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> // *Tetrahedron Letters*. – 2005. – T. 46, № 16. – C. 2757-2759.
326. White E. H., Roswell D. F., Dupont A. C., Wilson A. A. Chemiluminescence involving acidic and ambident ion light emitters. The chemiluminescence of 9-acridinepercarboxylate anion // *Journal of the American Chemical Society*. – 1987. – T. 109, № 17. – C. 5189-5196.
327. Dussault P., Lee I. Q. The total synthesis of 15(S)-HPETE (hydroperoxyeicosatetraenoic acid) // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1992. – T. 57, № 7. – C. 1952-1954.
328. Wiermans L., Hofzumahaus S., Schotten C., Weigand L., Schallmeyer M., Schallmeyer A., Domínguez de María P. Transesterifications and Peracid-Assisted Oxidations in Aqueous Media Catalyzed by *Mycobacterium smegmatis* Acyl Transferase // *ChemCatChem*. – 2013. – T. 5, № 12. – C. 3719-3724.
329. Adam W., Rucktaeschel R. Cyclic peroxides. XVII. Solvolysis of dibutylmalonoyl peroxide // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1972. – T. 37, № 25. – C. 4128-4133.
330. Adam W., Rucktaeschel R. Photolysis and thermolysis of di-n-butylmalonoyl peroxide. Evidence for  $\alpha$ -lactone intermediates // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1978. – T. 43, № 20. – C. 3886-3890.
331. Prileschajew N. Oxydation ungesättigter Verbindungen mittels organischer Superoxyde // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – 1909. – T. 42, № 4. – C. 4811-4815.
332. Gao J.-M., Yang S.-X., Qin J.-C. Azaphilones: Chemistry and Biology // *Chemical Reviews*. – 2013. – T. 113, № 7. – C. 4755-4811.

333. Sun C., Hunt D. K., Chen C.-L., Deng Y., He M., Clark R. B., Fyfe C., Grossman T. H., Sutcliffe J. A., Xiao X.-Y. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Hexacyclic Tetracyclines as Potent, Broad Spectrum Antibacterial Agents // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – T. 58, № 11. – C. 4703-4712.
334. Vida J. A., Samour C. M., O'Dea M. H., Wang T. S. T., Wilber W. R., Reinhard J. F. Analgesics. 1. Selected 5-substituted 5-propionoxybarbituric acids // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1974. – T. 17, № 7. – C. 732-736.
335. Vida J. A., Samour C. M., O'Dea M. H., Wang T. S. T., Reinhard J. F. Analgesics. 2. Selected 5-substituted 5-(1-phenylethyl)barbituric acids // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1974. – T. 17, № 11. – C. 1194-1197.
336. Che Y., Gloer J. B., Koster B., Malloch D. Decipinin A and Decipienolides A and B: New Bioactive Metabolites from the Coprophilous Fungus *Podospora decipiens* // *Journal of Natural Products*. – 2002. – T. 65, № 6. – C. 916-919.
337. Wang X., Sena Filho J. G., Hoover A. R., King J. B., Ellis T. K., Powell D. R., Cichewicz R. H. Chemical Epigenetics Alters the Secondary Metabolite Composition of Guttate Excreted by an Atlantic-Forest-Soil-Derived *Penicillium citreonigrum* // *Journal of Natural Products*. – 2010. – T. 73, № 5. – C. 942-948.
338. Lin L., Mulholland N., Wu Q.-Y., Beattie D., Huang S.-W., Irwin D., Clough J., Gu Y.-C., Yang G.-F. Synthesis and Antifungal Activity of Novel Sclerotiorin Analogues // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2012. – T. 60, № 18. – C. 4480-4491.
339. Yamazaki H., mura S., Tomoda H. 6'-Hydroxy-3'-methoxy-mitorubrin, a New Potentiator of Antifungal Miconazole Activity, Produced by *Penicillium radicum* FKI-3765-2 // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2010. – T. 58, № 6. – C. 829-832.
340. Sun X.-L., Takayanagi H., Matsuzaki K., Tanaka H., Furuhata K., Omura S. Synthesis and Inhibitory Activities of Isochromophilone Analogues against gp120-CD4 Binding // *The Journal of Antibiotics*. – 1996. – T. 49, № 7. – C. 689-692.
341. Wang H., Wang Y., Wang W., Fu P., Liu P., Zhu W. Anti-influenza Virus Polyketides from the Acid-Tolerant Fungus *Penicillium purpurogenum* JS03-21 // *Journal of Natural Products*. – 2011. – T. 74, № 9. – C. 2014-2018.
342. Wang P., Kim W., Pickens L. B., Gao X., Tang Y. Heterologous Expression and Manipulation of Three Tetracycline Biosynthetic Pathways // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2012. – T. 51, № 44. – C. 11136-11140.
343. Smith A. M. R., Rzepa H. S., White A. J. P., Billen D., Hii K. K. Delineating Origins of Stereocontrol in Asymmetric Pd-Catalyzed  $\alpha$ -Hydroxylation of 1,3-Ketoesters // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – T. 75, № 9. – C. 3085-3096.

344. Smith A. M. R., Billen D., Hii K. K. Palladium-catalysed enantioselective [small alpha]-hydroxylation of [small beta]-ketoesters // *Chemical Communications*. – 2009.10.1039/B907151B № 26. – C. 3925-3927.
345. Christoffers J., Werner T., Frey W., Baro A. Cerium-Catalyzed Reaction of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds with Styrene and Atmospheric Oxygen // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – T. 2003, № 24. – C. 4879-4886.
346. Christoffers J., Kauf T., Werner T., Rössle M. Cerium-Catalyzed  $\alpha$ -Hydroxylation Reactions of  $\alpha$ -Cyclopropyl  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds with Molecular Oxygen // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – T. 2006, № 11. – C. 2601-2608.
347. Christoffers J. Novel Manganese-Catalyzed  $\alpha$ -Oxidation of Cyclic  $\beta$ -Keto Esters with Molecular Oxygen // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1999. – T. 64, № 20. – C. 7668-7669.
348. Richardson A. M., Chen C.-H., Snider B. B. Synthesis of Methyl 1-Hydroxy-6-oxo-2-cyclohexenecarboxylate, a Component of Salicortin and Tremulacin, and the Monomer of Idesolide // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – T. 72, № 21. – C. 8099-8102.
349. Asahara H., Nishiwaki N. Metal-Free  $\alpha$ -Hydroxylation of  $\alpha$ -Unsubstituted  $\beta$ -Oxoesters and  $\beta$ -Oxoamides // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – T. 79, № 23. – C. 11735-11739.
350. Liang Y.-F., Jiao N. Highly Efficient C-H Hydroxylation of Carbonyl Compounds with Oxygen under Mild Conditions // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2014. – T. 53, № 2. – C. 548-552.
351. Zou L., Wang B., Mu H., Zhang H., Song Y., Qu J. Development of Tartaric Acid Derived Chiral Guanidines and Their Application to Catalytic Enantioselective  $\alpha$ -Hydroxylation of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds // *Organic Letters*. – 2013. – T. 15, № 12. – C. 3106-3109.
352. Yao H., Lian M., Li Z., Wang Y., Meng Q. Asymmetric Direct  $\alpha$ -Hydroxylation of  $\beta$ -Oxo Esters Catalyzed by Chiral Quaternary Ammonium Salts Derived from Cinchona Alkaloids // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – T. 77, № 21. – C. 9601-9608.
353. De Fusco C., Meninno S., Tedesco C., Lattanzi A. Enantioselective [small alpha]-hydroxylation of [small beta]-ketoamides // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2013. – T. 11, № 6. – C. 896-899.
354. Miyamura H., Kobayashi S., x016B.  $\alpha$ -Hydroxylation of 1,3-Dicarbonyl Compounds Catalyzed by Polymer-incarcerated Gold Nanoclusters with Molecular Oxygen // *Chemistry Letters*. – 2012. – T. 41, № 9. – C. 976-978.
355. Acocella M. R., Mancheño O. G., Bella M., Jørgensen K. A. Organocatalytic Asymmetric Hydroxylation of  $\beta$ -Keto Esters: Metal-Free Synthesis of Optically Active anti-Diols // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2004. – T. 69, № 23. – C. 8165-8167.

356. Chuang G. J., Wang W., Lee E., Ritter T. A Dinuclear Palladium Catalyst for  $\alpha$ -Hydroxylation of Carbonyls with O<sub>2</sub> // *Journal of the American Chemical Society*. – 2011. – T. 133, № 6. – C. 1760-1762.
357. Gong B., Meng Q., Su T., Lian M., Wang Q., Gao Z. Lappaconitine-Catalyzed Asymmetric  $\alpha$ -Hydroxylation of  $\beta$ -Keto Esters: A Brønsted Base Organocatalyst Developed from Terpenoid Alkaloids // *Synlett*. – 2009. – T. 2009, № 16. – C. 2659-2662.
358. Gu X., Zhang Y., Xu Z.-J., Che C.-M. Iron(III)-salan complexes catalyzed highly enantioselective fluorination and hydroxylation of [small beta]-keto esters and N-Boc oxindoles // *Chemical Communications*. – 2014. – T. 50, № 58. – C. 7870-7873.
359. Li J., Chen G., Wang Z., Zhang R., Zhang X., Ding K. Spiro-2,2[prime or minute]-bichroman-based bisoxazoline (SPANbox) ligands for ZnII-catalyzed enantioselective hydroxylation of [small beta]-keto esters and 1,3-diesters // *Chemical Science*. – 2011. – T. 2, № 6. – C. 1141-1144.
360. Lu M., Zhu D., Lu Y., Zeng X., Tan B., Xu Z., Zhong G. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Enantioselective  $\alpha$ -Hydroxylation of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds // *Journal of the American Chemical Society*. – 2009. – T. 131, № 13. – C. 4562-4563.
361. Li Z., Li T., Li J., He L., Jia X., Yang J. 2-Hydroxylation of 1,3-Diketones with Atmospheric Oxygen // *Synlett*. – 2015. – T. 26, № 20. – C. 2863-2865.
362. Wang Y., Li Z., Xiong T., Zhao J., Meng Q. Enantioselective  $\alpha$ -Hydroxylation of  $\beta$ -Keto Esters Catalyzed by Cinchona Alkaloid Derivatives // *Synlett*. – 2014. – T. 25, № 15. – C. 2155-2160.
363. Terent'ev A. O., Borisov D. A., Yaremenko I. A., Chernyshev V. V., Nikishin G. I. Synthesis of Asymmetric Peroxides: Transition Metal (Cu, Fe, Mn, Co) Catalyzed Peroxidation of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds with tert-Butyl Hydroperoxide // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – T. 75, № 15. – C. 5065-5071.
364. Rahman M. T., Nishino H. Manganese(III)-Catalyzed Facile Direct Hydroperoxidation of Some Heterocyclic 1,3-Dicarbonyl Compounds // *Organic Letters*. – 2003. – T. 5, № 16. – C. 2887-2890.
365. Krylov I. B., Terent'ev A. O., Timofeev V. P., Shelimov B. N., Novikov R. A., Merkulova V. M., Nikishin G. I. Iminoxyl Radical-Based Strategy for Intermolecular C–O Bond Formation: Cross-Dehydrogenative Coupling of 1,3-Dicarbonyl Compounds with Oximes // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2014. – T. 356, № 10. – C. 2266-2280.
366. Liu Y.-Y., Yang X.-H., Yang J., Song R.-J., Li J.-H. Silver-mediated radical cyclization: construction of [capital Delta]2-isoxazolines from [small alpha]-halo ketoximes and 1,3-dicarbonyl compounds // *Chemical Communications*. – 2014. – T. 50, № 52. – C. 6906-6908.

367. Regev A., Shalit H., Pappo D. Iron-Catalyzed Oxidative C–C and C–O Coupling of Halophenols to  $\alpha$ -Substituted  $\beta$ -Keto Esters // *Synthesis*. – 2015. – T. 47, № 12. – C. 1716-1725.
368. Yu J., Tian J., Zhang C. Various  $\alpha$ -Oxygen Functionalizations of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds Mediated by the Hypervalent Iodine(III) Reagent *p*-Iodotoluene Ddifluoride with Different Oxygen-Containing Nucleophiles // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2010. – T. 352, № 2-3. – C. 531-546.
369. Liu W.-B., Chen C., Zhang Q., Zhu Z.-B. Hypervalent iodine(III)-induced methylene acetoxylation of 3-oxo-N-substituted butanamides // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – T. 7. – C. 1436-1440.
370. Moriarty R. M., Vaid R. K., Hopkins T. E., Vaid B. K., Prakash† O. Hypervalent iodine oxidation of 5-keto acids and 4,6-diketo acids with [hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene: Synthesis of keto- $\gamma$ -lactones and diketo- $\delta$ -lactones // *Tetrahedron Letters*. – 1990. – T. 31, № 2. – C. 201-204.
371. Uyanik M., Suzuki D., Yasui T., Ishihara K. In Situ Generated (Hypo)Iodite Catalysts for the Direct  $\alpha$ -Oxyacylation of Carbonyl Compounds with Carboxylic Acids // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2011. – T. 50, № 23. – C. 5331-5334.
372. Li X., Zhou C., Xu X. TBAI-catalyzed oxidative coupling of  $\beta$ -ketoesters with carboxylic acid: synthesis of  $\alpha$ -carboxylic- $\beta$ -ketoesters // *Arkivoc*. – 2012. – T. 2012, № 9. – C. 150.
373. Citterio A., Santi R., Fiorani T., Strologo S. Oxidation of malonic acid derivatives by manganese(III) acetate. Aromatic malonylation reaction. Scope and limitations // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1989. – T. 54, № 11. – C. 2703-2712.
374. Cong Z., Miki T., Urakawa O., Nishino H. Synthesis of Dibenz[b,f]oxepins via Manganese(III)-Based Oxidative 1,2-Radical Rearrangement // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – T. 74, № 10. – C. 3978-3981.
375. Moloney M. G., Nettleton E., Smithies K. Novel alkylation, lactonisation and cascade coupling processes mediated by lead tetracarboxylates: the importance of ligands // *Tetrahedron Letters*. – 2002. – T. 43, № 5. – C. 907-909.
376. Citterio A., Cerati A., Sebastiano R., Finzi C., Santi R. Oxidative deprotonation of carbonyl compounds by Fe(III) salts // *Tetrahedron Letters*. – 1989. – T. 30, № 10. – C. 1289-1292.
377. Lee J., Oya S., Snyder J. K. Asymmetric oxidation of  $\beta$ -ketoesters with benzoyl peroxide; enantioselective formation of protected tertiary alcohols // *Tetrahedron Letters*. – 1991. – T. 32, № 42. – C. 5899-5902.
378. Lifchits O., Demoulin N., List B. Direct Asymmetric  $\alpha$  Benzoyloxylation of Cyclic Ketones // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2011. – T. 50, № 41. – C. 9680-9683.
379. Wang D., Xu C., Zhang L., Luo S. Asymmetric  $\alpha$ -Benzoyloxylation of  $\beta$ -Ketocarboxyls by a Chiral Primary Amine Catalyst // *Organic Letters*. – 2015. – T. 17, № 3. – C. 576-579.

380. Jadhav M. S., Righi P., Marcantoni E., Bencivenni G. Enantioselective  $\alpha$ -Benzoyloxylation of Ketones Promoted by Primary Amine Catalyst // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – T. 77, № 6. – C. 2667-2674.
381. Lloris M. E., Gálvez N., Marquet J., Moreno-Mañas M. Reactions of copper(II)  $\beta$ -diketonates under free radical conditions. Preparation of highly congested  $\beta$ -diketones // *Tetrahedron*. – 1991. – T. 47, № 37. – C. 8031-8042.
382. Salomon R. G., Salomon M. F., Zagorski M. G., Reuter J. M., Coughlin D. J. Total synthesis refutes the postulated structure of leucogenenol // *Journal of the American Chemical Society*. – 1982. – T. 104, № 4. – C. 1008-1013.
383. Zhang Z., Zheng W., Antilla J. C. Highly Enantioselective Catalytic Benzoyloxylation of 3-Aryloxindoles Using Chiral VAPOL Calcium Phosphate // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2011. – T. 50, № 5. – C. 1135-1138.
384. Tiecco M., Testaferri L., Tingoli M., Bartoli D., Marini F. Selenium-promoted conversion of  $\beta$ -diketones and  $\beta$ -keto esters into  $\alpha,\alpha$ -dimethoxy  $\beta$ -diketones and  $\alpha,\alpha$ -dimethoxy  $\beta$ -keto esters // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1991. – T. 56, № 17. – C. 5207-5210.
385. Panunzi B., Rotiroti L., Tingoli M. Solvent directed electrophilic iodination and phenylselenenylation of activated alkyl aryl ketones // *Tetrahedron Letters*. – 2003. – T. 44, № 49. – C. 8753-8756.
386. Miao C.-B., Wang Y.-H., Xing M.-L., Lu X.-W., Sun X.-Q., Yang H.-T. I<sub>2</sub>-Catalyzed Direct  $\alpha$ -Hydroxylation of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds with Atmospheric Oxygen under Photoirradiation // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – T. 78, № 22. – C. 11584-11589.
387. Elinson M. N., Fedukovich S. K., Nikishin G. I. // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* – 1988. – T. 37. – C. 2285.
388. Wang R., Zheng Z. Rare Earth Complexes with Carboxylic Acids, Polyaminopolycarboxylic Acids, and Amino Acids // *Rare Earth Coordination Chemistry* John Wiley & Sons, Ltd, 2010. – C. 91-136.
389. Dixon N. J. Greener Chelating Agents // *Handbook of Green Chemistry* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010.
390. Catiwiela C., Serrano J. L., Zurbano M. M. Synthesis of 3-Substituted Pentane-2,4-Diones: Valuable Intermediates For Liquid Crystals // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1995. – T. 60, № 10. – C. 3074-3083.
391. Bruno O., Bondavalli F., Ranise A., Schenone P., Losasso C., Cilenti L., Matera C., Marmo E. // *Farmaco*. – 1990. – T. 45. – C. 147.

392. Fagan P. J., Neidert E. E., Nye M. J., O'Hare M. J., Tang W.-P. Cycloadditions and other chemistry of 4-oxygenated pyrazoles // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1979. – T. 57, № 8. – C. 904-912.
393. Altuna-Urquijo M., Stanforth S. P., Tarbit B. The preparation of 1,2,4-triazines from  $\alpha,\beta$ -diketo-ester equivalents and their application in pyridine synthesis // *Tetrahedron Letters*. – 2005. – T. 46, № 36. – C. 6111-6113.
394. Altuna-Urquijo M., Gehre A., Stanforth S. P., Tarbit B. A convenient synthesis of pyridine and 2,2'-bipyridine derivatives // *Tetrahedron*. – 2009. – T. 65, № 5. – C. 975-984.
395. Gehre A., Stanforth S. P., Tarbit B. A convenient synthesis of substituted 2,2':6',2"-terpyridines // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – T. 49, № 32. – C. 4720-4721.
396. Sheldon R. A. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design // *Chemical Society Reviews*. – 2012. – T. 41, № 4. – C. 1437-1451.
397. Zwier J. M., Bazin H., Lamarque L., Mathis G. Luminescent Lanthanide Cryptates: from the Bench to the Bedside // *Inorganic Chemistry*. – 2014. – T. 53, № 4. – C. 1854-1866.
398. Armelao L., Quici S., Barigelletti F., Accorsi G., Bottaro G., Cavazzini M., Tondello E. // *Coord. Chem. Rev.* – 2010. – T. 254. – C. 487.
399. Bünzli J.-C. G. Review: Lanthanide coordination chemistry: from old concepts to coordination polymers // *Journal of Coordination Chemistry*. – 2014. – T. 67, № 23-24. – C. 3706-3733.
400. Properzi R., Marcantoni E. Construction of heterocyclic structures by trivalent cerium salts promoted bond forming reactions // *Chemical Society Reviews*. – 2014. – T. 43, № 3. – C. 779-791.
401. Cotton S. A. Scandium, Yttrium & the Lanthanides: Inorganic & Coordination Chemistry // *Encyclopedia of Inorganic Chemistry* John Wiley & Sons, Ltd, 2006.
402. Comby S., Surender E. M., Kotova O., Truman L. K., Molloy J. K., Gunnlaugsson T. Lanthanide-Functionalized Nanoparticles as MRI and Luminescent Probes for Sensing and/or Imaging Applications // *Inorganic Chemistry*. – 2014. – T. 53, № 4. – C. 1867-1879.
403. Geißler D., Linden S., Liermann K., Wegner K. D., Charbonnière L. J., Hildebrandt N. Lanthanides and Quantum Dots as Förster Resonance Energy Transfer Agents for Diagnostics and Cellular Imaging // *Inorganic Chemistry*. – 2014. – T. 53, № 4. – C. 1824-1838.
404. Heffern M. C., Matosziuk L. M., Meade T. J. Lanthanide Probes for Bioresponsive Imaging // *Chemical Reviews*. – 2014. – T. 114, № 8. – C. 4496-4539.
405. Amoroso A. J., Pope S. J. A. Using lanthanide ions in molecular bioimaging // *Chemical Society Reviews*. – 2015. – T. 44, № 14. – C. 4723-4742.
406. Tropiano M., Faulkner S. A lanthanide based sensor for the time-gated detection of hydrogen sulfide // *Chemical Communications*. – 2014. – T. 50, № 36. – C. 4696-4698.

407. Sorensen T. J., Kenwright A. M., Faulkner S. Bimetallic lanthanide complexes that display a ratiometric response to oxygen concentrations // *Chemical Science*. – 2015. – T. 6, № 3. – C. 2054-2059.
408. Molander G. A. Application of lanthanide reagents in organic synthesis // *Chemical Reviews*. – 1992. – T. 92, № 1. – C. 29-68.
409. Azarifar D., Khosravi K., Soleimanei F. Stannous Chloride Dihydrate: A Novel and Efficient Catalyst for the Synthesis of gem-Dihydroperoxides from Ketones and Aldehydes // *Synthesis*. – 2009. – T. 2009, № 15. – C. 2553-2556.
410. Jiang H., Chu G., Gong H., Qiao Q. Tin Chloride Catalysed Oxidation of Acetone with Hydrogen Peroxide to Tetrameric Acetone Peroxide // *Journal of Chemical Research, Synopses*. – 1999.10.1039/A809955C № 4. – C. 288-289.
411. Terent'ev A. O., Zdvizhkov A. T., Kulakova A. N., Novikov R. A., Arzumanyan A. V., Nikishin G. I. Reactions of mono- and bicyclic enol ethers with the I<sub>2</sub>-hydroperoxide system // *RSC Advances*. – 2014. – T. 4, № 15. – C. 7579-7587.
412. Li Y., Hao H.-D., Zhang Q., Wu Y. A Broadly Applicable Mild Method for the Synthesis of gem-Diperoxides from Corresponding Ketones or 1,3-Dioxolanes // *Organic Letters*. – 2009. – T. 11, № 7. – C. 1615-1618.
413. Li Y., Hao H.-D., Wu Y. Facile Ring-Opening of Oxiranes by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Catalyzed by Phosphomolybdic Acid // *Organic Letters*. – 2009. – T. 11, № 12. – C. 2691-2694.
414. Hao H.-D., Li Y., Han W.-B., Wu Y. A Hydrogen Peroxide Based Access to Qinghaosu (Artemisinin) // *Organic Letters*. – 2011. – T. 13, № 16. – C. 4212-4215.
415. Yan X., Chen J., Zhu Y.-T., Qiao C. Phosphomolybdic Acid Catalyzed Synthesis of 1,2,4,5-Tetraoxanes // *Synlett*. – 2011. – T. 2011, № 19. – C. 2827-2830.
416. Opsenica I., Opsenica D., Smith K. S., Milhous W. K., Šolaja B. A. Chemical Stability of the Peroxide Bond Enables Diversified Synthesis of Potent Tetraoxane Antimalarials // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2008. – T. 51, № 7. – C. 2261-2266.
417. Noël R., Vanucci-Bacqué C., Fargeau-Bellassoued M.-C., Lhommet G. Synthesis of New Chiral 6-Carbonyl 2,3,8,8a-Tetrahydro-7H-oxazolo[3,2-a]pyridines // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2005. – T. 70, № 22. – C. 9044-9047.
418. Lieby-Muller F., Allais C., Constantieux T., Rodriguez J. Metal-free Michael addition initiated multicomponent oxidative cyclodehydration route to polysubstituted pyridines from 1,3-dicarbonyls // *Chemical Communications*. – 2008.10.1039/B805680C № 35. – C. 4207-4209.
419. Padwa A., Zhang Z. J., Zhi L. Cyclization–Cycloaddition Cascade of Rhodium Carbenoids Using Different Carbonyl Groups. Highlighting the Position of Interaction // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2000. – T. 65, № 17. – C. 5223-5232.

420. Nelson J. H., Howells P. N., DeLullo G. C., Landen G. L., Henry R. A. Nickel-catalyzed Michael additions of  $\beta$ -dicarbonyls // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1980. – T. 45, № 7. – C. 1246-1249.
421. Ranu B. C., Bhar S. Surface-mediated solid phase reaction: Dramatic improvement of Michael reaction on the surface of alumina // *Tetrahedron*. – 1992. – T. 48, № 7. – C. 1327-1332.
422. Boruah A., Baruah M., Prajapati D., Sandhu J. S. Cerium Catalyzed Michael Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds Under Microwave Irradiation // *Synthetic Communications*. – 1998. – T. 28, № 4. – C. 653-658.
423. Bartoli G., Bosco M., Bellucci M. C., Marcantoni E., Sambri L., Torregiani E. Cerium(III) Chloride Catalyzed Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds and Enones in the Presence of Sodium Iodide Under Solvent-Free Conditions // *European Journal of Organic Chemistry*. – 1999. – T. 1999, № 3. – C. 617-620.
424. Ranu B. C., Banerjee S. Ionic Liquid as Catalyst and Reaction Medium. The Dramatic Influence of a Task-Specific Ionic Liquid, [bmIm]OH, in Michael Addition of Active Methylene Compounds to Conjugated Ketones, Carboxylic Esters, and Nitriles // *Organic Letters*. – 2005. – T. 7, № 14. – C. 3049-3052.
425. Dell'Anna M. M., Gallo V., Mastrorilli P., Nobile C. F., Romanazzi G., Suranna G. P. Metal catalysed Michael additions in ionic liquids // *Chemical Communications*. – 2002.10.1039/B109980A № 5. – C. 434-435.
426. Christoffers J. Novel chemoselective and diastereoselective iron(III)-catalysed Michael reactions of 1,3-dicarbonyl compounds and enones // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1997.10.1039/A704873D № 21. – C. 3141-3150.
427. Jung M. E., Min S.-J., Houk K. N., Ess D. Synthesis and Relative Stability of 3,5-Diacyl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles Prepared by Dipolar Cycloaddition of Enones and  $\alpha$ -Diazoketones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2004. – T. 69, № 26. – C. 9085-9089.
428. Laszlo P., Montaufier M.-T., Lalatiana Randriamahefa S. Dual catalysis of the michael reaction // *Tetrahedron Letters*. – 1990. – T. 31, № 34. – C. 4867-4870.
429. Mekonnen A., Carlson R. Lewis Acid Catalyzed Conjugate Addition and the Formation of Heterocycles using Michael Acceptors under Solvent-Free Conditions // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – T. 2006, № 8. – C. 2005-2013.
430. Yadav J. S., Geetha V., Subba Reddy B. V. Indium(III) chloride catalyzed conjugate addition of 1,3-dicarbonyl compounds to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones // *Synthetic Communications*. – 2002. – T. 32, № 22. – C. 3519-3524.
431. Smitha G., Patnaik S., Reddy C. S. ZrCl<sub>4</sub>-Catalyzed Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyls and Enones under Solvent-Free Conditions // *Synthesis*. – 2005. – T. 2005, № 05. – C. 711-713.

432. Baruah B., Boruah A., Prajapati D., Sandhu J. S. BiCl<sub>3</sub> or CdI<sub>2</sub> catalyzed Michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds under microwave irradiations // *Tetrahedron Letters*. – 1997. – T. 38, № 8. – C. 1449-1450.
433. Soriente A., Spinella A., De Rosa M., Giordano M., Scettri A. Solvent free reaction under microwave irradiation: A new procedure for Eu<sup>+3</sup> — Catalyzed Michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds // *Tetrahedron Letters*. – 1997. – T. 38, № 2. – C. 289-290.
434. Nair V., Deepthi A. Cerium(IV) Ammonium Nitrate A Versatile Single-Electron Oxidant // *Chemical Reviews*. – 2007. – T. 107, № 5. – C. 1862-1891.
435. Citterio A., Sebastiano R., Marion A., Santi R. Synthesis of substituted tetrahydronaphthalenes by manganese(III), cerium(IV), and iron(III) oxidation of substituted diethyl .alpha.-benzylmalonates in the presence of olefins // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1991. – T. 56, № 18. – C. 5328-5335.
436. Citterio A., Sebastiano R., Caceres Carvayal M. Oxidation of diethyl (pyridylmethyl)malonates with manganese(III) acetate, cerium(IV) ammonium nitrate, and iron(III) perchlorate in the presence of alkenes and alkynes // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1991. – T. 56, № 18. – C. 5335-5341.
437. Nair V., Mathew J. Facile synthesis of dihydrofurans by the cerium(IV) ammonium nitrate mediated oxidative addition of 1,3-dicarbonyl compounds to cyclic and acyclic alkenes. Relative superiority over the manganese(III) acetate mediated process // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1995.10.1039/P19950000187 № 3. – C. 187-188.
438. Baciocchi E., Dell'Aira D., Ruzziconi R. Dimethyl arylmalonates from cerium(IV) ammonium nitrate promoted reactions of dimethyl malonate with aromatic compounds in methanol // *Tetrahedron Letters*. – 1986. – T. 27, № 24. – C. 2763-2766.
439. Nikishin G. I., Sokova L. L., Kapustina N. I. Oxidation of secondary alkanols with the system cerium ammonium nitrate—lithium bromide into ketones,  $\alpha$ -bromo ketones, and  $\alpha,\alpha'$ -dibromo ketones // *Russian Chemical Bulletin*. – 2010. – T. 59, № 2. – C. 391-395.
440. Terent'ev A. O., Krylov I. B., Sharipov M. Y., Kazanskaya Z. M., Nikishin G. I. Generation and cross-coupling of benzyl and phthalimide-N-oxyl radicals in a cerium(IV) ammonium nitrate/N-hydroxyphthalimide/ArCH<sub>2</sub>R system // *Tetrahedron*. – 2012. – T. 68, № 50. – C. 10263-10271.
441. Sridharan V., Maiti S., Menéndez J. C. Efficient Generation of Highly Functionalized Fused Oxazepine Frameworks Based on a CAN-Catalyzed Four-Component Tetrahydropyridine Synthesis/Ring-Closing Metathesis Sequence // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – T. 74, № 24. – C. 9365-9371.
442. Lanthanides in Organic Synthesis. / Imamoto T., 1994.

443. Denmark S. E., Nicaise O. Organocerium Additions to Chiral  $\alpha,\alpha$ -Dialkoxy Hydrazones: Asymmetric Synthesis of N-Protected  $\alpha$ -Amino Acetals and  $\alpha$ -Amino Aldehydes // *Synlett.* – 1993. – T. 1993, № 05. – C. 359-361.
444. Ballini R., Marcantoni E., Perella S. A Two Steps Synthesis of  $\gamma$ -Substituted and  $\gamma,\gamma$ -Disubstituted  $\alpha$ -(Alkylmethylene)- $\gamma$ -butyrolactones // *The Journal of Organic Chemistry.* – 1999. – T. 64, № 8. – C. 2954-2957.
445. Di Deo M., Marcantoni E., Torregiani E., Bartoli G., Bellucci M. C., Bosco M., Sambri L. A Simple, Efficient, and General Method for the Conversion of Alcohols into Alkyl Iodides by a  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$  System in Acetonitrile // *The Journal of Organic Chemistry.* – 2000. – T. 65, № 9. – C. 2830-2833.
446. Sabitha G., Babu R. S., Rajkumar M., Srividya R., Yadav J. S. A Highly Efficient, Mild, and Selective Cleavage of  $\beta$ -Methoxyethoxymethyl (MEM) Ethers by Cerium(III) Chloride in Acetonitrile // *Organic Letters.* – 2001. – T. 3, № 8. – C. 1149-1151.
447. Silveira C. C., Mendes S. R., Villetti M. A., Back D. F., Kaufman T. S. CeIII-promoted oxidation. Efficient aerobic one-pot eco-friendly synthesis of oxidized bis(indol-3-yl)methanes and cyclic tetra(indolyl)dimethanes // *Green Chemistry.* – 2012. – T. 14, № 10. – C. 2912-2921.
448. Cappa A., Marcantoni E., Torregiani E., Bartoli G., Bellucci M. C., Bosco M., Sambri L. A Simple Method for the Selective Deprotection of p-Methoxybenzyl Ethers by Cerium(III) Chloride Heptahydrate and Sodium Iodide // *The Journal of Organic Chemistry.* – 1999. – T. 64, № 15. – C. 5696-5699.
449. Marcantoni E., Nobili F., Bartoli G., Bosco M., Sambri L. Cerium(III) Chloride, a Novel Reagent for Nonaqueous Selective Conversion of Dioxolanes to Carbonyl Compounds // *The Journal of Organic Chemistry.* – 1997. – T. 62, № 12. – C. 4183-4184.
450. Bartoli G., Bosco M., Marcantoni E., Sambri L., Torregiani E. A Mild, Efficient, and Selective Method for the Desilylation of More Common Trialkylsilyl Ethers by Cerium(III) Chloride Heptahydrate and Sodium Iodide in Acetonitrile // *Synlett.* – 1998. – T. 1998, № 02. – C. 209-211.
451. Marcantoni E., Massaccesi M., Torregiani E., Bartoli G., Bosco M., Sambri L. Selective Deprotection of N-Boc-Protected tert-Butyl Ester Amino Acids by the  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}-\text{NaI}$  System in Acetonitrile // *The Journal of Organic Chemistry.* – 2001. – T. 66, № 12. – C. 4430-4432.
452. Fukuzawa S.-I., Fujinami T., Sakai S. Carbon-carbon bond formation between [small alpha]-halogenoketones and aldehydes promoted by cerium(III) iodide or cerium(III) chloride-sodium iodide // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications.* – 1985.10.1039/C39850000777 № 12. – C. 777-778.

453. Luche J. L. Lanthanides in organic chemistry. 1. Selective 1,2 reductions of conjugated ketones // Journal of the American Chemical Society. – 1978. – T. 100, № 7. – C. 2226-2227.
454. Gemal A. L., Luche J. L. Lanthanoids in organic synthesis. 6. Reduction of  $\alpha$ -enones by sodium borohydride in the presence of lanthanoid chlorides: synthetic and mechanistic aspects // Journal of the American Chemical Society. – 1981. – T. 103, № 18. – C. 5454-5459.
455. Luche J.-L., Rodriguez-Hahn L., Crabbe P. Reduction of natural enones in the presence of cerium trichloride // Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. – 1978.10.1039/C39780000601 № 14. – C. 601-602.
456. Christoffers J., Werner T. Cerium-catalyzed  $\alpha$ -Oxidation of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds with Molecular Oxygen // Synlett. – 2002. – T. 2002, № 01. – C. 0119-0121.
457. Christoffers J., Werner T., Unger S., Frey W. Preparation of Acyloins by Cerium-Catalyzed, Direct Hydroxylation of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds with Molecular Oxygen // European Journal of Organic Chemistry. – 2003. – T. 2003, № 3. – C. 425-431.
458. Bartoli G., Marcantoni E., Marcolini M., Sambri L. Applications of CeCl<sub>3</sub> as an Environmental Friendly Promoter in Organic Chemistry // Chemical Reviews. – 2010. – T. 110, № 10. – C. 6104-6143.
459. Marcantoni E., Sambri L. 1.08 Organocerium Reagents A2 - Knochel, Paul // Comprehensive Organic Synthesis II (Second Edition). – Amsterdam: Elsevier, 2014. – C. 267-277.
460. Freeman J. H., Smith M. L. The preparation of anhydrous inorganic chlorides by dehydration with thionyl chloride // Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry. – 1958. – T. 7, № 3. – C. 224-227.
461. Druding L. F., Corbett J. D. Lower Oxidation States of the Lanthanides. Neodymium(II) Chloride and Iodide // Journal of the American Chemical Society. – 1961. – T. 83, № 11. – C. 2462-2467.
462. Dimitrov V., Kostova K., Genov M. Anhydrous cerium(III) chloride — Effect of the drying process on activity and efficiency // Tetrahedron Letters. – 1996. – T. 37, № 37. – C. 6787-6790.
463. Bartoli G., Bosco M., Marcantoni E., Petrini M., Sambri L., Torregiani E. Conjugate Addition of Amines to  $\alpha,\beta$ -Enones Promoted by CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O–NaI System Supported in Silica Gel // The Journal of Organic Chemistry. – 2001. – T. 66, № 26. – C. 9052-9055.
464. Varvounis G. Chapter 2 Pyrazol-3-ones. Part IV: Synthesis and Applications // Advances in Heterocyclic Chemistry / Alan R. K. Academic Press, 2009. – C. 143-224.
465. Brune K., Hinz B. The discovery and development of antiinflammatory drugs // Arthritis & Rheumatism. – 2004. – T. 50, № 8. – C. 2391-2399.

466. Kötter T., da Costa B. R., Fässler M., Blozik E., Linde K., Jüni P., Reichenbach S., Scherer M. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLOS ONE. – 2015. – T. 10, № 4. – C. e0122918.
467. Rogosch T., Sinning C., Podlewski A., Watzer B., Schlosburg J., Lichtman A. H., Cascio M. G., Bisogno T., Di Marzo V., Nüsing R., Imming P. Novel bioactive metabolites of dipyron (metamizol) // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2012. – T. 20, № 1. – C. 101-107.
468. Feng S., Yang Q., Liu M., Li W., Yuan W., Zhang S., Wu B., Li J. Edaravone for acute ischaemic stroke // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2011.10.1002/14651858.CD007230.pub2 № 12.
469. Kafle B., Aher N. G., Khadka D., Park H., Cho H. Isoxazol-5(4H)one Derivatives as PTP1B Inhibitors Showing an Anti-Obesity Effect // Chemistry – An Asian Journal. – 2011. – T. 6, № 8. – C. 2073-2079.
470. Ishioka T., Kubo A., Koiso Y., Nagasawa K., Itai A., Hashimoto Y. Novel Non-Steroid/Non-Anilide Type Androgen Antagonists with an Isoxazolone Moiety // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2002. – T. 10, № 5. – C. 1555-1566.
471. Chande M. S., Verma R. S., Barve P. A., Khanwelkar R. R., Vaidya R. B., Ajaikumar K. B. Facile synthesis of active antitubercular, cytotoxic and antibacterial agents: a Michael addition approach // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2005. – T. 40, № 11. – C. 1143-1148.
472. Demers J. P., Hageman W. E., Johnson S. G., Klaubert D. H., Look R. A., Moore J. B. Selective inhibitors of protein kinase C in a model of graft-vs-host disease // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 1994. – T. 4, № 20. – C. 2451-2456.
473. Wallis R. B. Mechanisms of action of sulphinpyrazone // Thrombosis Research. – 1983. – T. 29. – C. 31-38.
474. Buchanan M. R. Sulfinpyrazone: Relationship between dose, kinetics, plasma concentrations and biological effects // Thrombosis Research. – 1983. – T. 29. – C. 89-92.
475. Vesell E. S., Page J. G. Genetic control of drug levels in man: phenylbutazone // Science. – 1968. – T. 159, № 3822. – C. 1479-80.
476. Soma L. R., Uboh C. E., Maylin G. M. The use of phenylbutazone in the horse // Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. – 2012. – T. 35, № 1. – C. 1-12.
477. Barceloux D. G. Barbiturates: (Amobarbital, Butalbital, Pentobarbital, Secobarbital) // Medical Toxicology of Drug Abuse John Wiley & Sons, Inc., 2012. – C. 467-485.
478. Michelucci R., Pasini E. Phenobarbital, Primidone and Other Barbiturates // The Treatment of Epilepsy John Wiley & Sons, Ltd, 2015. – C. 555-573.
479. Moussier N., Bruche L., Viani F., Zanda M. Fluorinated Barbituric Acid Derivatives: Synthesis and Bio-activity // Current Organic Chemistry. – 2003. – T. 7, № 11. – C. 1071-1080.

480. Rieckhoff S., Hellmuth T., Peters R. Regioselective Pd-Catalyzed Synthesis of 2,3,6-Trisubstituted Pyridines from Isoxazolinones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – T. 80, № 13. – C. 6822-6830.
481. Okamoto K., Oda T., Kohigashi S., Ohe K. Palladium-Catalyzed Decarboxylative Intramolecular Aziridination from 4H-Isoxazol-5-ones Leading to 1-Azabicyclo[3.1.0]hex-2-enes // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2011. – T. 50, № 48. – C. 11470-11473.
482. Capreti N. M. R., Jurberg I. D. Michael Addition of Soft Carbon Nucleophiles to Alkylidene Isoxazol-5-ones: A Divergent Entry to  $\beta$ -Branched Carbonyl Compounds // *Organic Letters*. – 2015. – T. 17, № 10. – C. 2490-2493.
483. Kutterer K. M. K., Davis J. M., Singh G., Yang Y., Hu W., Severin A., Rasmussen B. A., Krishnamurthy G., Failli A., Katz A. H. 4-Alkyl and 4,4'-dialkyl 1,2-bis(4-chlorophenyl)pyrazolidine-3,5-dione derivatives as new inhibitors of bacterial cell wall biosynthesis // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2005. – T. 15, № 10. – C. 2527-2531.
484. Clavier H., Giordano L., Tenaglia A. Palladium-Mediated Phosphine-Dependent Chemoselective Bisallylic Alkylation Leading to Spirocarbocycles // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2012. – T. 51, № 34. – C. 8648-8651.
485. Basarab G. S., Galullo V., DeGrace N., Hauck S., Joubran C., Wesolowski S. S. Synthesis of a Tetrahydronaphthyridine Spiropyrimidinetrione DNA Gyrase Inhibiting Antibacterial Agent - Differential Substitution at all Five Carbon Atoms of Pyridine // *Organic Letters*. – 2014. – T. 16, № 24. – C. 6456-6459.
486. Qiu J.-K., Jiang B., Zhu Y.-L., Hao W.-J., Wang D.-C., Sun J., Wei P., Tu S.-J., Li G. Catalytic Dual 1,1-H-Abstraction/Insertion for Domino Spirocyclizations // *Journal of the American Chemical Society*. – 2015. – T. 137, № 28. – C. 8928-8931.
487. Hack D., Dürr A. B., Deckers K., Chauhan P., Seling N., Rübenach L., Mertens L., Raabe G., Schoenebeck F., Enders D. Asymmetric Synthesis of Spiropyrazolones by Sequential Organo- and Silver Catalysis // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2016. – T. 55, № 5. – C. 1797-1800.
488. Yang W., Zhang Y., Qiu S., Zhao C., Zhang L., Liu H., Zhou L., Xiao Y., Guo H. Phosphine-catalyzed [4 + 2] cycloaddition of unsaturated pyrazolones with allenoates: a concise approach toward spiropyrazolones // *RSC Advances*. – 2015. – T. 5, № 77. – C. 62343-62347.
489. Yetra S. R., Mondal S., Mukherjee S., Gonnade R. G., Biju A. T. Enantioselective Synthesis of Spirocyclohexadienones by NHC-Catalyzed Formal [3+3] Annulation Reaction of Enals // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2016. – T. 55, № 1. – C. 268-272.

490. Liu L., Zhong Y., Zhang P., Jiang X., Wang R. Core Scaffold-Inspired Stereoselective Synthesis of Spiropyrazolones via an Organocatalytic Michael/Cyclization Sequence // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – T. 77, № 22. – C. 10228-10234.
491. Chauhan P., Mahajan S., Loh C. C. J., Raabe G., Enders D. Stereocontrolled Construction of Six Vicinal Stereogenic Centers on Spiropyrazolones via Organocascade Michael/Michael/1,2-Addition Reactions // *Organic Letters*. – 2014. – T. 16, № 11. – C. 2954-2957.
492. Amr F. I., Vila C., Blay G., Muñoz M. C., Pedro J. R. Organocatalytic Enantioselective Alkylation of Pyrazol-3-ones with Isatin-Derived Ketimines: Stereocontrolled Construction of Vicinal Tetrasubstituted Stereocenters // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2016. – T. 358, № 10. – C. 1583-1588.
493. Hellmuth T., Frey W., Peters R. Regioselective Catalytic Asymmetric C-Alkylation of Isoxazolinones by a Base-Free Palladacycle-Catalyzed Direct 1,4-Addition // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2015. – T. 54, № 9. – C. 2788-2791.
494. Okamoto K., Shimbayashi T., Tamura E., Ohe K. Palladium-Catalyzed Aza-Wittig-Type Condensation of Isoxazol-5(4H)-ones with Aldehydes // *Chemistry – A European Journal*. – 2014. – T. 20, № 6. – C. 1490-1494.
495. Rahman M. T., Nishino H. Manganese(III)-based oxidation of 1,2-disubstituted pyrazolidine-3,5-diones in the presence of alkenes // *Tetrahedron*. – 2003. – T. 59, № 42. – C. 8383-8392.
496. Rahman M. T., Nishino H., Qian C.-Y. Synthesis of 4,4-bis(2-hydroperoxyalkyl)pyrazolidine-3,5-diones using manganese(III)-catalyzed autoxidation // *Tetrahedron Letters*. – 2003. – T. 44, № 28. – C. 5225-5228.
497. De Crescentini L., Attanasi O. A., Campisi L. A., Favi G., Lillini S., Ursini F., Mantellini F. Double Michael addition/aza-cyclization: a valuable sequence for the construction of symmetrical and unsymmetrical spirobarbiturate-pyridines // *Tetrahedron*. – 2015. – T. 71, № 39. – C. 7282-7292.
498. Weber H., Wollenberg E. Oxidative Ringöffnung von 3(2H)-Pyrazolonen mit Periodat // *Archiv der Pharmazie*. – 1988. – T. 321, № 9. – C. 551-553.
499. Gillmann T., Heckhoff S., Weeber T. Convenient Syntheses of Methyl 2-Bromo- and 2-Iodo-2,3-butadienoates // *Synthetic Communications*. – 1994. – T. 24, № 15. – C. 2133-2138.
500. De Mendoza J., Garcia-Ochoa S., Prados P., Parra E., Elguero J. N,N'-Linked biazoles // *Tetrahedron*. – 1986. – T. 42, № 8. – C. 2377-2386.
501. Beccalli E. M., Marchesini A., Gioia B. Oxidation of 3,4-disubstituted isoxazolin-5-ones // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1980. – T. 17, № 4. – C. 763-765.
502. Shiue C. Y., Wolf A. P. Synthesis of 4-fluoro-2, 3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazoline-5-one (4-fluoroantipyrine) and 18f-labeled analog by direct fluorination of antipyrine with molecular

- fluorine // *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. – 1981. – T. 18, № 7. – C. 1059-1066.
503. Bischoff C., Ramm M., Schröder E., Jancke H. Zur Oxidation von Pyrazolinonen  
Oxidation of Pyrazolinones // *Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung*. – 1994. – T. 336, № 1. – C. 70-72.
504. Batra S., Akhtar M. S., Seth M., Bhaduri A. P. Chemistry of 5(2H)-isoxazolones: Novel conversion of positional isomers // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1990. – T. 27, № 2. – C. 337-342.
505. Baldoli C., Beccalli E. M., Licandro E., A. M. // *Gazzetta Chimica Italiana*. – 1981. – T. 111. – C. 347.
506. Brehm L., Johansen J. S., Krogsgaard-Larsen P. Isoxazol-5(4H)-ones. X-Ray crystal structures of a 4-hydroxyisoxazol-5(4H)-one and a [4,4[prime or minute]-biisoxazole]-5(4H),5[prime or minute](4[prime or minute]H)-dione formed by oxygen oxidation of 3-tert-butyl-4-methylisoxazol-5(4H)-one // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1992.10.1039/P19920002059 № 16. – C. 2059-2063.
507. Stadlbauer W., Kappe T. Oxidative Hydroxylierung von heterocyclischen  $\beta$ -Dicarbonylberbindungen // *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly*. – 1985. – T. 116, № 8. – C. 1005-1015.
508. Dhareshwar S. S., Stella V. J. A novel prodrug strategy for  $\beta$ -dicarbonyl carbon acids: Syntheses and evaluation of the physicochemical characteristics of C-phosphoryloxymethyl (POM) and phosphoryloxymethyloxymethyl (POMOM) prodrug derivatives // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2010. – T. 99, № 6. – C. 2711-2723.
509. Segrestaa J., Verite P., Estour F., Menager S., Lafont O. Improvement of a Biomimetic Porphyrin Catalytic System by Addition of Acids // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2002. – T. 50, № 6. – C. 744-748.
510. Chauhan S. M. S., Srinivas K. A., Mohapatra P. P. // *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry*. – 1999. – T. 38. – C. 724.
511. Woodruff M., Polya J. Pyrazolidine-3,5-diones with heterocyclic substituents. III. Oxidation of 4-Monoalkylpyrazolidine-3,5-diones // *Australian Journal of Chemistry*. – 1975. – T. 28, № 2. – C. 421-426.
512. Ebnöther A., Jucker E., Rissi E., Steiner R., Süess R., Vogel A. Pyrazolidin-3,5-dione aus basischen Hydrazinen. Untersuchungen über synthetische Arzneimittel, 4. Mitteilung // *Helvetica Chimica Acta*. – 1959. – T. 42, № 6. – C. 2013-2035.

513. Tanaka K., Chen X., Kimura T., Yoneda F. 5-Arylidene 1, 3-Dimethylbarbituric Acid Derivatives, Mild Organic Oxidants for Allylic and Benzylic Alcohols // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. – 1988. – T. 36, № 1. – C. 60-69.
514. Meissner J. W. G., van der Laan A. C., Pandit U. K. Reduction of 5-arylidenebarbiturate derivatives by thiols // *Tetrahedron Letters*. – 1994. – T. 35, № 17. – C. 2757-2760.
515. Frangin Y., Guimbal C., Wissocq F., Zamarlik H. Synthesis of Substituted Barbituric Acids via Organozinc Reagents // *Synthesis*. – 1986. – T. 1986, № 12. – C. 1046-1050.
516. Lafont O., Talab A., Ménager S., Cavé C., Miocque M. Influence de variations de lipophilie sur la biodégradation de chaînes ramifiées: étude de l'acide méthyl-5 (méthyl-2 propyl)-5 barbiturique // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 1990. – T. 25, № 2. – C. 179-186.
517. Li W.-S., Sayre L. M. Reaction of amines with N1,N10-ethylene-bridged flavinium salts: the first NMR spectroscopic evidence of C10a tetrahedral amine adducts // *Tetrahedron*. – 2001. – T. 57, № 21. – C. 4523-4536.
518. Bruckmann G., Isaacs S. D. Preparation and Properties of New Derivatives of Alloxan // *Journal of the American Chemical Society*. – 1949. – T. 71, № 2. – C. 390-392.
519. Nelson V. C. Synthesis of isotopically labelled DNA degradation products for use in mass spectrometric studies of cellular DNA damage // *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. – 1996. – T. 38, № 8. – C. 713-723.
520. Krabbe S. W., Do D. T., Johnson J. S. Cu(II)-Catalyzed Aerobic Hydroperoxidation of Meldrum's Acid Derivatives and Application in Intramolecular Oxidation: A Conceptual Blueprint for O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub> Dihydroxylation // *Organic Letters*. – 2012. – T. 14, № 23. – C. 5932-5935.
521. Elinson M. N., Vereshchagin A. N., Stepanov N. O., Belyakov P. A., Nikishin G. I. Cascade assembly of N,N'-dialkylbarbituric acids and aldehydes: a simple and efficient one-pot approach to the substituted 1,5-dihydro-2H,2'H-spiro(furo[2,3-d]pyrimidine-6,5'-pyrimidine)-2,2',4,4',6'-(1'H,3H,3'H)-pentone framework // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – T. 51, № 50. – C. 6598-6601.
522. Vereshchagin A. N., Elinson M. N., Dorofeeva E. O., Zaimovskaya T. A., Stepanov N. O., Gorbunov S. V., Belyakov P. A., Nikishin G. I. Electrocatalytic and chemical assembling of N,N'-dialkylbarbituric acids and aldehydes: efficient cascade approach to the spiro-[furo[2,3-d]pyrimidine-6,5'-pyrimidine]-2,2',4,4',6'-(1'H,3H,3'H)-pentone framework // *Tetrahedron*. – 2012. – T. 68, № 4. – C. 1198-1206.
523. Berkessel A. *Catalytic Oxidations with Hydrogen Peroxide in Fluorinated Alcohol Solvents // Modern Oxidation Methods* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010. – C. 117-145.

524. Wencel-Delord J., Colobert F. A remarkable solvent effect of fluorinated alcohols on transition metal catalysed C-H functionalizations // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2016. – T. 3, № 3. – C. 394-400.
525. Mayr H., Ofial A. R. Do general nucleophilicity scales exist? // *Journal of Physical Organic Chemistry*. – 2008. – T. 21, № 7-8. – C. 584-595.
526. Lash T. D. Porphyrins with exocyclic rings. Part 10. Synthesis of meso, $\beta$ -propanoporphyrins from 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indoles // *Tetrahedron*. – 1998. – T. 54, № 3. – C. 359-374.
527. Twyman L. J., Sanders J. K. M. A general route for the synthesis of flexible porphyrin dimers // *Tetrahedron Letters*. – 1999. – T. 40, № 36. – C. 6681-6684.
528. Unsworth W. P., Coulthard G., Kitsiou C., Taylor R. J. K. Direct Imine Acylation for Molecular Diversity in Heterocyclic Synthesis // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – T. 79, № 3. – C. 1368-1376.
529. Olguin J., Brooker S. Synthesis of 3- and 5-formyl-4-phenyl-1H-pyrazoles: promising head units for the generation of asymmetric imine ligands and mixed metal polynuclear complexes // *New Journal of Chemistry*. – 2011. – T. 35, № 6. – C. 1242-1253.
530. Marquet J., Moreno-Mañas M., Pacheco P., Prat M., Katritzky A. R., Brycki B. C-alkylation of  $\beta$  diketones with benzylpyridinium salts. Evidence for chain radical mechanisms // *Tetrahedron*. – 1990. – T. 46, № 15. – C. 5333-5346.
531. Beddow J. E., Davies S. G., Ling K. B., Roberts P. M., Russell A. J., Smith A. D., Thomson J. E. Asymmetric synthesis of [small beta]-2-amino acids: 2-substituted-3-aminopropanoic acids from N-acryloyl SuperQuat derivatives // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2007. – T. 5, № 17. – C. 2812-2825.
532. Terent'ev A. O., Vil V. A., Yaremenko I. A., Bityukov O. V., Levitsky D. O., Chernyshev V. V., Nikishin G. I., Fleury F. Preparation of a microsized cerium chloride-based catalyst and its application in the Michael addition of [small beta]-diketones to vinyl ketones // *New Journal of Chemistry*. – 2014. – T. 38, № 4. – C. 1493-1502.
533. Berti F., Bincoletto S., Donati I., Fontanive G., Fregonese M., Benedetti F. Albumin-directed stereoselective reduction of 1,3-diketones and [small beta]-hydroxyketones to anti-diols // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2011. – T. 9, № 6. – C. 1987-1999.
534. Terent'ev A. O., Vil' V. A., Mulina O. M., Pivnitsky K. K., Nikishin G. I. A convenient synthesis of cyclopropane malonyl peroxide // *Mendeleev Communications*. – 2014. – T. 24, № 6. – C. 345.
535. Chambers R. D., Nakano T., Okazoe T., Sandford G. Elemental fluorine, Part 23: Direct fluorination of  $\beta$ -ketoesters as an approach to enantioselective fluorination // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2009. – T. 130, № 9. – C. 792-798.

536. Paulsen H., Maaß U. Cyclit-Reaktionen, III). Darstellung von Bausteinen zur Synthese carbocyclischer Furanose-Analoga // *Chemische Berichte*. – 1981. – T. 114, № 1. – C. 346-358.
537. Terent'ev A. O., Vil' V. A., Nikishin G. I., Adam W. Lanthanide-Catalyzed Oxidative C–O Coupling of 1,3-Dicarbonyl Compounds with Diacyl Peroxides // *Synlett*. – 2015. – T. 26, № 06. – C. 802-806.
538. Wang Z.-L., An X.-L., Ge L.-S., Jin J.-H., Luo X., Deng W.-P. DDQ-mediated oxidation of sp<sup>3</sup> C–H bond for the direct synthesis of vicinal tricarbonyl compounds // *Tetrahedron*. – 2014. – T. 70, № 24. – C. 3788-3792.
539. Kashin A. S., Ananikov V. P. A SEM study of nanosized metal films and metal nanoparticles obtained by magnetron sputtering // *Russian Chemical Bulletin*. – 2011. – T. 60, № 12. – C. 2602-2607.
540. Sprague J. M., Beckham L. J., Adkins H. Preparation of 1,3-Diketones by the Claisen Reaction // *Journal of the American Chemical Society*. – 1934. – T. 56, № 12. – C. 2665-2668.
541. Swamer F. W., Hauser C. R. Claisen Acylations and Carbethoxylations of Ketones and Esters by Means of Sodium Hydride // *Journal of the American Chemical Society*. – 1950. – T. 72, № 3. – C. 1352-1356.
542. Popic V. V., Korneev S. M., Nikolaev V. A., Korobitsyna I. K. An Improved Synthesis of 2-Diazo-1,3-diketones // *Synthesis*. – 1991. – T. 1991, № 03. – C. 195-198.
543. Kon'kov S. A., Moiseev I. K. Synthesis of pyrazoles and pyrazolones from 1,3- and 1,4-diketones of the adamantane series // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – T. 45, № 12. – C. 1824-1828.
544. Kalaitzakis D., Rozzell J. D., Smonou I., Kambourakis S. Synthesis of Valuable Chiral Intermediates by Isolated Ketoreductases: Application in the Synthesis of  $\alpha$ -Alkyl- $\beta$ -hydroxy Ketones and 1,3-Diols // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2006. – T. 348, № 14. – C. 1958-1969.
545. Cervelló J., Marquet J., Moreno-mañas M. An Improved Method for  $\gamma$ -Carboxylation of  $\beta$ -Diketones. Synthesis of 4-Alkyl-3,5-Dioxohexanoic Acids and 5-Alkyl Derivatives of Triacetic Acid Lactone // *Synthetic Communications*. – 1990. – T. 20, № 13. – C. 1931-1941.
546. Ringuet M., Girard D., Chapados C. Vibrational and electronic spectra of new liposoluble metalloporphyrins in a nonpolar noncoordinating solvent // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1991. – T. 69, № 7. – C. 1070-1079.
547. ShROUT D. P., Lightner D. A. An Efficient Route to Dipyrrinones: Synthesis of Xanthobilirubic Acid Methyl Ester // *Synthesis*. – 1990. – T. 1990, № 11. – C. 1062-1065.

548. Markisz J. A., Gettler J. D. Quantitative aspects of base-catalyzed Michael addition: Mechanistic study of structural and medium effects on rate // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1969. – T. 47, № 11. – C. 1965-1979.
549. Zachariassen W. The crystal structure of the normal orthophosphates of barium and strontium // *Acta Crystallographica*. – 1948. – T. 1, № 5. – C. 263-265.
550. Zlokazov V. B., Chernyshev V. V. MRSA - a program for a full profile analysis of powder multiphase neutron-diffraction time-of-flight (direct and Fourier) spectra // *Journal of Applied Crystallography*. – 1992. – T. 25, № 3. – C. 447-451.
551. Reuter G., Fink H., Seifert H. J. Hydrate des Cer(III)-chlorids // *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*. – 1994. – T. 620, № 4. – C. 665-671.
552. Levason W., Webster M. Di-[mu]-chloro-bis[heptaaquacerium(III)] tetrachloride // *Acta Crystallographica Section E*. – 2002. – T. 58, № 9. – C. i76-i78.
553. Filloux C. M., Rovis T. Rh(I)-Bisphosphine-Catalyzed Asymmetric, Intermolecular Hydroheteroarylation of  $\alpha$ -Substituted Acrylate Derivatives // *Journal of the American Chemical Society*. – 2015. – T. 137, № 1. – C. 508-517.
554. Kathuria A., Gupta A., Priya N., Singh P., Raj H. G., Prasad A. K., Parmar V. S., Sharma S. K. Specificities of Calreticulin Transacetylase to acetoxy derivatives of 3-alkyl-4-methylcoumarins: Effect on the activation of nitric oxide synthase // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2009. – T. 17, № 4. – C. 1550-1556.
555. Sawant A. D., Jagadale S. D., Desai U. V., Salunkhe M. M. Potassium phosphate-ionic liquid mediated selective mono-Michael addition // *New Journal of Chemistry*. – 2015. – T. 39, № 9. – C. 6726-6729.
556. Taylor E. C., Robey R. L., Johnson D. K., McKillop A. Methyl 2-Alkynoates from 3-Alkyl-2-Pyrazolin-5-Ones: Methyl 2-Hexynoate // *Organic Syntheses*. – 1976. – T. 55. – C. 73.
557. Ragavan R. V., Kumar K. M., Vijayakumar V., Sarveswari S., Ramaiah S., Anbarasu A., Karthikeyan S., Giridharan P., Kumari N. S.  $\beta$ -Keto esters from ketones and ethyl chloroformate: a rapid, general, efficient synthesis of pyrazolones and their antimicrobial, in silico and in vitro cytotoxicity studies // *Organic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2013. – T. 3, № 1. – C. 6.
558. Grandberg I. I., Nam N. L. New type of condensation of 5-pyrazolones unsubstituted at the nitrogen // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1994. – T. 30, № 5. – C. 540-543.
559. Elnagdi M. H., Ohta M. // *Bull. Chem. Soc. Jap.* – 1973. – T. 46. – C. 3818.
560. Biquard D., Grammaticakis P. // *Bull. Soc. Chim. France*. – 1941. – T. 8. – C. 246.
561. Mojtahedi Mohammad M., Jalali Mohammad R., Abaee M. S., Bolourtchian M. Microwave-assisted synthesis of substituted pyrazolones under solvent-free conditions // *Book Microwave-*

- assisted synthesis of substituted pyrazolones under solvent-free conditions / Editor, 2006. – C. 225.
562. McEvoy F. J., Albright J. D. Alkylations and acylations of .alpha.-(aryl)-4-morpholineacetonitriles (masked acyl anion equivalents) and their use in 1,4-additions // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1979. – T. 44, № 25. – C. 4597-4603.
563. Sarlo F. D. The preparation and tautomerism of 3,4-dimethyl-isoxazolin-5-one // *Tetrahedron*. – 1967. – T. 23, № 2. – C. 831-840.
564. Reddy Chidipudi S., Khan I., Lam H. W. Functionalization of C sp<sup>3</sup>□H and C sp<sup>2</sup>□H Bonds: Synthesis of Spiroindenes by Enolate-Directed Ruthenium-Catalyzed Oxidative Annulation of Alkynes with 2-Aryl-1,3-dicarbonyl Compounds // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2012. – T. 51, № 48. – C. 12115-12119.
565. Jursic B. S., Stevens E. D. Mono C-alkylation and mono C-benylation of barbituric acids through zinc/acid reduction of acyl, benzylidene, and alkyldiene barbiturate intermediates // *Tetrahedron Letters*. – 2003. – T. 44, № 10. – C. 2203-2210.
566. Sekiya M., Yanaihara C. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1969. – T. 17. – C. 747.
567. Sheldrick G. SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination // *Acta Crystallographica Section A*. – 2015. – T. 71, № 1. – C. 3-8.
568. Sheldrick G. M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallographica. Section C, Structural Chemistry*. – 2015. – T. 71, № Pt 1. – C. 3-8.
569. Dolomanov O. V., Bourhis L. J., Gildea R. J., Howard J. A. K., Puschmann H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program // *Journal of Applied Crystallography*. – 2009. – T. 42, № 2. – C. 339-341.