

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова  
Факультет хімії та фармації  
Кафедра фармакології та технології ліків

## Дипломна робота

на здобуття ступеня вищої освіти магістра

на тему: «Синтез, аналіз та фармакологічна активність  
ГАМК та глутамін-заміщених бензоазо-15-краун-5 етерів»

«The development of an elective course for pupils of general education schools»

Виконав: студент очної форми навчання  
спеціальності 102 Хімія,  
ОНП Фармацевтична хімія  
**Чепелев Олександр Володимирович**

Керівник: к. б. н., доц. Цісак А.О. \_\_\_\_\_  
(підпис)  
Рецензент: к. х. н., доц. Менчук В.В.

Рекомендовано до захисту:  
протокол засідання кафедри  
№ \_\_\_\_ від \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

Завідувач кафедри  
\_\_\_\_\_ д. мед. н., проф. Грицук О.І.  
(підпис)

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії  
протокол № \_\_\_\_ від « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.  
Оцінка \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Голова екзаменаційної комісії  
\_\_\_\_\_ д. х. н., проф. Шевченко О.В.  
(підпис)

Одеса – 2023

## РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота виконана в лабораторії відділу тонкого органічного синтезу Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України та присвячена дослідженню методів синтезу похідних краун-етерів з антиамнестичними, антигіпоксичними та протівірусними властивостями.

Мета роботи: синтез та аналіз гліцин, ізо-лейцин, ГАМК-, глутамін- та б-аміногексилкарбоксі- похідних бензоаза-15-краун-5 з метою подальшого вивчення їх антиамнестичної та антигіпоксичної дії, а також похідних азакраун-етерів, що містять  $\epsilon$ -амінокапронову кислоту з метою вивчення протівіральної активності отриманих сполук.

Можлива галузь застосування: фармацевтична хімія, тонкий органічний синтез.

Ключові слова: бензоаза-15-краун-5,  $\gamma$ -аміномасляна кислота, глутамінова кислота, гліцин, ізо-лейцин,  $\epsilon$ -амінокапронова кислота, азакраун-етер, ацилування, дициклогексилкарбодіїмід.

Кваліфікаційна робота складається з: 57 стор. машинописного тексту, містить 3 таблиці, 35 рисунків, 1 додаток, 52 джерела використаної літератури.

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	8
1.1. Кардіотропні та анальгетичні властивості похідних азакраун-етерів.....	8
1.2. Пестицидна та антимікробна дія синтетичних макрогетероциклів.....	10
1.3. Протипухлинна активність краун-етерів.....	12
1.4. Противірусна активність краун-етерів з фосфоровмісними солями.....	15
1.5. Загальна характеристика та успіхи використання краун-етерів як ноотропних засобів.....	17
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	22
2.1. Матеріали та реактиви.....	22
2.2. Методи дослідження .....	22
2.2.1. <i>Методика синтезу N,N'-біс-(карбоксиметил)-діаза-18-краун-6 (1).....</i>	22
2.2.2. <i>Методика синтезу бензилового естеру 6,6'-{(7,16-діаза-18-краун-6)-7,16-диілбіс-[(1-оксоетан-2,1-диіл)-іміно]}-дигексанової кислоти (2).....</i>	23
2.2.3. <i>Методика синтезу 6,6'-{(7,16-діаза-18-краун-6)-7,16-диілбіс-[(1-оксоетан-2,1-диіл)іміно]}-дигексанова кислота (3).....</i>	23
2.2.4. <i>Методика синтезу N-(6-Вос-аміногексанойл)-аза-15-краун-5 (4).....</i>	24
2.2.5. <i>Методика синтезу N-(6-аміногексанойл)-аза-15-краун-5 (5).....</i>	24
2.2.6. <i>Методика синтезу 1,2-біс-(2-гідроксіетоксі)-бензолу (6).....</i>	25
2.2.7. <i>Методика синтезу дитозілату 1,2-біс-(оксиетокси)-бензолу (7).....</i>	25
2.2.8. <i>Методика синтезу бензоаза-15-краун-5 (8).....</i>	25

2.2.9. Методика синтезу фталімідо- $\gamma$ -аміномасляної кислоти (9).....	26
2.2.10. Методика синтезу хлорангідриду фталімідо- $\gamma$ -аміномасляної кислоти (10).....	26
2.2.11. Методика синтезу N-(фталімідо- $\gamma$ -амінобутирил)-бензоаза-15-краун-5 (11).....	27
2.2.12. Методика синтезу хлоргідрату N-( $\gamma$ -амінобутирил)-бензоаза-15- краун-5 (12).....	27
2.2.13. Методика синтезу $\gamma$ -третбутилового етеру N-(N- карбоксібензоксіглутаміл)-бензоаза-15-краун-5 (13).....	28
2.2.14. Гідроліз $\gamma$ -третбутилового етеру N-(N-карбоксібензоксіглутаміл)- бензоаза-15-краун-5.....	28
2.2.15. Методика синтезу карбоксиметил-бензоаза-15-краун-5 (14).....	28
2.2.16. Методика синтезу бензилових етерів гліцину, ізо-лейцину та глутаминової кислоти.....	29
2.2.17. Методика синтезу гідрохлориду бензилового етеру $\gamma$ -аміномасляної кислоти (18).....	29
2.2.18. Методика синтезу бензилових естерів бензоаза-15-краун-5-N-ацетил- амінокислот (19-22).....	30
2.2.19. Методика синтезу бензоаза-15-краун-5-N-ацетил-амінокислот.....	30
2.2.20. Методика синтезу N-(6-аміногексаноїл)-бензоаза-15-краун-5 (5.1).....	31
2.2.21. Методика визначення протигрипозної активності синтезованих сполук.....	31
2.3. Результати та їх обговорення .....	32
2.3.1. Синтез похідного N,N'-дикарбоксиметил-діаза-18-краун-6 з залишками $\epsilon$ -амінокапронової кислоти з вільною карбоксильною групою .....	34

2.3.2. Синтез похідного азакраун-15-краун-5 з фрагментами $\epsilon$ -амінокапронової кислоти (5).....	36
2.3.3. Синтез вихідного бензаза-15-краун-5 (8).....	37
2.3.4. Синтез цільових ГАМК-,L- ізо-лейцин-, гліцин та L-глутамінзаміщених похідних бензоаза-15-краун-5.....	39
2.3.5. Аналіз цільових сполук.....	43
2.3.6. Визначення противірусної активності досліджуваних сполуку відношенні вірусу грипу H3N2.....	48
2.3.8. Узагальнення.....	49
ВИСНОВКИ .....	50
ЛІТЕРАТУРА .....	51
ДОДАТКИ.....	57

## ВСТУП

Краун-етери являють собою макроциклічні поліетери, що містять від трьох до двадцяти атомів Оксигену, розділені двома чи більше атомами Карбону, які можуть мати замісники в циклі або поза ним, а також містити крім Оксигену інші гетероатоми. Такими чином, краун-етери мають гідрофобне кільце, яке оточує гідрофільну порожнину, що дозволяє їм утворювати стійкі комплекси з іонами металів і при цьому мати чудову розчинність у органічних розчинниках, а також бути включеними у ліпідну фракцію клітинної мембрани.

З часу відкриття краун-етерів понад 50 років тому [1] хімія синтетичних макрогетероциклів для високоселективного, структурно-специфічного, супрамолекулярного комплексоутворення швидко розвинулась для різних застосувань: розробки оптично активних датчиків та рухомих іонних носіїв [2-5].

На сьогоднішній день в літературі представлено великий об'єм інформації щодо проведення досліджень, які спрямовані на вивчення медико-біологічних властивостей синтетичних рецепторів, які створені на основі макроциклічних сполук. Їхня біологічна активність обумовлена як здатністю розпізнавати іони металів та деякі органічні молекули, транспортувати їх крізь ліпідні мембрани, так і особливостями їхньої хімічної структури.

Виходячи з вищевикладеного, можна припустити, що завдяки здатності похідних макроциклічних сполук проникати крізь фосфоліпідні мембрани, створення супрамолекулярних ансамблів на їх основі, які містять в якості «гостей» чи замісників молекули біологічно активних речовин, призведе до підвищення біодоступності, концентрування, а також пролонгування дії таких препаратів. Дуже цікавими для нас виявилися сполуки краун-етерів з амінокислотними залишками. У літературі було описано синтез та фармакологічні властивості такого типу сполук [6]. Однак у більшості випадків приєднання амінокислоти проводили по С-кінцю молекули

амінокислоти, тому **метою** дослідження став синтез та аналіз гліцин-, ГАМК-, ізо-лейцин та глютамін- похідних бензоаза-15-краун-5, приєднаних як з С-, так і з N-кінця молекули амінокислоти з метою подальшого вивчення їх антиамнестичної та антигіпоксичної дії. Для порівняння впливу природи та кількості залишків амінокислоти, яка входить у якості замісника до складу похідних краун-етерів різної природи, на фармакологічні властивості отриманих сполук було вирішено синтезувати ряд похідних бензоаза-15-краун-5, аза-15-краун-5 та діаза-18-краун-6 та ε-амінокапронової кислоти з метою вивчення їхньої противірусної активності.

Для досягнення поставленої мети були встановлені наступні **завдання:**

1. Синтезувати вихідний бензоаза-15-краун-5.
2. Синтезувати заміщені аза-краун-етери з фрагментом ε-амінокапронової кислоти.
3. Синтезувати γ-амінобутирил- та α-глютамілбензоаза-15-краун-5.
4. Синтезувати N-карбоксиметил-бензоаза-15-краун-5.
5. Синтезувати бензоаза-15-краун-5-N-ацетіл-гліцин, -ГАМК, - ізо-лейцин, -глютамін.
6. Проаналізувати кінцеві сполуки за допомогою методів мас-спектрометрії та <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії.
7. Провести аналіз противірусної активності деяких синтезованих сполук.

## ВИСНОВКИ

1. Вперше синтезовано похідні карбоксиметил-бензоаза-15-краун-5, в яких залишки амінокислот, а саме - гліцину, 4-аміномасляної кислоти, L-ізолейцину та глютамінової кислоти, приєднані до краун-етерного атому Нітрогену за допомогою N-кінцевого пептидного зв'язку.

2. Встановлено, що для отримання карбоксипохідних бензоаза-15-краун-5 з залишками амінокислот більш перспективним є використання бензилового естеру відповідної кислоти.

3. Будову синтезованих сполук встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

4. Отримані дані по вивченню протівірусної активності показують широкі перспективи для пошуку на основі макроциклічних сполук з фармакофорними групами ( $\epsilon$ -амінокапронова кислота) потенційних протівірусних препаратів.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Лен Ж.-М. Супрамолекулярная химия. Концепции и перспективы / Ж.-М. Лен. – Новосибирск : Наука. – 1998. — 334 с.
2. Alfonso I. Biological activity of synthetic ionophores: iontransporters as prospective drugs? / I. Alfonso, R. Quesada // *Chemical Science*. – 2013. – Vol. 4, N 8, P. 3009 – 3019.
3. Mutihac L. Calixarene derivatives as carriers in liquid membrane transport / L. Mutihac, H. J. Buschmann, E. Diacu // *Desalination*. – 2002. – V. 148. – P. 253–256.
4. Boon J. M. Synthetic membrane transporters / J. M. Boon, B. D. Smith // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2002. – V. 6, № 6. – P. 749–756.
5. Yang W. Effect of 4-sulphonato-calix[n]Arenes and icyclodextrins on the solubilization of niclosamide, a poorly water soluble anthelmintic / W. Yang, M. M. deVilliers // *The AAPS Journal*. – 2005. – V. 7, № 1. – P. 241–248.
6. Лукьяненко Н. Г. Макрогетероциклы. XXIII. Антигипоксические и антиамнестическое свойства азакраун-эфиров с фармакофорными группами / Н. Г. Лукьяненко, А. В. Богатский, Т. А. Воронина [и др.] // *Хим. фарм. ж.* – 1985. № 6. – С. 691 – 693.
7. Tsukube H. Crown ether strategy toward chemical activation of biological protein functions / H. Tsukube, T. Yamada, S. Shinoda // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 2001. – Vol. 38, N 6. –P. 1401 – 1408.
8. Gokel G. W. Crown ethers: sensors for ions and molecular scaffolds for materials and biological models / G. W. Gokel, W. M. Leevy, M. E. Weber // *Chemical reviews*. – 2004. – Vol. 104, N 5. – P. 2723 – 2750.
9. Kralj M. Biomedical potentials of crown ethers: prospective antitumor agents / M. Kralj, L. Tušek-Božić, L. Frkanec // *Chem Med Chem*. – 2008. – Vol. 3, N 10. – P. 1478 – 1492.
10. Supek F. Could LogP be a principal determinant of biological activity in 18-

- crown-6 ethers? Synthesis of biologically active adamantane-substituted diaza-crowns / F. Supek, T. Š. Ramljak, M. Marjanović [etal.] // *European journal of medicinal chemistry*. – 2011. Vol. 46, N 8. – P. 3444 – 3454.
11. Brown G. R. Synthesis of benzo-15-crown-5 polyethers, anticoccidial ionophore analogs / G. R. Brown, A. J. Foubister // *Journal of medicinal chemistry*. – 1979. – Vol. 22, N 8. – P. 997 – 999.
12. Yokoyama, T.; Mizuguchi, M. Crown Ethers as Transthyretin Amyloidogenesis Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2019.V. 62, P. 2076-2082.
13. Ullah F., Khan T.A., Iltaf J., Anwar S., Khan M.F.A., Khan M.R., Ullah S., Rehman M.F., Mustaqeem M., Kotwica-Mojzych K., Mojzych M. Heterocyclic crown ethers with potential biological and pharmacological properties: from synthesis to applications. *Appl. Sci.* 2022, 12, 1102.
14. Li, N.; Chen, F.; Shen, J.; Zhang, H.; Wang, T.; Ye, R.; Li, T.; Loh, T.P.; Yang, Y.Y.; Zeng, H. Buckyball-Based Spherical Display of Crown Ethers for de Novo Custom Design of Ion Transport Selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* 2020.V. 142. P. 21082-21090.
15. Chehardoli G., Bahmani A. The role of crown ethers in drug delivery. *Supramolecular chemistry*. 2019. V. 31. №. 4. P. 221–238.
16. Ковалев Г.В. Кардио- и гемодинамические эффекты производного краун-эфиров и анализ его кардиотропного действия в эксперименте / Г. В. Ковалев, К. Г. Гурбанов, Н. Г. Лукьяненко, С. С. Басок // *Фарм. и токсикол.* – 1988. – Т. 51, № 3. – С. 36 – 38.
17. Гурбанов К. Г. Противоишемические свойства производных краун-эфиров / К. Г. Гурбанов, А. А. Паперно, Н. Г. Лукьяненко, С. С. Басок // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 1993. – Т. 56, № 5. – С. 18 – 21.
18. Гурбанов К. Г. Зависимость между величиной отрицательного инотропного действия и химической структурой производных краун-эфиров / К. Г. Гурбанов, А. А. Паперно, А. А. Спасов [и др.] // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 1993. – Т. 56, № 3. – С. 32 – 34.
19. Гурбанов К. Г. Изучение механизма сосудистого действия верапамила

- и производного краун-эфиров / К. Г. Гурбанов, Г. В. Ковалев, Н. Г. Лукьяненко, С. С. Басок // Фарм. и токсикол. – 1988. – Т. 51, № 6. – С. 45 – 48.
20. Лукьяненко Н. Г. Макрогетероциклы. IV. Синтез и анальгетическая активность краун-эфиров, содержащих фрагмент LEU-энкефалина и тиролиберина / Н. Г. Лукьяненко, С. С. Басок, Н. В. Куликов [и др.] // Хим. фарм. ж. – 1992. № 5. – С. 63 – 66.
21. Черепенко Т. И. Пестицидные свойства дибензо-18-краун-6 и его производных / Т. И. Черепенко, Т. Н. Кудря, Г. В. Протопопова [и др.] // Физиологически активные вещества. – 1985. – Вып. 17. – С. 93 – 95.
22. Рейдалова Л. И. Рострегулирующая активность дибензо-18-краун-6 и его производных / Л. И. Рейдалова, Т. Н. Кудря, Л. М. Точилкина // Физиологически активные вещества. – 1985. – Вып. 17. – С. 41 – 45.
23. Воронков М. Г. Синтез и фармакологическое исследование полифункциональных макрогетероциклов. III. Синтез и антимикробная активность некоторых азот-, серосодержащих макрогетероциклов / М. Г. Воронков, Т. И. Малкова, В. И. Кнутов, М. К. Бутин // Хим. фарм. ж. – 1986. Т. 21, № 5. – С. 573 – 575.
24. Gumus A. Synthesis, complexation, and biological activity studies of 4-aminomethyl-7,8-dihydroxy coumarines and their crown ether derivatives / A. Gumus, S. Karadeniz, H. I. Ugras [etal.] // J HeterocChem. – 2010. – Vol. 47, P. 1127 – 1133.
25. Uğraş H. İ. Experimental, theoretical and biological activity study on the acyl-substituted benzo-18-crown-6, dibenzo-18-crown-6 and dibenzo-24-crown-8 / H. İ. Uğraş, Ü. Çakir, A. Azizoğlu [etal.] // Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry. – 2006. Vol. 55, N 1-2, P. 159 – 165.
26. Jansen B. A. Oxa-aza Crown Ethers as Ligands for Mixed-Ligand Cisplatin Derivatives and Dinuclear Platinum Anticancer Drugs / B. A. Jansen, P. Wielaard, H. denDulk [etal.] // European Journal of Inorganic Chemistry. –

2002. – N 9. P. 2375 – 2379.
27. Яворская Н. П. Противоопухолевые свойства краун-соединений, производных актиноцина / Н. П. Яворская, И. С. Голубева, И. Ю. Кубасова [и др.] // Хим. фарм. ж. – 2001. Т. 35, № 6. – С. 15 – 17.
28. Parker D. Tumor targeting / D. Parker // Chem. Brit. – 1990. – P. 942 – 945.
29. Alexander V. Design and synthesis of macrocyclic ligands and their complexes of lanthanides and actinides / V. Alexander // Chem. rev. – 1995. – Vol. 95, N 2. – P. 273 – 342.
30. Иванов Э. И. Синтез и противовирусная активность производных дибензо-18-краун-6 / Э. И. Иванов, А. А. Полищук, Е. И. Бореко [и др.] // Хим. фарм. ж. – 1988. Т. 22, № 7. – С. 836 – 839.
31. Забиров Н. Г. Синтез и противовирусные свойства фосфорсодержащих производных диаза-18-краун-6 / Н. Г. Забиров, О. К. Поздеев, В. А. Щербакова [и др.] // Хим. фарм. ж. – 1990. Т. 24, № 9. – С. 51 – 53.
32. Забиров Н. Г. Противовирусная активность макроциклических полиэфиров и их комплексов со щелочными солями N-фосфорилированных амидов и тиоамидов / Н. Г. Забиров, О. К. Поздеев, В. А. Щербакова [и др.] // Хим. фарм. ж. – 1991. Т. 25, № 5. – С. 46 – 48.
33. Tušek-Božić L. Sodium and potassium benzene azophosphonate complexes with crown ethers: Solid-state microwave synthesis, characterization and biological activity / L. Tušek-Božić, C. Pannecouque, E. DeClercq, J. Balzarini // Polyhedron. – 2009. – Vol. 28, N. 16. – P. 3449 – 3458.
34. Воронина Т. А. Психотропные свойства аза-15-краун-5 с фармакофорными группами / Т. А. Воронина, Т. Л. Карасева, Н. Я. Головенко [и др.] // Хим. фарм. ж. – 1988. № 6. – С. 679 – 682.
35. Карасева Т. Л. Поиск новых веществ с ноотропной активностью в ряду N-замещенных азокраун-эфиров / Т. Л. Карасева, С. С. Басок, Н. Г. Лукьяненко // Укр. хим. ж. – 1999. – Т. 65, № 10. – С. 104 – 111.
36. Карасьова Т. Л. Особливості білкового метаболізму пренатально

- алкоголізованих щурів при введенні їм похідного аза-15-краун-5-етеру з ноотропною активністю / Т. Л. Карасьова, Ж. М. Цапенко, С. С. Басок // *Ukrainica Bioorganica Acta.* – 2012. Т. 2. – С. 9 – 12.
37. Карасьова Т. Л. Дослідження ролі гамк-ергічної системи в реалізації нейротропних ефектів похідного аза-15-краун-5 етеру / Т. Л. Карасьова, Ж. М. Цапенко, О. В. Онуфрієнко, О. А. Шандра // *Одеський медичний журнал.* – 2013. – № 6. – С. 8 – 12.
38. Лукьяненко Н.Г., Богатский А.В., Воронина Т.А. [и др.]. Макрогетероциклы. XXIII. Антигипоксические и антиамнестические свойства азакраун-эфиров с фармакофорными группами. // *Хим.-фарм. журнал* – 1985, №6, с. 691-693.
39. Воронина Т.А., Карасева Т.Л., Головенко Н.Я. [ и др. ]. Психотропные свойства производных аза-15-краун-5 с фармакофорными группами. // *Хим.-фарм. журнал* – 1988, №6, с. 679-682.
40. Guirgea C. // *Drug. Develop. Res.* – 1982. – 2.- p. 441-446.
41. Плотникова Е.К., Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г. [и др.] // *Фармакология и токсикология.* – 1989. – 49, №4. – с. 64-66.
42. Карасева Т.А., Басок С.С., Лукьяненко Н.Г. Поиск новых веществ с ноотропной активностью в ряду N-замещенных азакраун-эфиров. // *Украинский хим. журнал.* – 1999. – 65. – №10. – с. 104-111.
43. Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации: [ред. А.В. Стефанов]. – К.: Авиценна, 2002. – С. 395 – 420.
44. Мальцева А.И. Репродукция вирусов гриппа в культуре ткани ХАО, прикрепленной к скорлупе / А. И. Мальцева, В. Е. Аграновская, Я. С. Шварцман // *Лаб. Дело.* – 1973. – №11. – С. 689 – 690.
45. Ашмарин И. П. Вычисление ЕД50 при малом числе подопытных животных / И. П. Ашмарин // *Ж. микробиол.* – 1959. – № 2. – С. 102 – 108.

- 46.Гринштейн Дж. Химия аминокислот и пептидов / Дж. Гринштейн , М. Вениц. – Москва : Мир, 1965. – 822 с.
- 47.Лукьяненко Н.Г. Макрогетероциклы. XVII. Синтез и энантиоселективные свойства хиральных N',N'-диацилдиазо-18-краун-6 / Н. Г. Лукьяненко и др. // 1984. – Т. 20, вып. 7. – С. 1580 – 1585.
- 48.Kulikov N.V. Studies on the carbodiimide-mediated model couplings of Z-Pro-Leu-OH with benzoaza-15-crown-5 / N. V. Kulikov, S. S. Basok, N. G. Lukyanenko // International journal of peptide and protein research. – 1993. – V. 42, № 1. – P. 20-23.
- 49.Kulstad S. Diaza-crown Ethers. I. Alkali Ion Promoted Formation of Diaza-crown Ethers and Syntheses of Some N,N'-Disubstituted Derivatives / S. Kulstad, L. A. Malmsten // Acta Chem. Scand. – 1979. – B33. – P. 469 – 474.
- 50.R. Schwyzer, H. Kappeler. Synthese von Zwischenprodukten für den Aufbau corticotrop wirksamer Polypeptide III. Das Decapeptid H - Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Try-Gl- Oxyd und einige seiner Derivate. *Helv. Chim. Acta*, 44, 1991 (1961).
- 51.G.S. Fonken, W.S. Johnson. The Synthesis of Ketones from Di-t-butyl Malonates, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 831 (1952).
- 52.Felix A.M., Heimer E.P., Lambro T.J., Tzougraki C., Mtitnhofer J.J. *Org. Chem.* – 1978, 43, № 21, 4194-4196.