

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

<b>Введение</b> .....	4
<b>1. Литературный обзор</b> .....	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> )-фуранонон .....	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> )-фуранонон .....	19
<b>2. Обсуждение результатов</b> .....	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
<b>Выводы и результаты работы</b> .....	43
<b>3. Экспериментальная часть</b> .....	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
<b>Список используемой литературы .....</b>	<b>51</b>

## 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, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, HFIP), сильных кислот Льюиса (AlCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>), 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  $\text{Et}_3\text{N}$  (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-гидоксибут-2-иноатов с  $\text{PPh}_3$  [16] (d).

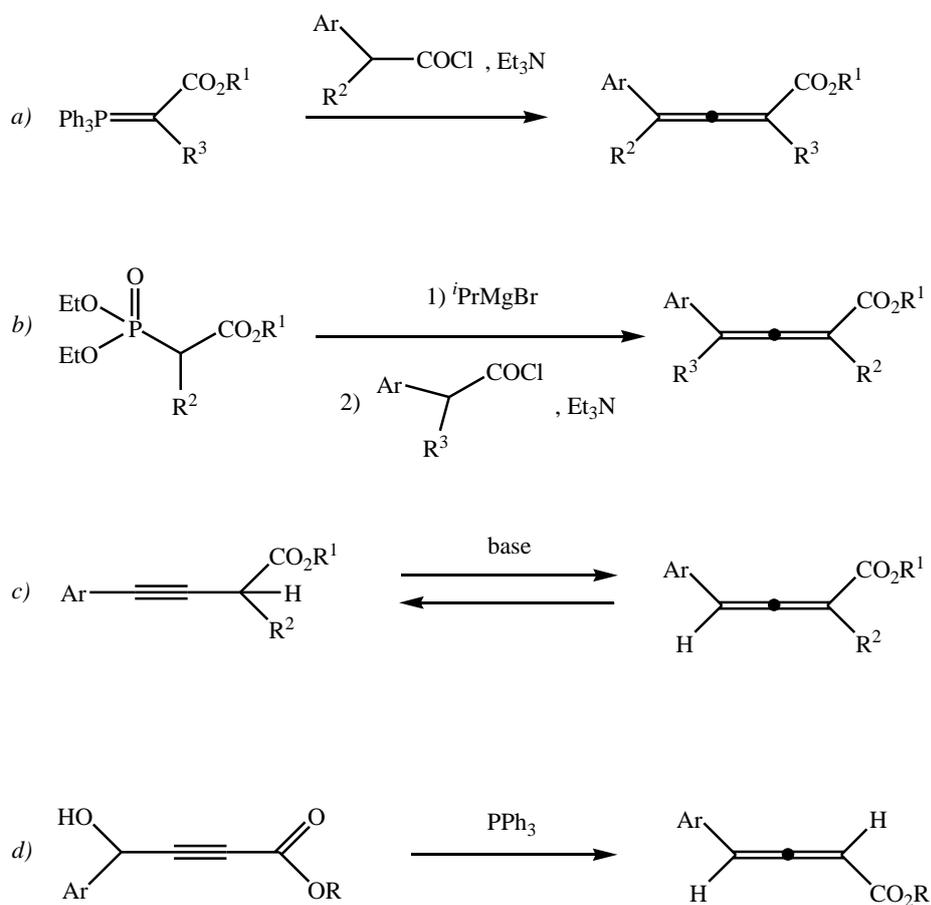


Схема 1. Методы синтеза алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов.

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  $\text{Et}_3\text{N}$  получается кетен, который далее взаимодействует с илидом фосфора, содержащим алкоксикарбонильную группу, образуя целевой продукт реакции, а также трифенилфосфиноксид (схема 2).

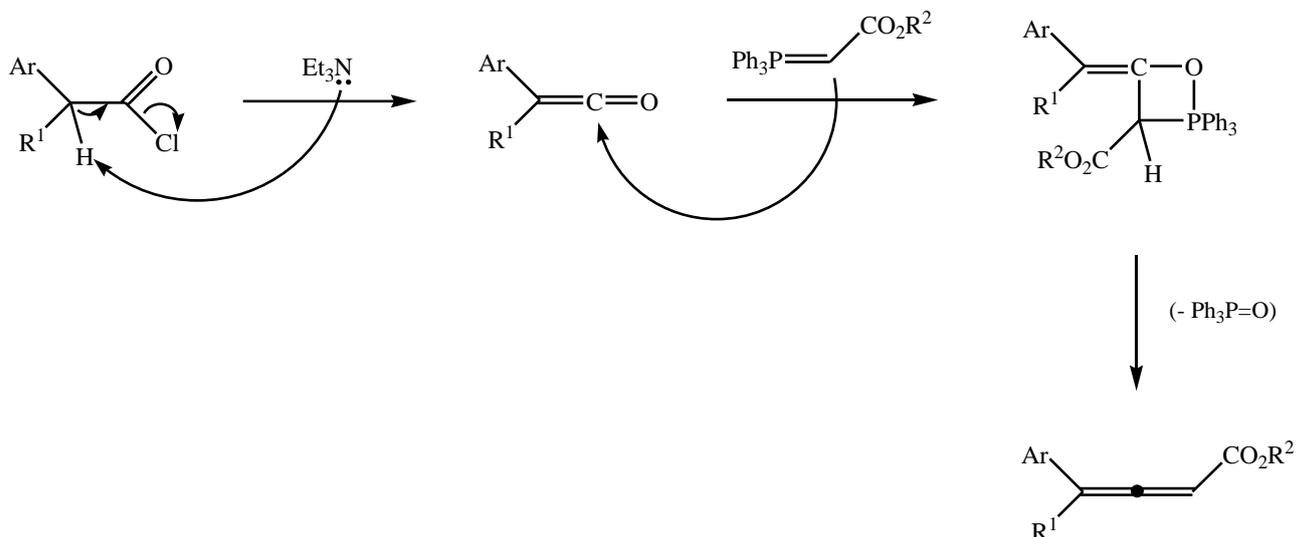


Схема 2. Предполагаемый механизм реакции Виттига.

## 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).

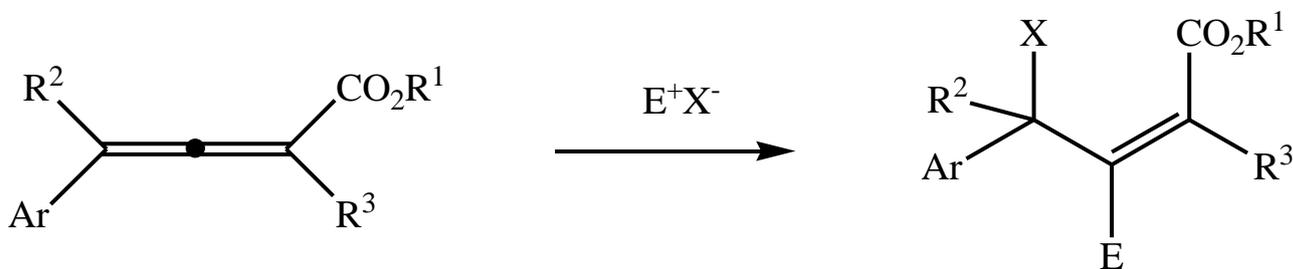


Схема 3. Присоединение электрофилов к алкил 4-арилбута-2,3-диеноатам.

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].

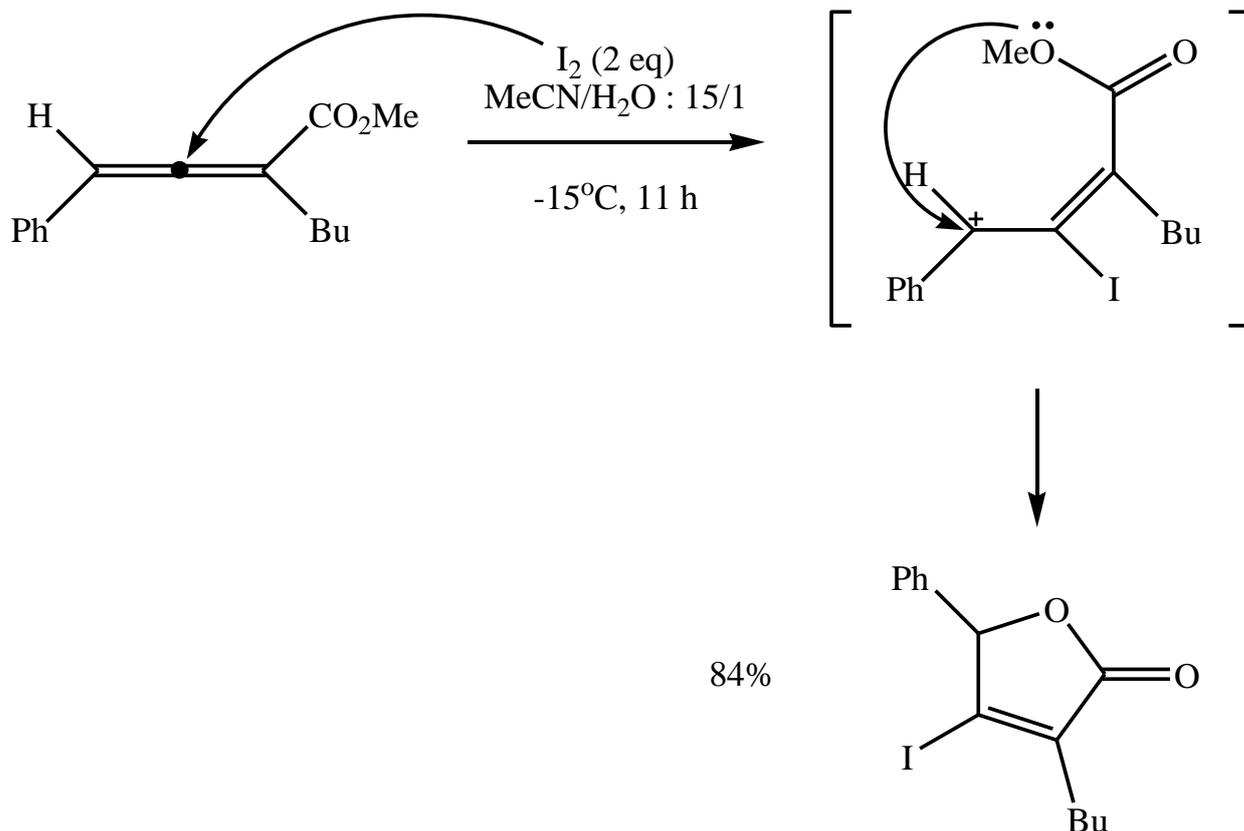


Схема 4. Циклизация метил алленоата под действием  $\text{I}_2$ .

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  $\text{AuCl}$  [20] (схема 5).

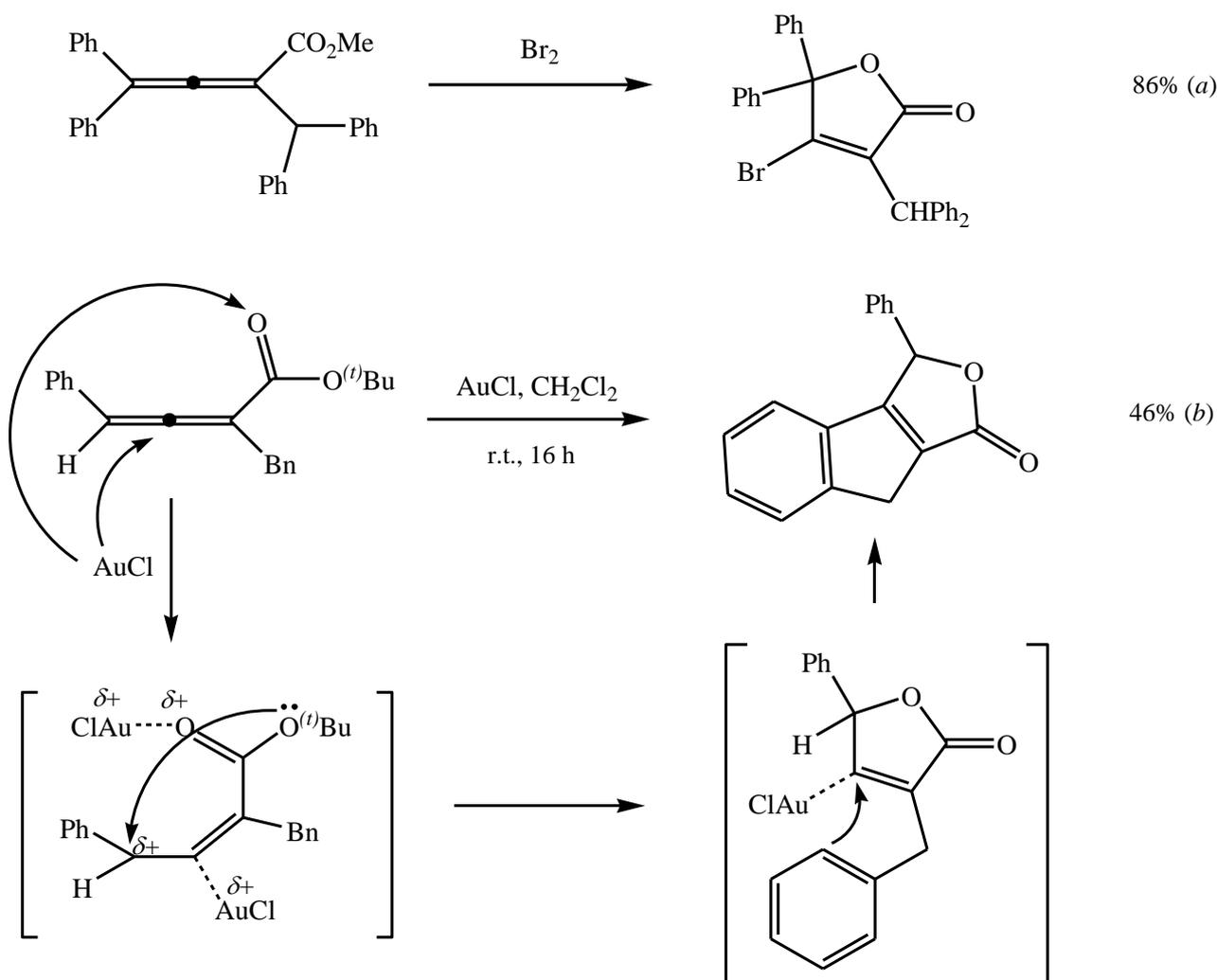


Схема 5. Взаимодействие алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов с  $\text{Br}_2$  (a) и  $\text{AuCl}$  (b).

Бромированные 2-(5H)-фураноны ( $\beta$ -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  $\beta$ -бромбутенолидов был получен путем взаимодействия алкил 4-фенилбута-2,3-диеноатов с  $\text{CuBr}_2$  (схема б).

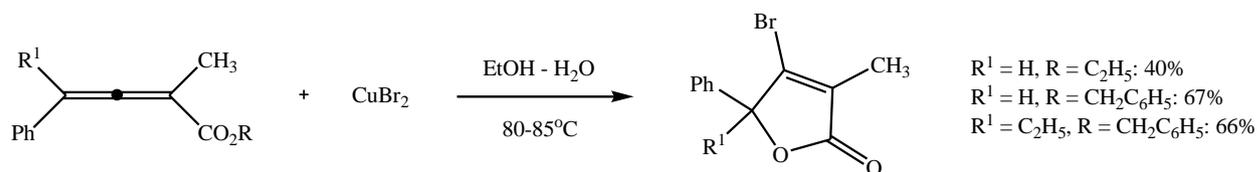


Схема 6. Взаимодействие алкил 4-фенилбута-2,3-диеноатов с  $CuBr_2$ .

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).

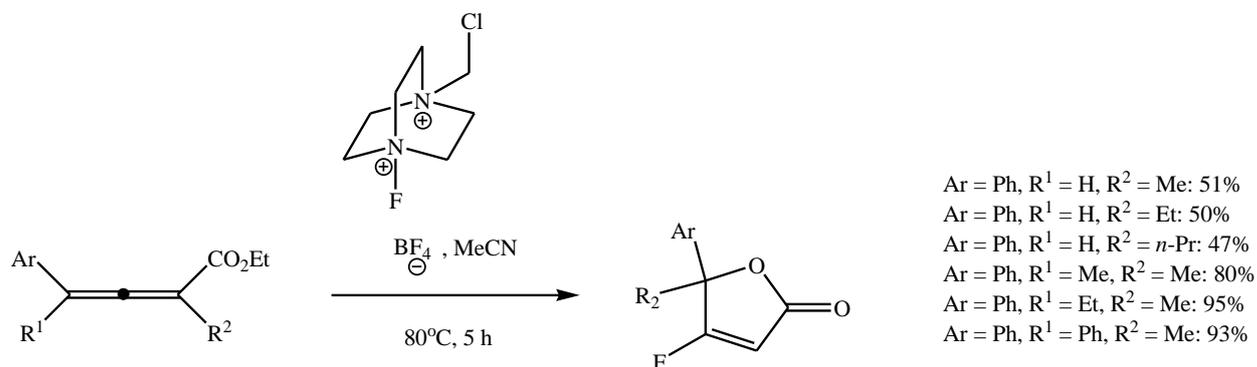


Схема 7. Фторирование алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов.

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).

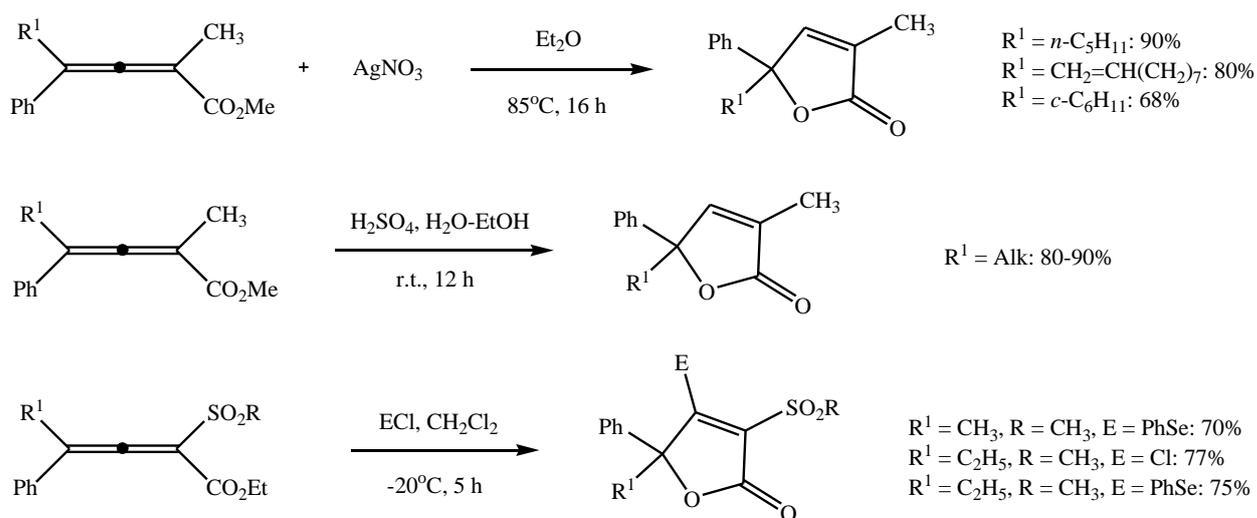


Схема 8. Взаимодействие алкил 4-фенилбута-2,3-диеноатов с электрофилами.

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/H<sub>2</sub>O, при 80°C в атмосфере азота [28] (схема 9).

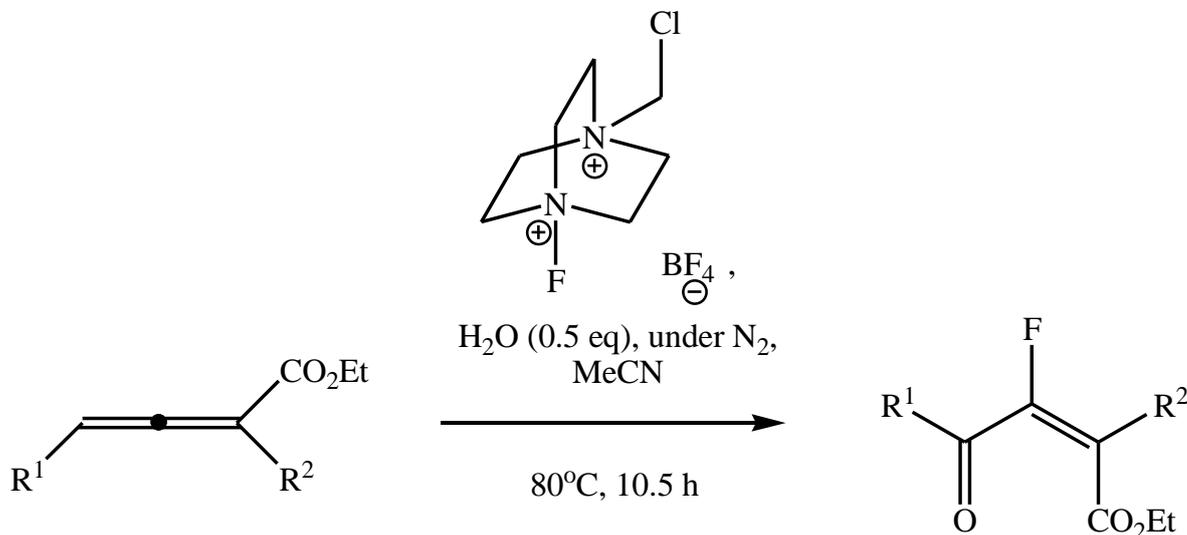


Схема 9. Взаимодействие алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов с Selectfluor.

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 SCF<sub>3</sub>-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.

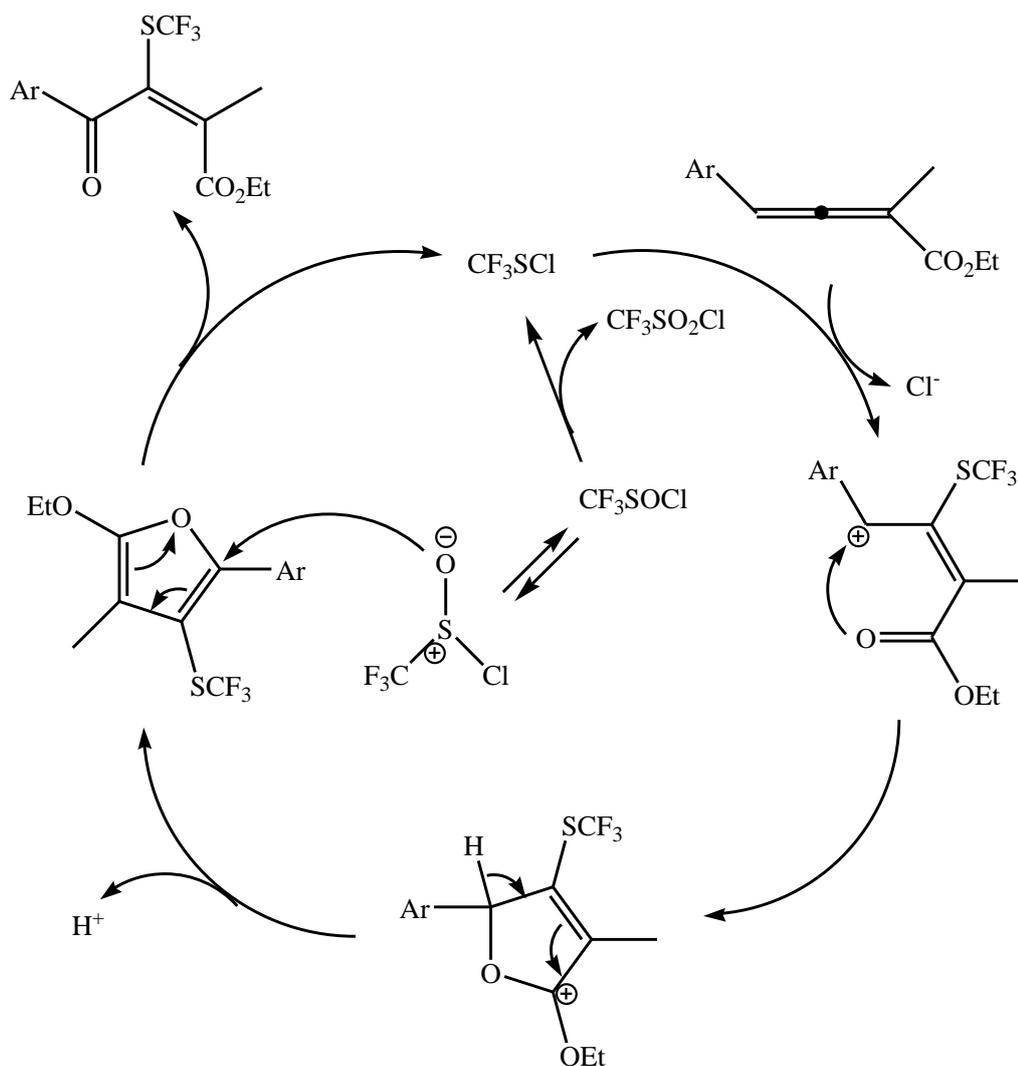


Схема 10. Трифторметилтиолирование этил 4-арил-2-метилбута-2,3-диеноатов.

### 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-дифенилселенид (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.

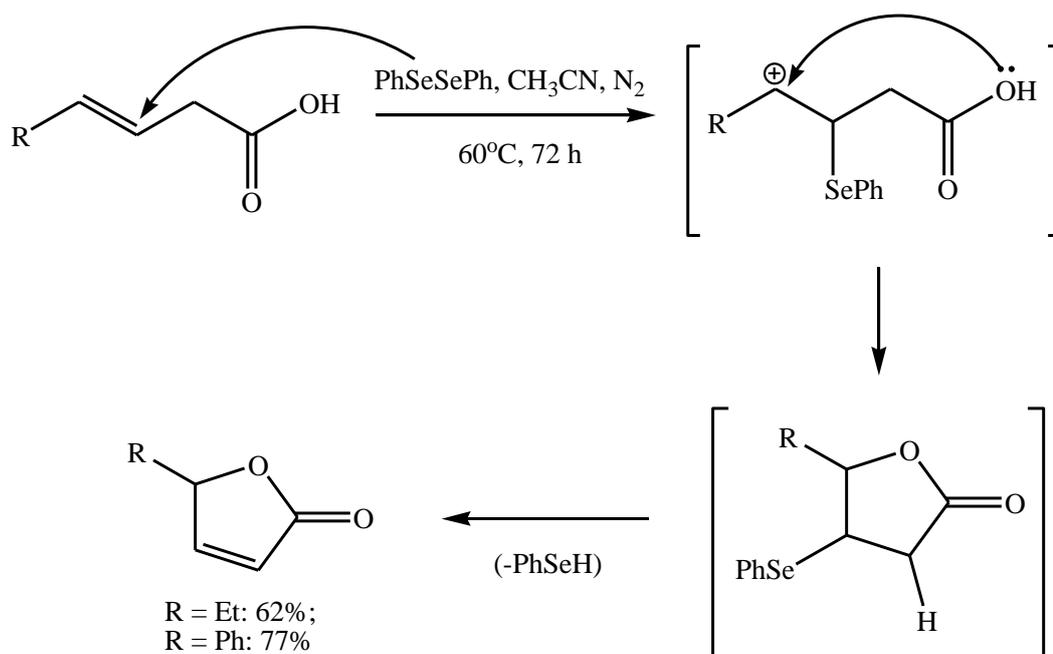
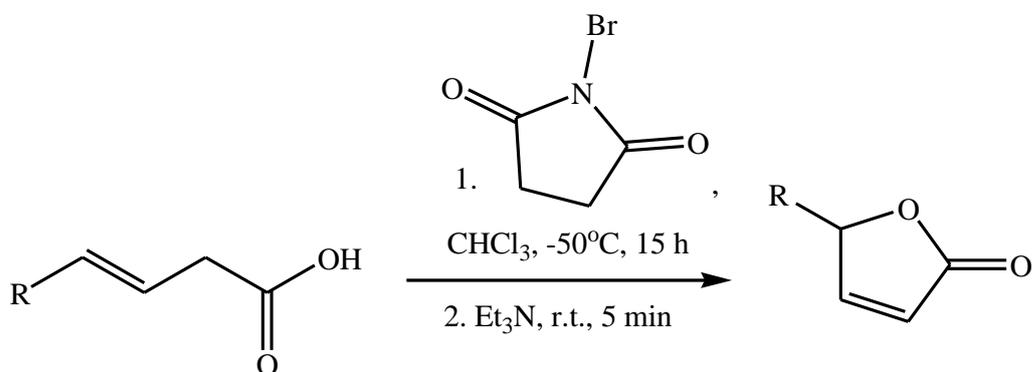


Схема 11. Внутримолекулярная циклизация бут-3-еновых кислот под действием PhSeSePh.

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)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: 99%;  
 R = (4-EtO)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: 99%; R = (4-<sup>t</sup>BuO)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: 99%; R =  
 (3-MeO)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: 99%; R = (2-MeO)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: 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).

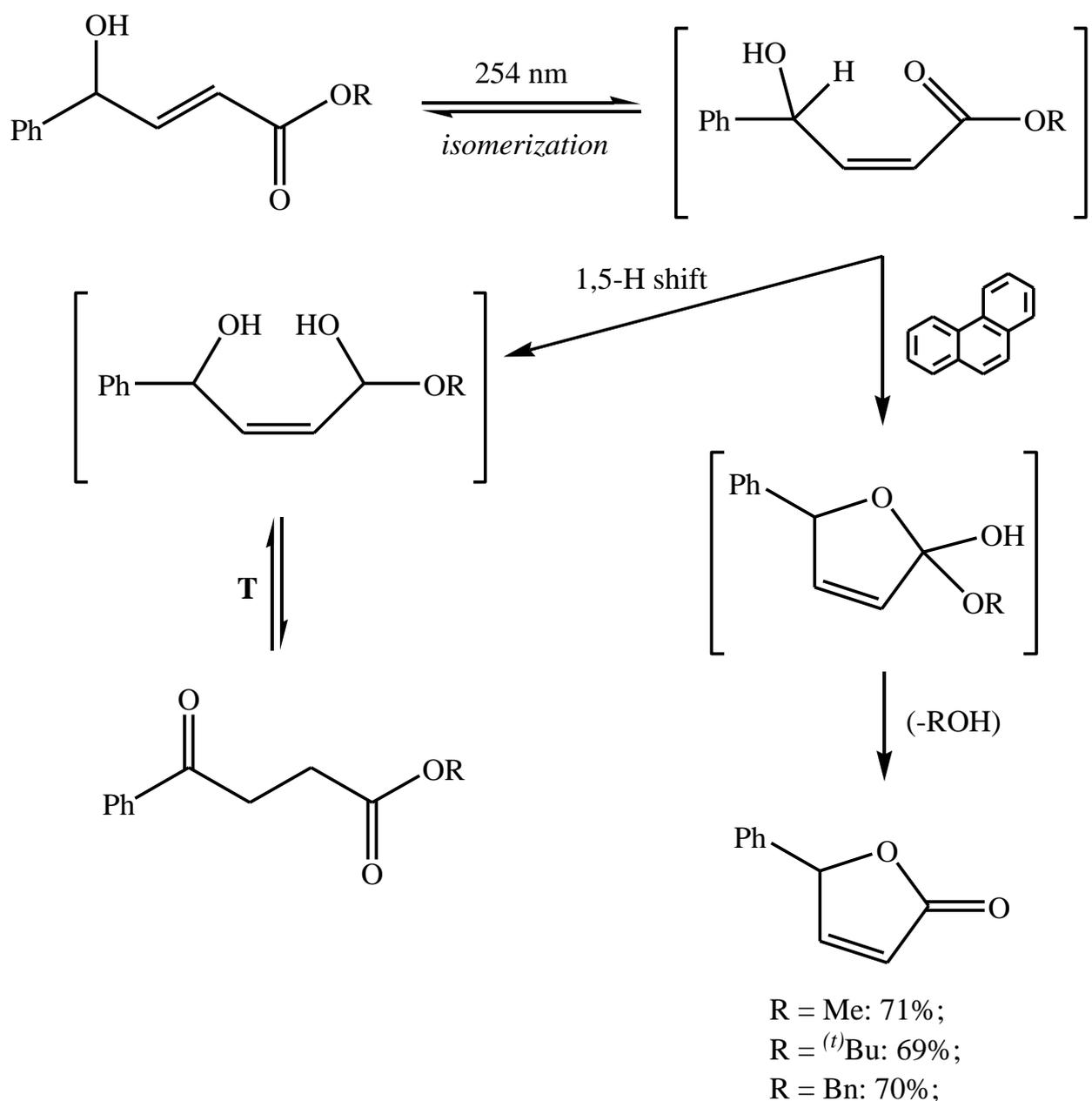


Схема 13. Получение 2-(5H)-фуранонов из (Z)-алкил 4-гидрокси-4-фенилбут-2-еноатов.

Реакции внутримолекулярной циклизации различных соединений могут приводить к образованию 2-(5H)-фуранонов и без электрофильного иницирования. 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.

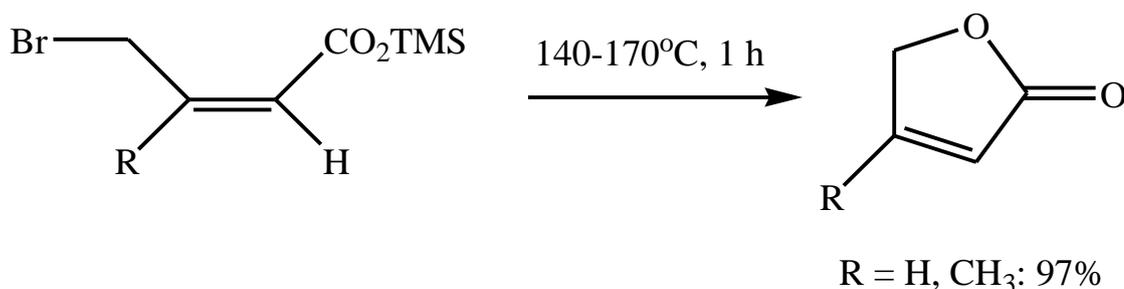


Схема 14. Внутримолекулярная циклизация (Z)-триметилсилил 4-бромбут-2-еноатов.

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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> охлаждали до -78°C, после чего добавляли раствор дифенилсульфоксида (1.5 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Через 10 мин к реакционной смеси добавляли раствор бут-3-еновой кислоты в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 1 ч (схема 15).

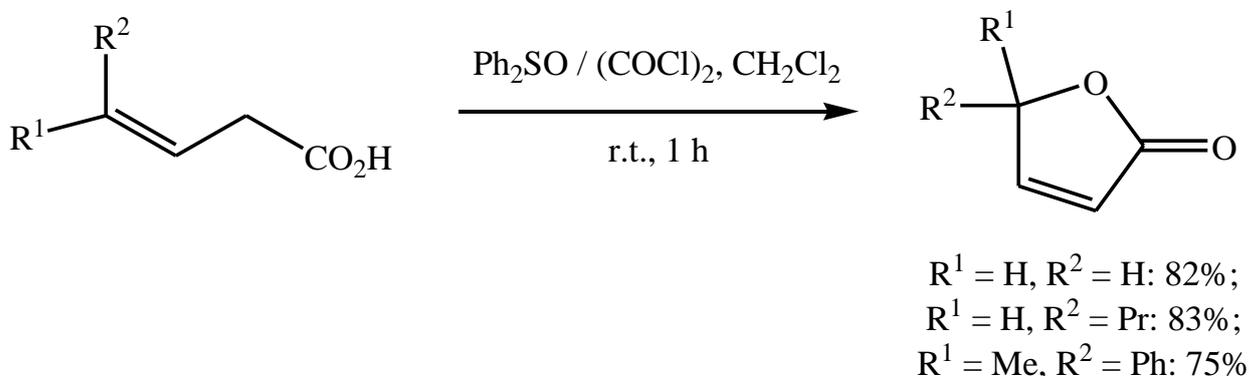
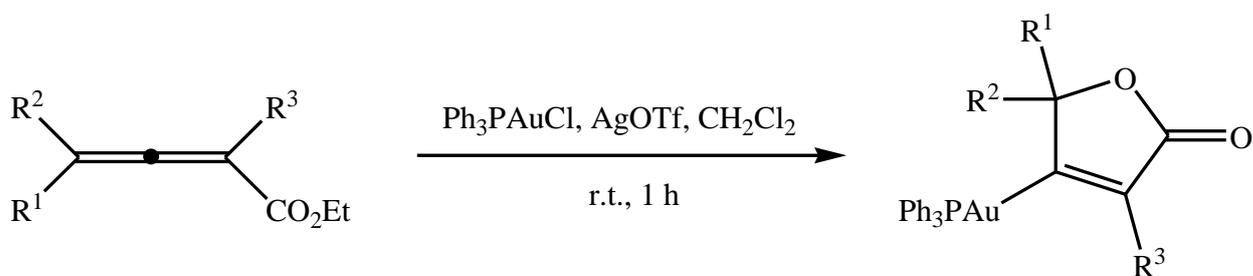


Схема 15. Внутримолекулярная циклизация бут-3-еновых кислот под действием Ph<sub>2</sub>SO / (COCl)<sub>2</sub>.

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 Ph<sub>3</sub>PAu 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  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$ .

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).

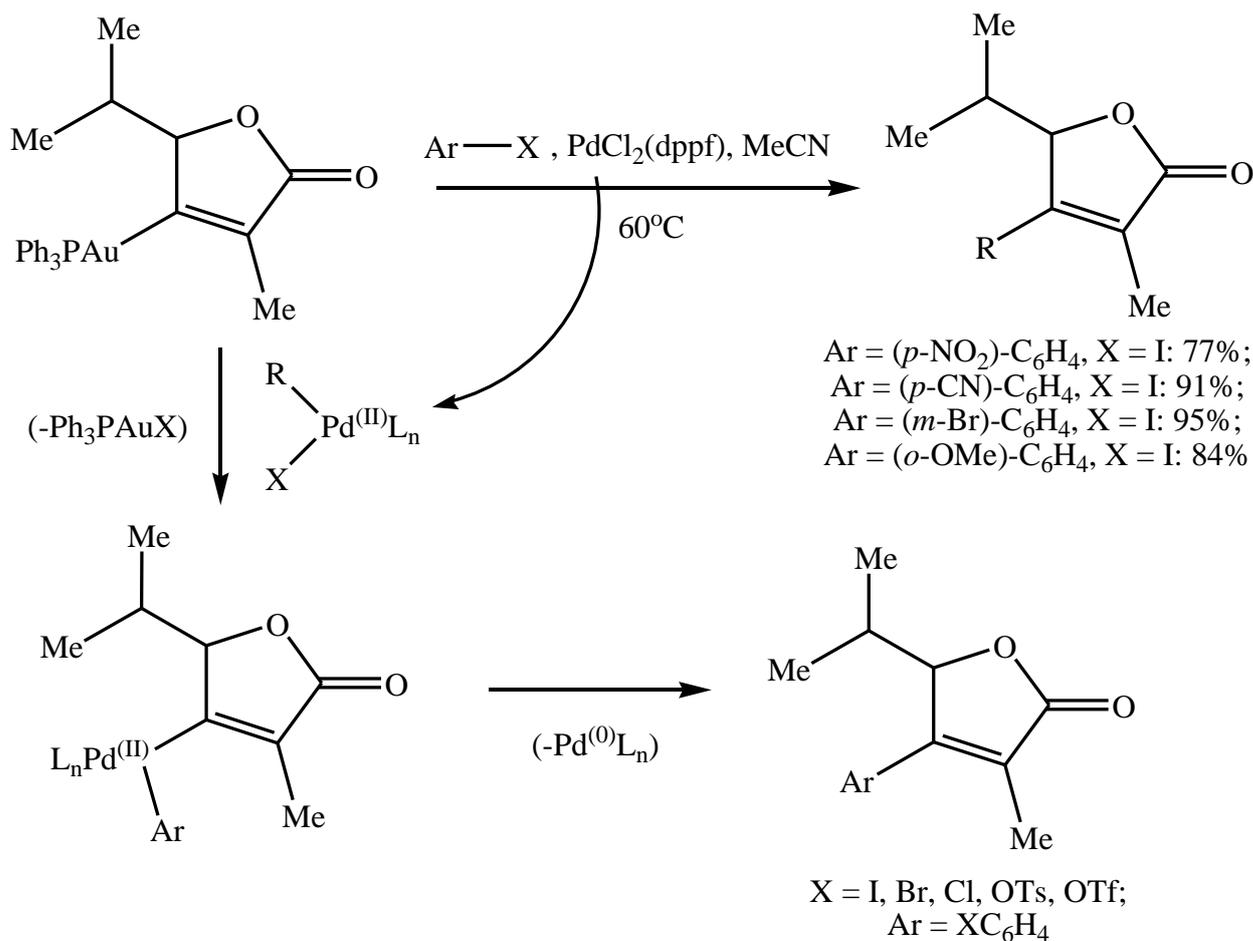


Схема 17. Замена фрагмента  $\text{Ph}_3\text{PAu}$  в циклизате на арильный заместитель.

Многие методы синтеза 2-(5H)-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<sup>(I)</sup> и Pd<sup>(II)</sup> – очень распространенные катализаторы многих органических реакций. Эти соединения более дорогостоящие, чем кислоты Бренстеда (TfOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, HFIP), кислоты Льюиса (AlCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>) 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-(5H)-фуранонов был синтезирован путем взаимодействия алкил 4-арил-4-гидроксид-2-иноатов с TfOH и цеолитами CBV-720 (схема 18).

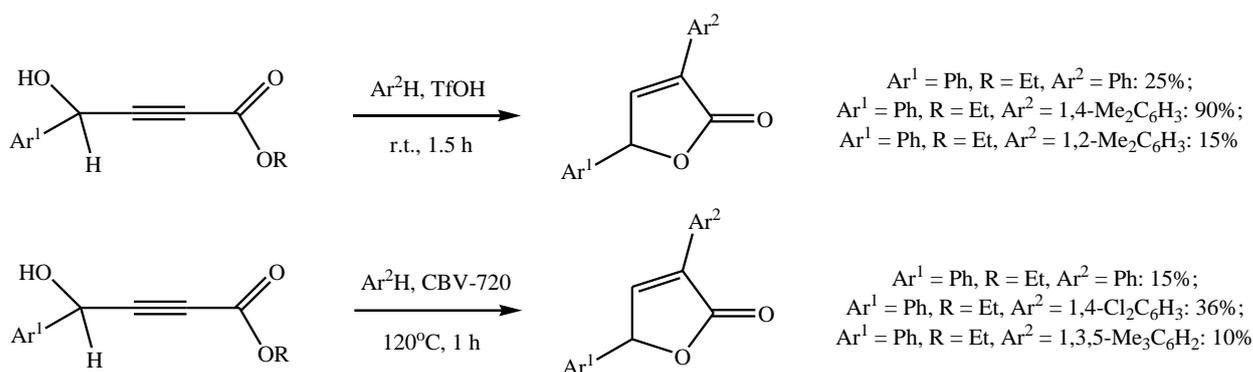


Схема 18. Внутримолекулярная циклизация алкил 4-гидроксид-2-иноатов в суперэлектрофильных условиях.

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

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

Одним из старейших способов получения 2-(5H)-фуранонов является окисление фурфурола пероксидом водорода в условиях электрохимического анодного синтеза с использованием графитовых электродов при 50°C (схема 19). Реакция проводится в системе H<sub>2</sub>O-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-KClO<sub>4</sub> при силе тока 0.03 А. Молярное соотношение фурфурола, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и KClO<sub>4</sub> (фонового электролита) – 1.0:(1.0-2.0):0.01 М [37].

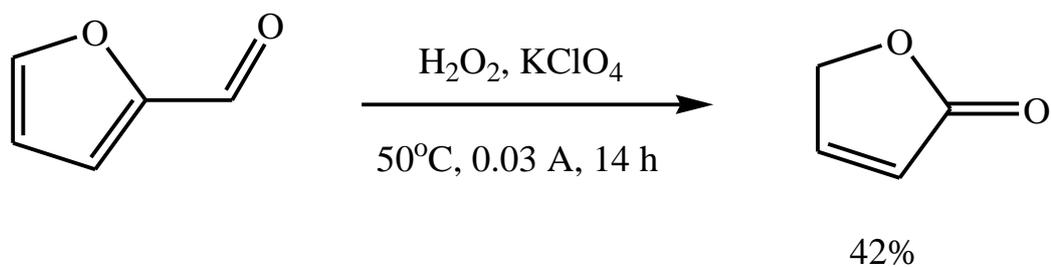


Схема 19. Окисление фурфура пероксидом водорода до 2-(5H)-фуранона.

В работе [38] исследованы реакции окисления замещенных 2,3-дигидрофуранов кислородом в  $\text{CCl}_4$  при комнатной температуре. Продуктами данных реакций являются аллильные гидропероксиды, обработка которых водным раствором  $\text{FeSO}_4$  дает соответствующие 2-(5H)-фураноны с высокими выходами (схема 20).

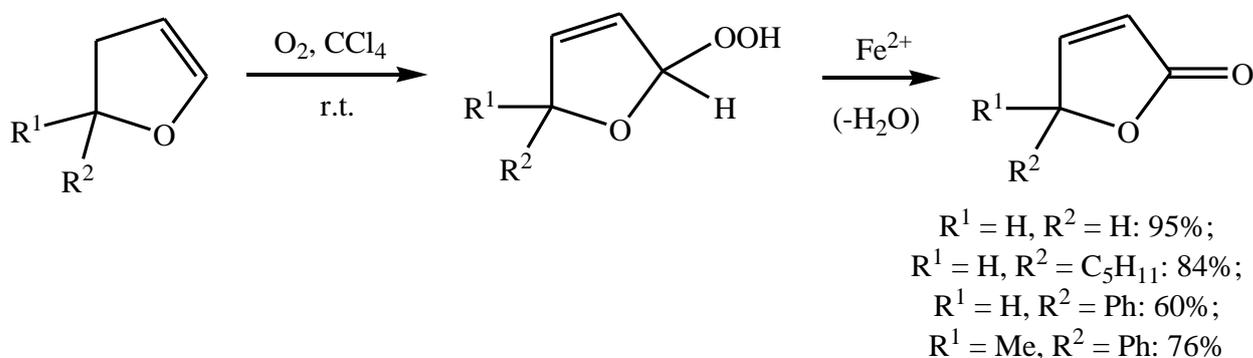


Схема 20. Окисление 2,3-дигидрофуранов кислородом до 2-(5H)-фуранонов.

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.

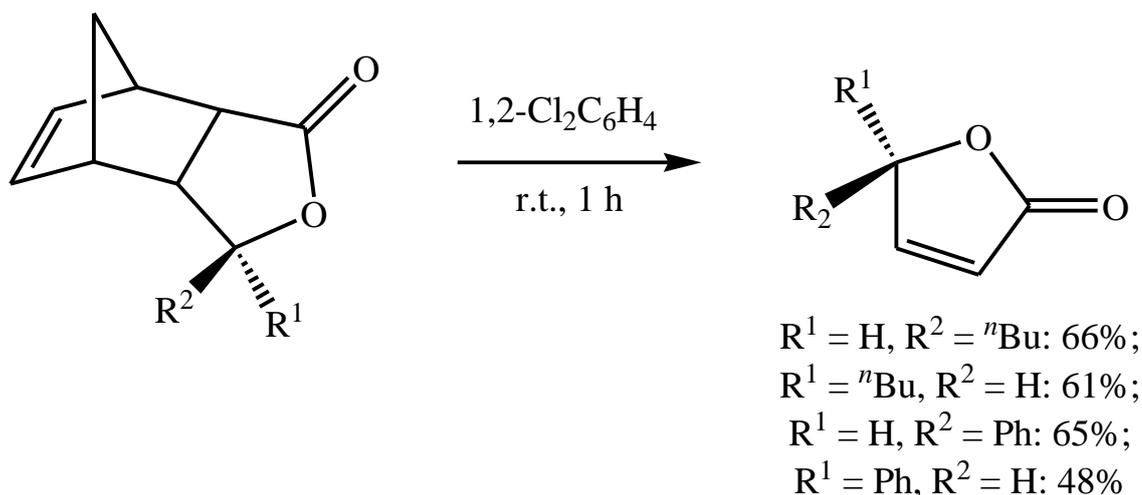


Схема 21. Синтез 2-(5H)-фуранонов по реакции ретро-Дильса-Альдера.

#### 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”.

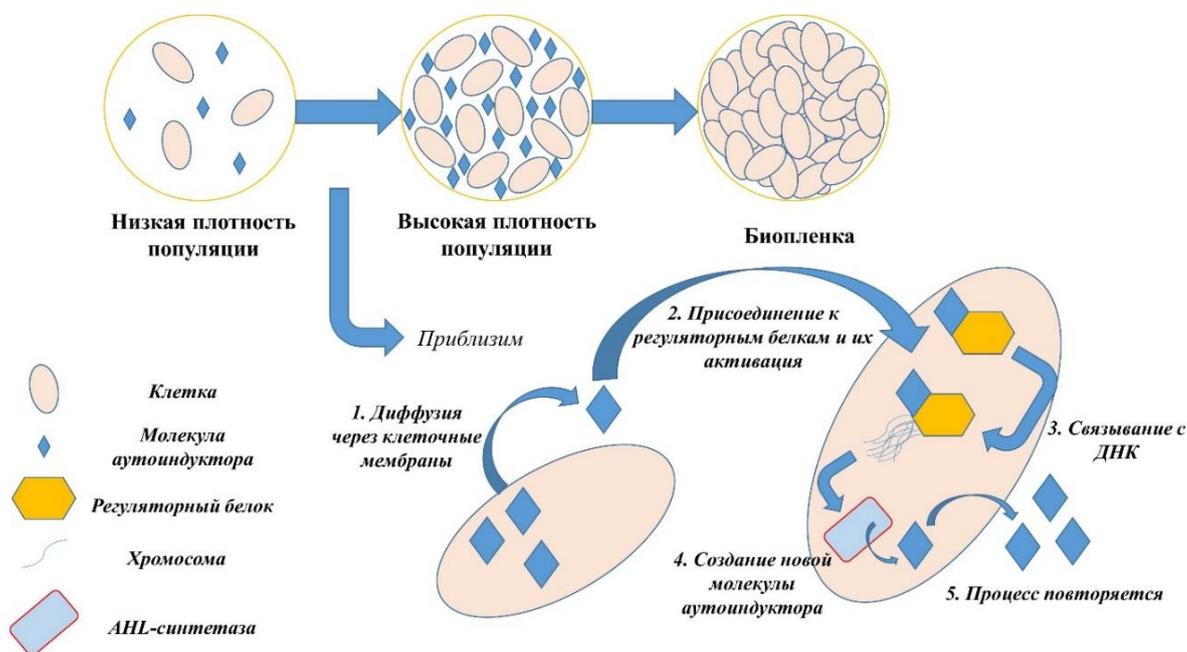


Схема 22. Механизм процесса Quorum Sensing.

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).

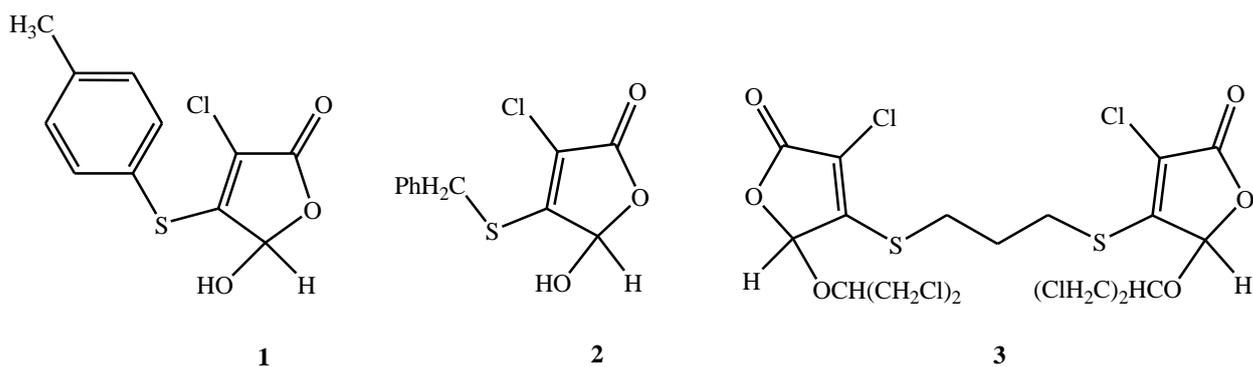


Схема 23. Структурные формулы 2-(5H)-фуранонов, подавляющих образование биопленок *B. Subtilis* при концентрации 10 мкг/мл.

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
<b>1</b>	25	10
<b>2</b>	25	10
<b>3</b>	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, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, HFIP), Льюиса (AlCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>), 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  $\alpha$ -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%.

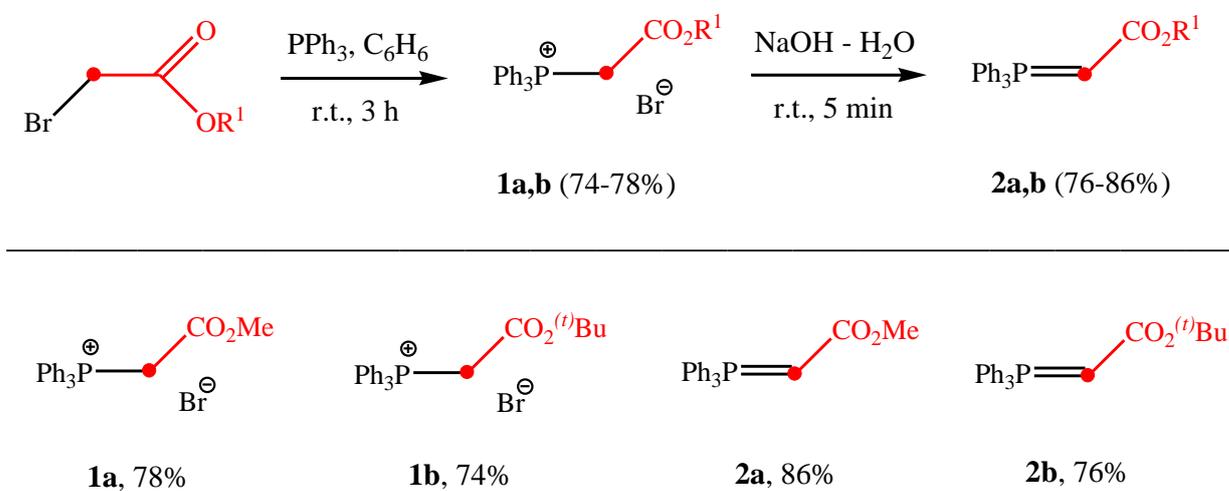


Схема 24. Синтез илидов фосфора.

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

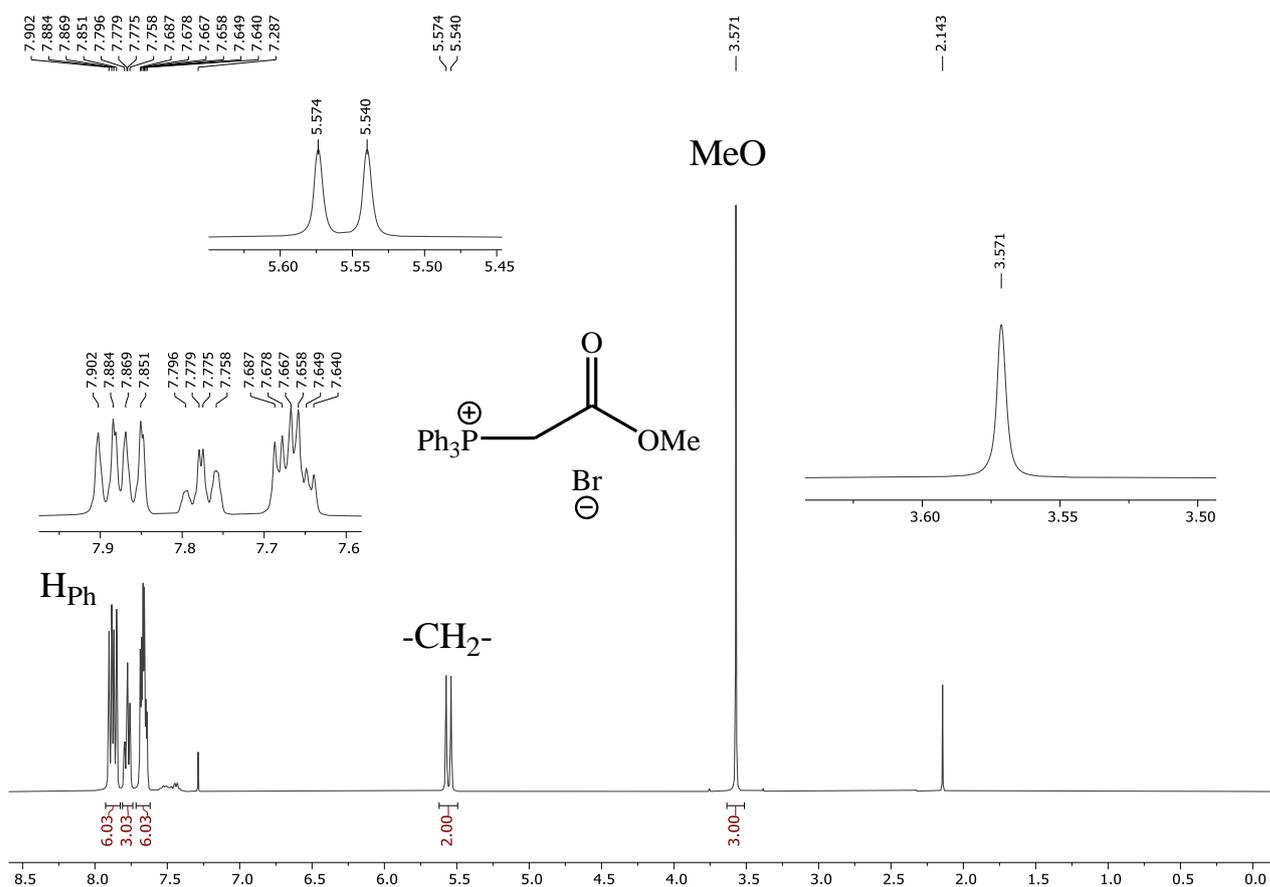


Рисунок 1. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения **1a** (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц).

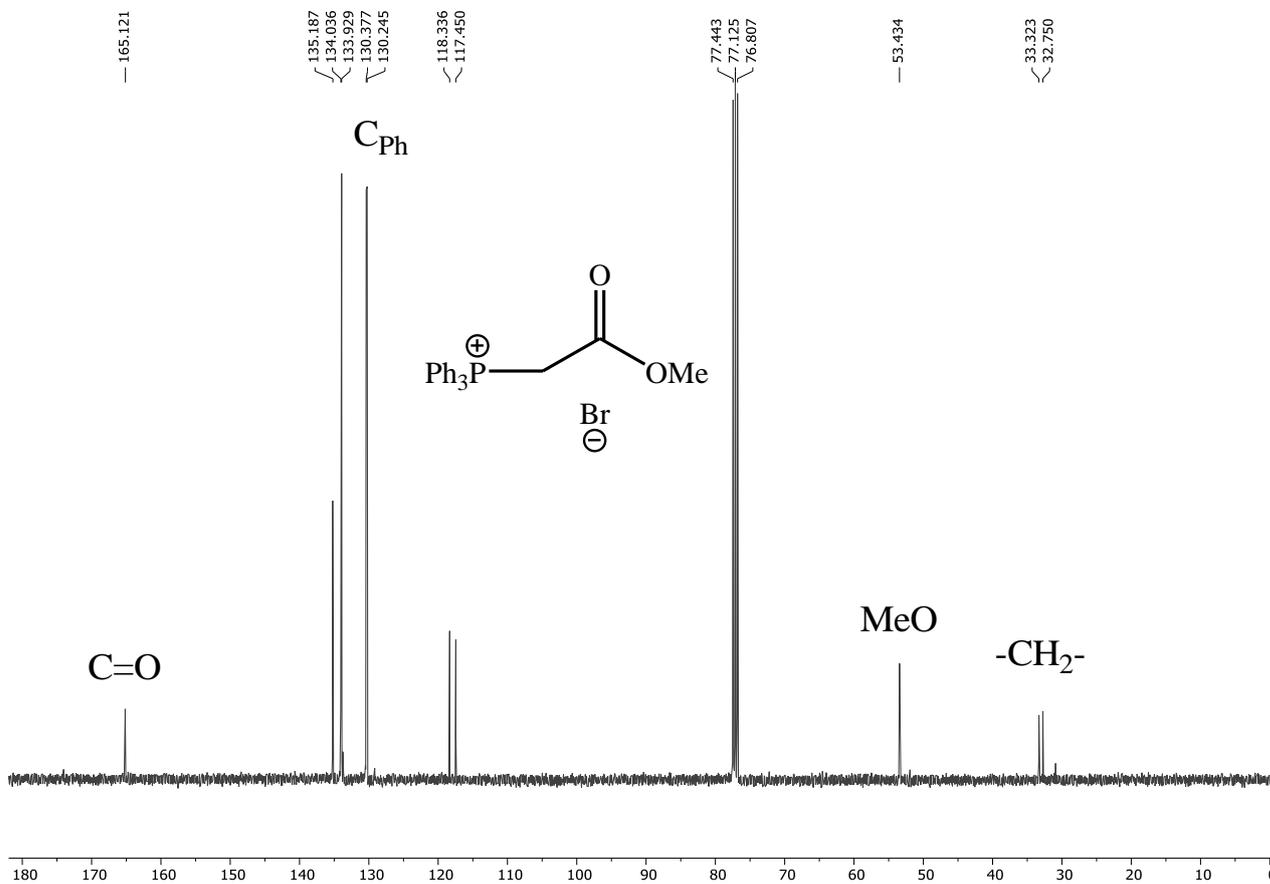


Рисунок 2. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C соединения **1a** (CDCl<sub>3</sub>, 101 МГц).

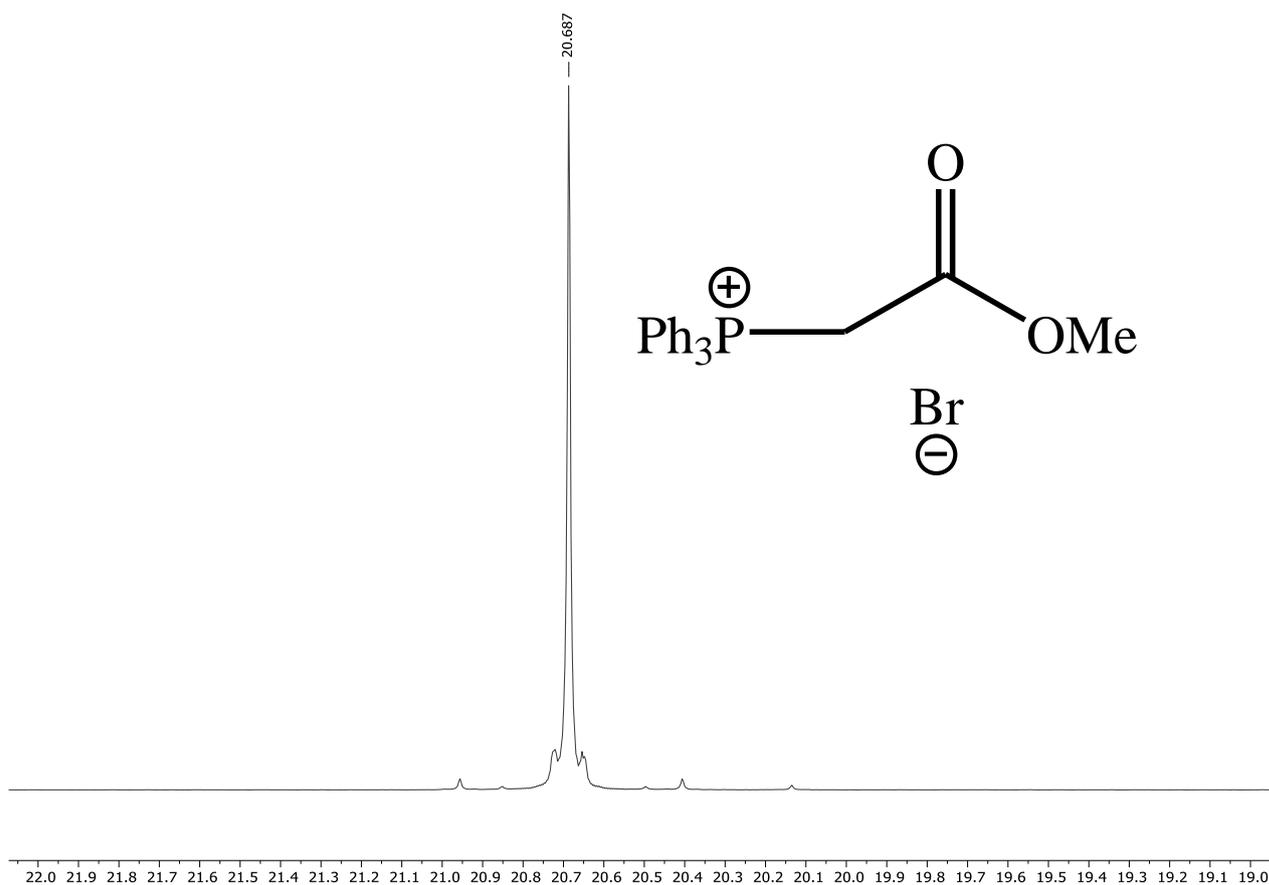


Рисунок 3. Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  соединения **1a** (CDCl<sub>3</sub>, 162 МГц).

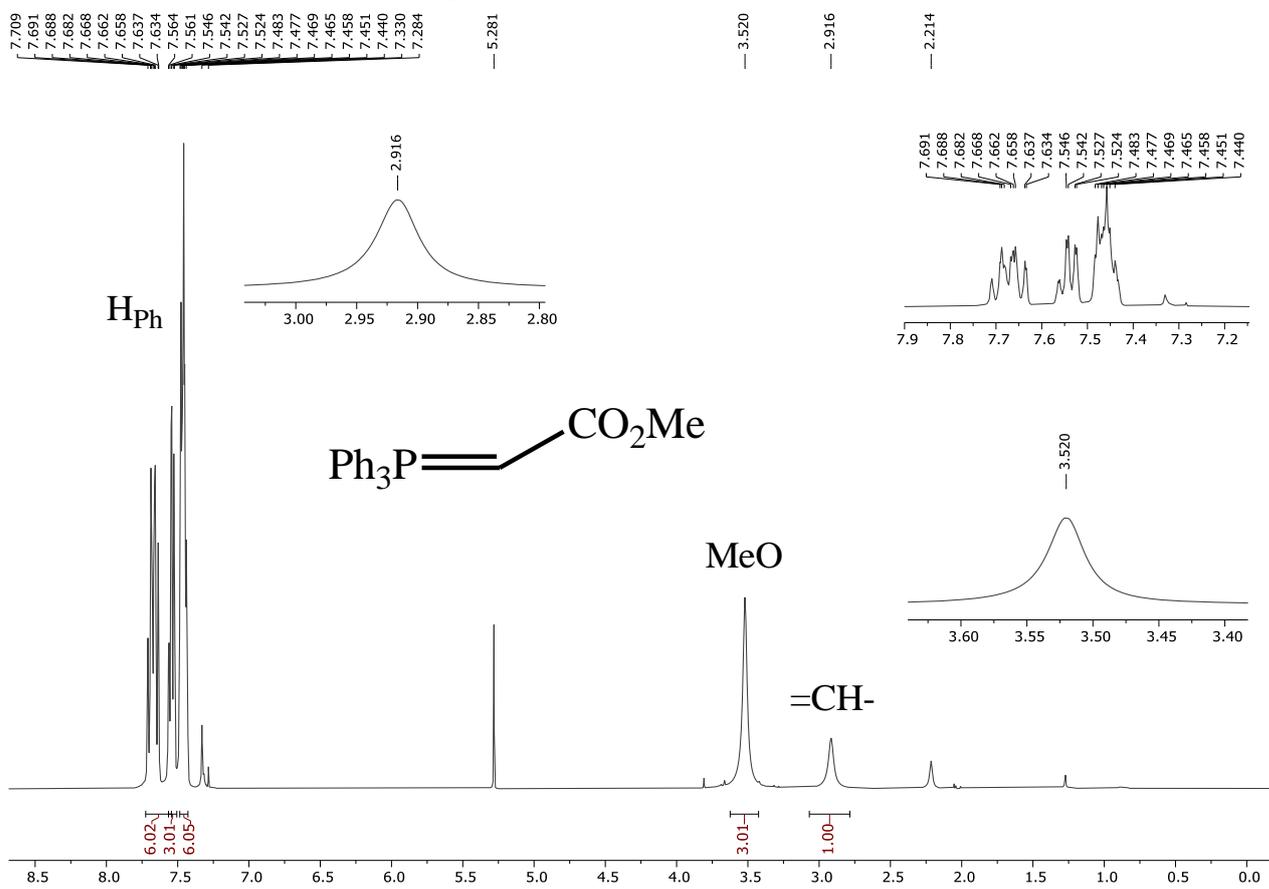


Рисунок 4. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **2a** (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц).

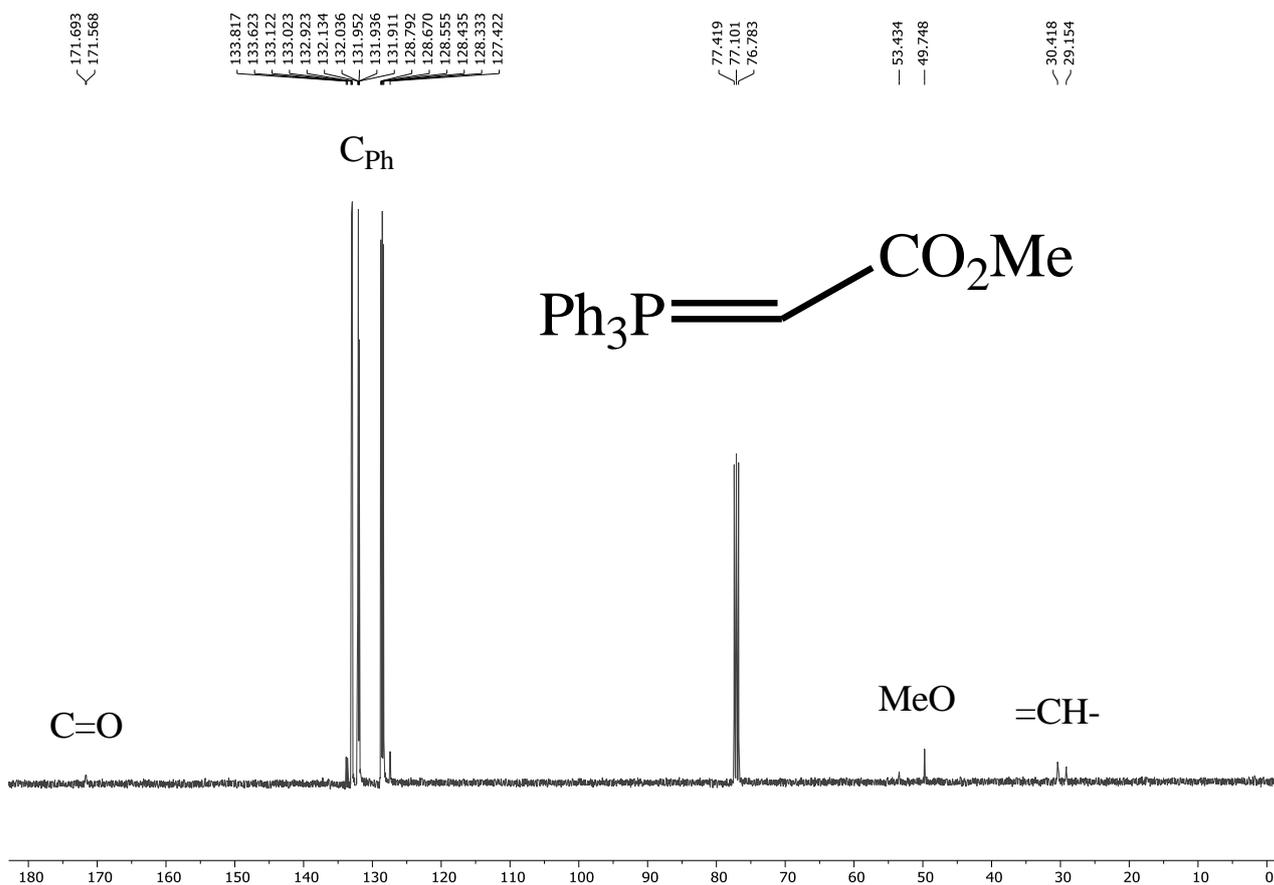


Рисунок 5. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C соединения **2a** (CDCl<sub>3</sub>, 101 МГц).

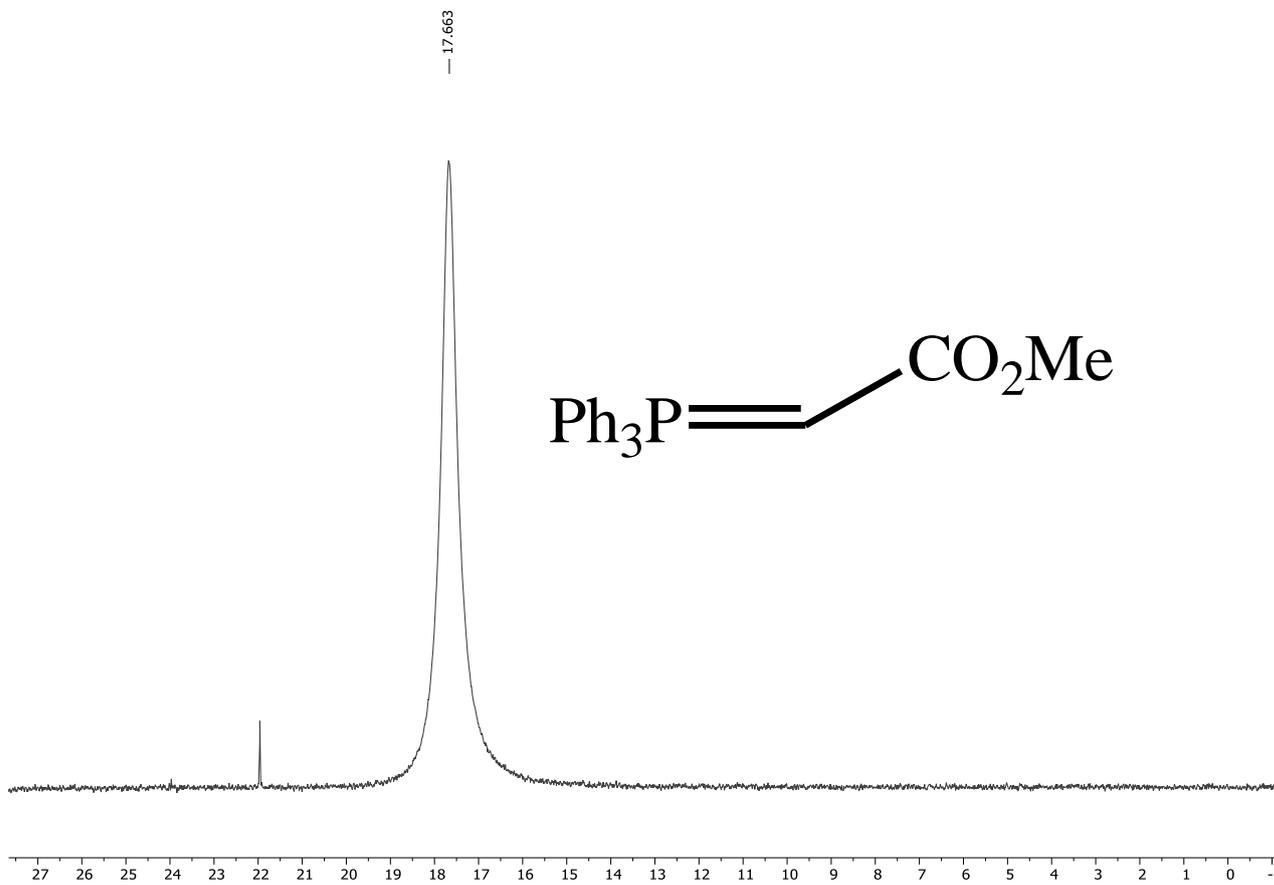
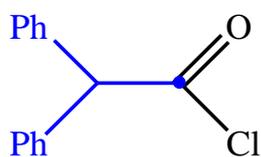
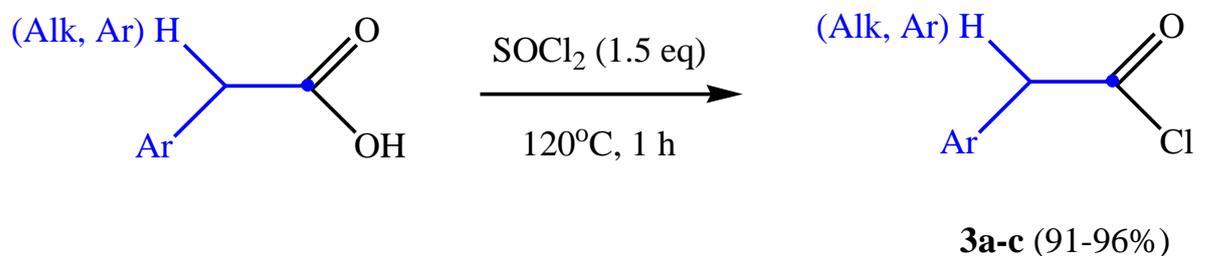


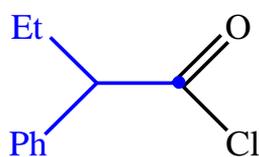
Рисунок 6. Спектр ЯМР <sup>31</sup>P соединения **2a** (CDCl<sub>3</sub>, 162 МГц).

## 2.2. Синтез хлорангидридов карбоновых кислот

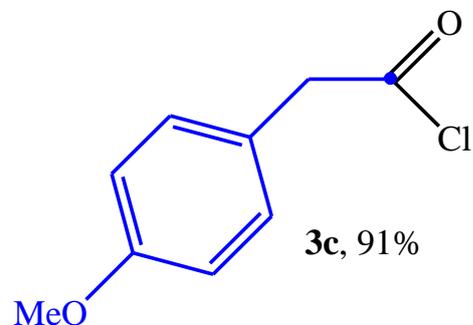
Хлорангидриды карбоновых кислот **3a-c** были получены по реакции соответствующих карбоновых кислот с тионилхлоридом по литературной методике [49] с выходами 91-96% (схема 25).



**3a**, 92%



**3b**, 96%



**3c**, 91%

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).



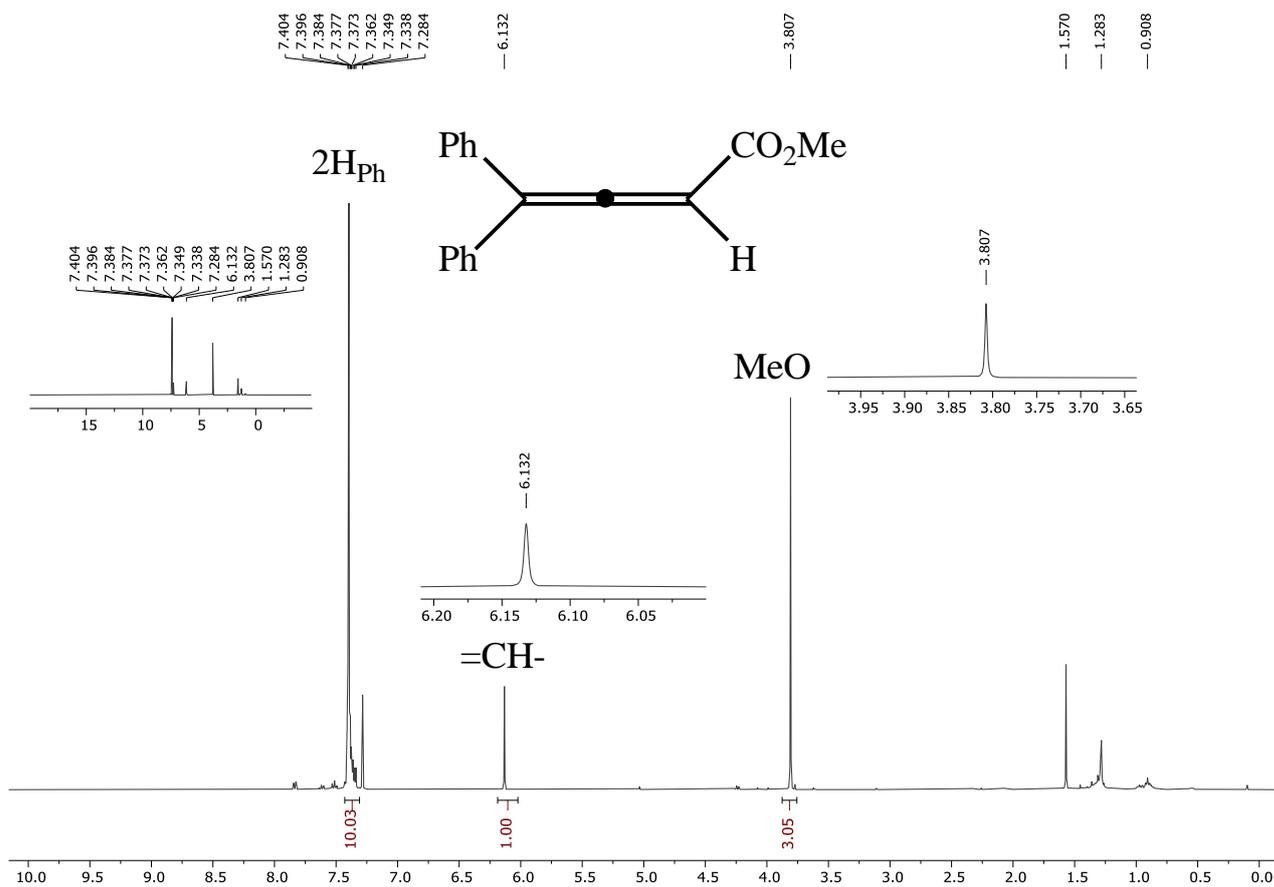


Рисунок 7. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **4a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц).

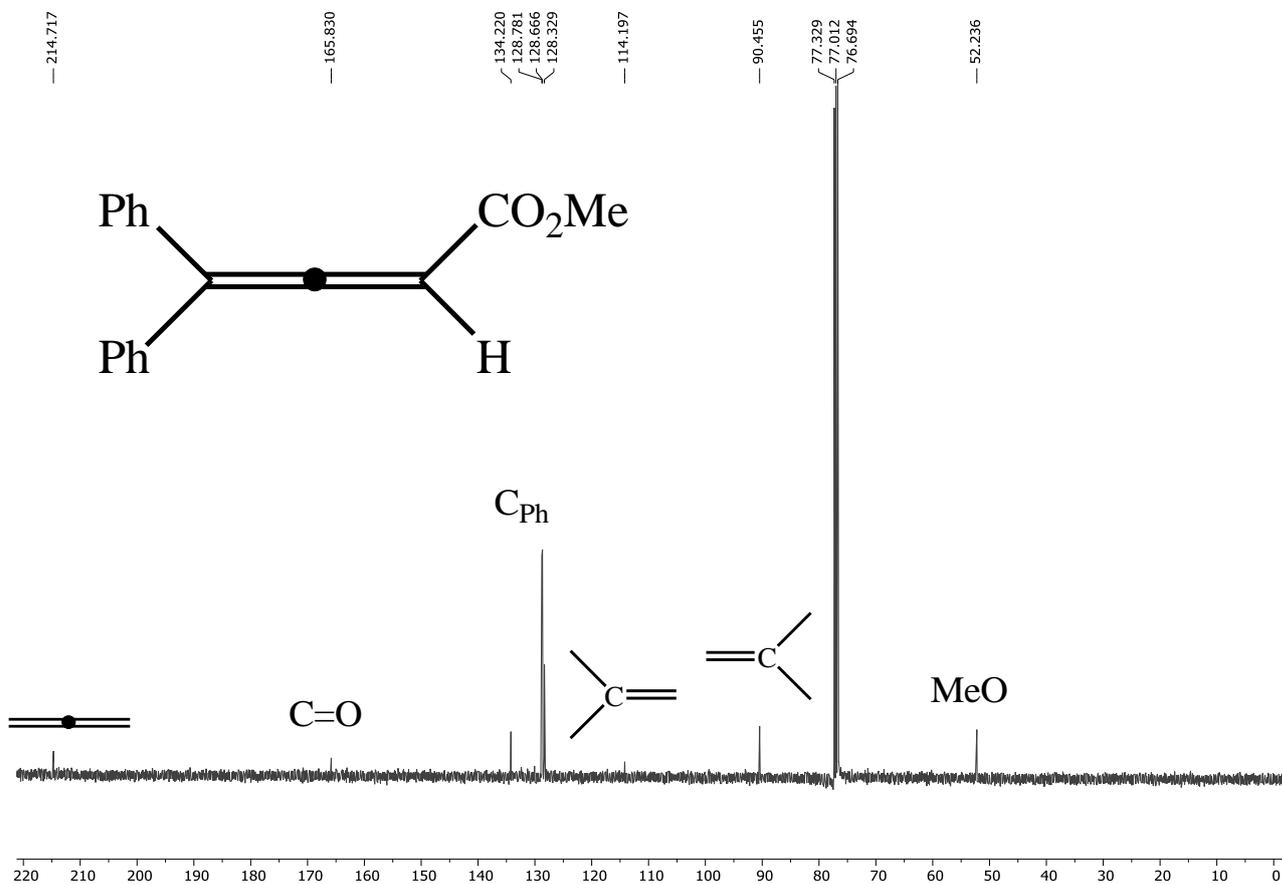


Рисунок 8. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **4a** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 МГц).

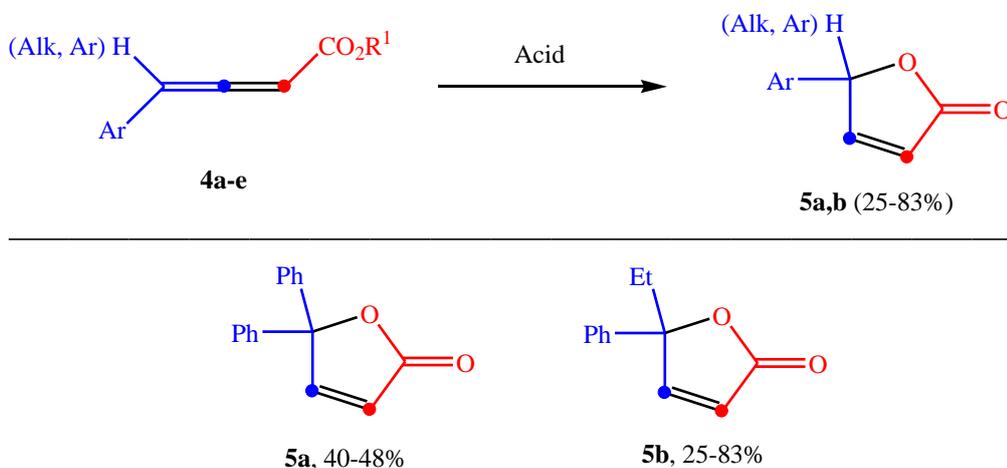
## 2.4. Реакции алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов под действием суперкислот

В данной работе исследованы превращения алленоатов **4a-e** под действием кислот Бренстеда (TfOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, HFIP), Льюиса (AlCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>), 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].

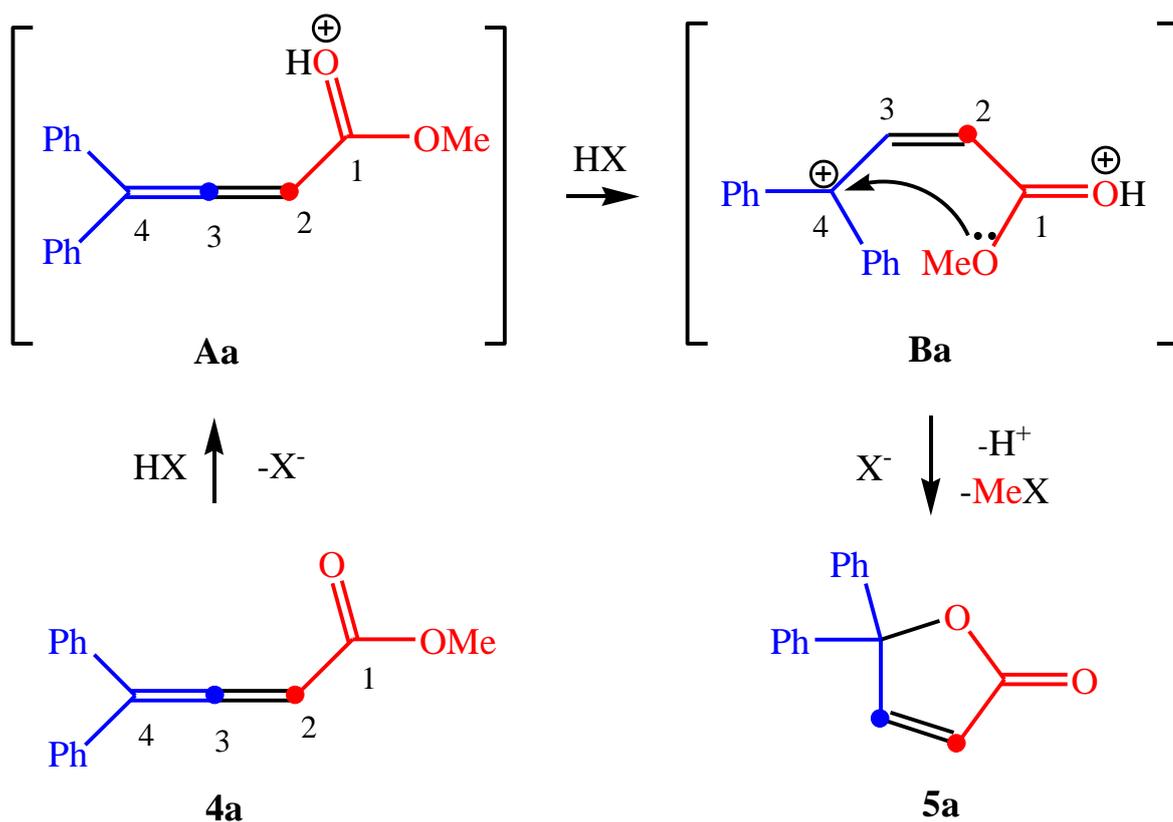
Найдено, что алкил 4-арилбута-2,3-диеноаты **4a-d** в реакциях электрофильной активации циклизуются в 2-(5*H*)-фураноны **5a,b** с выходами 25-83%. В *таблице 2* приведены результаты исследования реакций алленоатов под действием различных кислот. Из данных таблицы видно, что внутримолекулярная циклизация 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	Аллоеноат	Кислота	Растворитель	T, °C	t, мин	Фуранон (выход, %)
1	<b>4a</b>	TfOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	5	<b>5a</b> (48%)
2	<b>4b</b>	TfOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	30	<b>5a</b> (40%)
3	<b>4c</b>	TfOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	15	<b>5b</b> (83%)
4	<b>4d</b>	TfOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	15	<b>5b</b> (72%)
5	<b>4d</b>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	30	<b>5b</b> (48%)
6	<b>4d</b>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	60	<b>5b</b> (37%)
7	<b>4d</b>	AlCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	30	Сложная смесь веществ
8	<b>4d</b>	AlBr <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	60	<b>5b</b> (34%)
9	<b>4d</b>	HFIP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	60	<b>5b</b> (41%)
10	<b>4d</b>	Цеолит CBV-500	1,2-Cl <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	100	60	<b>5b</b> (31%)
11	<b>4d</b>	Цеолит CBV-720	1,2-Cl <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	100	60	Сложная смесь веществ
12	<b>4d</b>	Цеолит CBV-720	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	100	60	<b>5b</b> (25%)
13	<b>4e</b>	TfOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	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 C<sup>3</sup>. В результате получается дикатионная частица **Ba**. Далее происходит атака атома C<sup>4</sup> 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  $\delta^+$ . Далее кислота Льюиса  $\text{AlX}_3$  атакует центральный атом углерода алленовой триады  $\text{C}^3$ , что влечет за собой ослабление связи  $\text{C}^3=\text{C}^4$ . На атоме  $\text{C}^4$  генерируется заряд  $\delta^+$ . Последней стадией предполагаемого механизма является внутримолекулярная циклизация интермедиата **B<sup>(III)</sup>a** в продукт **5a**.

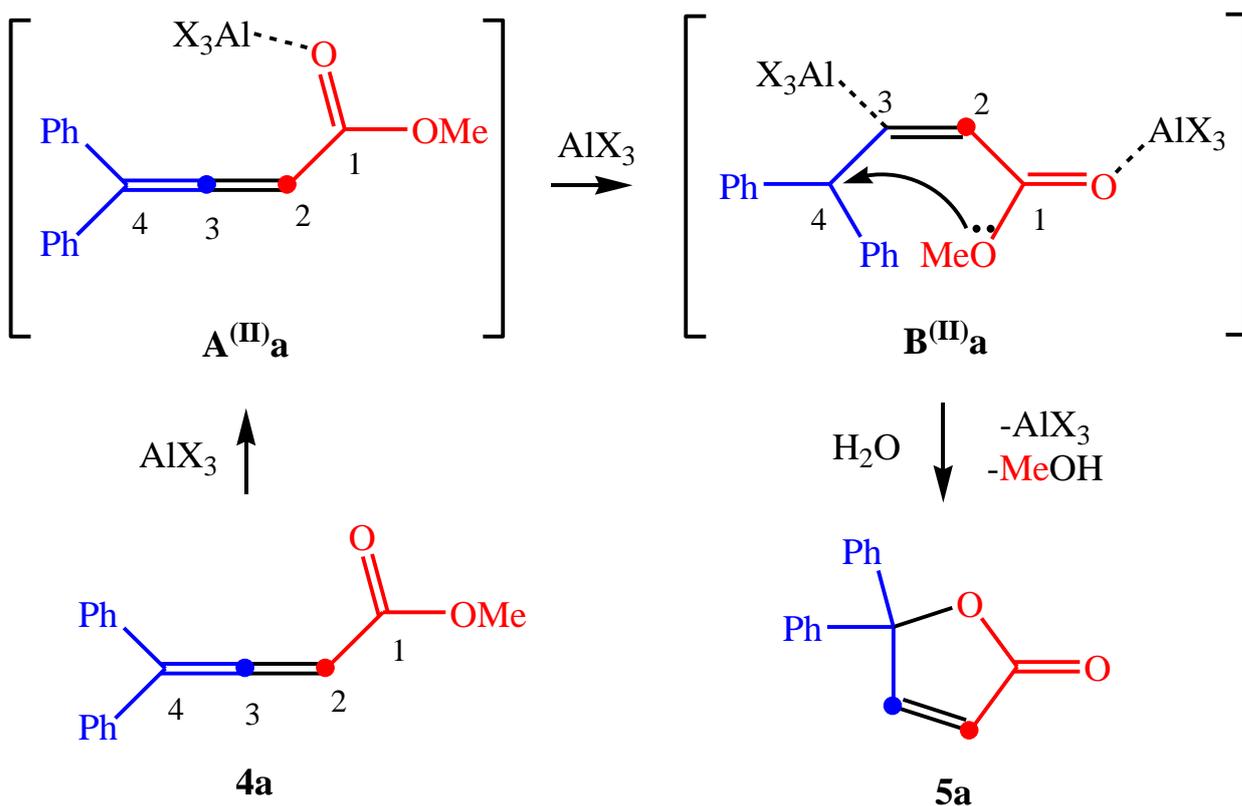


Схема 28. Предполагаемый механизм внутримолекулярной циклизации алленоатов под действием кислот Льюиса.

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

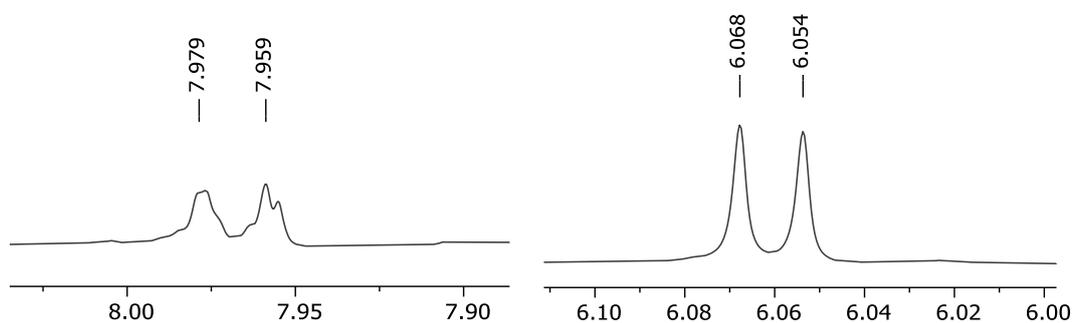
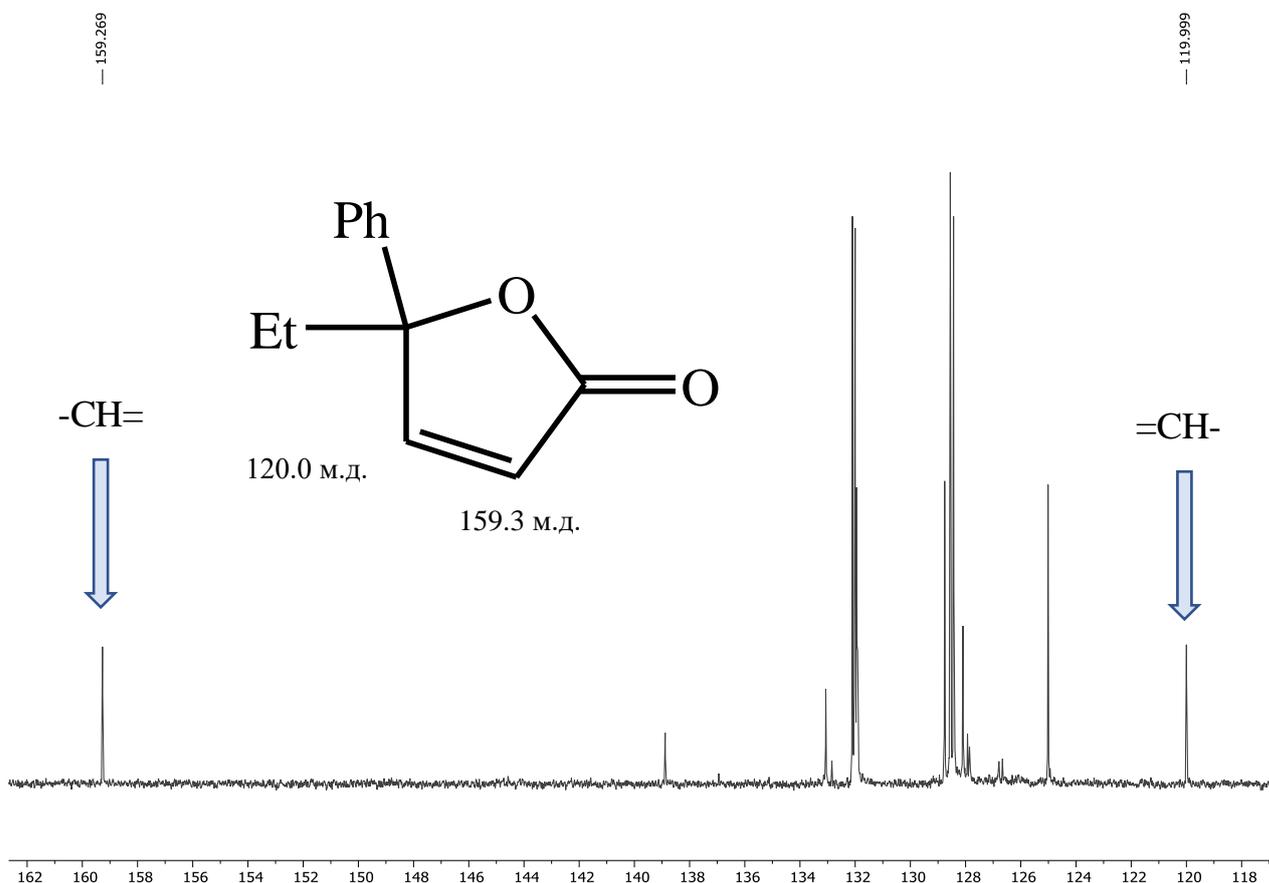


Рисунок 9. Характеристические дублеты соединения **5b** на спектре ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц).



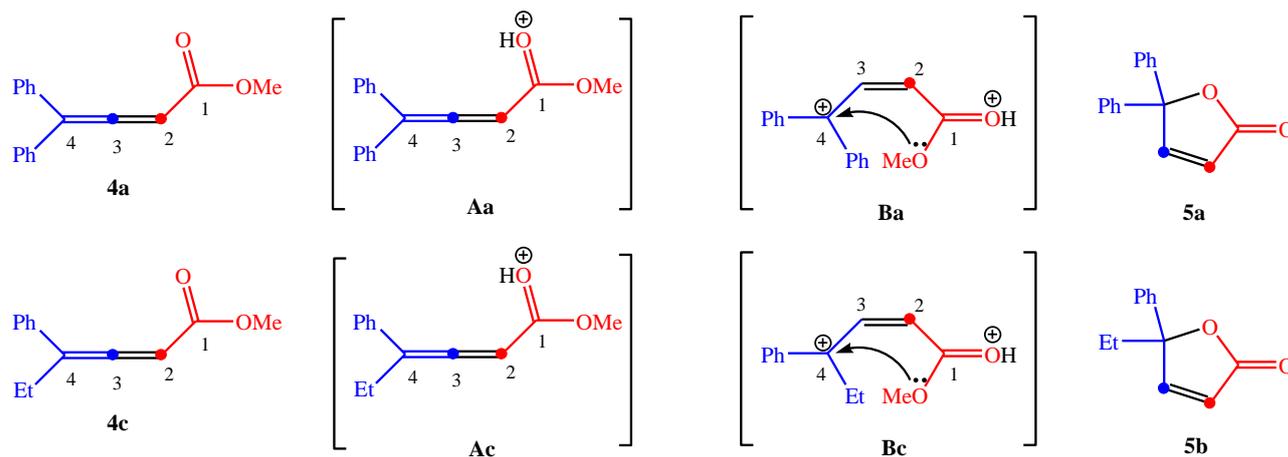
*Рисунок 10. Характеристические сигналы соединения **5b** на спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **5b** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 МГц).*

### 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  $\omega$  [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  $\omega$  (6.5 и 6.3 эВ соответственно). Значительный положительный заряд находится на атомах  $\text{C}^1$  дикатионных частиц **Ba** и **Bc** (по 0.88 эВ), в то время как атомы  $\text{C}^2$  не несут существенного положительного заряда. На атомах  $\text{C}^4$  также сгенерирован положительный заряд с достаточно большим значением  $q$  (0.23 и 0.32 эВ). С другой стороны, атом  $\text{C}^1$  интермедиатов **Ba** и **Bc** не вносит значительный вклад в НСМО (2.7 и 4.4% соответственно) по сравнению с атомом  $\text{C}^4$

дикатионных частиц (25.6 и 14.5%). Анализируя все вышесказанное, можно сделать вывод о том, что реакционная способность электрофильного центра C<sup>4</sup> в частицах **Вa** и **Вc** определяется как зарядовыми, так и орбитальными факторами. Визуализация НСМО дикатионной частицы **Вa** показывает большой вклад АО атома C<sup>4</sup> (рис. 11).

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



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

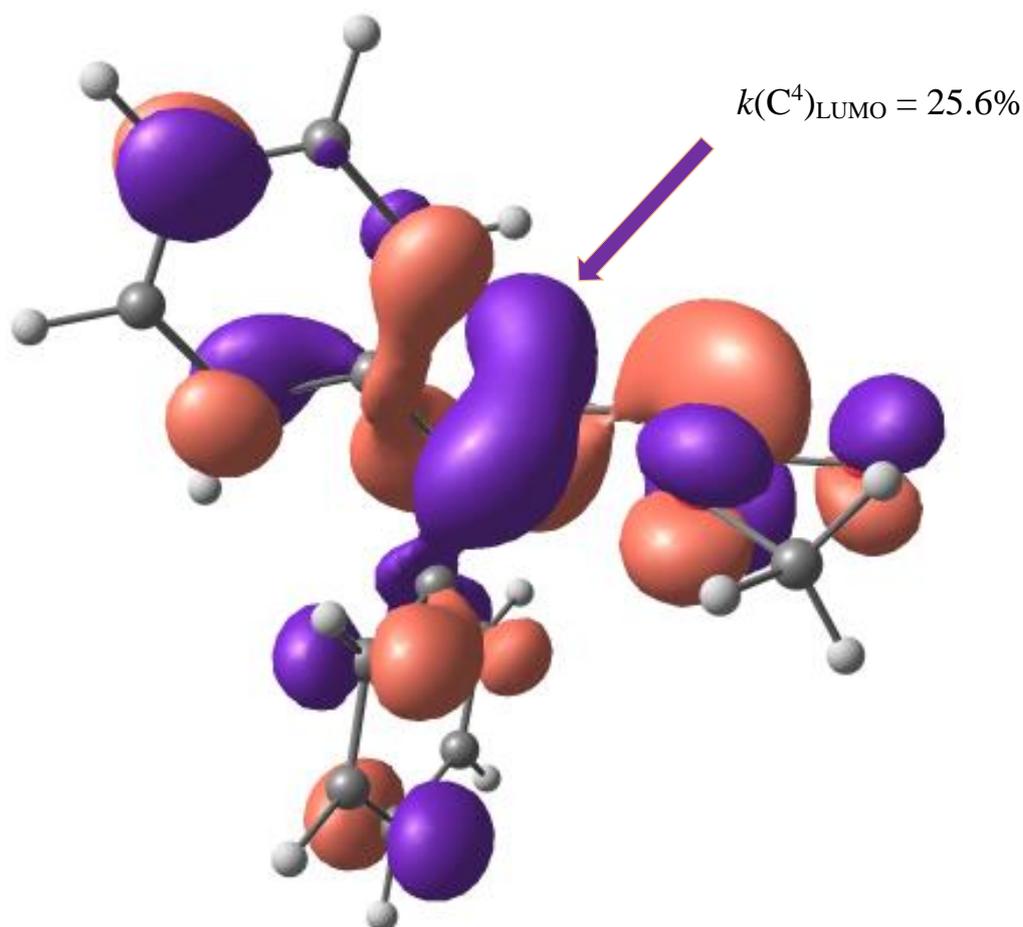


Рисунок 11. Визуализация НСМО дикатионной частицы **Вa**.

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

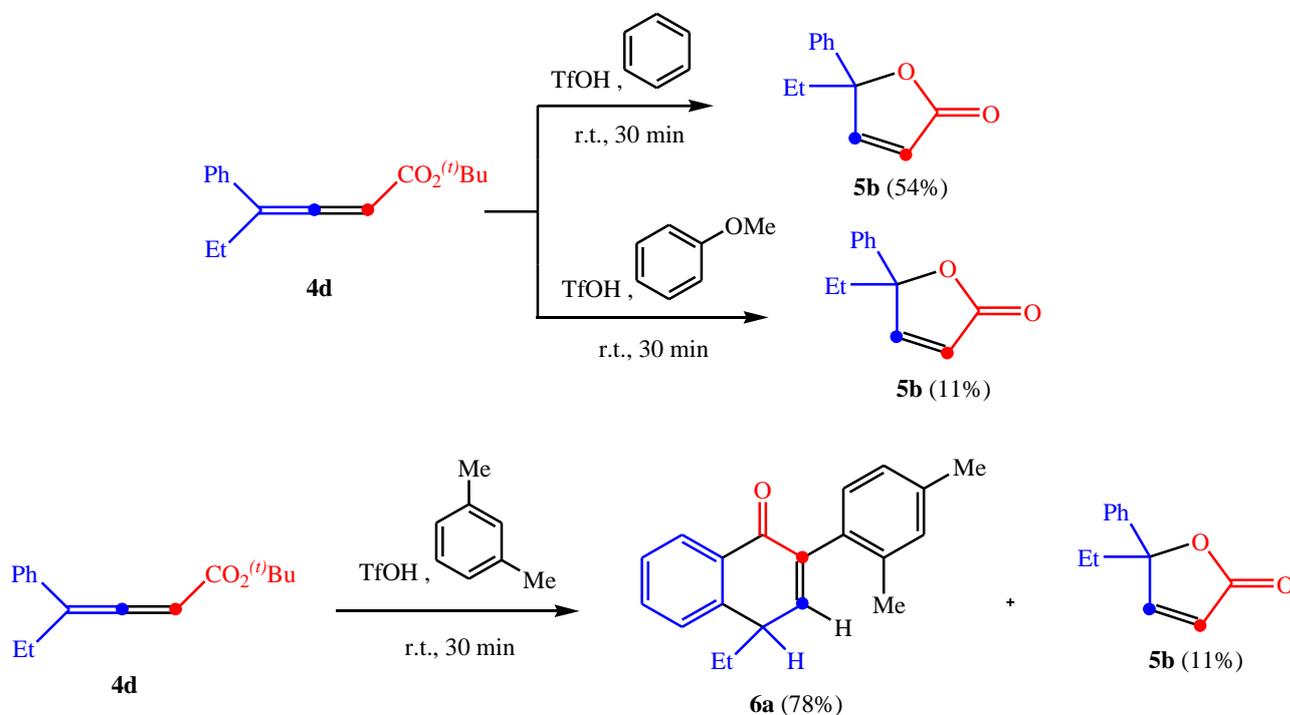
1. для превращения алленоата **4a** в 2-(5H)-фуранон **5a**:  $\Delta_r G_{298} = (-51.1 - 51.3 + 78.2)$  кДж/моль = -24.2 кДж/моль;
2. для превращения алленоата **4c** в 2-(5H)-фуранон **5b**:  $\Delta_r G_{298} = (-52.9 - 33.5 + 51.0)$  кДж/моль = -35.4 кДж/моль.

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	<b>4d</b>	TfOH	Бензол	25	30	<b>5b</b> (54%)
2	<b>4d</b>	TfOH	Анизол	25	30	<b>5b</b> (11%)
3	<b>4d</b>	TfOH	<i>Мета</i> -ксилол	25	30	<b>6a</b> (78%) + <b>5b</b> (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 анизолы 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 анизолы 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 C<sup>3</sup> с образованием резонансно стабилизированного дикатиона **Vd**. Несмотря на наличие донорных фенильного и этильного заместителей при атоме C<sup>4</sup>, в силу стерического фактора *мета*-ксилол атакует атом C<sup>2</sup> с образованием **Cd**. Затем происходит протонирование связи C<sup>3</sup>=C<sup>4</sup> с образованием интермедиата **Dd**, внутримолекулярная циклизация в частицу **Ed**, [1,2]-H сдвиг с образованием карбокатиона **Fd** и депротонирование C<sup>2</sup>. Данная реакция не является полностью региоселективной: помимо вещества **6a**, в качестве побочного продукта получается соединение **5b**.

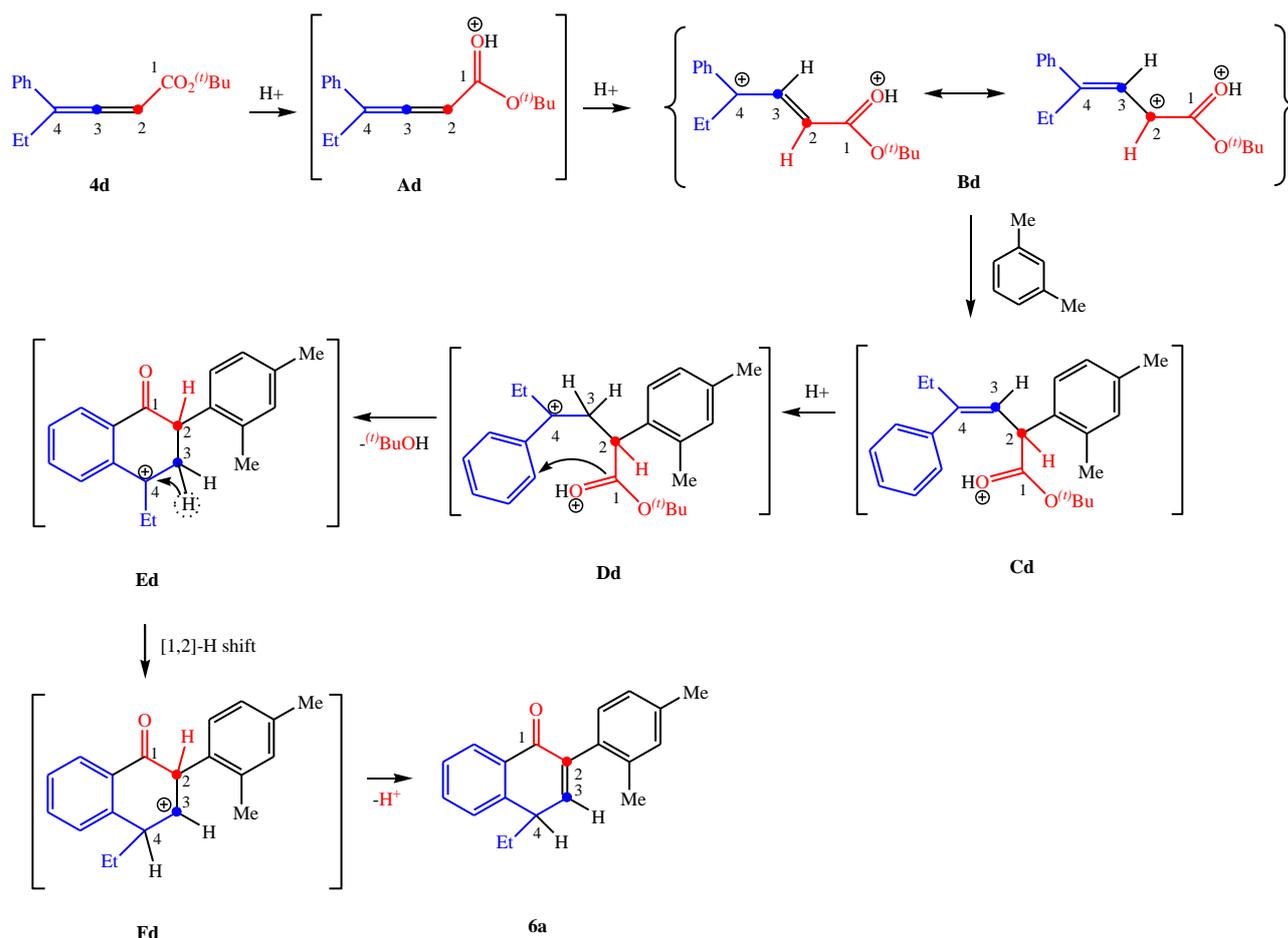


Схема 29. Предполагаемый механизм реакции алленоата **4d** с *мета*-ксилолом под действием TfOH.

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<sup>(II)</sup>d**, после чего происходит протонирование атома  $C^3$  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  $C^3$  интермедиата **Cd** с образованием частицы **Dd**, затем [1,3]-H сдвиг, являющийся, по сути, комбинацией двух [1,2]-H сдвигов с образованием карбкатиона **D<sup>(II)</sup>d**. Далее происходит внутримолекулярная циклизация **D<sup>(II)</sup>d** в **E<sup>(II)</sup>d**, которая затем депротонируется в вещество **6a**.

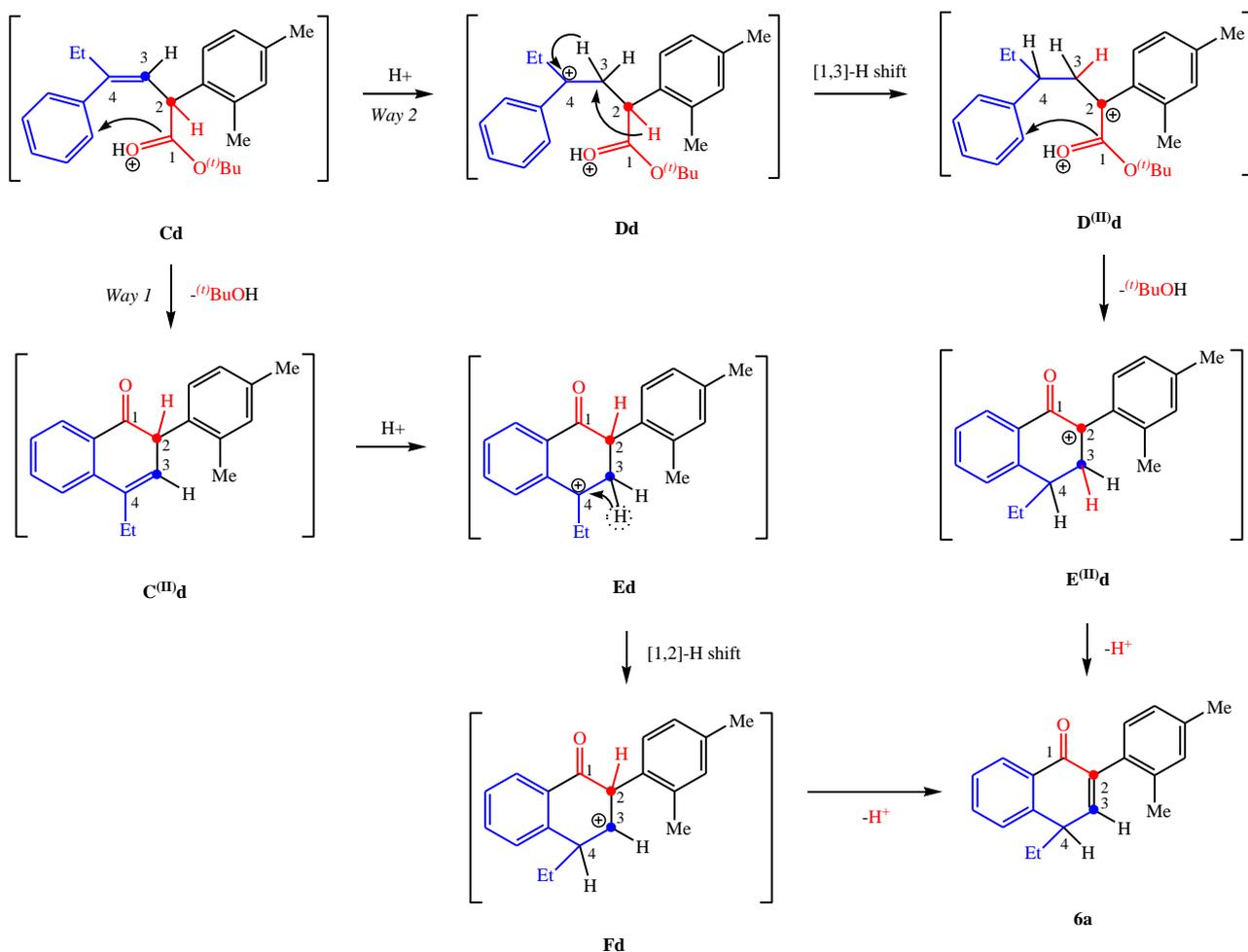


Схема 30. Другие предполагаемые механизмы реакции алленоата **4d** с мета-ксилолом под действием *TfOH*.

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

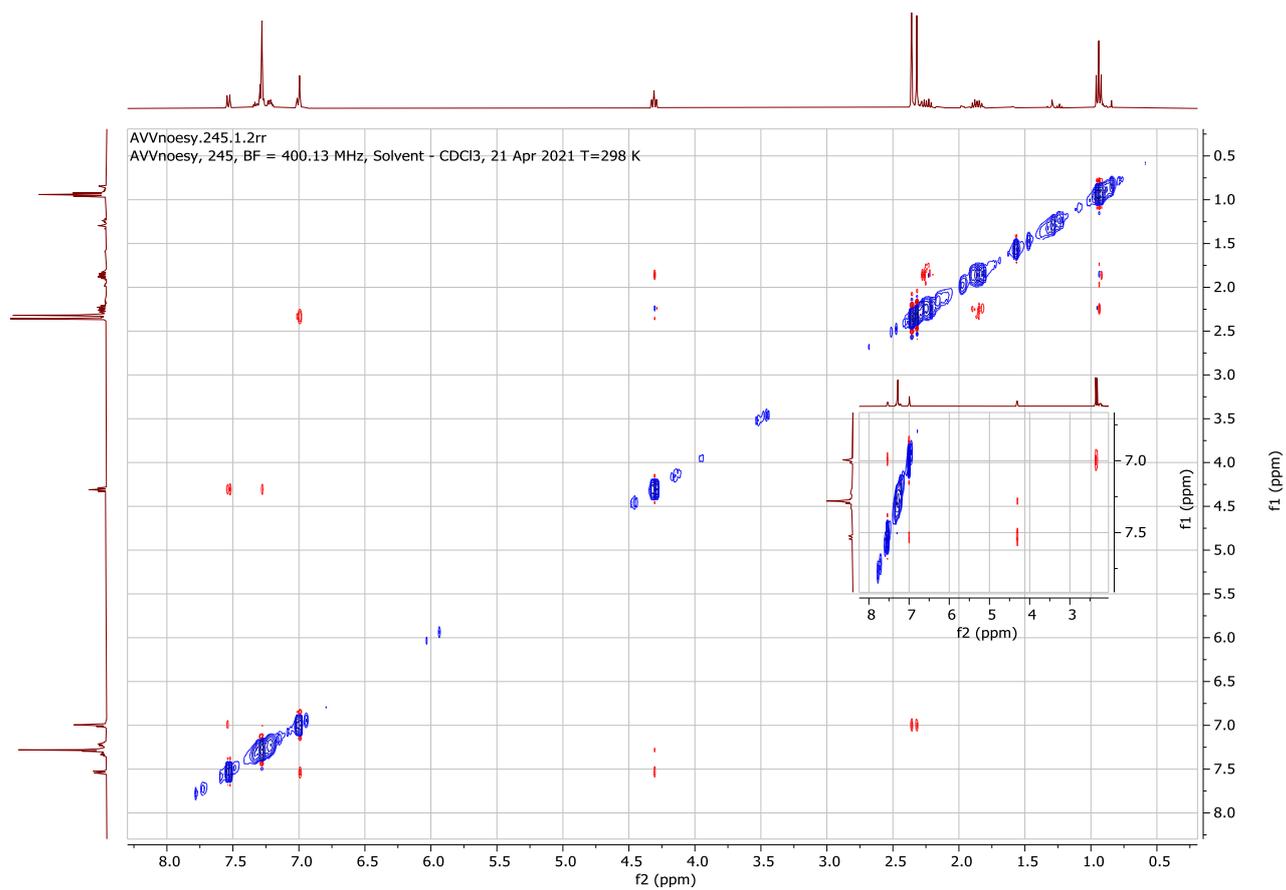


Рисунок 12. Спектр ЯМР NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  вещества **6a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц).

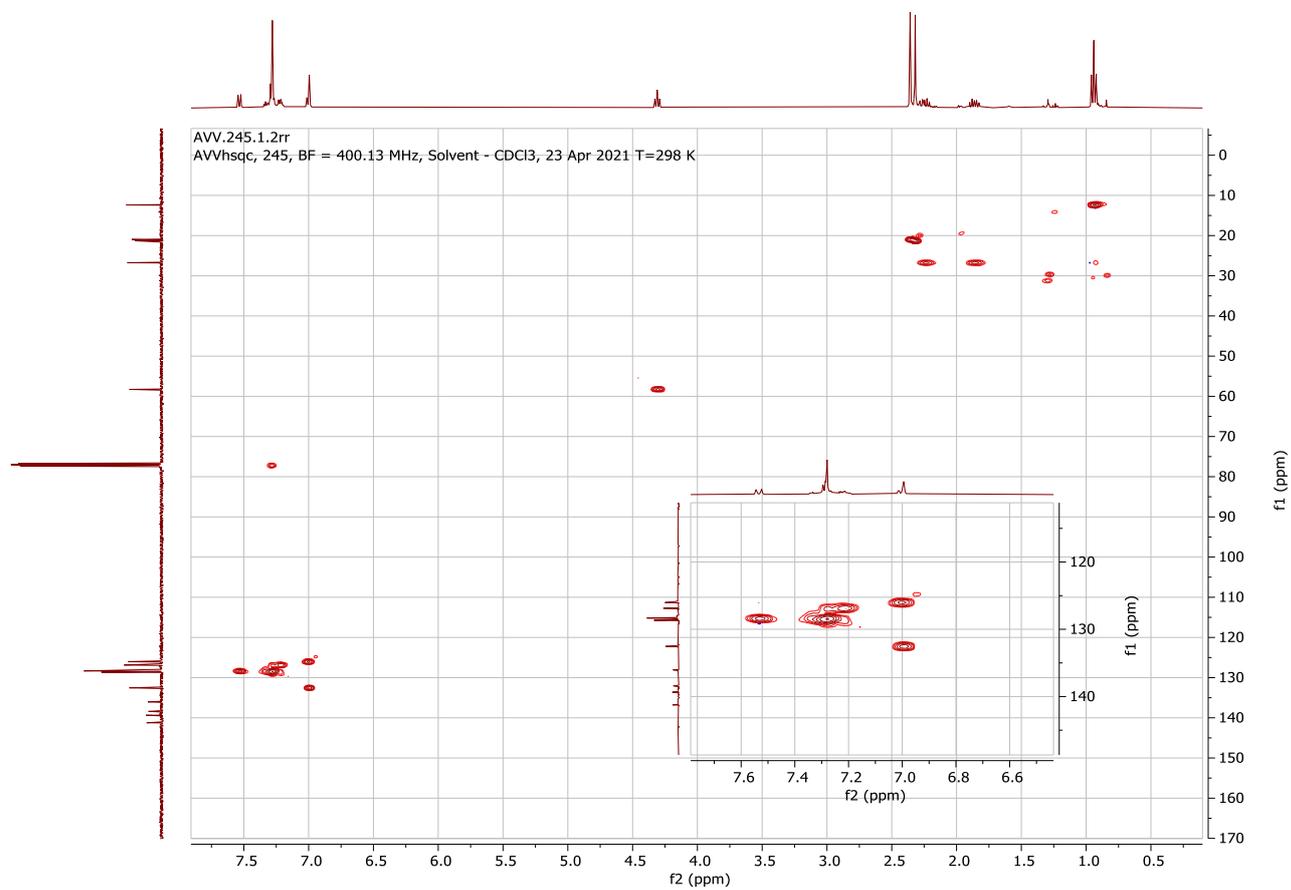


Рисунок 13. Спектр ЯМР HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  вещества **6a** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц).

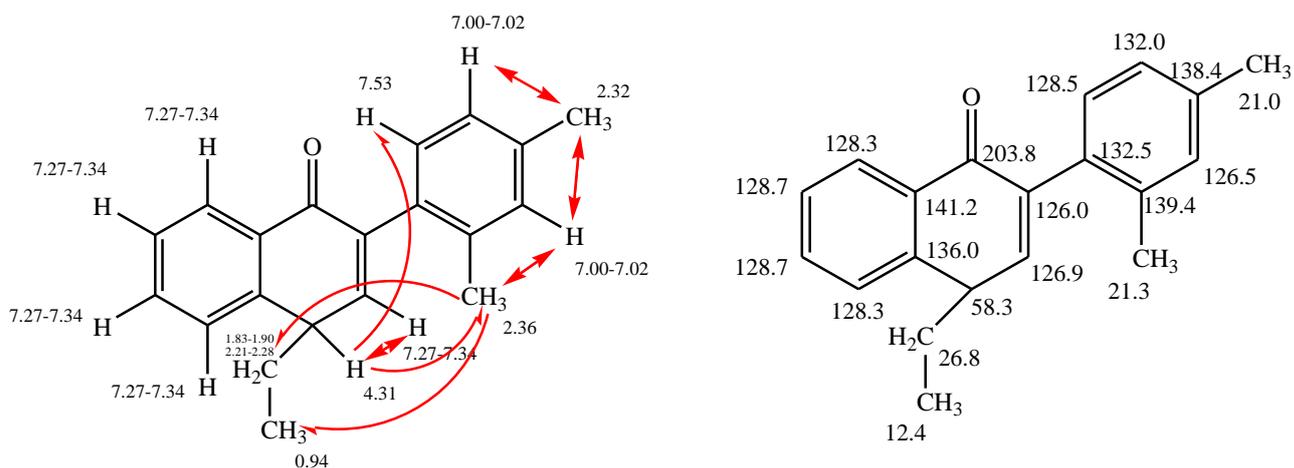


Рисунок 14. Пространственная корреляция между протонами (слева) и соотносение атомов углерода вещества **6a** пикам в спектре  $^{13}\text{C}$  (справа).

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 [ $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $(\text{CF}_3)_2\text{CH}(\text{OH})$ ], кислот Льюиса ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{AlBr}_3$ ), 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  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  соединений регистрировали на спектрометрах Bruker 400 MHz Avance и Bruker 300 MHz DPX (на рабочих частотах для ядер  $^1\text{H}$  400 МГц,  $^{13}\text{C}$  101 МГц,  $^{31}\text{P}$  162 МГц) в растворителе  $\text{CDCl}_3$  при комнатной температуре. В качестве внутренних стандартов использовали остаточные сигналы  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta_{\text{H}}$  7.26 м.д.) в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , сигнал растворителя  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta_{\text{C}}$  77.0 м.д.) – в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ , сигнал 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ( $\delta_{\text{P}}$  0.0 м.д.) – в спектрах  $^{31}\text{P}$ . 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  $\alpha$ -бромацетат (20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, при этом выпадал белый осадок

[(алкоксикарбонил)метил]трифенилфосфоний бромида (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 H<sub>2</sub>O (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, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, HFIP) для синтеза веществ 5a,b.** Раствор алкил 4-арилбута-2,3-диеноата (0.2 ммоль) в 1 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20 мл). Экстракты объединяли, промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняли в вакууме. Продукт реакции выделяли методом препаративной ТСХ элюированием в системе гексан (ПЭ) / EtOAc в соотношении 7(9):1.

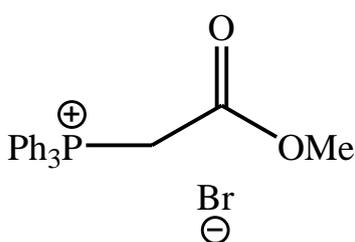
**Общая методика реакций алкил 4-арилбута-2,3-диеноатов с кислотами Льюиса (AlCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>) для синтеза веществ 5a,b.** Раствор алкил 4-арилбута-2,3-диеноата (0.2 ммоль) в 1 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли к кислоте Льюиса (1 ммоль, 5 экв.) в 3 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20 мл). Экстракты объединяли, промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. 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

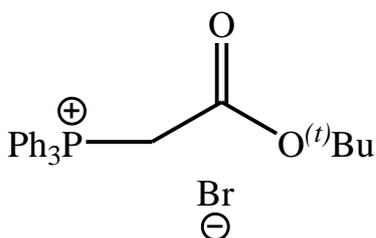
алкил 4-арилбута-2,3-диеноата, 5 мл бензола (1,2-дихлорэтана) и 250 мг предварительно прокалённого в течение 3 ч при 400°C цеолита CBV-500 (CBV-720) нагревали в стеклянном автоклаве в течение 1 ч при 100°C и при интенсивном перемешивании. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры. Цеолит 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 ба.** 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20 мл). Экстракты объединяли, промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. 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

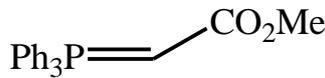


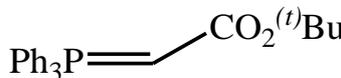
**[(Метоксикарбонил)метил]трифенилфосфоний бромид (1a)** [52]. Белое твердое вещество, т.пл. 162-163°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 3.57 s (3H), 5.55 d (2H, J = 13.6 Hz), 7.65-7.69 m (6H), 7.76-7.80 m (3H), 7.85-7.90 m (6H); <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>),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

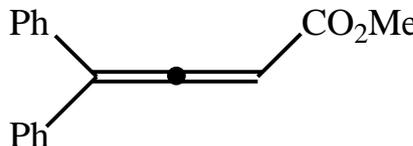


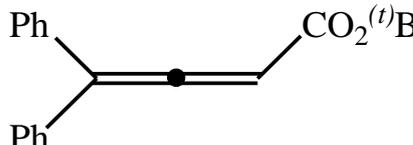
**[(Трет-бутоксикарбонил)метил]трифенилфосфоний бромид (1b)** [53]. Белое твердое вещество, т.пл. 174-175°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.16 s (9H), 5.26 d (2H, J = 12.0 Hz), 7.62-7.67 m (6H), 7.74-7.78 m (3H), 7.82-7.87 m

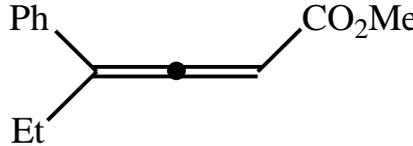
(H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 27.6, 34.3 d ( $\text{C}_{\text{CH}_2}$ ,  $^1\text{J}_{\text{C-P}} = 60.6$  Hz), 84.6, 118.1 d ( $\text{C}_{\text{i-Ph}}$ ,  $^1\text{J}_{\text{C-P}} = 80.8$  Hz), 130.3 d ( $\text{C}_{\text{o-Ph}}$ ,  $^2\text{J}_{\text{C-P}} = 10.1$  Hz), 134.1 d ( $\text{C}_{\text{m-Ph}}$ ,  $^3\text{J}_{\text{C-P}} = 10.1$  Hz), 135.2, 163.0;  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.9.

 **(Метоксикарбонилметилен)трифенилфосфоран (2a)** [54]. Белое твердое вещество, т.пл. 164-165°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , 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);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 29.8 d ( $\text{C}_{\text{CH}}$ ,  $^1\text{J}_{\text{C-P}} = 127.7$  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 ( $\text{C}_{\text{CO}}$ ,  $^2\text{J}_{\text{C-P}} = 12.6$  Hz);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.7.

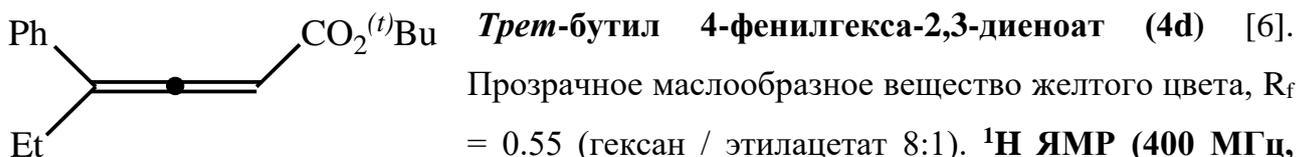
 **(Трет-бутоксикарбонилметилен)трифенилфосфоран (2b)** [55]. Белое твердое вещество, т.пл. 149-150°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.19 s (9H), 2.69 s (1H), 7.44-7.48 m (6H), 7.53-7.55 m (3H), 7.64-7.69 m (6H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 28.8, 31.3 d ( $\text{C}_{\text{CH}}$ ,  $^1\text{J}_{\text{C-P}} = 122.5$  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 ( $\text{C}_{\text{CO}}$ ,  $^2\text{J}_{\text{C-P}} = 8.4$  Hz);  $^{31}\text{P}$  ЯМР (162 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , 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).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.81 s (3H), 6.13 s (1H), 7.34-7.41 m (10H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 52.2, 90.5, 114.2, 128.3, 128.7, 128.8, 134.2, 165.8, 214.7.

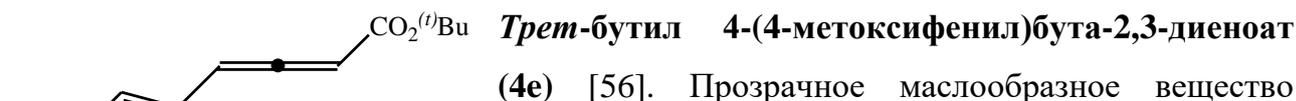
 **Трет-бутил 4,4-дифенилбута-2,3-диеноат (4b)**. Прозрачное маслообразное вещество желтого цвета,  $R_f = 0.56$  (гексан / этилацетат 8:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.53 s (9H), 6.02 s (1H), 7.33-7.40 m (10H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 31.6, 81.2, 92.3, 113.8, 128.1, 128.7, 132.1, 134.7, 164.6, 214.0; **HRMS (ESI):**  $m/z$   $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  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).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , 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),

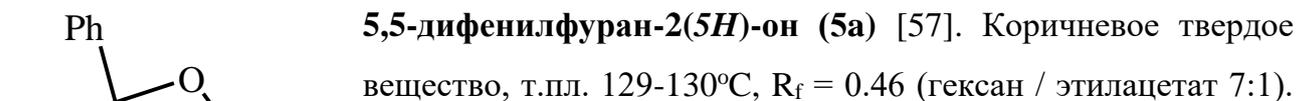
7.37-7.41 m (2H), 7.59-7.63 m (2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.2, 22.9, 52.0, 91.2, 112.4, 126.4, 127.8, 131.9, 133.1, 166.2, 213.6.



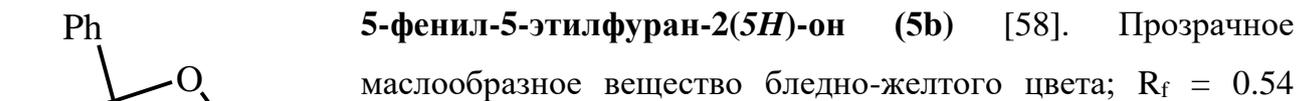
Прозрачное маслообразное вещество желтого цвета,  $R_f = 0.55$  (гексан / этилацетат 8:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.20 t (3H,  $J = 7.6$  Hz), 1.51 s (9H), 2.49-2.58 m (2H), 5.87 t (1H,  $J = 3.2$  Hz), 7.45-7.72 m (5H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , 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.



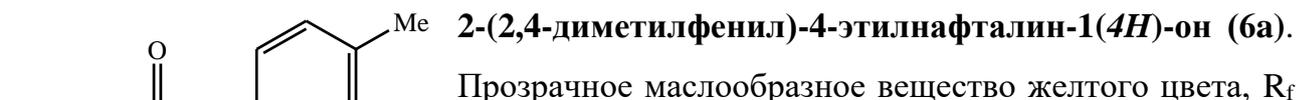
Прозрачное маслообразное вещество бледно-желтого цвета,  $R_f = 0.63$  (гексан / этилацетат 7:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.48 s (9H), 3.80 s (3H), 5.90 d (1H,  $J = 6.4$  Hz), 6.54 d (1H,  $J = 6.4$  Hz), 6.87 d (2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.23 d (2H,  $J = 8.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 28.6, 53.4, 81.1, 93.3, 114.4, 128.5, 131.9, 132.1, 133.1, 171.0, 213.9.



Коричневое твердое вещество, т.пл. 129-130°C,  $R_f = 0.46$  (гексан / этилацетат 7:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 6.22 d (1H,  $J = 5.6$  Hz), 7.33-7.72 m (10H), 7.96 d (1H,  $J = 5.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 92.2, 119.7, 126.6, 128.6, 128.7, 139.3, 158.8, 172.1.



Прозрачное маслообразное вещество бледно-желтого цвета;  $R_f = 0.54$  (гексан / этилацетат 7:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.88 t (3H,  $J = 7.6$  Hz), 1.99-2.22 m (2H,  $\text{CH}_2$ , AB system), 6.06 d (1H,  $J = 5.6$  Hz), 7.46-7.70 m (5H), 7.97 d (1H,  $J = 8.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , 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)  $\text{M}^+$ , 159 (100), 131 (30), 105 (23), 77 (27).



Прозрачное маслообразное вещество желтого цвета,  $R_f = 0.62$  (ПЭ / этилацетат 9:1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.94 t (3H,  $J = 8.0$  Hz), 1.83-1.90 (1H,  $\text{CH}_2$ , AB system), 2.21-2.28 (1H,  $\text{CH}_2$ , 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);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , 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,  $\delta$ , ppm: одна  $\text{CH}_2$ -группа; 5 пиков, отвечающих четвертичным атомам углерода; 11 пиков, отвечающих  $\text{CH}_3$  /  $\text{CH}$ -группам; HRMS (ESI): m/z  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{OH}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  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  $\beta$ -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  $\gamma$ -chiral  $\alpha$ ,  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\alpha$ -Bromo Carbonyl Compounds: An Efficient Approach towards  $\beta$ ,  $\gamma$ -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<sub>3</sub>*. *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)<sub>3</sub>-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<sub>2</sub>-mediated direct aqueous bromolactonization of 2,3-allenates. An efficient access to  $\beta$ -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  $\beta$ -substituted  $\alpha,\beta$ -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  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ -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  $\gamma$ -Substituted  $\alpha,\beta$ -Unsaturated  $\gamma$ -Lactones. *Journal of Organic Chemistry*, 1987, V. 52, P. 4603-4605.
40. K. Suzuki, K. Inomata. Enantiodivergent syntheses of  $\gamma$ -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  $\gamma$ -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  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ -butyrolactones and  $\gamma$ -butyrolactams via decarboxylative iodination of paraconic acids and  $\beta$ -carboxyl- $\gamma$ -butyrolactams using 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin*. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2015, V. 13, P. 11087-11095.