

Козьминых В.О., Кириллова Е.А., Щербаков Ю.В., Муковоз П.П.,
Виноградов А.Н., Карманова О.Г., Козьминых Е.Н.
Оренбургский государственный университет

МЕТАЛЛОПРОИЗВОДНЫЕ p - π -ЭЛЕКТРОНОИЗБЫТОЧНЫХ ПОЛИКАРБОНИЛЬНЫХ СИСТЕМ С СОЧЛЕНЕННЫМИ α - И β - ДИОКСОФРАГМЕНТАМИ. СООБЩЕНИЕ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Обобщены известные литературные сведения о получении, строении, свойствах и биологической активности металлопроизводных анионов 1,3-дикарбонильных соединений, функционализированных акцепторными заместителями, – p - π -электроноизбыточных поликарбонильных систем с сочлененными α - и β -диоксоэвеньями.

Классические прототропные равновесные системы на основе простых 1,3-дикарбонильных соединений (ДКС) хорошо известны, достаточно подробно изучены хелаты ДКС, O,O -1,3-дикетонат-анионы и *металл*-еноляты (β -дикетонаты металлов) (см., например, издания [1–5]). В растворах ДКС, их енолятов и анионов наблюдаются разнообразные кислотно-основные и таутомерные равновесия [1, 4]. Пространственные формы, образующиеся в результате некоторых интерконверсий, схематично изображены на рис. 1. Существенно менее глубоко исследованы оксофункционализированные 1,3-дикетонаты – поликетиды с тремя или четырьмя чередующимися карбонильными группами и их *металла*-хелаты [3, 4]. В последнее время стали появляться работы по синтезу, изучению строения и свойств карбонильных систем со сближенными и сочлененными α - и β -диоксофрагментами, а также их аналогов и продуктов превращений [6–16]. Среди этих производных ДКС наиболее перспективными для синтетических и структурных исследований, по нашему мнению, являются 1,2,4-трикарбонильные, 1,3,4,6-тетракарбонильные системы и их аналоги, поликетиды с ансамблями $O(N)$ -хелатных колец [17–21] (рис. 2), и особенно *металл*-еноляты и *металла*-хелаты таких систем. Новые структурные решения позволяют значительно расширить область практического использования этих соединений как ближайших аналогов технологически значимых β -дикетонатов. Химия металлопроизводных перечисленных систем практически не изучена и так же, как структурный анализ в этой области, представляет очень широкие возможности для целенаправленных и широкомасштабных исследований.

Первым сообщением – обзором литературных данных – мы начинаем предполагаемую серию публикаций по металлопроизводным поликарбонильных систем, имеющих максимально сближенные 1,3– (β -) и 1,2– (α -) дикарбонильные фрагменты.

Немало сведений по химии 2,4-диоксокарбонновых кислот и их производных имеется в обобщающих работах [6–9, 12]. По свойствам 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений, а также поликетидов и их аналогов опубликованы обзоры [14, 15]. Вместе с тем самостоятельные обзорные публикации по синтезу и свойствам *металл*-производных таких соединений – енолятов, дикетонатов и кольчатых комплексных структур: *металла*-хелатов, *металла*-криптанов и *металла*-криптанов – до сих пор отсутствуют. В настоящем сообщении мы приводим краткий обзор литературы по *металл*-поликетонатам.

Среди всех *металл*-производных поликарбонильных соединений с объединенными 1,2- и 1,3-диоксофрагментами наиболее хорошо известны оксоеноляты щелочных металлов (лития, натрия, калия) и координационные комплексы металлов(II) на основе 2,4-диоксокарбонновых кислот и эфирных аналогов – ацилпируватов [12], а также оксалилацетатных систем [15, 17] и 1,3,4,6-тетракарбонильных соединений [14, 17]. Основным препаративным методом получения оксофункционализированных дикетонатов металлов является сложноэфирная конденсация Клайзена метиленкарбонильных соединений (метилкетонов или ацетатов) с диалкилоксалатами в присутствии оснований: лития, натрия или калия, гидридов лития или натрия, амида натрия, алколюлятов натрия или калия – для синтеза соответствующих

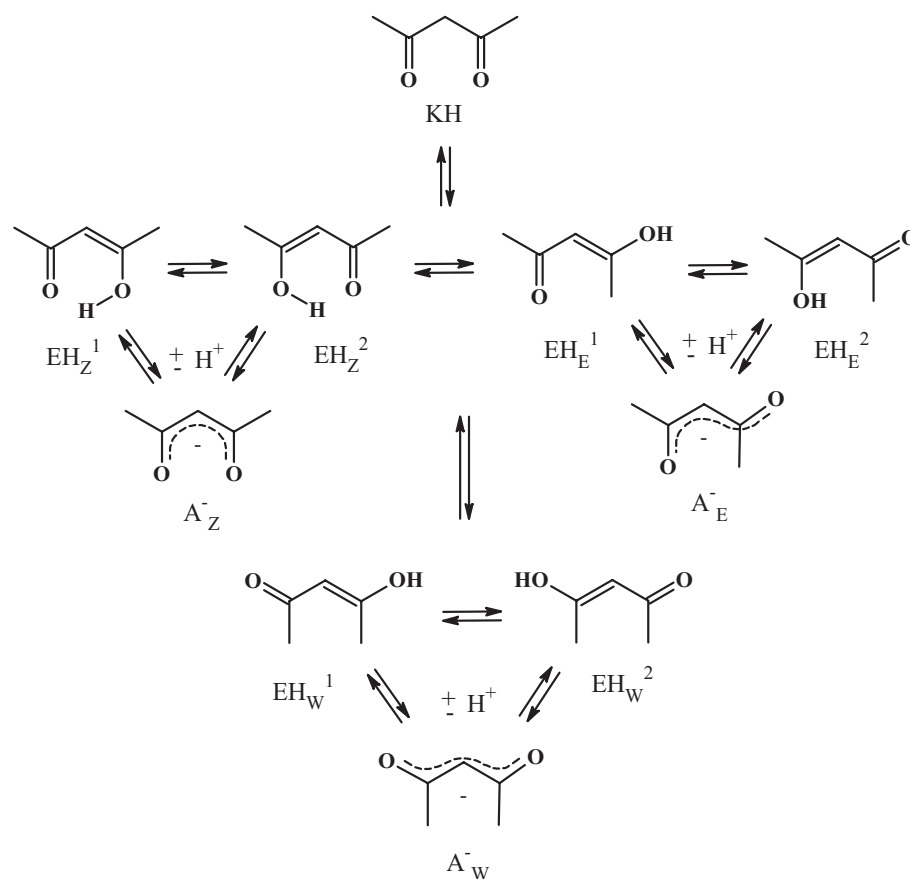
енолятов (1) (рис. 3). Комплексообразование образующихся производных щелочных металлов (1) с солями (обычно ацетатами) тяжелых металлов II–IV, VII и VIII групп используется для синтеза хелатов (2) [6, 7, 12–15] (рис. 3).

Из координационных комплексов чаще всего получали легко выделяемые медные(II) моно-хелаты на основе 1,2,4-трикарбонильных соединений (1: Met = Cu, n = 2) [22–38] или Cu(II)-бис-хелаты (2: Met = Cu, n = 2) [17, 39–48], которые обычно использовали с аналитическими целями, а также применяли для выделения и очистки эфиров ацилпировиноградных кислот [49, 50] и тетракарбонильных соединений. Иногда такие комплексы тяжелых металлов использовали для внутри-

молекулярных циклизаций [6, 38, 50] или пирохимических превращений [45].

Некоторые структуры хелатов ацилпироватов и солей ацилпировиноградных кислот с катионами металлов (1) представлены в статьях [36, 37, 51, 52]. Так, с помощью рентгеноструктурного анализа было установлено строение водорастворимого платинового (II) комплекса [PtLL'] *транс*-диаминоциклогексана (L) с енольной формой ацетилпировиноградной кислоты (L') [36]. У этого координационного соединения была выявлена выраженная противолейкемическая активность на резистентных к традиционным лекарственным средствам штаммах опухолей [36].

В связи с усилением ферментативного гидролиза ацетопировата при каталитичес-



Обозначения (по литературным данным [1, 4] с изменениями):

KH – 1,3-дикетонная (*H*-) форма 1,3-дикарбонильных соединений (ДКС)

EH_Z^1 и EH_Z^2 – *цис-цис*-енольные формы (*Z*-формы) с внутримолекулярной водородной связью

A_Z^- – электроноизбыточный анион *цис-цис*-енольных форм с *p*-*p*-делокализацией электронной плотности

EH_E^1 и EH_E^2 – *цис-транс*-енольные формы (*E*-формы), которые могут быть связаны только межмолекулярно

A_E^- – анион *цис-транс*-енольных форм

EH_W^1 и EH_W^2 – *транс-транс*-енольные формы (*W*-формы)

A_W^- – анион *транс-транс*-енольных форм

Рисунок 1. Пространственные формы в таутомерных кето-енольных равновесиях 1,3-дикарбонильных соединений

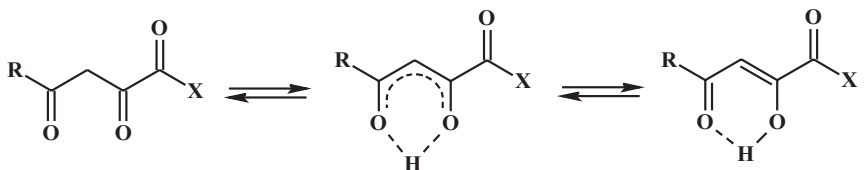
ком действии ионов металлов обсуждались два типа комплексов ацетилпирувоиноградной кислоты в водных растворах с ионами меди(II) [37] и магния (II) [37, 51], которые имеют предполагаемые структуры (3) и (4) (рис. 3).

Описано строение хелатов цинка(II), марганца(II), меди(II), кобальта(II) и никеля(II) с 2,4-диоксобутаноатными лигандами, содержащими сэндвичевые ферроце-

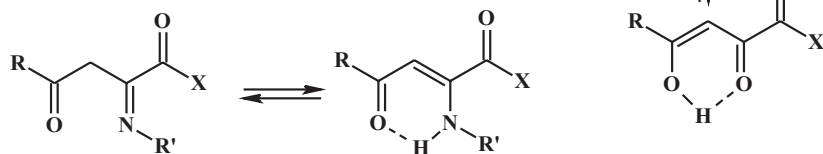
нильные ядра [52]. Из ряда ацилпирувоильных производных также были получены металлокомплексы Cu(II), Zn(II), Cd(II) и Hg(II) с 2(3)-пиридил-, 2-тиазолил- и 1,3,4-тиадиазолиламидами ароилпирувоиноградных кислот (5), дикетонатные структуры которых схематично представлены в недавно вышедшей работе [53] (рис. 3).

Физико-химические характеристики некоторых металлокомплексов (1) и (2), извес-

Моно- OH- и NH-хелаты

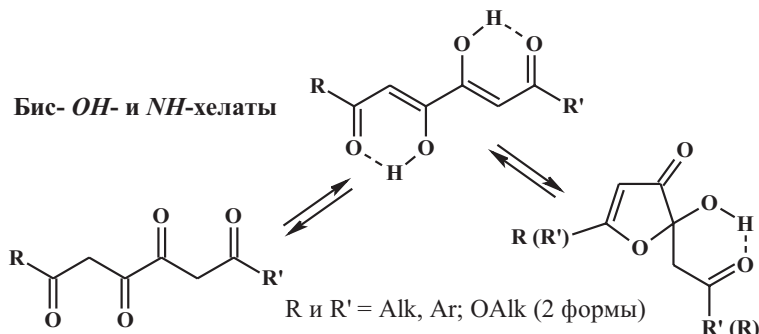


R = Alk, Alken, Ar, Het, CO₂Alk; X = OH, OAlk, NR₂

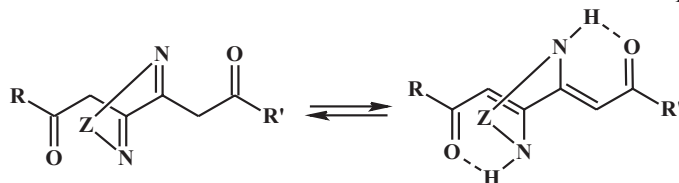


R = Alk, Ar; R' = Alk, Ar, Het, NHR; X = OH, OAlk, NR₂

Бис- OH- и NH-хелаты

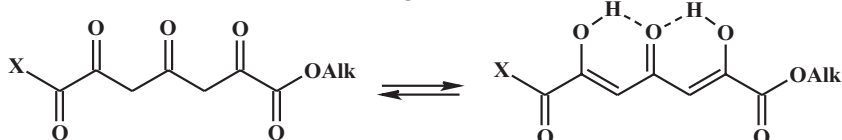


R и R' = Alk, Ar; OAlk (2 формы)



R и R' = Alk, Ar; Z = Ar/Ar', (CH₂)₂, C₆H₄

Ансамбли OH- хелатов



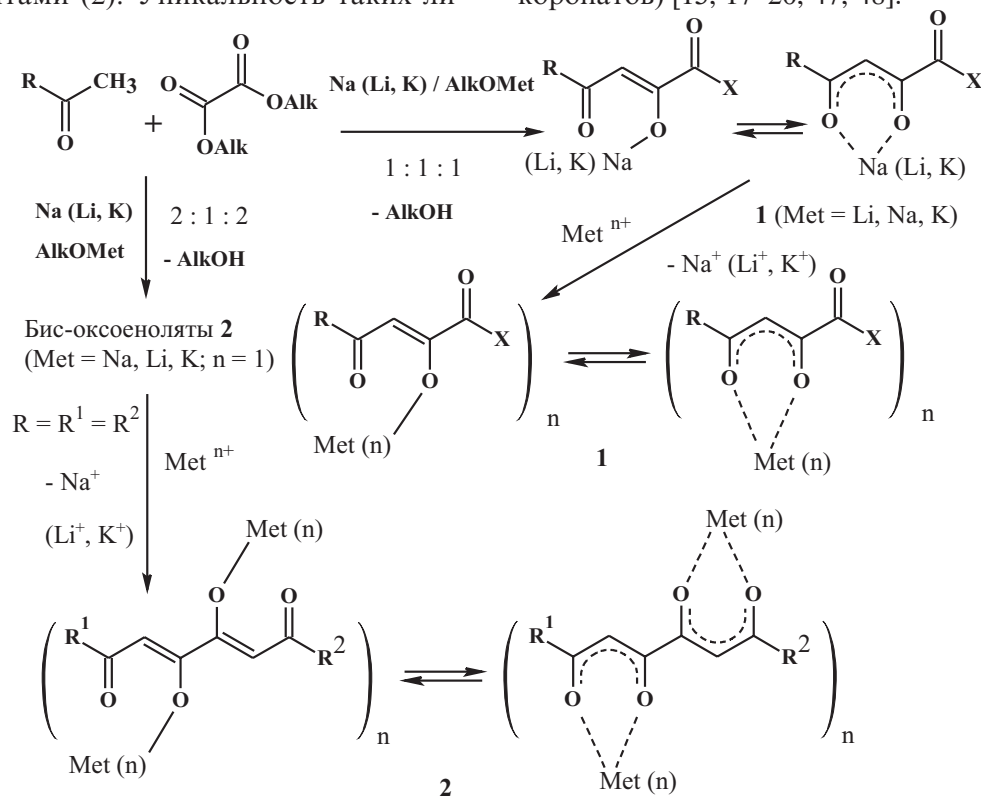
X = OAlk, RCOCH₂

Рисунок 2. Структурное разнообразие OH-(NH)-хелатных поликарбонильных систем с сочлененными 1,3- и 1,2-диоксо(оксоимино)звеньями

тные по литературным данным, приведены в таблице 1.

В результате работ, проводимых в последние десятилетия, оказалось, что одним из наиболее перспективных направлений среди металлокомплексов карбонильных систем являются исследования *металла-хелатов* на основе тетракарбонильных соединений с двумя объединенными 1,3-диоксофрагментами (2). Уникальность таких ли-

гандов (L) при построении комплексов заключается в том, что они могут связывать ионы металлов, в первую очередь двухвалентных, не только линейно внутримолекулярно, но и межмолекулярно в многочленные кольца с образованием металлопроизводных полиядерных макроциклов – *металла-краунов* (*металла-криптанов* или *металла-коронандов* и *металла-криптатов* или *металла-коронатов*) [15, 17–20, 47, 48].



R, R¹, R² = Alk, Ar, Het, OAlk; X = OAlk, OH, OMet(n), NHHet;
 Met = Li, Na, K, Ca(II), Ba(II), Fe(II), Fe(III), Cu(II), Co(II), Ni(II) и др.; n = 1, 2, 3; Het = 2(3)-pyridyl-, 2-thiazolyl-, 1,3,4-thiadiazolyl-

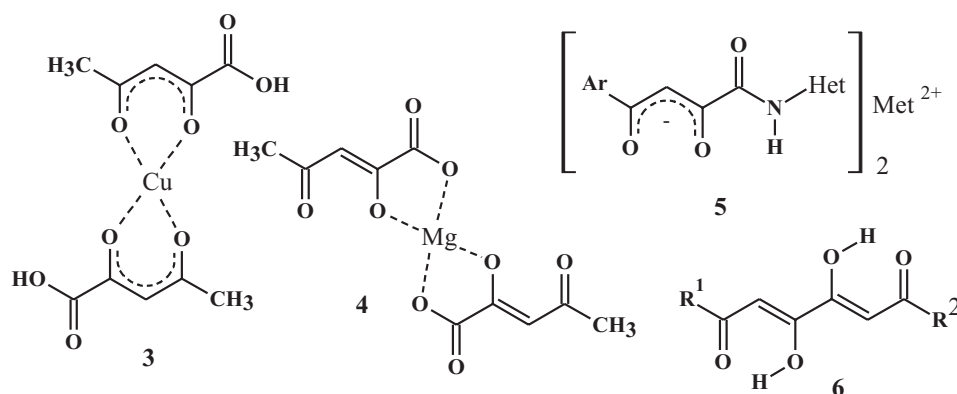
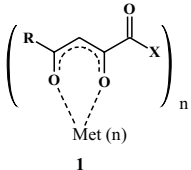
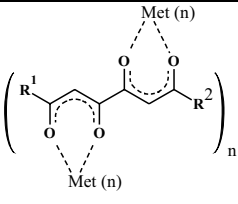


Рисунок 3. Синтез и особенности строения оксоенолятов и хелатных комплексов металлов с поликарбонильными 1,2- и 1,3-CO-лигандами

Таблица 1. Характеристики некоторых металлокомплексов (1) и (2)

Соединение	Заместители			Т.пл. (разл.), °С (растворитель)	Брутто-формула (мол. масса)	Литература
	R (R ¹)	X (R ²)	Met (n)			
 1						
1а	Me	OMe	Cu (2)	209–210	C ₁₂ H ₁₄ O ₈ Cu (349,78)	[29]
1б	Me	OEt	Cu (2)	207–208 [23], 197–198 [49] (водн. Me ₂ CO)	C ₁₄ H ₁₈ O ₈ Cu (377,83)	[23, 49]
1в	Me	OEt	Fe (2)	158	C ₁₄ H ₁₈ O ₈ Fe (370,14)	[27]
1г	Et	OEt	Cu (2)	126 (EtOH) [27], 145 (C ₆ H ₆) [29]	C ₁₆ H ₂₂ O ₈ Cu (405,89)	[27, 29]
1д	<i>n</i> -Pr	OEt	Na (1)	– * (EtOH)	C ₉ H ₁₃ O ₄ Na (208,19)	[22]
1е	<i>n</i> -Pr	OEt	Ca (2)	– * (EtOH)	C ₁₈ H ₂₆ O ₈ Ca (410,47)	[22]
1ж	<i>n</i> -Pr	OEt	Ba (2)	– * (EtOH)	C ₁₈ H ₂₆ O ₈ Ba (507,72)	[22]
1з	<i>n</i> -Pr	OEt	Cu (2)	– * (AcOEt)	C ₁₈ H ₂₆ O ₈ Cu (433,94)	[22]
1и	<i>n</i> -Pr	OEt	Co (2)	– * (EtOH)	C ₁₈ H ₂₆ O ₈ Co (429,33)	[22]
1к	<i>n</i> -Pr	OEt	Ni (2)	– * (EtOH)	C ₁₈ H ₂₆ O ₈ Ni (429,09)	[22]
1л	<i>i</i> -Pr	OEt	Na (1)	– * (EtOH–эф.)	C ₉ H ₁₃ O ₄ Na (208,19)	[22]
1м	<i>i</i> -Pr	OEt	Ca (2)	– * (EtOH)	C ₁₈ H ₂₆ O ₈ Ca (410,47)	[22]
1н	<i>i</i> -Pr	OEt	Ba (2)	– * (EtOH)	C ₁₈ H ₂₆ O ₈ Ba (507,72)	[22]
1о	<i>i</i> -Pr	OEt	Cu (2)	– * (EtOH)	C ₁₈ H ₂₆ O ₈ Cu (433,94)	[22]
1п	<i>i</i> -Pr	OEt	Co (2)	– * (EtOH)	C ₁₈ H ₂₆ O ₈ Co (429,33)	[22]
1р	<i>n</i> -Bu	OEt	Cu (2)	135–137	C ₂₀ H ₃₀ O ₈ Cu (461,99)	[29]
1с	<i>t</i> -Bu	OEt	Cu (2)	162 (Et ₂ O)	C ₂₀ H ₃₀ O ₈ Cu (461,99)	[26]
1т	MeCH=CH	OEt	Cu (2)	156–160 (бензин)	C ₁₈ H ₂₂ O ₈ Cu (429,91)	[29]
1у	Me ₂ C=CH	OAm- <i>i</i>	Cu (2)	129–130 (C ₆ H ₆)	C ₂₆ H ₃₈ O ₈ Cu (542,12)	[23]
1ф	Ph	OMe	Cu (2)	240–241	C ₂₂ H ₁₈ O ₈ Cu (473,92)	[25]
1х	C ₆ F ₅	OEt	Cu (2)	230 (эф.–гексан)	C ₂₄ H ₁₂ F ₁₀ O ₈ Cu (681,88)	[50]
1ц	OEt	OEt	Na (1)	188–190 [57] 216–217 ** (хлф.–гексан)	C ₈ H ₁₁ O ₅ Na (210,16)	[57]
 2						
2а	Me	Me	Cd (2)	245	(C ₆₄ H ₆₄ O ₃₂ Cd ₈) 4H ₂ O (2316,53)	[17]
2б	Me	Me	Cu (2)	135–138	C ₂₄ H ₂₄ O ₁₂ Cu ₃ (695,08)	**
2в	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	Cd (2)	– *	(C ₉₆ H ₁₂₈ O ₃₂ Cd ₈) 4H ₂ O (2765,40)	[17]
2г	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	Cu (2)	210 (MeOH)	C ₄₂ H ₆₀ O ₁₂ Cu ₃ (947,57)	[17]
2д	Ph	Ph	Cu (2)	> 220 (хлф.) [24, 39] > 310 [42]	C ₁₈ H ₁₂ O ₄ Cu (355,83) [(C ₃₆ H ₂₄ O ₈ Cu ₂) 2H ₂ O] _n (747,70) _n	[24, 39] [42]
2е	Ph	Ph	Ni (2)	> 280 [42]	[(C ₃₆ H ₂₄ O ₈ Ni ₂) 4H ₂ O] _n (774,10) _n	[42]
2ж	Ph	Ph	Fe (2)	> 225 [42]	(C ₃₆ H ₂₄ O ₈ Fe ₂) _n (696,30) _n	[42]
2з	Ph	Ph	Fe (3)	> 205 [42]	(C ₅₄ H ₃₆ O ₁₂ Fe ₂) _n (988,60) _n	[42]
2и	Ph	Ph	Cd (2)	165	(C ₁₄₄ H ₉₆ O ₃₂ Cd ₈) 4H ₂ O (3309,64)	[17]
2н	OMe	OMe	Cd (2)	220 (MeOH)	(C ₆₄ H ₆₄ O ₄₈ Cd ₈) 4H ₂ O (2572,51)	[17]
2к	OEt	OEt	Na (1)	> 300	C ₁₀ H ₁₂ O ₆ Na ₂ (274,18)	**
2л	OEt	OEt	Cu (2)	210 (MeOH)	C ₃₀ H ₃₆ O ₁₈ Cu ₃ (875,24)	[17]
2м	OEt	OEt	Cd (2)	210 (EtOH)	(C ₈₀ H ₉₆ O ₄₈ Cd ₈) 4H ₂ O (2796,94)	[17]
2н	OBu- <i>t</i>	OBu- <i>t</i>	Cu (2)	190 (MeOH)	C ₄₂ H ₆₀ O ₁₈ Cu ₃ (1043,56)	[17]

* Температуру плавления (разложения) не определяли

** По нашим неопубликованным данным

Особенности строения ряда комплексов (2) были рассмотрены в публикациях [15, 17, 41, 42, 45–48]. Так, приводились данные о сравнительно простом внутримолекулярном комплексообразовании диенольной формы 1,6-диарилгексан-1,3,4,6-тетраонов (LH_2) (6: $R^1 = R^2 = Ar$) (рис. 3) с солями меди(II), никеля(II) и железа(II) [42]. В результате реакции были выделены полимеры состава $(L_2Met_2)_n$, а в случае железа(III) – полимеры $(L_3Met_2)_n$ [42]. Структуры полученных комплексов подтверждены элементным анализом, но охарактеризованы только ИК-спектрами и нематричными масс-спектрами [42], поэтому подробности строения, в том числе детали координации и полимерного связывания, остаются не выясненными.

В качестве лигандов для конструирования многоядерных *металла*(II)-хелатных комплексов коллективом исследователей из Австрии и Германии под руководством известного специалиста по координационной химии профессора Р. Саальфранка были удачно выбраны 1,6-дизамещенные 3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионы (6: R^1 и $R^2 = Alk, Ar$) и оксалилдиацетаты (6: R^1 и $R^2 = OAlk$) [17, 47, 48]. Для этой же цели успешно использовали также некоторые дигидроксипроизводные циклопентадиен-1,3-дикарбоновой и нафталин-1,4-дикарбоновой кислот [15, 17], которые представляются менее перспективными лигандами из-за жесткой фиксации диенольных групп в кольцах и ограниченных возможностей для комплексообразования. На рисунке 4 мы приводим общую схему строения *металла*-коронандов (7), (8) и *металла*-коронатов (9) – (14), полученных координацией тетраоксолигандов (6) с солями металлов(II) в присутствии оснований (NH_4OH , KOH , $NaOH$) или некоторых нейтральных солей щелочных или щелочноземельных металлов [15, 17, 47, 48].

Во внешнюю сферу комплексов обычно входят вода или органические растворители (спирты, тетрагидрофуран), используемые в реакциях комплексообразования. Темными маленькими кружками обозначены ионы металлов, например меди(II), в составе коронандов, более крупными и светлыми – ионы металлов или солевые фрагменты в

коронатах (рис. 4). Органическими лигандами (изображены дугой) являются двухзарядные *бис*-1,3-дикетонатные анионы из тетракетонов или оксалилдиацетатов (6).

Металла-коронанды (7), в том числе трехъядерные комплексы меди(II) с тетракарбонильными лигандами (8) (рис. 4), перспективны для разнообразных физико-химических исследований и благодаря магнитным свойствам могут использоваться в качестве эффективных молекулярных магнетиков [15, 18–20, 54, 55]. Впервые работа в направлении поиска новых соединений, наноструктур и материалов со свойствами молекулярных магнетиков начата нами в 2006 году в Оренбургском государственном университете совместно с профессорами В.Л. Бердинским и Р.Б. Моргуновым. При плодотворном сотрудничестве с ведущими отечественными научными центрами и Университетом в Хиросиме (Япония) в настоящее время достигнуты определенные результаты [18–20, 55], о чем мы будем также сообщать в последующих публикациях.

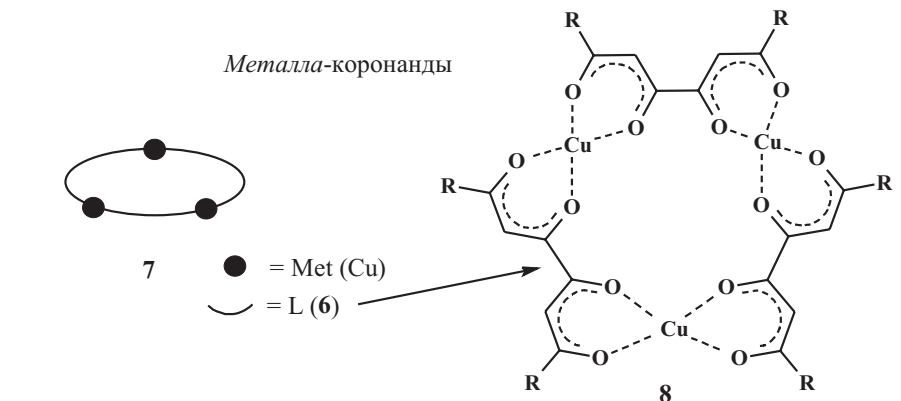
В результате внедрения во внутрикмплексную сферу коронандов дополнительных ионов металлов или фрагментов солей образуются разнообразные *металла*-коронаты (9), (10), структуры с послойными упаковками молекул (11), (12) или сэндвичевые комплексы (13) – например, подробно описанные криптаты (14) [17, 47, 48] (рис. 4). Отметим, что нам удалось синтезировать некоторые *металла*-краун-хелаты на основе диэтилового эфира 3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-диовой кислоты (6: $R^1 = R^2 = OEt$) [15, 18–20, 55].

К сожалению, особенности структуры многих оксопроизводных *металл*-енолятов и *металла*-хелатов до сих пор остаются малоизвестными, ранее рассматривались только отдельные представители таких комплексов. Отрывочные и фрагментарные исследования не позволяют создать целостное представление о строении и свойствах металлокомплексов, целенаправленно соединения (1) и (2) почти не изучались. В целом недостаточно внимания уделялось также и щелочным оксоенолятам (1: $Met = Li, Na, K; n = 1$), тонкая структура которых до сих пор остается практически неизученной. Нам известна только одна ста-

тъя, в которой попутно с основным направлением препаративных модификаций для наработки практически востребованных ароиллирватов были представлены две равновесные геометрические формы енолятов (1: R = Ar, X = OMe, Met = Na, n = 1) и определено их относительное содержание в растворах [56].

До наших исследований о щелочных енолятах эфиров оксидикарбоновых кислот с сочетанием 1,3- и 1,2-диоксогрупп (1 и 2: R

= R¹ = R² = OAlk; Met = Na, K; n = 1) было также очень мало сведений, несмотря на простоту их получения конденсацией Клайзена ацетатов или их гомологов с диалкилоксалатами в присутствии соответствующих оснований (рис. 3). В ходе этой сложноэфирной реакции в зависимости от соотношения реагентов образуются еноляты гидроксиформ 1,2,4-три- или 1,3,4,6-тетракарбонильных систем.



R = Me, *i*-Pr, *t*-Bu, OMe, OEt, O*Bu-t*, Ph, *p*-MePh; Met = Cu(II), Cd(II), Mn(II), Mg(II);
Kat = K⁺, Na⁺, NH₄⁺, Ca²⁺; X = OH⁻, Cl⁻, NO₃⁻, CuCl₂⁻, BF₄⁻; Y = H₂O, THF, AlkOH

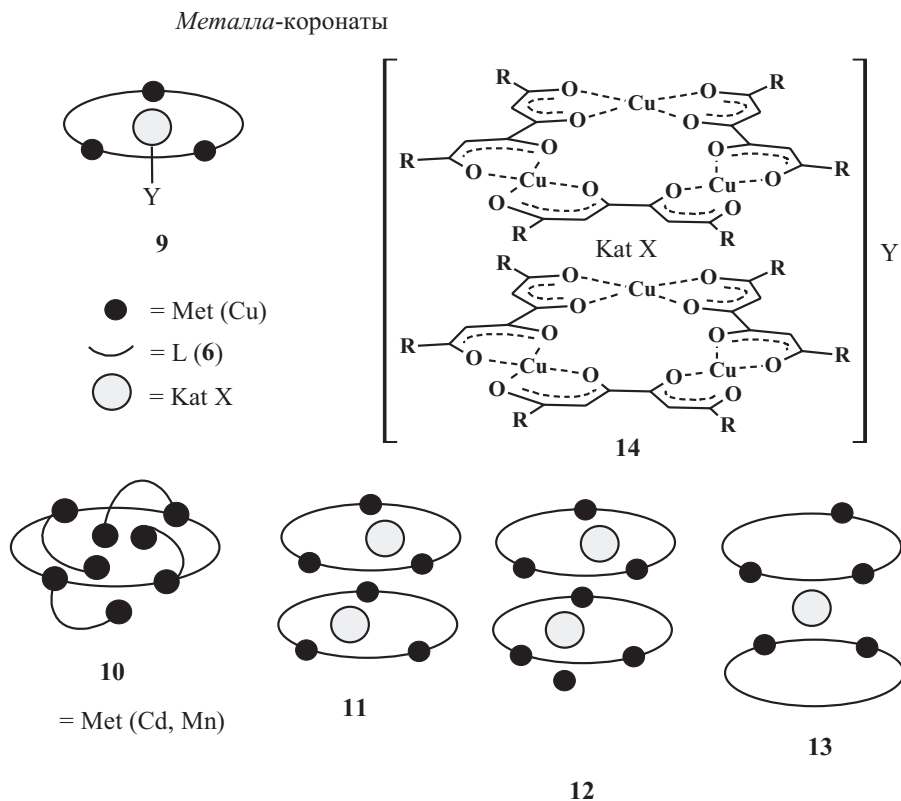


Рисунок 4. Структуры *металла-краун-комплексов* с 1,3,4,6-тетракарбонильными лигандами

Из моно-оксоенолятов диэфиров известны 1-этокси-1,4-диоксо-2-гептен-3-олат натрия (15: 2-енольная форма 15А) (рис. 5), предлагаемый фирмой «Алдрич» как реактив под названием «натриевая соль диэтилоксалацетата» (diethyl oxalacetate, sodium salt) [57]. В рубрикаторе реферативного журнала Chemical Abstracts еноляту (15) присвоен номер CAS 40876-98-0 (<http://www.chemexper.com/chemicals/supplier/cas/40876-98-0.html>). По предварительным данным в неполярных растворах двойные связи этого енолята делокализованы по всей 1,2,4-трикарбонильной системе молекулы, включая сложноэфирный карбонил, – форма (15В) (рис. 5) [15]. В твердом состоянии соединение (15), по-видимому, представлено смесью двух региоизомеров: (15А) и (15С), в структуре которых атом натрия локализован при енольных фрагментах С(2)-О и, соответственно, С(4)-О. Об этом свидетельствуют четыре отчетливо разделенных относительно высокочастотных полосы валентных колебаний карбонильных групп двух сложноэфирных функций 1717, 1696, 1680, 1665 см⁻¹ в ИК-спектре соединения (15), снятом в пасте кристаллов вещества в масле [15]. При растворении енолята изомеры (15А) и (15С) вновь переходят в «усредненную» форму (15В). Косвенным признаком, подтверждающим равномерное перераспределение электронной плотности по сопряженным карбонильным группам в молекуле соединения (15В) в связи с делокализацией кратных связей, является резкое усиление окраски при его растворении по сравнению с твердой фазой за счет возрастания цепи сопряжения. Отметим, что в ИК-спектре натриевого енолята (15В), записанном в водном растворе, присутствует очень широкий неразделенный интенсивный сигнал в области поглощения карбонильных групп (1520–1730 см⁻¹), что связано с гидратацией и, возможно, частичным основным гидролизом. Полосы поглощения сложноэфирных карбонил енолята (15) в твердой фазе сдвинуты в более низкочастотную область в среднем на 20-30 см⁻¹ по сравнению с таковыми в спектре «Н-формы» – щавелевоуксусного эфира (16) (рис. 5).

Среди щелочных бис-енолятов диэфиров в литературе имеются краткие сведения о

динатриевом еноляте диметилового эфира 3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-диовой кислоты (17) (рис. 5), однако данные об этом соединении ограничиваются описанием кислотного гидролиза через промежуточный диэфир (18), выделенный в свободном виде, до 3-гидрокси-5-оксофуран-2(5Н)-илиденацетата (19: R = H) или соответствующей кислоты (20) [58 – 60]. Имеются также сведения об алкилировании енолята (17) с образованием соединений (19: R = Me, PhCH₂), но характеристики исходного енолята в публикациях, к сожалению, не приводятся [59].

Щелочные еноляты кольчатых форм оксалильных производных 1,3-дикетоэфиров – оксоциклоалканов представлены в литературе, по-видимому, только на одном примере. Так, имеются данные о том, что сложноэфирная конденсация ацетоуксусного эфира с диэтилоксалатом в присутствии этилата калия приводит к образованию 3-оксо-5-этокси-2-этоксикарбонил-1,4-циклопентадиен-1-олата калия (21) [15, 61] (рис. 5). Более подробные сведения о строении и свойствах соединения (21) и его Н-производного (22) отсутствуют.

Известны единичные примеры образования *металла*(II)-хелатов на основе поликетидов с тремя чередующимися карбонильными звеньями. Так, описан синтез комплексного бис-хелата меди(II) (23) из метилового эфира 3,5-диоксогексановой кислоты (24) с последующим С-алкилированием соединения (23) и образованием диоксоалканоатов (25) [62] (рис. 5). Установлено, что алкилирование медного производного (23) протекает региоселективно по некоординированному в комплексе звену именно в α-положение по отношению к сложноэфирной группе [62]. В недавно опубликованной статье [63] при моделировании принципов действия ингибиторов ВИЧ-интегразы *in vitro* обсуждались две возможные координационные структуры (26) и (27) (в работе [63] они представлены схематично). Модельные комплексы (26) и (27) образуются при связывании биогенных ионов магния(II) различными оксофрагментами (или карбоксильной группой) поликетиды – 6-(2-хлорфенил)-2,4,6-триоксогексановой кислоты (28) [63] (рис. 6). Отметим, что магни-

вые комплексы, близкие по строению соединениям (27), образуются также при координации с лигандами 2-енольной формы ацилпировиноградных кислот [63].

Недавно появилось краткое, но информативное сообщение о синтезе динатриевого енолята этилового эфира 7,7,7-трифтор-2,4,6-триоксогептановой кислоты (29) кон-

денсацией 1-этокси-1,4-диоксо-2-пентен-2-оата натрия (30) с этилтрифторацетатом в присутствии этилата натрия [64] (рис. 6). При обработке енолята (30) муравьиной кислотой был выделен реакционноспособный этил-7,7,7-трифтор-2,4,6-триоксогептаноат (31) [64]. В продолжение основополагающей работы М. Стайлса [65] это достижение откры-

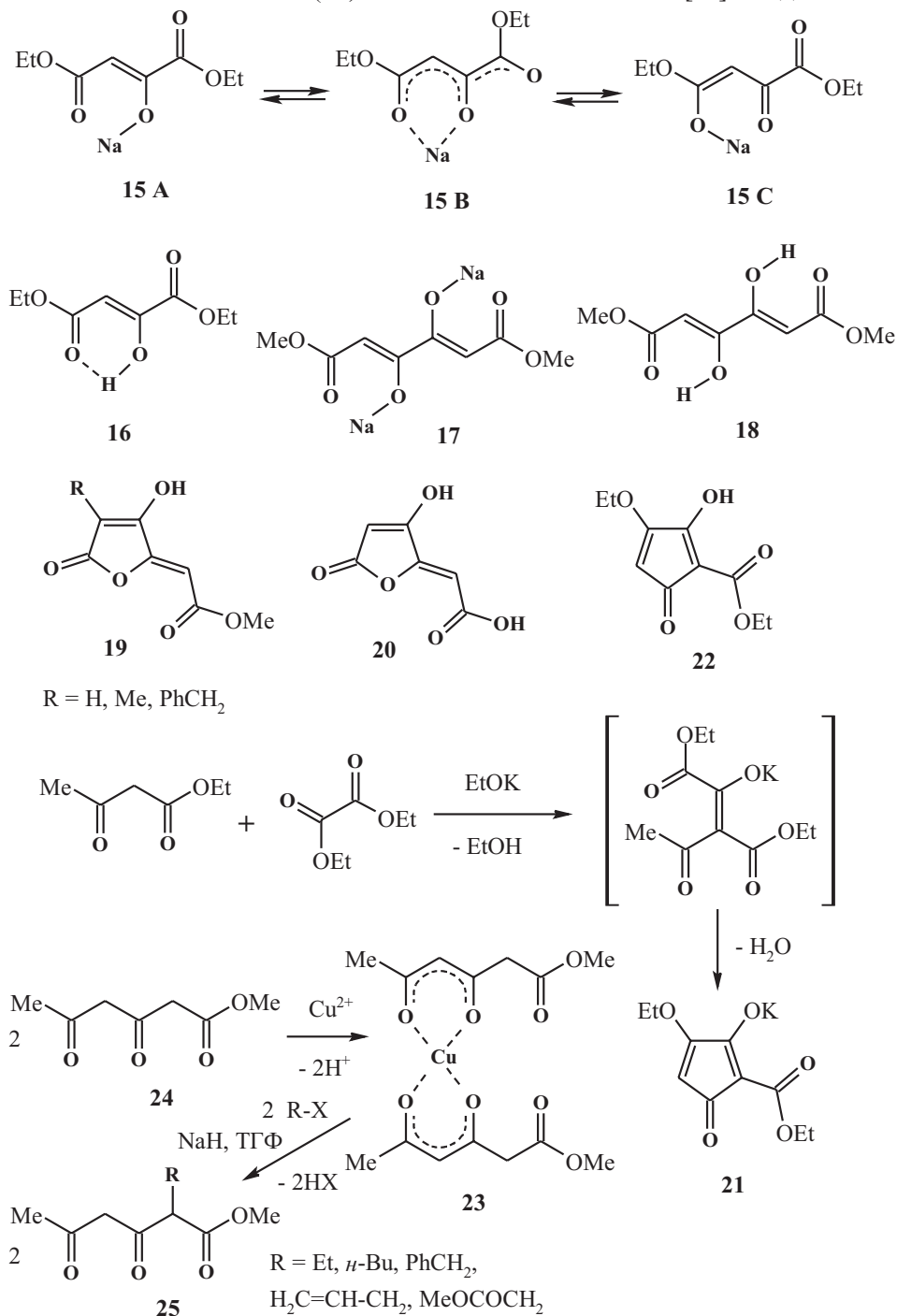


Рисунок 5. Структуры щелочных енолятов эфиров оксидикарбоновых кислот, их «H-форм» и некоторых кольчатых производных; *металла-хелаты* поликетидов

вает новые горизонты в изучении химии производных 2,4,6-триоксокарбоновых кислот.

Литературные данные о металл-енолятах и металлокомплексах поликарбонильных систем с пятью и более сближенными или чередующимися карбонильными группами нам не известны.

Имеется ограниченное число публикаций, в которых описаны химические превращения металл-енолятов и хелатных комплексов металлов с оксофункционализированными 1,3-дикетонатными звеньями. Нами уже упоминались работы по гидролизу и алкилированию

диенолята (17) [58–60], алкилированию комплексов поликетидов на примере бис-хелата меди(II) (23) [62] и сложноэфирной конденсации енолята (30) в синтезе соединений (29) [64].

Среди других сообщений о реакциях оксоенолятов отметим два патента на способ получения и применение (гипохолестеринемическое [66], пестицидное, инсектицидное и акарицидное действие [67]) эфиров 1,3,4-тризамещенных пиразол-5-карбоновых кислот (32), образующихся при действии гидразингидрата или солей алкил-, циклоалкил,

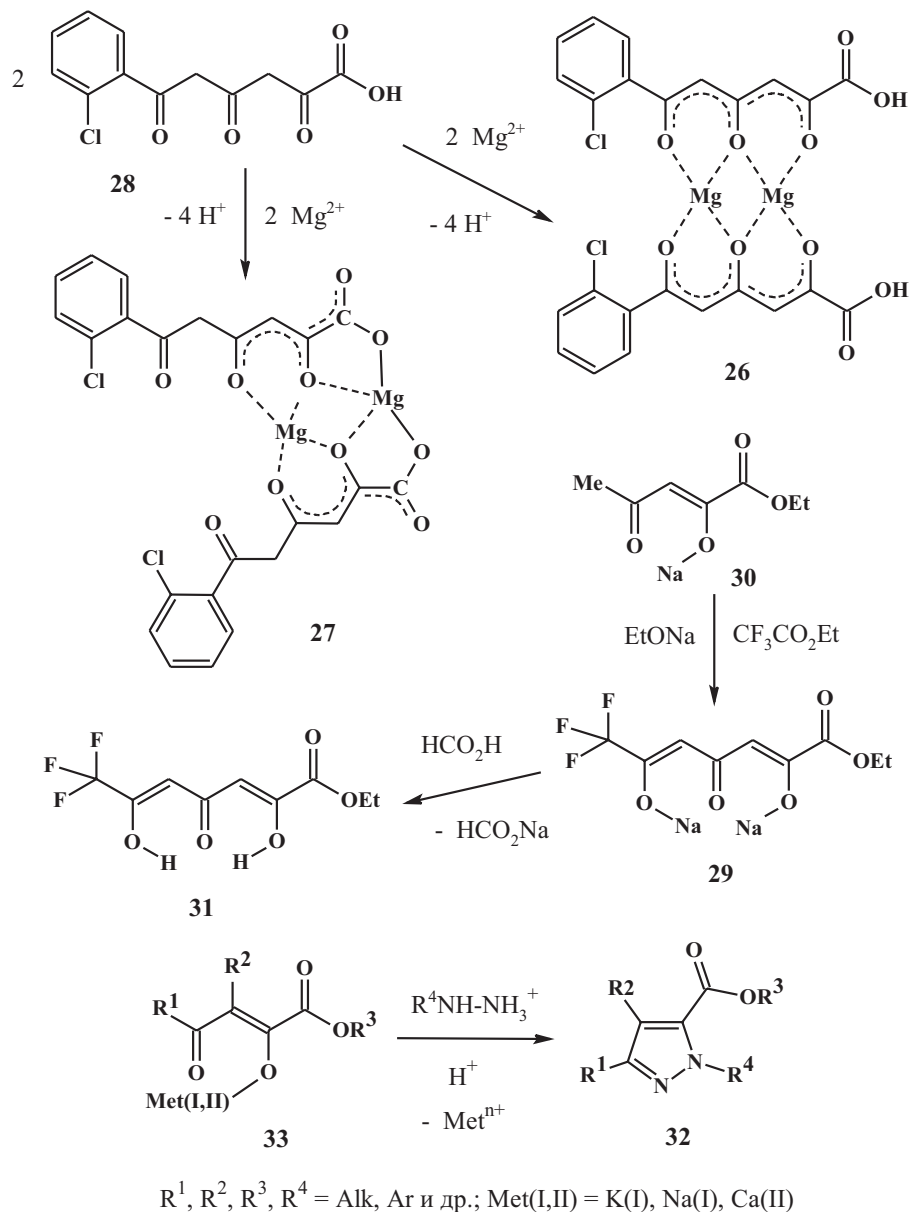


Рисунок 6. Структура и химические свойства некоторых металл-хелатов и металл-енолятов поликарбонильных систем

арилл или аралкилгидразинов на металл(I,II)-еноляты 2-гидрокси-4-оксо-2-алкеноатов (33) при нагревании в кислой среде (например, в уксусной кислоте) [66, 67] (рис. 6).

Из натриевого енолята щавелевоуксусного эфира (15) и мочевины в несколько сложных стадий получают медицинский препарат – оротат калия, применяемый в комплексной терапии при заболеваниях печени, желчных путей и при сердечной недостаточности [68].

Кроме представленных выше сведений о биологическом действии продуктов химических превращений металлопроизводных функционализированных 1,3-дикетонатов отметим также литературные данные об активности самих металл-енолятов и металл-хелатов. Так, установлено, что натриевые еноляты эфиров (1: R = Alk, Me₂C=CH, Ar; X = OAlk, Met = Na, n = 1) (рис. 3) и некоторые их производные обладают выраженной бактериостатической активностью по отношению к штаммам золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* и кишечной палочки *Escherichia coli* [28]. Ранее выдвинутое предположение о том, что антибактериальная активность обусловлена присутствием α-оксоэтиленового звена в молекулах енольных форм, солей и енолятов ацилпировиноградных кислот [28] впоследствии было подтверждено на примере разнообразных цепных и кольчатых соединений, имеющих 1,3-оксадиеновый фрагмент [9, 16].

Производные енольных форм ацилпировиноградных кислот, их соли и еноляты используют в качестве ингибиторов ВИЧ-интегразы для лечения вирусных заболеваний, вызванных иммунодефицитом [12, 13, 69]. В частности, обосновано выделение отдельного класса эффективных ингибиторов ВИЧ-1 интегразы и цикла репликации вируса иммунодефицита на основе разнообразных производных ацилпироватов, совершенствуются методы получения этих соединений, предложен механизм их действия, изучаются проблемы связывания с катионами металлов в исследовании механизма подавления активности интегразы, проводится поиск препаратов для лечения заболеваний, вызванных иммунодефицитом [13, 63, 69–76]. С помощью спектральных методов изучены реакции катионов двухзарядных металлов с 2,4-дикетокислотами – фармакофорным звеном ингибиторов ВИЧ-1 интегразы [75].

Таким образом, представленные литературные данные о получении, строении, химических свойствах и биологической активности металлопроизводных р-π-электроноизбыточных поликарбонильных систем с сочлененными α- и β-диоксозвеньями – 1,3-дикетонатов, функционализированных акцепторными заместителями, свидетельствуют о практической значимости и перспективности исследований в этой области синтетической органической, структурной и координационной химии.

Список использованной литературы:

1. Строение и таутомерные превращения в-дикарбонильных соединений. Под ред. Э.Ю. Гудринице. Рига: изд-во «Зинатне», 1977. 448 с.
2. Общая органическая химия. Т. 2. Кислородсодержащие соединения. Под ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса. Пер. с англ. под ред. акад. Н.К. Кочеткова. Москва: изд-во «Химия», 1982. С. 627-632.
3. Пешкова В.М., Мельчакова Н.В. в-Дикетоны. Серия «Аналитические реагенты». Москва: изд-во «Наука», 1986. 200 с.
4. Siedle A.R. Diketones and Related Ligands // Comprehensive Coordination Chemistry. The Synthesis, Reactions, Properties & Applications of Coordination Compounds. Volume 2. Ligands. Ed. G. Wilkinson. Oxford, Pergamon Books, 1987. P. 365-412.
5. Химическая энциклопедия. Том 2. Под ред. акад. И.Л. Кнунянца. Москва: изд-во «Советская энциклопедия», 1990. С. 104-106, 109, 110.
6. Перевалов С.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. (Гет)ароилпировиноградные кислоты и их производные как перспективные «строительные блоки» для органического синтеза // Успехи химии. 2001. Т. 70. Вып. 11. С. 1039-1058.
7. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н. Ацилпировиноградные кислоты в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Под ред. проф. В.Г. Карцева. Москва: IBS Press, 2003. Т. 1. С. 255-278.
8. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н. Ацилпировиноградные кислоты в синтезе кислород- и серусодержащих гетероциклических соединений // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Под ред. проф. В.Г. Карцева. Москва: IBS Press, 2003. Т. 2. С. 241-257.
9. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н. Синтез, строение и биологическая активность ацилпировиноградных кислот и их 2-иминопроизводных (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2004. Т. 38. Вып. 2. С. 10-20.
10. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Муковоз П.П., Лемехова И.Ю., Горбунова А.В. Синтез и строение этилового эфира 2-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метил-2,5-диоксо-3-циклопентенилиден)уксусной кислоты // Вестник Оренбургского гос. ун-та. Оренбург, 2006. Вып. 5 (55). С. 40-42.

11. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н., Фирганг С.И. Эфиры 2,6,7-тригидрокси-4,9-диоксо-2,5,7-декатриеновой и 2-гидрокси-2-(3-гидрокси-4-метил-2,5-диоксо-3-циклопентенилиден)уксусной кислот: синтез и особенности строения // Журнал органической химии. 2006. Т. 42. Вып. 10. С. 1460-1463.
12. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н., Ноздрин И.Н. Конденсация Клайзена метилкетонов с диалкилоксалатами в синтезе биологически активных карбонильных соединений (обзор, часть 1) // Вестник Оренбургского гос. ун-та. Оренбург, 2007. Вып. 1. С. 124-133.
13. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н. Конденсация Клайзена метилкетонов с диалкилоксалатами в синтезе биологически активных карбонильных соединений (обзор, часть 2) // Вестник Оренбургского гос. ун-та. Оренбург, 2007. Вып. 4 (68). С. 121-129.
14. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н. Конденсация Клайзена метилкетонов с диалкилоксалатами в синтезе биологически активных карбонильных соединений (обзор, часть 3) // Вестник Оренбургского гос. ун-та. Оренбург, 2007. Вып. 5 (69). С. 138-148.
15. Козьминых В.О., Гончаров В.И., Козьминых Е.Н., Муковоз П.П. Конденсация эфиров метиленактивных карбоновых кислот с диалкилоксалатами (обзор) // Вестник Оренбургского гос. ун-та. Оренбург, 2007. Вып. 9 (73). С. 134-149.
16. Гончаров В.И. Синтез, химические превращения биологически активных функционализированных (O,N)-гетеро-1,3-диенов и их кольчатых аналогов. Автореф. дис. ... доктора хим. наук (02.00.03 – органическая химия). Научные консультанты: доктор хим. наук, проф. Аксенов А.В., доктор хим. наук, проф. Козьминых В.О. Астрахань, 2007. 47 с.
17. Lцw N. Polynukleare *Metal*(II)-Chelatkomplexe durch spontane Selbstorganisation: *metalla*-Kronenether und ihre Einschluв-Komplexe, tetranukleare und octanukleare *Metal*-Chelate. Dissertation. Erlangen-Nьrnberg: Institut fьr Organische Chemie der Friedrich-Alexander-Universitдt, 1997. 102 S.
18. Козьминых В.О., Бердинский В.Л., Гончаров В.И., Муковоз П.П., Кобзев Г.И., Свиридов А.П., Макаров А.Г., Курдакова С.В., Кириллова Е.А., Щербаков Ю.В., Литвинова Е.С., Козьминых Е.Н., Ноздрин И.Н. Синтез, экологические аспекты безопасности три- и тетракарбонильных лигандов и конструирование на их основе *металла*-хелатов и *металла*-криптандов как потенциальных молекулярных магнетиков // Вестник Оренбургского гос. ун-та. Проблемы экологии Южного Урала. Часть 2. Оренбург, октябрь 2007. Спец. вып. 75. С. 171-174.
19. Kozminykh V.O., Mukovoz P.P., Berdinskiy V.L., Kobzev G.I., Stscherbakov Y.V., Kirillova E.A., Kurdakova S.V., Makarov A.G. *Metallachelate* and *metallacryptate* scaffolding of building blocks for new molecular magnets // Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices. First Japanese – Russian Workshop, June, 30 – July, 3, 2007. International Tomography Centre, Novosibirsk, 2007. P. 15.
20. Kozminykh V.O., Berdinskiy V.L., Goncharov V.I., Mukovoz P.P., Kobzev G.I., Sviridov A.P., Kirillova E.A., Stscherbakov Y.V., Makarov A.G., Kurdakova S.V., Nozdrin I.N., Kozminykh E.N. Synthesis of three- and tetracarbonyl ligands for *metallachelate/metallacryptate* scaffolding of potential molecular magnets // Molecular and Biophysical Magnetoscience. Second Russian – Japanese Seminar, September, 11 – 14, 2007. Program and Proceedings. Orenburg State University, Hiroshima University. Orenburg, 2007. P. 27-35.
21. Козьминых В.О., Муковоз П.П., Кириллова Е.А., Щербаков Ю.В., Литвинова Е.С., Соловьева Е.А., Гончаров В.И. Новые направления в органическом синтезе и структурном анализе как региональные факторы интеграции химической науки и образования Университетского округа // Интеграция науки и образования как условие повышения качества подготовки специалистов. Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. Секция 14. Региональные аспекты интеграции науки и образования. Оренбург, Оренбургский гос. ун-т, 6-8 февраля 2008 г. Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ, 2008. С. 42-47. – <http://ito.osu.ru/conf/index.php?loc=9>
22. Lapworth A., Hann A.C.O. CXLVI. – Derivatives of normal and iso-butyrylpyruvic acids // J. Chem. Soc. Trans. 1902. Vol. 81. P. 1485-1491.
23. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie. Vierte Auflage. Die Literatur bis 1. Januar 1910 umfassend. Berlin, 1921. Bd. 3. S. 748, 764.
24. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie. Vierte Auflage. Die Literatur bis 1. Januar 1910 umfassend. Isocyclische Monooxo-Verbindungen und Polyoxoverbindungen. Berlin: Verlag von J. Springer, 1925. Bd. 7. S. 895.
25. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie. Vierte Auflage. Die Literatur bis 1. Januar 1910 umfassend. Isocyclische Oxy-Carbonylduren und Oxo-Carbonylduren. Berlin: Verlag von J. Springer, 1927. Bd. 10. S. 815.
26. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie. Vierte Auflage. Erstes Ergdnzungswerk. Die Literatur von 1910-1919 umfassend. Berlin, 1929. Bd. 3. S. 264.
27. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie. Vierte Auflage. Zweites Ergdnzungswerk. Die Literatur von 1920-1929 umfassend. Berlin, 1942. Bd. 3. S. 465, 467.
28. Rinderknecht H., Ward J.L., Bergel F., Morrison A.L. Studies on antibiotics. 2. Bacteriological activity and possible mode of action of certain non-nitrogenous natural and synthetic antibiotics // Biochem. Journal. 1947. Vol. 41. P. 463-469. – www.biochemj.org/bj/041/0463/0410463.pdf
29. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie. Vierte Auflage. Drittes Ergdnzungswerk. Die Literatur von 1930-1949 umfassend. Berlin – Gьttingen – Heidelberg, 1962. Bd. 3. Zweiter Teil. S. 1332, 1335, 1340, 1352.
30. Krebs H.A., Johnson W.A. CII. Acetopyruvic acid (β -diketovaleric acid) as an intermediate metabolite in animal tissues // Biochem. Journal. 1937. Vol. 31. P. 772-779. – www.biochemj.org/bj/031/0772/0310772.pdf
31. Musante C., Fatutta S. Sul furoil-piruvato di etile: composti eterociclici contenenti il nucleo del furano // Gazz. chim. ital. 1958. Vol. 88. N 10. P. 879-898. – РЖ Химия. 1959. №13. С. 208. Реф. 45880.
32. Fatutta S., Balestra M. Sull'estere etilico dello acido p-fenil-benzoilpiruvicoe e su alcuni suoi prodotti di ciclizzazione // Gazz. chim. ital. 1958. Vol. 88. N 10. P. 899-909. – РЖ Химия. 1959. №13. С. 208-209. Реф. 45881.
33. Загоревский В.А., Зыков Д.А. К вопросу о конденсации о-оксиацетофенона с диэтилоксалатом // Журнал общей химии. 1963. Т. 33 (95). Вып. 8. С. 2469-2471.
34. Drevenkar V., Љtengl V., Herak M.J., Љtefanac Z. Precipitation of copper(II) by formation of a complex with 2,4-dioxo-4-(4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone-3-yl)-butyric acid ethyl ester // Microchem. Journal. 1979. Vol. 24. N 2. P. 199-211. – РЖ Химия. 1980. ЗГ 78.
35. Drevenkar V., Deljac A., Љtefanac Z., Seibl J. Condensation of b,d-triketone derived from dehydroacetic acid with aliphatic amines and copper(II) complexes of the Schiff bases // Polyhedron. 1983. Vol. 2. N 6. P. 447-453. – РЖ Химия. 1983. 21Ж 203.
36. Kawai H., Kitano Y., Mutoh M., Hata G. Synthesis, structure and antitumor activity of a new water-soluble platinum complex, (1R,2R-cyclohexanediamine-N,N')[2-hydroxy-4-oxo-2-pentenoato(2-)-O2] platinum(II) // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). 1993. Vol. 41. N 2. P. 357-361. – Chem. Abstr. 1993. Vol. 119. N 4. 39551f.

37. Brecker L., Pogorevc M., Griengl H., Steiner W., Kappe T., Ribbons D.W. Synthesis of 2,4-diketo acids and their aqueous solution structures // *New Journal of Chemistry*. 1999. Vol. 23. N 4. P. 437-446. – Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. N 5. 58630v.
38. Saloutin V.I., Burgart Y.V., Kappe C.O., Chupakhin O.N. Perfluorinated acyl(aryl)pyruvates as building blocks for the synthesis of heterocycles // *Heterocycles*. 2000. Vol. 52. P. 1411-1434.
39. Schmidt P.F. Reduktionsprodukte des Oxalyldiacetophenons // *Berichte*. 1895. Bd 28. S. 1206-1212.
40. Valenovič K., Deljač A., Gальперт В., Љтефанас Z. Reaktion der a,g,d,x-Tetraketone mit Selentetrachlorid und Schwefeldichlorid. Synthese von 2,5-Diacyl-3,4-dihydroxy-selenophenen und -thiophenen // *Monatsh. Chem*. 1967. Bd 98. N 4. S. 1344-1351. – РЖ Химия. 1968. 10Ж 444.
41. Лажан М., Dhanij H. Infrared spectra of metalochelates containing *p*-cumenoylacetone and 1,6-diaryl-1,3,4,6-hexanetetrono ligands // *Glas. Drust. Hem. Technol. SR Bosne i Hercegovine*. 1973-1974 (1975). Bd 21-22. S. 1-11. – РЖ Химия. 1976. 20Б 182.
42. Лажан М., Dhanij H. Synthese von Metallchelaten des 4-(*p*-Cumyl)-4-hydroxy-3-buten-2-ons, des 1,6-Diphenyl-1,3,4,6-hexantetraons und des 1,6-Di(*p*-cumyl)-1,3,4,6-hexantetraons // *Liebigs Ann. Chem*. 1975. N 9. S. 1613-1617. – РЖ Химия. 1976. 10Ж 461.
43. Лажан М., Сульник-Rybarski I., Dhanij H., Ианиж R. Metallchelat des 1,6-Di(*p*-tolyl)-1,3,4,6-hexantetraons // *Glas. Hem. Drust. Beograd*. 1980. Bd 45. N 10. S. 455-457. – РЖ Химия. 1981. 12В 195.
44. Garg B.D. Synthesis of 3,6-diacylcyclohexane-1,2,4,5-tetrones // *Univ. Indore Res. J.: Sci*. 1977. Vol. 4. N 2. P. 46-49. – Chem. Abstr. 1979. Vol. 90. N 15. 121053m.
45. Dhanij H., Hace D. Termofraktografska analiza polimera metalohelata 1,6-diaril-1,3,4,6-heksantetrona // *Polimeri (SFRY, Zagreb)*. 1985. Vol. 6. N 1-2. P. 5-9. – РЖ Химия. 1985. 18В 163.
46. Nawar N. Synthesis, structure and magnetism of copper(II) chelates with 1,6-diphenylhexane-1,3,4,6-tetrone // *Mansoura Sci. Bull., A: Chem*. 1994. Vol. 21. N 2. P. 69-77. – Chem. Abstr. 1995. Vol. 123. N 10. 130991t.
47. Saalfrank R.W., Цв N., Hampel F., Stachel H.-D. Chelate complexes. 8. The first metallacrown ether sandwich complex // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. 1996. Vol. 35. N 19. P. 2209-2210. – Chem. Abstr. 1996. Vol. 125. N 26. 346055e.
48. Saalfrank R.W., Цв N., Demleitner B., Stalke D., Teichert M. Chelate complexes. Part 12. Metal-directed formation of tetra-, hexa-, octa-, and nonanuclear complexes of magnesium, calcium, manganese, copper, and cadmium // *Chem. – Eur. Journal*. 1998. Vol. 4. N 7. P. 1305-1311. – Chem. Abstr. 1998. Vol. 129. N 16. 210830d.
49. Кондратьев П.Н., Скрябина З.Э., Салоутин В.И., Рудая М.Н., Сеницына Т.А., Пашкевич К.И. Конформационное строение эфиров фторированных ацилпировиноградных кислот // *Известия АН СССР. Серия химическая*. 1990. Вып. 6. С. 1410-1414.
50. Салоутин В.И., Скрябина З.Э., Базыль И.Т., Чупахин О.Н. Синтез 5,6,7,8-тетрафтор-2(3)-этоксикарбонилхромон // *Известия Академии наук. Серия химическая*. 1993. Вып. 2. С. 362-364.
51. Pokorny D., Brecker L., Pogorevc M., Steiner W., Griengl H., Kappe Th., Ribbons D.W. Proton-nuclear magnetic resonance analyses of the substrate specificity of a b-ketolase from *Pseudomonas putida*, acetopyruvate hydrolase // *Journal of Bacteriol*. 1999. Vol. 181. N 16. P. 5051-5059. – Chem. Abstr. 1999. Vol. 131. N 22. 296961y.
52. Prokop P., Quas L., Richter R., Dietze F., Beyer L. 1-Ethoxycarbonyl-3-ferrocenyl-propan-1,3-dion und Ferrocen-1,1'-bis(2,4-dioxobutansдуреthylester) als Liganden fьr Bbergangsmetallionen. Kristallstruktur von Bis(1-ethoxycarbonyl-3-ferrocenyl-propan-1,3-dionato)kupfer(II) // *Z. Anorg. Allg. Chem*. 1999. Bd 625. N 11. S. 1912-1916. – Chem. Abstr. 2000. Vol. 132. N 5. P. 703. 132:50081s.
53. Томилов М.В. Противомикробная активность производных б-кетокислот, антралиловых кислот и 4-оксохинолонов. Автореф. дис. ... канд. фармацевтических наук. Пермь: Пермская гос. фармацевтическая академия, 2007. 24 с.
54. Kobzev G.I., Urvaev D.G. *Ab initio* calculations of copper(II) C₂₄H₂₄O₁₂Cu₂ chelate complexes // *Molecular and Biophysical Magnetoscience. Second Russian – Japanese Seminar, September, 11 – 14, 2007. Program and Proceedings*. Orenburg State University, Hiroshima University, Orenburg, 2007. P. 50.
55. Муковоз П.П., Козьминых В.О., Моргунов Р.Б., Бердинский В.Л., Сушков С.А. Синтез, особенности строения и свойства эфиров 3,4-диоксо-1,6-гександиовой кислоты // *Интеграция науки и образования как условие повышения качества подготовки специалистов. Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. Секция «Дополнения»*. Оренбург, Оренбургский гос. ун-т, 6-8 февраля 2008 г. Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ, 2008. С. 77-94.
56. Maurin C., Bailly F., Cotelte Ph. Improved preparation and structural investigation of 4-aryl-4-oxo-2-hydroxy-2-butenic acids and methyl esters // *Tetrahedron*. 2004. Vol. 60. N 31. P. 6479-6486. – Chem. Abstr. 2004. Vol. 141. N 17. 277318j.
57. Sigma-Aldrich. Catalogue Handbook of Fine Chemicals. Справочник химических реактивов и лабораторного оборудования. Москва: «ТехКэр Системс, Инк.», 2003–2004. С. 652. – www.sigma-aldrich.com
58. Stachel H.-D. Bьber g-Alkyliden-tetronsдuren. I // *Arch. Pharm*. 1963. Bd 296/68. N 7. S. 479-487. – РЖ Химия. 1964. 8 Ж 98.
59. Stachel H.-D. Bьber g-Alkylidentetronsдuren. 2. Mitt. // *Arch. Pharm. und Ber. Dtsch. pharm. Ges*. 1965. Bd 298. N 7. S. 447-453. – РЖ Химия. 1967. 2 Ж 618.
60. Stachel H.-D. Die Struktur der Ketipinsдure und ihrer Derivate // *Liebigs Ann. Chem*. 1965. Bd 689. S. 118-126. – РЖ Химия. 1966. 12 Ж 113.
61. Houser C.R., Hudson B.E. The acetoacetic ester condensation and certain related reactions // *Organic Reactions*. Vol. 1. Ed. R. Adams. New York: John Wiley & Sons Inc., London: Chapman & Hall Ltd. Publ., 1942. P. 266-302. – http://www.sciencemadness.org/library/books/organic_reactions_v1.pdf
62. Cervello J., Marquet J., Moreno-Macas M. Copper complex protection in the regioselective alkylation of methyl 3,5-dioxohexanoate. Preparation of 3-alkyl derivatives of 4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone // *Tetrahedron Letters*. 1987. Vol. 28. N 32. P. 3715-3716.
63. Walker M.A., Johnson T., Ma Z., Banville J., Remillard R., Kim O., Zhang Y., Staab A., Wong H., Torri A., Samanta H., Lin Z., Deminie C., Terry B., Krystal M., Meanwell N. Triketoacid inhibitors of HIV-integrase: a new chemotype useful for probing the integrase pharmacophore // *Bioorg. Med. Chem. Letters*. 2006. Vol. 16. N 11. P. 2920-2924.
64. Бизенков И.А., Распутин Н.А., Усачев С.А., Усачев Б.И., Сосновских В.Я. Этил 7,7,7-трифтор-2,4,6-триоксогептаонат: синтез и реакции с гидразином и *o*-фенилендиамином // *Проблемы теоретической и экспериментальной химии. Тез. докл. XVII Российской молодежной науч. конф. Екатеринбург, 17-20 апреля 2007 г. Екатеринбург: изд-во Уральского гос. ун-та, 2007. С. 261.*
65. Stiles M., Selegue J.P. 6-Phenyl-2,4,6-trioxohexanoic acid // *Journal of Org. Chem*. 1991. Vol. 56. N 12. P. 4067-4070.
66. Seki K., Ohki M. Derivatives of pyrazole for use in therapy // *Patent USA 4323576* (1982). – <http://www.freepatentsonline.com/4323576.html>

67. Myller N., Matzke M. Method for preparing 1-alkyl-pyrazol-5-carboxylic acid esters // Patent USA 6444828 (2002). – <http://www.freepatentsonline.com/6444828.html>
68. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты (справочник). Москва: изд-во «Медицина», 1971. С. 257-258.
69. Walker M.A., Johnson T.D., Kim O.A. Preparation of keto acid tautomers as HIV integrase inhibitors for treatment of AIDS or ARC. // Patent USA 6548546 (2001) (PCT Int. Appl. WO 0198248, 2001). – Chem. Abstr. 2002. Vol. 136. N 4. 53535m.
70. Marchand C., Zhang X., Pais G.C.G., Cowansage K., Neamati N., Burke T.R., Pommier Y. Structural determinants for HIV-1 integrase inhibition by β -diketo acids // Journal of Biol. Chem. 2002. Vol. 277. N 15. P. 12596-12603.
71. Pluymers W., Pais G., Van Maele B., Pannecouque C., Fikkert V., Burke T.R., De Clercq E., Witvrouw M., Neamati N., Debyser Z. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 integration by diketo derivatives // Antimicrob. Agents and Chemotherap. 2002. Vol. 46. N 10. P. 3292-3297.
72. Marchand C., Johnson A.A., Karki R.G., Pais G.C.G., Zhang X., Cowansage K., Patel T.A., Nicklaus M.C., Burke T.R., Pommier Y. Metal-dependent inhibition of HIV-1 integrase by β -diketo acids and resistance of the soluble double-mutant (F185K/C280S) // Molecular Pharmacol. 2003. Vol. 64. N 3. P. 600-609.
73. Maurin C., Bailly F., Cotelle P. Structure – activity relationships of HIV-1 integrase inhibitors – enzyme – ligand interactions // Current Med. Chem. 2003. Vol. 10. N 18. P. 1795-1810. – Chem. Abstr. 2004. Vol. 140. N 7. 86809q.
74. Long Y.Q., Jiang X.H., Dayam R., Sanchez T., Shoemaker R., Sei S., Neamati N. Rational design and synthesis of novel dimeric diketoacid-containing inhibitors of HIV-1 integrase: implication for binding to two metal ions on the active site of integrase // Journal of Med. Chem. 2004. Vol. 47. N 10. P. 2561-2573.
75. Maurin C., Bailly F., Buisine E., Vezin H., Mbemba G., Mouscadet J.F., Cotelle P. Spectroscopic studies of diketoacids – metal interactions. A probing tool for the pharmacophoric intermetallic distance in the HIV-1 integrase active site // Journal of Med. Chem. 2004. Vol. 47. N 22. P. 5583-5586. – Chem. Abstr. 2004. Vol. 141. N 16. 253804p.
76. Di Santo R., Costi R., Roux A., Artico M., Lavecchia A., Marinelli L., Novellino E., Palmisano L., Andreatti M., Amici R., Galluzzo C.M., Nencioni L., Palamara A.T., Pommier Y., Marchand C. Novel bifunctional quinolonyl diketo acid derivatives as HIV-1 integrase inhibitors: design, synthesis, biological activities, and mechanism of action // Journal of Med. Chem. 2006. Vol. 49. N 6. P. 1939-1945. – <http://pubs.acs.org/cgi-bin/article.cgi/jmcmr/2006/49/i06/pdf/jm0511583.pdf>