

Санкт-Петербургский Государственный Университет

БАРАНОВ Илья Михайлович

Выпускная квалификационная работа

***Синтез алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов и их реакции
в условиях суперэлектрофильной активации***

Уровень образования: *бакалавриат*

Направление *04.03.01 «Химия»*

Основная образовательная программа СВ.5014.2017 *«Химия»*

Базовый профиль

Научный руководитель: д.х.н.,
профессор кафедры органической химии
Васильев Александр Викторович

Рецензент: д.х.н., профессор кафедры
физической органической химии
Боярский Вадим Павлович

Санкт-Петербург

2021

Оглавление

Введение	4
1. Литературный обзор	5
1.1. Методы синтеза алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов	5
1.2. Реакции алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов с электрофилами	6
1.3. Методы синтеза 2-(5 <i>H</i>)-фуранононов	11
1.3.1. Реакции, основанные на создании 2-(5 <i>H</i>)-фуранонового цикла путем внутримолекулярной циклизации	12
1.3.2. Реакции, основанные на создании 2-(5 <i>H</i>)-фуранонового цикла путем модификации пятичленного цикла	17
1.4. Биологическая активность 2-(5 <i>H</i>)-фуранононов	19
2. Обсуждение результатов	23
2.1. Синтез илидов фосфора.....	23
2.2. Синтез хлорангидридов карбоновых кислот.....	27
2.3. Синтез алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов.....	27
2.4. Реакции алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов под действием суперкислот	30
2.5. Квантовохимические расчеты интермедиатов реакции методом DFT	34
2.6. Реакции алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов с аренами под действием трифторметансульфоновой кислоты.....	37
Выводы и результаты работы	43
3. Экспериментальная часть	44
3.1. Приборы, применявшиеся в исследованиях	44
3.2. Общая методика синтеза фосфониевых солей.....	44
3.3. Общая методика синтеза илидов фосфора	45
3.4. Общая методика синтеза хлорангидридов карбоновых кислот	45
3.5. Общая методика синтеза алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов	45
3.6. Общие методики реакций алленоатов в суперэлектрофильных условиях	46

3.7. Физико-химические характеристики синтезированных соединений.....	47
Список используемой литературы	51

Введение

В последние годы наметилось заметное расширение исследований в области химии соединений алленового ряда [1]. Открыты новые пути синтеза различных гетероциклических веществ из алленов. Помимо этого, в литературе описано, что соединения с кумулированными двойными связями найдены в природе [2].

Суперэлектрофильная активация органических веществ под действием различных кислот Бренстеда, Льюиса, кислотных HUSY цеолитов приводит к генерированию высоко реакционноспособных электрофильных частиц. В настоящее время развитие методов органического синтеза на основе реакций алленов, содержащих гетероатомные заместители, под действием различных кислотных реагентов является актуальной областью исследования органической химии. Метод суперэлектрофильной активации в органической химии – это эффективный инструмент для синтеза различных гетероциклов [3-5].

Исходя из вышесказанного, целью данной научной работы является разработка методов синтеза органических соединений на основе реакций алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов в условиях суперэлектрофильной активации.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. синтезировать серию алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов;
2. исследовать реакции алленоатов в условиях суперэлектрофильной активации под действием суперкислот Бренстеда (TfOH, H₂SO₄, CF₃CO₂H, HFIP), сильных кислот Льюиса (AlCl₃, AlBr₃), а также кислотных HUSY цеолитов CBV-500 и CBV-720;
3. исследовать реакции алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов с аренами под действием трифторметансульфоновой кислоты (TfOH);
4. исследовать промежуточные катионные частицы, генерируемые из алленоатов в кислотах, с помощью квантовохимических расчетов методом теории функционала плотности (DFT); установить распределение положительного заряда, вклады орбитальных коэффициентов в HСМО и рассчитать значения индексов электрофильности для оценки реакционной способности катионных частиц.

1. Литературный обзор

1.1. Методы синтеза алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов

Структурно уникальные алленовые соединения встречаются в природе и играют важные биологическую и химическую роли. Аллены являются универсальными “строительными блоками” в органическом синтезе, а присущее некоторым из соединений данного класса свойство нестабильности, связанное с наличием кумулированной системы двойных связей, широко используется исследователями в синтетических целях. В настоящее время существует множество методов синтеза алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов. Данные структуры можно получать из большого спектра соединений с помощью следующих реакций (схема 1): по реакции Виттига [6-10], то есть путем взаимодействия илидов фосфора, содержащих алкоксикарбонильную группу, с хлорангидридами карбоновых кислот под действием Et_3N (a), по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса [11-13] (b), путем прототропной изомеризации алкил 4-арилбут-3-иноатов [14-15] (c), а также по реакции алкил 4-арил-4-гидроксибут-2-иноатов с PPh_3 [16] (d).

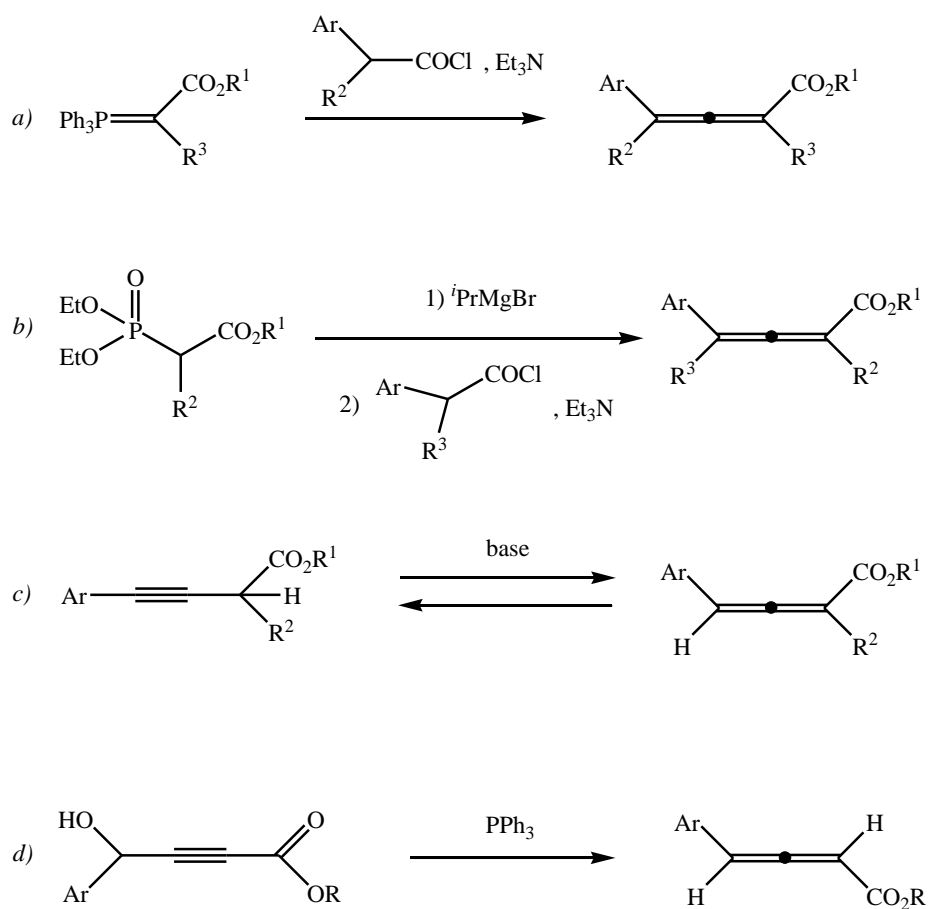


Схема 1. Методы синтеза алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов.

Выходы алленоатов по реакции Виттига составляют, как правило, от 60% до 90%. Часто реакцию проводят в дихлорметане или тетрагидрофуране. Предполагаемый механизм данной реакции [2] заключается в следующем: на первой стадии в результате взаимодействия хлорангидрида карбоновой кислоты с Et_3N получается кетен, который далее взаимодействует с илидом фосфора, содержащим алкоксикарбонильную группу, образуя целевой продукт реакции, а также трифенилфосфиноксид (схема 2).

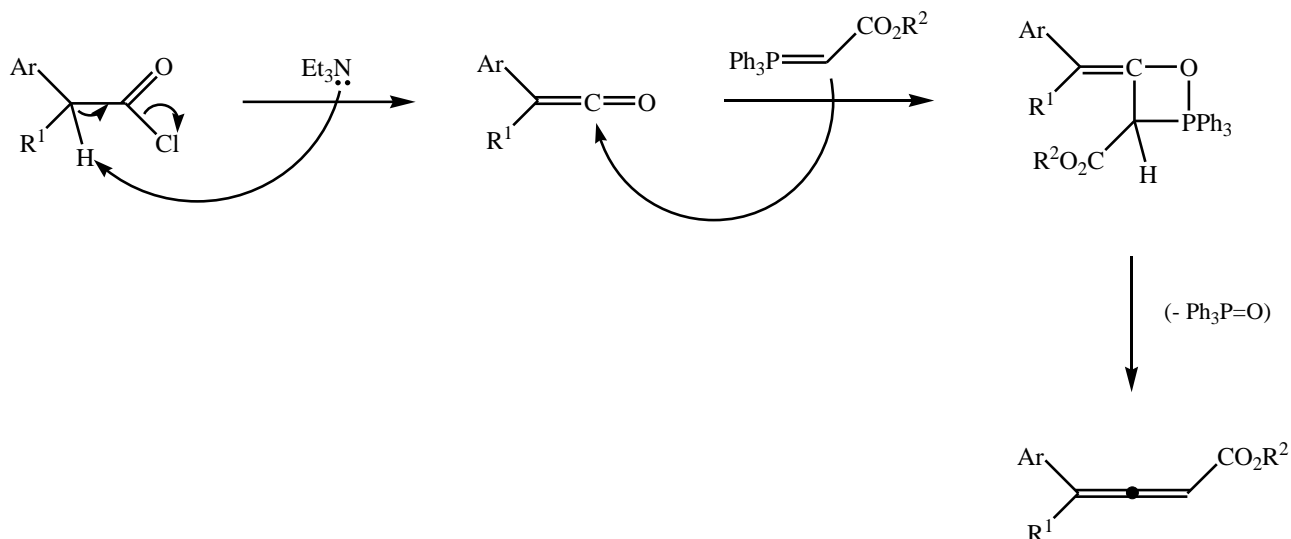


Схема 2. Предполагаемый механизм реакции Виттига.

1.2. Реакции алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов с электрофилами

Электрофильное присоединение к алкил 4-арилбута-2,3-диеноатам преимущественно происходит по более удаленной от алкоксикарбонильной группы двойной связи, при этом электрофил атакует центральный углеродный атом алленовой триады (схема 3).

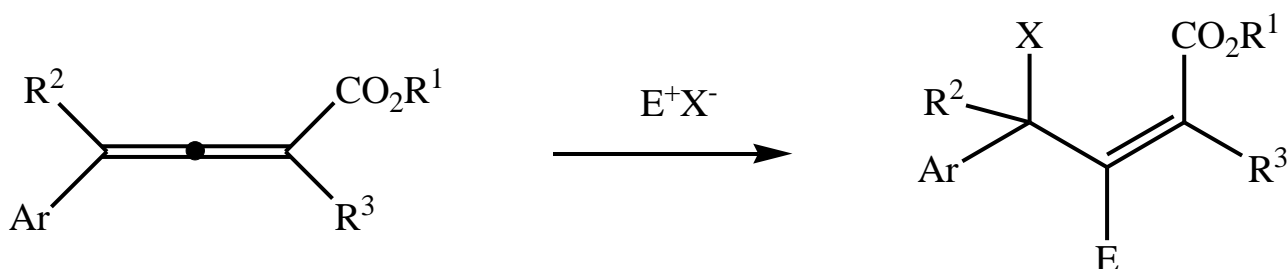


Схема 3. Присоединение электрофилов к алкил 4-арилбута-2,3-диеноатам.

Достаточно часто присоединение электрофилов к алкил 4-арилбута-2,3-диеноатам происходит с последующей циклизацией промежуточных катионных

частиц, которые, в свою очередь, могут атакаться атомом кислорода алкокси-группы. Примером подобных реакций может служить иодирование арилсодержащих алленоатов с получением биологически активных иодированных 2-(5*H*)-фуранонов (схема 4), нашедших широкое применение в качестве ингибиторов для клеточных процессов, регулируемых явлением, называемым *Quorum Sensing*, которому далее посвящен отдельный пункт литературного обзора [17-18].

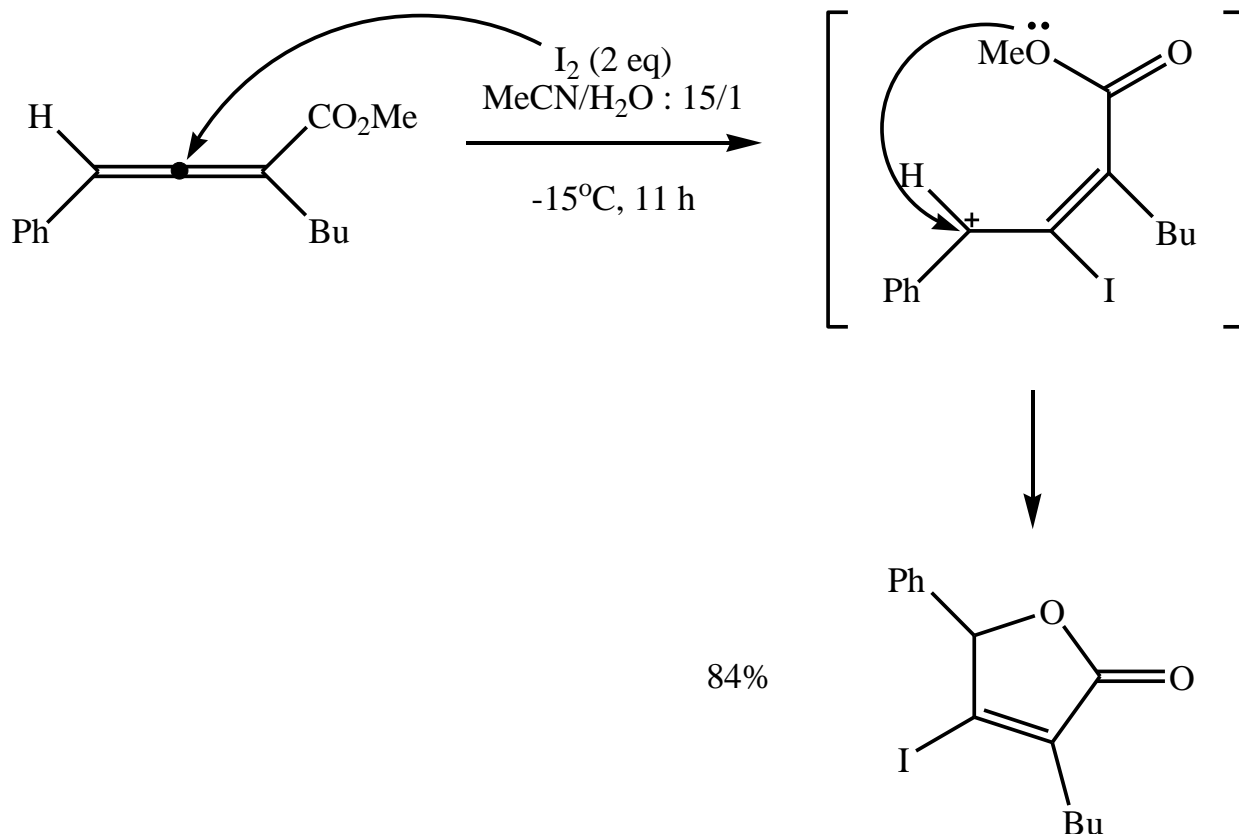


Схема 4. Циклизация метил алленоата под действием I_2 .

2-(5*H*)-фураноны с разнообразным спектром заместителей в цикле можно получить по реакции алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов и с другими электрофильными реагентами, например, с бромом [19] или AuCl [20] (схема 5).

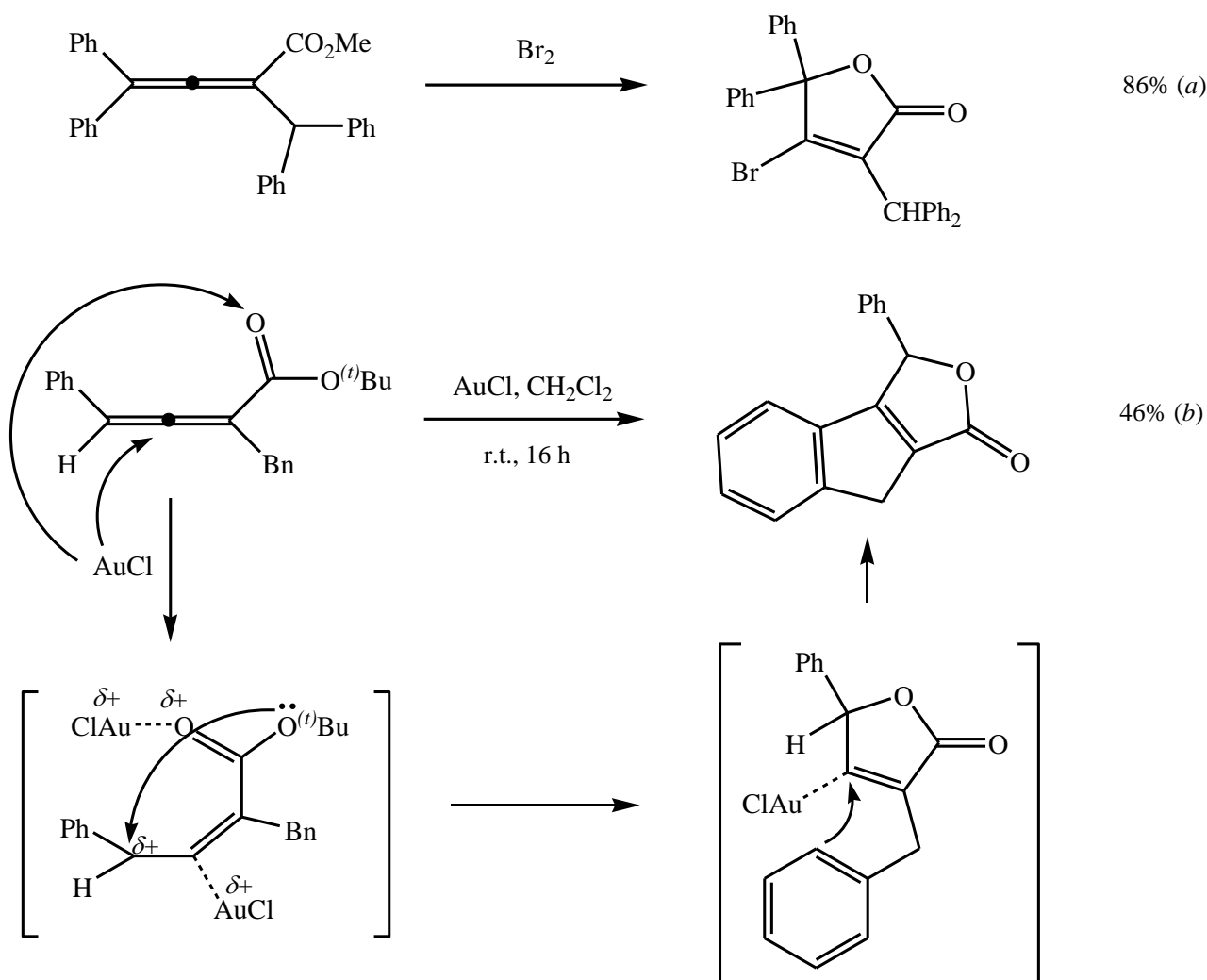


Схема 5. Взаимодействие алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов с Br_2 (a) и $AuCl$ (b).

Бромированные 2-(5H)-фураноны (β -бромбутенолиды) можно обнаружить во многих биологически активных препаратах: инсектицидах, бактерицидах, антибиотиках, противораковых агентах, противовоспалительных средствах, ингибиторах циклооксигеназы и фосфолипазы. Они являются структурными компонентами множества биологически активных природных соединений, выделенных из морских водорослей. В настоящее время особый интерес в органической химии представляет синтез данных структур. В работе [21] ряд β -бромбутенолидов был получен путем взаимодействия алкил 4-фенилбута-2,3-диеноатов с $CuBr_2$ (схема б).

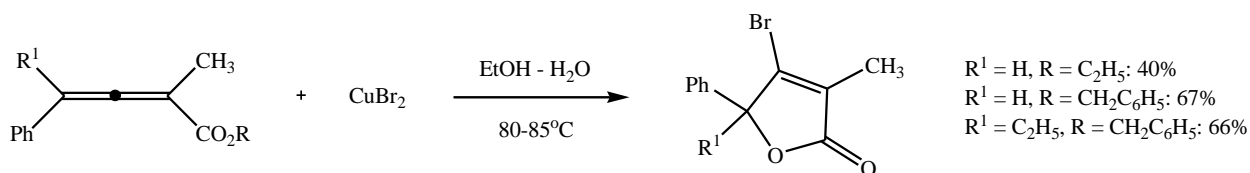


Схема 6. Взаимодействие алкил 4-фенилбута-2,3-диеноатов с $CuBr_2$.

Фторированные 2-(5H)-фураноны достаточно часто получают под действием распространенного электрофильного фторирующего реагента – дитетрафторбората 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дiazониабисцикло[2.2.2]октана или, как его сокращенно называют, Selectfluor [22] (схема 7).

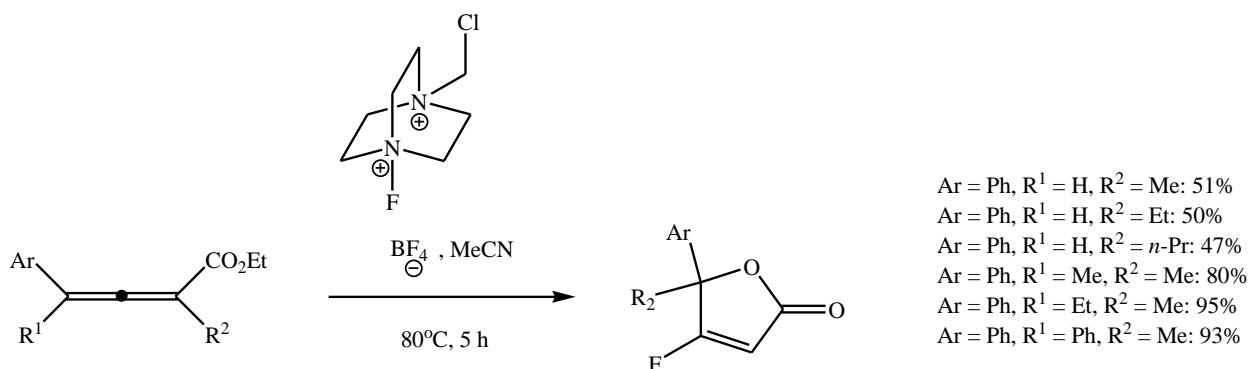


Схема 7. Фторирование алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов.

В качестве электрофилов в реакциях циклизации алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов могут также выступать и другие реагенты: H_2SO_4 ($H_2O - EtOH$) [23], $AgNO_3$ [24], Cl_2 , SO_2Cl_2 , $PhSCl$, $PhSeCl$ [25-27] (схема 8).

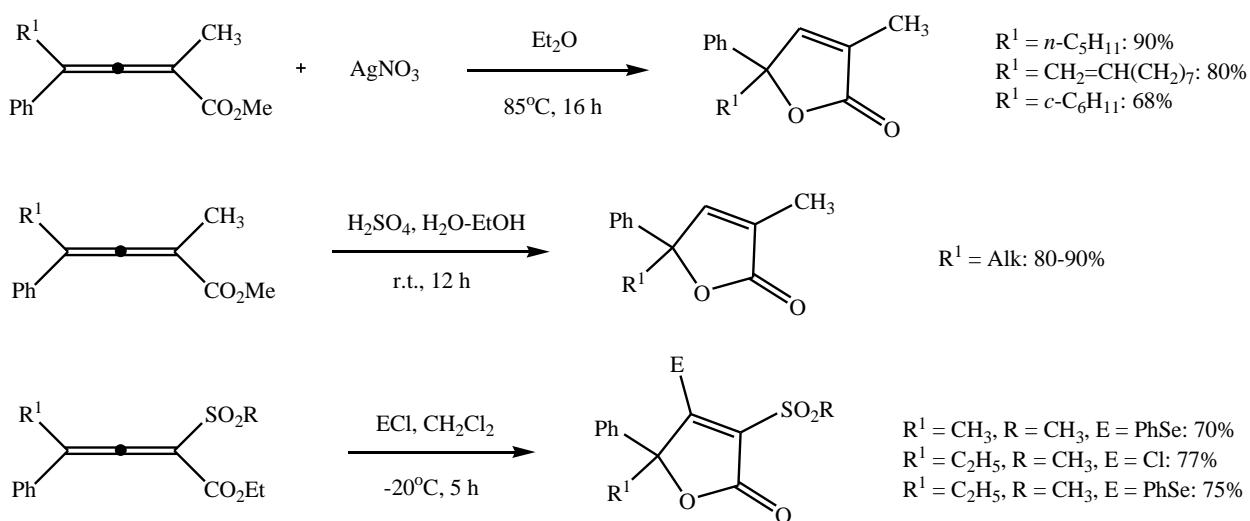


Схема 8. Взаимодействие алкил 4-фенилбута-2,3-диеноатов с электрофилами.

Примером реакции электрофильного присоединения (Ad_E) без последующей циклизации служит фторирование алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов ранее упомянутым электрофильным агентом Selectfluor в системе растворителей MeCN/H₂O, при 80°C в атмосфере азота [28] (схема 9).

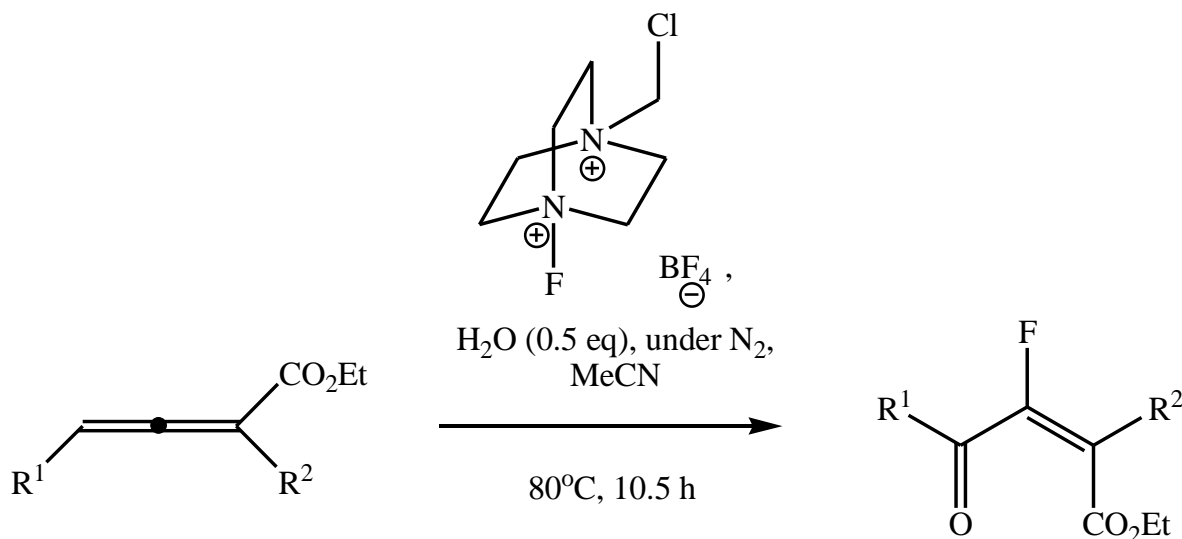


Схема 9. Взаимодействие алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов с Selectfluor.

На современном этапе развития органической химии включение атома фтора или фторсодержащих групп в молекулы привлекает значительное внимание в области открытия лекарственных препаратов из-за лучших характеристик биологической активности и физико-химических свойств у таких структур. В частности, введение SCF₃-группы стало важной стратегией разработки лекарственных средств благодаря ее уникальным свойствам: отличной липофильности, метаболической стабильности и др. В литературных источниках известны примеры взаимодействия алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов с электрофилами, в результате чего получается смесь веществ: 2-этокси-2,5-дигидрофуранов и 4-оксо-2(*E*)-алкеноатов. Предполагаемый механизм реакции подобного типа, а именно трифторметилтиолирования этил 4-арил-2-метилбута-2,3-диеноатов [29] представлен на схеме 10.

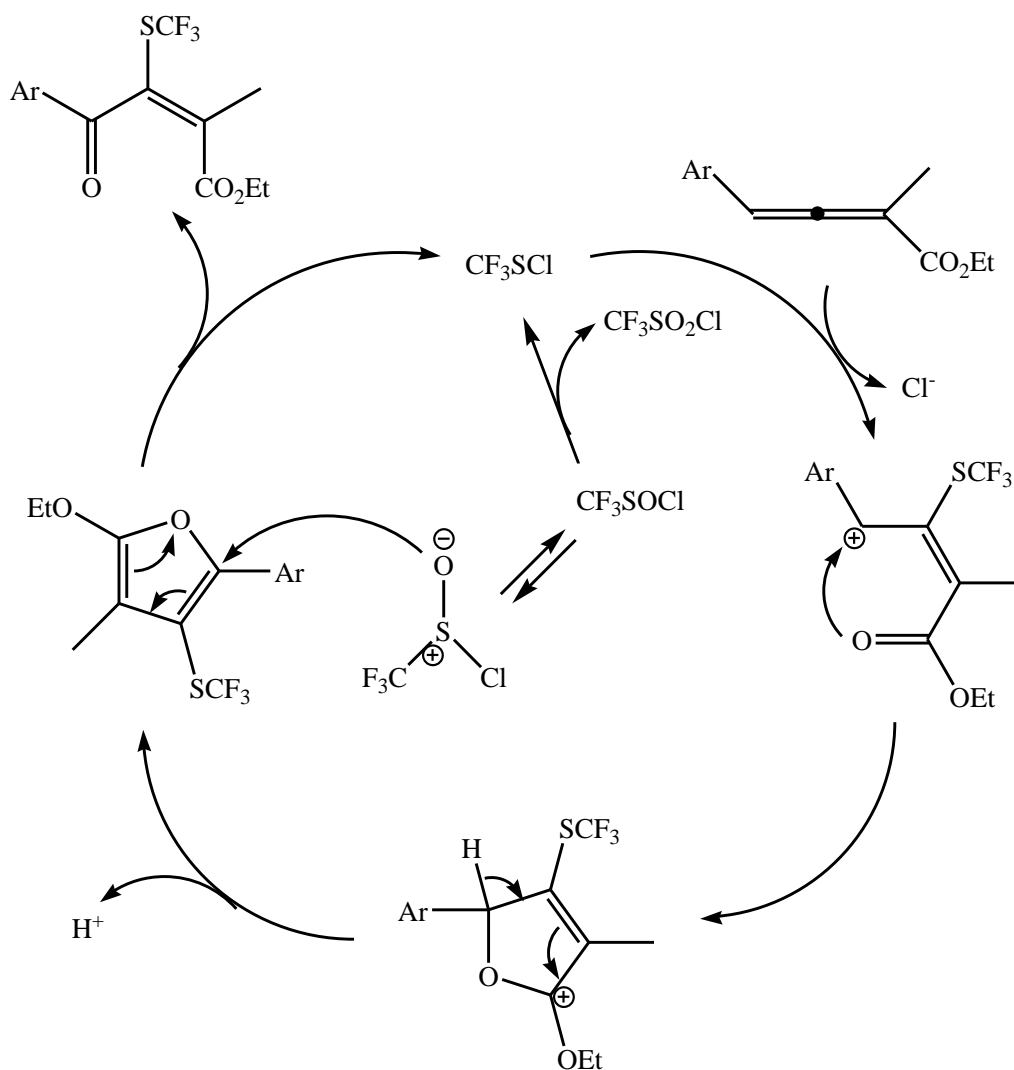


Схема 10. Трифторметилтиолирование этил 4-арил-2-метилбута-2,3-диеноатов.

1.3. Методы синтеза 2-(5H)-фуранонов

На сегодняшний день разработано множество разнообразных методов синтеза замещенных 2-(5H)-фуранонов с высокими выходами, чистотой и разнообразием продуктов. Большинство этих методов отличается простотой выполняемых стадий. Повышенный интерес к синтезу данных соединений на протяжении уже десятков лет связан, в первую очередь, с ускоренными темпами развития фармацевтической промышленности, так как 2-(5H)-фураноны являются структурными компонентами многих лекарственных препаратов.

В литературных источниках известны две большие группы синтеза 2-(5H)-фуранонов: реакции, основанные на создании 2-(5H)-фуранонового цикла путем

внутримолекулярной циклизации, и реакции без циклизации, где в качестве исходных веществ используются соединения, заведомо содержащие пятичленный цикл.

1.3.1. Реакции, основанные на создании 2-(5H)-фуранонового цикла путем внутримолекулярной циклизации

Проанализировав литературные источники [30-35], можно сделать вывод о том, что на данный момент самым распространенным методом получения 2-(5H)-фуранонов является внутримолекулярная циклизация непредельных структур.

В качестве инициаторов этих процессов, как правило, выступают электрофилы. Например, в работе [30] соединения 2-(5H)-фуранонового ряда получены путем внутримолекулярной циклизации 4-замещенных бут-3-еновых кислот. Инициатором процесса выступал 1,2-дифенилдиселенид (схема 11). Присоединение электрофильных селеноорганических реагентов к непредельным соединениям имеет важное значение в органическом синтезе не только из-за их способности взаимодействия с различными нуклеофилами, но и из-за их способности построения гетероцикла за счет отщепления селенсодержащего фрагмента и внутримолекулярной циклизации. При этом требуется небольшое количество селенсодержащих реагентов, токсичность и резкий запах которых составляют неудобства в работе.

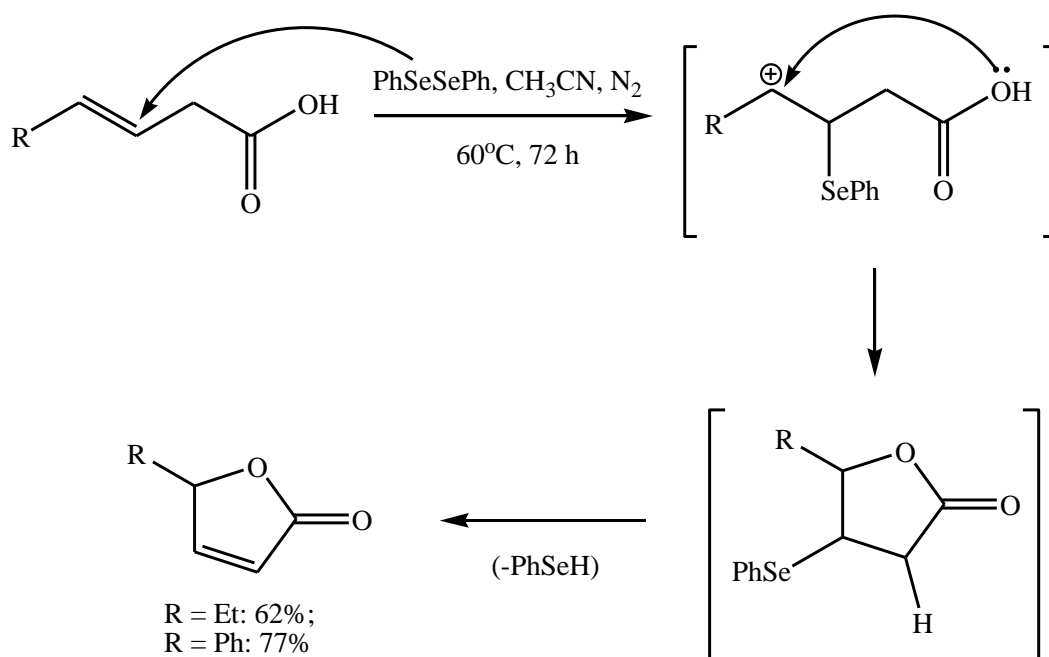
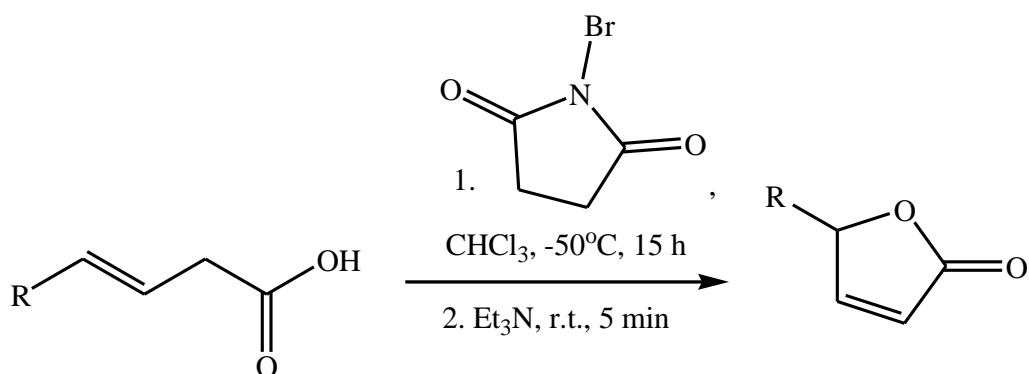


Схема 11. Внутримолекулярная циклизация бут-3-еновых кислот под действием PhSeSePh.

В работе [31] в качестве инициатора внутримолекулярной циклизации 4-замещенных бут-3-еновых кислот выступает NBS (схема 12). Механизм данной реакции аналогичен предыдущему.



R = Ph: 98%; R = (4-MeO)-C₆H₄: 99%;
 R = (4-EtO)-C₆H₄: 99%; R = (4-^tBuO)-C₆H₄: 99%; R =
 (3-MeO)-C₆H₄: 99%; R = (2-MeO)-C₆H₄: 99%

Схема 12. Внутримолекулярная циклизация бут-3-еновых кислот под действием NBS.

В работе [32] описывается методика синтеза 2-(5H)-фуранонов из (Z)-алкил 4-гидрокси-4-фенилбут-2-еноатов, которые предварительно были получены фотохимически из (E)-алкил 4-гидрокси-4-фенилбут-2-еноатов. Фенантрен выступает в качестве УФ-поглощающего агента, что задерживает перераспределение двойных связей в (Z)-изомере, возникающее вследствие таутомерного равновесия Т (схема 13).

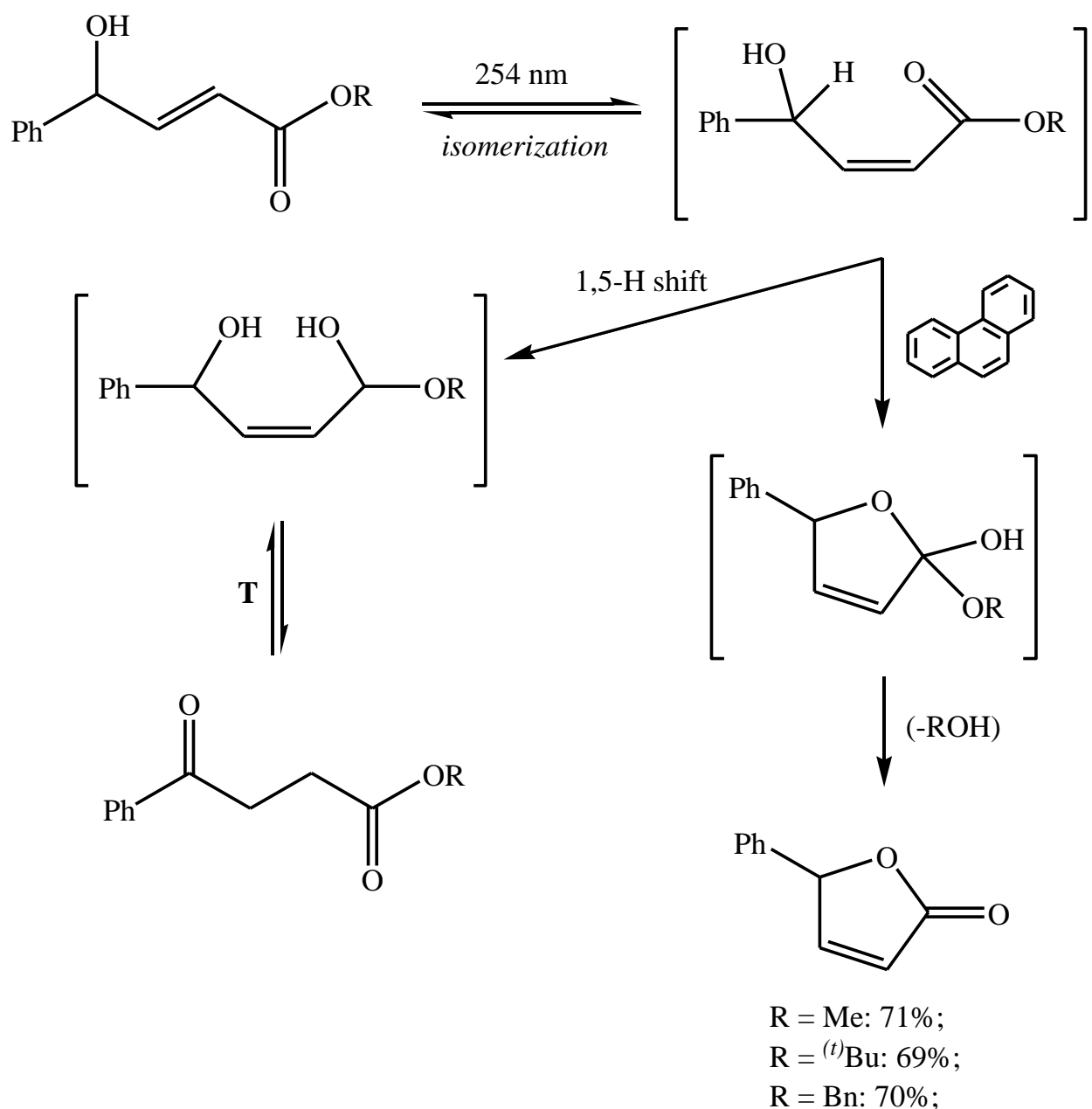


Схема 13. Получение 2-(5H)-фуранонов из (Z)-алкил 4-гидрокси-4-фенилбут-2-еноатов.

Реакции внутримолекулярной циклизации различных соединений могут приводить к образованию 2-(5H)-фуранонов и без электрофильного инициирования. В работе [33] ряд (Z)-триметилсилил 4-бромбут-2-еноатов кипятили при 140-170°C в течение 1 ч (схема 14). Полученные 2-(5H)-фураноны выделяли методом колоночной хроматографии.

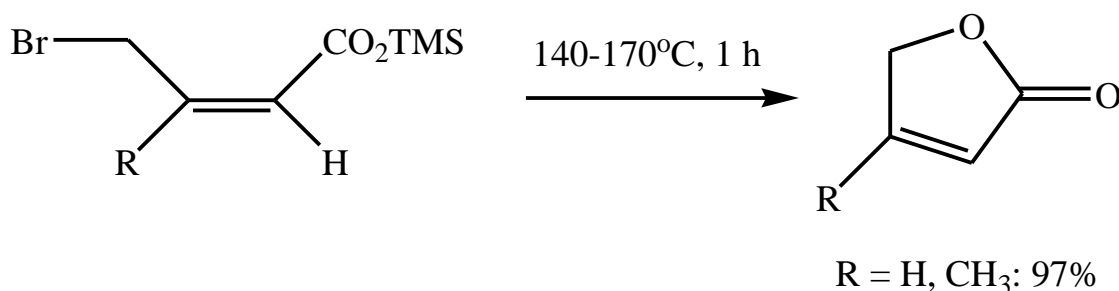


Схема 14. Внутримолекулярная циклизация (Z)-триметилсилил 4-бромбут-2-еноатов.

Проанализировав литературные источники [34-35], можно сделать вывод о том, что существует множество электрофильных инициаторов реакций внутримолекулярной циклизации непредельных соединений с образованием 2-(5H)-фуранонов. Данные превращения протекают по похожим механизмам. В работе [34] в качестве субстрата выступали ранее упомянутые 4-замещенные бут-3-еновые кислоты. Раствор оксалилхлорида (1.5 экв.) в CH₂Cl₂ охлаждали до -78°C, после чего добавляли раствор дифенилсульфоксида (1.5 экв.) в CH₂Cl₂. Через 10 мин к реакционной смеси добавляли раствор бут-3-еновой кислоты в CH₂Cl₂. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 1 ч (схема 15).

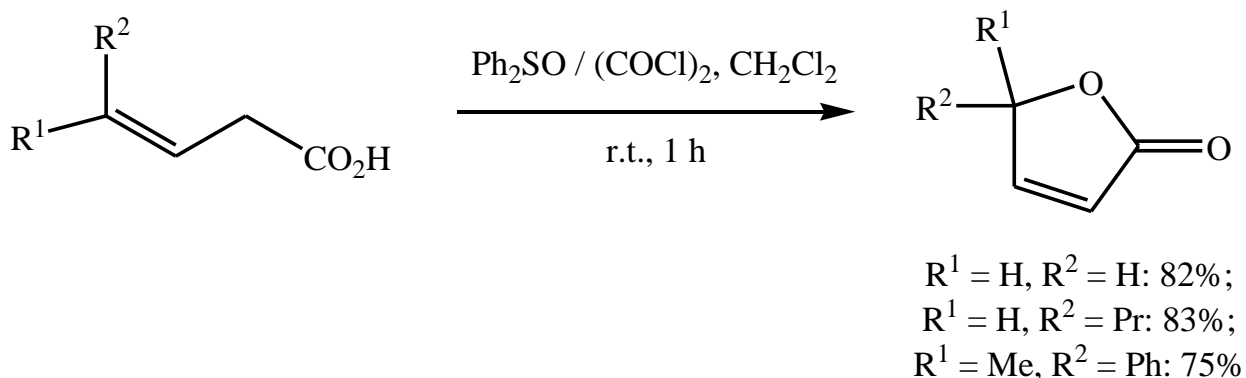
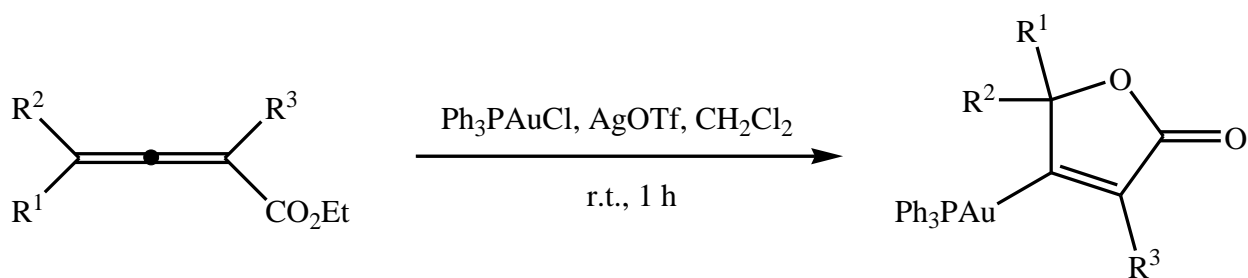


Схема 15. Внутримолекулярная циклизация бут-3-еновых кислот под действием Ph₂SO / (COCl)₂.

В работе [35] ряд 2-(5H)-фуранонов с большим спектром заместителей синтезирован в две стадии из алленоатов. Первая стадия синтеза представляет собой внутримолекулярную циклизацию алленоата, инициированную комплексом золота. В результате получается 2-(5H)-фуранон, содержащий фрагмент Ph₃PAu при двойной связи (схема 16).



$R^1 = i\text{Pr}; R^2 = \text{H}; R^3 = \text{Me}: 76\%$;
 $R^1 = i\text{Pr}; R^2 = \text{H}; R^3 = \text{H}: 34\%$;
 $R^1 = \text{Bn}; R^2 = \text{H}; R^3 = \text{Me}: 66\%$;
 $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}; R^2 = \text{H}; R^3 = \text{Me}: 82\%$;
 $R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{Me}: 72\%$

Схема 16. Внутримолекулярная циклизация алленоатов под действием Ph_3PAuCl .

На второй стадии синтеза происходит взаимодействие ранее полученного субстрата с *орто*-, *мета*- и *пара*-замещенными арилгалогенидами под действием $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, выступающего в качестве катализатора процесса кросс-сочетания (схема 17).

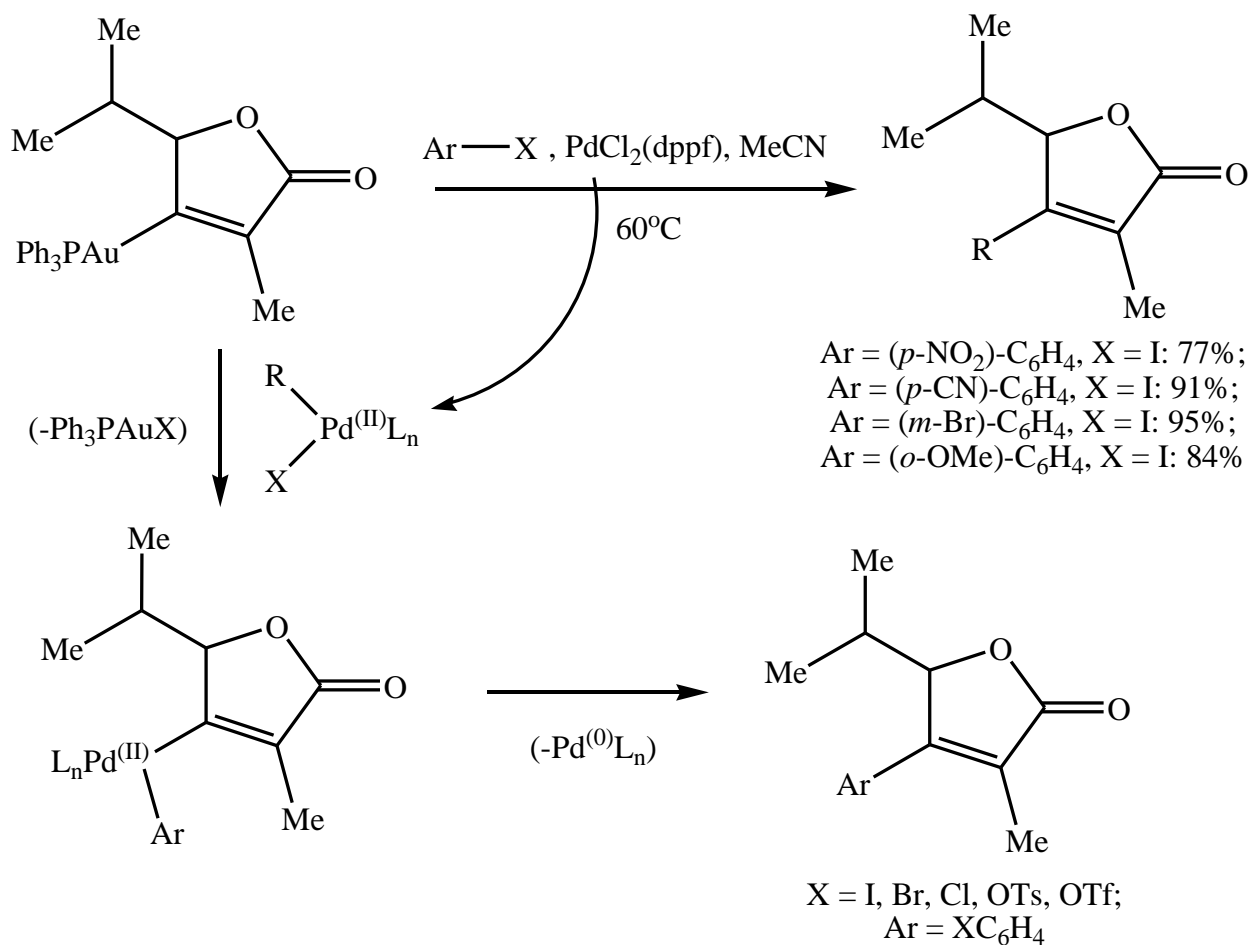


Схема 17. Замена фрагмента Ph_3PAu в циклизате на арильный заместитель.

Многие методы синтеза 2-(5*H*)-фуранонов из алленоатов основываются на реакциях металлокомплексного катализа. В большинстве случаев это весьма эффективные методики, дающие хорошие результаты с высокими выходами продуктов реакции. Недостатком же данных методов синтеза является использование очень дорогих реагентов. Соединения Au^(I) и Pd^(II) – очень распространенные катализаторы многих органических реакций. Эти соединения более дорогостоящие, чем кислоты Бренстеда (TfOH, H₂SO₄, CF₃CO₂H, HFIP), кислоты Льюиса (AlCl₃, AlBr₃) и кислотные HUSY цеолиты, являющиеся, как это будет показано в данной работе, весьма эффективными аналогами дорогих реагентов.

Примером реакций внутримолекулярной циклизации непредельных соединений в суперэлектрофильных условиях является работа [36]. Ряд 2-(5*H*)-фуранонов был синтезирован путем взаимодействия алкил 4-арил-4-гидроксид-2-иноатов с TfOH и цеолитами CBV-720 (схема 18).

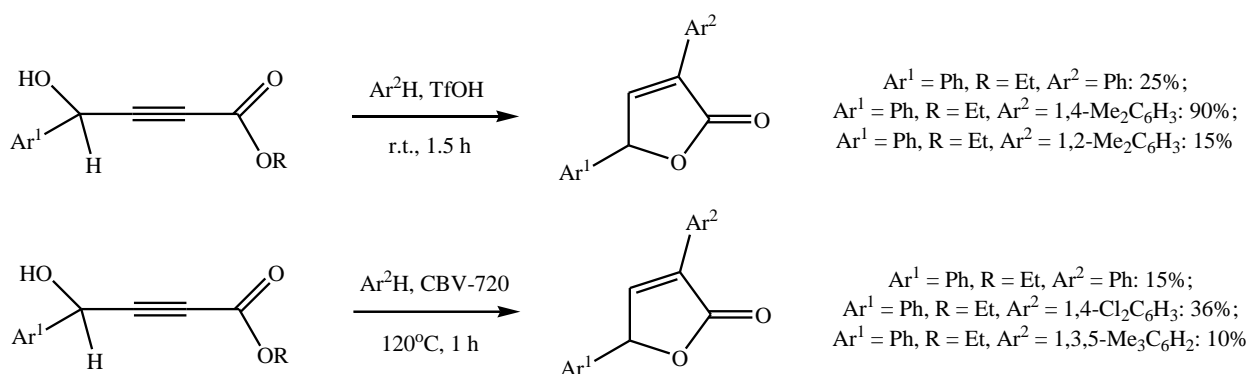


Схема 18. Внутримолекулярная циклизация алкил 4-гидроксид-2-иноатов в суперэлектрофильных условиях.

1.3.2. Реакции, основанные на создании 2-(5*H*)-фуранонового цикла путем модификации пятичленного цикла

Другой тип реакций получения 2-(5*H*)-фуранонов – модификация уже имеющегося пятичленного цикла, содержащего атом кислорода.

Одним из старейших способов получения 2-(5*H*)-фуранонов является окисление фурфурола пероксидом водорода в условиях электрохимического анодного синтеза с использованием графитовых электродов при 50°C (схема 19). Реакция проводится в системе H₂O-H₂O₂-KClO₄ при силе тока 0.03 А. Молярное соотношение фурфурола, H₂O₂ и KClO₄ (фонового электролита) – 1.0:(1.0-2.0):0.01 М [37].

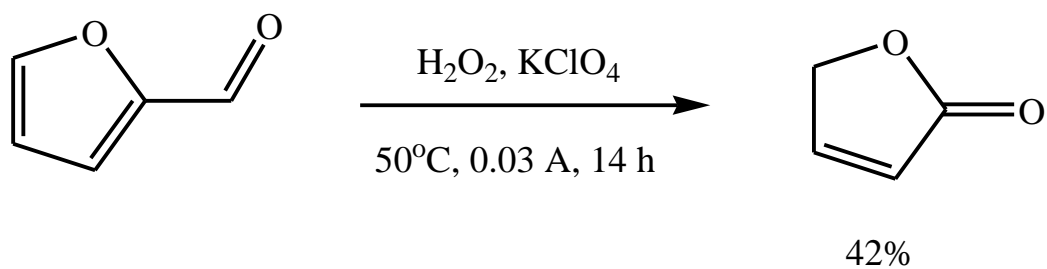


Схема 19. Окисление фурфура пероксидом водорода до 2-(5H)-фуранона.

В работе [38] исследованы реакции окисления замещенных 2,3-дигидрофуранов кислородом в CCl_4 при комнатной температуре. Продуктами данных реакций являются алильные гидропероксиды, обработка которых водным раствором FeSO_4 дает соответствующие 2-(5H)-фураноны с высокими выходами (схема 20).

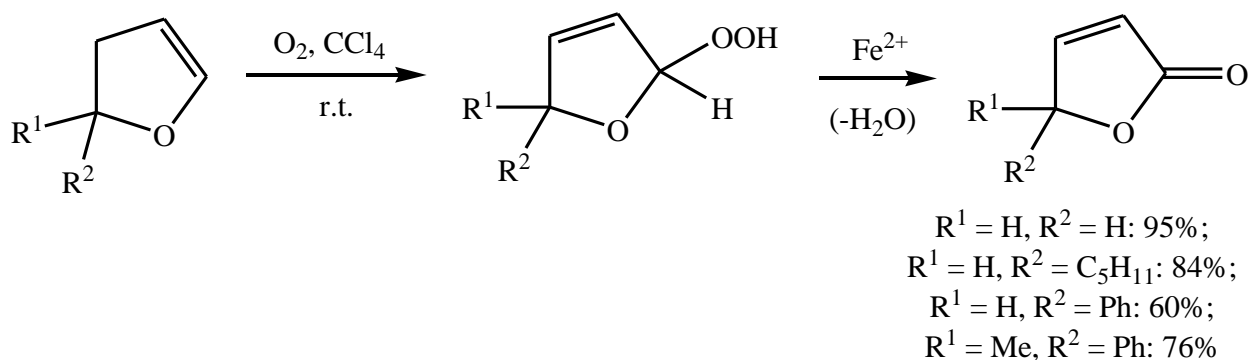


Схема 20. Окисление 2,3-дигидрофуранов кислородом до 2-(5H)-фуранонов.

Одним из достаточно распространенных методов синтеза 2-(5H)-фуранонов является получение их по реакции ретро-Дильса-Альдера [39-40] в 1,2-дихлорбензоле. Данная реакция является стереоселективной: выходы конкретных энантиомеров 2-(5H)-фуранонов достаточно высоки (схема 21). Достоинством этого метода синтеза является именно стереоселективность процесса с получением конкретных оптических изомеров, что играет немаловажную роль в их применении в области фармацевтической химии.

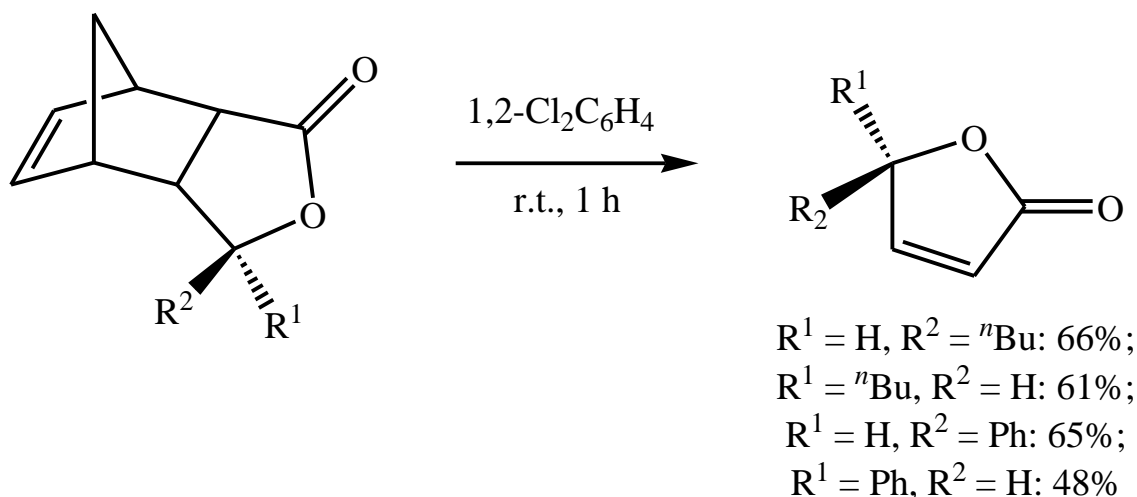


Схема 21. Синтез 2-(5H)-фуранонов по реакции ретро-Дильса-Альдера.

1.4. Биологическая активность 2-(5H)-фуранонов

В последние годы множество ученых, которые работают с микроорганизмами в различных областях биологии, обращают внимание на явление, получившее название *Quorum Sensing* (QS).

QS – это тип регуляции экспрессии генов бактерий, который зависит от плотности их популяции [41]. Механизм этого процесса изображен на схеме 22. При повышении плотности популяции бактерий происходит накопление молекул аутоиндукторов (*N*-ацилированных гомосеринлактонов) до критического значения. Молекулы-аутоиндукторы могут диффундировать через мембраны клеток. Они связываются с регуляторными рецепторными белками, в результате чего активируют их. Далее происходит связывание комплекса “аутоиндуктор – белок” с участком ДНК. В результате этого происходит резкая активация транскрипции определенных наборов генов. Благодаря аутоиндукторам QS систем происходит межклеточная коммуникация бактерий в популяциях, которая обеспечивает скоординированный ответ бактерий на изменение внешних условий [42]. Такое “социальное” поведение бактерий позволяет их популяции выжить даже в самых неблагоприятных для нее условиях. Довольно часто в литературных источниках QS трактуется как “язык бактерий”, а молекулы-аутоиндукторы как “слова”.

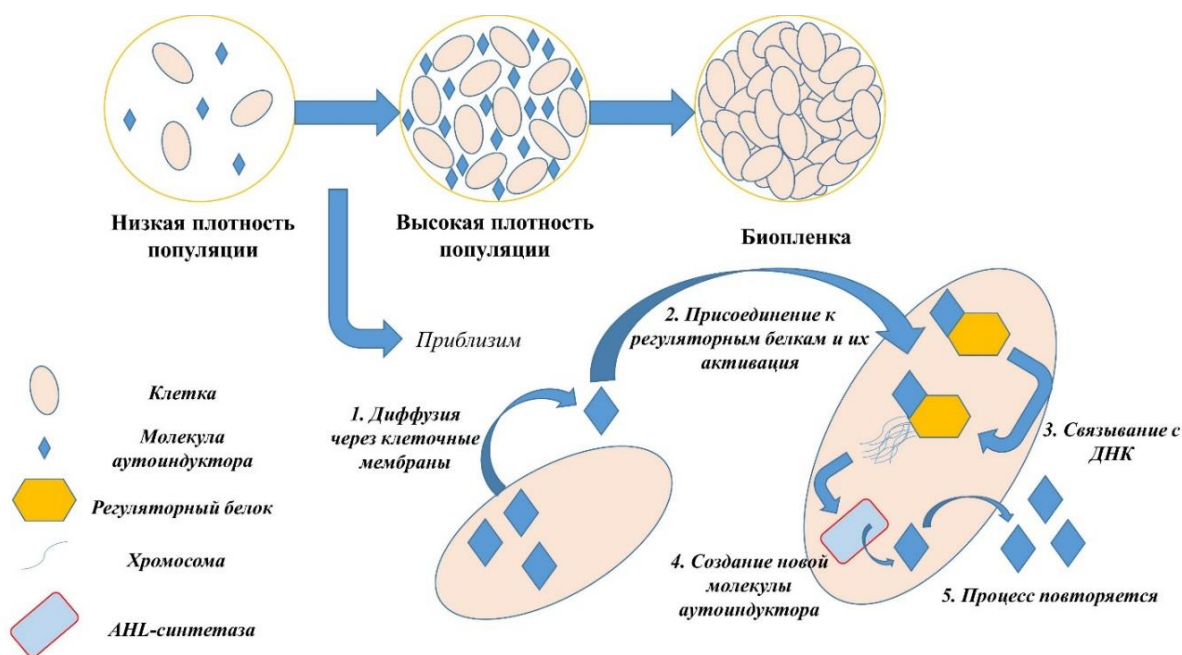


Схема 22. Механизм процесса Quorum Sensing.

QS системы играют важнейшую роль во множестве процессов бактериальной клетки: во взаимодействии бактерии с организмом-хозяином, в формировании биопленок, а также, как отмечалось ранее, в регуляции экспрессии генов, что связано с синтезом антибиотиков, ферментов и многого другого [43].

QS системы вовлечены в формирование многочисленных инфекций у людей, поэтому исследователи со всего мира ищут способы эффективного ингибирования данного процесса у патогенных бактерий. 2-(5H)-фураноны являются особым классом органических соединений, нашедших свое применение в качестве QS ингибиторов (QSIs) синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*). В качестве аутоиндуктора QS системы *Pseudomonas aeruginosa* выступает N-(тетрагидро-2-оксофуран-3-ил)-3-оксододеканамид (N-ацилированный гомосеринлактон). Данный вид грамотрицательных подвижных палочковидных бактерий является распространенным возбудителем нозокомиальных инфекций и поражает людей с ослабленным иммунитетом [44]. Синегнойная палочка способна вызывать у человека весьма серьезные глазные и ушные инфекции, приводящие в некоторых случаях к летальному исходу, поэтому необходимы эффективные методы предотвращения данной проблемы.

2-(5H)-фураноны – это распространенный в природе класс органических гетероциклических молекул. Данные соединения встречаются в самых разнообразных

морских и наземных растениях: в красной морской водоросли *Delisea Pulchra*, в клубнике, кофейных бобах и многих др. 2-(5H)-фураноны также содержатся в ряде пищевых продуктов, например, в вине и японском соевом соусе [45]. Еще один природный источник 2-(5H)-фуранонов – грибы, например, аэробный плесневый вид грибов *Aspergillus*. Помимо этого, 2-(5H)-фураноны можно синтезировать различными методами, что было описано в предыдущей главе. Как природные, так и синтетические 2-(5H)-фураноны эффективно ингибируют QS, однако синтетически полученные 2-(5H)-фураноны дают возможность более точного контроля структуры соединения и, как следствие, контроля любых потенциально возможных побочных эффектов.

2-(5H)-фураноны – это аналоги гомосеринлактона, замещающие его в комплексе “аутоиндуктор – рецепторный белок”. При этом лечение микроорганизмов возможными лекарственными препаратами осуществляется более эффективно. Механизм этого процесса состоит в следующем: 2-(5H)-фураноны конкурируют с гомосеринлактоном за область рецепторного белка, с которой они связываются. Связывание 2-(5H)-фуранонов с белком приводит к быстрому распаду комплексов в силу его нестабильности.

На данный момент известно, что множество бактерий существует в природе в виде биопленок. В работе [46] было проведено исследование, показавшее, что вещества 2-(5H)-фуранонового ряда ингибируют образование таких биопленок (схема 23, таблица 1).

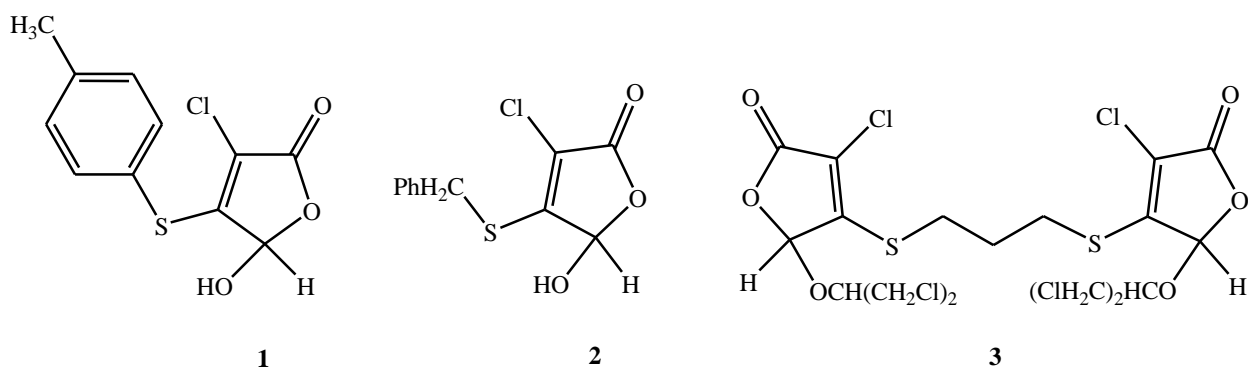


Схема 23. Структурные формулы 2-(5H)-фуранонов, подавляющих образование биопленок *B. Subtilis* при концентрации 10 мкг/мл.

Таблица 1. Минимальные концентрации 2-(5H)-фуранонов, подавляющих рост (МПК) и образование (МПБК) биопленок клетками *B. Subtilis*.

2-(5H)-фуранон	МПК, мкг/мл	МПБК, мкг/мл
1	25	10
2	25	10
3	50	10

Анализ литературных источников [47] показывает, что большинство синтезированных на данный момент 2-(5H)-фуранонов, пригодных для ингибирования QS систем, являются токсичными для человеческого организма. Из этого следует то, что синтез новых модифицированных 2-(5H)-фуранонов представляет особый интерес для многих химических и биологических наук: органической химии, фармацевтической химии, биологии, цитологии, генной инженерии.

Также анализ литературы показал, что алкил 4-арилбута-2,3-диеноаты широко используются в органическом синтезе, что обусловлено наличием в их структуре алленовой триады, сопряженной с донорными арильными заместителями и акцепторной алкоксикарбонильной группой. Это определяет реакционную способность данных соединений. Однако реакции кислотной активации алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов недостаточно изучены. В связи с этим в данной работе проведено исследование реакций алленоатов под действием кислот Бренстеда (TfOH, H₂SO₄, CF₃CO₂H, HFIP), Льюиса (AlCl₃, AlBr₃), а также кислотных HUSY цеолитов CBV-720 и CBV-500. Помимо этого, был изучен ряд реакций алленоатов с аренами под действием TfOH.

2. Обсуждение результатов

2.1. Синтез илидов фосфора

Илиды фосфора были получены в результате двухстадийного синтеза по литературной методике [48] (схема 24). На первой стадии алкил α -бромацетаты переводили под действием трифенилфосфина в соответствующие фосфониевые соли **1a,b** с выходами 74-78%. К полученным [(алкоксикарбонил)метил]трифенилфосфоний бромидам добавляли насыщенный раствор гидроксида натрия, что приводило к образованию целевых (алкоксикарбонилметил)трифенилфосфоранов **2a,b** с выходами 76-86%.

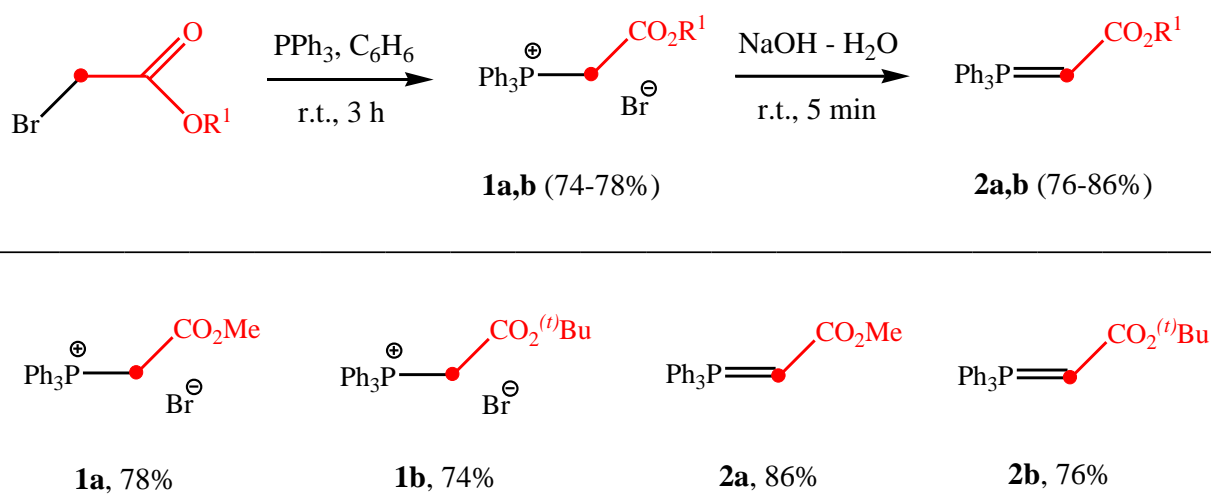


Схема 24. Синтез илидов фосфора.

На рис. 1, 2 и 3 представлены примеры спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P синтезированной на первой стадии фосфониевой соли **1a**, а на рис. 4, 5 и 6 – полученного на второй стадии илида фосфора **2a**.

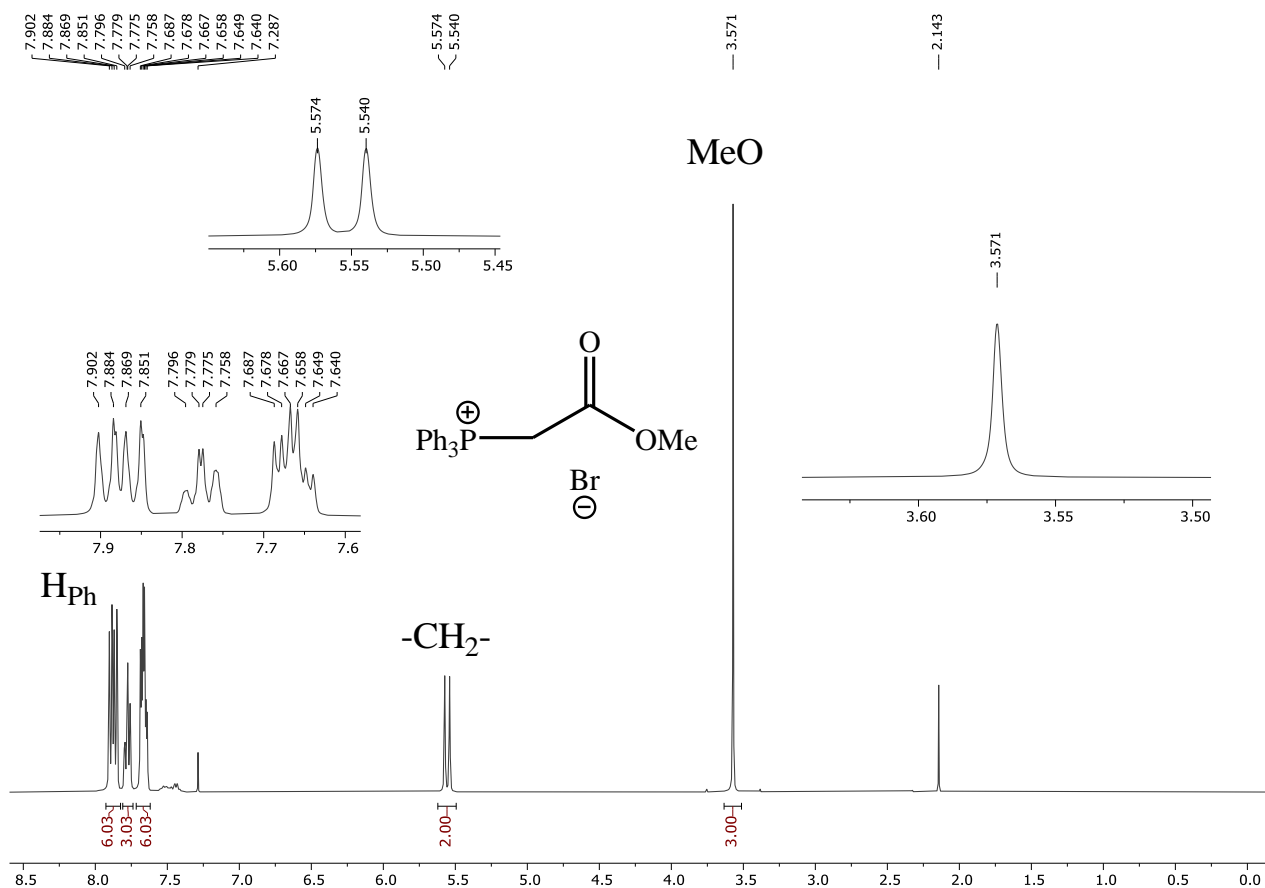


Рисунок 1. Спектр ЯМР ^1H соединения **1a** (CDCl_3 , 400 МГц).

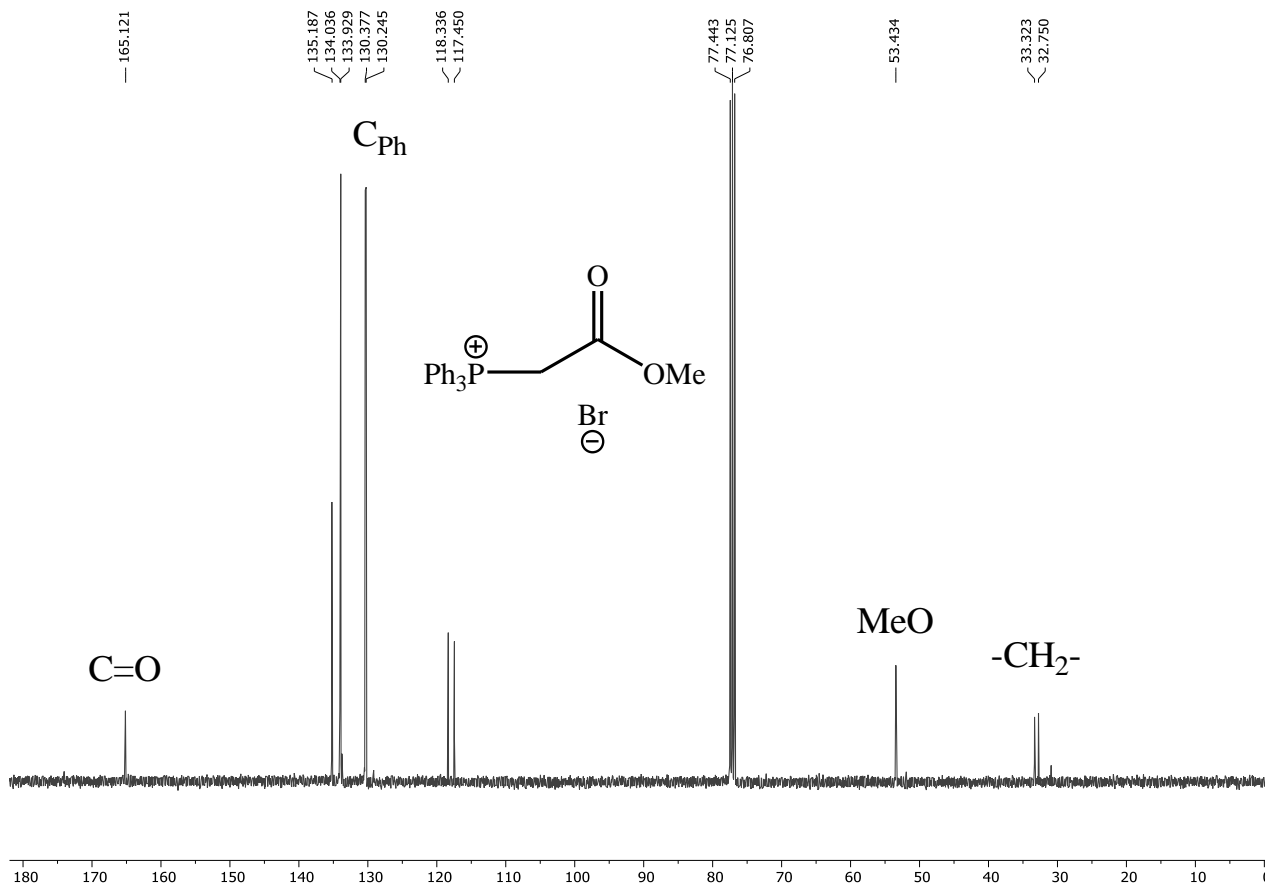


Рисунок 2. Спектр ЯМР ^{13}C соединения **1a** (CDCl_3 , 101 МГц).

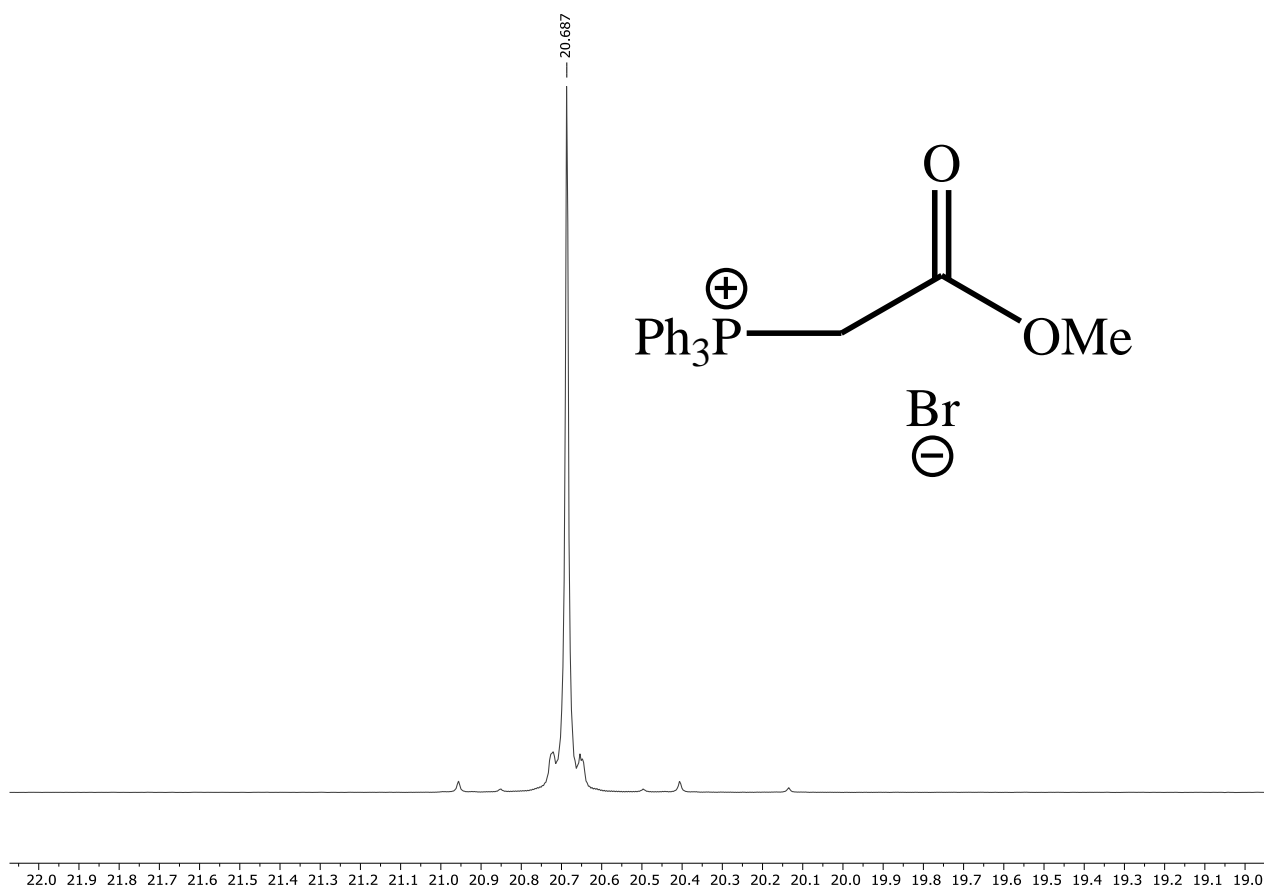


Рисунок 3. Спектр ЯМР ^{31}P соединения **1a** (CDCl₃, 162 МГц).

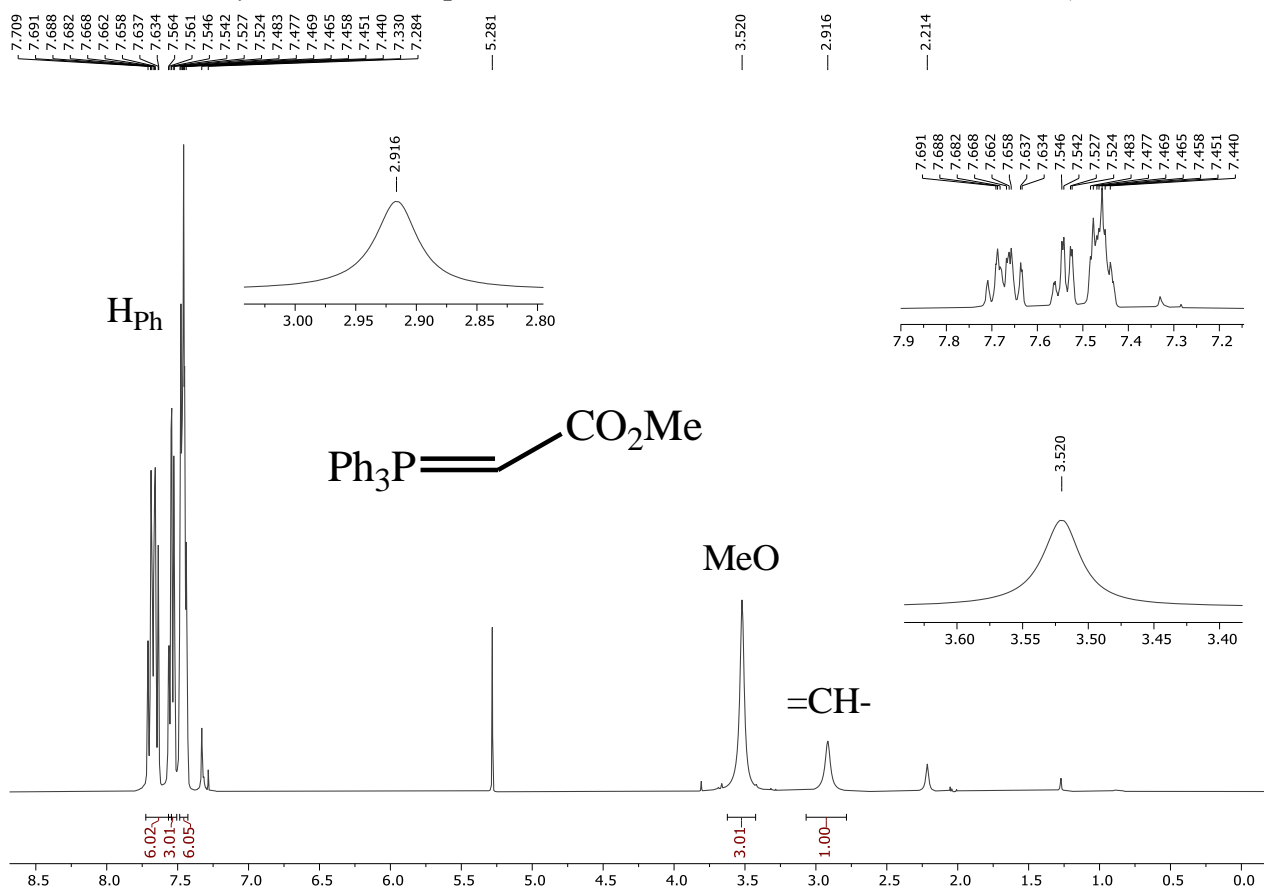


Рисунок 4. Спектр ЯМР ^1H соединения **2a** (CDCl₃, 400 МГц).

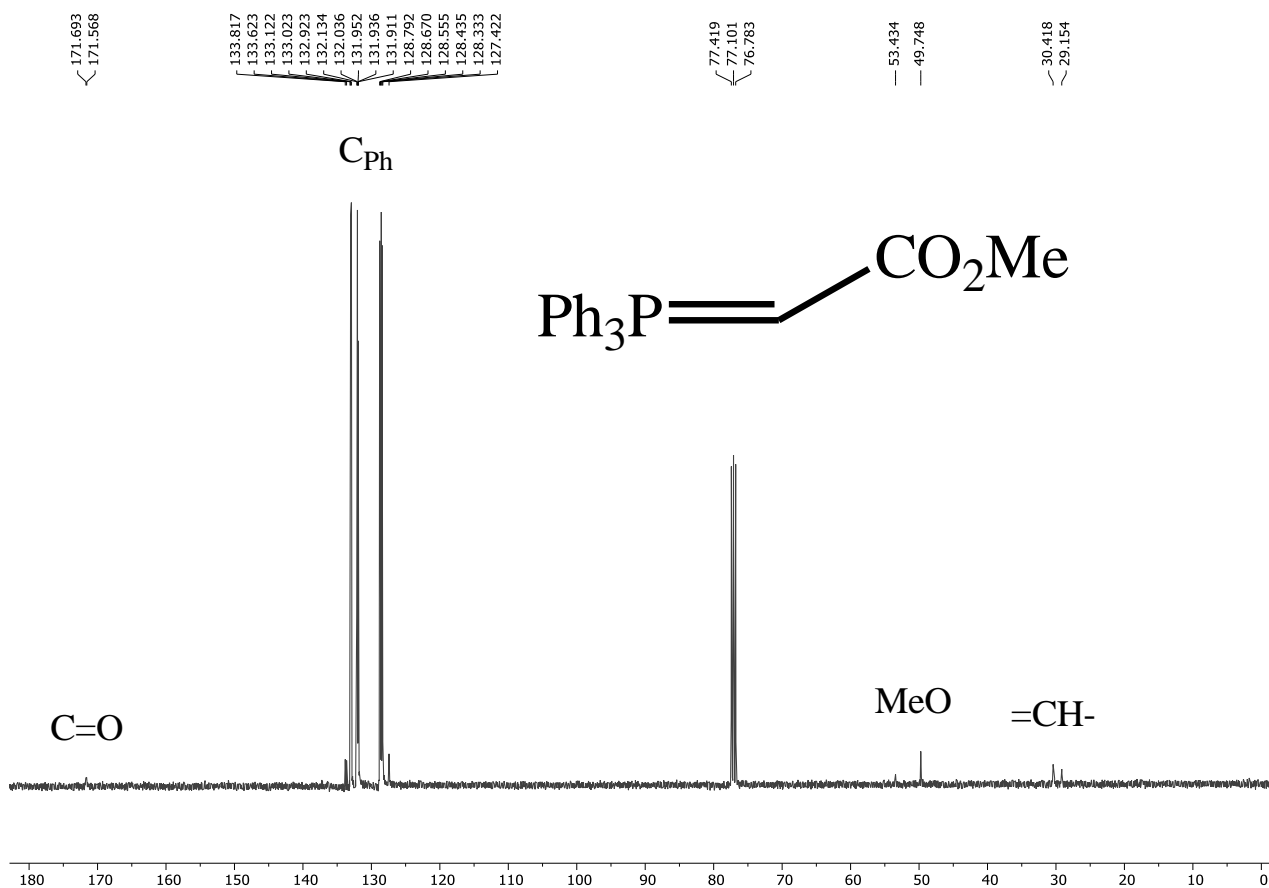


Рисунок 5. Спектр ЯМР ¹³C соединения **2a** (CDCl₃, 101 МГц).

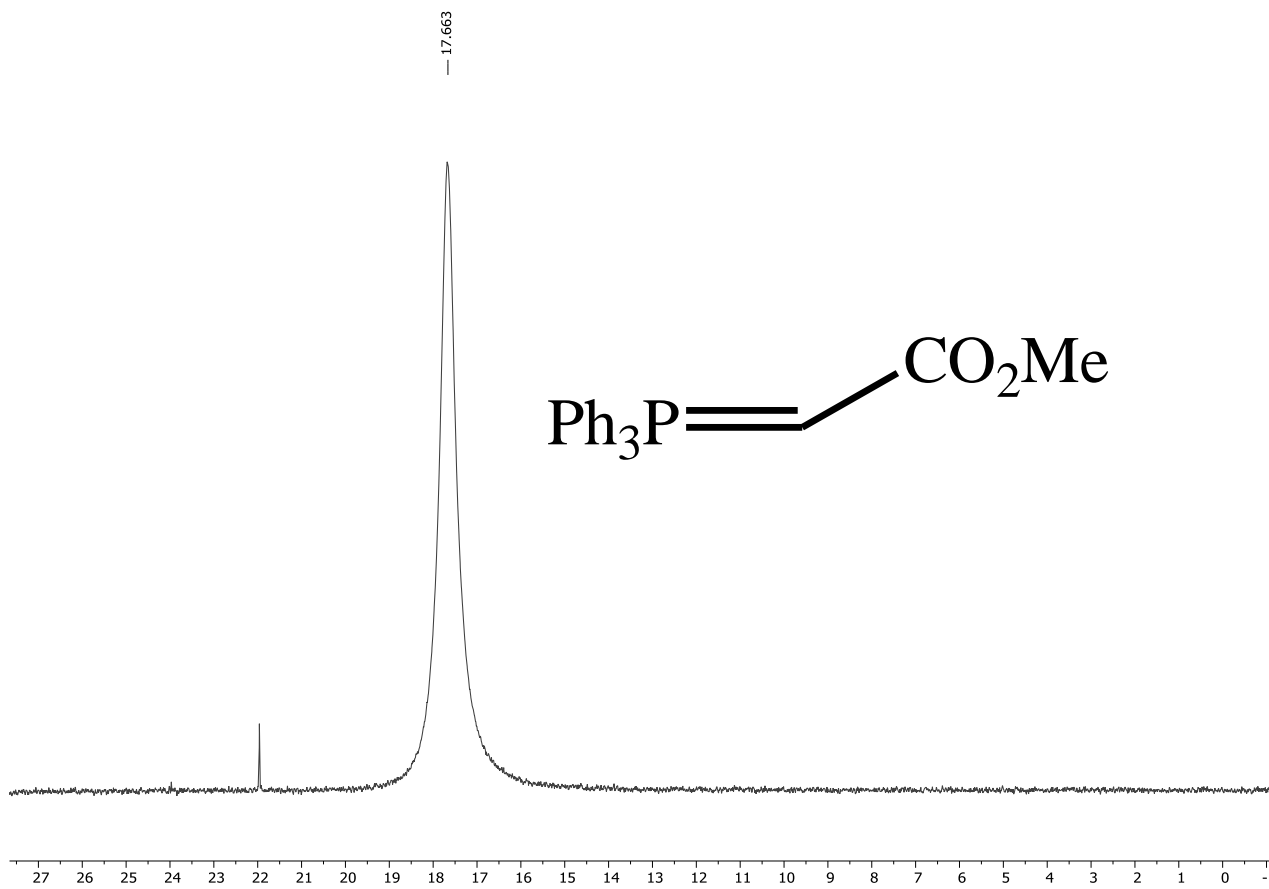


Рисунок 6. Спектр ЯМР ³¹P соединения **2a** (CDCl₃, 162 МГц).

2.2. Синтез хлорангидридов карбоновых кислот

Хлорангидриды карбоновых кислот **3a-c** были получены по реакции соответствующих карбоновых кислот с тионилхлоридом по литературной методике [49] с выходами 91-96% (схема 25).

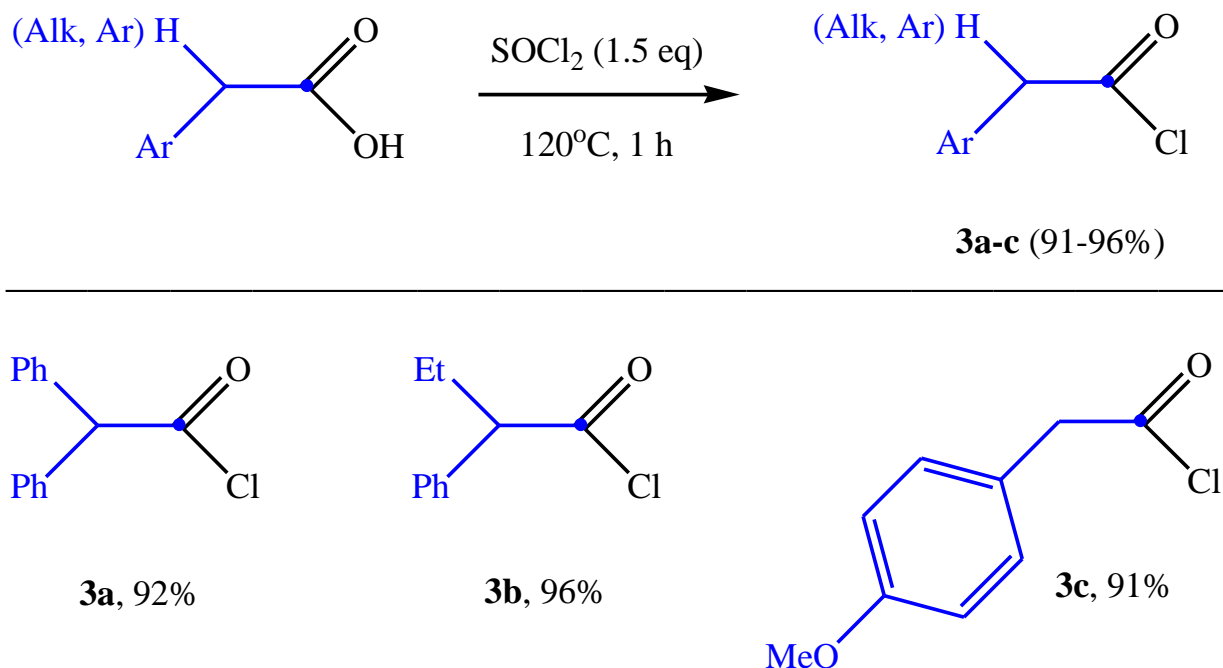


Схема 25. Синтез хлорангидридов карбоновых кислот.

2.3. Синтез алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов

В данной работе алкил 4-арилбута-2,3-диеноаты были получены по методике [48]. Предполагаемый механизм реакции Виттига представлен в литературном обзоре (см. пункт 1.1., схема 2). Путем взаимодействия илидов фосфора **2a,b** с хлорангидридами карбоновых кислот **3a-c** под действием триэтиламина синтезирован ряд алленоатов **4a-e** с выходами 17-62% (схема 26).

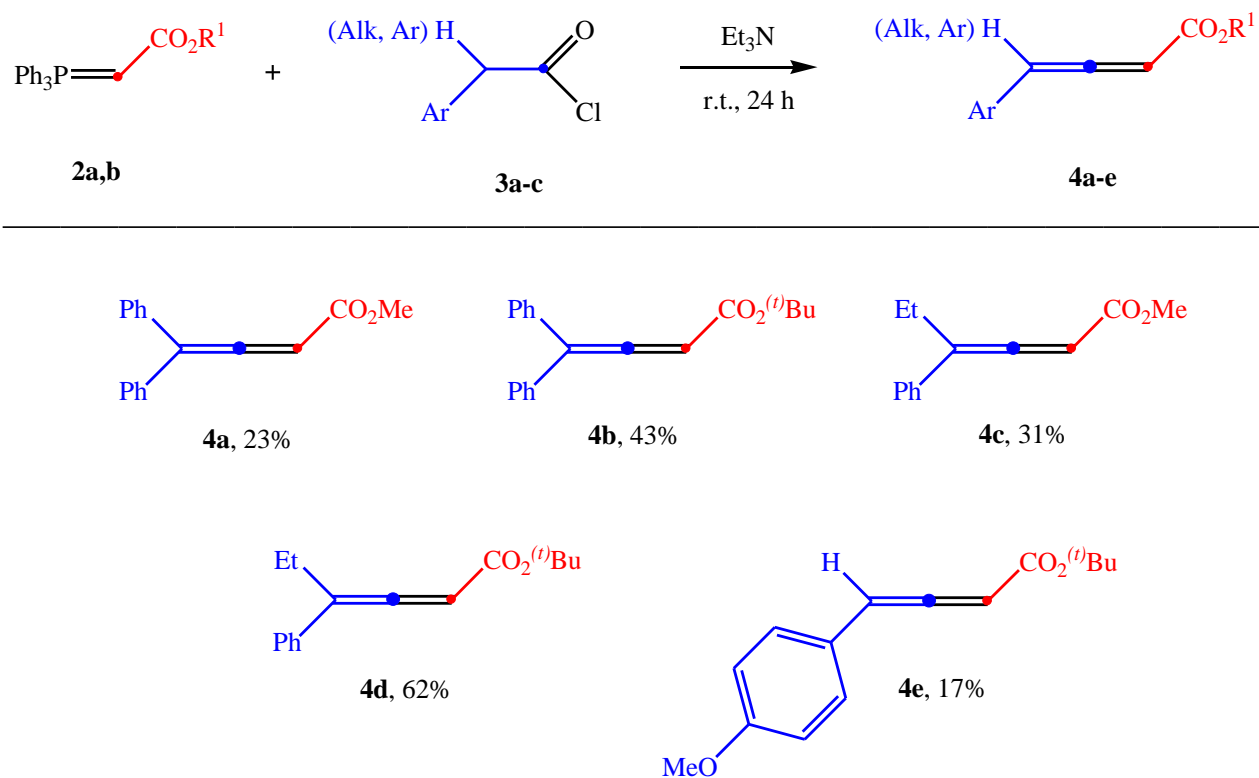


Схема 26. Синтез исходных алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов.

Соединения **4a-e** имеют ряд характерных спектральных особенностей. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал центрального атома алленовой триады находится в диапазоне 213-215 м.д., а значения химических сдвигов концевых атомов системы – в интервале 91-93 м.д. (углерод, связанный с алкоксикарбонильной группой) и 112-114 м.д. (углерод, связанный с арильным заместителем). Примеры спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **4a** представлены на рис. 7 и 8 соответственно.

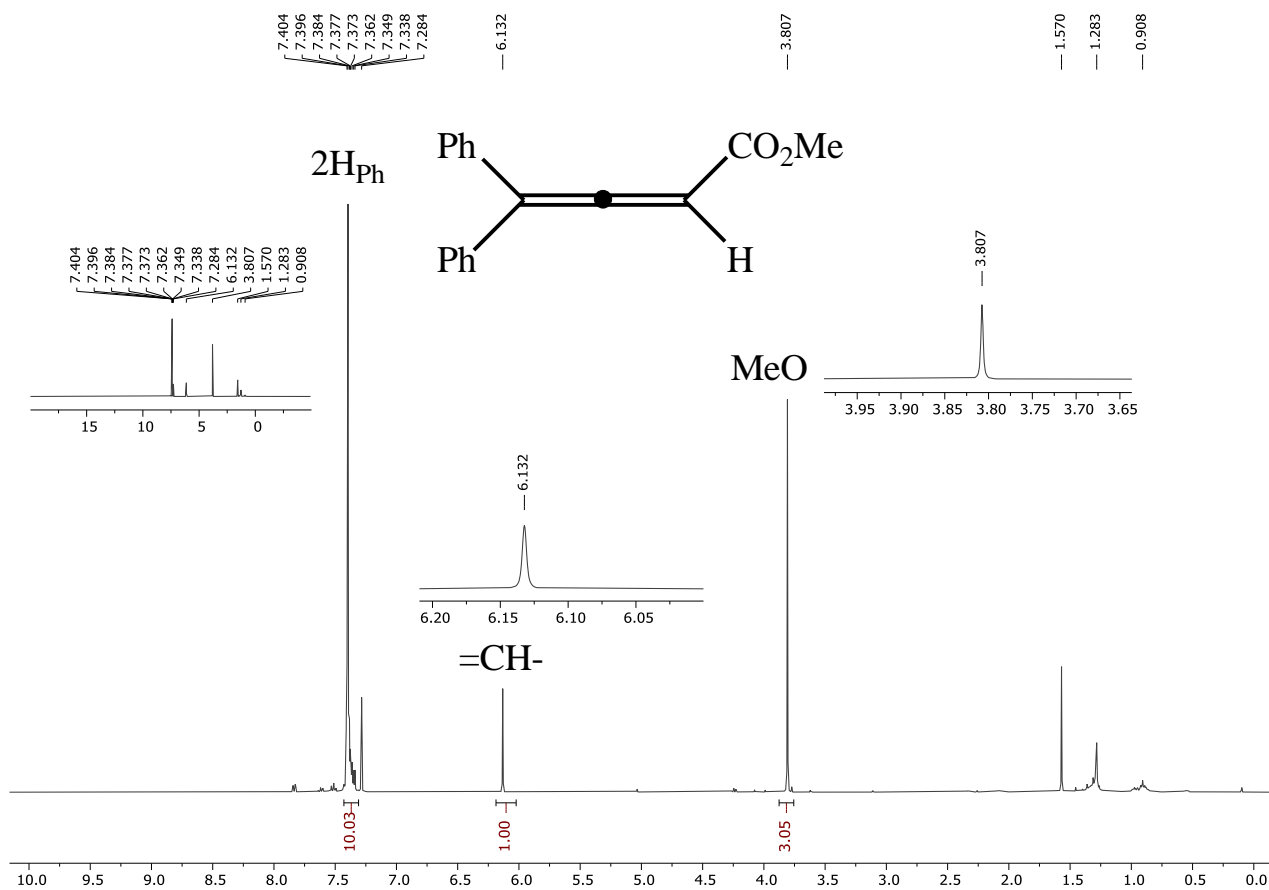


Рисунок 7. Спектр ЯМР ^1H соединения **4a** (CDCl_3 , 400 МГц).

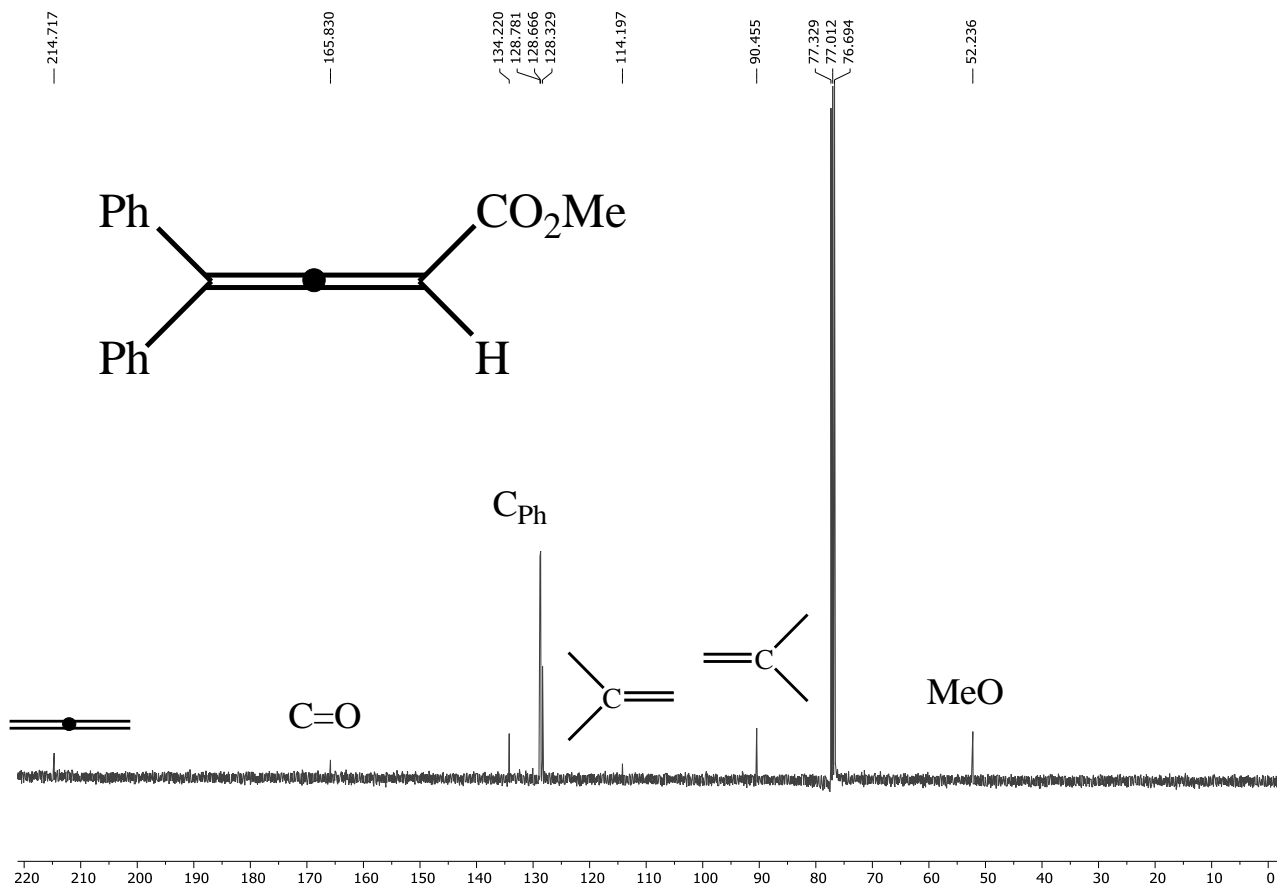


Рисунок 8. Спектр ЯМР ^{13}C соединения **4a** (CDCl_3 , 101 МГц).

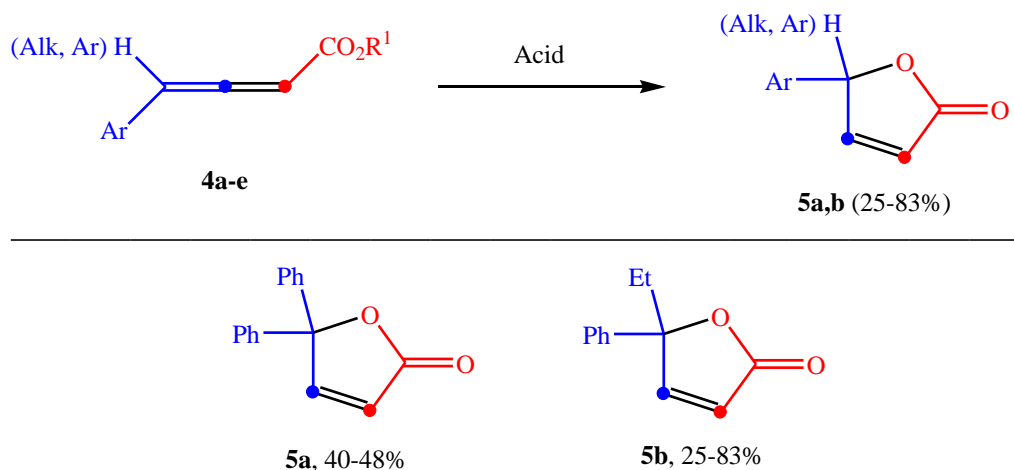
2.4. Реакции алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов под действием суперкислот

В данной работе исследованы превращения алленоатов **4a-e** под действием кислот Бренстеда (TfOH, H₂SO₄, CF₃CO₂H, HFIP), Льюиса (AlCl₃, AlBr₃), а также кислотных HUSY цеолитов CBV-500 и CBV-720.

Интересной особенностью данной научной работы является исследование реакций алленоатов под действием цеолитов. Цеолиты – природные или синтетические глины – вполне экологически безопасный для органического синтеза реагент, легко отделяющийся от реакционной среды. Реакции под действием этих твердых суперкислот являются так называемым безотходным синтезом и широко используются лабораториями, придерживающимися “*Green Chemistry*” [50].

Найдено, что алкил 4-арилбута-2,3-диеноаты **4a-d** в реакциях электрофильной активации циклизуются в 2-(5*H*)-фураноны **5a,b** с выходами 25-83%. В *таблице 2* приведены результаты исследования реакций алленоатов под действием различных кислот. Из данных таблицы видно, что внутримолекулярная циклизация алленоатов **4a-d** под действием трифторметансульфоновой кислоты идет эффективнее (опыт №1-4), чем под действием других кислотных реагентов: за небольшое время реакции (5-30 мин) синтезированы 2-(5*H*)-фураноны **5a,b** с относительно высокими выходами (40-83%). Это явление объясняется тем, что TfOH превосходит по силе другие кислотные реагенты, а, следовательно, является лучшим инициатором внутримолекулярной циклизации алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов.

Таблица 2. Реакции алленоатов 4a-e под действием различных кислотных реагентов.



№ опыта	Аллоенат	Кислота	Растворитель	T, °C	t, мин	Фуранон (выход, %)
1	4a	TfOH	CH ₂ Cl ₂	25	5	5a (48%)
2	4b	TfOH	CH ₂ Cl ₂	25	30	5a (40%)
3	4c	TfOH	CH ₂ Cl ₂	25	15	5b (83%)
4	4d	TfOH	CH ₂ Cl ₂	25	15	5b (72%)
5	4d	H ₂ SO ₄	CH ₂ Cl ₂	25	30	5b (48%)
6	4d	CF ₃ CO ₂ H	CH ₂ Cl ₂	25	60	5b (37%)
7	4d	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	25	30	Сложная смесь веществ
8	4d	AlBr ₃	CH ₂ Cl ₂	25	60	5b (34%)
9	4d	HFIP	CH ₂ Cl ₂	25	60	5b (41%)
10	4d	Цеолит CBV-500	1,2-Cl ₂ C ₂ H ₄	100	60	5b (31%)
11	4d	Цеолит CBV-720	1,2-Cl ₂ C ₂ H ₄	100	60	Сложная смесь веществ
12	4d	Цеолит CBV-720	C ₆ H ₆	100	60	5b (25%)
13	4e	TfOH	CH ₂ Cl ₂	25	15	Сложная смесь веществ

Предполагаемый механизм реакции внутримолекулярной циклизации алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов под действием кислот Бренстеда на примере вещества **4a** изображен на *схеме 27*. Первоначально происходит протонирование атома кислорода карбонильной группы с образованием катиона **Aa**, затем протонируется центральный атом углерода алленовой триады C³. В результате получается дикатионная частица **Ba**. Далее происходит атака атома C⁴ кислородом алкокси-группы, вследствие чего происходит внутримолекулярная циклизация в соединение **5a**.

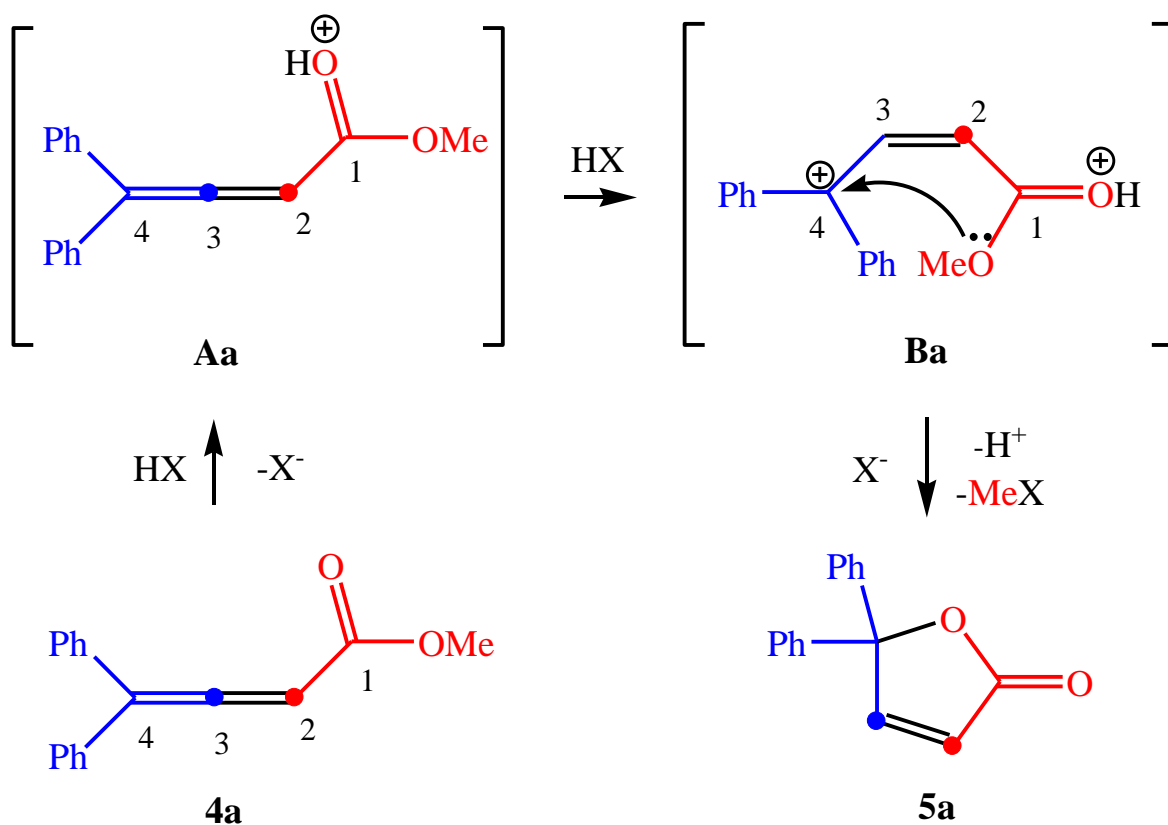


Схема 27. Предполагаемый механизм внутримолекулярной циклизации алленоатов под действием кислот Бренстеда.

Предполагаемый механизм реакции внутримолекулярной циклизации алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов под действием кислот Льюиса на примере вещества **4a** изображен на *схеме 28*. Сначала, как и в предыдущем случае (*схема 27*), происходит атака атома кислорода карбонильной группы, в результате чего на нем генерируется заряд δ^+ . Далее кислота Льюиса AlX_3 атакует центральный атом углерода алленовой триады C^3 , что влечет за собой ослабление связи $\text{C}^3=\text{C}^4$. На атоме C^4 генерируется заряд δ^+ . Последней стадией предполагаемого механизма является внутримолекулярная циклизация интермедиата **B^(III)a** в продукт **5a**.

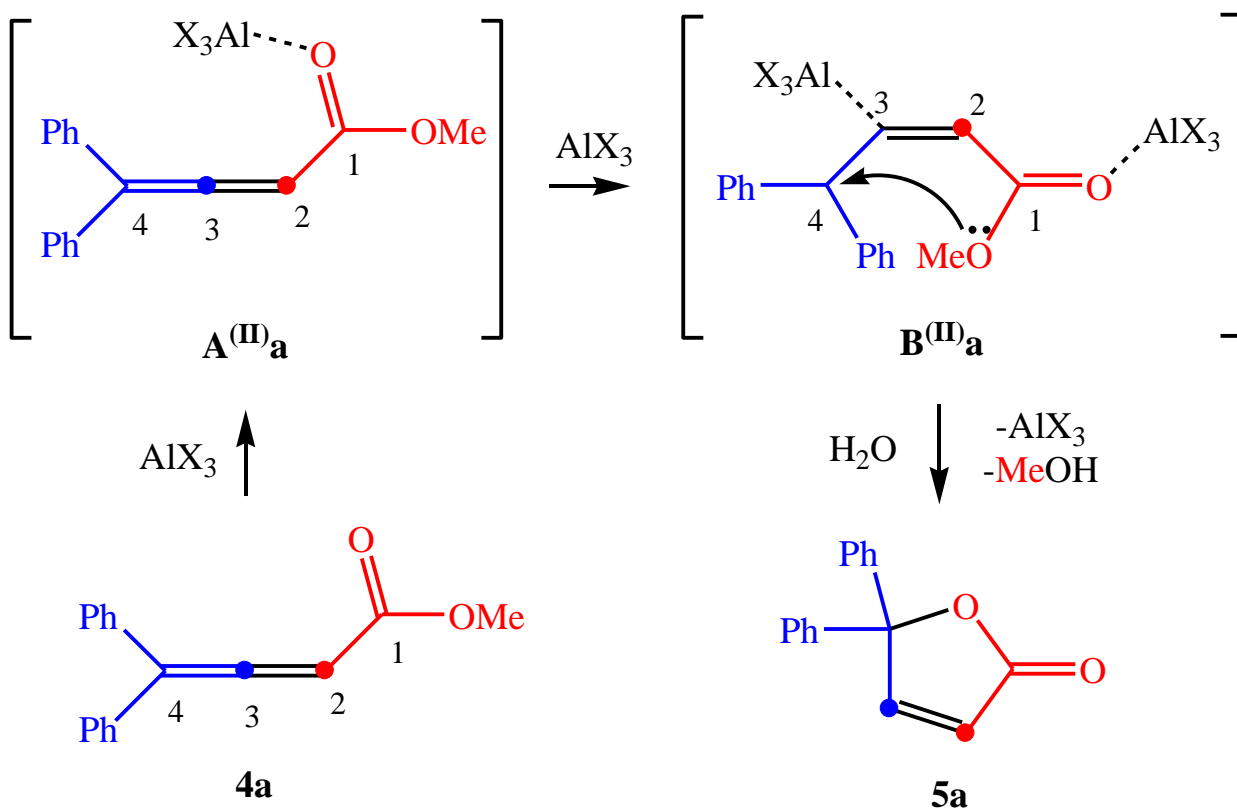


Схема 28. Предполагаемый механизм внутримолекулярной циклизации алленоатов под действием кислот Льюиса.

2-(5*H*)-фураноны имеют ряд характерных спектральных особенностей, которые наглядно демонстрируют рис. 9 и 10 на примере вещества **5b**. В спектре ^1H два протона при двух атомах углерода, связанных двойной связью, дают характеристические дублеты (рис. 9). В спектре ^{13}C сигналы этих атомов углерода располагаются в области 119.7-120.0 м.д. и 158.8-159.3 м.д. (рис. 10).

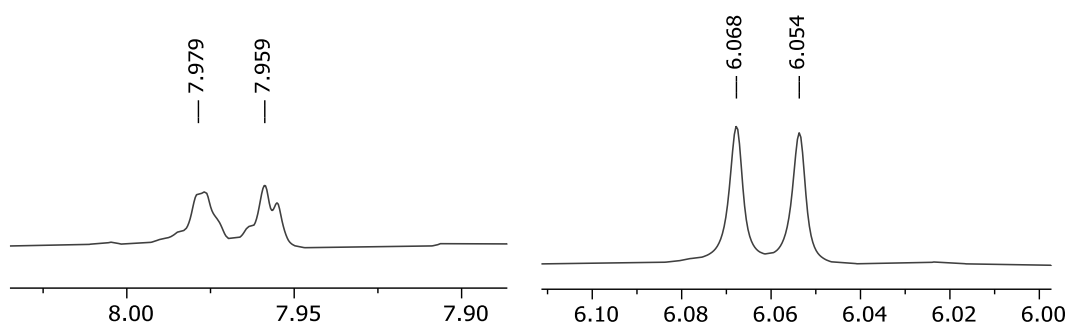
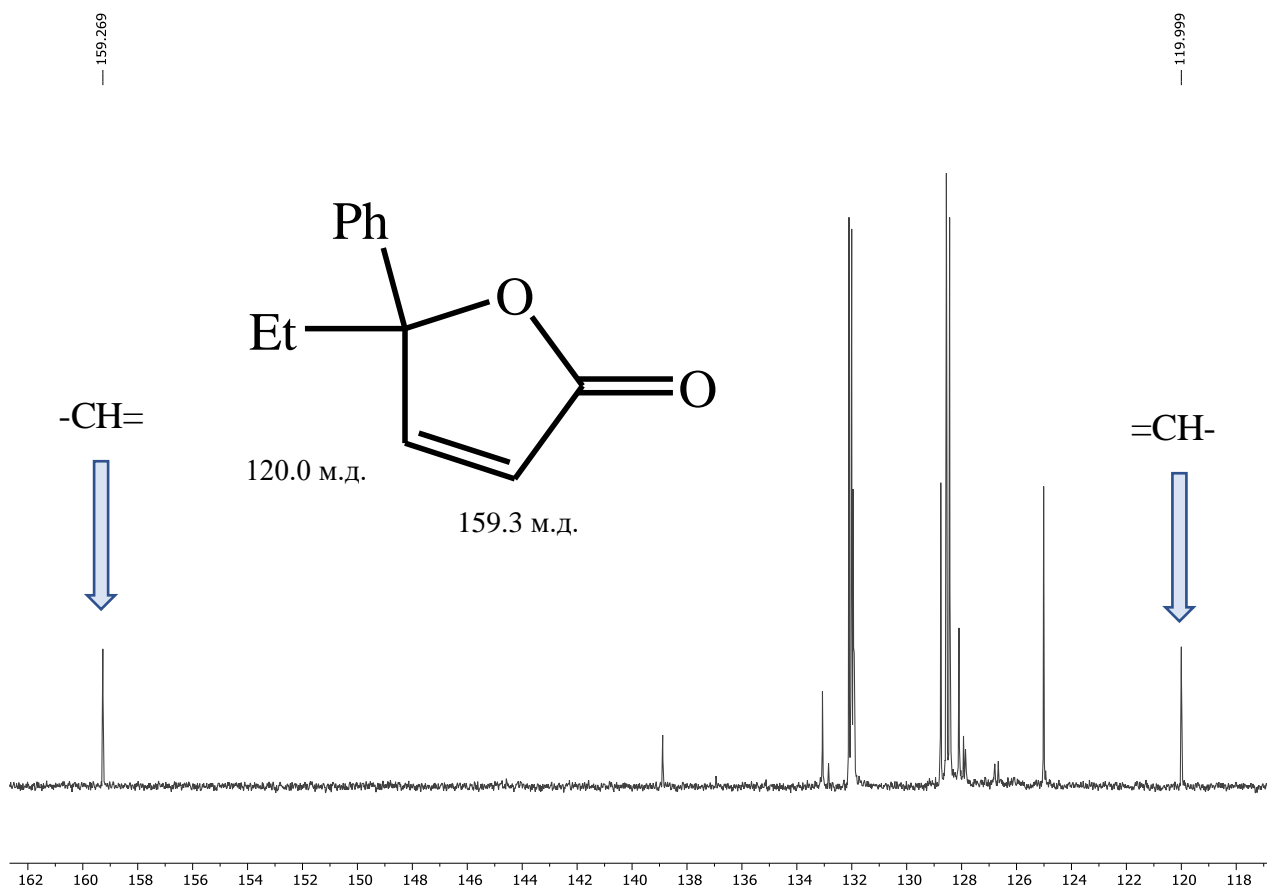


Рисунок 9. Характеристические дублеты соединения **5b** на спектре ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц).



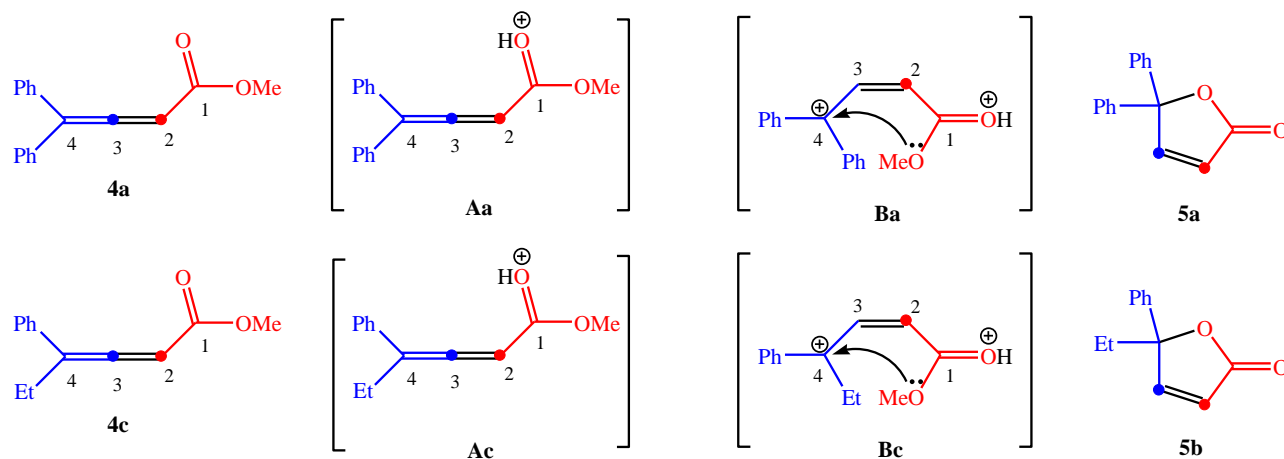
*Рисунок 10. Характеристические сигналы соединения **5b** на спектре ЯМР ^{13}C соединения **5b** (CDCl_3 , 101 МГц).*

2.5. Квантовохимические расчеты интермедиатов реакции методом DFT

Для того, чтобы оценить реакционную способность интермедиатов реакции (см. схему 27, п. 2.4.) **Aa** и **Ba** (а также **Ac** и **Bc** для вещества **3c**), были рассчитаны электронные и орбитальные свойства (натуральные заряды q , вклады АО в НСМО k [%], индексы электрофильности исследуемых частиц ω [эВ]), а также изменение стандартной свободной энергии Гиббса $\Delta_r G_{298}$ [кДж/моль] каждой стадии механизма (таблица 3). Частицы **Ba** и **Bc** являются достаточно сильными электрофилами, о чем свидетельствуют значения ω (6.5 и 6.3 эВ соответственно). Значительный положительный заряд находится на атомах C^1 дикатионных частиц **Ba** и **Bc** (по 0.88 эВ), в то время как атомы C^2 не несут существенного положительного заряда. На атомах C^4 также сгенерирован положительный заряд с достаточно большим значением q (0.23 и 0.32 эВ). С другой стороны, атом C^1 интермедиатов **Ba** и **Bc** не вносит значительный вклад в НСМО (2.7 и 4.4% соответственно) по сравнению с атомом C^4

дикатионных частиц (25.6 и 14.5%). Анализируя все вышесказанное, можно сделать вывод о том, что реакционная способность электрофильного центра C⁴ в частицах **Вa** и **Вc** определяется как зарядовыми, так и орбитальными факторами. Визуализация НСМО дикатионной частицы **Вa** показывает большой вклад АО атома C⁴ (рис. 11).

Таблица 3. Характеристики интермедиатов реакций, рассчитанные методом DFT, на примере внутримолекулярной циклизации соединений **4a** и **4c**.



Ч-ца	E_{HOMO} , эВ	E_{LUMO} , эВ	ω , эВ	$q(\text{C}^1)$, e	$q(\text{C}^2)$, e	$q(\text{C}^4)$, e	$k(\text{C}^1)_{\text{LUMO}}$, %	$k(\text{C}^2)_{\text{LUMO}}$, %	$k(\text{C}^4)_{\text{LUMO}}$, %	$\Delta_r G_{298}$, кДж/моль
4a	-6.50	-1.74	1.8	0.81	-0.38	-0.11	2.1	5.1	6.7	
Aa	7.00	-3.18	3.4	0.88	-0.39	-0.06	5.8	0.8	5.2	-51.1
Ba	-8.09	-4.85	6.5	0.88	-0.27	0.23	2.7	3.9	25.6	-51.3
4c	-6.62	-1.53	1.6	0.81	-0.39	-0.08	1.8	6.7	5.7	
Ac	-7.11	-3.08	3.2	0.88	-0.41	-0.05	7.3	2.6	9.2	-52.9
Bc	-8.52	-4.92	6.3	0.88	-0.29	0.32	4.4	6.0	14.5	-33.5

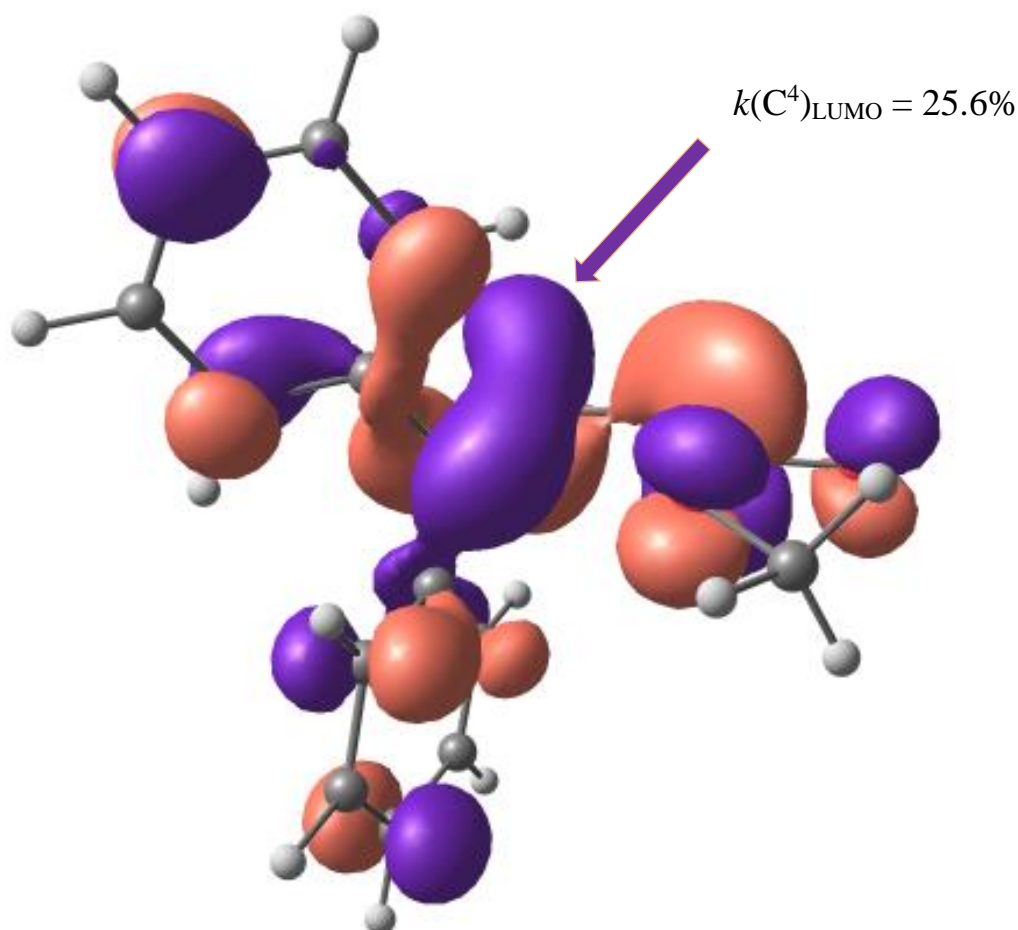


Рисунок 11. Визуализация НСМО дикатионной частицы **Вa**.

Говоря про возможность самопроизвольного протекания реакции по предполагаемому механизму, оценим критерий $\Delta_r G_{298}$ всех исследуемых стадий. Энергии последней стадии циклизации субстратов (+3H₂O / -CH₃OH / -2H₃O⁺) равны +78.2 (для **Вa**) и +51.0 кДж/моль (для **Вc**). Просуммируем значения $\Delta_r G_{298}$ всех стадий для обеих реакций:

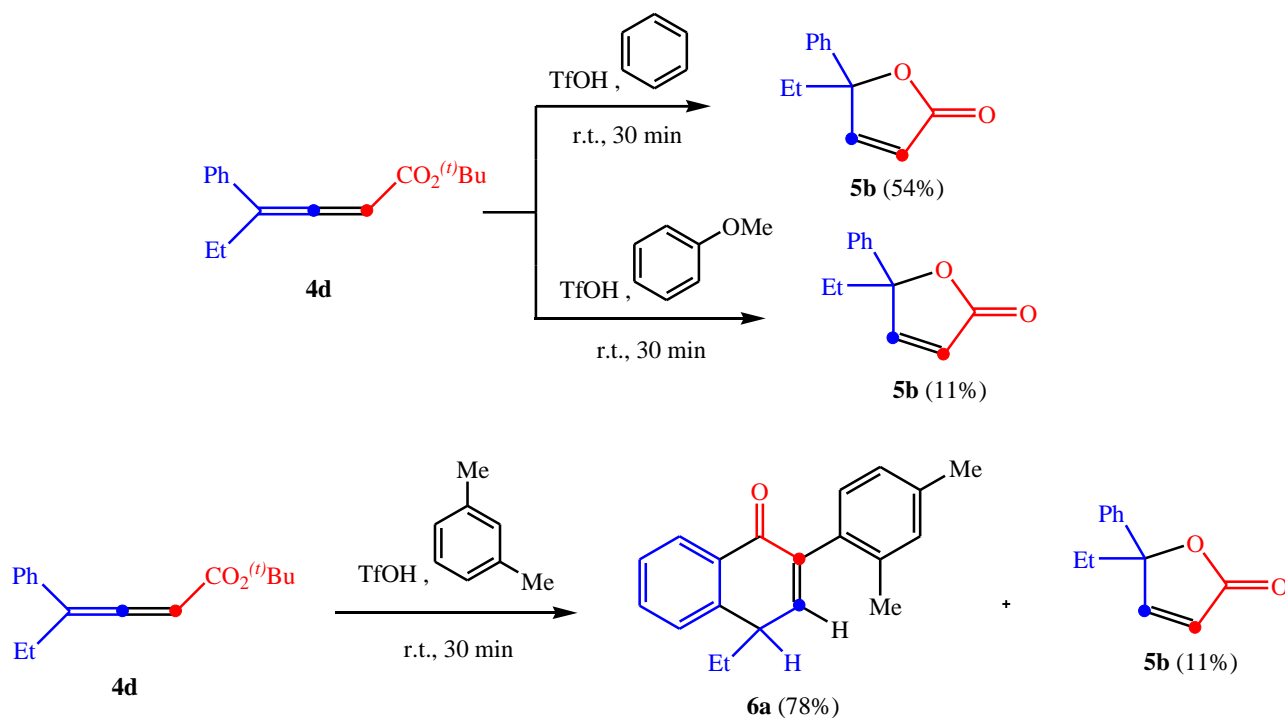
1. для превращения алленоата **4a** в 2-(5H)-фуранон **5a**: $\Delta_r G_{298} = (-51.1 - 51.3 + 78.2)$ кДж/моль = -24.2 кДж/моль;
2. для превращения алленоата **4c** в 2-(5H)-фуранон **5b**: $\Delta_r G_{298} = (-52.9 - 33.5 + 51.0)$ кДж/моль = -35.4 кДж/моль.

Отсюда можно сделать вывод о том, что протекание данных реакций термодинамически разрешено.

2.6. Реакции алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов с аренами под действием трифторметансульфоновой кислоты

Помимо превращений алленоатов под действием различных кислотных реагентов в данной работе были исследованы реакции алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов с аренами, где в качестве инициатора образования промежуточных дикатионных частиц выступала трифторметансульфоновая кислота. Серия реакций алленоата **4d** с бензолом и донорными аренами (*мета*-ксилолом и анизолом) под действием TfOH представлена в *таблице 4*.

Таблица 4. Реакции алленоата **4d** с аренами под действием TfOH.



№ опыта	Аллоенат	Кислота	Арен (в т.ч. растворитель)	T, °C	t, мин	Продукт (выход, %)
1	4d	TfOH	Бензол	25	30	5b (54%)
2	4d	TfOH	Анизол	25	30	5b (11%)
3	4d	TfOH	<i>Мета</i> -ксилол	25	30	6a (78%) + 5b (11%)

Анализируя данные *таблицы 4*, можно сделать вывод о том, что в реакциях вещества **4d** с бензолом и анизолом под действием TfOH (опыт №1,2), как и в реакциях

без участия аренов, происходит внутримолекулярная циклизация алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов в 2-(5*H*)-фураноны. Бензол является недостаточно нуклеофильным агентом для того, чтобы присоединиться к положительно заряженному углероду алленоата, поэтому межмолекулярная реакция между реагентами не протекает. В свою очередь, у анизолла имеется донорная метокси-группа, за счет которой молекула является лучшим нуклеофилом, чем бензол. Однако в суперэлектрофильных условиях кислород MeO-группы может протонироваться, вследствие чего нуклеофильная способность анизолла для протекания межмолекулярной реакции с алленоатом уменьшается.

Реакция соединения **4d** с *мета*-ксилолом под действием TfOH (опыт №3) протекает иначе, чем с другими аренами. Один из предполагаемых механизмов реакции образования вещества **6a** изображен на *схеме 29*. Первоначально происходит протонирование атома кислорода карбонильной группы и образование частицы **Ad**, далее – протонирование центрального атома углерода алленовой триады C³ с образованием резонансно стабилизированного дикатиона **Vd**. Несмотря на наличие донорных фенильного и этильного заместителей при атоме C⁴, в силу стерического фактора *мета*-ксилол атакует атом C² с образованием **Cd**. Затем происходит протонирование связи C³=C⁴ с образованием интермедиата **Dd**, внутримолекулярная циклизация в частицу **Ed**, [1,2]-H сдвиг с образованием карбкатиона **Fd** и депротонирование C². Данная реакция не является полностью региоселективной: помимо вещества **6a**, в качестве побочного продукта получается соединение **5b**.

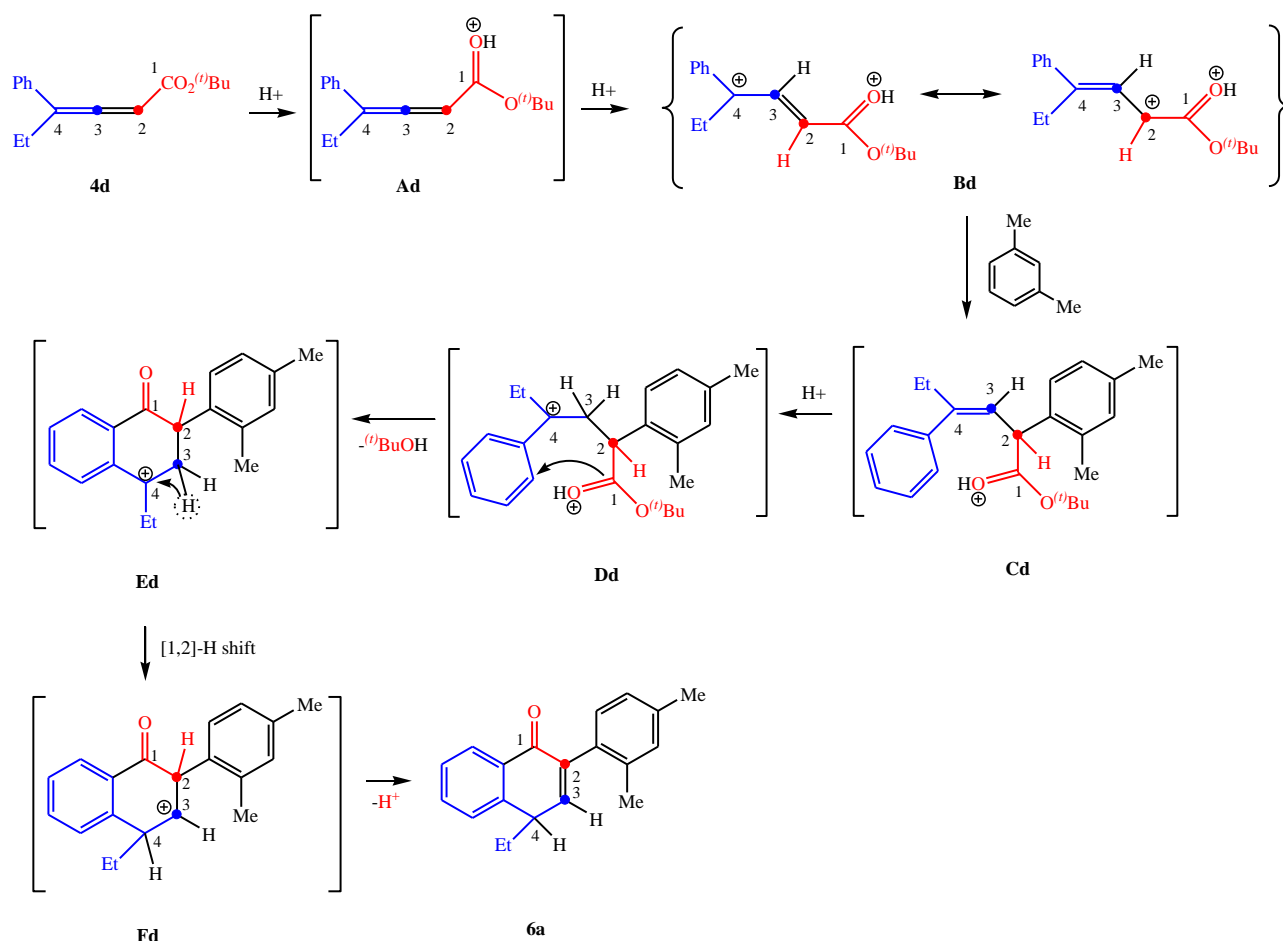


Схема 29. Предполагаемый механизм реакции алленоата **4d** с мета-ксилолом под действием TfOH.

На схеме 30 изображены другие возможные пути протекания реакции вещества **4d** с мета-ксилолом под действием TfOH. Согласно первому из них (*Way 1*), интермедиат **Cd** циклизуется в частицу **C^(II)d**, после чего происходит протонирование атома C³ в карбкатион **Ed**, затем [1,2]-H сдвиг в частицу **Fd** и ее депротонирование с образованием продукта **6a**. Второй предполагаемый механизм реакции (*Way 2*) подразумевает протонирование атома водорода при C³ интермедиата **Cd** с образованием частицы **Dd**, затем [1,3]-H сдвиг, являющийся, по сути, комбинацией двух [1,2]-H сдвигов с образованием карбкатиона **D^(II)d**. Далее происходит внутримолекулярная циклизация **D^(II)d** в **E^(II)d**, которая затем депротонируется в вещество **6a**.

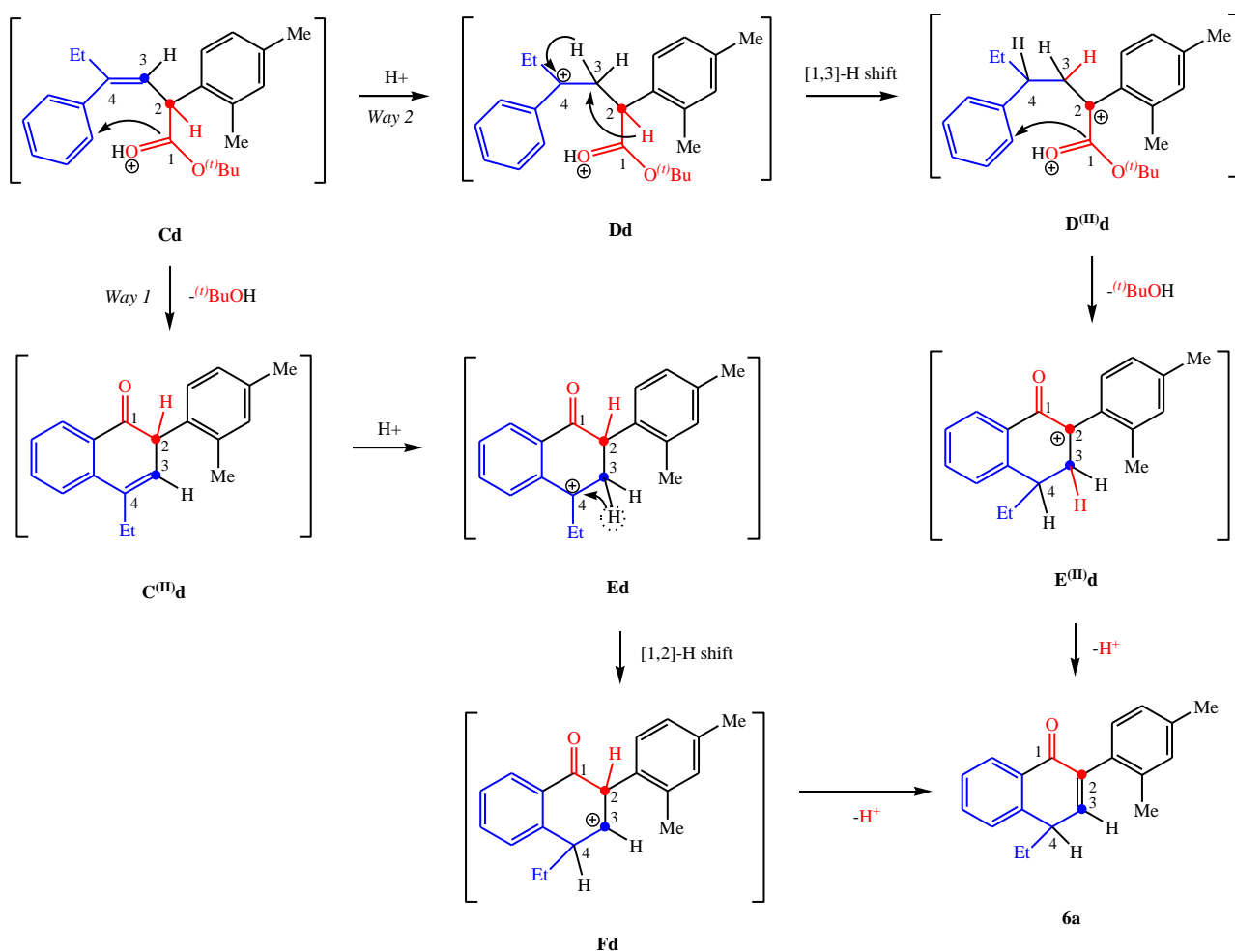


Схема 30. Другие предполагаемые механизмы реакции алленоата **4d** с мета-ксилолом под действием TfOH.

Соединение **6a** имеет ряд спектральных особенностей. С методами подтверждения структуры этого вещества (^1H , ^{13}C , DEPT, HRMS (ESI)) можно ознакомиться в главе 3 (п. 3.7.). На рис. 12 представлен спектр NOESY ^1H - ^1H , на рис. 13 – спектр HSQC ^1H - ^{13}C , а на рис. 14 – пространственная корреляция между протонами вещества **6a** (по спектру NOESY ^1H - ^1H) и соотнесение пиков атомов углерода соединения по спектральным данным (по спектру HSQC ^1H - ^{13}C).

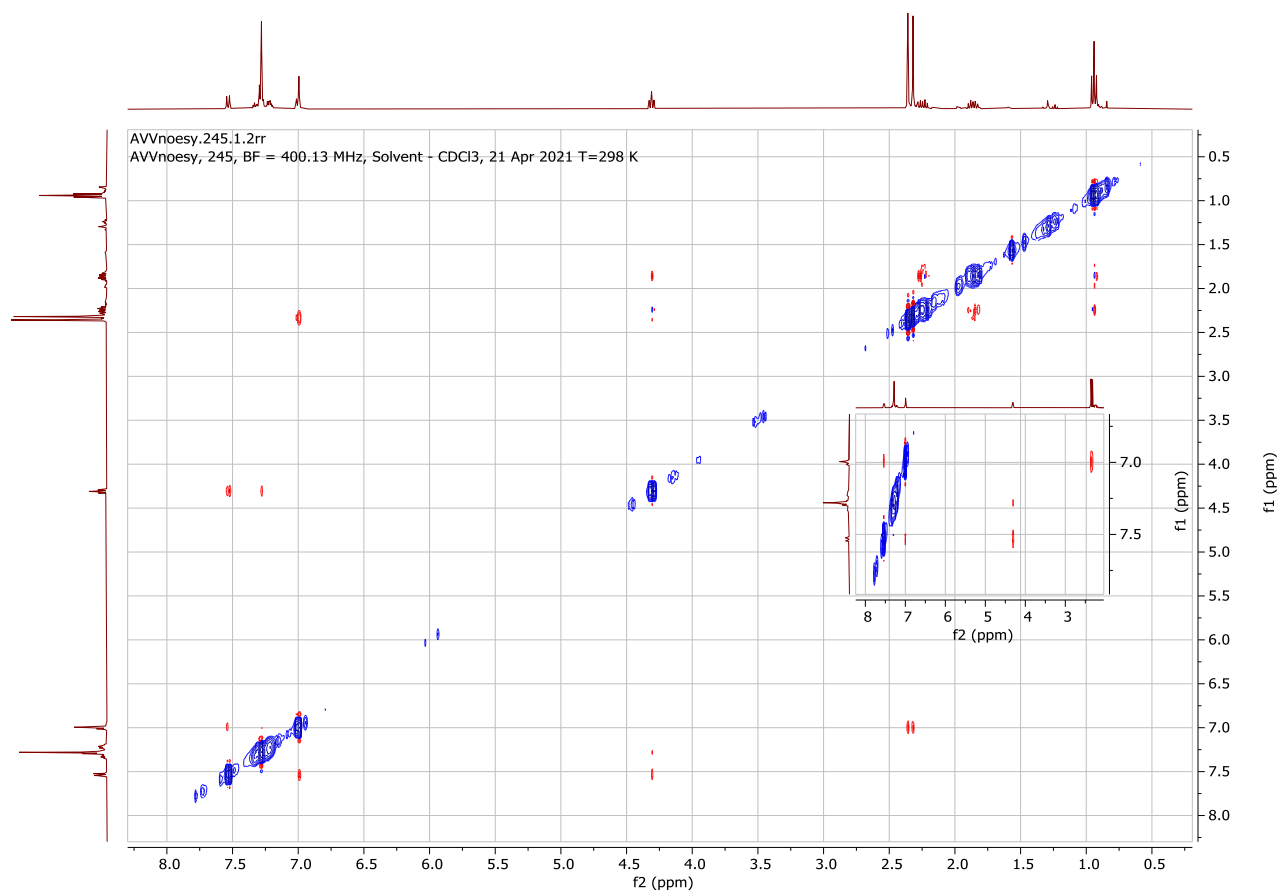


Рисунок 12. Спектр ЯМР NOESY ^1H - ^1H вещества **6a** (CDCl₃, 400 МГц).

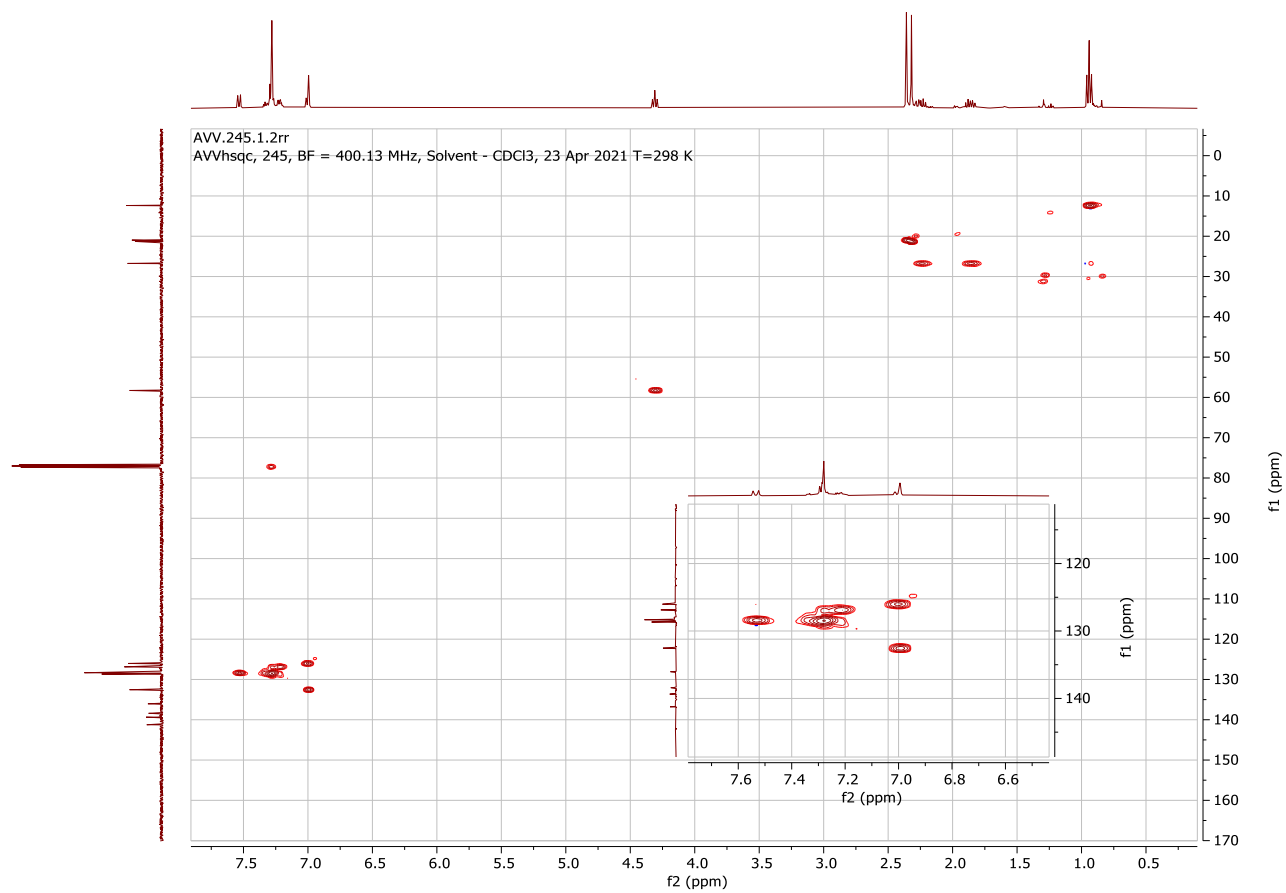


Рисунок 13. Спектр ЯМР HSQC ^1H - ^{13}C вещества **6a** (CDCl₃, 400 МГц).

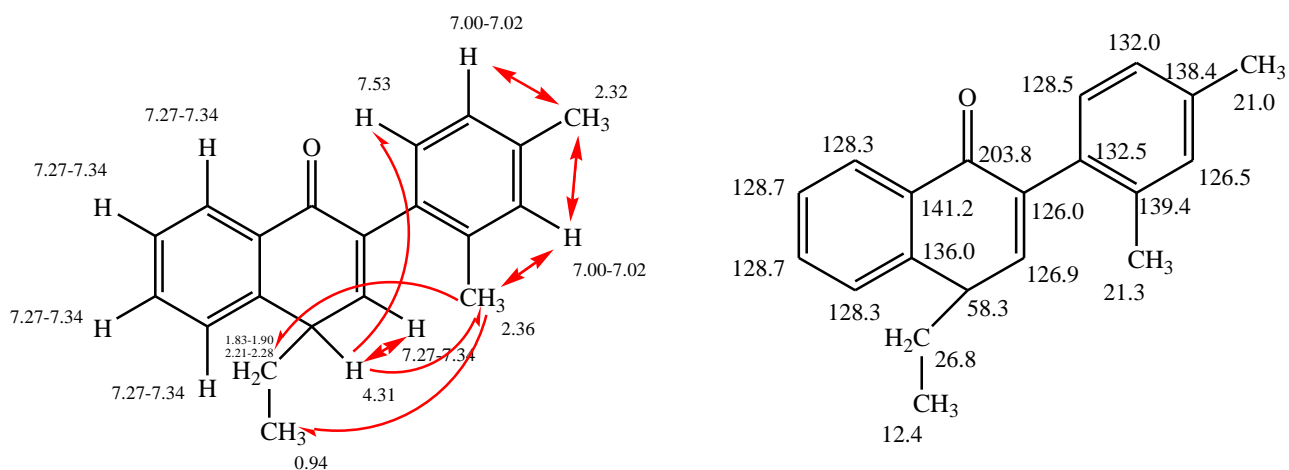


Рисунок 14. Пространственная корреляция между протонами (слева) и соотносении атомов углерода вещества **6a** пикам в спектре ^{13}C (справа).

Таким образом, реакции алленоатов с ариенами под действием TfOH могут протекать по двум различным направлениям. Первое из них – это внутримолекулярная циклизация алкил 4-арилбута-2,3-диеноата. Оно осуществляется, когда нуклеофил не обладает достаточной силой для того, чтобы вступить в межмолекулярную реакцию с алленоатом (второе направление).

Выводы и результаты работы

1. Показано, что под действием различных кислотных реагентов – кислот Бренстеда [$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, H_2SO_4 , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}(\text{OH})$], кислот Льюиса (AlCl_3 , AlBr_3), кислотных цеолитов HUSY (CBV-500, CBV-720) – алкил 4-арилбута-2,3-диеноаты $\text{Ar}(\text{R})\text{C}=\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Alk}$ циклизуются в 2-(5*H*)-фураноны.
2. Найдено, что самым эффективным кислотным реагентом является трифторметансульфоновая кислота $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (TfOH), в реакциях с которой алкил 4-арилбута-2,3-диеноаты циклизуются в 2-(5*H*)-фураноны при комнатной температуре с большими выходами (40-83%) и за меньшее время (5-30 мин), чем под действием других кислотных реагентов.
3. Исследование с помощью квантовохимических расчетов методом теории функционала плотности (DFT) электронных и орбитальных свойств генерируемых в результате O,C-дипротонирования дикатионных частиц $\text{Ph}(\text{R})^{(4)}\text{C}^+-\text{C}^{(3)}\text{H}=\text{C}^{(2)}\text{H}-\text{C}^{(1)}(=\text{O}^+\text{H})\text{OMe}$ (R = Ph, Et) показало, что реакционная способность электрофильного центра $\text{C}^{(4)}$ определяется как зарядовыми ($q = 0.23$ e для R = Ph и $q = 0.32$ e для R = Et), так и орбитальными (вклады АО в HСМО: $k = 25.6\%$ для R = Ph и $k = 14.5\%$ для R = Et) факторами.
4. На примере реакций *трет*-бутил 4-фенилгекса-2,3-диеноата $\text{Ph}(\text{Et})\text{C}=\text{C}=\text{CHCO}_2^{(t)}\text{Bu}$ с различными аренами (бензолом, анизолом и *мета*-ксилолом) под действием $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ показано, что в зависимости от нуклеофильности арена реакции могут идти по двум различным направлениям. Первое из них протекает по пути циклизации в соответствующий 2-(5*H*)-фуранон без участия арена в реакции, в случае, если арен (бензол, анизол) недостаточно нуклеофилен для взаимодействия с катионными интермедиатами. Второе же направление приводит к получению производного нафталин-1(4*H*)-онового ряда в реакции с электрондонорным *мета*-ксилолом.

3. Экспериментальная часть

3.1. Приборы, применявшиеся в исследованиях

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P соединений регистрировали на спектрометрах Bruker 400 MHz Avance и Bruker 300 MHz DPX (на рабочих частотах для ядер ^1H 400 МГц, ^{13}C 101 МГц, ^{31}P 162 МГц) в растворителе CDCl_3 при комнатной температуре. В качестве внутренних стандартов использовали остаточные сигналы CHCl_3 (δ_{H} 7.26 м.д.) в спектрах ЯМР ^1H , сигнал растворителя CDCl_3 (δ_{C} 77.0 м.д.) – в спектрах ЯМР ^{13}C , сигнал 85% H_3PO_4 (δ_{P} 0.0 м.д.) – в спектрах ^{31}P . Хромато-масс-спектры регистрировали на газовом хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS QP-2010 SE, где применяется ионизация электронным ударом. Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборе Bruker-microTOF с ионизацией электроспреем. Контроль за ходом реакций проводили методом ТСХ на пластинах AlugramSILG/UV-254, детектирование пластин осуществляли в УФ-диапазоне. Разделение реакционных смесей проводили на пластинах Silufol UV254 200×200 мм, стеклянных препаративных пластинах с силикагелем Chemapol Silicagel L 5/40 и методом колоночной хроматографии на силикагеле Fluka 40-63. В качестве элюентов использовали следующие системы: гексан / этилацетат и ПЭ / этилацетат в различных соотношениях.

Квантовохимические расчеты были выполнены на гибридном уровне DFT/HF теории с использованием трехпараметрического гибридного функционала Бекке в сочетании с корреляционным методом коррекции градиента Ли, Ян и Парра (B3LYP). Оптимизация геометрии исследуемых частиц была выполнена с использованием базисного набора 6-311 + G. Для вычислений использовались программные пакеты GAUSSIAN 2009 [51].

3.2. Общая методика синтеза фосфониевых солей

Соли фосфония **1a,b** были синтезированы по литературной методике [48]. В одностороннюю круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещали раствор трифенилфосфина (20 ммоль) в 100 мл бензола. Через 15 мин к раствору добавляли алкил α -бромацетат (20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, при этом выпадал белый осадок

[(алкоксикарбонил)метил]трифенилфосфоний бромид (фосфониевой соли). Продукт реакции фильтровали на фильтре Шотта №4, промывали бензолом (3×5 мл) и сушили под вакуумом. Выходы продуктов реакции составляют 74-78%.

3.3. Общая методика синтеза илидов фосфора

Илиды фосфора **2a,b** были синтезированы по литературной методике [48]. [(Алкоксикарбонил)метил]трифенилфосфоний бромид (20 ммоль) растворяли в H₂O (100 мл) и добавляли 1 каплю раствора фенолфталеина. Смесь охлаждали на ледяной бане и по каплям добавляли насыщенный водный раствор NaOH до получения постоянного розового цвета. Полученный (алкоксикарбонилметил)трифенилфосфоран фильтровали на фильтре Шотта №4, промывали холодной водой (3×5 мл) и сушили под вакуумом [48]. Выходы продуктов реакции составляют 76-86%.

3.4. Общая методика синтеза хлорангидридов карбоновых кислот

Хлорангидриды карбоновых кислот **3a-c** были синтезированы по литературной методике [49]. В одnogорлую круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли карбоновую кислоту (20 ммоль) и тионилхлорид (30 ммоль, 1.5 экв). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Далее тионилхлорид отгоняли под давлением с помощью водоструйного насоса при температуре 120°C [49]. Выходы продуктов реакции составляют 91-96%.

3.5. Общая методика синтеза алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов

Алленоаты **4a-e** были синтезированы по литературной методике [48]. В одnogорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещали раствор (алкоксикарбонилметил)трифенилфосфорана (20 ммоль) и триэтиламина (20 ммоль) в 20 мл дихлорметана. Через 10 мин к раствору медленно, чтобы температура смеси оставалась постоянной, добавляли раствор хлорангидрида соответствующей карбоновой кислоты (20 ммоль) в 5 мл дихлорметана. Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, при этом цвет становился желтым. После завершения реакции (контроль по ТСХ) растворитель отгоняли на ротационном испарителе. К твердому остатку добавляли 15 мл гексана, перемешивали и оставляли на 2 ч, после чего растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Продукт реакции выделяли методом тонкослойной (или колоночной) хроматографии элюированием в системе гексан (ПЭ) / этилацетат в соотношении 7(8,10):1 [50]. Выходы алленоатов составляют 17-62%.

3.6. Общие методики реакций алленоатов в суперэлектрофильных условиях

Общая методика реакций алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов с кислотами Бренстеда (TfOH, H₂SO₄, CF₃CO₂H, HFIP) для синтеза веществ 5a,b. Раствор алкил 4-арилбута-2,3-диеноата (0.2 ммоль) в 1 мл CH₂Cl₂ добавляли к кислоте Бренстеда (1 мл) в одnogорлой круглодонной колбе объемом 5 мл. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5-60 мин (см. табл. 2), при этом цвет становился желтым. Реакционную смесь выливали в 25 мл воды и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×20 мл). Экстракты объединяли, промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃, водой и сушили Na₂SO₄. Растворитель отгоняли в вакууме. Продукт реакции выделяли методом препаративной ТСХ элюированием в системе гексан (ПЭ) / EtOAc в соотношении 7(9):1.

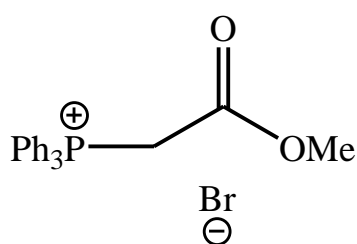
Общая методика реакций алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов с кислотами Льюиса (AlCl₃, AlBr₃) для синтеза веществ 5a,b. Раствор алкил 4-арилбута-2,3-диеноата (0.2 ммоль) в 1 мл CH₂Cl₂ добавляли к кислоте Льюиса (1 ммоль, 5 экв.) в 3 мл CH₂Cl₂ в одnogорлой круглодонной колбе объемом 5 мл. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, при этом цвет становился желтым. Реакционную смесь выливали в 25 мл воды и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×20 мл). Экстракты объединяли, промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃, водой и сушили Na₂SO₄. Растворитель отгоняли в вакууме. Продукт реакции выделяли методом препаративной ТСХ элюированием в системе гексан (ПЭ) / EtOAc в соотношении 7(9):1.

Общая методика реакций алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов с кислотными HUSY цеолитами (CBV-500 и CBV-720) для синтеза веществ 5a,b. Смесь 100 мг

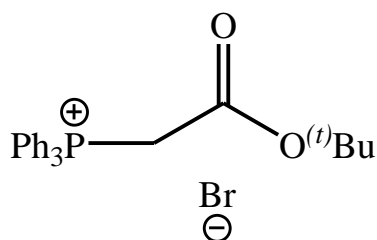
алкил 4-арилбута-2,3-диеноата, 5 мл бензола (1,2-дихлорэтана) и 250 мг предварительно прокалённого в течение 3 ч при 400°C цеолита CBV-500 (CBV-720) нагревали в стеклянном автоклаве в течение 1 ч при 100°C и при интенсивном перемешивании. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры. Цеолит отфильтровали на фильтре Шотта №4. Для извлечения продуктов реакции из цеолита его промывали несколько раз MeOH (4×10 мл). Затем объединили органические растворы в бензоле и метаноле. Растворители удаляли в вакууме. Продукт реакции выделяли методом препаративной ТСХ элюированием в системе гексан (ПЭ)/ EtOAc в соотношении 7(9):1.

Общая методика реакций алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов с аренами под действием TfOH для синтеза вещества 6a. Смесь арена (0.5 ммоль) и TfOH (1 мл) добавляли к алкил 4-арилбута-2,3-диеноату (0.4 ммоль) в одnogорлой круглодонной колбе объемом 5 мл. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, при этом цвет становился желтым. Реакционную смесь выливали в 25 мл воды и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×20 мл). Экстракты объединяли, промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃, водой и сушили Na₂SO₄. Растворитель отгоняли в вакууме. Продукт реакции выделяли методом препаративной ТСХ элюированием в системе гексан (ПЭ)/ EtOAc в соотношении 7(9):1.

3.7. Физико-химические характеристики синтезированных соединений

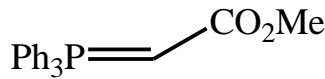


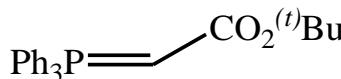
[(Метоксикарбонил)метил]трифенилфосфоний бромид (1a) [52]. Белое твердое вещество, т.пл. 162-163°C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 3.57 s (3H), 5.55 d (2H, J = 13.6 Hz), 7.65-7.69 m (6H), 7.76-7.80 m (3H), 7.85-7.90 m (6H); ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 33.1 d (C_{CH₂}, ¹J_{C-P} = 50.5 Hz), 53.4, 117.9 d (C_{i-Ph}, ¹J_{C-P} = 80.8 Hz), 130.3 d (C_{o-Ph}, ²J_{C-P} = 20.2 Hz), 134.0 d (C_{m-Ph}, ³J_{C-P} = 10.1 Hz), 135.2, 165.1; ³¹P ЯМР (162 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 20.7.

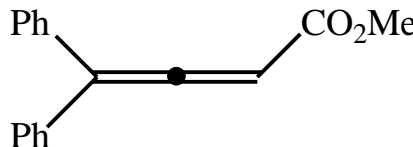


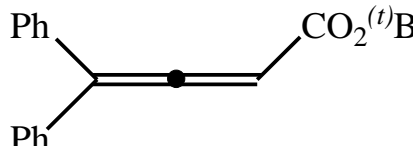
[(Трет-бутоксикарбонил)метил]трифенилфосфоний бромид (1b) [53]. Белое твердое вещество, т.пл. 174-175°C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.16 s (9H), 5.26 d (2H, J = 12.0 Hz), 7.62-7.67 m (6H), 7.74-7.78 m (3H), 7.82-7.87 m

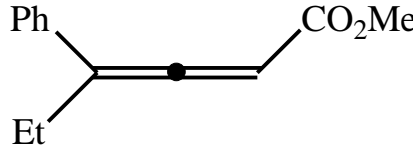
(H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 27.6, 34.3 d (C_{CH_2} , $^1\text{J}_{\text{C-P}} = 60.6$ Hz), 84.6, 118.1 d ($\text{C}_{\text{i-Ph}}$, $^1\text{J}_{\text{C-P}} = 80.8$ Hz), 130.3 d ($\text{C}_{\text{o-Ph}}$, $^2\text{J}_{\text{C-P}} = 10.1$ Hz), 134.1 d ($\text{C}_{\text{m-Ph}}$, $^3\text{J}_{\text{C-P}} = 10.1$ Hz), 135.2, 163.0; ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 20.9.

 **(Метоксикарбонилметилен)трифенилфосфоран (2a)** [54]. Белое твердое вещество, т.пл. 164-165°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.92 s (1H), 3.52 s (3H), 7.44-7.53 m (6H), 7.54-7.64 m (3H), 7.66-7.69 m (6H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 29.8 d (C_{CH} , $^1\text{J}_{\text{C-P}} = 127.7$ Hz), 49.8, 127.9 d ($\text{C}_{\text{i-Ph}}$, $^1\text{J}_{\text{C-P}} = 92.0$ Hz), 128.7 d ($\text{C}_{\text{o-Ph}}$, $^2\text{J}_{\text{C-P}} = 11.6$ Hz), 131.9 d ($\text{C}_{\text{p-Ph}}$, $^4\text{J}_{\text{C-P}} = 4.1$ Hz), 133.0 d ($\text{C}_{\text{m-Ph}}$, $^3\text{J}_{\text{C-P}} = 10.1$ Hz), 171.6 d (C_{CO} , $^2\text{J}_{\text{C-P}} = 12.6$ Hz); ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 17.7.

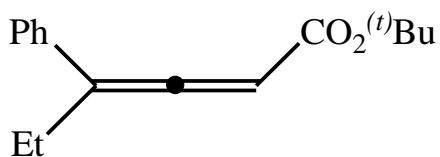
 **(Трет-бутоксикарбонилметилен)трифенилфосфоран (2b)** [55]. Белое твердое вещество, т.пл. 149-150°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.19 s (9H), 2.69 s (1H), 7.44-7.48 m (6H), 7.53-7.55 m (3H), 7.64-7.69 m (6H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 28.8, 31.3 d (C_{CH} , $^1\text{J}_{\text{C-P}} = 122.5$ Hz), 76.3, 128.5 d ($\text{C}_{\text{i-Ph}}$, $^1\text{J}_{\text{C-P}} = 91.4$ Hz), 128.6 d ($\text{C}_{\text{o-Ph}}$, $^2\text{J}_{\text{C-P}} = 12.1$ Hz), 131.7 d ($\text{C}_{\text{p-Ph}}$, $^4\text{J}_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz), 133.0 d ($\text{C}_{\text{m-Ph}}$, $^3\text{J}_{\text{C-P}} = 10.0$ Hz), 171.2 d (C_{CO} , $^2\text{J}_{\text{C-P}} = 8.4$ Hz); ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 16.9.

 **Метил 4,4-дифенилбута-2,3-диеноат (4a)** [13]. Прозрачное маслообразное вещество бледно-желтого цвета, $R_f = 0.53$ (гексан / этилацетат 10:1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 3.81 s (3H), 6.13 s (1H), 7.34-7.41 m (10H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 52.2, 90.5, 114.2, 128.3, 128.7, 128.8, 134.2, 165.8, 214.7.

 **Трет-бутил 4,4-дифенилбута-2,3-диеноат (4b)**. Прозрачное маслообразное вещество желтого цвета, $R_f = 0.56$ (гексан / этилацетат 8:1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.53 s (9H), 6.02 s (1H), 7.33-7.40 m (10H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 31.6, 81.2, 92.3, 113.8, 128.1, 128.7, 132.1, 134.7, 164.6, 214.0; **HRMS (ESI):** m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ [M+Na] $^+$ вычислено 315.1356, найдено 315.1352.

 **Метил 4-фенилгекса-2,3-диеноат (4c)** [13]. Прозрачное маслообразное вещество желтого цвета, $R_f = 0.57$ (гексан / этилацетат 8:1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.75-0.85 m (3H), 1.90-2.10 m (2H), 3.68 s (3H), 5.91 t (1H, $J = 7.2$ Hz), 7.18-7.21 m (1H),

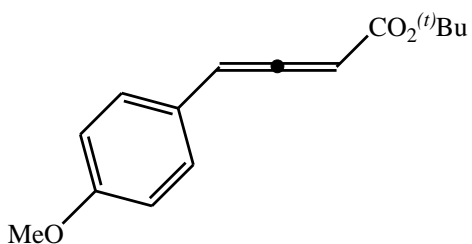
7.37-7.41 m (2H), 7.59-7.63 m (2H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 12.2, 22.9, 52.0, 91.2, 112.4, 126.4, 127.8, 131.9, 133.1, 166.2, 213.6.



Трет-бутил 4-фенилгекса-2,3-диеноат (4d) [6].

Прозрачное маслообразное вещество желтого цвета, R_f = 0.55 (гексан / этилацетат 8:1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.:

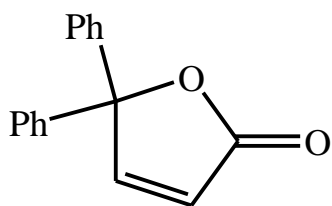
1.20 t (3H, J = 7.6 Hz), 1.51 s (9H), 2.49-2.58 m (2H), 5.87 t (1H, J = 3.2 Hz), 7.45-7.72 m (5H); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 12.2, 22.6, 28.0, 80.6, 92.9, 111.9, 126.4, 127.5, 128.5, 132.0, 165.0, 213.0.



Трет-бутил 4-(4-метоксифенил)бута-2,3-диеноат (4e) [56].

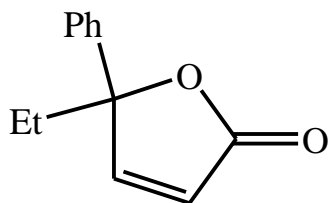
Прозрачное маслообразное вещество бледно-желтого цвета, R_f = 0.63 (гексан / этилацетат 7:1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.:

1.48 s (9H), 3.80 s (3H), 5.90 d (1H, J = 6.4 Hz), 6.54 d (1H, J = 6.4 Hz), 6.87 d (2H, J = 8.8 Hz), 7.23 d (2H, J = 8.8 Hz); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 28.6, 53.4, 81.1, 93.3, 114.4, 128.5, 131.9, 132.1, 133.1, 171.0, 213.9.



5,5-дифенилфуран-2(5H)-он (5a) [57]. Коричневое твердое вещество, т.пл. 129-130°C, R_f = 0.46 (гексан / этилацетат 7:1).

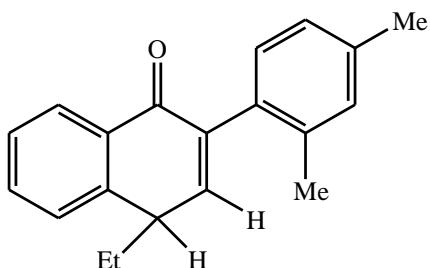
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 6.22 d (1H, J = 5.6 Hz), 7.33-7.72 m (10H), 7.96 d (1H, J = 5.6 Hz); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 92.2, 119.7, 126.6, 128.6, 128.7, 139.3, 158.8, 172.1.



5-фенил-5-этилфуран-2(5H)-он (5b) [58].

Прозрачное маслообразное вещество бледно-желтого цвета; R_f = 0.54 (гексан / этилацетат 7:1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.:

0.88 t (3H, J = 7.6 Hz), 1.99-2.22 m (2H, CH_2 , AB system), 6.06 d (1H, J = 5.6 Hz), 7.46-7.70 m (5H), 7.97 d (1H, J = 8.0 Hz); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8.0, 32.7, 91.9, 120.0, 125.0, 128.1, 128.8, 138.9, 159.3, 172.4. GC-MS, m/z (I_{rel} , %): 188 (18) M^+ , 159 (100), 131 (30), 105 (23), 77 (27).



2-(2,4-диметилфенил)-4-этилнафталин-1(4H)-он (6a).

Прозрачное маслообразное вещество желтого цвета, R_f = 0.62 (ПЭ / этилацетат 9:1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.:

0.94 t (3H, J = 8.0 Hz), 1.83-1.90 (1H, CH_2 , AB system), 2.21-2.28 (1H, CH_2 , AB system), 2.32 s (3H), 2.36

s (3H), 4.31 t (1H, J = 8.0 Hz), 7.00-7.02 m (2H), 7.27-7.34 m (5H), 7.53 d (1H, J = 8.0 Hz); **¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.:** 12.4, 21.0, 21.3, 26.8, 58.3, 126.0, 126.9, 128.0, 128.3, 128.5, 128.7, 132.5, 136.0, 138.4, 139.4, 141.2, 203.8; **DEPT ЯМР, δ, ppm:** одна CH₂-группа; 5 пиков, отвечающих четвертичным атомам углерода; 11 пиков, отвечающих CH₃ / CH-группам; **HRMS (ESI):** m/z C₂₀H₂₀OH [M+H]⁺ вычислено 277.1587, найдено 277.1587.

Список используемой литературы

1. А. А. Петров, А. В. Федорова. Алленовые углеводороды. *Успехи химии*, 1964, Т. 33, № 1, С. 3-27.
2. А. М. Табер, Е. А. Мушина, Б. А. Кренцель. Алленовые углеводороды: получение, свойства, применение. Москва: "Наука", 1987, 205 с.
3. G. A. Olah, D. A. Klumpp. *Superelectrophiles and their chemistry*. New York: "Wiley & Sons", 2007, 301 p.
4. G. A. Olah. *Carbocation and Electrophilic Reactions*. New York: "VCH Wiley", 1974, 148 p.
5. G. A. Olah, G. K. S. Prakash, J. Sommer. *Superacids*. New York: "Wiley", 1985, 371 p.
6. X.-L. Sun, C.-Y. Li, Q. Jing, Y. Tang. *Enantioselective synthesis of allenic esters via an ylide route*. *Chemical Communication*, 2006, V. 28, P. 2980-2982.
7. C.-Y. Li, B.-H. Zhu, L.-W. Ye, Q. Jing, X.-L. Sun, Y. Tang, Q. Shen. *Olefination of ketenes for the enantioselective synthesis of allenes via an ylide route*. *Tetrahedron*, 2007, V. 63, № 33, P. 8046-8053.
8. Y.-F. Ao, D.-X. Wang, L. Zhao, M.-X. Wang. *Biotransformations of Racemic 2,3-Allenitriles in Biphasic Systems: Synthesis and Transformations of Enantioenriched Axially Chiral 2,3- Allenic Acids and Their Derivatives*. *The Journal of Organic Chemistry*, 2014, V. 79, № 7, P. 3103-3110.
9. G. E. Keck, R. L. Giles, V. J. Cee, C. A. Wager, T. Yu, M. B. Kraft. *Total Synthesis of Epothilones B and D: Stannane Equivalents for β -Keto Ester Dianions*. *The Journal of Organic Chemistry*, 2008, V. 73, № 24, P. 9675-9691.
10. R. W. Lang, H.-J. Hansen. *Eine einfache Allencarbonsaureester-Synthese mittels der Wittig-Reaktion*. *Helvetica Chimica Acta*, 1980, V. 63, № 2, P. 438-455.
11. J. Yamazaki, T. Watanabe, K. Tanaka. *Enantioselective synthesis of allenecarboxylates from phenyl acetates through C-C bond forming reactions*. *Tetrahedron*, 2001, V. 12, № 4, P. 669-675.
12. S. Musierowicz, A. Wroblewski, H. Krawosyk. *Stereochemistry of P-chiral Phosphinylacetic acid esters I asymmetric synthesis of substituted alkadiene-1,2-carboxylic-1 and γ -chiral α , β -unsaturated carboxylic acid esters*. *Tetrahedron*, 1975, V. 7, P. 437-440.

13. S. Sano, T. Matsumoto, T. Yano, M. Toguchi. *Synthesis of Allenyl Esters by Horner-Wadsworth-Emmons Reactions of Ketenes Mediated by Isopropylmagnesium Bromide*. *Synlett*, 2015, V. 26, № 15, P. 2135-2138.
14. H. Ni, Y. L. Wong, M. Wu, Z. Han, K. Ding, Y. Lu. *Highly Enantioselective [3 + 2] Annulation of 3-Butynoates with β -Trifluoromethyl Enones Promoted by an Amine–Phosphine Binary Catalytic System*. *Organic Letters*, 2020, V. 22, № 6, P. 2460-2463.
15. W. Liu, Z. Chen, L. Li, H. Wang, C.-J. Li. *Transition-Metal-Free Coupling of Alkynes with α -Bromo Carbonyl Compounds: An Efficient Approach towards β , γ -Alkynoates and Allenates*. *Chemistry European Journal*, 2016, V. 22, № 17, P. 5888-5893.
16. H. Kim, K. Yong Jin, T. H. Ha, C-M Yu. *A Convenient Method for the Synthesis of Allenates from 4-Hydroxyalk-2-ynoates with PPh_3* . *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 2013, V. 34, № 3, P. 719-720.
17. Y. Wang, W. Zhang, S. Ma. *A Room Temperature Catalytic Asymmetric Synthesis of Allenes with ECNU-Phos*. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, V. 135, № 13, P. 11517-11520.
18. W. Zhang, S. Ma. *Palladium-Catalyzed Enantioselective Alkoxy carbonylation of Propargylic Carbonates with (R)- or (S)-3,4,5-(MeO) $_3$ -MeOBIPHEP*. *Chemistry European Journal Communications*, V. 23, № 36, P. 8590-8595.
19. F. Toda, Y. Todo, E. Todo. *Photochemical Conversion of Methoxyketene Intermediate into Methyl Ester in the Photolysis of 2-Methoxy-3-diphenylmethyl-4-diphenylmethylene-2-cyclobuten-1-one*. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 1976, V. 49, № 9, P. 2645-2646.
20. M. Hopkinson, A. Tessier, A. Salisbury, G. Giuffredi, L. Combettes, A. Gee, V. Gouverneur. *Gold-Catalyzed Intramolecular Oxidative Cross-Coupling of Nonactivated Arenes*. *Chemistry European Journal*, 2010, V. 16, P. 4739-4743.
21. S. Ma, S. Wu. *CuBr $_2$ -mediated direct aqueous bromolactonization of 2,3-allenates. An efficient access to β -bromobutenolides*. *Tetrahedron Letters*, 2001, V. 42, P. 4075-4077.
22. B. Lu, C. Fu, S. Ma. *Study on the selectivity in the electrophilic monofluorination of 2,3-allenates with Selectfluor: an efficient synthesis of 4-fluoro-2-(5H)-furanones and 3-fluoro-4-oxo-2(E)-alkenates*. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2010, V. 8, P. 274-281.
23. G. Gill, M. Idris. *The electrophile-initiated cyclization of allenic acids and esters provides a general route for the synthesis of β -substituted α,β -unsaturated butenolides*. *Tetrahedron Letters*, 1985, V. 26, № 39, P. 4811-4814.

24. J. Marshall, M. Wolf, E. Wallace. *Synthetic Routes to Allenic Acids and Esters and Their Stereospecific Conversion to Butenolides*. *The Journal of Organic Chemistry*, 1997, V. 62, P. 367-371.
25. V. Christov, I. Ivanov, I. Ismailov. *Bifunctionalized allenes. Part X. An electrophilic cyclization protocol for convenient highly regioselective synthesis of 3-sulfonylfuran-2-(5H)-ones from 2-sulfonylallenoates*. *Heterocycles*, 2013, V. 87, №9, P. 1903-1916.
26. V. Christov, I. Ivanov, I. Ismailov. *Trifunctionalized allenes. Part III. Electrophilic cyclization and cycloisomerization of 4-phosphorylated 5-hydroxypenta-2,3-dienoates: An expedient synthetic method to construct 2,5-dihydro-1,2-oxaphospholes, furan-2-(5H)-ones and 2,5-dihydrofurans*. *Letters in Organic Chemistry*, 2020, V. 17, № 9, P. 726-733.
27. G. Chen, C. Fu, S. Ma. *Studies on electrophilic addition reaction of 2,3-allenoates with PhSeCl*. *Tetrahedron*, 2006, V. 62, P. 4444-4452.
28. B. Lu, C. Fu, S. Ma. *Study on the selectivity in the electrophilic monofluorination of 2,3-allenoates with Selectfluor: an efficient synthesis of 4-fluoro-2-(5H)-furanones and 3-fluoro-4-oxo-2(E)-alkenoates*. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2010, V. 8, P. 274-281.
29. J. Yan, M. Jiang, L. Song, J. Liu. *Oxytrifluoromethylthiolation of 2,3-Allenates with Trifluoromethanesulfinyl Chloride: A Synthetic Approach to Trifluoromethylthiolated 4-Oxo-2(E)-alkenoates and Furans*. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 2020, V. 362, № 14, P. 2882-2887.
30. K.-I. Fujita, H. Taka, A. Oishi, Y. Ikeda, Y. Taguchi, K. Fujie, T. Saeki, M. Sakuma. *Efficient Catalytic Selenolactonization-Deselenenylation Reactions Using Various Organoselenium Catalysts and their Application to Solid-Phase Conversion*. *Synlett*, 2000, № 10, P. 1509-1511.
31. C. K. Tan, J. C. Er, Y.-Y. Yeung. *Synthesis of chiral butenolides using amino-thiocarbamate-catalyzed asymmetric bromolactonization*. *Tetrahedron Letters*, 2014, V. 55, P. 1243-1246.
32. R. L. Sutar, S. Sen, O. Eivgi, G. Segalovich, I. Schapiro, O. Reany, N. G. Lemcoff. *Guiding a divergent reaction by photochemical control: Bichromatic selective access to levulinates and butenolides*. *Chemical Science*, 2018, V. 9, P. 1368-1374.
33. M. Bellassoued, F. Habbachi, M. Gaudemar. *Silicon in Organic Synthesis: An Improved 4-Bromination of 2-Alkenoic Acids*. *Synthesis*, 1983, V. 9, 745-746.

34. R. Ding, Y. Li, Y. Liu, B. Sun, S. Yang, H. Tian. Synthesis of butenolides by reactions of 3-alkenoic acids with diphenyl sulfoxide / oxalyl chloride. *Flavour and Fragrance Journal*, 2018, V. 33, № 21, P. 1-8.
35. A. Stephen, K. Hashmi, R. Dopp, C. Lothschutz, M. Rudolph, D. Riedel, F. Rominger. Scope and Limitations of Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions with Organogold Compounds. *Advanced Synthesis & Catalysis.*, 2010, V. 352, P. 1307-1314.
36. N. Devleshova, S. Lozovskiy, A. Vasilyev. Reactions of alkyl 4-hydroxybut-2-ynoates with arenes under superelectrophilic activation with triflic acid or HUSY zeolite: Alternative propargylation or allenylation of arenes, and synthesis of furan-2-ones. *Tetrahedron*, 2019, V. 75, № 39, P. 130517-130529.
37. М. М. Яковлев, В. В. Посконин. Синтез 2-(5H)-фуранона и 5-гидрокси-2-(5H)-фуранона в системе “Фурфурол – пероксид водорода – Анолит” под действием постоянного электрического тока. *Вестн. Казанского Университета*, 2011, Т. 8, № 1, С. 207-211.
38. Y.-Z. Chen, L.-Z. Wu, M.-L. Peng, D. Zhang, L.-P. Zhang, C.-H. Tung. Synthesis of α,β -unsaturated γ -lactones via photooxygenation of 2,3-dihydrofurans followed by ferrous ion-catalyzed gem-dehydration. *Tetrahedron*, 2006, V. 62, P. 10688-10693.
39. R. Bloch, L. Gilbert. Synthesis of Both Enantiomers of γ -Substituted α,β -Unsaturated γ -Lactones. *Journal of Organic Chemistry*, 1987, V. 52, P. 4603-4605.
40. K. Suzuki, K. Inomata. Enantiodivergent syntheses of γ -substituted butenolides with tertiary and quaternary asymmetric centers. *Tetrahedron Letters*, 2003, V. 44, P. 745-749.
41. C. Proctor, P. McCarron, N. Ternan. Furanone quorum-sensing inhibitors with potential as novel therapeutics against *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Medical MicroBiology*, 2020, V. 69, № 2, P. 195-206.
42. В. Е. Митько, А. Б. Маргулис, В. Я. Пономарев, А. И. Колпаков, О. Н. Ильинская. Токсические и генотоксические эффекты новых синтезированных фуранонов и их галогенированных производных. *Вестник Казанского технического Университета*, 2013, Т. 16, № 11, С. 211-213.
43. И. А. Хмель, А. С. Белик, Ю. В. Зайцева, Н. Н. Данилова. Quorum Sensing и коммуникация бактерий. *Вестн. Московского Университета*, 2008, Сер. 16: **БИОЛОГИЯ**, № 1, С. 28-35.

44. T. Bjarnsholt. *Garlic blocks quorum sensing and promotes rapid clearing of pulmonary Pseudomonas aeruginosa infections. Microbiology, 2005, V. 151, № 12, P. 3873-3880.*
45. J. Slaughter. *The naturally occurring furanones: formation and function from pheromone to food. Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society, 1999, V. 74, P. 259-276.*
46. Е. Ю. Тризна, Э. Н. Хакимуллина, Л. З. Латыпова, А. Р. Курбангалиева, И. С. Шарафутдинов, В. Г. Евтюгин, Э. В. Бабынин, М. И. Богачев, А. Р. Каюмов. *Ингибиторы образования биопленок бактериями Bacillus Subtilis на основе тиопроизводных 2-(5H)-фуранона. Acta Naturae., 2015, Т. 7, № 2, С. 110-116.*
47. M. Hentzer, M. Givskov. *Pharmacological inhibition of quorum sensing for the treatment of chronic bacterial infections. Journal of Clinical Investigation, 2003, V. 112, P. 1300-1307.*
48. L. Rout, A. M. Harned. *Allene Carboxylates as Dipolarophiles in Rh-Catalyzed Carbonyl Ylide Cycloadditions. Chemistry European Journal, 2009, V. 15, P. 12926-12928.*
49. W.Y. Li, W.-W. Ni, Y.-X. Ye, H.-L. Fang, X.-M. Pan, J.-L. He, T.-L. Zhou, J. Yi, S.-S. Liu, M. Zhou, Z.-P. Xiao, H.-L. Zhu. *N-monoarylaceto thioureas as potent urease inhibitors: synthesis, SAR, and biological evaluation. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2019, V. 35, № 1, P. 404-413.*
50. S. Chassaing, V. Beneteau, B. Louis, P. Cale. *Zeolites as Green Catalysts for Organic Synthesis: the Cases of H-, Cu- & Sc-Zeolites. Current Organic Chemistry, 2016, V. 20, P. 1-15.*
51. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, Jr. J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Ciolowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople. *GAUSSIAN 03, Revision D.02; Gaussian Inc., Wallingford CT, 2004.*

52. B. Fortier-McGill. *Chain Dynamics of Water-Saturated Hydrogen-Bonded Polymer Complexes and Multilayers*. *Macromolecules*, 2011, V. 44, P. 2755-2765.
53. L. D. Santos, Z. Bahlaouan, K. El Kassimi, C. Troufflard, F. Hendra, S. Delarue-Cochin, M. Zahouily, C. Cave, D. Joseph. *Rapid and efficient access to meso-2,5-cis-disubstituted pyrrolidines by double aza-Michael reactions of chiral primary amines*. *Heterocycles*, 2007, V. 73, P. 751-768.
54. A. Kamitani, N. Chatani, S. Murai. *Palladium-catalyzed carbonylation of 2-(propargyl)allyl phosphates leading to highly unsaturated γ -lactones*. *Angewandte Chemie*, 2003, V. 42, № 12, P. 1397-1399.
55. R. A. Aitken, J. M. Armstrong, M. J. Drysdale, F. C. Ross, B. M. Ryan. *Flash vacuum pyrolysis of stabilized phosphorus ylides. Generation of alkoxycarbonyl(sulfenyl)carbenes and their intramolecular insertion to give alkenyl sulfides*. *Perkin Transactions*, 1999, V. 1, P. 593-604.
56. S. Zhai, X. Zhang, B. Cheng, H. Li, Y. Li, Y. He, Y. Li, T. Wang, H. Zhai. *Synthesis of tetrasubstituted via a [3+2] cascade cyclization reaction of pyridinium 1,4-zwitterionic thiolates and activated allenes*. *Chemical Communications*, 2020, V. 56, № 20, P. 3085-3088.
57. J. C. Grandguillot, F. Rouessac. *A new, convenient synthesis of 5,5-dialkyl-2(5H)-furanones*. *Synthesis*, 1979, V. 8, P. 607-609.
58. S. Phae-Nok, C. Kuhakarn, M. Pohmakotr, V. Reutkarul, D. Soorukram. *Convenient synthesis of α,β -unsaturated γ -butyrolactones and γ -butyrolactams via decarboxylative iodination of paraconic acids and β -carboxyl- γ -butyrolactams using 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin*. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2015, V. 13, P. 11087-11095.