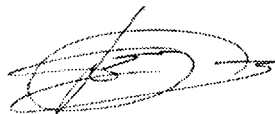


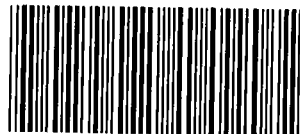
УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН

На правах рукописи



Борисов Дмитрий Александрович

**Селективные методы пероксидирования
 β -дикарбонильных соединений и их
гетероаналогов**



4843695

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2011

14 АПР 2011

Работа выполнена в Лаборатории №13 «Исследования гомолитических реакций» Учреждения Российской академии наук Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН).

Научный руководитель:

Терентьев Александр Олегович

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник

Официальные оппоненты:

Дорохов Владимир Алексеевич

доктор химических наук, профессор, ИОХ РАН

Разумовский Станислав Дмитриевич

доктор химических наук, профессор, ИБХФ РАН

Ведущая организация:

Учреждение Российской академии наук Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН

Защита состоится « 12 » апреля 2011 г. в 11.30 на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 при Учреждении Российской академии наук Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан « 12 » марта 2011 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

Д 002.222.01,

доктор химических наук



Л.А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Диссертационная работа посвящена поиску селективных методов синтеза органических пероксидов на основе β-дикарбонильных соединений и их гетероаналогов. Карбонильные соединения являются базовыми реагентами для получения органических пероксидов. В настоящее время существует широкий ряд методов синтеза пероксидов различных структурных типов, как циклических, так и ациклических, на основе монокарбонильных соединений; данная тематика хорошо освещена в литературе и насчитывает сотни публикаций. В то же время, пероксидирование β-дикарбонильных соединений изучено значительно хуже, фактически отсутствуют селективные методы синтеза пероксидов на их основе. Вследствие наличия нескольких реакционных центров в молекуле β-дикарбонильного соединения, в реакциях с гидропероксидами, как правило, образуются многокомпонентные смеси пероксидов, что значительно усложняет или делает практически невозможным их разделение и установление строения.

В представленной диссертационной работе предложены два принципиально различающихся подхода к пероксидированию β-дикарбонильных соединений и их гетероаналогов: кислотно-катализируемая реакция пероксида водорода с участием карбонильных групп и пероксидирование α-положения с использованием системы *трет*-бутилгидропероксид / переходный металл.

В настоящее время интенсивное развитие химии органических пероксидов в значительной степени связано с поиском соединений с высокой биологической активностью. Основным направлением является поиск веществ, обладающих активностью по отношению к возбудителям малярии и гельминтозов (главным образом трематодозов). Следует отметить, что по классификации ВОЗ, малярия является одним из наиболее проблемных социально значимых заболеваний; в настоящее время количество больных оценивается примерно в 300-500 млн. человек, из которых 2 млн. ежегодно умирают. Учитывая увеличивающуюся резистентность малярии по отношению к таким традиционным препаратам как: хинин, хлорохин и мефлохин, препараты на основе природного пероксида артемизинина и его полусинтетических аналогов – артемистра, артесуната и дигидроартемизинина, являются на данный момент наиболее эффективными средствами для лечения малярии. В процессе поиска синтетически доступных и недорогих, в сравнении с природными и полусинтетическими структурами, пероксидов было показано, что – 1,2-диоксоланы, 1,2,4-триоксоланы, 1,2-диоксаны, 1,2,4-триоксаны и 1,2,4,5-тетраоксаны обладают выраженной активностью, в некоторых случаях превосходящей артемизинин.

Новым направлением пероксидной химии является поиск веществ с противоопухолевой активностью. Ряд природных пероксидов, оказывающих токсическое действие на раковые клетки, насчитывает почти 300 соединений. Другой перспективной областью применения органических пероксидов является их использование для лечения гельминтных заболеваний,

вызываемых трематодами, например, шистосомами (*Schistosoma*), фасциолами (*Fasciola*) и эхиностомами (*Echinostoma*). Шистосомоз является одним из наиболее распространенных гельминтных заболеваний; в областях высокого риска поражения шистосомозом проживает почти 800 млн. человек.

В промышленности органические пероксиды широко используются как инициаторы радикальных процессов (со)полимеризации стирола, бутадиена, хлорвинила, акрилатов, этилена, тетрафторэтилена, а также для шивки силиконовых каучуков, акрилонитрил-бутадиеновых каучуков, полиэтилена, сополимера этилена с пропиленом, фторкаучуков и т.д. Наиболее крупными производителями органических пероксидов являются компании Evonic, Akzo Nobel Polymer Chemicals, PERGAN, GEO Speciality Chemicals, Arkema, Syrgis Performance Initiators, Crompton Corporation и Chemtura Corporation.

Цели работы. Решение проблемы селективного пероксидирования β-дикарбонильных соединений и их гетероаналогов; получение ранее недоступных структурных типов органических пероксидов. Синтез мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов кислотнo-катализируемой реакцией β-дикетонов с пероксидом водорода. Исследование окислительного превращения алкил- и бензилзамещенных β-дикетонов в сложные эфиры. Пероксидирование β-дикарбонильных соединений и их гетероаналогов с использованием системы переходный металл / гидропероксид. Получение веществ с высокой антипаразитарной активностью.

Научная новизна и практическая ценность работы. На основе кислотнo-катализируемой реакции β-дикетонов с пероксидом водорода разработан эффективный метод синтеза практически неизвестного класса соединений – мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов, который позволяет получать их в граммовых количествах с выходом 44-79%. Ключевым фактором, определяющим выход и селективность образования 1,2,4,5-тетраоксанов является высокая концентрация сильной кислоты: H₂SO₄, HBF₄ и HClO₄. Такой результат является необычным, поскольку, как правило, пероксиды под действием сильных кислот распадаются. Обнаружено, что мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны достаточно устойчивы к действию таких реагентов органического синтеза как Br₂, *мета*-хлорпербензойная кислота, амины и KOH, что позволило осуществить ряд структурных модификаций функциональных групп тетраоксанов с сохранением пероксидного цикла.

Обнаружено, что мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны под действием пероксида водорода при нагревании в присутствии сильных кислот претерпевают ранее неизвестное окислительное превращение с образованием сложных эфиров. Показано, что синтез 1,2,4,5-тетраоксанов и их последующее окисление до сложных эфиров можно осуществлять *опе-рот*, используя в качестве стартовых реагентов алкил- и бензилзамещенные β-дикетоны.

Предложен метод селективного пероксидирования α-замещенных β-дикетонов, кетозэфиров, диэфиров, динитрилов и цианэфиров в α-положение с использованием системы соль переходного металла (Cu, Fe, Mn, Co) / *трет*-бутилгидропероксид. Обнаружено, что

эффективным катализатором данного процесса является $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$, аналогичную активность проявляет $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$. Метод позволяет осуществлять пероксидирование различных по структуре α -замещенных β -дикарбонильных соединений и их гетероаналогов, продуктами реакции являются пероксиды ранее недоступных структурных типов. Синтезы легко масштабируются без снижения выхода целевых пероксидов, которые могут быть получены в граммовых количествах. Нестандартность разработанного подхода к синтезу пероксидов заключается в использовании солей переходных металлов, которые, в особенности соли железа и меди, как правило, применяются для разложения пероксидов.

Совместно со Швейцарским институтом тропиков и общественного здоровья (Swiss Tropical and Public Health Institute, г. Базель, Швейцария) в рамках программы Российско-Швейцарского научно-технического сотрудничества проводится исследование активности полученных пероксидов по отношению к возбудителям малярии, шистосомоза и других паразитарных заболеваний. Часть работы выполнена в рамках государственного контракта № 02.740.11.5174 по теме: «Разработка методов синтеза органических пероксидов и получение на их основе соединений с целью создания противоопухолевых и антипаразитарных препаратов нового класса».

Исследования также проводились в рамках работы Ведущей научной школы №4945.2010.3 и Программы Президиума РАН «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов» по направлению "Развитие методологии органического синтеза и создание соединений с ценными прикладными свойствами".

Апробация работы. Отдельные материалы диссертации представлены на III Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2009 г.), XII Всероссийской научной конференции по химии органических и элементоорганических пероксидов «Пероксиды-2009» (Уфа, 2009 г.), Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания ИОХ РАН (Москва, 2009 г.), VII Всероссийской конференции «Химия и медицина, Орхимед-2009» (Уфа, 2009 г.), V Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии МКХТ-2009 (Москва, 2009 г.), VIII Всероссийской научной конференции с международным участием «Химия и медицина» (Уфа, 2010), IV Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2010), International Symposium «Advanced Science in Organic Chemistry» (Украина, Мисхор, 2010).

Публикации. Основное содержание работы отражено в 3 научных статьях и 11 тезисах докладов на научных конференциях.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 203 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиография насчитывает 375 литературных источников.

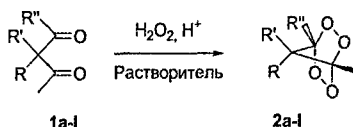
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

РАЗДЕЛ I. Селективный метод синтеза мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов.

Сильные кислоты как соразработители и катализаторы присоединения пероксида водорода к β -дикетонам.

Разработан удобный и селективный метод получения мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов **2a-l** из β -дикетонов **1a-l** с выходом от удовлетворительного до хорошего, 44-77% в одну стадию (схема I.1).

Схема I.1 Синтез 1,2,4,5-тетраоксанов **2** из β -дикетонов **1** и пероксида водорода.



a: R = Bu, R' = H, R'' = Me; **b:** R = Bu, R' = Me, R'' = Me; **c:** R = CH₂-CH=CH₂, R' = H, R'' = Me;

d: R = CH₂CH₂CN, R' = H, R'' = Me; **e:** R = CH₂CH₂COEt, R' = H, R'' = Me;

f: R = 1-адамантил, R' = H, R'' = Me; **g:** R = CH₂Ph, R' = H, R'' = Me; **h:** R = m-MePhCH₂, R' = H, R'' = Me;

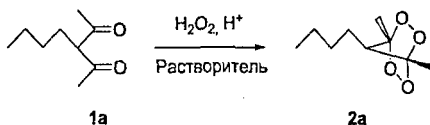
i: R = p-MePhCH₂, R' = H, R'' = Me; **j:** R = o-MeOPhCH₂, R' = H, R'' = Me;

k: R = p-NO₂PhCH₂, R' = H, R'' = Me; **l:** R = R'' = -(CH₂)₄-, R' = H.

Процесс протекает селективно только при высокой концентрации сильной кислоты (H₂SO₄, HClO₄, HBF₄, BF₃) в реакционной среде. В данном процессе кислота выступает в роли катализатора и одновременно является соразработителем. Эффект влияния количества кислоты на процесс образования тетраоксанов **2** и стабильность этих пероксидов в ходе эксперимента оказались неожиданными. Известно, что в кислой среде пероксиды могут участвовать в реакциях Байера-Виллигера (Baeyer-Villiger), Криге (Criegee) и Хока (Hock), которые протекают с расщеплением O-O связи. В предложенных условиях эти реакции не происходили.

Оптимизацию условий синтеза тетраоксанов проводили на примере синтеза 7-бутил-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептана **2a** из 3-бутил-2,4-пентадиона **1a**. Определяли влияние концентрации и типа кислоты, количества пероксида водорода на выход тетраоксана **2a** (таблицы I.1 и I.2).

Таблица 1.1. Синтез 7-бутил-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептана **2a** из 3-бутил-2,4-пентандиона.^a



Моль H ₂ O ₂ / моль 1a	H ₂ SO ₄ (г) / 5 мл растворителя	Выход 2a , % ^b
1	1	27
2	1	49
3	1	61
5	1	61
7	1	62
3	0.1	5
3	0.1	49 ^c
3	0.5	23
3	2	77
3	3	45
3	2	73 ^d
3	2	48 ^e
3	2	Следы ^f

^a Общая методика синтеза: к смеси **1a** (1.6 ммоль, 0.3 г), 37% H₂O₂ (1 - 7 моль / моль **1a**) в 3 мл EtOH (PrⁱOH, TГФ, CH₃CN) при охлаждении (10-15 °С) и перемешивании прибавляли раствор H₂SO₄ (1-40 ммоль, 0.1 - 4 г) в 2 мл EtOH (PrⁱOH, TГФ, CH₃CN). Реакционную массу перемешивали 1ч при 20-25 °С.

^b В расчете на выделенный продукт.

^c Время реакции 20ч.

^d Растворитель PrⁱOH.

^e Растворитель TГФ.

^f Растворитель CH₃CN.

Максимальный выход **2a**, равный 77%, был достигнут с использованием 2 г серной кислоты в этаноле (5мл) и почти такой же в изопропаноле (время реакции 1 час). В TГФ выход пероксида **2a** ниже, чем в спиртах, в CH₃CN **2a** образуется в следовых количествах. Важно отметить, что даже при соотношении 7 моль H₂O₂ / 1 моль **1a**, получится только тетраоксан – продукт присоединения двух молекул пероксида водорода к diketону **1a**, а не четырех, что нельзя было исключить, исходя из возможности образования 1,3-ди(гем-бисгидропероксида) – BuCH[CH₂C(OOH)₂]₂.

Увеличение времени реакции до 20 часов позволяет, несмотря на небольшое количество использованной серной кислоты, получить пероксид **2a** с умеренным выходом 49%, но селективность синтеза при этом низкая – образуется ряд трудно идентифицируемых продуктов.

Не только серная кислота, но и другие сильные кислоты: HBF_4 , HClO_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ являются эффективными катализаторами синтеза тетраоксанов (таблица I.2).

Таблица I.2. Влияние природы катализатора на выход 7-бутил-1,4-диметил-2,3,5,6-тетраоксабицикло[2.2.1]гептана **2a.^a**

Кислота	Кислота (г) / 5 мл растворителя	Выход 2a , % ^b
H_3PO_4	1.3	Следы
HBF_4 , 50% водн. р-р	1 ^d	72
HBF_4 , 50% водн. р-р	2 ^d	77
HBF_4 , 50% водн. р-р	3.5 ^d	77
HBF_4 , 50% водн. р-р	5 ^d	71
HClO_4 , 60% водн. р-р	3.3	69
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^c	0.5	43
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^c	1	50
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^c	4.0	64

^a **Общая методика синтеза:** к смеси **1a** (1.6 ммоль, 0.3 г), 37% H_2O_2 (3 моль / моль **1a**) в 3 мл EtOH при охлаждении (10-15 °С) и перемешивании прибавляли раствор кислоты H_3PO_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, HBF_4 , HClO_4 (1 - 10 г) в 2 мл EtOH. Реакционную массу перемешивали 1ч при 20-25 °С.

^b Выход в расчете на выделенный продукт.

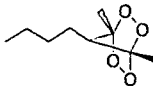
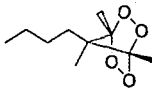
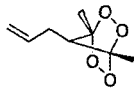
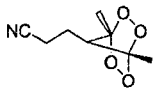
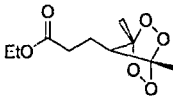
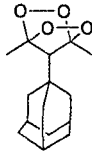
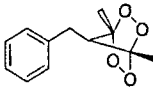
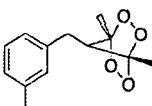
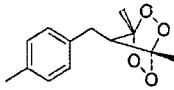
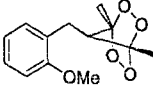
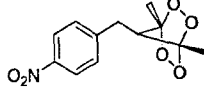

^c Использовали диэтиловый эфир как растворитель и эфирный раствор H_2O_2 (С = 2.52 моль / л).

^d В пересчете на кислоту 100% концентрации.

При использовании фосфорной кислоты тетраоксан **2a** был выделен лишь в следовых количествах. Тетрафторборная кислота, 50-ый% водный раствор, по эффективности не уступает серной кислоте при расходе от 1 до 5 г / 0.3 г **1a** выход тетраоксана 71-77%. Хорошим катализатором также является хлорная кислота. С несколько меньшим выходом, 43-64%, тетраоксан **2a** был получен в безводной среде с использованием Et_2O как растворителя и BF_3 как катализатора.

С учетом оптимальных реакционных условий, которые были разработаны применительно к тетраоксану **2a**, был осуществлен синтез ряда тетраоксанов **2b-l**, содержащих в составе молекулы алкеновый фрагмент **2c**, нитрильную **2d**, сложнэфирную **2e** группы, адамантановый фрагмент **2f** и ароматическое ядро **2g-k** (таблица I.3).

Таблица 1.3. Структуры и выходы (%) 1,2,4,5-тетраоксанов 2a-l.^{a, b}

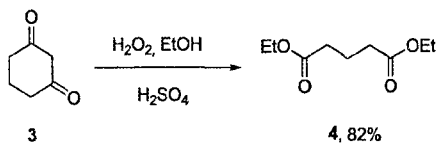
		
2a, 77	2b, 73	2c, 62
		
2d, 47	2e, 55	2f, 67
		
2g, 69	2h, 75	2i, 77
		
2j, 54	2k, 58	2l, 48

^a Общая методика синтеза: к раствору 0,3 г β-дикетона 1a-l в 3 мл EtOH прибавляли 37% водный раствор H₂O₂ (3 моль H₂O₂ / 1 моль β-дикетона 1a-l), охлаждали смесь до 10 °С и при перемешивании добавляли раствор 2 г H₂SO₄ в 2 мл EtOH. Смесь выдерживали при температуре 20-25 °С в течение 1 ч.

^b Выход на выделенный продукт.

В отличие от нециклических дикетонов 2a-l, циклический β-дикетон 1,3-циклогександион 3 под действием пероксида водорода окислился с расщеплением С-С связи, с образованием эфира глутаровой кислоты 4 (схема 1.2).

Схема 1.2. Окисление 1,3-циклогександиона 3.



Предположение о роли кислоты в синтезе тетраоксанов.

В реакции пероксидирования интересным представляется тот факт, что большое количество кислоты способствует увеличению выхода и селективности реакции. На основании селективного синтеза тетраоксана **2b** из дзамещенного кетона **1b**, не способного к образованию сопряженной с карбонильной группой двойной связи енольной формы, можно сделать вывод, что основная роль кислоты при пероксидировании не обусловлена образованием высоко реакционноспособных енолов. Высокий выход тетраоксанов – продуктов присоединения двух молекул пероксида водорода, а не синтез три- и тетрапероксидных структур в опытах 4 и 5 (таблица I.1) даже в присутствии значительного избытка пероксида водорода, свидетельствует об активации процессов внутримолекулярной циклизации промежуточных гидропероксидных продуктов и о снижении реакционной способности пероксида водорода, вероятно, за счет его протонирования избытком кислоты.

Реакции мостиковых тетраоксанов с сохранением пероксидного цикла.

С целью определения устойчивости пероксидных связей в тетраоксанах к действию реагентов, широко применяемых в органическом синтезе, а также для получения структур, представляющих интерес для испытаний на биологическую активность, на следующем этапе работы были проведены реакции с участием функциональных групп находящихся в мостиковом фрагменте тетраоксанов **2c** и **2e** – галогенирование, окисление, алкоксимеркурирование, гидролиз и амидирование (схемы I.3 и I.4).

Схема I.3. Реакции с сохранением тетраоксанового цикла.

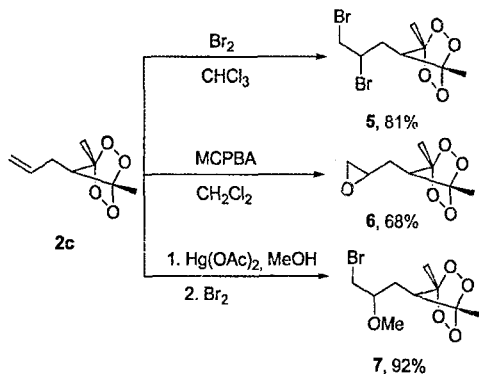
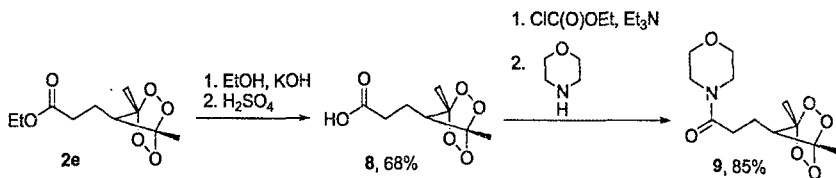


Схема I.4. Реакции с сохранением тетраоксанового цикла

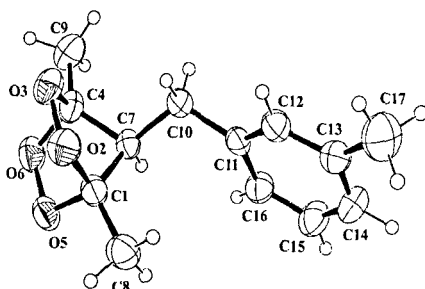
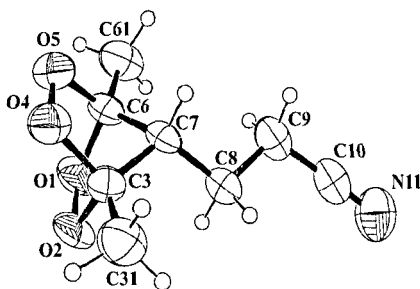


В этих реакциях тетраоксанный цикл устойчив, что позволяет легко модифицировать исходные структуры с сохранением пероксидного фрагмента. Тетраоксаны не разрушаются под действием брома, *мета*-хлорпербензойной кислоты (МСПВА), $Hg(OAc)_2$, аминов и KOH.

Исследования, проведенные в Швейцарском институте тропиков и общественного здоровья, показали, что соединения **2a-l**, **5-9** активны по отношению к трематодам – шистосомам (*Schistosoma mansoni*), фасциолам (*Fasciola hepatica*) и эхиностомам (*Echinostoma caproni*).

Строение полученных мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов доказано 1H , ^{13}C ЯМР спектрами, данными элементного анализа, а для пероксидов **2d** и **2h** подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рисунки I.1 и I.2).

Рисунок I.1. Молекулярная структура **2d** | Рисунок I.2. Молекулярная структура **2h**

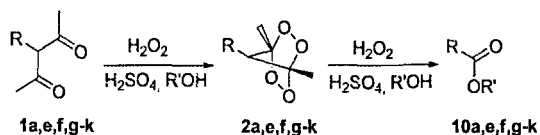


РАЗДЕЛ II. Окисление замещенных β -дикетонов пероксидом водорода.

Синтез сложных эфиров через образование мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов.

Обнаружено, что мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны **2** при нагревании в кислой среде под действием пероксида водорода селективно превращаются в сложные эфиры **10**. Разработанный метод позволяет осуществлять синтез эфиров **10** непосредственно из β -дикетонов **1**, без выделения промежуточно образующихся 1,2,4,5-тетраоксанов **2** (схема II.1).

Схема II.1. Синтез сложных эфиров **10** из β -дикетонов **1** с промежуточным образованием мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов **2**.



a: R = Bu; e: R = EtOOCCH₂CH₂; f: R = 1-адамантил;
g: R = PhCH₂; h: R = (3-Me)PhCH₂; i: R = (4-Me)PhCH₂;
j: R = (2-OMe)PhCH₂; k: R = (4-NO₂)PhCH₂;
R'OH = Et, Prⁿ, Buⁿ

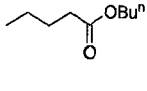
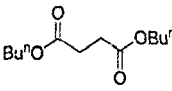
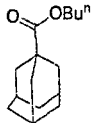
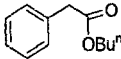
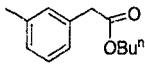
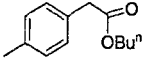
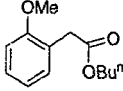
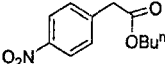
Эфиры **10g, j, k** были получены с выходом 83, 72 и 63% соответственно при кипячении тетраоксанов **2 g, j, k** в течение часа в смеси $\text{Bu}^n\text{OH}-\text{H}_2\text{SO}_4$ с использованием соотношения 3 моль H_2O_2 / 1 моль **2 g, j, k**.

Реакция необычна тем, что в результате окисления происходит потеря двух CH_3CO фрагментов и одного атома водорода; CH фрагмент тетраоксана превращается в сложноэфирную группу.

На примере окисления дикетона **1g** было показано, что синтез эфира **10g** можно проводить опс-рот без выделения промежуточно образующегося 1,2,4,5-тетраоксана **2g**. Окислительное превращение проводили в спиртах гомологах - этаноле, пропаноле и бутаноле при температурах от 79 до 120 °C (EtOH : 79-81 °C, Pr^nOH : 98-100 °C, Bu^nOH : 118-120°C) с использованием пероксида водорода в количестве от 3 до 7 моль / моль дикетона и серной кислоты от 0.9 до 7.2 моль / 1 моль дикетона – катализатора и сорастворителя в реакции. По результатам окисления дикетона **1g** можно сделать вывод, что с наибольшим выходом эфир **10g** получится в н-бутаноле, что, вероятно, обусловлено более высокой температурой проведения реакции. Соотношение 5-7 моль H_2O_2 / 1 моль **1g** и количество серной кислоты 0.5-1 г (1.8-3.6 моль / 1 моль **1g**) являются оптимальными для получения эфира **10g** с наибольшим выходом во всех использованных спиртах. При использовании водных растворов HBF_4 и HClO_4 в тех же количествах, что и с H_2SO_4 эфир **10g** образуется приблизительно с таким же выходом, что и в синтезах с H_2SO_4 .

Оптимизированные условия превращения **1g** в **10g** с участием H_2SO_4 и соотношением 5 моль H_2O_2 / 1 моль дикетона **1**, были использованы для окисления ряда β -дикетонов **1a,e,f,g-k** с получением эфиров алкановых **10a,e,f** и арилуксусных **10g-k** кислот (таблица II.1).

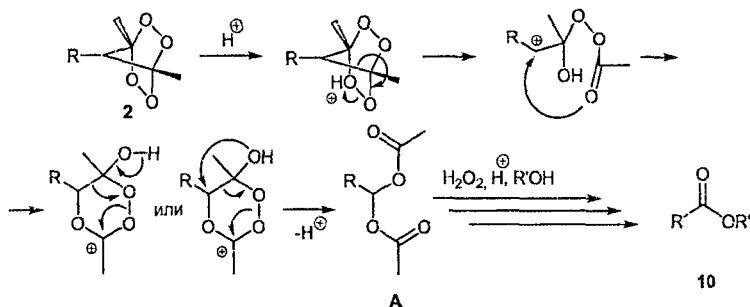
Таблица II.1. Структура и выход (%) эфиров **10a-k**.

 <p>10a, 75</p>	 <p>10e, 71</p>	 <p>10f, 88</p>	 <p>10g, 86</p>
 <p>10h, 81</p>	 <p>10i, 83</p>	 <p>10j, 73</p>	 <p>10k, 67</p>

При окислении различных дикетонов выход целевых эфиров находится в достаточно узких пределах (67-88%), что позволяет прогнозировать аналогичный результат и для других сходных по структуре дикарбонильных соединений.

Предполагаемая схема превращения тетраоксанов **2** включает ряд кислотно-катализируемых перегруппировок (родственных процессам Байера-Виллигера и Хока) с образованием интермедиатов типа А (диацетокси-производные), которые после окисления СН-содержащего фрагмента и этерификации превращаются в эфиры **10** (схема II.2).

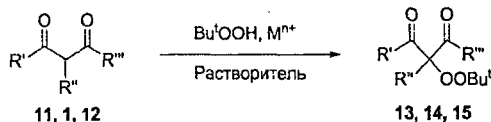
Схема II.2. Предполагаемая схема окисления мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов.



РАЗДЕЛ III. Катализируемое переходными металлами (Cu, Fe, Mn, Co) пероксидирование β -дикарбонильных соединений *трет*-бутилгидропероксидом.

Обнаружено, что система переходный металл (Cu, Co, Mn, Fe) / *трет*-бутилгидропероксид может быть использована для пероксидирования β -дикарбонильных соединений в α -положении. Пероксидирование β -дикарбонильных соединений проходит с высокой селективностью и легко масштабируется. В качестве стартовых реагентов для получения целевых пероксидов **13a-f**, **14c,e,g,k,l,m**, **15a-d** были использованы замещенные в α -положение β -кетоефиры **11a-f**, β -дикетоны **1c,e,g,k,l,m** и β -диэфиры **12a-d** (схема III.1).

Схема III.1. Синтез α -*трет*-бутилперокси- β -дикарбонильных соединений **13-15**.



11a, 13a: R' = Me, R'' = OEt, R''' = CH₂Ph;
11b, 13b: R' = Me, R'' = OEt, R''' = CH₂(4-NO₂Ph);
11c, 13c: R' = Me, R'' = OEt, R''' = Buⁿ;
11d, 13d: R', R'' = (CH₂)₄, R''' = OMe;
11e, 13e: R' = Me, R'' = OEt, R''' = (CH₂)₂COCH₃;
11f, 13f: R' = Me, R'' = OEt, R''' = (CH₂)₂CN;

1c, 14c: R' = R''' = Me, R'' = CH₂CH=CH₂;
1e, 14e: R' = R''' = Me, R'' = (CH₂)₂COOEt;
1g, 14g: R' = R''' = Me, R'' = CH₂Ph;
1k, 14k: R' = R''' = Me, R'' = CH₂(4-NO₂Ph);
1l, 14l: R', R'' = (CH₂)₄, R''' = Me;
1m, 14m: R' = R''' = Me, R'' = (CH₂)₂COCH₃;

12a, 15a: R' = R''' = OEt, R'' = CH₂Ph;
12b, 15b: R' = R''' = OEt, R'' = (CH₂)₂COCH₃;
12c, 15c: R' = R''' = OEt, R'' = (CH₂)₂CN;
12d, 15d: R' = R''' = OEt, R'' = CH₂CH=CH₂;

Основным реагентом для оптимизации условий пероксидирования был выбран α -бензилацетоуксусный эфир **11a** – реагент с двумя активными для окислительных реакций центрами: CH и PhCH_2 . В результате конденсации эфира **11a** с *tert*-бутилгидропероксидом получен α -бензил- α -*tert*-бутилпероксиацетоуксусный эфир **13a** (таблица III.1).

Таблица III.1. Катализируемое солями переходных металлов пероксидирование α -бензилацетоуксусного эфира **11a** *tert*-бутилгидропероксидом. ^a



Моль Bu^tOONH / моль 11a	Катализатор	Моль катализатора / моль 11a	Время реакции, ч	Конверсия 11a , %	Выход 13a , %
2	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$	0.05	1	67	62
2	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$	0.1	1	71	60
3	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$	0.1	2	77	50
5	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$	0.1	2	52	38
2×2	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$	2×0.05	2×1	94	48 ^b
2×2	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$	2×0.1	2×0.5	85	67 ^b
2	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	0.05	1	100	87
2	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	0.1	0.5	83	76
3	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	0.1	1	100	90
2	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	0.2	1	100	74
2	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	0.1	1	следы	0 ^c
2	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	0.1	1	следы	0 ^d
2	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	0.1	1	100	79
2	$\text{Cu}(\text{acac})_2$	0.1	1	60	40
2	CuCl	0.1	1	следы	следы
2	$\text{CuCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$	0.1	1	16	следы
2	$\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$	0.05	1	43	41
2	$\text{Mn}(\text{OAc})_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$	0.1	1	33	21
2	FeCl_3	0.1	1	50	24
2	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	0.1	1	10	следы

^a Общие условия реакции: К раствору 0.3 г (1.36 ммоль) кетоэфира **11a** в 5 мл растворителя (CH_3CN) добавляли катализатор (0.05-0.2 моль на моль **11a**) и 70%-й водный раствор Bu^tOONH (2-5 моль на моль **11a**). Смесь кипятили 0.5-2 ч. Выход продукта **13a** приведен в расчете на взятый исходный кетоэфир **11a**.

^b Катализатор $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ и 70%-й водный раствор Bu^tOONH прибавляли к реакционной массе в два приёма. Первый раз – в начале опыта, затем через 1 час или 0.5 часа.

^c Растворитель – EtOH

^d Растворитель – CH_3COOH

Оптимизация условий пероксидирования β -дикетонов была проведена на примере α -бензилацетилацетона **1g** (структурного аналога кетозфира **11a**) из которого был получен α -бензил-*o*-*tert*-бутилпероксиацетилацетон **14g** (таблица III.2).

Таблица III.2. Катализируемое солями переходных металлов пероксидирование α -бензилацетилацетона **1g** *tert*-бутилгидропероксидом. ^a



Моль $\text{Vi}^{\text{I}}\text{OOH}$ на моль 1g	Катализатор	τ , ч	Конверсия 1g , %	Выход 14g , %
2	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$	1	87	34
2	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	1	87	51 ^b
3	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	0.5	100	71
3	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	0.25	100	73
3	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	0.5	100	69
3	$\text{Cu}(\text{acac})_2$	1	38	29
3	$\text{CoCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	1	100	34
3	$\text{Co}(\text{acac})_2$	1	98	24
3	$\text{Co}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	1	следы	следы
3	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	1	45	23
3	FeCl_3	1	73	12
2	$\text{Mn}(\text{OAc})_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$	1	86	15

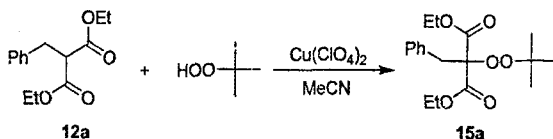
^a Общие условия реакции: К раствору 0.3 г (1.58 ммоль) дикетона **1g** в 5 мл CH_3CN добавляли катализатор (13-30 мг, 0.05 моль на моль **1g**) и 70%-й водный раствор $\text{Vi}^{\text{I}}\text{OOH}$ (0.41-1.03 г, 2-5 моль на моль **1g**). Кипятили 0.25-2 ч (температура реакционной смеси 79-81 °С). Выход продукта **14g** приведен в расчете на взятый дикетон **1g**.

^b 0.02 моль $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ на моль **1g**.

Соли меди, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ и $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$, как и в случае пероксидирования кетозфира **11a** (таблица III.1), оказались наиболее эффективными катализаторами. Оптимальным растворителем для пероксидирования оказался ацетонитрил, ни уксусная кислота, ни этанол не подходят для использования в этом качестве. В целом, в сравнении с кетозфиром **11a**, дикетон **1g** характеризуется более высокой реакционной способностью, для пероксидирования **1g** может быть использован более широкий ряд солей металлов и в аналогичных реакционных условиях он в 2-4 раза быстрее подвергается полной конверсии по сравнению с **11a**.

Оптимизация условий перекисидования β-диэфиров была проведена на примере α-бензилдиэтилмалоната **12a** (структурного аналога **11a** и **1g**), из которого был получен α-бензил-α-трет-бутилпероксидиэтилмалонат **15a**; в качестве катализатора использовали оптимальный в реакциях с кетозфиром **11a** и дикетоном **1g** $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (таблица III.3).

Таблица III.3. Катализируемое перхлоратом меди перекисидование α-бензилдиэтилмалоната **12a** трет-бутилгидропероксидом. ^a



Моль Bu^tOOH на моль 12a	Моль катализатора на моль 12a	Время реакции, ч	Конверсия 12a , %	Выход 15a , %
2	0.1	1	43	32
2	0.2	2	62	41
5	0.3	1	87	65
5	0.3	1.5	99	42
3	0.4	1	98	59
5	0.4	1	98	67
5	0.5	0.5	98	59

^a Общие условия реакции: К раствору 0.3 г (1.2 ммоль) диэфира **12a** в 5 мл CH_3CN добавляли $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1-0.5 моль на моль **12a**) и 70%-й водный раствор Bu^tOOH (2-5 моль на моль **12a**). Кипятили 1-1.5 ч (температура реакционной смеси 79-81°C). Выход продукта **15a** приведен в расчете на взятый исходный диэфир **12a**.

Таким образом, из трех дикарбонильных соединений **11a**, **1g** и **12a** в аналогичных условиях с наибольшим выходом (90%) целевой перексид **13a** получен из кетозфира, результат перекисидования дикетона занимает промежуточное положение (**14g**, 73%) и с наименьшим выходом (67%) получен перексид **15a** из диэфира. Наиболее быстро, за 15 минут, достигается полная конверсия дикетона **1g**, в случае кетозфира **11a** и диэфира **12a** требуется 1 час.

С целью определения границ применимости реакции перекисидования по отношению к другим дикарбонильным соединениям и получения ранее недоступных соединений был осуществлен синтез ряда перексидов **13**, **14**, **15** в оптимизированных реакционных условиях (таблица III.4).

Таблица III.4. Структура и выход (%) пероксидов 13, 14, 15, полученных из β-дикарбонильных соединений 11, 1, 12. ^a

<p>13a, 90 (89)^b</p>	<p>13b, 53</p>	<p>13c, 78</p>	<p>13d, 45</p>
<p>13e, 58</p>	<p>13f, 66</p>	<p>14c, 57</p>	<p>14e, 75 (74)^b</p>
<p>14g, 73</p>	<p>14k, 46</p>	<p>14l, 61</p>	<p>14m, 51</p>
<p>15a, 67</p>	<p>15b, 37</p>	<p>15c, 51</p>	<p>15d, 52</p>

^a Эксперименты проводили согласно условиям, указанным в примечаниях к таблицам II.4.1-3; время реакции для кетозэфиров 11 – 1 ч. (0.1 моль катализатора на моль 11), для дикетонов 1 – 15 мин. (0.05 моль катализатора на моль 1), и для диэфиров 12 – 1 ч. (0.4 моль катализатора на моль 12).

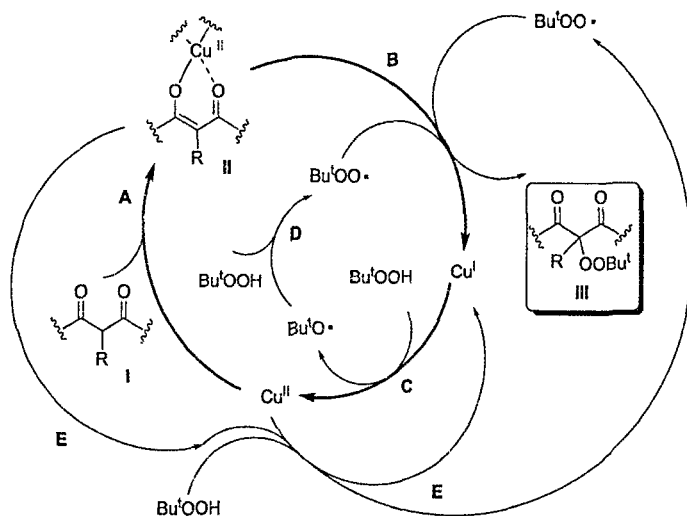
^b Опыты по синтезу 13а и 14е масштабированы с увеличением количества реагентов в 10 раз.

Полученные результаты синтеза различных по структуре пероксидов 13-15 с выходом в диапазоне 37-90% дают основание полагать, что предложенный метод пероксидирования применим и к другим α-замещенным-β-дикарбонильным соединениям.

Предполагаемый механизм реакции.

На основании полученных результатов, и, с учетом литературных данных, можно предположить, что пероксидирование β -дикарбонильных соединений **I** протекает согласно схеме III.2 (на примере применения меди как катализатора). На стадии **A** из β -дикарбонильного соединения **I** и Cu^{II} формируется комплекс **II**, который реагирует с радикалом $\text{Bu}^t\text{OO}\cdot$ (стадия **B**), превращаясь в целевой пероксид **III** и Cu^{I} . На стадии **C** одновалентная медь окисляется *трет*-бутилгидропероксидом с образованием Cu^{II} и радикала $\text{Bu}^t\text{O}\cdot$, который отрывает водород от молекулы *трет*-бутилгидропероксида (стадия **D**) с образованием радикала $\text{Bu}^t\text{OO}\cdot$ (или его комплекса с металлом), расходующегося на стадии **B**. Еще одним маршрутом генерирования радикала $\text{Bu}^t\text{OO}\cdot$ является процесс **E**, согласно которому Cu^{II} в виде соли или комплекса **II** с дикарбонильным соединением окисляет Bu^tOOH до радикала $\text{Bu}^t\text{OO}\cdot$ (расходуется на стадии **B**) с образованием одновалентной меди.

Схема III.2. Предполагаемый механизм пероксидирования β -дикарбонильных соединений на примере использования как катализатора солей меди.

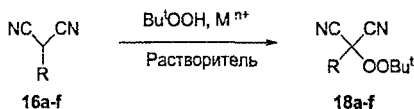


Строение несимметричных пероксидов **13**, **14** и **15** доказано ^1H , ^{13}C ЯМР спектрами, данными элементного анализа, масс-спектрами, для пероксида **14k** подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.

РАЗДЕЛ IV. Катализируемое переходными металлами (Cu, Fe, Mn, Co) пероксидирование производных малондинитрила и циануксусного эфира *трет*-бутилгидропероксидом.

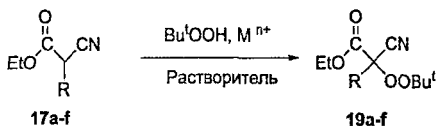
Впервые предложен метод эффективного окисления производных малондинитрила и циануксусного эфира в α -положение через их катализируемое переходными металлами (Cu, Co, Mn, Fe) пероксидирование *трет*-бутилгидропероксидом. Синтез проходит с высокой селективностью, легко масштабируется. В качестве стартовых реагентов для получения целевых пероксидов **18a-f** и **19a-f** были использованы замещенные в α -положение производные малондинитрила **16a-f** и циануксусного эфира **17a-f** (схема IV.1).

Схема IV.1. Синтез α -*трет*-бутилпероксипроизводных малондинитрила **18a-f и циануксусного эфира **19a-f**.**



a: R = CH₂Ph; **b:** R = CH₂(4-ClPh); **c:** R = CH₂(4-MeOPh);

d: R = Pr^t; **e:** R = циклопентил; **f:** R = (CH₃)CHCH₂COOEt



a: R = CH₂Ph; **b:** R = CH₂(4-ClPh); **c:** R = CH₂(4-MeOPh);

d: R = CH₂CH=CH₂; **e:** R = CH₂C(=O)CH₃; **f:** R = CH₂CH₂COOEt

Исследование проводили в несколько этапов: вначале на примере α -бензилзамещенных производных малондинитрила **16a** и циануксусного эфира **17a** определяли саму возможность их пероксидирования и оптимизировали условия реакции (соотношение реагентов, тип катализатора и растворитель, таблицы IV.1 и IV.2). Затем осуществили синтез ряда несимметричных пероксидов **18** и **19** с целью определения границ применимости реакции и сравнительного получения ранее недоступных соединений.

Таблица IV.1. Синтез α -бензил- α -*tert*-бутилпероксималондинитрила 18a катализированным солями переходных металлов пероксидированным α -бензилмалондинитрилом 16a *tert*-бутилгидропероксидом.^a



Катализатор	Моль катализатора/ моль 16a	Время реакции, ч	Конверсия 16a, %	Выход 18a, %
Cu(ClO ₄) ₂ ×6H ₂ O	0.05	0.5	73	53
Cu(ClO ₄) ₂ ×6H ₂ O	0.1	1	100	94
Cu(ClO ₄) ₂ ×6H ₂ O	0.1	0.5	100	94
Cu(ClO ₄) ₂ ×6H ₂ O	0.1	0.5	98	17 ^b
Cu(ClO ₄) ₂ ×6H ₂ O	0.1	0.5	77	35 ^c
Cu(ClO ₄) ₂ ×6H ₂ O (<i>o</i> -фенантролин)	0.1(0.3) ^d	1	100	81
Cu(ClO ₄) ₂ ×6H ₂ O (пиридин)	0.1(0.6) ^d	1	100	32
Cu(ClO ₄) ₂ ×6H ₂ O (триэтиламин)	0.1(0.6) ^d	1	100	6
Cu(ClO ₄) ₂ ×6H ₂ O (пролин)	0.1(0.6) ^d	1	27	17
Cu(BF ₄) ₂ ×6H ₂ O	0.1	1	100	90
Cu(OAc) ₂ ×H ₂ O	0.1	1	98	следы
CuCl ₂	0.1	1	90	следы
Cu(асас) ₂	0.1	1	98	следы
CoCl ₂ ×6H ₂ O	0.1	1	22	21
Co(ClO ₄) ₂ ×6H ₂ O	0.1	1	21	11
FeCl ₃	0.1	1	13	4
Mn(OAc) ₂ ×4H ₂ O	0.1	1	50	26
CeCl ₃ ×6H ₂ O	0.1	1	4	0
PdCl ₂	0.1	1	15	0
ZrOCl ₂ ×8H ₂ O	0.1	1	13	0
RuCl ₃ ×nH ₂ O	0.1	1	43	0
Mg(ClO ₄) ₂	0.1	1	15	0

^a Общие условия реакции: К раствору 0.3 г (1.92 ммоль) динитрила 16a в 5 мл растворителя (CH₃CN) добавляли катализатор (0.05-0.1 моль на моль 16a) и 70%-й водный раствор Bu^tOOH (3 моль на моль 16a). Смесь кипятили 0.5-1 ч. Выход продукта 18a приведен в расчете на взятый динитрил 16a.

^b Растворитель – EtOH.

^c Растворитель – бензол.

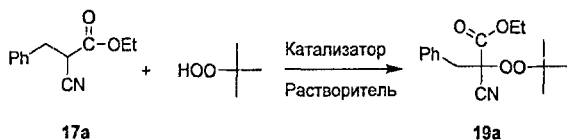
^d Опыт проводили в присутствии аминного лиганда, в скобках указано соотношение: моль амина / моль

16a.

Лучшие результаты получены в опытах с использованием $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ в ацетонитриле, достигнута конверсия **16a** 100% и выход **18a** 94%. Добавление в реакционную массу аминов, способных к комплексообразованию с ионами меди: о-фенантролина, пиридина, триэтиламина и пролина, не позволило увеличить выход целевого пероксида **18a**. С использованием $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ также был получен хороший результат (выход **18a** – 90%).

Оптимизация условий пероксидирования производных циануксусного эфира была проведена на примере α -бензилциануксусного эфира **17a** (структурного аналога динитрила **16a**) из которого был получен α -бензил- α -*tert*-бутилпероксициануксусный эфир **19a** (таблица IV.2).

Таблица IV.2. Синтез α -бензил- α -*tert*-бутилпероксициануксусного эфира **19a катализированным солями переходных металлов пероксидированием α -бензилциануксусного эфира **17a** *tert*-бутилгидропероксидом.**



Моль Bu^tOOH / моль 17a	Катализатор	Моль катализатора / моль 17a	Время реакции, ч	Растворитель	Конверсия 17a , %	Выход 19a , %
5	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	0.4	1	MeCN	77	60 ^a
5	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	0.6	1	MeCN	83	63 ^a
2×3	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	0.6	2×0.5	MeCN	90	63 ^b
2×5	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	2×0.4	2×0.5	MeCN	100	81 ^b
10	$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	0.8	1	MeCN	100	66 ^a
2×5	$\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	2×0.4	2×0.5	MeCN	98	83 ^b
2×5	$\text{CoCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$	2×0.4	2×0.5	MeCN	7	следы ^b
2×5	FeCl_3	2×0.4	2×0.5	MeCN	33	следы ^b
2×5	$\text{Mn}(\text{OAc})_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$	2×0.4	2×0.5	MeCN	9	следы ^b

^a **Общие условия реакции:** К раствору 0.3 г (1.48 ммоль) цианоэфира **17a** в 5 мл CH_3CN добавляли катализатор (0.4-0.8 моль на моль **17a**) и 70%-й водный раствор Bu^tOOH (5-10 моль на моль **17a**). Смесь кипятили 1 ч (температура - от 79 до 81 °С). Выход продукта **19a** приведен в расчете на взятый цианоэфир **17a**.

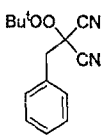
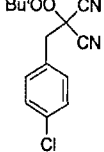
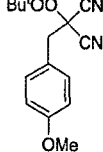
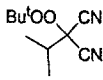
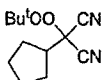
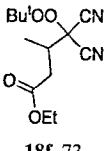
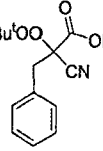
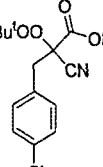
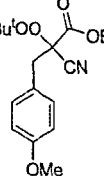
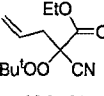
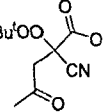
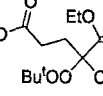
^b **Общие условия реакции:** К раствору 0.3 г (1.48 ммоль) цианоэфира **17a** в 5 мл CH_3CN добавляли катализатор (0.4-0.6 моль на моль **17a**) и 70%-й водный раствор Bu^tOOH (3-5 моль на моль **17a**). Смесь кипятили 0.5 ч (температура - от 79 до 81 °С). Добавляли вторую порцию катализатора (0.0-0.4 моль на моль **17a**) и 70%-й водного раствора Bu^tOOH (3-5 моль на моль **17a**), кипятили 0.5 ч (температура - от 79 до 81 °С). Выход продукта **19a** приведен в расчете на взятый цианоэфир **17a**.

Было показано, что при использовании $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ полная конверсия цианоэфира **17a** достигается при соотношении 10 моль Bu^tOOH / 1 моль **17a** и количестве катализатора 80 % мольн.; в оптимальном опыте достигнут выход **19a** 81%. $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ также оказался

эффективным катализатором перексидирования, выход целевого пероксида 83% – аналогичен оптимальному опыту с $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$. При использовании в качестве катализатора $\text{CoCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$, FeCl_3 или $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$ целевой пероксид образуется в следовых количествах.

С целью определения границ применимости реакции перексидирования по отношению к другим дикарбонильным соединениям и получения ранее недоступных структур был осуществлен синтез ряда пероксидов **18a-f** и **19a-f** в оптимизированных реакционных условиях (таблица IV.3).

Таблица IV.3. Структура и выход (%) пероксидов 18a-f и 19a-f, полученных из производных малондинитрила 16a-f и циануксусного эфира 17a-f.^{a, b}

 <p>18a, 94</p>	 <p>18b, 89</p>	 <p>18c, 68</p>	 <p>18d, 78</p>
 <p>18e, 69</p>	 <p>18f, 73</p>	 <p>19a, 81</p>	 <p>19b, 71</p>
 <p>19c, 63</p>	 <p>19d, 64</p>	 <p>19e, 83</p>	 <p>19f, 64</p>

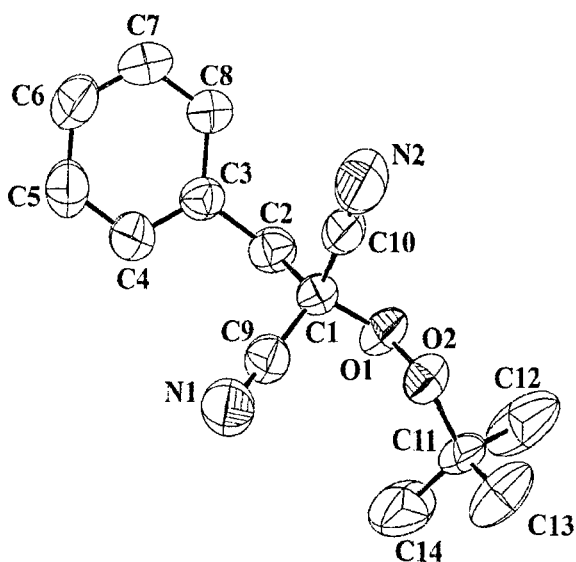
^a **Общие условия получения 18:** К раствору динитрила **16** в CH_3CN добавляли $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1 моль на моль **16**) и 70%-й водный раствор $\text{Bu}'\text{OOH}$ (3 моль на моль **16**). Смесь кипятили 1 ч (температура от 79 до 81°C).

^b **Общие условия получения 19:** К раствору **17** в CH_3CN добавляли катализатор (0.4 моль на моль **17**) и 70%-й водный раствор $\text{Bu}'\text{OOH}$ (5 моль на моль **17**). Смесь кипятили 0.5 ч (температура - от 79 до 81 °C). Добавляли вторую порцию катализатора (0.4 моль на моль **17**) и 70%-й водного раствора $\text{Bu}'\text{OOH}$ (5 моль на моль **17**), кипятили 0.5 ч (температура - от 79 до 81 °C).

Полученные результаты по синтезу различных по структуре пероксидов с выходом в диапазоне 63-94% дают основание полагать, что предложенный метод перексидирования

применяем и к другим α -замещенным производным малондинитрила и циануксусного эфира. Строение несимметричных пероксидов **18** и **19** доказано ^1H , ^{13}C ЯМР спектрами и данными элементного анализа. Поскольку надежное доказательство строения органических пероксидов, даже, несмотря на наличие данных ЯМР и элементного анализа, как правило, является сложной задачей, в настоящей работе для однозначного установления структуры полученных пероксидов был выполнен РСА соединения **18a**, который подтвердил предполагаемое строение (рисунок IV.1).

Рисунок IV.1. Молекулярная структура
2-бензил-2-(*tert*-бутилперокси)малондинитрила **18a**.



ВЫВОДЫ

1. В химии органических пероксидов предложены пути решения проблемы селективного пероксидирования β -дикарбонильных соединений и их гетероаналогов. Осуществлен синтез ранее недоступных структурных типов пероксидов.
2. Разработан удобный и простой в экспериментальном исполнении метод синтеза мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов, который позволяет получать эти соединения в граммовых количествах с выходом 44-79 %. Метод основан на кислотно-катализированной реакции β -дикетонов с пероксидом водорода. Ключевым фактором, определяющим выход и селективность образования 1,2,4,5-тетраоксанов является высокая концентрация сильной кислоты: H_2SO_4 , HBF_4 и HClO_4 . Показана возможность модификации боковой цепи полученных соединений с сохранением 1,2,4,5-тетраоксанового цикла.
3. Обнаружено кислотно-катализированное окислительное превращение алкил- и бензилзамещенных β -дикетонов в сложные эфиры под действием пероксида водорода, протекающее через стадию образования мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов.
4. Установлено, что переходные металлы (Cu, Fe, Mn, Co) катализируют пероксидирование α -замещенных β -дикарбонильных соединений *трет*-бутилгидропероксидом в α -положении. На основе этой реакции реализован селективный и удобный в экспериментальном исполнении метод получения ранее недоступных α -*трет*-бутилперокси- β -дикарбонильных соединений. Синтезы легко масштабируются без снижения выхода целевых пероксидов, которые могут быть получены в граммовых количествах. Реакция применима к различным по структуре α -замещенным- β -дикарбонильным соединениям. С наибольшим выходом целевые пероксиды получают из β -кетозэфиров (до 90%), с несколько меньшим из β -дикетонов (до 72%) и малонатов (до 69%).
5. Впервые осуществлено селективное окисление α -замещенных производных малонодинитрила и циануксусного эфира в α -положение с образованием несимметричных α -*трет*-бутилпероксипроизводных. Обнаружено, что переходные металлы (Cu, Fe, Mn, Co) катализируют пероксидирование α -замещенных производных малонодинитрила и циануксусного эфира *трет*-бутилгидропероксидом в α -положение. Метод пригоден для синтеза целевых пероксидов в граммовых количествах, с его помощью можно осуществлять пероксидирование различных по структуре α -замещенных производных малонодинитрила и циануксусного эфира. С наибольшим выходом целевые пероксиды образуются из производных малонодинитрила (до 94%), с меньшим – из производных циануксусного эфира (до 83%).
6. Получены вещества с высокой активностью по отношению к возбудителям распространенных гельминтных заболеваний – шистосомам (*Schistosoma mansoni*), фасциолам (*Fasciola hepatica*) и эхиностомам (*Echinostoma caproni*).

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Terent'ev A.O., Borisov D.A., Chernyshev V.V., Nikishin G. I. Facile and Selective Procedure for the Synthesis of Bridged 1,2,4,5-Tetraoxanes; Strong Acids As Cosolvents and Catalysts for Addition of Hydrogen Peroxide to β -Diketones // *Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – Vol. 74. – No. 9. – P. 3335-3340.
2. Terent'ev A.O., Borisov D.A., Yaremenko I.A., Ogibin Y.N., Nikishin G.I. Oxidation of Substituted β -Diketones with Hydrogen Peroxide: Synthesis of Esters through the Formation of Bridged 1,2,4,5-Tetraoxanes // *Synthesis*. – 2010. – No. 7. – P. 1145-1149.
3. Terent'ev A.O., Borisov D.A., Yaremenko I.A., Chernyshev V.V., Nikishin G.I. Synthesis of Asymmetric Peroxides: Transition Metal (Cu, Fe, Mn, Co)-catalyzed Peroxidation of β -Dicarbonyl Compounds with *tert*-Butyl hydroperoxide // *Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – Vol. 75. – No. 15. – P. 5065- 5071.
4. Борисов Д.А., Ярёмченко И.А., Терентьев А.О., Никишин Г.И. Синтез и окислительное расщепление мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов // Тезисы докладов. III Молодёжная конференция ИОХ РАН, Москва, 2009, с. 41.
5. Борисов Д.А., Ярёмченко И.А., Терентьев А.О., Никишин Г.И. Селективный метод синтеза мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов. Влияние кислотности среды на процесс пероксидирования β -дикетонов // Тезисы докладов. XII Всероссийская научная конференция по химии органических и элементорганических пероксидов «Пероксиды-2009», Уфа, 2009, с. 76-77.
6. Ярёмченко И.А., Борисов Д.А., Терентьев А.О., Кабальнова Н.Н., Никишин Г.И. Новое окислительное превращение 2,4-дикетонов под действием пероксида водорода. // Тезисы докладов. XII Всероссийская научная конференция по химии органических и элементорганических пероксидов «Пероксиды -2009», Уфа, 2009, с. 164.
7. Борисов Д.А., Ярёмченко И.А., Терентьев А.О., Никишин Г.И. Новый метод синтеза мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов // Тезисы докладов. Всероссийская конференция по органической химии, посвященная 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва, 2009, с. 109.
8. Борисов Д.А., Борисов А.М., Терентьев А.О., Дембицкий В.М. Природные и синтетические пероксиды как противораковые агенты // Тезисы докладов. Всероссийская конференция по органической химии, посвященная 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва, 2009, с. 110.
9. Терентьев А.О., Борисов Д.А., Ярёмченко И.А., Никишин Г.И. Синтез и антипаразитарная активность 1,2,4,5-тетраоксанов // Тезисы докладов. VII Всероссийская конференция «Химия и медицина, Орхимед-2009», Уфа, 2009, с. 141.

10. Ярменко И.А., Борисов Д.А., Терентьев А.О. Синтез и биологическая активность мостиковых 1,2,4,5-тетраоксанов // Тезисы докладов. V Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии МКХТ-2009, Москва, **2009**, с. 75-78.
11. Терентьев А.О., Борисов Д.А., Кривых О.В., Семёнов В.В., Никишин Г.И. Геминальные биспероксиды – перспективные соединения для разработки антипаразитарных препаратов. // Тезисы докладов. VIII Всероссийская научная конференция с международным участием «Химия и медицина», Уфа, **2010**, с. 73.
12. Борисов Д.А., Семёнов В.В., Терентьев А.О., Никишин Г.И. Мостиковые 1,2,4,5-тетраоксаны: синтез и антипаразитарная активность // Тезисы докладов. VIII Всероссийская научная конференция с международным участием «Химия и медицина», Уфа, **2010**, с. 136.
13. Терентьев А.О., Борисов Д.А., Дембицкий В.М., Огибин Ю.Н., Никишин Г.И.. Новые окислительные превращения органических пероксидов // Тезисы докладов. International Symposium «Advanced Science in Organic Chemistry» (ASOC-Crimea 2010), Miskhor – Ukraine, **2010**, с. У-48.
14. Борисов Д.А., Семёнов В.В., Терентьев А.О., Никишин Г.И. Селективные методы пероксидирования β -дикарбонильных соединений // Тезисы докладов. IV Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, **2010**, с. 59-60.

Подписано в печать 09 марта 2011 г.

Объем 1,2 п.л.

Тираж 200 экз.

Заказ № **181**

Отпечатано в Центре оперативной полиграфии

ООО «Ол Би Принг»

Москва, Ленинский пр-т, д.37