

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИРКУТСКИЙ ИНСТИТУТ ХИМИИ им. А.Е. ФАВОРСКОГО
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

СТЕПАНОВ
АНТОН ВИКТОРОВИЧ

**РЕАКЦИИ ЦИАНОПРОПАРГИЛОВЫХ СПИРТОВ С
КАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ: СИНТЕЗ
ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ 3(2*H*)-ФУРАНОНОВ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Научный руководитель
академик РАН
Трофимов Борис Александрович

Иркутск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА 3(2 <i>H</i>)-ФУРАНОНОВ (Литературный обзор)9	
1.1. Реакции циклизация-дегидратация дикарбонильных соединений	11
1.2. Реакции ацетиленовых соединений	19
1.3. Реакции α-гидроксикетонов	32
1.4. Другие методы синтеза 3(2 <i>H</i>)-фуранонов	35
ГЛАВА 2. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ К ТРЕТИЧНЫМ ЦИАНОПРОПАРГИЛОВЫМ СПИРТАМ (Обсуждение результатов).....	39
2.1. Реакция цианопропаргильных спиртов с алифатическими карбоновыми кислотами	42
2.1.1. 5-Алкил-4-циано-3(2 <i>H</i>)-фураноны	42
2.1.2. 5-Алкил-4-циано-[(<i>Z</i>)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофураны.....	45
2.2. Реакция 3-гидроксibenзойной кислоты с третичными цианопропаргильными спиртами	49
2.3. Тандемные реакции третичных цианопропаргильных спиртов с гетероароматическими карбоновыми кислотами	54
2.3.1. 5-Пирролил(индолил)-4-циано-3(2 <i>H</i>)-фураноны.....	54
2.3.2. 5-Пирролил(индолил)-4-циано-[(<i>Z</i>)-3-цианометилен]-2,3- дигидрофураны.....	66
2.3.3. 5-Фурил-4-циано-3(2 <i>H</i>)-фураноны.....	77
2.3.4. 5-Тиенил-4-циано-3(2 <i>H</i>)-фураноны	85
2.4. Факторы, контролирующие соотношение функционализированных 3(2 <i>H</i>)-фуранонов и 2,3-дигидрофуранов (продуктов 1:1 и 2:1 сборки) при взаимодействии цианопропаргильных спиртов с карбоновыми кислотами ..	93
2.5. Гидратация цианогруппы 4-циано-3(2 <i>H</i>)-фуранонов	96
ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДРОБНОСТИ (Экспериментальная часть)99	
3.1. Получение цианопропаргильных спиртов 1а-в	100
3.2. Получение 5-алкил-4-циано-3(2 <i>H</i>)-фуранонов 3а-д (Таблицы 1, 2).....	103

3.3. Получение 5-алкил-4-циано-[(Z)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов 4а-д (Таблицы 3, 4).....	104
3.4. Получение 5-[(Z)-2-цианоалкенилоксифенил-3]-4-циано-3(2 <i>H</i>)-фуранонов 5а-в (Таблицы 5, 6).....	106
3.5. Получение 5-пирролил(индолил)-4-циано-3(2 <i>H</i>)-фуранонов 6а-с (Таблицы 7-9).....	108
3.6. Получение 5-пирролил(индолил)-4-циано-[(Z)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов 7а-ж (Таблицы 10-12).....	114
3.7. Получение 5-фурил-4-циано-3(2 <i>H</i>)-фуранонов 9а-е (Таблицы 13, 14).. <td>119</td>	119
3.8. Получение 5-тиенил-4-циано-3(2 <i>H</i>)-фуранонов 11а-е (Таблицы 15, 18)123	
3.9. Получение 3(2 <i>H</i>)-фуранонкарбоксамидов 13а-д (Таблица 19).....	127
Выводы	130
Список литературы	132

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к химии гетероциклических соединений, все возрастающий в последние десятилетия, обусловлен их огромным биологическим потенциалом и синтетическими возможностями, позволяющими получать на их основе новые лекарственные препараты и материалы для современных технологий. Особое место среди гетероциклических соединений занимают производные 3(2*H*)-фуранона. 3(2*H*)-Фураноны – ключевые структуры во многих природных соединениях таких как буллатенон [1], гейпарварин [2], эремантид [3], джatroфон [4] и псеуротин [5]. Многие производные 3(2*H*)-фуранонов являются перспективными фармакологическими объектами, которые проявляют противоопухолевую [6], противораковую [7-9], противоязвенную [10], противоаллергическую [1, 11] активности. Некоторые функционально замещенные 3(2*H*)-фураноны находят применение как нестероидные противовоспалительные средства и анальгетики [12]. Исследования в области химии и фармакологии 3(2*H*)-фуранонов развиваются с нарастающей интенсивностью. Особое внимание уделяется поиску и развитию новых более общих и эффективных методов синтеза 3(2*H*)-фуранонов и их контролируемой функционализации. Несмотря на определенные успехи в этой области, до сих пор не существует достаточно общей и простой методологии конструирования 3(2*H*)-фураноновой циклической системы с одновременным управляемым введением в нее наиболее важных фармакологических заместителей и функциональных групп.

В 2010 г. в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН открыта катализируемая органическими основаниями селективная тандемная реакция между цианопропаргиловыми спиртами и замещенными бензойными кислотами, протекающая при комнатной температуре и приводящая к функционализированным 3(2*H*)-фуранонам [13]. Данная реакция представляет собой уникальный пример органокатализируемой

самоорганизации сложных молекулярных гетероциклических систем из простых исходных соединений, отвечающий требованиям концепции "Pot, atom and step economic" (PASE) [14, 15].

Исследования, проведенные в рамках диссертационной работы, выполнены в соответствии с планами НИР Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по теме: "Направленный синтез на базе ацетиленов и его производных новых универсальных строительных блоков, биологически активных соединений, мономеров, макромолекул и гибридных нанокмполитов с целью получения веществ и материалов для высоких технологий" (№ гос. Регистрации 01201061738). Часть исследований проводилась при финансовой поддержке Совета при Президенте РФ по грантам и государственной поддержке ведущих научных школ (гранты НШ-156.2014.3, 7145.2016.3), Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 11-03-00203-а).

Цель работы: разработка общей методологии синтеза функционализированных 3(2*H*)-фуранонов на основе дальнейшего развития тандемной реакции третичных цианопротаргильных спиртов и алифатических, ароматических и гетероароматических карбоновых кислот в отсутствие соединений металлов.

В рамках этой цели ставились следующие задачи:

- получить дополнительные сведения об особенностях и закономерностях этой реакции;
- установить основные факторы, влияющие на выход и соотношение целевых 3(2*H*)-фуранонов, интермедиатов и побочных продуктов;
- расширить ряд функционализированных 3(2*H*)-фуранонов – перспективных объектов для тонкого органического синтеза и медицинской химии.

Научная новизна и практическая значимость работы. Основным итогом проведенных исследований является создание общей методологии синтеза ранее неизвестных 3(2*H*)-фуранонов и 2,3-дигидрофуранов,

функционализированных фармакофорными заместителями, на основе реакции третичных цианопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами (алифатические, ароматические, гетероароматические) в отсутствие соединений металлов.

Реакции носят тандемный характер, являются хемо-, регио- и стереоселективными и протекают в присутствии органических катализаторов (триэтил-, трибутиламин и диазобисциклооктан – DABCO) в обычных условиях (нагревание) или при микроволновом содействии. Тандемная последовательность реакции в присутствии третичных аминов включает нуклеофильную атаку амина на тройную связь цианопропаргилового спирта и обмена на анион карбоновой кислоты, с последующей внутримолекулярной переэтерификацией образующихся аддуктов в енолы. Последние, в своей кето-форме, подвергаются внутримолекулярной конденсации, образуя целевые функционализированные 3(2*H*)-фураноны.

Впервые показано, что реакция третичных цианопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами в присутствии третичных аминов при микроволновом облучении (5-100 мол% Et₃N, MeCN, 100 °C, 1.2 атм) протекает по двум разным направлениям – с образованием 4-циано-3(2*H*)-фуранонов (аддукты 1:1 сборки) и 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов (аддукты 2:1 сборки) с хорошими или умеренными выходами.

Установлено, что соотношение продуктов реакции зависит от структуры реагирующих веществ, условий реакции, соотношения реагентов, концентрации катализатора. Образованию 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов (аддуктов 2:1 сборки) благоприятствуют избыток третичного цианопропаргилового спирта, объемные заместители в карбоновой кислоте и более низкое содержание катализатора.

Показано, что обе конкурирующие реакции протекают через одни и те же промежуточные продукты (кетозфиры), которые подвергаются либо внутримолекулярной циклизации (1:1 сборке) до 4-циано-3(2*H*)-фуранонов,

или межмолекулярной 2:1 сборке, при добавлении второй молекулы третичного цианопропаргилового спирта, с образованием 4-циано-[(Z)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов.

Цианогруппа впервые синтезированных фуран/тиофен-3(2*H*)-фураноновых ансамблей легко подвергается щелочной гидратации (водный этанол, КОН, 20-25 °С, 24 ч) с образованием соответствующих фуран/тиофен-3(2*H*)-фуранонкарбоксамидов с количественным выходом.

Личный вклад автора. Включенные в диссертацию результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно планировал, выполнял и анализировал эксперименты, участвовал в интерпретации полученных данных, в подготовке и написании публикаций.

Апробация работы и публикации. Результаты настоящей работы были представлены на Всероссийских и Международных конференциях: "XIV Молодежная конференция по органической химии" (Екатеринбург, 2011); "Новые направления в химии гетероциклических соединений" (Пятигорск, 2013); "III Всероссийская конференция по органической химии" (С.-Петербург, 2013); "Успехи синтеза и комплексообразования" (Москва, 2014); "V Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского" (Иркутск, 2017). По материалам диссертационной работы опубликованы 5 статей и тезисы 5 докладов.

Достоверность и надёжность полученных результатов обеспечена использованием современных методов синтеза и анализа синтезированных соединений методами мультитядерной спектроскопии ЯМР, рентгеноструктурного анализа, ИК спектроскопии и элементного анализа.

Объём и структура работы. Работа изложена на 154 страницах текста. Первая глава (обзор литературы) посвящена рассмотрению и анализу публикаций, направленных на поиск синтетических подходов к формированию 3(2*H*)-фуранонового цикла; вторая – изложению и обсуждению результатов собственных исследований; необходимые

экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком литературы (174 ссылки).

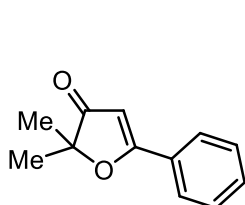
Автор искренне признателен своим коллегам, принимавшим участие в этой работе на всех ее этапах: д.х.н. А.Г. Малькиной, д.х.н. О.А. Шемякиной, к.х.н. В.В. Носыревой, к.х.н. О.Г. Волостных, а также к.х.н. И.А. Ушакову за помощь в установлении и доказательстве структур полученных соединений.

Особая благодарность моему учителю – академику РАН Борису Александровичу Трофимову.

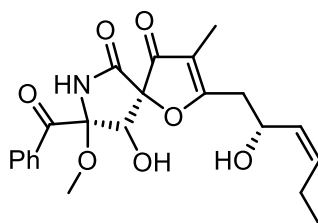
ГЛАВА 1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА 3(2H)-ФУРАНОНОВ

(Литературный обзор)

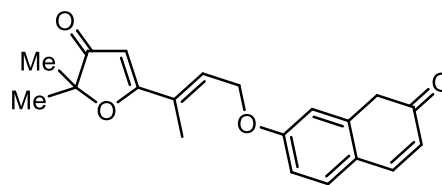
Современная химия органических соединений тесно связана с достижениями в химии ненасыщенных и гетероциклических соединений. Среди них 3(2H)-фураноны являются ключевыми структурными единицами во многих природных соединениях, таких как буллатенон [1, 16-18], гейпарварин [2, 5, 8, 20-25], эремантолид [9, 19, 26-29], джатрофон [4, 30-35], псеуротин [36-40].



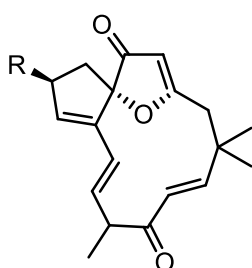
Буллатенон



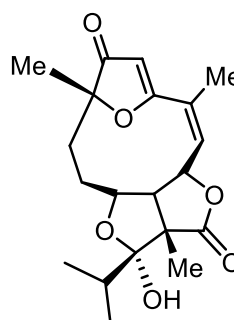
Псеуротин А



Гейпарварин



Джатрофон, R = Me
Норметилджатрофон, R = H



Эремантолид

Природный 3(2H)-фуранон (буллатенон) был выделен из *Myrtus bullata* Brandt C.W. с сотр. в 1954 г. [39]. 3(2H)-Фураноновый фрагмент, присутствует также в джатрофоне, макроциклическом ингибиторе опухоли, выделенном из *Jatropha gossypifolia* L [4]. Синтетический подход к этому соединению осуществлен Smith III A.B. [30] и Hegedus L.S. [40]. Первый асимметричный синтез оптически активного (+)-джатрофона был осуществлен группой Wiemer D.F. [41].

Псеуротин выделен из ферментативного сока *Pseudeurotium ovalis* Stolk [5, 42]. Он проявляет апоморфин-антагонистическую активность [43] является ингибитором хитин-синтазы [44] и моноаминоксидазы [45], а также иммуноглобулина Е [37]. Синтетические подходы к получению предложены в 2003 г. Hayashi Y. [46] и Tadano K. в 2004 г [47].

К природным 3(2*H*)-фуранонам относится и гейпарварин, выделенный из листьев растения *Geijera parviflora* и проявляющий высокую противоопухолевую активность [2]. Он впервые был синтезирован Jerris P.J. и Smith III A.B. [2]. Эремантид А выделенный из *Eremanthus elaeagnus* является препаратом, уничтожающим трипаносом [3], обладает противовоспалительной [48] и противоопухолевой [6] активностями. Полный синтез эремантида А осуществлен в работах [28, 29, 49].

Производные 3(2*H*)-фуранона являются перспективными фармакологическими объектами, которые обладают противораковой [7-9, 50], противоязвенной [10], противоаллергической [1, 11] активностью и высокоэффективны против катаракты [12]. Их производные применяют в качестве нестероидных противовоспалительных препаратов и болеутоляющих средств [50], а также при лечении нарушения обмена веществ [51].

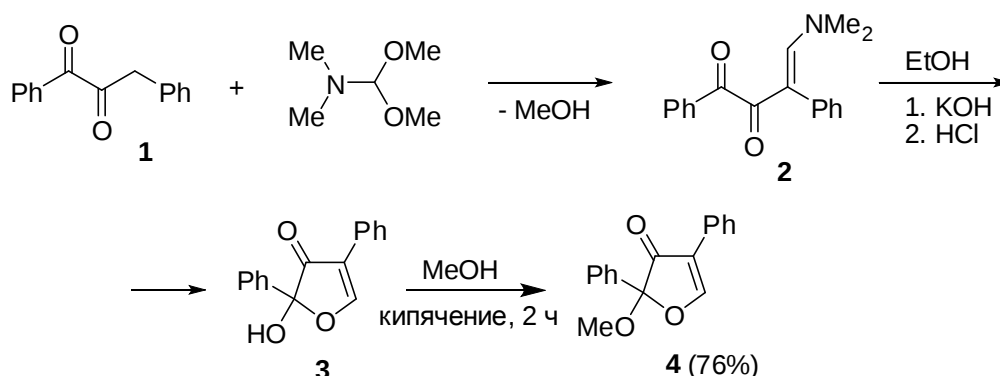
Некоторые 3(2*H*)-фураноны присутствуют в фруктах (ананас), ягодах (клубника, малина), овощах (томат), а также были обнаружены в следовых количествах в приготовленной пище и продуктах брожения, они то и способствуют появлению характерного вкуса и запаха [52, 53]. 3(2*H*)-Фураноны проявляют генотоксические свойства, обладают мутагенным и цитотоксическим действием по отношению к бактериям и некоторым раковым клеткам [38].

В настоящем литературном обзоре, учитывая цель и задачи данной работы, рассматриваются и анализируются публикации, посвященные поиску синтетических подходов к формированию 3(2*H*)-фуранонового цикла.

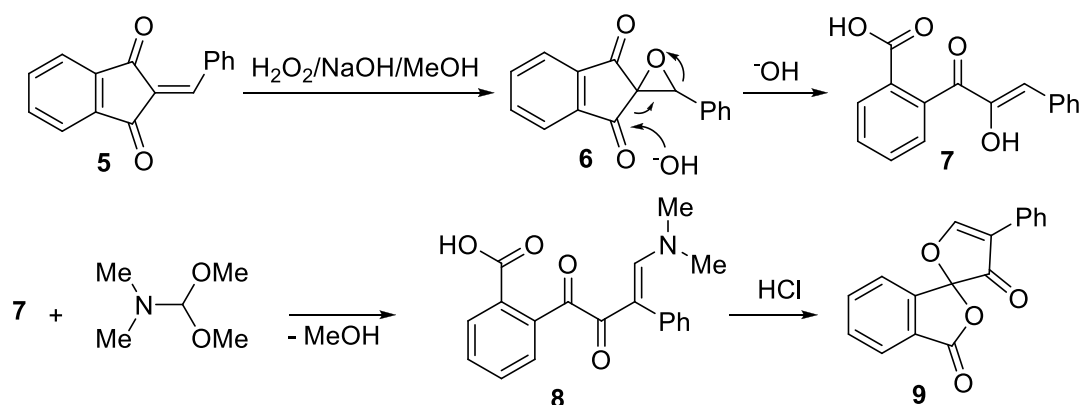
1.1. Реакции циклизация-дегидратация дикарбонильных соединений

В работе [54] сообщается, что 1,3-дифенил-1,2-пропандион **1** реагирует с диметилацеталем N,N-диметилформамида с образованием 3-(диметиламинометил)-1,3-дифенил-1,2-пропандиона **2**. Образовавшийся енамин **2** подвергается щелочному гидролизу с последующей обработкой кислотой с образованием 2-гидрокси-3(2*H*)-фуранона **3**. К сожалению, авторы не приводят возможную схему этого процесса. Кипячение в метаноле 2-гидрокси-3(2*H*)-фуранона **3** приводит к получению конечного продукта **4** с выходом 76% (Схема 1.1).

Схема 1.1

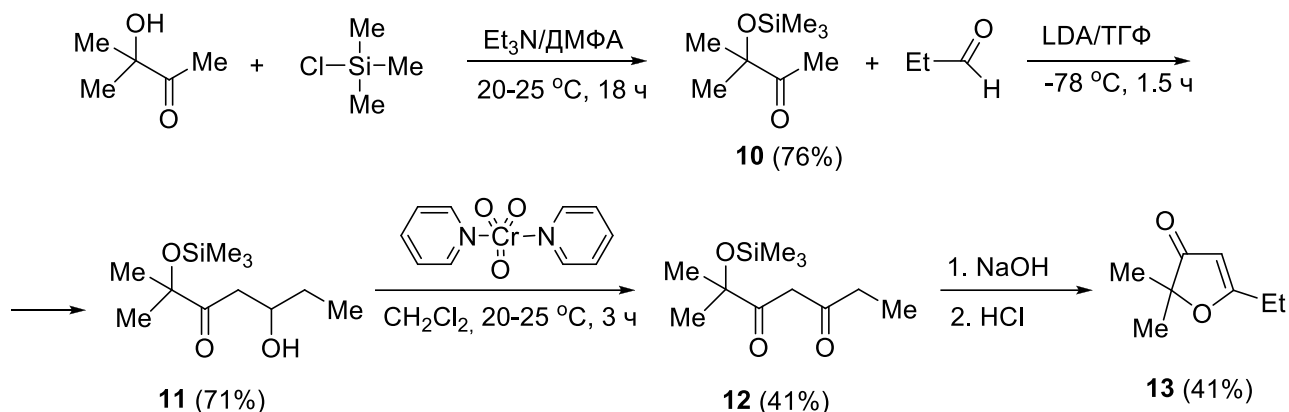


Другой представитель дикетонов - (2-бензилиден-1,3-индандион) **5** в условиях основно-катализируемого окисления ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$) в метаноле образует эпексид **6**, гидролиз которого под действием NaOH протекает с раскрытием как индандионового, так и эпексидного цикла, образуя 1,2-пропендионовое производное **7**. Реакция последнего с диметилацеталем N,N-диметилформамида приводит к интермедиату **8**, который подвергается кислотному гидролизу под действием HCl с образованием 3(2*H*)-фуранона **9**. 3(2*H*)-Фуранон **9** используется как реагент для количественного определения первичных аминов методом флуориметрического анализа (Схема 1.2) [54].



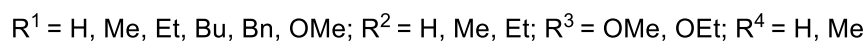
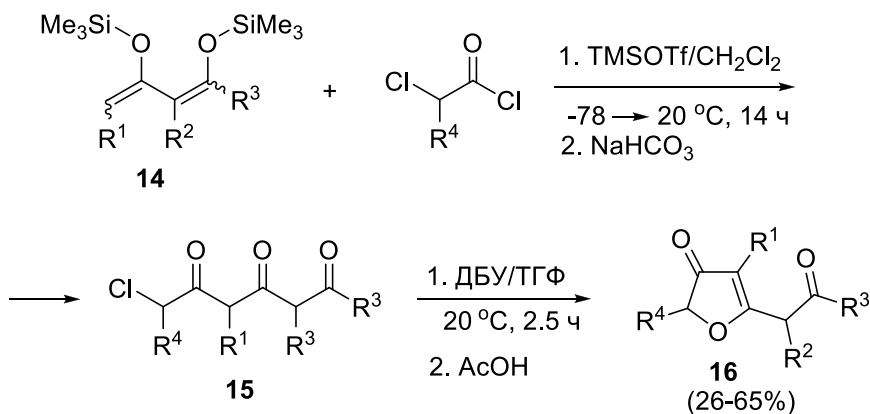
Исследована реакция циклизации-дегидратации 1-гидрокси-(силилокси)-2,4-дикетонов под действием кислот и оснований как высокоэффективный метод получения 3(2*H*)-фуранонов. Первая стадия этого метода включает реакцию 3-гидрокси-3-метил-2-бутанона с триметилхлорсиланом, которая протекает в присутствии Et_3NH в диметилформамиде (ДМФА) при комнатной температуре за 18 ч с образованием триметилсилилкетона **10** (выход 76%). Далее альдоль **11** (выход 71%), полученный реакцией конденсации триметилсилилоксикетона **10** с пропионовым альдегидом (диизопропиламид лития – LDA, ТГФ, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 ч) подвергается окислению реагентом Коллинза ($\text{CrO}_3 \times 2\text{Pyr}$, CH_2Cl_2 , 20–25 $^\circ\text{C}$, 3 ч), давая триметилсилилоксидикетон **12** (выход 41%), циклизация-дегидратация которого под действием NaOH и HCl [2] или карбоната калия [35], приводит к 3(2*H*)-фуранону **13** с выходом до 41% (Схема 1.3).

Схема 1.3



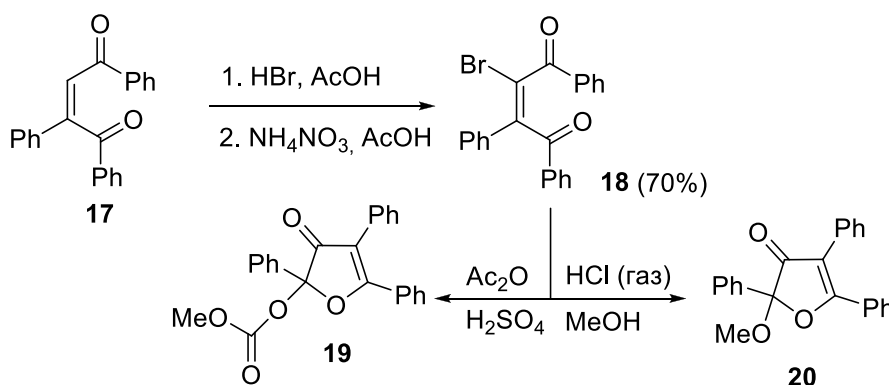
Реакция 1,3-бис(триметилсил)бута-1,3-диенов **14** с хлорангидридами α -хлоркарбоновых кислот протекает с использованием каталитических количеств триметилсилитрифторметансульфоната (TMSOTf) хемо- и региоселективно ($-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 14 ч) приводит к образованию 6-хлор-3,5-диоксоэфиров **15** с выходом до 71%. Дальнейшая региоселективная циклизация полученных интермедиатов **15**, катализируемая двумя эквивалентами 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ) и обработкой AcOH, приводит к 3(2*H*)-фуранонам **16** с выходом до 65% (Схема 1.4) [55].

Схема 1.4



Авторами [9] с целью получения 3(2*H*)-фуранонов исследована реакция циклизации 1,2,4-трифенилбут-2-ен-1,4-диона **17** в кислых условиях. Обнаружено, что барботирование сухого HBr непосредственно через раствор дикетона **17** в уксусной кислоте приводит к образованию 2-бром-1,3,4-трифенил-2-ен-1,4-диона **18** с выходом 70%. В результате дальнейшей обработки **18** системами Ac₂O/H₂SO₄ или HCl (газ)/MeOH получены 3(2*H*)-фураноны **19** и **20**, соответственно (Схема 1.5). Отмечается, что синтезированные 3(2*H*)-фураноны **19** и **20** обладают противоопухолевой активностью.

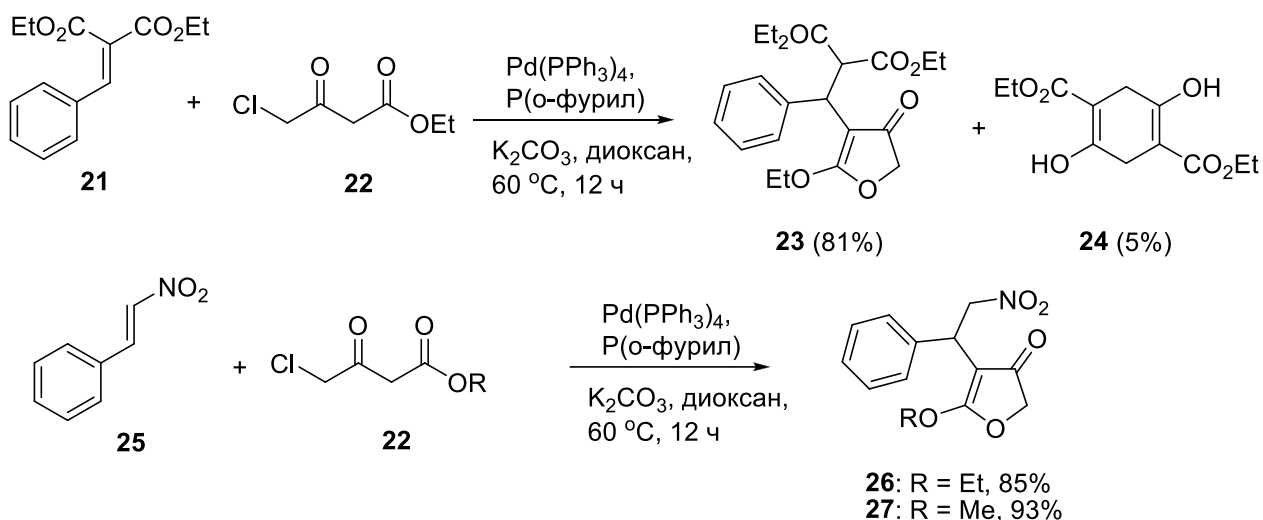
Схема 1.5



В последние годы для получения различных производных 3(2*H*)-фуранонов широко исследуется реакция Михаэля, основанная на взаимодействии галогендикетонов с замещенными стиrolами [56-58]. В работе [58] сообщается, что стирол **21** вступает в реакцию с этил-4-хлорацетоацетатом **22** в присутствии 5 мол% Pd(PPh₃)₄ и 1 экв. K₂CO₃ в ТГФ при 60 °С и приводит к образованию 3(2*H*)-фуранона **23** с выходом 36%, вместо ожидаемого цикlopентанона **24** (выход 9%). Подбор условий реакции показал, что оптимальными условиями являются эквимольное соотношение реагентов и использование в качестве катализатора смеси 5 мол% Pd(PPh₃)₄ и 10 мол% P(*o*-фурил)₃, K₂CO₃ (2.0 экв) в диоксане (60 °С, 12 ч). В этих условиях выход 3(2*H*)-фуранона **23** составляет 81%, а выход побочного продукта **24** снижается до 5%. На выход продуктов реакции оказывает

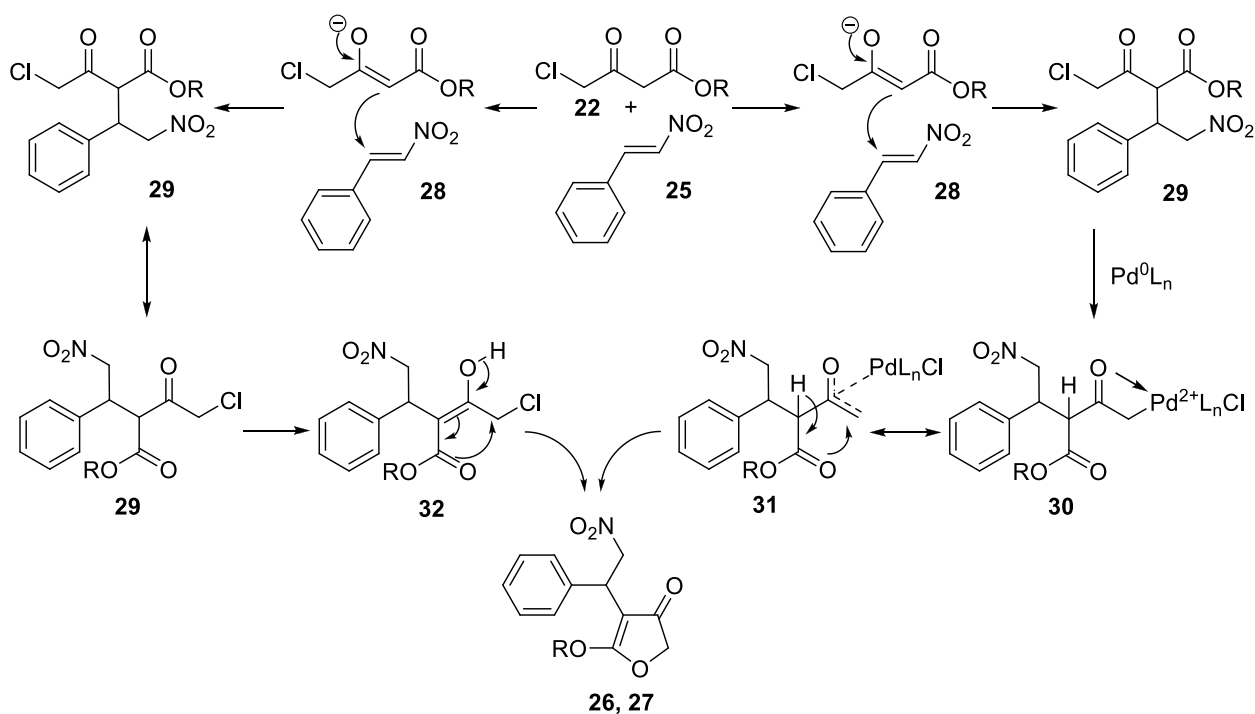
влияние и природа реагентов. Так, на примере нитростирола **25** показано, что введение в молекулу стирола электроноакцепторной нитро группы приводит к повышению выходов 3(2*H*)-фуранонов **27** до 93% (Схема 1.6).

Схема 1.6



На примере нитростирола **25** и этил-4-хлорацетоацетата **22** авторы приводят возможную тандемную схему образования 3(2*H*)-фуранонов **26**, **27**, как в отсутствие, так и присутствии каталитической системы (Схема 1.7).

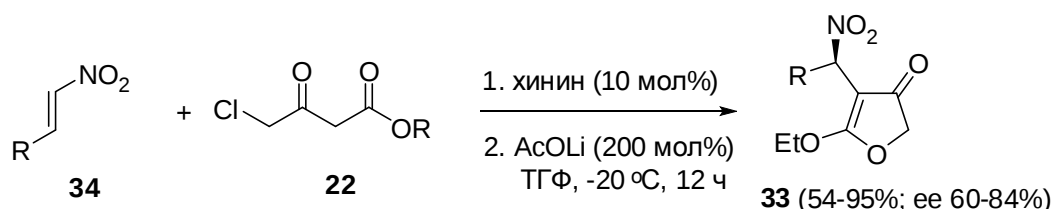
Схема 1.7



Авторы полагают, что оба пути протекают по реакции присоединения Михаэля: на первой стадии происходит образование енолят-аниона **28**, который атакует α -углеродный атом активированной двойной связи нитrostирола **25** с образованием промежуточного продукта **29**. Далее, вероятно, катализатор Pd^0L_n , подвергается окислительному присоединению по связи C-Cl с образованием интермедиата **30**, который впоследствии приводит к окси- π -аллил-Pd комплексу **31** [59-62]. Последующая внутримолекулярная циклизация с образованием C-O связи приводит к замыканию цикла с получением 3(2*H*)-фуранонов **26**, **27**.

В работе [63] приведен одностадийный энантиоселективный синтез производных 3(2*H*)-фуранонов **33**. Показано, что реакция этил-4-хлорацетоацетата **22** с арил-, гетарил- и алкилнитроалкенами **34** протекает в присутствии каталитической системы хинин/ $\text{AcOLi} \times 2\text{H}_2\text{O}$ в тетрагидрофуране (-78 °C, 30 ч) с образованием 3(2*H*)-фуранонов **33** (выход 54-95%, Схема 1.8).

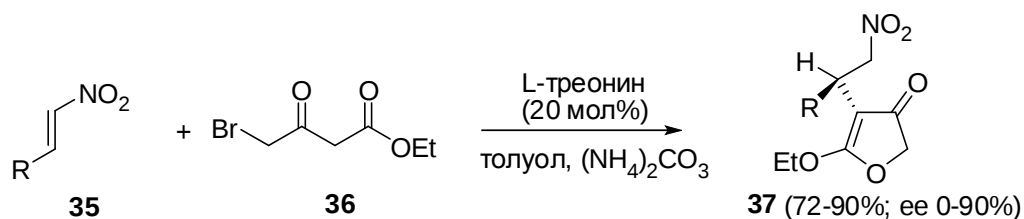
Схема 1.8



R = Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-Hal-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 1-naphthyl, 2-thienyl, 2-furyl, *i*-Pr, cyclohexyl

Сообщалось [56], что реакция этил-4-бромацетоацетата **35** и арилнитроалкенов **36** в присутствии каталитической системы (L-треонин/мочевина) в толуоле (комнатная температура, 24 ч) заканчивается энантиоселективным образованием 3(2*H*)-фуранонов **37** (выход 72-90%, Схема 1.9).

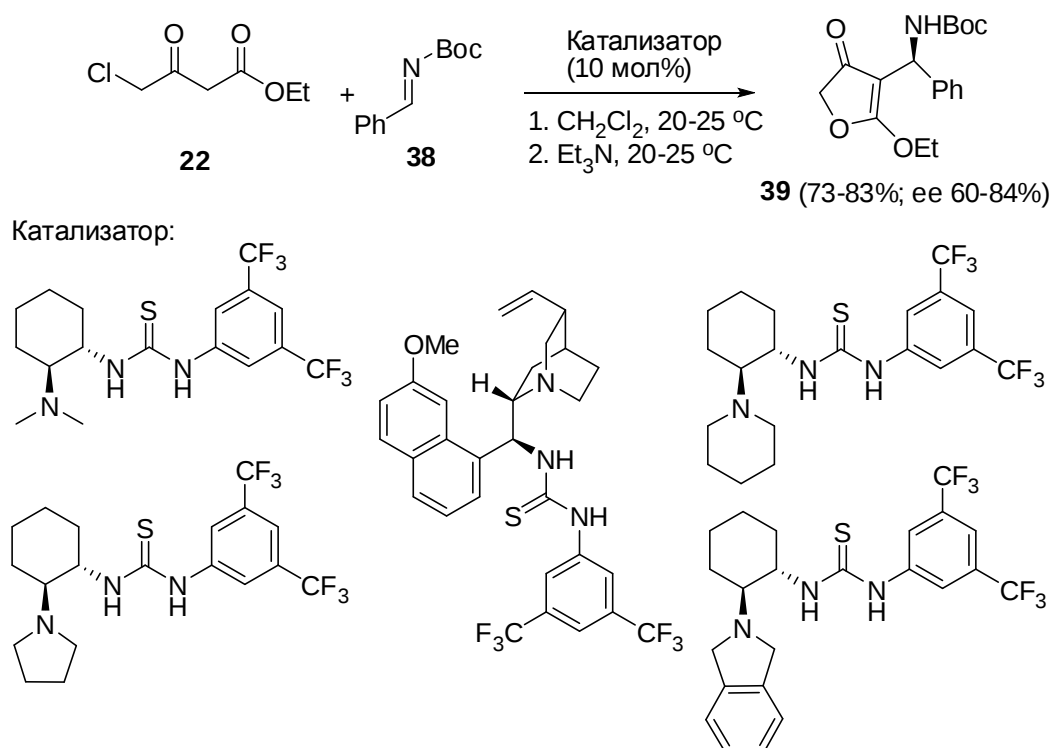
Схема 1.9



R = Ph, 2-Hal-C₆H₄, 3-NO₂-C₆H₄, 2-thienyl, 2-furyl, cyclohexyl

Другой энантиоселективный синтез 3(2*H*)-фуранонов описан в работе [63]. Он осуществляется взаимодействием этил-4-хлорцетаноата **22** с *N*-замещенными стирилиминами **38** в присутствии хиральных катализаторов (цинхонин, цинхонидин, гуанин, и др.) и Et₃N (CH₂Cl₂, -78 °C, 48 ч и 20 °C, 8 ч) с образованием 3(2*H*)-фуранонов **39** с выходом 74-83% (Схема 1.10).

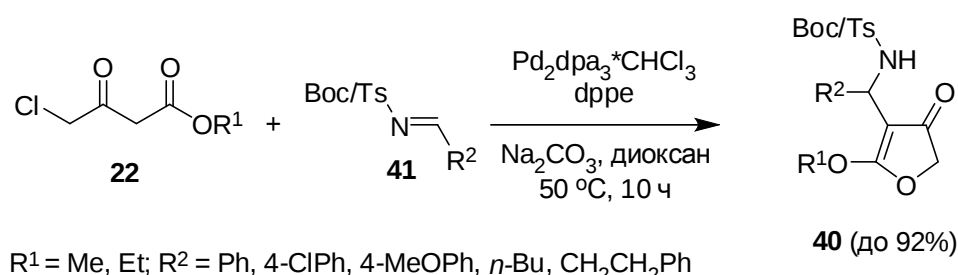
Схема 1.10.



В работе [64] осуществлен синтез 4-замещенных 3(2*H*)-фуранонов **40**, используя реакцию иминов **41** или диазоэфиров **42** с этил-4-

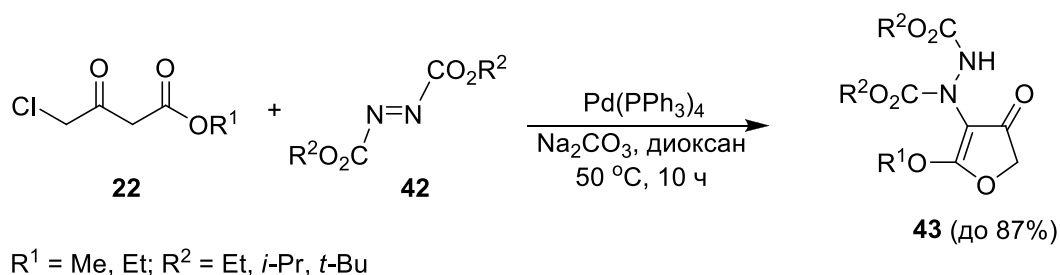
хлорацетоацетатом **22** в присутствии палладиевого катализатора. Оптимальной каталитической системой для этой реакции является [(5 мол% $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 10 мол% 1,2-бис(дифенилфосфино)этан (dppe), 2 экв Na_2CO_3) в диоксане при 50 °С в течение 10 ч. Выходы 3(2*H*)-фуранонов **40** в этих условиях достигают 92%. Использование в качестве реагентов тозилиминов и *N*-Бос защищенных иминов **41** не приводит к снижению выхода 3(2*H*)-фуранонов **40** (Схема 1.11).

Схема 1.11



Реакция диазоэфиров **42** с этил-4-хлорацетоацетатом **22** протекает в присутствии другой каталитической системы (5 мол% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и Na_2CO_3 (2 экв) в диоксане (50 °С, 10 ч) и приводит к образованию 4-гидразинил-3(2*H*)-фуранонов **43** с хорошими выходами (Схема 1.12).

Схема 1.12



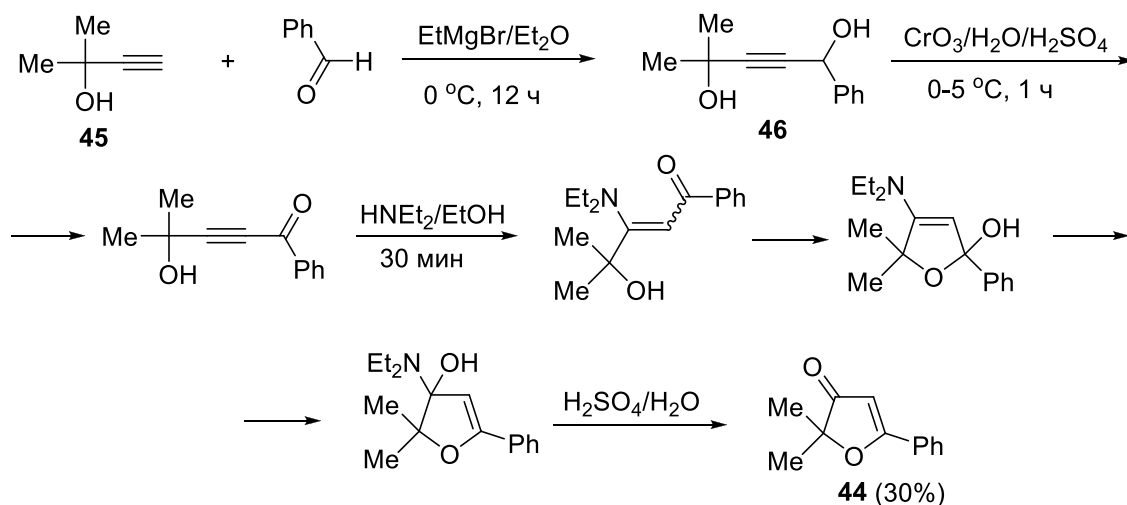
Таким образом, в данном разделе представлены известные методы получения 3(2*H*)-фуранонов, основанных на реакциях дикарбонильных соединений. Большинство из приведенных реакций требуют использования

специфических реагентов, дорогостоящих катализаторов и жестких условий реакции.

1.2. Реакции ацетиленовых соединений

Первые сведения о получении 3(2*H*)-фуранонов из ацетиленовых соединений появились в 1958 г. [16]. Синтез 3(2*H*)-фуранона (буллатенона) **44** [1, 16] осуществлен в три препаративные стадии: присоединение 2-метилбут-3-ин-2-ола **45** к бензальдегиду (реакция Гриньяра) с образованием ацетиленового диола **46**, его последующее окисление и циклизация в присутствии диэтиламина завершаются образованием 3(2*H*)-фуранона **44** (Схема 1.13).

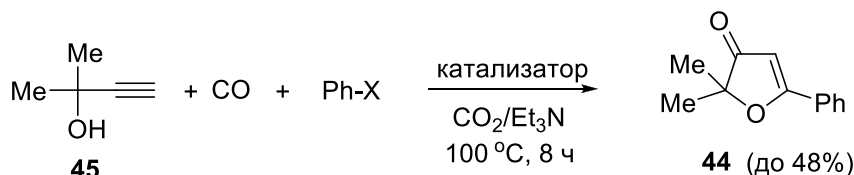
Схема 1.13



Другой способ получения 3(2*H*)-фуранона (буллатенона) **44** описан в работе [65], основан на реакции 2-метил-3-бутин-2-ола **45**, монооксида углерода и галогенбензолов в присутствии каталитических количеств комплексов солей переходных металлов под давлением CO_2 (10 атм) с образованием 2,2-диметил-5-фенил-3(2*H*)-фуранона **44** (препаративный выход до 48%). Авторами проведен скрининг каталитической системы – комплекс соли переходного металла/основание, а именно, солей Fe, Co, Ni,

Ru, Rh, Pd, Pt. В качестве лиганда использован трифенилфосфин; в качестве оснований – Et₃N, K₂CO₃, Na₂CO₃. Оптимальной системой, как показали эксперименты, оказался комплекс Pd(Ph₃P)₃/Et₃N (Схема 1.14).

Схема 1.14



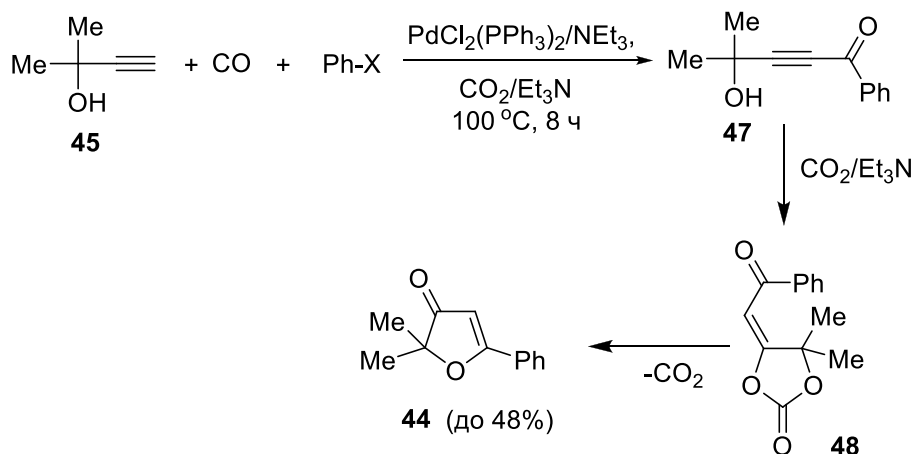
X = Br, I

катализатор - FeCl₃(PPh₃)₂/NEt₃; CoCl₂(PPh₃)₂/NEt₃, CoCl₂(PPh₃)₂/Me₃CN/K₂CO₃, NiCl₂(PPh₃)₂/NEt₃, RuCl₂(PPh₃)₂/NEt₃, RhCl(PPh₃)₃/NEt₃, PdCl₂(PPh₃)₂/NEt₃

Авторы приводят возможную схему образования 3(2H)-фуранона **44**:

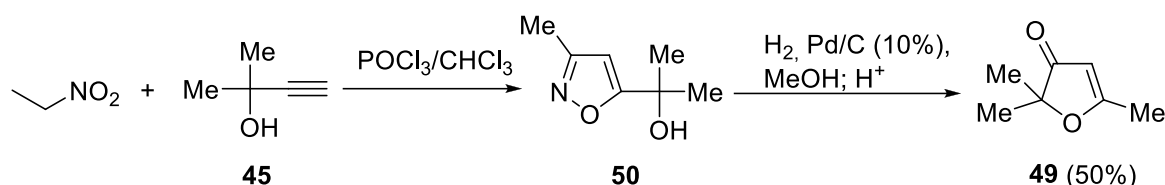
- 1 – образование ацетиленового кетона **47** из 2-метил-3-бутин-2-ола **45**, йодбензола и CO в присутствии комплексов переходных металлов;
- 2 – внутримолекулярная циклизация циклического карбоната **48** из ацетиленового кетона **47** и CO₂ в присутствии Et₃N;
- 3 – декарбоксилирование циклического карбоната **48** с одновременной циклизацией (Схема 1.15).

Схема 1.15



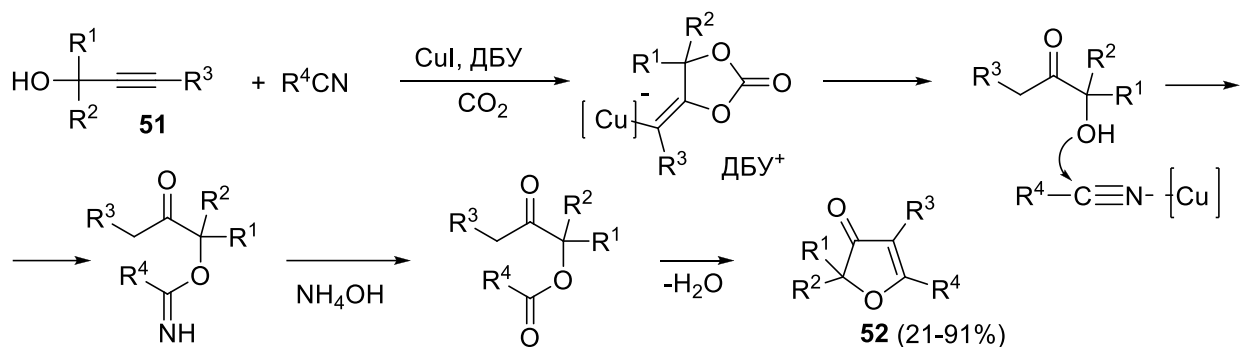
Коллективом авторов [10] осуществлен синтез 2,2,5-триметил-3(2*H*)-фуранона **49** путем [3+2]-циклоприсоединения нитроэтана к 2-метил-3-бутин-2-олу **45** при обработке его оксихлоридом фосфора в хлороформе. Полученный изоксазол **50** был гидрирован в присутствии 10% палладия на угле, а затем реакцию смесь подкисляли водным раствором HCl, получая желаемый 3(2*H*)-фуранон **49** с выходом 50% (Схема 1.16).

Схема 1.16



В работе [66] показано, что инициируемая диоксидом углерода и медь-катализируемая домино-реакция нитрилов и пропаргиловых спиртов **51**, приводит к образованию функционализированных 3(2*H*)-фуранонов **52**. При обработке 2-метил-4-(пиридин-2-ил)-3-ин-2-ола (20 мол% CuI) в водном ацетонитриле при давлении 2 МПа CO₂ и комнатной температуре в присутствии 0.5 экв ДБУ образуется 3(2*H*)-фуранон **52**. Как оказалось, ацетонитрил в реакции выступает не только как растворитель, но и реагент, образуя новые С-С/С-О связи. На основе экспериментальных данных авторы сделали предположение, что домино процесс инициируется циклоприсоединением CO₂ к пропаргилловому спирту в присутствии соли меди и ДБУ с образованием *Z*-алкилидендиоксоланона. Гидролиз последнего происходит с разрывом диоксолананового цикла и медь катализируемым нуклеофильным присоединением нитрила. Последующая внутримолекулярная конденсация Кляйзена обеспечивает получение 3(2*H*)-фуранонов **52** с выходами 21-91% (Схема 1.17).

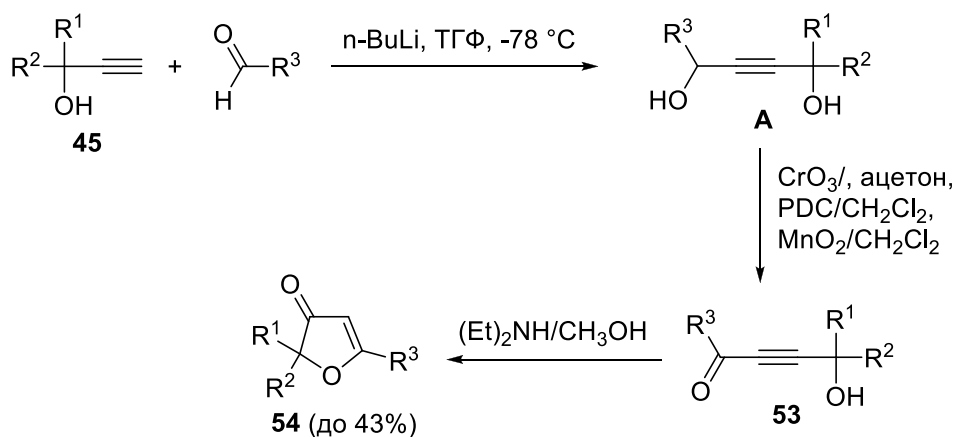
Схема 1.17



$R^1 = Ar, HetAr$; $R^2 = R^3 = Alk, cyclo-Alk, Ar$; $R^4 = Alk$

Еще одним примером синтетического подхода к формированию 3(2H)-фуранонового цикла с использованием пропаргиловых спиртов является их реакция с альдегидами с последующей внутримолекулярной циклизацией образовавшихся гидроксипропаргиловых кетонов **53** [67]. Авторами обнаружено, что 2-метил-3-бутин-2-ол **45** вступает в реакцию с 4-(метилтио)бензальдегидом. Генерируемый *in situ* ацетиленид лития взаимодействует с 4-(метилтио)бензальдегидом с образованием диола **A**, окисление которого дает соответствующий гидроксикетон **53**. Образовавшийся кетон подвергается основно-катализируемой внутримолекулярной циклизации с образованием 2,2-диалкил-4,5-диарил-3(2H)-фуранонов **54** с невысокими выходами, учитывая все препаративные стадии (Схема 1.18).

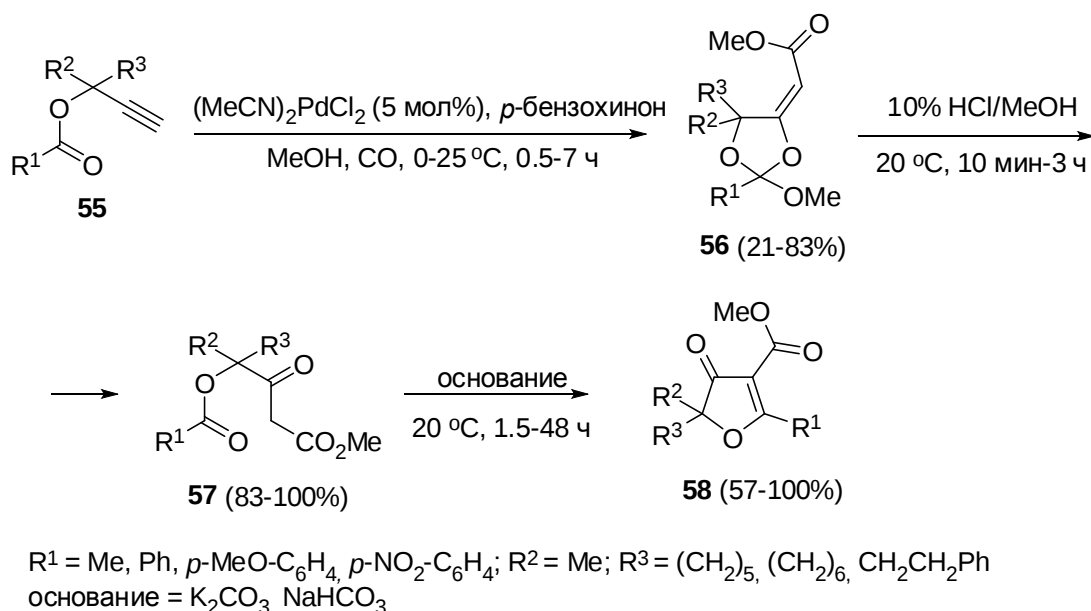
Схема 1.18



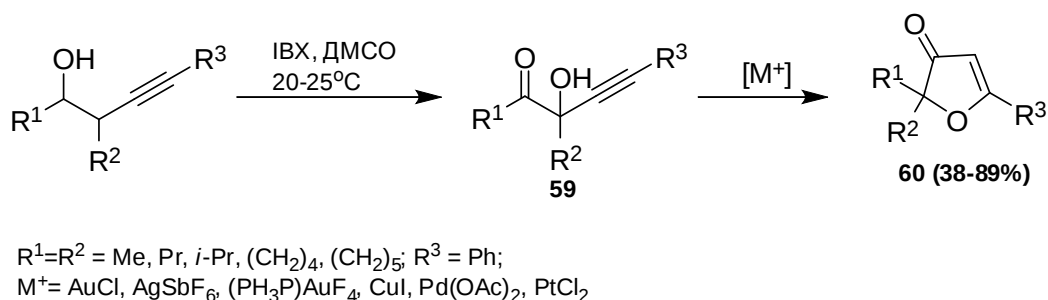
$R^1 - R^2 = \text{алкил, циклоалкил}$; $R^3 = 4\text{-(метилтио)фенил}$

Реакция Кневенагеля-Кляйзена α -ацилоксикарбонильных соединений является еще одним важным синтетическим подходом к построению 3(2*H*)-фуранонового цикла. В 2006 году коллективом авторов [68] исследована реакция Pd(II)-катализируемой циклизации-карбонилирования пропаргиловых эфиров **55**, приводящая на первой стадии к получению ортоэфиров **56**, которые гидролизуются в γ -ацетокси- β -кетозэфиры **57**. Последние в присутствии оснований подвергаются конденсации “типа” Кневенагеля-Кляйзена и образуют 3(2*H*)-фураноны **58** с выходами 57-100% (Схема 1.19).

Схема 1.19

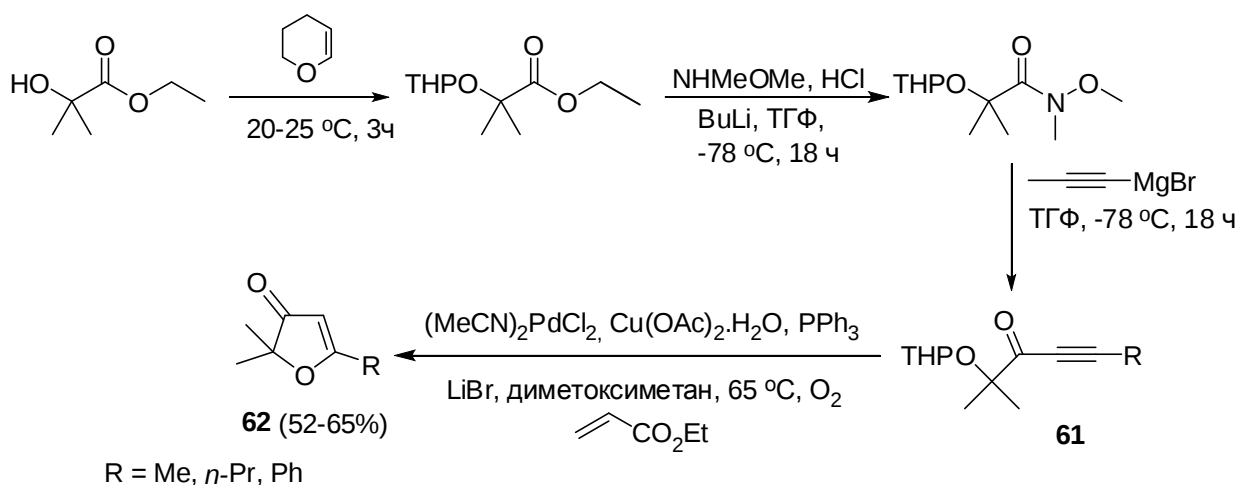


Авторы работы [69] сообщают, что пропаргиловые кетоны **59** подвергаются циклизации с образованием 3(2*H*)-фуранонов **60** под действием различных кислот Льюиса (например, InCl₃, BF₃·OEt₂) и Бренстеда (HCl), однако выходы целевых продуктов невысокие. В работе проведен скрининг катализаторов и показано, что лучшим катализатором является PtCl₂, что обусловлено его толерантностью к воздуху и влаге, а также к функциональным группам (нитро- и сульфогруппам), которые могут быть нестабильными в условиях реакции. Выходы 3(2*H*)-фуранонов **60** в присутствии PtCl₂ составляют 38-89% (Схема 1.20).



Следует упомянуть, что пропаргильные кетоны **59** были получены авторами окислением 2-йодоксибензойной кислотой (IBX) соответствующих ацетиленовых спиртов по методике, приведенной в работе [70].

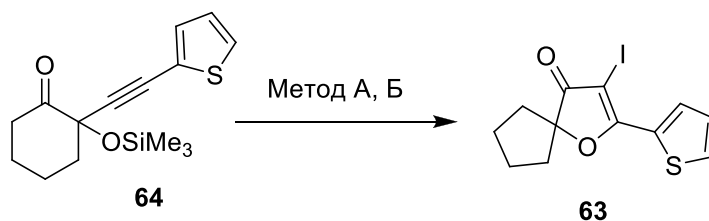
Еще одним примером формирования 3(2*H*)-фуранонового цикла, катализируемого солями переходных металлов, является реакция циклизации α-гидроксипропаргильных кетонов **61** [71], которые были синтезированы в четыре стадии из этилового эфира 2-гидрокси-2-метилпропиноата. Циклизация α-гидроксипропаргильных кетонов **61** с алкильными или арильными заместителями при тройной связи в присутствии избытка этилового эфира акриловой кислоты неожиданно приводит к соответствующим 3(2*H*)-фуранонам **62** с выходом 52-65% (Схема 1.21).



Стоит отметить, что в данной работе синтез 3(2*H*)-фуранонов **62** не являлся целевым. Они выделены как побочные продукты в реакции образования дигидропиранонов, синтезу которых и посвящена данная работа. В связи с этим, авторы подробно не рассматривают механизм формирования 3(2*H*)-фуранонового цикла.

В работе [7] описывается синтез 4-иод-5-(2-тиенил)-3(2*H*)-фуранонов **63** (Схема 1.22) посредством индуцируемой электрофилами тандемной реакции циклизации/1,2-миграции 2-алкинил-2-силилокси карбонильных соединений **64** двумя различными методами. Реакция протекает через стадию образования промежуточного циклического оксониевого иона.

Схема 1.22

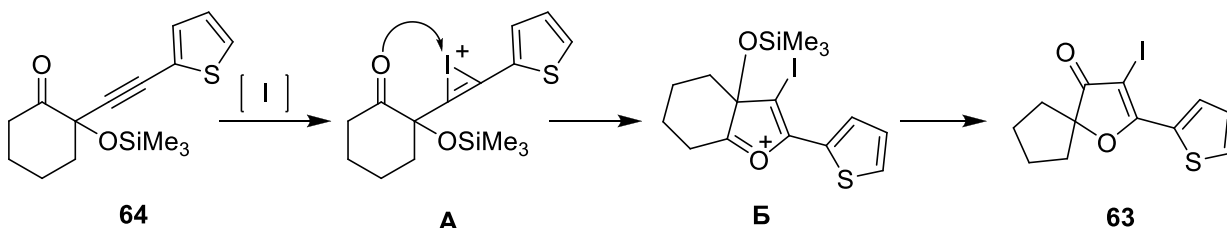


Метод А: NIS (1.5 экв.), CH₂Cl₂ (0.1 M), 20-25 °С

Метод Б: AuCl₃ (5 мол%), NIS (1.5 экв.), CH₂Cl₂ (0.1 M), 20-25 °С

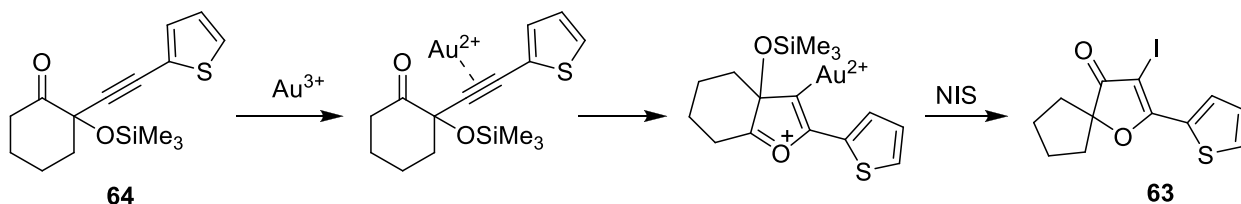
Предполагаемый механизм (*метод А*) включает электрофильную атаку йода на тройную связь алкинильного соединения **64**, протекающую с образованием йодониевого интермедиата **А**, который после нуклеофильной атаки карбонильного кислорода трансформируется в оксониевый ион **Б**. Последующий 1,2-сдвиг приводит к образованию 4-иод-5-тиенил-3(2*H*)-фуранона **63** (Схема 1.23).

Схема 1.23



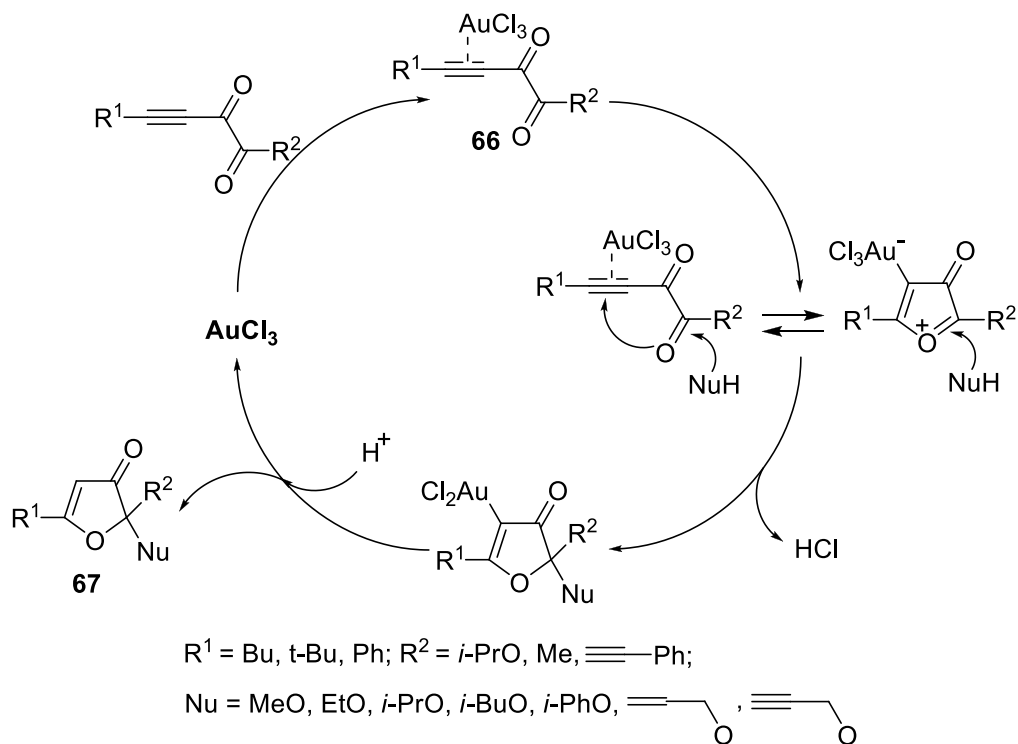
Во втором случае (*метод Б*) реакция, вероятно, протекает через координацию неустойчивого катиона Au^{2+} с тройной связью алкинильного соединения **64** с последующей нуклеофильной атакой карбонильной группы активированной тройной связи. Далее одновременное иододеметаллирование в присутствии *N*-иодсукцинимид, с 1,2-миграцией завершает последовательность образованием 3(2*H*)-фуранона **63** (Схема 1.24).

Схема 1.24



Реакции 2-оксо-3-бутиноэфиров **65** или ацетиленовых дизамещенных – 1,2-дикетонов **66** [72], катализируемые соединениями золота, серебра, меди, ртути, палладия и платины открывают подход к 2,2-дизамещенным 3(2*H*)-фуранонам **67** в мягких условиях (Схема 1.25).

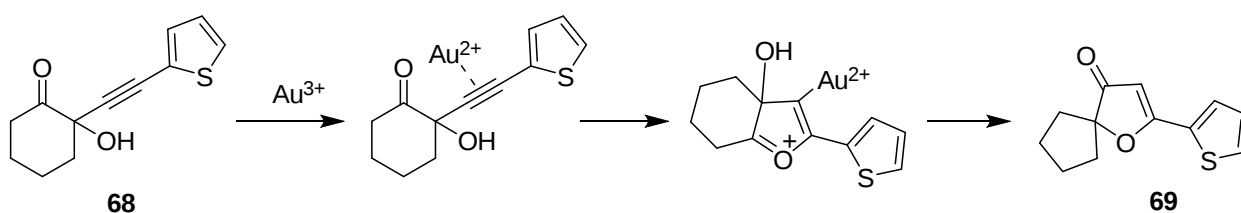
Схема 1.25



Исходные 2-оксо-3-бутинэфиры **65** и диалкинил-1,2-дионы **66** синтезированы Cu-катализируемой реакцией кросс-сочетания терминальных алкинов и монооксалилхлорида или оксалилхлорида с хорошими выходами.

В другой работе [73] авторами предложен подход к синтезу 3(2*H*)-фуранонов из 2-алкинил-2-гидроксикарбонильных соединений **68**, катализируемому солями переходных металлов. По предположению авторов, данная реакция также протекает через образование промежуточного оксониевого иона, который приводит в действие стереоспецифичный 1,2-сдвиг, аналогичный α -кетольной перегруппировке с последующим демеаллированием, завершающим образование 3(2*H*)-фуранона **69** (Схема 1.26).

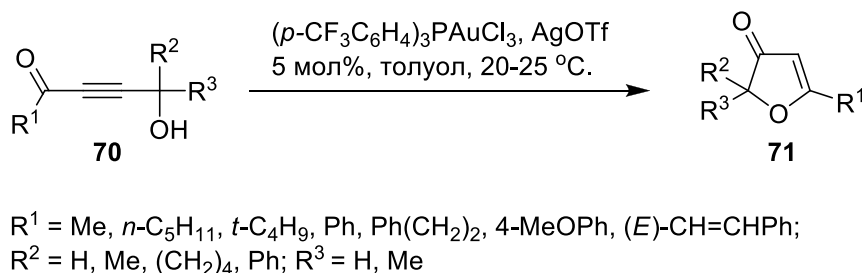
Схема 1.26



В результате широкого скрининга каталитических систем установлено, что образование 3(2*H*)-фуранона **69** наблюдается в присутствии солей Au, Ag, Cu, Pt. Найдено, что наиболее оптимальным катализатором является AuCl_3 , выход продукта при этом составляет 76%. При использовании PtCl_2 3(2*H*)-фуранон **30** выделен с выходом 65%. В отсутствие солей переходных металлов или при использовании их комплексов, либо в присутствии каталитического количества HBF_4 целевой 3(2*H*)-фуранон **69** не образуется.

Сообщается [8], что для внутримолекулярной циклизации γ -гидроксиалкинонов **70** с образованием 3(2*H*)-фуранонов **71** оптимальной каталитической системой является сочетание $(n\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{PAuCl}$ и AgOTf в толуоле (20 °C, 1-5 ч) (Схема 1.27).

Схема 1.27

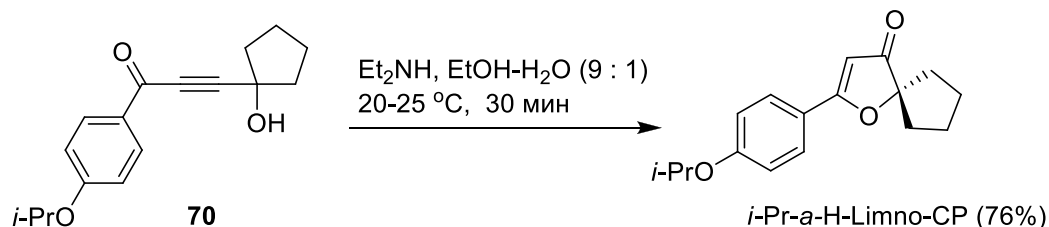


Авторы отмечают, что данная каталитическая система не обеспечивает стереоселективность реакции, что подтверждается реакцией (*E*)-стирил замещенного γ -гидроксиалкинона **70** с образованием смеси *E/Z*-стирил-3(2*H*)-фуранонов **71**.

В ходе своего исследования авторами проведен скрининг ряда катализаторов, таких как $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuCl}$, $(\text{Ph}_3\text{P})\text{Au}^+\text{NTf}_2^-$, $[(\text{Ph}_3\text{PAu})_3\text{O}]^+\text{BF}_4^-$, использование которых не приводит к увеличению выхода целевого продукта. Применение в качестве растворителя 1,2-дихлорэтана и ацетона (вместо толуола) лишь снижает выход.

Использование этого же подхода (применение γ -гидроксиалкинонов **70**) к получению функционализированных 3(2*H*)-фуранонов нашло отражение в работе [74], для синтеза биологически активных производных 3(2*H*)-фуранонов “типа” Limno-CP (Схема 1.28).

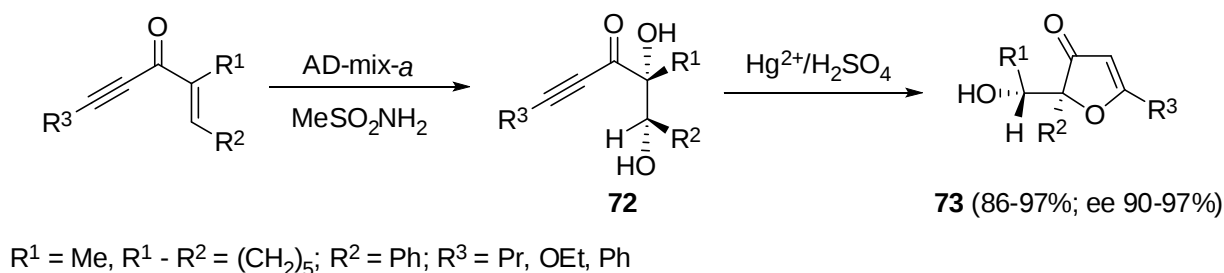
Схема 1.28



Одними из немногих примеров асимметрического синтеза функционализированных 3(2*H*)-фуранонов является реакция

дигидроксилирования алкинонов **72** [75]. Авторами модифицирован метод асимметричного дигидроксилирования Sharpless путем замены классической каталитической системы (1 экв OsO_4 , 2 экв гидрохинил-1,4-фталазиндиил диэфира $((\text{DHQ})_2\text{PHAL})$ на 1 мол% K_2OsO_4 , 5 мол% $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$)), что приводит к образованию дигидроксиалкинонов **42**. Последующая $\text{Hg}(\text{II})$ -катализируемая внутримолекулярная циклизация завершает последовательность образованием 3(2*H*)-фуранонов **73** (выход 86-97%) с сохранением стереоселективности. Вовлечение в реакцию алкинонов, содержащих конечную алкоксигруппу, приводит к образованию соответствующих 3(2*H*)-фуранонов в одну препаративную стадию без дополнительной обработки (Схема 1.29).

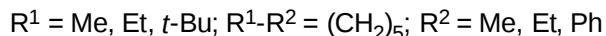
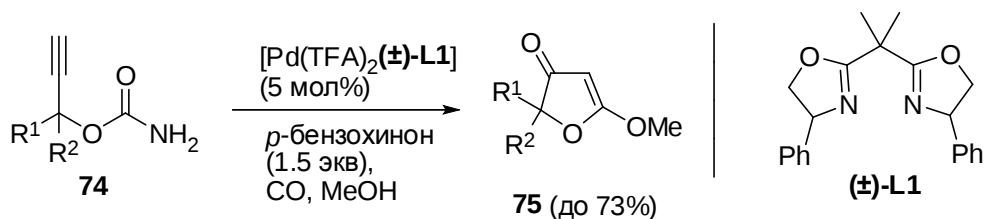
Схема 1.29



Последовательность дигидроксилирование-циклизация не требует защиты гидроксильной группы и может быть использована для генерирования асимметричных центров (не прибегая к хиральным катализаторам).

В 2013 году появилось сообщение о последовательном палладий катализируемом процессе карбонилировании/декарбоксилировании/циклизации пропаргилкарбаматов **74**, приводящем к образованию 3(2*H*)-фуранонов **75** [76]. Авторы нашли, что пропаргилкарбаматы **74** подвергаются внутримолекулярным превращениям под действием каталитической системы (5 мол% $\text{Pd}(\text{TFA})_2(\pm)\text{-L1}$, 1.5 экв *p*-бензохинона, CO) в среде метанола с образованием 5-метокси-3(2*H*)-фуранонов **75** с выходом до 73% (Схема 1.30).

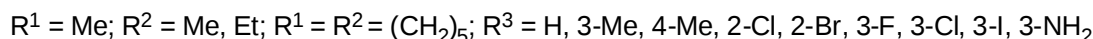
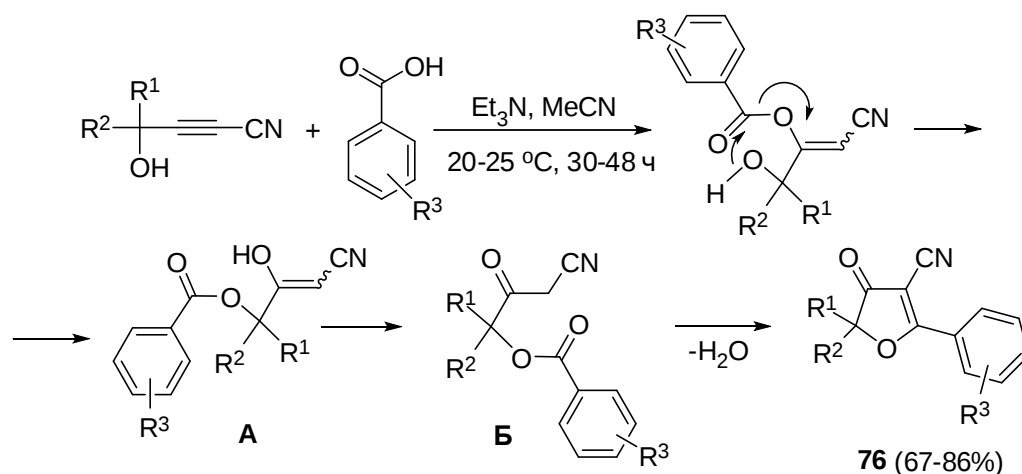
Схема 1.30



Для исследования механизма реакции, в работе изучены реакции в отсутствие *p*-бензохинона, выход целевого продукта при этом снижается до 3% наряду с восстановлением исходного пропаргилкарбамата **74**. При отсутствии CO, реакционная масса содержит сложную смесь неидентифицированных продуктов. Эти результаты свидетельствуют о том, что палладиевый комплекс является катализатором, а окись углерода включается в состав продукта.

В 2010 г. обнаружена [13, 77] домино-реакция между различно замещенными бензойными кислотами и третичными цианопропаргильовыми спиртами, приводящая к образованию функционализированных 3(2*H*)-фуранонов - 5-арил-2,2-диалкил-4-циано-3(2*H*)-фуранонов **76** с выходом 67-86%. Реакция протекает в присутствии эквимольного количества Et₃N (20-25 °C, 30-48 ч, MeCN, Схема 1.31).

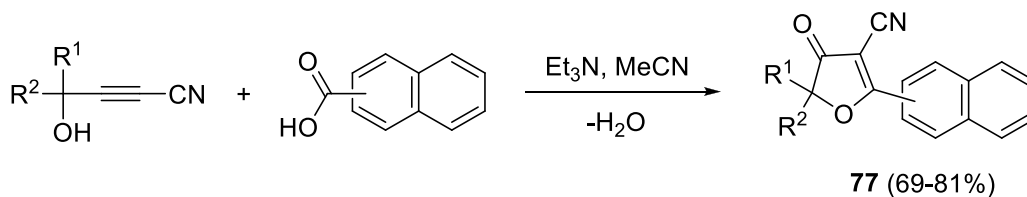
Схема 1.31



Авторы полагают, что суммарный каскадный процесс включает присоединение бензойных кислот к тройной связи третичного цианопропаргилового спирта, за которым следует внутримолекулярная переэтерификация и образование енола **A**. Последующая конденсация Кляйзена кетоацетонитрильного таутомера **Б** со сложной эфирной группой формирует 3(2*H*)-фуранон **76**.

Показано [78], что реакция между третичными цианопропаргиловыми спиртами и 1- и 2-нафталинкарбоновыми кислотами протекает также в мягких условиях в отсутствие солей переходных металлов (Et_3N , MeCN, 20-60 °C, 7-192 ч) с образованием высокофункционализированных 3(2*H*)-фуранонов **77** (выход 69-81%, Схема 1.32).

Схема 1.32

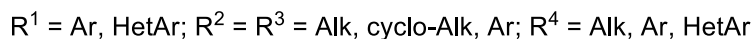
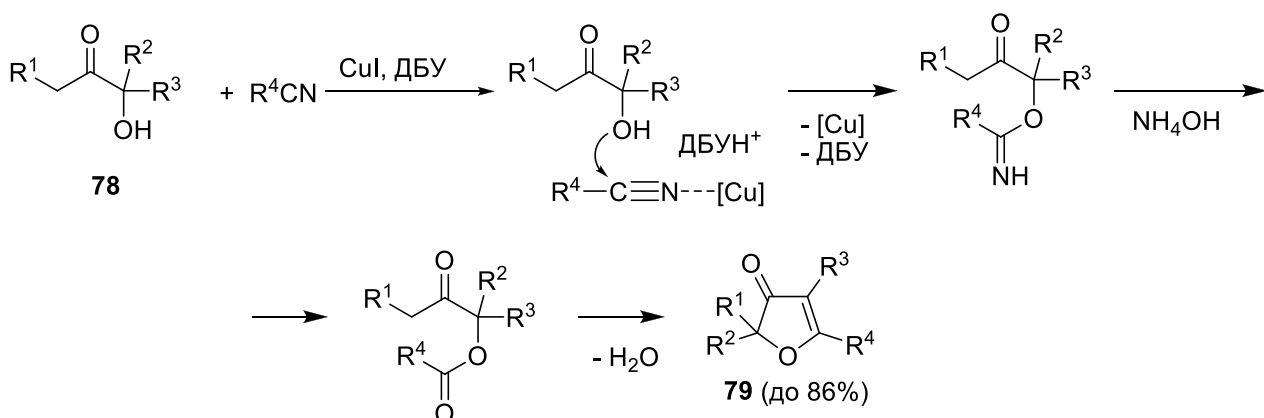


Авторами проведено экспериментальное фотофизическое и квантово-химическое исследование флуоресцентных свойств 3(2*H*)-фуранонов. Показано, что синтезированные 3(2*H*)-фураноны **77** флуоресцируют в видимой (голубой) области спектра.

1.3. Реакции α -гидроксикетонов

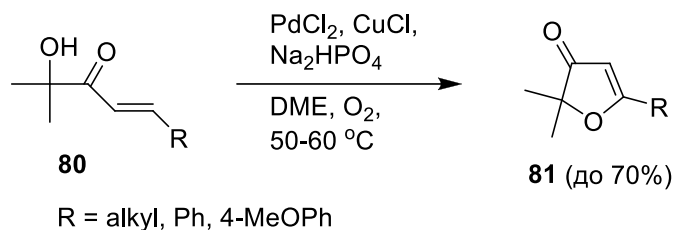
В своих исследованиях авторы [79] предположили, что подход к замещенным 3(2*H*)-фуранонам может быть достигнут за счет межмолекулярного [4+1]-присоединения различных нитрилов к легкодоступным α -гидроксикетонам **78**. Так, изучена модельная реакция 3-гидрокси-3-метил-1-(пиридин-2-ил)-бутан-2-она и 4-ацетилбензоилнитрила и показано, что оптимальный выход 3(2*H*)-фуранонов **79** (86%) достигается при использовании 20 мол% CuI и 0.5 экв ДБУ в водном метаноле при 100 °C за 24 ч. Использование в качестве катализаторов CuI, CuBr, Cu(OAc)₂, CuCF₃SO₃, диазабициклооктана (DABCO), Et₃N существенно снижает выход. Проведение реакции в других растворителях, таких как ДМФА, ТГФ, 1,4-диоксан и этанол, приводит к менее эффективным результатам по сравнению с метанолом (Схема 1.33).

Схема 1.33



Каталитический подход к формированию 3(2*H*)-фуранового цикла с использованием α -гидроксикетонов **80** нашел отражение в работе [80]. Для этого подхода использованы α -гидроксикетоны **80** с алкильными и арильными заместителями в палладий катализируемой реакции, приводящей к образованию 3(2*H*)-фуранонов **81** (выход до 70%). Реакцию проводят в 1,2-диметоксиэтаноле при 50-60 °C за 11 ч, в качестве каталитической системы использованы PdCl₂/CuCl/Na₂HPO₄ (Схема 1.34). При использовании гидроксикетона с ненасыщенным алифатическим заместителем (R = 1,4-гептадиен) образования соответствующего 3(2*H*)-фуранона не наблюдалось. Авторы объясняют это низкой селективностью каталитической системы по отношению к двойной связи, что вызывает определенные ограничения при синтезе.

Схема 1.34

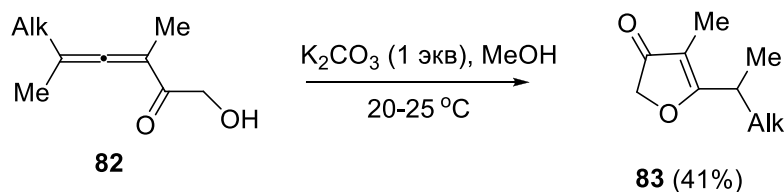


Исходные гидроксикетоны **80** синтезированы альдольной конденсацией 3-метил-3-гидроксипутан-2-она с алифатическими и ароматическими альдегидами в присутствии диизопропиламида лития с умеренными выходами.

В 2010 году группа профессора Krause N. [81] сообщила, что алленовые гидроксикетоны **82** могут быть подвергнуты циклизации с образованием 3(2*H*)-фуранового цикла при добавлении водного NaOH. Неожиданным для авторов оказалось то, что алленовые гидроксикетоны **82** не дают каких-либо продуктов циклоизомеризации в присутствии различных солей Au или Ag, которые использовались ранее для циклизации алленовых кетонов и спиртов. Использование в качестве катализаторов AuCl₃, AuCl, (Ph₃P)AuCl,

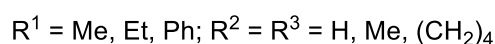
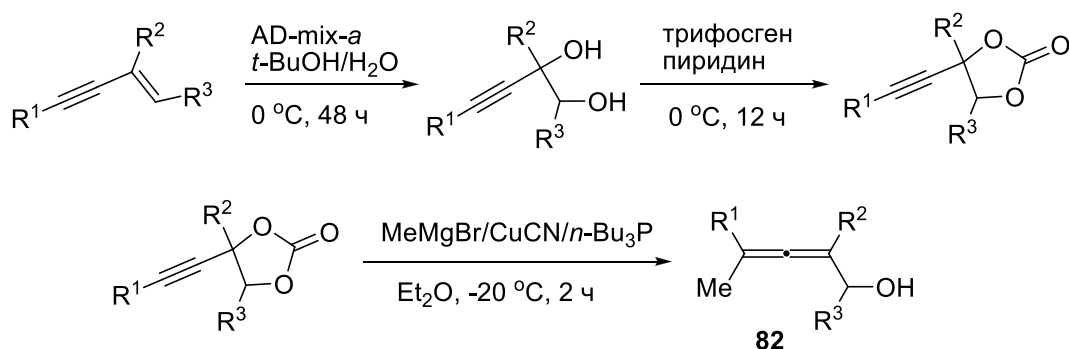
IPrAuCl , $\text{HAuCl}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$, AgNO_3 и AgOTf приводит лишь к выделению исходного вещества. Однако, реакция алленового гидроксикетона **46** со стехиометрическим количеством K_2CO_3 в метаноле при комнатной температуре приводит к образованию 3(2*H*)-фуранона **83** с умеренным выходом 41% (Схема 1.35).

Схема 1.35



Использование других оснований, таких как NaNHDS в ТГФ, $t\text{-BuOK}$ в $t\text{-BuOH}$, ДБУ или DABCO в дихлорметане, а также применение с $n\text{-Bu}_3\text{P}$ и Ph_3P в дихлорметане не дает удовлетворительных результатов. Следовые количества 3(2*H*)-фуранона **83** образуются при добавлении 25 мол% $p\text{-TsOH}$ в метаноле. Эти результаты показывают, что 3(2*H*)-фурановый цикл формируется при использовании протонного растворителя. Применение неорганического основания, а именно водного раствора NaOH , позволило синтезировать 3(2*H*)-фураноны **83** с выходом до 61%. Исходные аллены **46** получены многостадийно с использованием трифосгена и реактива Гриньяра [82] (Схема 1.36).

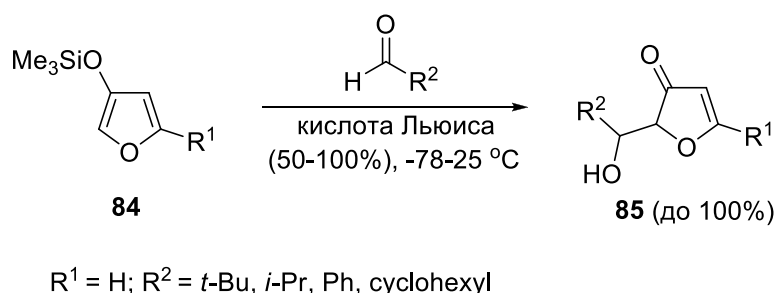
Схема 1.36



1.4. Другие методы синтеза 3(2H)-фуранонов

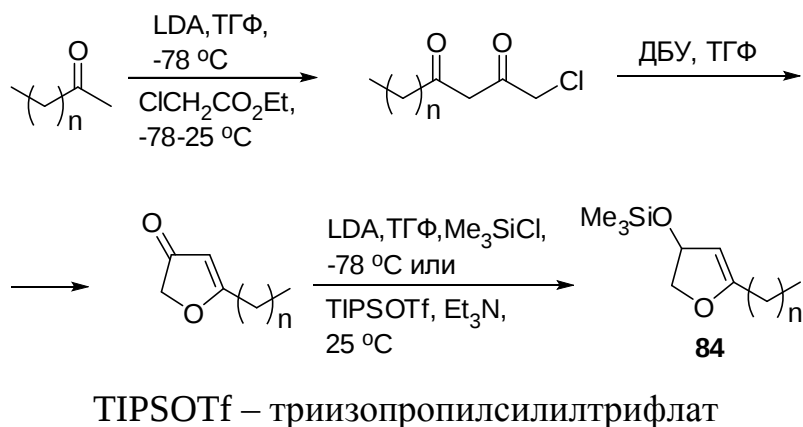
Альдольная конденсация триметилсилилоксифуранов **84** с альдегидами в присутствии кислот Льюиса [83] приводит к функционализированным 3(2H)-фуранонам **85** в некоторых случаях с количественными выходами (Схема 1.37).

Схема 1.37



Следует отметить, что исходные триметилсилилоксифураны **84** получают многостадийно из кетонов, этилхлорацетата и триметилхлорсилана с использованием таких реагентов, как диизопропиламид лития (LDA), ДБУ, при температуре -78-25 °C (Схема 1.38).

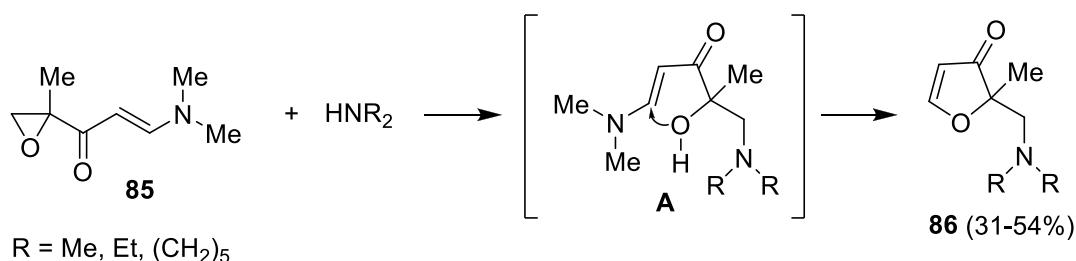
Схема 1.38



Группой авторов [84] предложен метод синтеза 3(2H)-фуранонов, включающий раскрытие эпоксидного кольца оксираниламинovinилкетонов

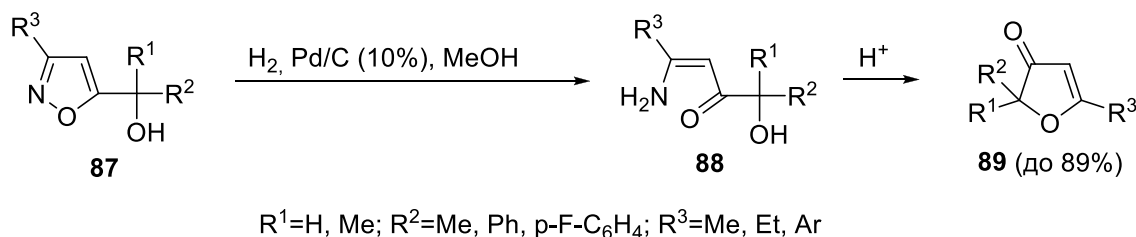
85 с образованием промежуточного гидроксикетона **A**, последующая внутримолекулярная циклизация которого приводит к образованию соответствующих 3(2*H*)-фуранонов **86** с выходами 31-54%. Показано, что в реакции L-диметиламино-4-метил-4,5-эпоксипентен-3-она с диметил- и диэтиламино, пиперидином и морфолином, приводят к образованию 2-аминометил-3(2*H*)-фуранонов **86**. Циклизация интермедиата **A**, по-видимому происходит через присоединение гидроксильной группы к двойной связи аминovinилкетона по реакции Михаэля, с последующим отщеплением диметиламина и формированием 3(2*H*)-фуранонового цикла **86** (Схема 1.39).

Схема 1.39



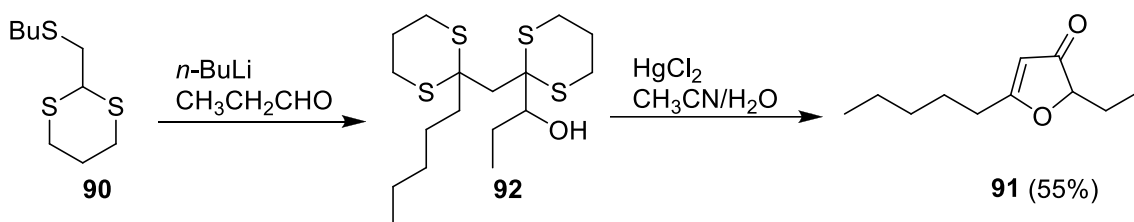
Группой авторов [85] проведено гидрирование гидроксиизоксазолов **87** в β-аминоеноны **88**, последующий гидролиз HCl или H₂SO₄ приводит к соответствующим 3(2*H*)-фуранонам **89** лишь с умеренными выходами. Однако использование в качестве кислотного катализатора смеси уксусной и муравьиной кислот увеличивает выходы 3(2*H*)-фуранонов **89** до 89% (Схема 1.40).

Схема 1.40



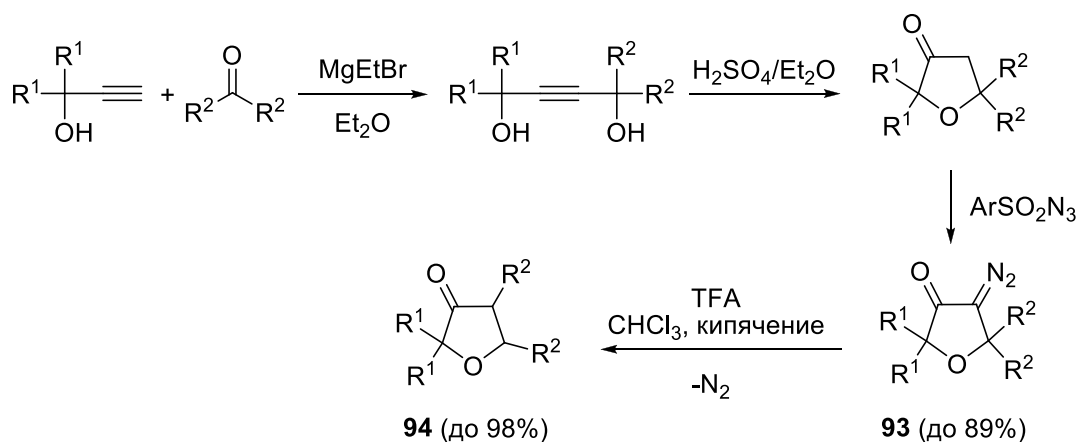
Использование дитианов **90**, как прекурсоров в синтезе алкил замещенных 3(2*H*)-фуранонов **91**, нашло отражение в работе Кутателадзе с соавторами [86]. Так, бутилтиометил-1,3-дитиан **90** подвергается димеризации с последующим присоединением пропаналя в присутствии *n*-BuLi. Образовавшийся бисдитиан **92** в водном ацетонитриле под действием HgCl₂ подвергается гидролизу с образованием 2-этил-5-пентил-3(2*H*)-фуранона **91** с выходом 55% (Схема 1.41).

Схема 1.41



В последнее время группой авторов [87] развивается направление, использующее в качестве синтонов для формирования 3(2*H*)-фураноновой системы, 4-дiazодигидрофураноны **93**. Показано что реакция diaзокетонов **93** в присутствии трифторуксусной кислоты (TFA) приводит к образованию соответствующих 3(2*H*)-фуранонов **94** с выходом до 98%. Следует отметить, что исходные diaзокетоны **93** получают в три препаративные стадии из терминальных пропаргиловых спиртов (Схема 1.42).

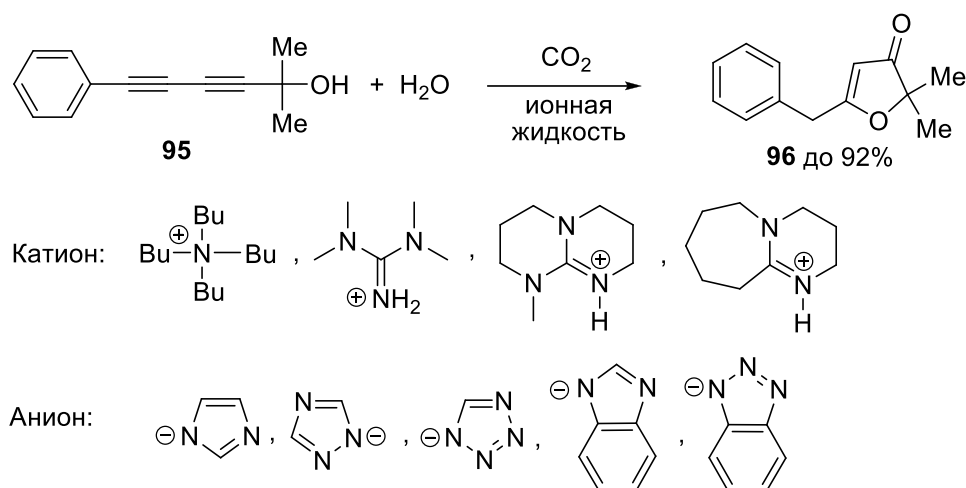
Схема 1.42



Для формирования 3(2*H*)-фураноновой структуры авторами [88] был предложен подход с использованием в качестве субстратов диацетиленовых

спиртов. Эксперименты показали, что 2-метил-6-фенилгекса-3,5-диин-2-ол **95** вступает в реакцию с водой в ионной жидкости, образуя функционализированный 3(2*H*)-фуранон **96** с выходом до 92% (Схема 1.43).

Схема 1.43



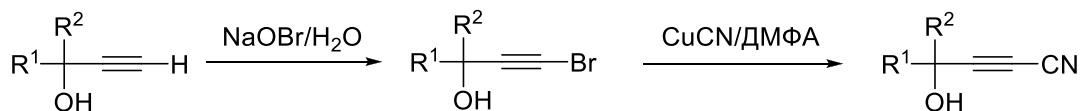
Таким образом, приведенные, далеко не исчерпывающие, примеры показывают, что развитие методов синтеза функционализированных 3(2*H*)-фуранонов сегодня привлекает все большее внимание химиков-синтетиков. Несмотря на значительное и все увеличивающееся число работ в этой области, опубликованные методы синтеза не составляют единой универсальной методологии. Ни один из большинства этих методов не может претендовать на универсальность и не имеет перспектив развития в новую обобщающую методологию конструирования 3(2*H*)-фураноновых ансамблей.

ГЛАВА 2. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ К ТРЕТИЧНЫМ ЦИАНОПРОПАРГИЛОВЫМ СПИРТАМ

(Обсуждение результатов)

Нуклеофильное присоединение к функционализированным ацетиленам является одним из важнейших процессов в органической химии и химической технологии. Действительно, разнообразные процессы, которые могут сопровождать присоединение нуклеофила (возможность скелетной изомеризации, гидридных сдвигов, внутримолекулярные циклизации и перегруппировки) позволяют использовать эти реакции для решения многочисленных синтетических проблем.

Доступные третичные цианопропаргильные спирты, легко получаемые в две простые препаративные стадии бромированием третичных ацетиленовых спиртов [89] и последующим замещением атома брома на цианогруппу под действием цианида меди [90-92], привлекают внимание как перспективные мономеры и синтоны [93-97].



Наличие нескольких взаимосвязанных реакционных центров в структуре цианопропаргильного спирта изменяет свойства, как функциональных групп, так и тройной связи, повышая ее электрофильность.

Многие реакции цианопропаргильных спиртов с различными нуклеофилами проходят “биомиметически” (водная, близкая к нейтральной среда, физиологические температуры). При этом идет легкая самосборка сложных многофункциональных гетероциклических ансамблей из функциональных цианопропаргильных спиртов и аммиака [98-100], аминов [101-106], азид- [107, 108], гидроксид- [109], галогенид- [110], сульфид- [111], или тиоцианат-анионов [112-115], азолов [116-118], пиридина и его

производных [97, 119-122], аминокислот [123-127], нуклеиновых оснований [128, 129] и нуклеозидов [130-132].

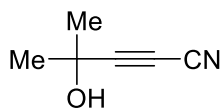
Результаты этих исследований частично освещены в обзорах [95-97] и вошли в монографии [94, 133] и энциклопедию США [93].

О реакции карбоновых кислот с электронодефицитными ацетиленами, как показано в литературном обзоре, имеется всего лишь три публикации, выполненные в Иркутском институте химии СО РАН [13, 77, 78]. В них приведены данные о реакциях третичных цианопропаргиловых спиртов с ограниченным рядом ароматических карбоновых кислот (бензойная кислота и ее замещенные, а также 1- и 2-нафталинкарбоновые кислоты). Реакции протекают в присутствии органического катализатора (Et_3N) при комнатной температуре и приводят к функционализированным 3(2*H*)-фуранонам. Данная тандемная реакция представляет собой пример органокатализируемой самоорганизации сложных молекулярных гетероциклических систем из простых исходных соединений.

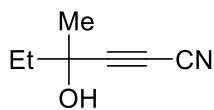
В связи с этим, в цели настоящей работы входила разработка общей методологии синтеза функционализированных 3(2*H*)-фуранонов на основе дальнейшего развития тандемной реакции третичных цианопропаргиловых спиртов и алифатических, ароматических, гетероароматических карбоновых кислот в отсутствие соединений металлов.

В настоящей работе в качестве объектов исследования были выбраны:

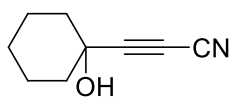
третичные
цианопропаргиловые
спирты



1a

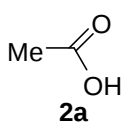


16

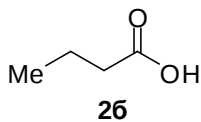


1b

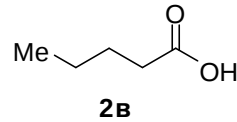
алифатические
карбоновые кислоты



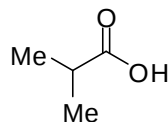
2a



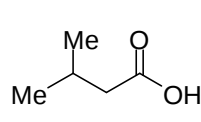
26



2b

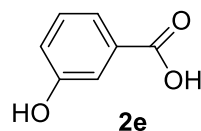


2r



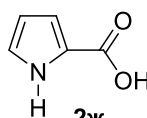
2д

ароматические карбоновые кислоты

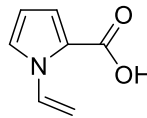


2e

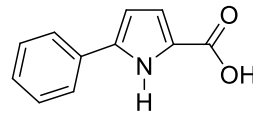
гетероароматические карбоновые кислоты



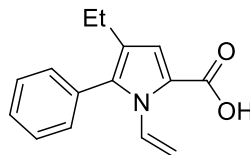
2ж



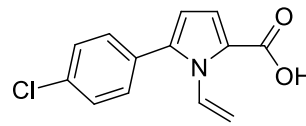
23



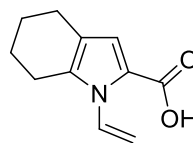
2и



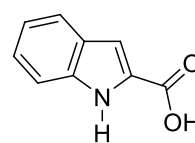
2к



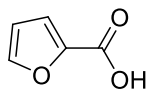
2п



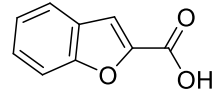
2м



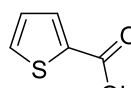
2н



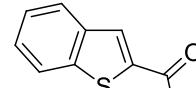
2o



2п



2р



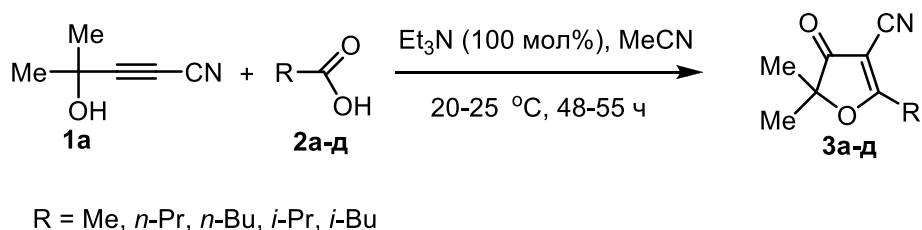
2с

2.1. Реакция цианопропаргиловых спиртов с алифатическими карбоновыми кислотами

2.1.1. 5-Алкил-4-циано-3(2*H*)-фураноны

Впервые реализована тандемная реакция третичного цианопропаргилового спирта **1a** и алифатических карбоновых кислот **2a-д**. Показано, что взаимодействие протекает в присутствии Et₃N в мягких условиях (MeCN, 20-25 °C, 40-55 ч) при мольном соотношении третичный цианопропаргиловый спирт – алифатическая кислота, 1:1 и приводит к 4-циано-3(2*H*)-фуранонам **3a-д** с выходами до 67% (Схема 1, Таблица 1).

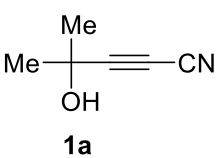
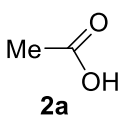
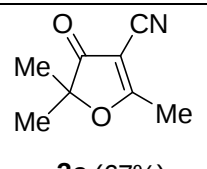
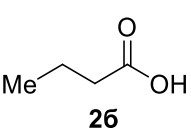
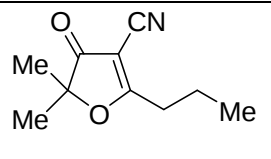
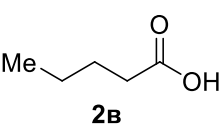
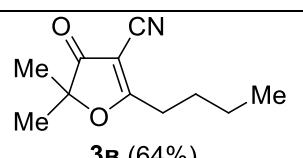
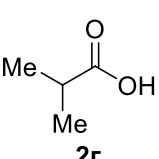
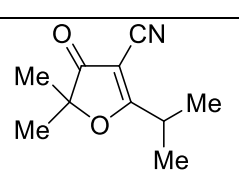
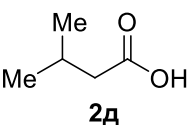
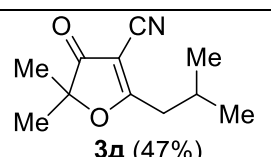
Схема 1



В этих условиях наряду с 4-циано-3(2*H*)-фуранонами **3a-д** замечено образование следовых количеств 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов **4a-д** – продуктов, образующихся с участием двух молекул цианопропаргилового спирта **1a** и одной молекулы кислоты **2a-д** (см. раздел 2.1.2.).

Таблица 1

Условия получения и выходы 5-алкил-4-циано-3(2H)-фуранонон **3а-д**

Ацетилен 1	Карбоновая кислота 2	Время, ч	Продукт, выход (%)
 1a	 2a	40	 3a (67%)
1a	 2б	45	 3б (62%)
1a	 2в	48	 3в (64%)
1a	 2г	48	 3г (58%)
1a	 2д	55	 3д (47%)

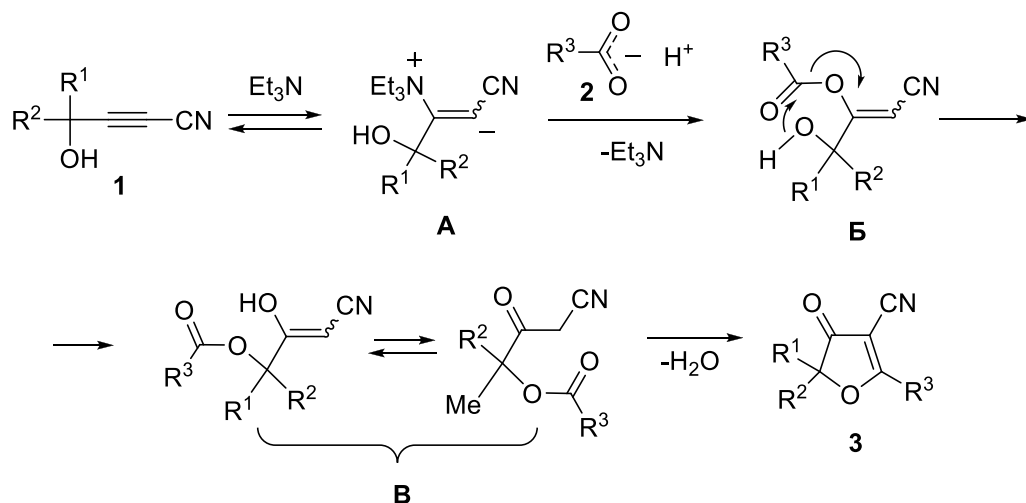
Строение соединений **3а-д** подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК спектроскопии. В спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы алкильных протонов. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характеристичные сигналы карбонильной (198.7-199.2 м.д.) и циано- (111.7-111.3 м.д.) групп. В ИК спектрах 3(2H)-фуранонон присутствуют полосы поглощения цианогруппы в области 2234–2220 см^{-1} , карбонильная группа проявляется с частотой 1715–1712 см^{-1} . Валентные колебания двойной связи в алкенонитрильном фрагменте 3(2H)-фуранона находятся в области 1646-1562 см^{-1} (Таблица 2).

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **3а-д**

Соединение	ЯМР ^1H , δ , м.д.	ЯМР ^{13}C , δ , м.д.
1	2	3
3а	1.44 (с, 6 H, 2CH ₃), 2.47 (с, 3 H, CH ₃).	22.7 (CH ₃), 92.0 (C3), 92.3 (C5), 111.3 (CN), 194.5 (C2), 198.7 (C=O).
3б	1.02 (т, 3 H, $J=7.3$ Гц, CH ₃), 1.44 (с, 6 H, 2CH ₃), 1.83-1.77 (м, 2 H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 2.35-2.33 (м, 2 H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃).	13.6 (CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 19.6 (CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 24.6 (2CH ₃), 32.5 (CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 91.7 (C3), 94.0 (C5), 111.9 (CN), 197.6 (C2), 198.9 (C=O).
3в	1.02 (т, 3 H, $J=7.3$ Гц, CH ₃), 1.44 (с, 6 H, 2CH ₃), 1.75-1.67 (м, 2 H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.83-1.77 (м, 2 H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 2.35-2.33 (м, 2 H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃).	13.6 (CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 17.5 (CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 19.6 (CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 24.6 (2CH ₃), 32.5 (CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 91.7 (C3), 94.0 (C5), 111.9 (CN), 197.6 (C2), 198.9 (C=O).
3г	1.19 (с, 6 H, 2CH ₃), 1.24 (с, 6 H, 2CH ₃), 2.38 (м, 1 H, CH).	21.6 (2CH ₃), 24.6 (2CH ₃), 29.5 (CH), 91.7 (C3), 94.0 (C5), 111.8 (CN), 197.6 (C2), 199.2 (C=O).
3д	1.19 (с, 6 H, 2CH ₃), 1.25 (с, 6 H, 2CH ₃), 2.67 [м, 2 H, CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂], 3.38 (м, 1 H, CH).	21.6 (2CH ₃), 24.6 (2CH ₃), 29.5 (CH), 42.5 [CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂], 91.7 (C3), 94.0 (C5), 111.7 (CN), 197.6 (C2), 198.6 (C=O).

Образование 4-циано-3(2*H*)-фуранонов **3а-д**, вероятно, начинается с нуклеофильной атаки Et₃N на тройную связь и обмена катиона аммония в первичном цвиттер-ионе **А** на анион карбоновой кислоты с образованием интермедиата **Б**. Далее внутримолекулярная переэтерификация приводит к кетоэфиру **В**, который подвергается циклизации, образуя целевые функционализированные 4-циано-3(2*H*)-фураноны (Схема 2).

Схема 2



2.1.2. 5-Алкил-4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофураны

Дальнейшее изучение тандемной реакции третичного цианопропаргилового спирта **1а** и алифатических карбоновых кислот **2а-д** показало, что при мольном соотношении исходных реагентов **1а:2а-д**, равном 2:1 (без растворителя, 20-25 °С, 48 ч) преимущественно происходит стереоселективная сборка 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов **4а-д** (аддукты 2:1, выход до 65%), при этом выход 4-циано-3(2*H*)-фуранонов **3а-д** (аддукты 1:1) не превышает 20% (Схема 3, Таблица 3).

Схема 3

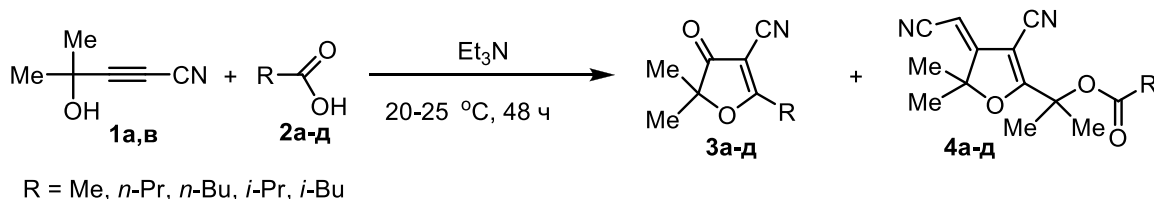
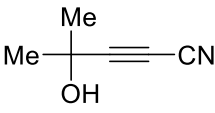
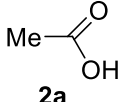
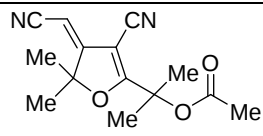
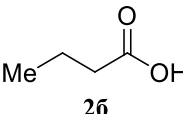
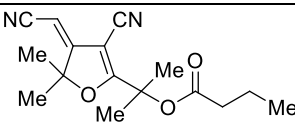
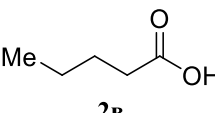
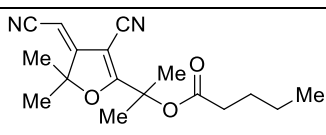
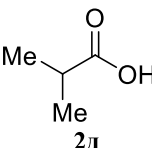
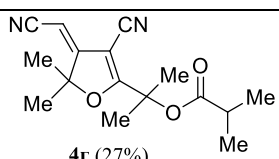
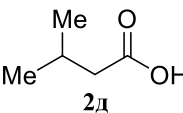
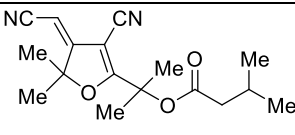


Таблица 3

Условия получения и выходы 5-алкил-4-циано-[(Z)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов **4а-д**

Ацетилен 1	Карбоновая кислота 2	Время, ч	Продукт, выход (%)
 1a	 2a	40	 4a (65%)
1a	 2б	45	 4б (59%)
1a	 2в	48	 4в (22%)
1a	 2д	48	 4г (27%)
1a	 2д	55	 4д (26%)

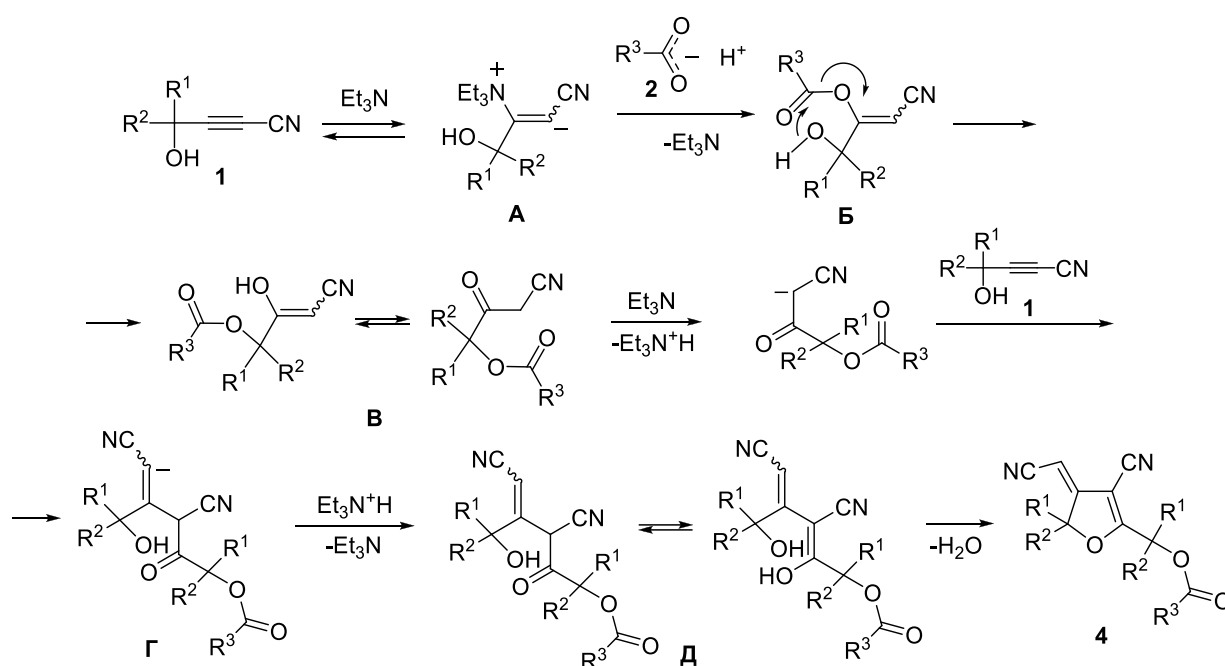
Строение соединений **4** подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК спектроскопии. В спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы алкильных протонов. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характеристичные сигналы карбонильной (182.9-182.5 м.д.) и циано (116.5-111.2 м.д.) групп (Таблица 4). В ИК спектрах 2,3-дигидрофуранов присутствуют полосы поглощения циано- (2230–2219 cm^{-1}) и карбонильной групп (1707–1699 cm^{-1}). Валентные колебания двойной связи в алкенонитрильном фрагменте 2,3-дигидрофурана проявляются в области 1567-1515 cm^{-1} .

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **4а-д**

Соединение	ЯМР ^1H , δ , м.д.	ЯМР ^{13}C , δ , м.д.
1	2	3
4а	1.67, 1.71 (с, 12 H, 4CH ₃), 2.10 (с, 3 H, CH ₃), 5.09 (с, 1 H, =CH).	20.8 (CH ₃), 24.5, 25.1 (CH ₃), 76.2 [CH ₃ C(O)OC(CH ₃) ₂], 80.2 (=CHCN), 86.7 (=CCN), 94.5 [C(CH ₃) ₂], 111.5 (C6-CN), 116.1 (C3-CN), 166.5 (C=CCN), 169.6 (C=CHCN), 182.5(C=O).
4б	0.94 (т, 3 H, J = 7.4 Гц, CH ₃), 1.63 (м, 2 H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.67 (с, 6 H, 2CH ₃), 1.70 (с, 6 H, 2CH ₃), 2.34-2.36 (м, 2 H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 5.09 (с, 1 H, =CH).	13.4 (CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 18.0 (CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 24.4 (2CH ₃), 25.0 (2CH ₃), 35.6 (CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 75.8 (C7), 79.9 (C6), 86.6 (C3), 94.3 (C5), 111.5 (C3-CN), 115.9 (C6-CN), 166.6 (C4), 172.2 (C2), 182.7 (C=O).
4в	0.95 (т, 3 H, J = 7.4 Гц, CH ₃), 1.62 (м, 2 H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.68 (с, 6 H, 2CH ₃), 1.71 (с, 6 H, 2CH ₃), 2.30-2.33 (м, 2 H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 2.33-2.35 (м, 2 H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 5.12 (с, 1 H, =CH).	13.4 (CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 18.0 (CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 24.4 (2CH ₃), 25.0 (2CH ₃), 35.6 (CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 35.6 (CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 75.8 (C7), 79.9 (C6), 86.6 (C3), 94.3 (C5), 111.2 (C3-CN), 116.4 (C6-CN), 166.6 (C4), 172.2 (C2), 182.8 (C=O).
4г	1.19 (с, 6 H, 2CH ₃), 1.24 (с, 6 H, 2CH ₃), 1.27 (с, 6 H, 2CH ₃), 2.37 (м, 1 H, CH), 5.19 (с, 1 H, =CH).	24.4 (2CH ₃), 25.0 (2CH ₃), 26.2 (2CH ₃), 34.7 (CH), 75.8 (C7), 80.0(C6), 86.8 (C3), 94.3 (C5), 111.8 (C3-CN), 116.0 (C6-CN), 166.7 (C4), 172.1 (C2), 183.5 (C=O).
4д	1.19 (с, 6 H, 2CH ₃), 1.24 (с, 6 H, 2CH ₃), 1.27 (с, 6 H, 2CH ₃), 2.32 [м, 2 H, CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂], 2.37 (м, 1 H, CH), 5.17 (с, 1 H, =CH).	21.6 (2CH ₃), 24.6 (2CH ₃), 29.5 (CH), 43.4 [CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂], 91.7 (C3), 94.0 (C5), 111.9 (C3-CN), 115.3 (C6-CN), 197.6 (C2), 182.9 (C=O).

Сборка 4-циано-[(Z)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов **4**, вероятно, также протекает через образование интермедиатов **А**, **Б** и **В**, последний депротонируется Et_3N , и присоединяется карбанионным центром ко второй молекуле третичного цианопропаргилового спирта **1** с образованием интермедиата **Г**. Последующая дегидратация енольной формы промежуточного кетоспирта **Д** замыкает 2,3-дигидрофурановый цикл (Схема 4).

Схема 4



Строгая Z-стереоселективность брутто-процесса обусловлена известным преимуществом *транс*-конфигурации промежуточного карбаниона **Г** образующегося в результате атаки первичного карбаниона **В** на тройную связь исходного цианопропаргилового спирта (правило *транс*-нуклеофильного присоединения) [134, 135].

Следует отметить, что производные 2,3-дигидрофуранов входят в состав природных соединений таких как, аустоцистин Д [136-137], клеродин [138]. Функционально замещенные 2,3-дигидрофураны обладают сильным ингибирующим действием против лейкоза WENI-3 [139], антибактериальными и противогрибковыми свойствами [140-142], проявляют

анти ВИЧ активнсть [143-148] и являются более эффективными, чем некоторые коммерческие антибиотики (бензилпенициллин, хлорамфеникол, тетрациклин, ампициллин, гентамицин, кетоконазол) [149-158].

2.2. Реакция 3-гидроксibenзойной кислоты с третичными цианопропаргиловыми спиртами

Тандемная реакция цианопропаргиловых спиртов **1a-b** с 3-гидроксibenзойной кислотой (**2e**) протекает в мягких условиях (1.2 ммоль Et₃N, MeCN, 20–25°C, 48–144 ч) хемо-, регио- и стереоселективно и, независимо от соотношения исходных реагентов (**1-2**, 1-2:1), заканчивается образованием функционализированных 3(2*H*)-фуранонов – 4-оксо-2-{3-[(*Z*)-(цианоалкенил)окси]фенил-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрилов **5a-b** с выходом 60-75% (Схема 5, Таблица 5) [159-160].

Схема 5

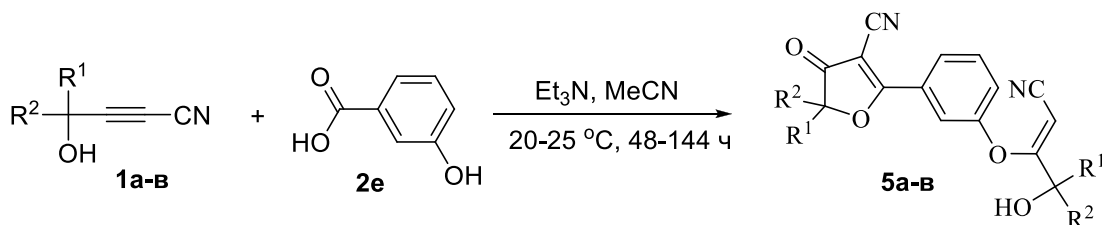
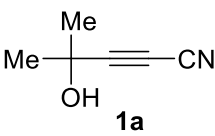
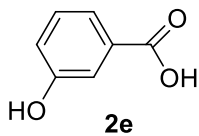
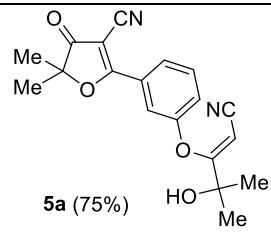
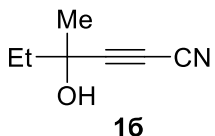
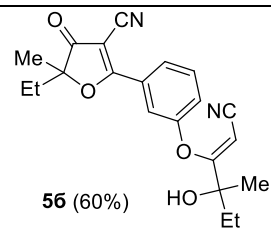
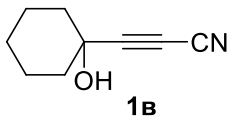
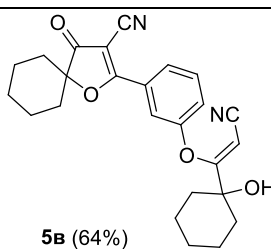
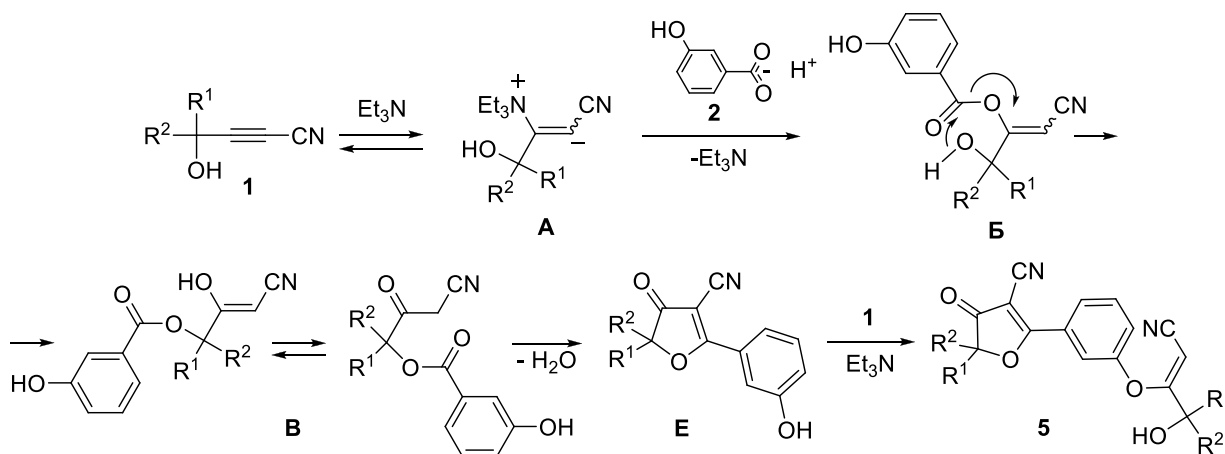


Таблица 5

Условия получения и выходы 4-оксо-2-{3-[(Z)-(1-цианоалкен-2-ил)окси]-фенил}-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрилов **5а-в**

Ацетилен 1	Карбоновая кислота 2	Время, ч	Продукт, выход (%)
 1a	 2e	48	 5a (75%)
 1b	2e	48	 5b (60%)
 1c	2e	144	 5c (64%)

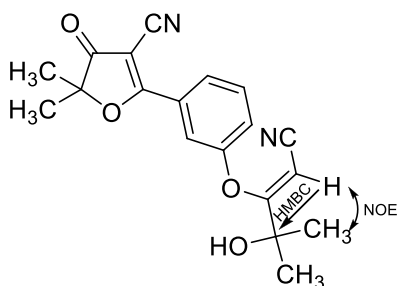
Реакция, по-видимому, начинается с нуклеофильной атаки Et_3N на тройную связь и обмена катиона аммония в первичном цвиттер-ионе **A** на анион карбоновой кислоты с образованием интермедиата **B**. Далее внутримолекулярная переэтерификация приводит к кетоэфиру **B**, который подвергается циклизации, образуя функционализированный 4-циано-3(2H)-фуранон **E**. Тандемная последовательность реакций завершается стереоселективным нуклеофильным присоединением гидроксильной группы интермедиата **E** к тройной связи второй молекулы цианопропаргилового спирта **1** с образованием 4-оксо-2-{3-[(Z)-(1-цианоалкен-2-ил)окси]-фенил}-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрила **5** (Схема 5). Образование интермедиата **E** доказано экспериментально. При эквимольном соотношении 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1a**) и 3-гидроксibenзойной кислоты (**2a**) образуется смесь соединений **5a** и **E** в соотношении 1:1 (ЯМР ^1H).



Предложенная схема реакции подтверждается ЯМР ^1H мониторингом реакции 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1a**) с 3-гидроксibenзойной кислотой (**2a**) в CD_3CN непосредственно в ампуле спектрометра. На первом этапе наблюдается появление и накопление сигналов, относящихся к интермедиату **E**, который в дальнейшем присоединяется своей гидроксильной группой к тройной связи второй молекулы 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1a**), образуя 3(2H)-фуранон **5a**.

Наблюдаемая стереоселективность образования *Z*-изомера соединений **5a-в** согласуется с правилом нуклеофильного *транс*-присоединения к тройной связи [134, 135].

Конфигурационное отнесение в цианоалкенилоксифрагменте выполнено на основании 2М ЯМР экспериментов NOESY и ^1H – ^{13}C HMBC. Гетероядерный 2М ЯМР эксперимент позволил определить величину вицинальной константы между олефиновым протоном и атомом углерода $(\text{CH}_3)_2\text{CONH}$ ($^3J_{\text{C,H}} = 2.3$ Гц), соответствующую *цис*-расположению взаимодействующих ядер.



Строение полученных 3(2*H*)-фуранонов **5a-в** подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C , 2D (COSY, NOESY, HMBC, HSQC) и ИК спектроскопии. В их спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы олефиновых протонов (5.60-5.72 м.д.), ароматического кольца (7.56-8.10 м.д.). Спектры ЯМР ^{13}C также подтверждают структуру синтезированных 3(2*H*)-фуранонов **5a-в** (Таблица 6). В ИК спектрах цианогруппы проявляются с частотой 2234-2219 и 2222-2210 cm^{-1} , а карбонильная группа находится в области 1717-1713 cm^{-1} .

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **5a-в** и интермедиата **Е**

Соединение	ЯМР ^1H , δ , м.д.	ЯМР ^{13}C , δ , м.д.
5a	1.52 [с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{COH}$], 1.58 [с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C5}$], 4.60 (уш.с, 1H, OH), 5.69 (с, 1H, CH=), 7.61 (дд, 1H, H4', $J = 8.2$, 2.4 Гц), 7.76 (дд, 1H, H5', $J = 8.2$, 8.4 Гц), 7.95 (м, 1H, H2'), 8.04 (дд, 1H, H6', $J = 8.4$, 2.4 Гц).	22.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C5}$], 29.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{COH}$], 71.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{COH}$], 77.8 (CH=), 88.9 (C3), 91.2 (C5), 112.4 (NC-C3), 114.0 (NC-CH=), 117.9 (C2'), 124.4 (C4'), 124.7 (C6'), 129.0 (C1'), 131.1 (C5'), 156.1 (C3'), 178.1 (CH=CO), 185.0 (C2), 199.5 (C=O).
5б	0.90 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C5}$, $J = 7.5$ Гц), 0.98 [т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COH}$], $J = 7.5$ Гц], 1.48 (с, 3H, CH_3COH), 1.54 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{-C5}$), 1.74–1.88 [м, 2H, $\text{C(OH)CH}_2\text{CH}_3$], 1.95 (кв, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C5}$, $J = 7.5$ Гц), 4.65 (уш.с, 1H, OH), 5.60 (с, 1H, CH=), 7.61 (дд, 1H, H4', $J = 8.2$, 2.4 Гц), 7.75 (дд, 1H, H5', $J = 8.2$, 8.4 Гц), 7.97 (м, 1H, H2'), 8.07 (дд, 1H, H6', $J = 8.4$, 2.4 Гц).	6.8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C5}$), 7.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-COH}$), 20.4 ($\text{CH}_3\text{-C5}$), 25.8 ($\text{CH}_3\text{-COH}$), 29.7 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C5}$), 32.6 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-COH}$), 74.3 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-COH}$), 77.9 (CH=), 89.5 (C3), 94.1 (C5), 112.3 (NC-C3), 114.0 (NC-CH=), 118.4 (C2'), 124.7 (C4'), 125.4 (C6'), 128.8 (C1'), 131.2 (C5'), 155.8 (C3'), 177.2 (CH=CO), 185.7 (C2), 199.5 (C=O).
5в	1.13–1.16 [м, 2H, $(\text{CH}_2)_5$], 1.39–1.86 [м, 18H, $(\text{CH}_2)_5$], 4.66 (уш.с, 1H, OH), 5.72 (с, 1H, CH=), 7.56 (дд, 1H, H4', $J = 8.2$, 2.4 Гц), 7.70 (дд, 1H, H5', $J = 8.2$, 8.4 Гц), 7.96 (м, 1H, H2'), 8.10 (дд, 1H, H6', $J = 8.4$, 2.4 Гц).	20.6, 21.0, 23.8, 24.6, 31.1, 33.9 [$(\text{CH}_2)_5$], 73.1 [$(\text{CH}_2)_5\text{-COH}$], 79.0 (CH=), 88.6 (C3), 92.7 (C5), 112.2 (NC-C3), 114.0 (NC-CH=), 117.3 (C2'), 123.8 (C4'), 124.0 (C6'), 128.8 (C1'), 130.8 (C5'), 156.2 (C3'), 178.6 (CH=CO), 184.7 (C2), 198.9 (C=O).
Е	1.53 [с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C5}$], 4.45 (уш.с, 1H, OH), 7.23 (дд, 1H, H4', $J = 8.4$, 2.4 Гц), 7.47 (м, 1H, H5'), 7.54 (м, 1H, H6'), 7.60 (м, 1H, H2').	21.9 [$(\text{CH}_3)_2\text{C5}$], 87.9 (C3), 91.2 (C5), 112.9 (NC-C3), 119.5 (C2'), 124.4 (C4'), 122.9 (C6'), 129.0 (C1'), 131.0 (C5'), 159.2 (C3'), 186.7 (C2), 200.2 (C=O).

Учитывая доступность исходных реагентов и катализатора (не требуется применение солей переходных металлов) и исключительную простоту экспериментальных условий, есть все основания полагать, что однореакторная тандемная стереоселективная реакция третичных цианопропаргиловых спиртов **1a-в** и 3-гидроксibenзойной кислоты (**2e**) открывает простой путь к новому семейству сложных молекулярных ансамблей - производных 3(2*H*)-фуранонов с уникальным набором фармакофорных функциональных групп и фрагментов.

2.3. Тандемные реакции третичных цианопропаргиловых спиртов с гетероароматическими карбоновыми кислотами

С целью введения в 3(2*H*)-фураноновый цикл гетероароматических заместителей исследованы тандемные реакции третичных цианопропаргиловых спиртов с пиррол-, индол-, фуран- и тиафен-2-карбоновыми кислотами.

2.3.1. 5-Пирролил(индолил)-4-циано-3(2*H*)-фураноны

Функционализированные полигетероциклические системы, которые сочетают в себе принципиально важные строительные блоки, представляют большой интерес для медицинской химии и химии материалов. Производные пиррол-3(2*H*)-фуранона принадлежат к такому типу соединений. Оба цикла пиррольный и 3(2*H*)-фураноновый имеют фармакологическую значимость и являются мощными строительными блоками для синтеза природных продуктов. Пиррол как структурный фрагмент распространен в таких жизнеобеспечивающих соединениях, как хлорофилл, гемоглобин, витамин В₁₂, алкалоидах, которые играют ключевую роль в накоплении солнечной энергии и процессе передачи кислорода [149-158].

Внимание к функционализированным пирролам сейчас растет, потому что некоторые из них проявляют значительную цитотоксическую [140-142], анти-ВИЧ [143-148], антибактериальную активность [140-142].

В свою очередь, как показано в литературном обзоре, большое количество природных продуктов и фармакологически важных соединений относится к 3(2*H*)-фуранонам [38].

Нами осуществлен одnoreакторный синтез пиррол(индол)-3(2*H*)-фураноновых ансамблей на основе органокатализируемой tandemной реакции третичных цианопропаргильных спиртов **1а-в** с большим набором замещенных пиррол(индол)-2-карбоновых кислот **2ж-н** [161, 162].

Реакция протекает при микроволновом содействии в MeCN, в присутствии третичных аминов, 3-15 ч, 100 °С и заканчивается образованием функционализированных 3(2*H*)-фуранонов **6а-с** с выходом до 93% (Схема 6, Таблица 7).

Схема 6

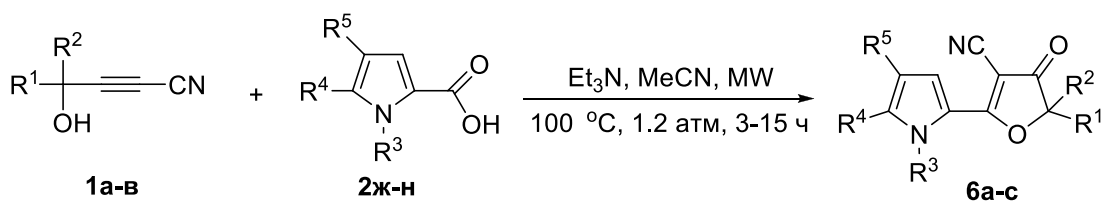
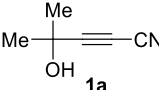
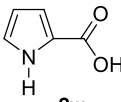
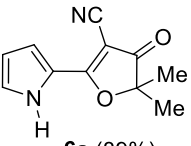
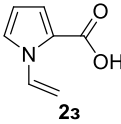
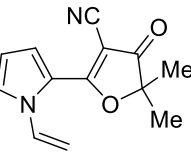
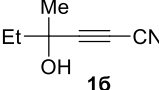
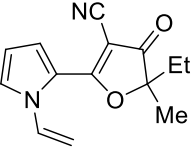
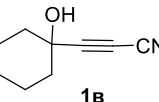
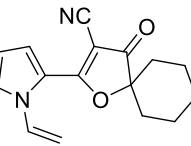
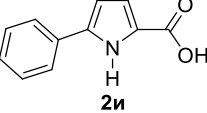
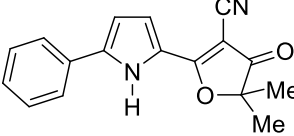
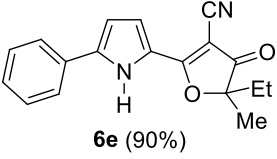
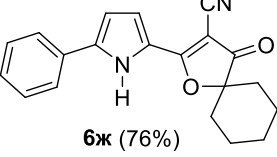
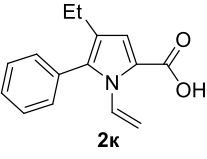
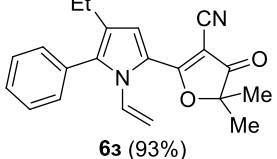
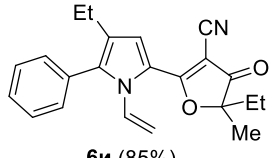
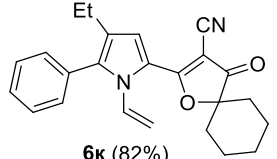
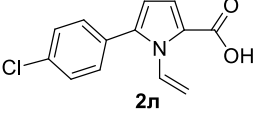
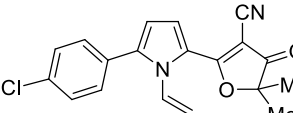
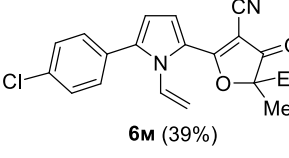
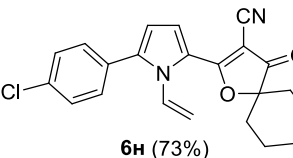
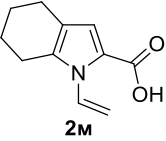
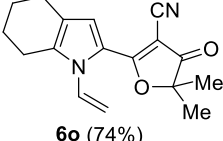
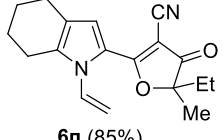
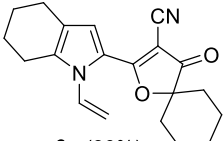
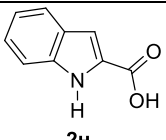
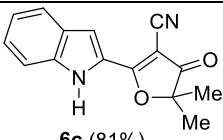


Таблица 7

Условия получения и выходы 5-пирролил(индолил)-4-циано-3(2*H*)-
фуранонов **6а-с**

Опыт	Ацетилен 1	Карбоновая кислота 2	Время, ч	Продукт, выход 6 (%)
1	2	3	4	5
1			3	 6a (89%)
2	1a		6	 6б (84%)
3	1a	2з	5 ^a	6б (68%) ^a
4	1a	2з	144 ^б	6б (22%) ^б
5		2з	15	 6в (65%)
6	1б	2з	15.5 ^a	6в (55%) ^a
7		2з	6	 6г (72%)
8	1в	2з	11.5 ^a	6г (89%) ^a
9	1a		3	 6д (58%)
10	1a	2и	6 ^a	6д (34%) ^a

Продолжение таблицы 7				
11	1б	2и	8	 6е (90%)
12	1б	2и	25 ^a	6е (93%)
13	1в	2и	6	 6ж (76%)
14	1в	2и	12 ^a	6ж (78%) ^a
15	1а	 2к	4	 6з (93%)
16	1б	2к	4.5	 6и (85%)
17	1в	2к	4	 6к (82%)
18	1а	 2л	4	 6л (91%)
19	1б	2л	9	 6м (39%)
20	1в	2л	5	 6н (73%)

Продолжение таблицы 7				
1	2	3	4	5
21	1a	 2m	3	 6o (74%)
22	1b	2m	3	 6n (85%)
23	1b	2m	3.5	 6p (80%)
24	1a	 2n	4	 6c (81%)

^a без микроволнового содействия при 100 °С;

^б без микроволнового содействия при комнатной температуре.

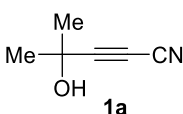
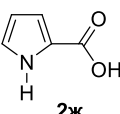
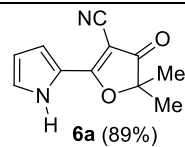
При микроволновом содействии реакция протекает не так быстро, как следовало ожидать: время реакции в большинстве случаев сокращается только в два-три раза, причем не всегда наблюдается заметное повышение выхода продуктов (при одной и той же температуре). Например, в случае 5-фенил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2и**) при нагревании до 100 °С реакция продолжается 6 ч и выход целевого продукта **6д** составляет 34% (оп. 10), тогда как при микроволновом содействии и той же температуре продолжительность процесса уменьшается до 3 ч, а выход **6д** увеличивается до 58% (оп. 9).

Нами обнаружено, что 1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-карбоновая кислота (**2м**) и 1*H*-индол-2-карбоновая кислота (**2н**) вступают в реакцию с цианопропаргиловыми спиртами **1a-в** в аналогичных условиях с образованием соответствующих индолил-3(2*H*)-фуранонов **6o-с**.

Изучен каталитический эффект третичных аминов и показано, что без катализатора реакция не идет, в присутствии Et₃N (0.5 экв.) выход **6a** составляет 47%, и реакция продолжается 7 ч (против 89% и 3 ч при эквимольном количестве того же катализатора). С 1 экв. Bu₃N пирролил-3(2*H*)-фуранон **6a** получен с выходом 64%, и реакция продолжается 2 ч, то есть более основный амин по-видимому также катализирует и побочные процессы (в первую очередь полимеризацию исходного ацетилена **1a**). При проведении этой реакции с DABCO (1 экв.) 4-циано-3(2*H*)-фуранон **6a** выделен с выходом 80% за 3 ч, что сопоставимо с результатом полученным при катализе Et₃N (Таблица 8).

Таблица 8

Каталитический эффект третичных аминов

Ацетилен 1	Карбоновая кислота 2	Катализатор	Время (ч)	Продукт, выход (%)
 1a	 2ж	Et ₃ N	3	 6a (89%)
1a	2ж	Et ₃ N ^a	7	6a (47%)
1a	2ж	Bu ₃ N	2	6a (64%)
1a	2ж	DABCO	3	6a (80%)
1a	2ж	-	5	6a (0%)

^a использование 50 мол% Et₃N.

Структура пирролил(индолил)-3(2*H*)-фуранонов **6** установлена методами РСА монокристаллов 3(2*H*)-фуранонов **6и,з** (Рис. 1) [163], ¹H, ¹³C ЯМР и ИК спектроскопии. ЯМР (¹H, ¹³C) и ИК данные пирролил(индолил)-3(2*H*)-фуранонов **6a-с** находятся в согласии с их структурой. В спектрах ЯМР ¹H, присутствуют сигналы протонов пиррольного кольца и алкильных заместителей. В спектрах ¹³C ЯМР соединений **6a-с** карбонильные углероды резонируют в области 197.8-198.5 м.д., а сигнал углерода цианогруппы

появляется при 113.9-113.1 м.д. (Таблица 9). В ИК спектрах пирролил(индолил)-3(2*H*)-фуранонов **6а-с** $\text{C}\equiv\text{N}$ и $\text{C}=\text{O}$ полосы наблюдаются при 2222-2211 и 1704-1674 см^{-1} , соответственно. Полосы связей $\text{C}=\text{C}$ в 3(2*H*)-фураноновом фрагменте перекрываются с колебаниями двойных связей в пиррольном кольце при 1599-1521 см^{-1} , колебания связи $\text{HC}=\text{CH}_2$ в пиррол(индол)-3(2*H*)-фуранонах **6б-г,з-р** представлена в области 1644-1633 см^{-1} .

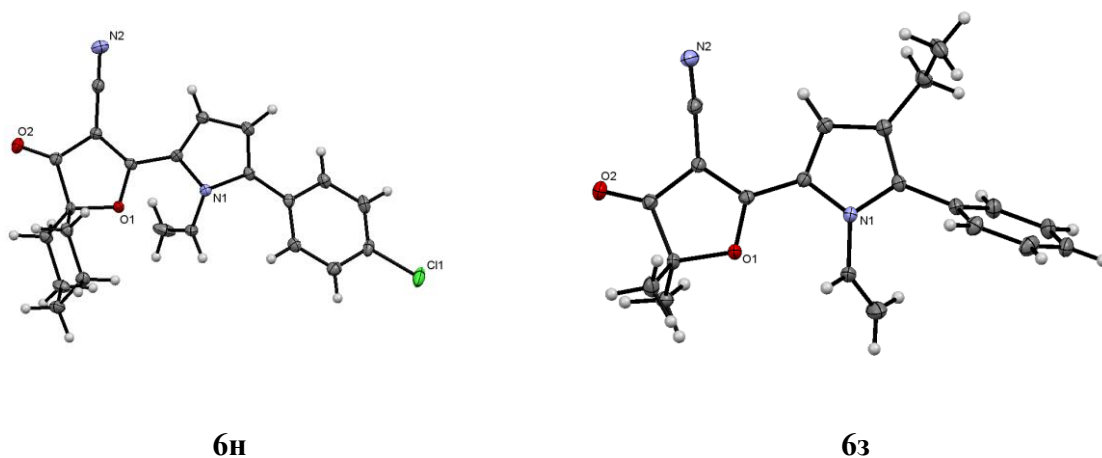


Рис. 1. Молекулярные структуры пиррол-3(2*H*)-фуранонов **6и** и **6з**.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **6a-c**

Соединение	ЯМР ^1H , δ , м.д.	ЯМР ^{13}C , δ , м.д.
1	2	3
6a	1.51 (с, 6H, Me), 6.50 (м, 1H, H4), 7.29 (м, 1 H, H5), 7.53 (м, 1H, H3), 9.87 (уш. с, 1H, NH).	23.1 (Me), 81.3 (C3), 90.9 (C5), 113.1 (C4'), 113.1 (CN), 120.2 (C2'), 120.6 (C3'), 127.9 (C5'), 176.7 (C2), 198.5 (C=O).
6б	1.53 (с, 6H, Me), 5.04 (дд, $J = 8.6$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{цис}), 5.35 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{транс}), 6.47 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 2.7$ Гц, 1H, H4'), 7.39 (дд, $J = 2.7$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H5'), 7.45 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 8.6$ Гц, 1H, N-HC=), 7.77 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H3').	23.3 (Me), 84.2 (C3), 91.4 (C5), 105.5 (=CH ₂), 113.0 ($^1J_{\text{CH}} = 177.3$ Гц, C4'), 113.3 (CN), 120.0 (C2'), 124.5 ($^1J_{\text{CH}} = 176.2$ Гц, C3'), 128.7 ($^1J_{\text{CH}} = 188.3$ Гц, C5'), 132.8 (N-HC=), 177.7 (C2), 198.2 (C=O).
6в	0.90 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, CH ₂ CH ₃), 1.49 (с, 3H, CH ₃), 1.92 (м, 2H, CH ₂ CH ₃), 5.04 (дд, $J = 8.6$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1 H, H _{цис}), 5.36 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{транс}), 6.47 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 2.7$ Гц, 1H, H4'), 7.37 (дд, $J = 2.7$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H5'), 7.45 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 8.6$ Гц, 1H, N-HC=), 7.78 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H3').	7.5 (CH ₂ CH ₃), 21.6 (CH ₃), 30.0 (CH ₂ CH ₃), 94.3 (C5), 105.6 (=CH ₂), 113.0 ($^1J_{\text{CH}} = 177.3$ Гц, C4'), 113.2 (CN), 119.9 (C2'), 124.5 ($^1J_{\text{CH}} = 176.2$ Гц, C3'), 128.7 ($^1J_{\text{CH}} = 188.3$ Гц, C5'), 132.8 (N-HC=), 178.2 (C2), 198.1 (C=O).

1	2	3
бг	1.37 (м, 1H, CH ₂), 1.84 (м, 9H, CH ₂), 5.06 (дд, $J = 8.6$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{уис}), 5.38 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{транс}), 6.47 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 2.7$ Гц, 1H, H4'), 7.36 (дд, $J = 2.7$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H5'), 7.48 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 8.6$ Гц, 1H, N-HC=), 7.77 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H5').	21.8, 24.3, 31.8 (C-cyclo), 84.7 (C3), 93.4 (C5), 105.9 (=CH ₂), 112.9 ($^1J_{CH} = 177.3$ Гц, C4'), 113.3 (CN), 120.2 (C2'), 124.2 ($^1J_{CH} = 176.2$ Гц, C3'), 128.8 ($^1J_{CH} = 188.3$ Гц, C5'), 133.0 (N-HC=), 177.6 (C2), 198.0 (C=O).
бд	1.51 (с, 6H, Me), 6.76 (дд, $J = 4.2$ Гц, $J = 2.8$ Гц, 1H, H4'), 7.35 (м, 1H, H _p -Ph), 7.44 (м, 2H, H _m -Ph), 7.57 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H3'), 7.66 (м, 2H, H _o -Ph), 9.89 (уш. с, 1H, NH).	23.1 (Me), 81.0 (C3), 91.0 (C5), 110.9 (C4'), 113.5 (CN), 120.7 (C2'), 122.3 (C3'), 125.4 (C _{o,p} -Ph), 129.2 (C _m -Ph), 129.7 (C _i -Ph), 141.6 (C5'), 175.7 (C2), 198.1 (C=O).
бе	0.89 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, CH ₂ CH ₃), 1.49 (с, 3H, CH ₃), 1.91 (м, 2H, CH ₂ CH ₃), 6.77 (дд, $J = 4.3$ Гц, $J = 2.8$ Гц, 1H, H4'), 7.38 (м, 1H, H _p -Ph), 7.45 (м, 2H, H _m -Ph), 7.57 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H3'), 7.65 (м, 2H, H _o -Ph), 9.69 (уш. с, 1H, NH).	7.4 (CH ₂ CH ₃), 21.8 (CH ₃), 30.1 (C4'-CH ₂ CH ₃), 93.9 (C5), 110.9 (C4'), 113.5 (CN), 120.7 (C2'), 122.2 (C3'), 125.3 (C _o -Ph), 128.3 (C _p -Ph), 129.3 (C _m -Ph), 129.7 (C _i -Ph), 141.5 (C5'), 176.3 (C2), 197.8 (C=O).
бж	1.37 (м, 1H, CH ₂), 1.74 (м, 9H, CH ₂), 6.95 (дд, $J = 4.3$ Гц, $J = 2.8$ Гц, 1H, H4'), 7.38 (м, 1H, H _p -Ph), 7.45 (м, 2H, H _m -Ph), 7.60 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H3'), 7.80 (м, 2H, H _o -Ph), 11.76 (уш. с, 1H, NH).	21.4, 24.2, 31.8 (C-cyclo), 81.9 (C3), 92.9 (C5), 110.8 (C4'), 113.7 (CN), 121.0 (C2'), 121.9 (C3'), 125.4 (C _o -Ph), 129.2 (C _p -Ph), 129.3 (C _m -Ph), 129.8 (C _i -Ph), 141.4 (C5'), 175.8 (C2), 197.8 (C=O).

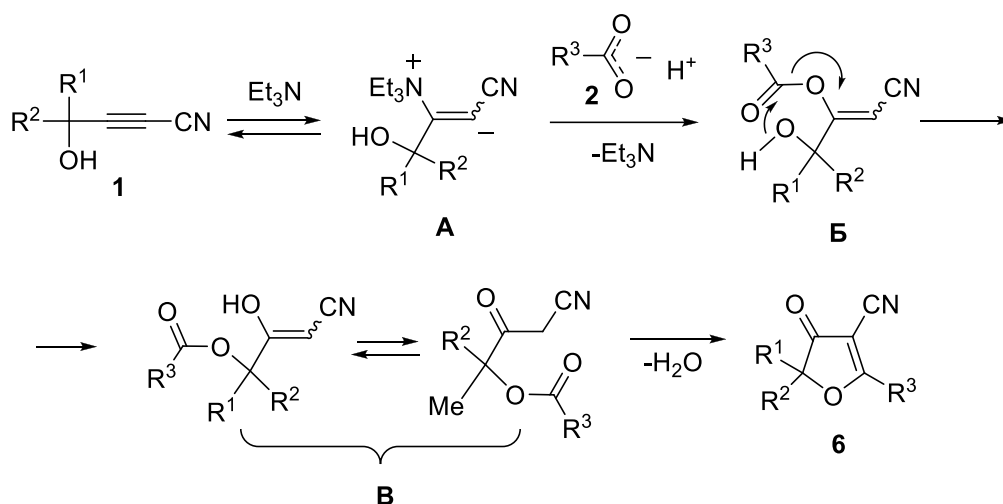
1	2	3
бз	1.11 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, C4'-CH ₂ <u>CH</u> ₃), 1.49 (с, 6H, Me), 2.42 (м, 2H, C4'-CH ₂ <u>H</u> ₃), 4.69 (дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 1.4$ Гц, 1H, H _{цис}), 5.03 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 1.4$ Гц, 1H, H _{транс}), 6.99 (м, 1H, H _p -Ph), 7.28 (м, 1H, H _o -Ph), 7.43 (м, 2H, H _m -Ph), 7.48 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 8.6$ Гц, 1H, N-HC=), 7.67 (с, 1H, H3').	15.0 (C4'-CH ₂ <u>C</u> H ₃), 19.1 (C4'- <u>C</u> H ₂ CH ₃), 23.2 (Me), 83.3 (C3), 90.8 (C5), 113.7 (CN), 114.5 (=CH ₂), 120.0 (C2'), 122.9 (C3'), 128.5 (C4'), 128.7 (C _o -Ph), 129.5 (C _p -Ph), 130.4 (C _m -Ph), 130.5 (C _i -Ph), 131.7 (N-HC=), 141.6 (C5'), 177.3 (C2), 198.3 (C=O).
би	0.89 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, C4'-CH ₂ <u>CH</u> ₃), 1.12 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH ₂ <u>CH</u> ₃), 1.46 (с, 3H, Me), 1.88 (м, 2H, CH ₂ <u>CH</u> ₃), 2.42 (м, 2H, C4'-CH ₂ <u>H</u> ₃), 4.70 (дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 1.4$ Гц, 1H, H _{цис}), 5.03 (дд, $J = 15.5$ Гц, $J = 1.4$ Гц, 1H, H _{транс}), 6.97 (м, 1H, H _p -Ph), 7.27 (м, 1H, H _o -Ph), 7.41 (м, 2H, H _m -Ph), 7.43 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 8.6$ Гц, 1H, N-HC=), 7.67 (с, 1H, H3').	7.4 (CH ₃), 14.9 (C4'-CH ₂ <u>C</u> H ₃), 19.1 (C4'- <u>C</u> H ₂ CH ₃), 21.5 (Me), 29.9 (CH ₂), 84.3 (C3), 93.8 (C5), 113.6 (CN), 114.7 (=CH ₂), 120.1 (C2'), 122.7 (C3'), 128.5 (C4'), 128.6 (C _o -Ph), 129.4 (C _p -Ph), 130.3 (C _m -Ph), 130.5 (C _i -Ph), 131.9 (N-HC=), 141.6 (C5'), 177.7 (C2), 198.1 (C=O).
бк	1.12 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, C4'-CH ₂ <u>CH</u> ₃), 1.35 (м, 1H, CH ₂), 1.76 (м, 9H, CH ₂), 2.40 (м, 2H, C4'-CH ₂ <u>H</u> ₃), 4.77 (дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 1.4$ Гц, 1H, H _{цис}), 5.07 (дд, $J = 15.5$ Гц, $J = 1.4$ Гц, 1H, H _{транс}), 6.99 (м, 1H, H _p -Ph), 7.27 (м, 1H, H _o -Ph), 7.42 (м, 2H, H _m -Ph), 7.44 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 8.6$ Гц, 1H, N-HC=), 7.68 (с, 1H, H3').	14.9 (C4'-CH ₂ <u>C</u> H ₃), 19.1 (C4'- <u>C</u> H ₂ CH ₃), 21.6, 24.2, 31.7 (C-cyclo), 83.5 (C3), 92.9 (C5), 113.7 (CN), 114.6 (=CH ₂), 120.2 (C2'), 122.6 (C3'), 128.4 (C4'), 128.6 (C _o -Ph), 129.4 (C _p -Ph), 130.3 (C _{m,i} -Ph), 132.0 (N-HC=), 141.5 (C5'), 177.0 (C2), 198.0 (C=O).
бл	1.51 (с, 6H, Me), 4.89 (дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{цис}), 5.23 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{транс}), 6.52 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 2.7$ Гц, 1H, H4'), 7.11 (дд, $J = 15.5$ Гц, $J = 8.6$ Гц, 1H, N-HC=), 7.36 (м, 4H, H _{o,m} -Ph), 7.75 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H3').	23.1 (Me), 83.9 (C3), 91.1 (C5), 113.4 (CN), 114.0 (=CH ₂), 116.6 (C4'), 122.1 (C2'), 123.5 (C3'), 128.8 (C _o -Ph), 129.1 (C _p -Ph), 130.6 (C _m -Ph), 131.7 (C _i -Ph), 134.8 (N-HC=), 143.1 (C5'), 177.4 (C2), 198.2 (C=O).

1	2	3
6м	0.89 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, CH ₃), 1.47 (с, 3H, CH ₃), 1.90 (м, 2H, CH ₂), 4.90 (дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{цис}), 5.24 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{транс}), 6.53 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 2.7$ Гц, 1H, H4'), 7.13 (дд, $J = 15.5$ Гц, $J = 8.6$ Гц, 1H, N-HC=), 7.35 (м, 4H, H _{o,m} -Ph), 7.76 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H3').	7.4 (CH ₃), 21.4 (Me), 29.8 (CH ₂), 84.9 (C3), 94.1 (C5), 113.3 (CN), 114.0 (=CH ₂), 116.7 (C4'), 122.1 (C2'), 123.4 (C3'), 128.7 (C _o -Ph), 129.1 (C _p -Ph), 130.6 (C _m -Ph), 131.8 (C _i -Ph), 134.8 (N-HC=), 143.0 (C-5'), 177.8 (C2), 198.0 (C=O).
6н	1.34 (м, 1H, CH ₂), 1.76 (м, 9H, CH ₂), 4.92 (дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{цис}), 5.27 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{транс}), 6.52 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 2.7$ Гц, 1H, H4'), 7.14 (дд, $J = 15.5$ Гц, $J = 8.6$ Гц, 1H, N-HC=), 7.36 (м, 4H, H _{o,m} -Ph), 7.77 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H3').	21.7, 24.2, 31.7 (C-cyclo), 84.3 (C3), 93.3 (C5), 113.4 (CN), 114.0 (=CH ₂), 116.6 (C4'), 122.3 (C2'), 123.3 (C3'), 128.7 (C _o -Ph), 129.1 (C _p -Ph), 130.7 (C _m -Ph), 132.0 (C _i -Ph), 134.8 (N-HC=), 142.9 (C5'), 177.2 (C2), 198.0 (C=O).
6о	1.47 (с, 6H, Me), 1.78 (м, 4H, H5', 6'), 2.61 (м, 4H, H4', 7'), 5.16 (дд, $J = 8.6$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{цис}), 5.28 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{транс}), 6.99 (дд, $J = 15.5$ Гц, $J = 8.6$ Гц, 1H, N-HC=), 7.55 (с, 1H, H8').	22.5, 22.6, 22.7, 24.4 (C5',6',4',7'), 23.1 (Me), 81.5 (C3), 90.7 (C5), 111.8 (=CH ₂), 114.0 (CN), 119.0 (C8'), 122.6 (C3'), 123.6 (C9'), 131.5 (C2'), 141.6 (N-HC=), 176.5 (C2), 198.2 (C=O).
6п	0.90 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, CH ₃), 1.48 (с, 3H, CH ₃), 1.78 (м, 4H, H5', 6'), 1.92 (м, 2H, CH ₂), 2.61 (м, 4H, H4', 8'), 5.11 (дд, $J = 8.6$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{цис}), 5.35 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{транс}), 7.01 (дд, $J = 15.5$ Гц, $J = 8.6$ Гц, 1H, N-HC=), 7.59 (с, 1H, H8').	7.5 (CH ₃), 22.5, 22.6, 22.7, 24.4 (C5',6',4',7'), 24.3 (CH ₃), 30.0 (CH ₂), 84.8 (C3), 91.4 (C5), 105.5 (=CH ₂), 112.2 (C8'), 112.7 (C3'), 113.9 (CN), 122.0 (C9'), 123.1 (C2'), 124.1 (C7'), 127.7 (C6'), 128.0 (C5'), 132.8 (N-HC=), 138.4 (C4'), 178.0 (C2), 198.3 (C=O).

1	2	3
6p	1.37 (м, 1H, CH ₂), 1.84 (м, 9H, CH ₂), 1.87 (м, 4H, H5', 6'), 2.61 (м, 4H, H4', 7'), 5.11 (дд, $J = 8.6$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{цис}), 5.35 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{транс}), 7.01 (дд, $J = 15.5$ Гц, $J = 8.6$ Гц, 1H, N-HC=), 7.59 (с, 1H, H8').	21.8(C-cyclo), 22.5, 22.6, 22.7, 24.4 (C5',6',4',7'), 24.3, 31.8 (C-cyclo), 84.8 (C3), 91.4 (C5), 105.5 (=CH ₂), 112.2 (C8'), 112.7 (C3'), 113.9 (CN), 122.0 (C9'), 123.1 (C2'), 124.1 (C7'), 127.7 (C6'), 128.0 (C5'), 132.8 (N-HC=), 138.4 (C4'), 178.0 (C2), 198.3 (C=O).
6c	1.56 (с, 6H, Me), 7.24 (м, 1H, H6), 7.39 (м, 1H, H7), 7.46 (м, 1H, H8), 7.74 (д, $J = 4.4$ Гц, 1H, H9), 7.83 (с, 1H, H3), 9.15 (уш. с, 1H, NH).	23.1 (Me), 84.8 (C3), 91.4 (C5), 112.2 (C3'), 112.7 (C4'), 113.9 (CN), 122.0 (C2'), 123.1 (C9'), 124.1 (C8'), 127.7 (C7'), 128.0 (C6'), 138.4 (C5'), 178.0 (C2), 198.3 (C=O).

Возможная схема образования пирролил(индолил)-3(2*H*)-фуранонов, как и в случае реакции цианопрорагиловых спиртов с алифатическими карбоновыми кислотами (см. Раздел 1.1, Схема 2) начинается с нуклеофильной атаки Et₃N на тройную связь и обмена катиона аммония в первичном цвиттер-ионе **A** на анион карбоновой кислоты с образованием интермедиата **Б**. Далее внутримолекулярная переэтерификация приводит к кетоэфиру **В**, который подвергается циклизации, образуя целевые функционализированные 4-циано-3(2*H*)-фураноны **6** (Схема 7).

Схема 7



Таким образом, присутствие в синтезированных сложных молекулярных ансамблях двух фармакологически активных фрагментов – 3(2*H*)-фуранона и пиррола – открывает принципиально новые перспективы для получения противоопухолевых, противовоспалительных и анальгетических препаратов.

2.3.2. 5-Пирролил(индолил)-4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофураны

Оказалось, что реакция избытка третичных цианопрорагиловых спиртов **1а-в** с пиррол(индол)-2-карбоновыми кислотами **2ж-л,н** в

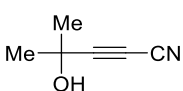
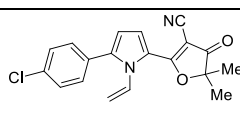
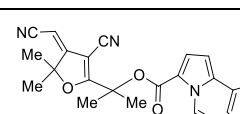
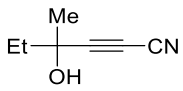
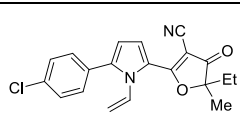
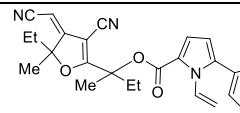
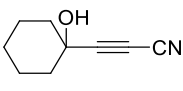
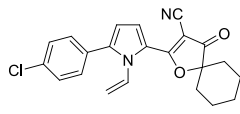
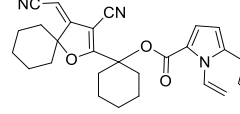
присутствии Et₃N (5-100 мол%) при микроволновом облучении (MeCN, 100 °С, 1.2 атм) протекает по двум конкурирующим направлениям: стереоселективно образуются аддукты 2:1 сборки - 4-циано-[(Z)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофураны **7** наряду с аддуктами 1:1 сборки - 4-циано-3(2*H*)-фуранонами **6** (Схема 7, Таблица 10) [164, 165].

Схема 8



Таблица 10

Влияние соотношения исходных реагентов и количества катализатора на выход 4-циано-3(2*H*)-фуранонов **6** и 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилден]-2,3-дигидрофуранов **7а-ж**

№	Ацетилен 1	Соотношение 1:2л (моль)	Соотношение 2л:Et₃N (моль)	Время , (ч)	Продукт, выход (%)	
1	 1a	1.2:1	1:1	4	 6л, 90	 7г, следы
2	1a	2:1	1:1	15	6л, 49	7а, 29
3	1a	3:1	1:1	15	6л, 72	7г, 18
4 ^а	1a	2:1	1:0.1	15	6л, 49	7г, 39
5 ^б	1a	2:1	1:0.05	15	6л, 35	7г, 56
6 ^в	1a	2:1	1:0.01	15	6л, 24	7г, 30
7	 1б	1.2:1	1:1	9	 6м, 43	 7д, следы
8 ^г	1б	2:1	1:1	20	6м, 45	7д, 28
9	 1в	1.2:1	1:1	5	 6н, 73	 7е, следы
10	1в	2:1	1:1	33	6н, 69	7е, 11

^а образуется соединение **8в** с выходом 10% (данные ¹H ЯМР);

^б образуется соединение **8в** с выходом 12% (данные ¹H ЯМР);

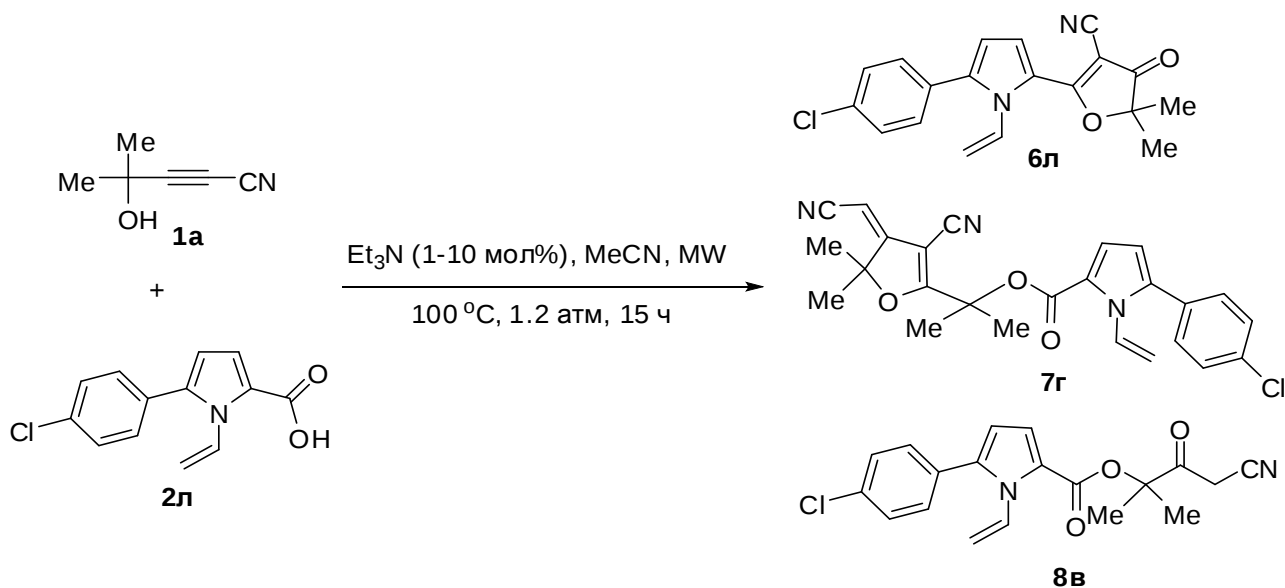
^в образуется соединение **8в** с выходом 10% (данные ¹H ЯМР);

^г образование двух диастереомеров (см. методические подробности).

При двукратном избытке цианопропаргилового спирта **1a** соотношение продуктов реакции зависит от структуры реагентов и концентрации катализатора. Образование 4-циано-[(*Z*)-3-цианометиледен]-2,3-дигидрофуранов **7** наблюдается преимущественно в случае объемных заместителей в пиррол-2-карбоновой кислоте и низком содержании катализатора (5 мол%).

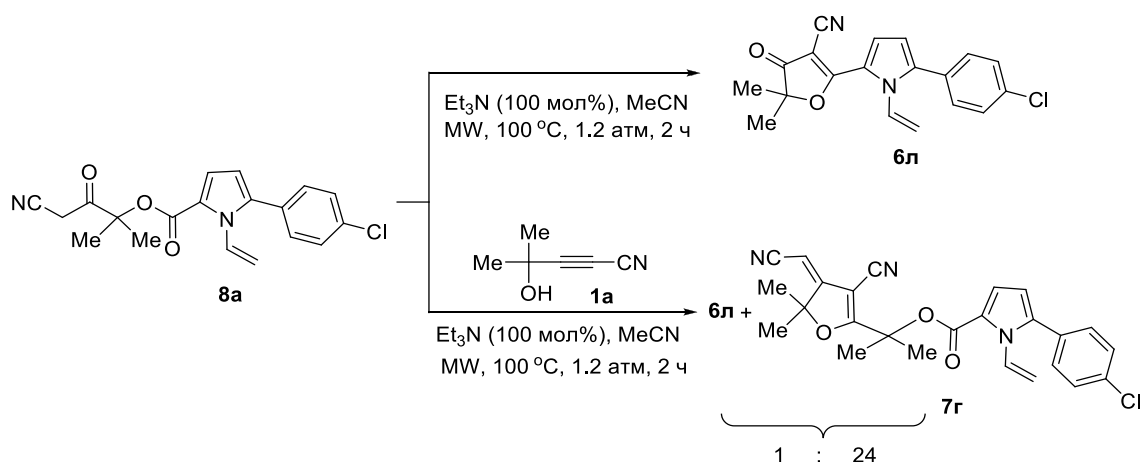
На примере реакции 5-(4-хлорфенил)-1-винил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2л**) с 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрилом (**1a**) показано, что уменьшение концентрации Et₃N с эквимольного до 10 мол% приводит к образованию трех продуктов пирролил-3(2*H*)-фуранона **6л**, пирролил-2,3-дигидрофурана **7г** и кетозэфира **8в** (Схема 9, Таблица 10 оп. 4), последний из которых является общим интермедиатом при образовании пиррол/фурановых ансамблей. При использовании Et₃N (5 мол%) преимущественно образуется пирролил-2,3-дигидрофуран **7г** с выходом 52% (Таблица 10, оп. 5). С дальнейшим понижением концентрации катализатора (до 1 мол%) основным продуктом реакции 5-(4-хлорфенил)-1-винил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (**8в**) с выходом 76% (Схема 9, Таблица 10, оп. 6). Варьирование соотношения реагентов оказывает незначительное влияние на выход пирролил-2,3-дигидрофурана **7г**.

Схема 9



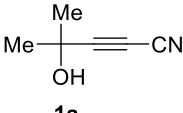
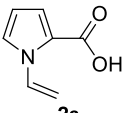
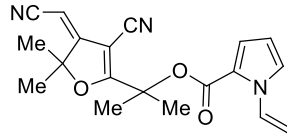
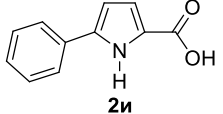
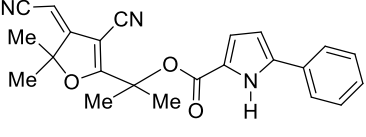
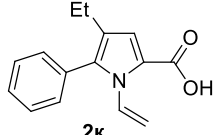
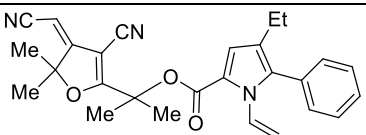
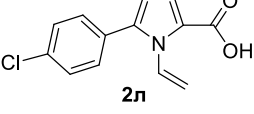
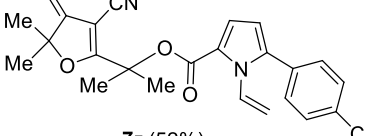
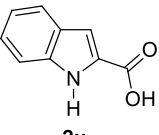
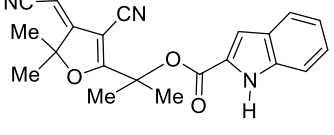
Оказалось, что 5-(4-хлорфенил)-1-винил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (**8в**) является общим интермедиатом при получении пиррол/фурановых ансамблей. Этот факт подтвержден на примере реакции кетоэфира **8в** с 4-гидрокси-4-метил-2-пентинитрилом (**1а**), которая приводит к образованию смеси продуктов состоящей из 3(2*H*)-фуранона **6л** и 2,3-дигидрофурана **7г** в соотношении 1:24. Добавление эквимольного количества Et₃N к кетоэфиру **8в** приводит к его циклизации в 3(2*H*)-фуранон **6л**.

Схема 10



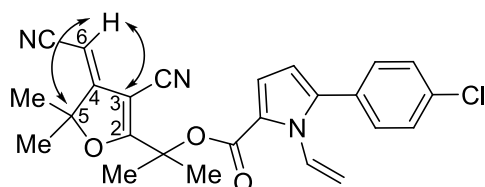
Кроме того, изученная нами реакция цианопропаргилового спирта **1а** с серией различных карбоновых кислот **2ж-л,н**, используя лучшие условия (соотношение реагентов **1:2** = 2:1, 5 мол% Et₃N, MeCN, микроволновое содействие) для синтеза 2:1 аддуктов, привела к образованию ряда ранее неизвестных функционализированных 2,3-дигидрофуранов **7** (Таблица 11).

Выходы 5-пирролил(индолил)-4-циано-[(Z)-3-цианометилен]-
-2,3-дигидрофуранов **7а-г, ж**

Ацетилен 1	Карбоновая кислота 2	Время, ч	Продукт, выход (%)
 1a	 2з	15	 7а (33%)
1a	 2и	15	 7б (48%)
1a	 2к	15	 7в (21%)
1a	 2л	15	 7г (52%)
1a	 2н	15	 7ж (следы)

Структура полученных пирролил(индолил)-2,3-дигидрофуранов **7** подтверждена данными РСА монокристалла соединения **7е** (Рис. 2) [166] и ^1H , ^{13}C ЯМР (Таблица 12) и ИК-спектроскопии. В ИК спектрах 2,3-дигидрофуранов **7а-ж** наблюдаются две полосы поглощения при 2226-2225 и 2212-2209 см^{-1} , соответствующие двум цианогруппам. Полоса сопряженной карбонильной функции $\text{C}=\text{O}$ появляется в 1715-1701 см^{-1} . Полосы поглощения двойной связи $\text{N}-\text{C}=\text{C}$ находятся в области 1643-1640 см^{-1} , а акрилонитрильного фрагмента $\text{C}=\text{C}-\text{CN}$ в области 1624-1620 см^{-1} .

Конфигурационное отнесение в алкенонитрильном фрагменте выполнено на основании 2М ЯМР экспериментов NOESY и ^1H – ^{13}C HMBC. Гетероядерный 2М ЯМР эксперимент позволил определить величину вицинальной константы между олефиновым протоном и атомом углерода C-5 ($J_{\text{C,H}} = 9.8$ Гц) и C-3 ($J = 5.8$ Гц) соответствующую Z-конфигурации.



Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **7a-e**

Соединение	ЯМР ^1H , δ , м.д.	ЯМР ^{13}C , δ , м.д.
1	2	3
7a	1.71 (с, 6H, 2CH ₃), 1.78 (с, 6H, 2CH ₃ -C7], 4.83 (дд, $J = 15.3$ Гц, $J = 1.4$ Гц, 1H, H _{транс}), 5.09 (с, 1H, H6), 5.20 (дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 1.4$ Гц, 1H, H _{цис}), 6.23 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 8.6$ Гц, 1H, N-HC=), 7.08 (дд, $J = 4.5$ Гц, $J = 2.6$ Гц, 1H, H4'), 7.33 (дд, $J = 2.7$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H5'), 7.77 (дд, $J = 4.5$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H3').	24.5 (CH ₃), 25.4 (<u>CH</u> ₃ -C7), 75.8 (C7), 80.1 (C6), 86.7 (C3), 94.3 (C5), 101.7 (<u>CN</u> -C6), 110.2 (C4'), 111.7 (=CH ₂), 116.2 (CN), 120.6 (C3'), 124.8 (C5'), 128.3 (C2'), 132.2 (NHC=), 159.2 (COO), 166.8 (C4), 182.5 (C2).
7б	1.72 (с, 6H, 2CH ₃ -C7), 1.83 (с, 6 H, 2CH ₃ -C5), 5.12 (с, 1H, H6), 6.54 (дд, $J = 4.3$ Гц, $J = 2.5$ Гц, 1H, H4'), 7.05 (м, 1H, H _p -C ₆ H ₅), 7.32 (м, 2H, H _m -C ₆ H ₅), 7.38 (дд, $J = 4.3$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H3'), 7.56 (м, 2H, H _o -C ₆ H ₅), 9.46 (уш. с, 1H, NH).	24.6 (CH ₃), 25.2 (<u>CH</u> ₃ -C7), 76.7 (C7), 80.5 (C6), 86.7 (C3), 94.5 (C5), 108.3 (<u>CN</u> -C6), 112.4 (C4'), 116.1 (CN), 118.7 (C3'), 122.0 (C2'), 124.9 (C _o -C ₆ H ₅), 128.0 (C _i -C ₆ H ₅), 129.0 (C _m -C ₆ H ₅), 131.0 (C _p -C ₆ H ₅), 137.8 (C5'), 159.0 (COO), 166.5 (C4), 182.7 (C2).
7в	1.10 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, <u>CH</u> ₃ CH ₂ -C4'), 1.72 (с, 6H, <u>CH</u> ₃ -C5), 1.80 (с, 6H, 2 <u>CH</u> ₃ -C7), 2.34 (м, 2H, CH ₃ <u>CH</u> ₂ -C4'), 4.48 (дд, $J = 15.5$ Гц, $J = 1.4$ Гц, 1H, H _{транс}), 4.82 (дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 1.4$ Гц, 1H, H _{цис}), 5.10 (с, 1H, H6), 7.05 (м, 1H, H _p -C ₆ H ₅), 7.25 (м, 2H, H _o -C ₆ H ₅), 7.26 (м, 2H, H _m -C ₆ H ₅), 7.36 (дд, $J = 15.5$ Гц, $J = 8.5$ Гц, 1H, NHC=), 7.38 (уш. с, 1H, H3').	15.2 (CH ₂ <u>CH</u> ₃ -C4'), 19.0 (<u>CH</u> ₂ CH ₃ -C4'), 24.5 (CH ₃), 25.5 (<u>CH</u> ₃ -C7), 75.6 (C7), 80.0 (C6), 86.7 (C3), 94.3 (C5), 109.6 (<u>CN</u> -C6), 110.4 (C4'), 110.9 (C _i -C ₆ H ₅), 111.8 (=CH ₂), 116.4 (CN), 121.0 (C3'), 126.6 (C2'), 128.3 (C _o -C ₆ H ₅), 130.5 (C _m -C ₆ H ₅), 131.4 (NHC=), 131.6 (C _p -C ₆ H ₅), 137.7 (C5'), 159.2 (COO), 167.0 (C4), 182.9 (C2).

1	2	3
7г	1.72 (с, 6H, 2CH ₃), 1.79 (с, 6H, 2CH ₃ -C7), 4.68 (дд, $J = 15.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{транс}), 5.04 (дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{цис}), 5.10 (с, 1H, H6), 6.26 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 2.7$ Гц, 1H, H4'), 7.12 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H3'), 7.31 (м, 2H, H _о -C ₆ H ₄), 7.32 (м, 2H, H _м -C ₆ H ₄), 7.35 (дд, $J = 15.9$ Гц, $J = 8.4$ Гц, 1H, N-HC=).	24.6 (CH ₃), 25.4 (<u>CH</u> ₃ -C7), 76.0 (C7), 80.1 (C6), 86.8 (C3), 94.4 (C5), 111.7 (<u>CN</u> -C6), 111.8 (C4'), 113.5 (=CH ₂), 116.3 (CN), 119.9 (C3'), 123.3 (C2'), 128.6 (C _о -C ₆ H ₄), 130.6 (C _{м,и} -C ₆ H ₄), 131.5 (NHC=), 134.0 (C _р -C ₆ H ₄), 139.8 (C5'), 159.1 (COO), 166.9 (C4), 182.6 (C2).
7д	0.90 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, <u>CH</u> ₃ CH ₂ -C7), 1.04 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, <u>CH</u> ₃ CH ₂ -C5), 1.65, 1.68 (с, 3H, CH ₃ -C7), 1.80, 1.82 (с, 3H, CH ₃ -C5), 2.07 (м, 2H, CH ₃ <u>CH</u> ₂ -C7), 2.15 (м, 2H, CH ₃ <u>CH</u> ₂ -C5), 4.68 (дд, $J = 15.5$ Гц, $J = 1.6$ Гц, 1H, H _{транс}), 5.04 (дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 1.6$ Гц, 1H, H _{цис}), 5.15, 5.16 (с, 1H, H-6), 6.27 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 2.6$ Гц, 1H, H4'), 7.13 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 1.7$ Гц, 1H, H3'), 7.31 (м, 4H, H _{о,м} -C ₆ H ₄), 7.34 (дд, $J = 15.8$ Гц, $J = 8.3$ Гц, 1H, N-HC=).	7.5 (<u>CH</u> ₃ CH ₂ -C7), 7.6 (<u>CH</u> ₃ CH ₂ -C5), 21.5, 21.7 (<u>CH</u> ₃ -C7), 23.6, 23.7 (<u>CH</u> ₃ -C5), 30.6, 30.8 (CH ₃ <u>CH</u> ₂ -C7), 32.4, 32.5 (CH ₃ <u>CH</u> ₂ -C5), 79.1, 79.2 (C7), 80.1 (C6), 88.4, 88.5 (C3), 97.4, 97.5 (C5), 111.7 (<u>CN</u> -C6), 111.9 (C4'), 113.4, 113.5 (=CH ₂), 116.3 (CN), 119.8, 119.9 (C3'), 122.5 (C2'), 128.6 (C _о -C ₆ H ₄), 130.4 (C _{и,м} -C ₆ H ₄), 131.5 (NHC=), 134.0 (C _р -C ₆ H ₄), 139.7 (C5'), 158.9, 159.0 (COO), 165.8 (C4), 182.9, 183.0 (C2).
7е	1.38-1.87 (м, 20H, 10CH ₂), 4.69 (дд, $J = 15.5$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{транс}), 5.04 (дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H _{цис}), 5.06 (с, 1H, H6), 6.27 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 2.5$ Гц, 1H, H4'), 7.16 (дд, $J = 4.4$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1H, H3'), 7.31 (м, 4H, H _{о,м} -C ₆ H ₄), 7.33 (дд, $J = 15.5$ Гц, $J = 8.4$ Гц, 1H, N-HC=).	21.2, 21.7, 23.9, 24.8, 25.0, 29.2, 29.6, 33.0, 33.2 (C-cyclohexyl), 79.5 (C7), 87.1 (C6), 96.1 (C5), 111.7 (<u>CN</u> -C6), 112.0 (C4'), 113.4 (=CH ₂), 116.5 (CN), 119.9 (C3'), 123.4 (C2'), 128.6 (C _о -C ₆ H ₄), 130.6 (C _{и,м} -C ₆ H ₄), 131.5 (NHC=), 134.0 (C _р -C ₆ H ₄), 139.7 (C5'), 158.9 (COO), 166.6 (C4), 183.2 (C2).

Кристаллическая структура соединения **7e** образована одной кристаллографически независимой молекулой $C_{31}H_{30}N_3O_3Cl$ (Рисунок 2) [166].

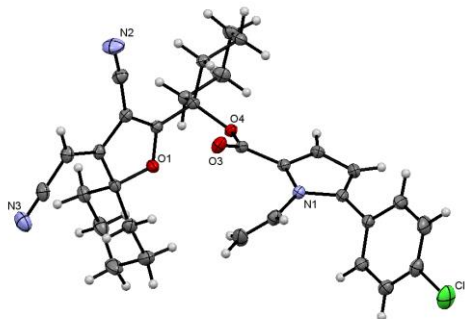
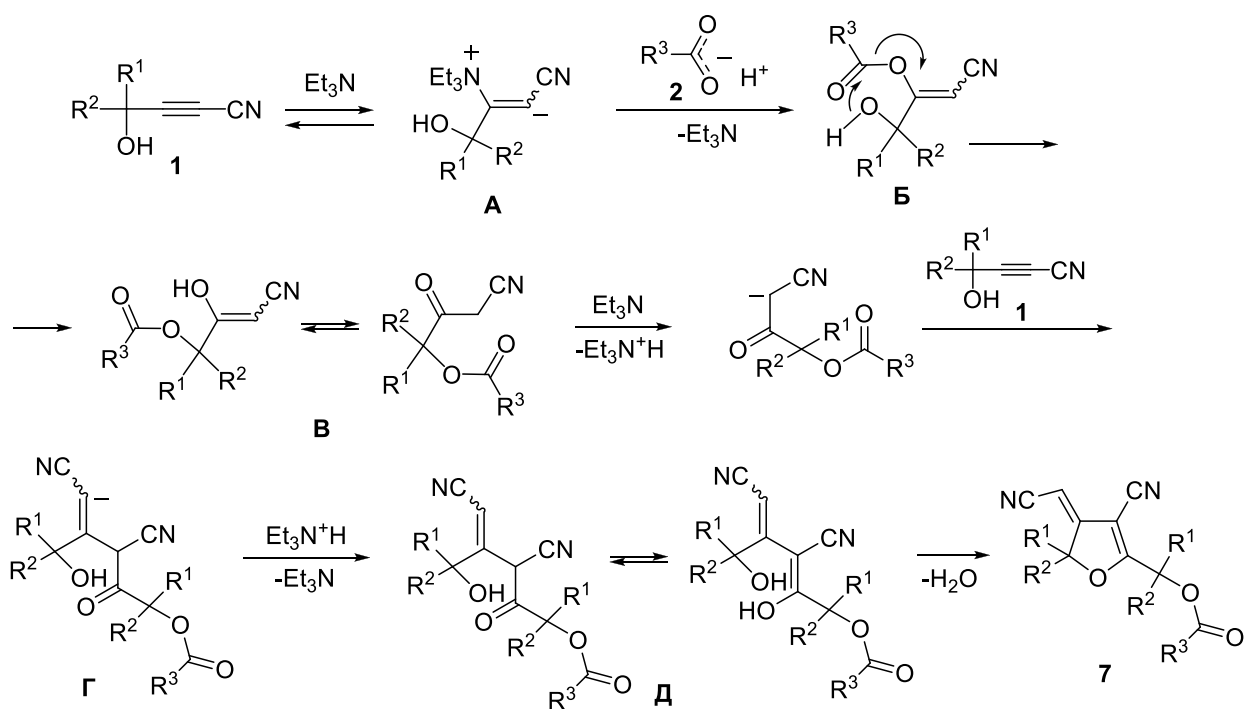


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **7e**.

Молекула имеет неплоскую конформацию. Двугранный угол между плоскостями пиррольного C(5)C(6)C(7)C(8) и фуранового C(1)C(2)C(3)C(4) циклами составляет 74.51° . Пиррольный цикл остается плоским, выход атома N(1) из плоскости C(5)C(6)C(7)C(8) составляет $0.006 \text{ \AA}$. Винильная группа отклоняется от плоскости пиррольного цикла на угол 44.82° , хлорфенильный фрагмент C(17)C(18)C(19)C(20)C(21)C(22)Cl(1) развернут относительно пиррольного цикла на угол 58.71° . Выходы из плоскости O(1) фуранового цикла, C(11) and N(2) цианогруппы составляют $0.031 \text{ \AA}$, $0.042 \text{ \AA}$, $0.066 \text{ \AA}$, соответственно. Цианометиледеновый фрагмент практически лежит в плоскости фуранового цикла, атомы N(3), C(17) and C(18) выходят из плоскости фуранового цикла на 0.266 , 0.204 и $0.119 \text{ \AA}$, соответственно. Торсионный угол C(1)C(2)C(17)C(18) составляет $0.8(3)^\circ$. Цианометиледеновый фрагмент N(3)C(17)C(18)C(1)C(2) имеет Z-конфигурацию относительно связи C(2) = C(17) ($d = 1.347(2) \text{ \AA}$), которая стабилизируется короткими внутримолекулярными контактами C(18)...N(12B) $2.866 \text{ \AA}$, C(18)...N(13B) $2.632 \text{ \AA}$. Двугранный угол между фурановым циклом и циклогексильным фрагментом C(1)C(12)C(13)C(14)C(15)C(16) составляет 88.31° .

Сборка 4-циано-[(Z)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов **7**, вероятно, как и в случае алифатических карбоновых кислот (см. Раздел 2.2., Схема 4), протекает через образование интермедиатов **А**, **Б** и **В**, последний депротонируется Et_3N , и присоединяется карбанионным центром ко второй молекуле третичного цианопропаргилового спирта **1** с образованием интермедиата **Г**. Последующая дегидратация енольной формы промежуточного кетоспирта **Д** замыкает 2,3-дигидрофурановый цикл (Схема 11).

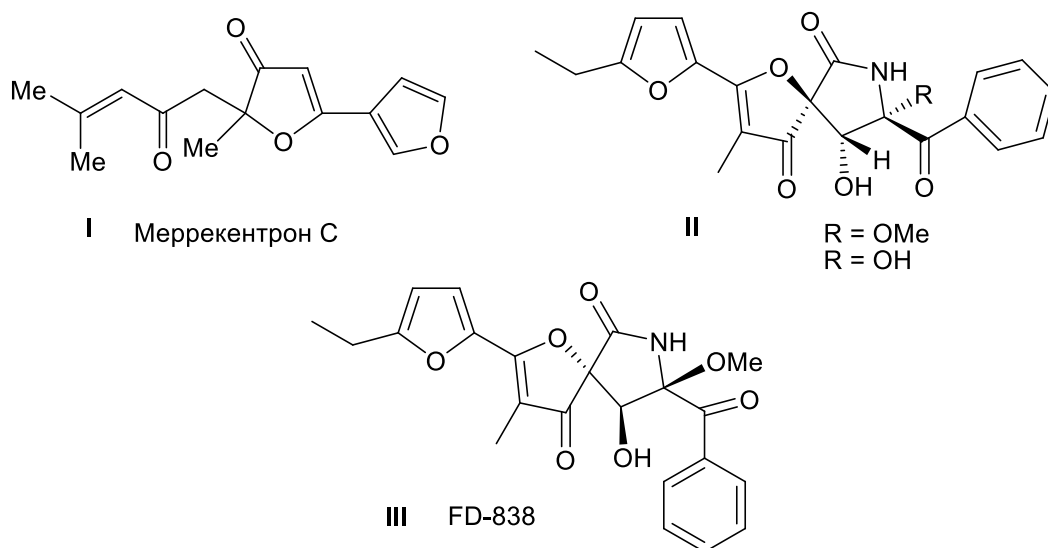
Схема 11



Следует отметить, что органокатализируемая каскадная сборка функционализированных 2,3-дигидрофуранов из цианопропаргиловых спиртов и карбоновых кислот не требует применения дорогих катализаторов и труднодоступных реагентов, что дает возможность простого одnoreакторного синтеза ранее неизвестных 2,3-дигидрофурановых ансамблей, в силу их уникального фармакофорного обрамления, перспективных объектов для разработки на их основе лекарственных препаратов.

2.3.3. 5-Фурил-4-циано-3(2*H*)-фураноны

Развитие новой общей методологии синтеза функционализированных 3(2*H*)-фуранонов продолжено нами на примере реакции третичных цианопропаргиловых спиртов **1а-в** и фуран-2-карбоновых кислот **2о,п**. Поскольку 3(2*H*)-фураноны, содержащие фурановый заместитель, являются метаболитами живых организмов. Например, Меррекентрон С выделенный из корневищ растения *Merremia kentrocaulos* [167]. Spiro-гетероциклические γ -лактамные структуры такие как FD-838 были выделены из различных грибов, сообщалось, что они обладают цитотоксической, антибактериальной и противогрибковой активностью [168].



Нами показано, что органокатализируемая 1:1 сборка 5-(2-фурил)-4-циано-3(2*H*)-фуранонов **9а-е** из третичных цианопропаргиловых спиртов **1а-в** и фуран-2-карбоновых кислот **2о,п** протекает в условиях микроволнового содействия (мольное соотношение **1:2**, 1.2:1; 100 мол% третичного амина, MeCN, 100 °C, 1.2 атм, 2-17 ч) с выходом 59-96%. (Схема 12, Таблица 13) [169].

Схема 12

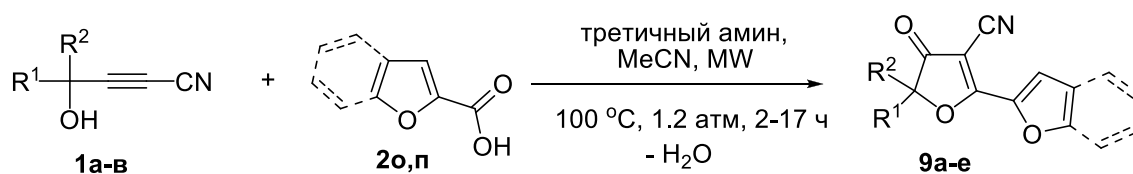
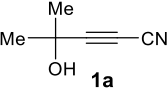
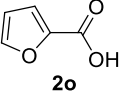
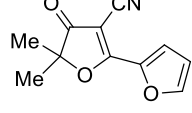
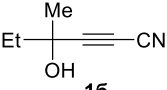
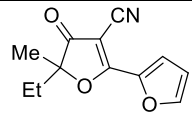
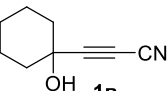
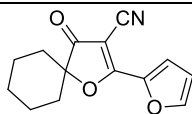
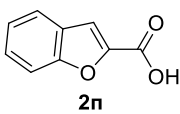
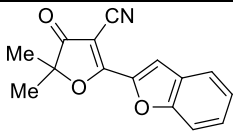
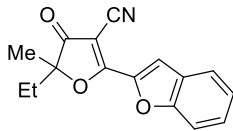
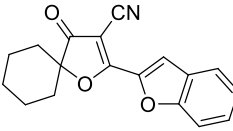


Таблица 13

Синтез 5-фурил-4-циано-3(2H)-фуранонов **9a-e**

Опыт	Ацетилен 1	Карбоновая кислота 2	Время, ч	Катализатор	Продукт, выход, %
1	2	3	4	5	6
1	 1a	 2o	5	Без катализатора	 9a (0%)
2^a	1a	2o	7	Et_3N	87 ^b
3	1a	2o	2	Et_3N	85
4^B	1a	2o	5	Et_3N	80
5	1a	2o	2	Bu_3N	82
6^B	1a	2o	4	Bu_3N	80
7	1a	2o	2	DABCO	46
8	1a(D)^r	2o(D)^п	2	Et_3N	60
9^e	1a	2o	3.5	Et_3N	18
10	 16	2o	12	Et_3N	 96 (59%)
11	 1b	2o	11	Et_3N	 9b (79%)

Продолжение таблицы 13					
1	2	3	4	5	6
12	1a	 2n	3	Et ₃ N	 9r (96%)
13 ^a	1a	2п	8.5	Et ₃ N	9r (90%)
14	1б	2п	17	Et ₃ N	 9д (94%)
15	1в	2п	12	Et ₃ N	 9е (82%)

^a Использование 10% Et₃N; ^б конверсия **1a** 98%, конверсия **2o** 93%; ^в без микроволнового содействия; ^г 90% дейтерирования (ОН-группа); ^д 70% дейтерирования(ОН-группа карбоксильной функции); ^е реакция в среде Et₃N (4 мл).

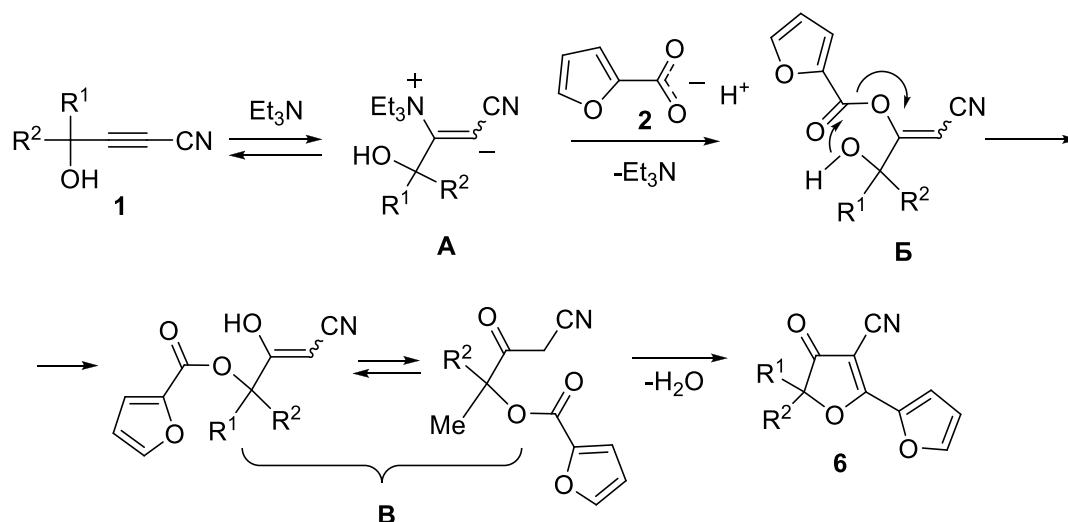
Из таблицы 12 следует, что реакция в отсутствие Et₃N или другого третичного амина не идет (Таблица 13, оп. 1). В присутствии Et₃N (10 мол%) происходит почти полное превращение реагентов (конверсия **1a** 98%) и выход **9a** высокий, но реакция протекает значительно дольше (7 ч вместо 2 ч, оп. 2, 3). В случае использования Et₃N как катализатора и растворителя протекала медленнее (3.5 ч вместо 2 ч) и выход **6a** резко падает (с 85% до 18%) из-за полимеризации исходного цианопропаргилового спирта **1a** (оп. 9). Без микроволнового содействия (100 °С, 100 мол% Et₃N, MeCN) реакции увеличивается до 5 ч (оп. 3), хотя выход продукта **9a** достигает 80% против 85% (оп. 3, 4).

При использовании дейтерированных реагентов (Таблица 13, оп. 8), выход 5-(2-фурил)-3(2H)-фуранона **9a** значительно падает. Можно было бы предположить, что дейтерирование реагентов (их CO₂H и OH групп) позволило бы остановить или замедлить эту цепную последовательность,

таким образом, чтобы идентифицировать ключевые промежуточные продукты (с учетом известного эффекта замедления переноса протона, когда водород замещен на дейтерий). Тем не менее, этого не происходит, хотя наблюдается общее торможение процесса. Это может быть объяснено тем, что отсутствуют стабильные промежуточные продукты и, следовательно, запущенный домино процесс равномерно протекает от одного интермедиата к другому. Отсутствие даже следов дейтерия в продуктах соответствует предполагаемому механизму реакции.

Данный опыт еще раз подтверждает предложенную схему формирования 3(2*H*)-фуранонового цикла (см. Раздел 2.1, Схема 2), которая начинается с нуклеофильной атаки Et₃N на тройную связь и обмена катиона аммония в первичном цвиттер-ионе **A** на анион карбоновой кислоты с образованием интермедиата **Б**. Далее внутримолекулярная переэтерификация приводит к кетозэфиру **В**, который подвергается циклизации, образуя целевые функционализированные 4-циано-3(2*H*)-фураноны **6** (Схема 7).

Схема 13



Контроль за ходом реакции осуществляли методом ИК спектроскопии по исчезновению широкой полосы поглощения при 2295-2280 см⁻¹, принадлежащей C≡C-C≡N группам ацетиленов **1a-в** и появлению новой

полосы с частотой 2223-2219 см^{-1} , относящийся к CN группе алкенонитрильного фрагмента 3(2*H*)-фуранонов **9а-е**.

Строение полученных 5-(2-фурил)-3(2*H*)-фуранонов **9** подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C , 2М (COSY, NOESY, HMBC, HSQC), ИК спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы алкильных и фурановых протонов. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характеристичные сигналы карбонильной (198.3-198.6 м.д.) и циано- (111.4-111.6 м.д.) групп (Таблица 14). В ^2H ЯМР спектрах синтезированного из дейтерированных реагентов 5-(2-фурил)-3(2*H*)-фуранона **9а** не наблюдается сигналов атома дейтерия вошедшего в структуру.

В ИК спектрах 3(2*H*)-фуранонов присутствуют полосы поглощения цианогруппы, проявляющиеся в области 2229–2221 см^{-1} , а полоса карбонильной группы находится в области 1714–1705 см^{-1} . Валентные колебания двойной связи в алкенонитрильном фрагменте 3(2*H*)-фуранона и фурановом кольце проявляются в области 1619-1523 см^{-1} .

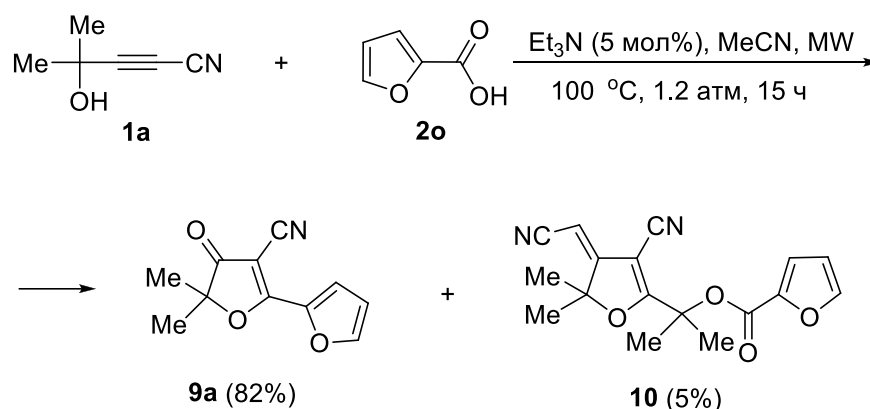
Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **9a-e**, **10**

Соединение	ЯМР ^1H , δ , м.д.	ЯМР ^{13}C , δ , м.д.
1	2	3
9a	1.54 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 6.74 (дд, $J = 5.0$ Гц, $J = 3.5$ Гц, 1H, H4'), 7.60 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, H5'), 7.85 (уш. с, 1H, H3').	23.0 [$(\text{CH}_3)_2$], 85.3 (C5), 91.4 (C3), 111.6 (CN), 113.4 (C4'), 121.3 (C5'), 142.9 (C2'), 149.3 (C3'), 175.3 (C2), 198.4 (C=O).
9б	0.90 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH_2CH_3), 1.50 (с, 3H, CH_3), 1.92 (м, 2H, CH_2CH_3), 6.75 (дд, $J = 5.0$ Гц, $J = 3.4$ Гц, 1H, H4'), 7.60 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, H5'), 7.86 (уш. с, 1H, H3').	7.2 (CH_2CH_3), 21.5 (CH_3), 30.0 (CH_2CH_3), 86.4 (C5), 94.3 (C3), 111.6 (CN), 113.6 (C4'), 121.1 (C5'), 142.8 (C2'), 149.3 (C3'), 175.9 (C2), 198.4 (C=O).
9в	1.41 (м, 1H, H8), 1.64-1.85 (м, 9H, H6,7,8,9,10), 6.73 (дд, $J = 5.0$ Гц, $J = 3.4$ Гц, 1H, H4'), 7.60 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, H5'), 7.84 (уш. с, 1H, H3').	21.3, 24.1, 31.7 (C6,7,8,9,10), 85.9 (C5), 93.4 (C3), 111.7 (CN), 113.5 (C4'), 120.9 (C5'), 143.0 (C2'), 149.1 (C3'), 175.4 (C2), 198.3 (C=O).
9г	1.58 [с, 6H, $(\text{CH}_3)_2$], 7.38 (м, 1H, H6'), 7.56 (м, 1H, H5'), 7.64 (м, 1H, H7'), 7.75 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H4'), 7.95 (с, 1H, H3').	23.0 [$(\text{CH}_3)_2$], 87.4 (C5), 91.8 (C3), 111.5 (CN), 112.5 (C7'), 117.1 (C6'), 123.4 (C5'), 124.8 (C4'), 126.8 (C2'), 129.7 (C3'), 143.4 (C3a), 156.6 (C7a), 176.2 (C2), 198.5 (C=O).

1	2	3
9д	0.92 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH ₂ CH ₃), 1.55 (с, 3H, CH ₃), 1.96 (кв, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH ₂ CH ₃), 7.38 (м, 1H, H6'), 7.55 (м, 1H, H5'), 7.64 (м, 1H, H7'), 7.76 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H4'), 7.95 (с, 1H, H3').	7.2 (CH ₂ CH ₃), 21.4 (CH ₃), 30.0 (CH ₂ CH ₃), 88.3 (C-5), 94.6 (C3), 111.4 (CN), 112.4 (C7'), 116.8 (C6'), 123.3 (C5'), 124.6 (C4'), 126.6 (C2'), 129.6 (C3'), 143.2 (C3a), 156.5 (C7a), 176.7 (C2), 198.4 (C=O).
9е	1.45 (м, 1H, H8), 1.73-1.87 (м, 9H, H6,7,8,9,10), 7.38 (м, 1H, H6'), 7.55 (м, 1H, H5'), 7.65 (м, 1H, H7'), 7.75 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H4'), 7.94 (с, 1H, H3').	21.3, 24.2, 31.8 (C6,7,8,9,10), 88.0 (C5), 93.8 (C3), 111.6 (CN), 112.6 (C7'), 116.7 (C6'), 123.3 (C5'), 124.7 (C4'), 126.8 (C2'), 129.5 (C3'), 143.7 (C3a), 156.6 (C7a), 176.3 (C2), 198.4 (C=O).
10	1.72 (с, 6H, 2CH ₃), 1.81 (с, 6H, 2CH ₃ -C7), 5.17 (с, 1H, H6), 6.65 (дд, $J = 5.0$ Гц, $J = 3.5$ Гц, 1H, H4'), 7.32 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, H5'), 7.73 (уш. с, 1H, H3').	ЯМР ¹³ C не был записан из-за недостаточного количества вещества.

Проведение реакции с двукратным избытком ацетилена **1a** и 5 мол% Et₃N приводит к образованию продукта 2:1 сборки – 5-фурил-4-циано-[(Z)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофурана (**10**) с незначительным выходом (5%). Основным продуктом реакции является 4-циано-3(2*H*)-фуранон **9a** (выход 82%) (Схема 14). Это контрастирует с результатами 2:1 сборки, которая позволяет получать соответствующие 2,3-дигидрофураны **4** и **7** с выходом до 65% с участием алифатических и пиррол-2-карбоновых кислот (раздел 2.3.2.).

Схема 14



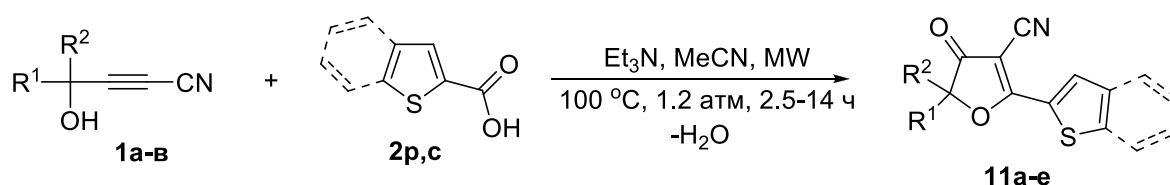
Таким образом, разработанный одnoreакторный атом-экономный синтез фуран-3(2*H*)-фураноновых ансамблей дополнительно подтверждает общность развиваемой новой методологии конструирования сложных глубоко функционализированных гетероциклических систем, основанной на органокатализируемой тандемной реакции между цианопропаргиловыми спиртами и карбоновыми кислотами. С учетом генетической связи замещенных фуранов с растительными объектами, синтезированные фуран-3(2*H*)-фураноновые ансамбли, открывают дополнительные возможности для дизайна лекарственных препаратов.

2.3.4. 5-Тиенил-4-циано-3(2*H*)-фураноны

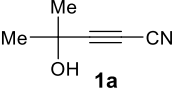
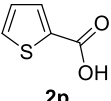
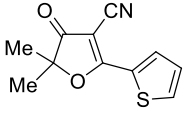
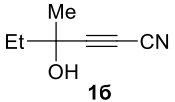
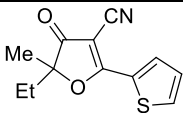
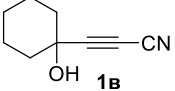
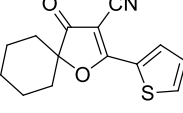
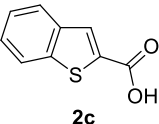
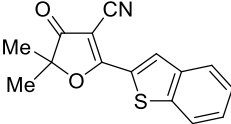
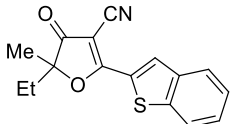
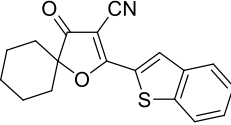
В разделах 2.3.1.-2.3.3. показано, что третичные цианопропаргиловые спирты реагируют с пиррол(индол)- и фуран-2-карбоновыми кислотами с образованием как аддуктов 1:1, так и 2:1. В то же время не понятно, будут ли вступать в эту реакцию другие гетероароматические кислоты, особенно тиофен-2- и бензотиофен-2-карбоновые кислоты. Вследствие синтетической и фармацевтической важности разнообразных производных тиофена (например, Mazaticol, Cetiedil, Carticaine, Tiamenidine) [170], в настоящей работе предпринята попытка синтезировать тиенил-3(2*H*)-фураноны на основе тандемной реакции третичных цианопропаргиловых спиртов **1a-в** с 2-тиофен- и 2-бензотиофенкарбоновыми кислотами **2p,c**.

Оказалось, что тандемная реакция третичных цианопропаргиловых спиртов **1a-в** с тиофен-2- и 2-бензотиофен-2-карбоновыми кислотами **2p,c** протекает в отсутствие солей переходных металлов при микроволновом содействии (5-100 мол% Et₃N, MeCN, 100 °C, 1.2 атм) и заканчивается образованием высокофункционализированных тиенил-3(2*H*)-фуранонов **11a-e** с выходом 69-89% (Схема 15, Таблица 15) [171, 172].

Схема 15



Синтез 5-тиенил-4-циано-3(2*H*)-фуранонон **11а-е**

Ацетилен 1	Карбоновая кислота 2	Время, ч	Продукт, выход (%)
 1a	 2p	3	 11a (84%)
 16	2p	16	 11b (89%)
 1b	2p	9	 11c (69%)
1a	 2c	2.5	 11d (80%)
1a	2c	11.5	11d (78%)
16	2c	7	 11e (78%)
1b	2c	6.5	 11f (82%)

Изучение данной реакции без микроволнового содействия показало, что выход 3(2*H*)-фуранонон **11а-е** и продолжительность реакции зависят от строения исходных реагентов (Таблица 16). Реакция тиофен-2-карбоновой кислоты **2p** с цианопропаргильовыми спиртами **1а-в** протекает при комнатной температуре немного быстрее и выходы **11а-в** выше, чем в случае 2-бензотиофен-2-карбоновой кислоты **2с**. В случае ацетиленов **16,в** на образование 3(2*H*)-фуранонон **11б,в,д,е** требуется больше времени, что

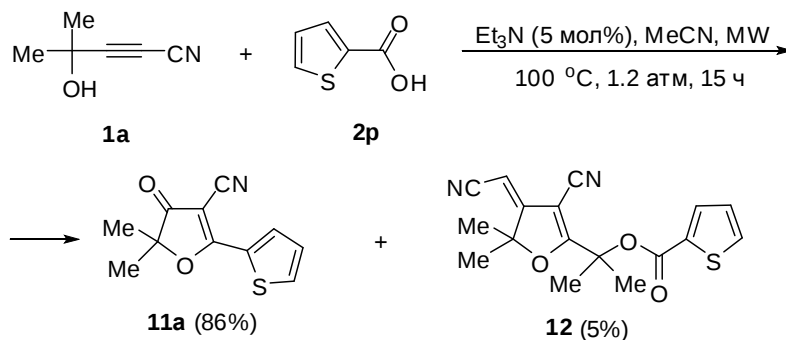
можно объяснить меньшей стерической доступностью их гидроксильной группы. На примере реакции цианопропаргильных спиртов **1а-в** с 2-бензотиофен-2-карбоновой кислотой **2с** установлено, что продолжительность реакции сокращается до 1.5-3 сут. при температуре 40-45 °С (вместо 12-29 сут. при комнатной температуре), однако высоких выходов продуктов **11г-е** достичь не удалось за счет олигомеризации исходных ацетиленов **1а-в** (Таблица 16).

Таблица 16

Влияние температуры на выход целевых продуктов **11а-е**

Ацетилен	Тиофенкарбоновая кислота	Время, сут.	Температура, °С	Продукт, выход, %
1а	2р	4	20-25	11а , 83
1б	2р	14	20-25	11б , 73
1в	2р	28	20-25	11в , 59
1а	2с	12	20-25	11г , 23
1а	2с	1.5	40-45	11г , 40
1а	2с	11.5 ч	100	11г , 78
1б	2с	29	20-25	11д , 42
1б	2с	2.5	40-45	11д , 21
1в	2с	23	20-25	11е , 10
1в	2с	3	40-45	11е , 17

В условиях (100 мол% Et₃N) конкурирующей 2:1 сборки, которая могла бы привести к 2,3-дигидрофуранам, не наблюдается. Один из таких – 5-тиенил-4-циано-[(Z)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов **12** удалось выделить с незначительным выходом, только при низкой концентрации органического катализатора – Et₃N (5 мол%). Однако, при этом основным продуктом tandemной реакции остается 4-циано-3(2H)-фуранон **11а**, выход которого в этом случае составляет 86% (Схема 16).



Контроль за ходом реакции осуществляли методом ИК спектроскопии по исчезновению широкой полосы поглощения при $2295\text{--}2280\text{ см}^{-1}$, принадлежащей $\text{C}\equiv\text{C}\text{--}\text{C}\equiv\text{N}$ группам ацетиленов **1a-в** и появлению новой полосы с частотой $2223\text{--}2219\text{ см}^{-1}$, относящийся к CN группе алкенонитрильного фрагмента 3(2*H*)-фуранонов **11a-е**.

Строение 3(2*H*)-фуранонов **11a-е** подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C , 2D (COSY, NOESY, HMBC, HSQC), ИК спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы алкильных и тиофеновых протонов. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характеристичные сигналы карбонильной ($198.7\text{--}198.5$ м.д.) и цианогрупп ($112.4\text{--}112.3$ м.д.) (Таблица 18). В ИК спектрах 3(2*H*)-фуранонов присутствуют полосы поглощения цианогруппы с частотой в области $2230\text{--}2219\text{ см}^{-1}$, а полоса карбонильной группы находится в области $1707\text{--}1699\text{ см}^{-1}$. Валентные колебания двойной связи в алкенонитрильном фрагменте 3(2*H*)-фуранона и тиофеновом кольце проявляются в области $1567\text{--}1515\text{ см}^{-1}$.

Получены спектроскопические и флуоресцентные характеристики соединений **11a** и **11г**. Длинноволновые полосы электронного поглощения обоих 3(2*H*)-фуранонов расположены в ближней ультрафиолетовой области, интенсивны и имеют сложную, структурированную форму (Рис. 3, Таблица 17). Согласно квантово-химическим расчетам контуры этих полос являются огибающими двух (для **11a**) и трех (для **11г**) электронных переходов. В случае **11a** максимум полосы определяется интенсивным $\pi\pi^*$ -переходом

$S_0 \rightarrow S_2$ ($\lambda = 324.6$, $f = 0.43$), тогда как наиболее низкий по энергии запрещенный переход $S_0 \rightarrow S_1$ ($\lambda = 347.7$, $f = 0.0001$) носит $\pi\pi^*$ -характер, что является причиной чрезвычайно слабой $\pi\pi^*$ -флуоресценции этого соединения. Замена тиюфенового кольца на бензотиюфеновое приводит к батохромному смещению длинноволновой полосы и увеличению ее интенсивности. В соответствии с расчетами максимум полосы для **11г** определяется $\pi\pi^*$ -переходом $S_0 \rightarrow S_3$ ($\lambda = 340.7$, $f = 0.65$). Самым низким по энергии становится слабо разрешенный $\pi\pi^*$ -переход $S_0 \rightarrow S_1$ ($\lambda = 366.9$, $f = 0.09$), а $\pi\pi^*$ -переход $S_0 \rightarrow S_2$ ($\lambda = 353.5$, $f = 0.0001$) оказывается смещенным в коротковолновую сторону относительно перехода $\pi\pi^*$ -характера. Такое расположение энергетических уровней находится в согласии с наблюдением у **11г** слабой флуоресценции $\pi\pi^*$ -характера в видимой части спектра.

Квантово-химические расчеты выполнены с помощью пакета программ GAUSSIAN-03. Геометрии молекул оптимизированы методом B3LYP/6-31G+(d). Оптимизированные геометрии молекул были использованы затем для расчета энергий и сил осцилляторов электронных переходов методом зависящего от времени функционала плотности TD-B3LYP/6-31G+(d).

Спектральные и фотофизические характеристики **11a** и **11г** в MeCN

Соединение	$\lambda_{\max, \text{abs}}$ (нм)	Коэффициент абсорбции (ϵ , $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\max, \text{fl}}$ (нм)	$\lambda_{\max, \text{ex}}$ (нм)	Квантовый выход флуоресценции ^a (Φ_f)
11a	329	20500	400	330	<0.001
11г	352	27600	416	352	0.006

^a Стандарт ($\Phi_f = 0.27$, этанол).

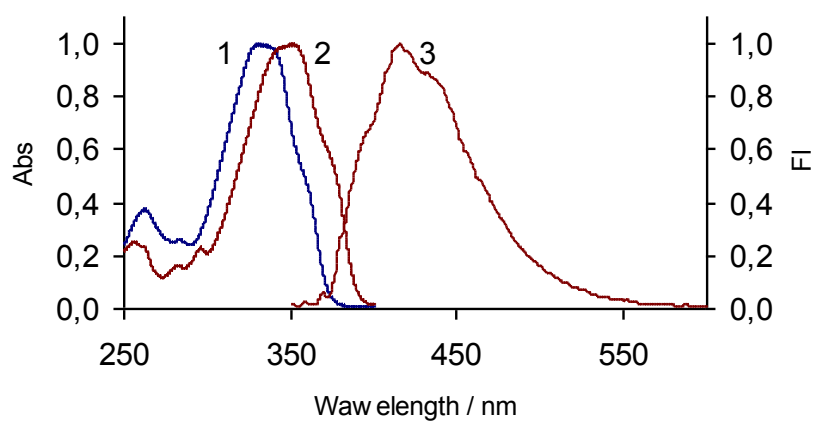


Рис. 3. Нормализованный спектр поглощения фуранона **11a** (1), спектр поглощения (2) и флуоресценции (3) фуранона **11г** в MeCN

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **11a-e, 12**

Соединение	ЯМР ^1H , δ , м.д.	ЯМР ^{13}C , δ , м.д.
1	2	3
11a	1.54 [с, 6H, $(\text{CH}_3)_2$], 7.31 (дд, $J = 5.0$ Гц, $J = 4.0$ Гц, 1H, H4'), 7.88 (дд, $J = 5.0$ Гц, $J = 1.0$ Гц, 1H, H5'), 8.30 (дд, $J = 4.0$ Гц, $J = 1.0$ Гц, 1H, H3').	23.0 [$(\text{CH}_3)_2$], 85.4 (C5), 91.5 (C3), 112.4 (CN), 129.4 (C2',4'), 135.3 (C5'), 136.0 (C3'), 180.2 (C2), 198.7 (C4).
11б	0.90 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, CH_2CH_3), 1.51 (с, 3H, CH_3), 1.92 (м, 2H, CH_2CH_3), 7.32 (дд, $J = 5.0$ Гц, $J = 4.0$ Гц, 1H, H4'), 7.89 (дд, $J = 5.0$ Гц, $J = 1.0$ Гц, 1H, H5'), 8.30 (дд, $J = 4.0$ Гц, $J = 1.0$ Гц, 1H, H3').	7.3 (CH_2CH_3), 21.5 (CH_3), 30.1 (CH_2CH_3), 86.5 (C5), 94.5 (C3), 112.3 (CN), 129.4 (C2',4'), 135.2 (C5'), 135.9 (C3'), 180.8 (C2), 198.7 (C-4).
11в	1.41 (м, 1H, H-8), 1.60-1.89 (м, 9H, H6,7,8,9,10), 7.32 (дд, $J = 5.0$ Гц, $J = 4.0$ Гц, 1H, H4'), 7.89 (дд, $J = 5.0$ Гц, $J = 1.0$ Гц, 1H, H5'), 8.29 (дд, $J = 4.0$ Гц, $J = 1.0$ Гц, 1H, H3').	21.3, 24.1, 31.7 (C6,7,8,9,10), 85.9 (C5), 93.4 (C3), 112.4 (CN), 129.3 (C4'), 129.7 (C2'), 135.0 (C5'), 135.7 (C3'), 180.1 (C2), 198.5 (C4).
11г	1.58 [с, 6H, $(\text{CH}_3)_2$], 7.48 (м, 1H, H6'), 7.55 (м, 1H, H5'), 7.93 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H7'), 7.97 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H4'), 8.56 (с, 1H, H3').	23.1 [$(\text{CH}_3)_2$], 87.0 (C5), 91.8 (C3), 112.3 (CN), 122.7 (C7'), 125.9 (C6'), 126.4 (C5'), 128.6 (C4'), 128.9 (C2'), 132.8 (C3'), 138.7 (C3a), 142.7 (C7a), 180.9 (C2), 198.7 (C4).

Продолжение таблицы 18

1	2	3
11д	0.92 (т, $J=7.5$ Гц, 3H, CH ₂ CH ₃), 1.54 (с, 3H, CH ₃), 1.96 (м, 2H, CH ₂ CH ₃), 7.49 (м, 1H, H6'), 7.55 (м, 1H, H5'), 7.93 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H7'), 7.98 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H4'), 8.57 (с, 1H, H3').	7.3 (CH ₂ CH ₃), 21.5 (CH ₃), 30.1 (CH ₂ CH ₃), 88.0 (C5), 94.8 (C3), 112.3 (CN), 122.7 (C7'), 125.8 (C6'), 126.3 (C5'), 128.7 (C4'), 128.8 (C2'), 132.7 (C3'), 138.6 (C3a), 142.6 (C7a), 181.4 (C2), 198.7 (C4).
11е	1.41 (м, 1H, H8), 1.65-1.90 (м, 9H, H6,7,8,9,10), 7.47 (м, 1H, H6'), 7.53 (м, 1H, H5'), 7.91 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H7'), 7.96 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H4'), 8.53 (с, 1H, H3').	21.4, 24.1, 31.8 (C6,7,8,9,10), 87.5 (C5), 93.8 (C3), 112.3 (CN), 122.6 (C7'), 125.8 (C6'), 126.3 (C5'), 128.6 (C4'), 129.1 (C2'), 132.5 (C3'), 138.6 (C3a), 142.6 (C7a), 180.7 (C2), 198.5 (C4).
12	1.72 (с, 6H, 2CH ₃), 1.81 (с, 6H, 2CH ₃ -C7], 5.10 (с, 1H, H6), 7.11 (дд, $J = 5.2$ Гц, $J = 3.9$ Гц, 1H, H4'), 7.60 (дд, $J = 3.9$ Гц, $J = 1.1$ Гц, 1H, H5'), 7.82 (дд, $J = 4.1$ Гц, $J = 1.0$ Гц, 1H, H3').	<i>ЯМР ¹³C не был записан из-за недостаточного количества вещества.</i>

Таким образом, синтезированные 5-тиенил-4-циано-3(2*H*)-фураноны, продукты органокатализируемой 1:1 сборки из цианопропаргиловых спиртов и тиофен-, бензотиофен-2-карбоновых кислот в одну препаративную стадию, являются представителями семейства функционализированных 3(2*H*)-фуранонов – потенциальные строительные блоки для направленного конструирования биологически активных препаратов.

2.4. Факторы, контролирующие соотношение функционализированных 3(2*H*)-фуранонов и 2,3-дигидрофуранов (продуктов 1:1 и 2:1 сборки) при взаимодействии цианопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами

Как следует из полученных результатов, тандемная сборка сложных гетероциклических ансамблей с 3(2*H*)-фураноновыми и 2,3-дигидрофурановыми циклами включает ряд последовательных и параллельных элементарных реакций. Главные из них: 1 – нуклеофильное присоединение карбоксилат аниона к тройной связи (через предварительную атаку катализирующим амином); 2 – внутримолекулярная переэтерификация, с участием гидроксильной группы и сложноэфирной функции; 3 – прототропная изомеризация образующегося енола в соответствующий кетоэфир; 4 – внутримолекулярная циклизация образовавшегося функционализированного кетоэфира с участием его активной метиленовой группы и сложноэфирной функции. Скорость каждого из этих элементарных актов может зависеть от многих факторов: строения и соотношения реагирующих компонентов, природы и концентрации органического катализатора (органического амина), pK_a участвующих в реакции кислот, суммарных характеристик системы (температуры и времени процесса). Очевидно, что эти факторы не являются независимыми и вклад каждого из них в общий препаративный результат изменяется по мере изменения всех остальных. Таким образом, корректное определение причин, управляющих

соотношением 1:1 и 2:1 аддуктов, является сложной многофакторной задачей, решение которой не входило в цели настоящей работы.

Однако проведенные исследования позволяют в первом приближении определить значимость факторов, влияющих на соотношение 4-циано-3(2*H*)-фуранонов и 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов. Действительно, согласно предположенным механизмам двух различных направлений tandemных реакций цианопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами (Раздел 1., Схемы 2, 4) общей ключевой стадией обоих направлений является образование интермедиата **В**, который может образоваться за счет нуклеофильного присоединения карбоксилат-аниона к тройной связи. Этот интермедиат выделен, а выход одного из них (**8в**) доведен до препаративно-значимого (76%). Отсюда вытекает, что кетозэфиры **8** являются общими интермедиатами обоих направлений сборки.

Лимитирующей стадией образования 4-циано-3(2*H*)-фуранонов является внутримолекулярная конденсация этого кетозэфира с участием его сложноэфирной и метиленовой групп (элиминирование молекулы воды).

Сборку 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов лимитирует депротонирование формы этого общего интермедиата **В** и присоединение образующегося карбанионного центра ко второй молекуле цианопропаргилового спирта. Очевидно, чем более электрофильна карбонильная группа сложноэфирной функции, то есть, чем более электроноакцепторными являются заместители (R^3 , Раздел 2.1.1., Схема 2), тем легче должен идти процесс 1:1 сборки 4-циано-3(2*H*)-фуранонов. Как известно, электронные эффекты заместителей определяют величину pK_a кислот. Поскольку эти величины для изученных пиррол- **2ж**, фуран- **2о** и тиофен-2-карбоновых **2р** кислот различаются незначительно [pK_a =**2ж** (4.45); **2о** (3.16); **2р** (3.49)], то незначительно должно быть электронное влияние заместителей на скорость внутримолекулярной циклизации кетозэфиров **8** в 4-циано-3(2*H*)-фураноны.

Таким образом, различия в соотношении выходов аддуктов 1:1 и 2:1 сборки должны в основном определяться стерическим фактором. Пространственные характеристики пиррольного, фурильного и тиенильного радикалов должны быть примерно одинаковыми. Судя по тому, что для этих кислот образуются практически только 4-циано-3(2*H*)-фураноны, стерические затруднения для сближения CO и CH₂ групп в этом случае незначительные. Стерические затруднения повышаются при переходе к замещенным пиррол-2-карбоновым кислотам **2з-л**, в результате конкурентно способным становится направление, приводящее к 2:1 сборке. В случае индол-2-карбоновой кислоты (**2н**) хотя и возникают повышенные стерические требования к циклизации в 4-циано-3(2*H*)-фураноны, они компенсируются повышением электроноакцепторности кислотного радикала. Поэтому в этом случае реализуется практически исключительно 1:1 сборка.

Соответственно, в реакции двукратного избытка цианопропаргилового спирта **1а** с 5-(4-хлорфенил)-1-винил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислотой (**2л**) наличие в молекуле кислоты пространственно затрудненного заместителя препятствует 1:1 сборке, давая тем самым возможность депротонированному промежуточному кетону **8в** атаковать вторую молекулу цианопропаргилового спирта, что приводит к преимущественному образованию 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофурана **7г** (выход 52%, выход 4-циано-3(2*H*)-фуранона **6л** 35%).

На примере этой же кислоты **2л** наблюдается заметное влияние разветвленности алкильных радикалов в положении 4 молекулы третичного цианопропаргилового спирта **1** на выход 1:1 и 2:1 аддуктов: с повышением объема радикалов выход снижается.

Преимущественное образование 4-циано-[(*Z*)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов (при двукратном избытке цианопропаргиловых спиртов) наблюдается также и для алифатических карбоновых кислот, обладающих меньшей акцепторностью и меньшими стерическими требованиями радикалов R³.

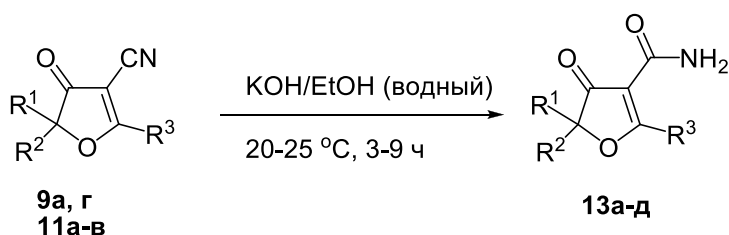
Как показывают полученные результаты, направить реакцию в сторону образования продуктов 2:1 сборки можно и путем снижения концентрации катализатора, что указывает на повышенную чувствительность этого конкурентного направления к изменению данного параметра реакции.

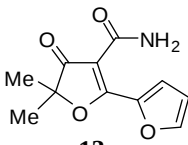
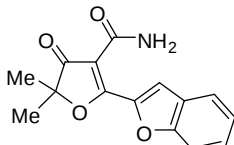
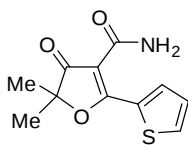
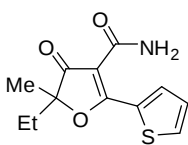
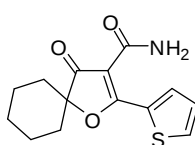
Таким образом, главными факторами, контролирующими соотношение продуктов 1:1 и 2:1 сборки, являются электронные и пространственные характеристики кислотного радикала, соотношение реагирующих компонентов и концентрация катализатора. Направленным комбинированием этих факторов можно в существенной степени управлять тандемными процессами, имеющими место при взаимодействии цианопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами.

2.5. Гидратация цианогруппы 4-циано-3(2H)-фуранонов

Циано-заместители в молекулах 4-циано-3(2H)-фуранонов и 4-циано-[(Z)-3-цианометил]-2,3-дигидрофуранов предоставляют широкие возможности для последующей модификации синтезированных сложных гетероциклических ансамблей. Как известно они могут быть превращены в amino-, amido- и carboxylic functions (up to decarboxylation), and also can participate in heterocyclization reactions. For illustration of these possibilities we studied the hydration of the cyano group on the example of 4-cyano-3(2H)-furans **9a, g** and **11a-v** and found that in mild conditions (KOH, aqueous ethanol, 20-25 °C) this substituent is easily transformed into an amide function. The yield of 3(2H)-furanonecarboxamides **13a-d** is quantitative (Scheme 17) [169, 171].

Схема 17



 13a	 13б	 13в
 13г	 13д	

Строение соединений **13a-д** подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C , 2D (COSY, NOESY, HMBC, HSQC), ИК спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы алкильных и тиафеновых протонов. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характеристичные сигналы карбонильной (193.1-193.5 м.д.) и карбоамидной (180.6-180.8 м.д.) групп (Таблица 19).

В ИК спектрах 3(2*H*)-фуранонов отсутствует полоса поглощения цианогруппы, а полоса карбонильной группы находится в области 1707–1699 см^{-1} . Валентные колебания двойной связи в алкенонитрильном фрагменте 3(2*H*)-фуранона и тиафеновом кольце проявляются в области 1595-1575 см^{-1} .

Как потенциальные лекарства и их прекурсоры синтезированные 3(2*H*)-фуранонкарбоксамиды могут представлять особый интерес в силу известной способности амидо-функции, активно участвовать в метаболизме живых организмов.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **13а-д**

Соединение	ЯМР ^1H , δ , м.д.	ЯМР ^{13}C , δ , м.д.
1	2	3
13а	1.47 [с, 6H, $(\text{CH}_3)_2$], 6.54 (м, 1H, H4'), 6.68 (уш. с, 1H, NH_2), 7.62 (м, 1H, H5'), 8.47 (м, 1H, H3'), 9.47 (уш. с, 1H, NH_2).	23.5 [$(\text{CH}_3)_2$], 89.9 (C5), 93.0 (C3), 111.9 (C4'), 120.0 (C5'), 146.3 (C3'), 151.6 (C2'), 175.6 (C2), 179.3 (C(O) NH_2), 193.1 (C4).
13б	1.47 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 6.96 (уш. с, 1H, NH_2), 7.25 (м, 1H, H6'), 7.41 (м, 1H, H5'), 7.57 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H7'), 7.71 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H4'), 8.93 (с, 1H, H3'), 9.54 (уш. с, 1H, NH_2).	23.5 [$(\text{CH}_3)_2$], 89.9 (C5), 93.0 (C3), 112.0 (C7'), 115.7 (C6'), 123.4 (C5'), 123.7 (C4'), 127.6 (C2'), 151.8 (C3'), 155.2 (C3a), 177.0 (C2), 179.2 (C(O) NH_2), 193.1 (C=O).
13в	1.43 [с, 6H, $(\text{CH}_3)_2$], 3.38 (уш. с, 2H, NH_2), 7.16 (дд, $J = 5.0$ Гц, $J = 3.9$ Гц, 1H, H4'), 7.75 (дд, $J = 5.0$ Гц, $J = 1.0$ Гц, 1H, H5'), 9.07 (дд, $J = 3.9$ Гц, $J = 1.0$ Гц, 1H, H3').	23.5 [$(\text{CH}_3)_2$], 89.3 (C5), 93.2 (C3), 128.5 (C4'), 133.3 (C5'), 133.7 (C3'), 146.7 (C2'), 180.1 (C2), 180.7 [C(O) NH_2], 193.5 (C4).
13г	0.83 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH_2CH_3), 1.40 (с, 3H, CH_3), 1.81 (м, 2H, CH_2CH_3), 2.99 (уш. с, 2H, NH_2), 7.16 (дд, $J = 5.0$ Гц, $J = 3.9$ Гц, 1H, H4'), 7.75 (дд, $J = 5.0$ Гц, $J = 1.0$ Гц, 1H, H5'), 9.07 (дд, $J = 3.9$ Гц, $J = 1.0$ Гц, 1H, H3').	7.4 (CH_2CH_3), 22.2 (CH_3), 30.4 (CH_2CH_3), 91.9 (C5), 94.8 (C3), 128.5 (C4'), 133.3 (C5'), 133.7 (C3'), 146.7 (C2'), 180.4 (C2), 180.6 [C(O) NH_2], 193.1 (C4).
13д	1.27-1.40 (м, 1H, H8), 1.46-1.93 (м, 9H, H6,7,8,9,10), 6.39 (уш. с, 1H, NH_2), 7.14 (дд, $J = 5.2$ Гц, $J = 4.3$ Гц, 1H, H4), 7.60 (дд, $J = 5.2$ Гц, $J = 1.1$ Гц, 1H, H5), 8.95 (дд, $J = 4.3$ Гц, $J = 1.1$ Гц, 1H, H3), 9.47 (уш. с, 1H, NH_2).	22.1, 25.0, 32.5 (C6,7,8,9,10), 90.9 (C5), 93.8 (C3), 128.5 (C4'), 133.3 (C5'), 133.7 (C3'), 146.8 (C2'), 180.3 (C2), 180.8 [C(O) NH_2], 193.3 (C4).

ГЛАВА 3. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДРОБНОСТИ

(Экспериментальная часть)

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C получали на приборе Bruker DPX-400 (рабочая частота 400.13, 100.62, МГц для ^1H , ^{13}C , соответственно); в качестве растворителей использовали CDCl_3 и $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, внутренний стандарт – ГМДС (для ^1H). УФ спектры сняты на спектрометре UV-VIS Lambda 35 (EtOH, $d = 0.2$ см). ИК спектры соединений снимали на двухлучевом спектрометре "Bruker Vertex 70" (интервал 400-4000 cm^{-1}) для образцов в тонком слое и в таблетках с KBr. Масс-спектры электронной ионизации (70 эВ) получены на приборе Agilent 5975C (масс-анализатор квадрупольный, диапазон детектируемых масс 34–650 Да), температура источника ионов 200°C. Ввод образцов осуществляли через хроматограф Agilent 6890N. Разделение проводили на хроматографической колонке HP-5MS (30 м $\times$ 0.25 мм $\times$ 0.25 мкм) при постоянной скорости потока, газ-носитель – гелий, температура испарителя 200°C; нагрев колонки осуществлялся в автоматическом режиме со скоростью 10 град/мин от 60°C до 200°C. Точки плавления определяли с помощью столика Кофлера. Элементный анализ был выполнен на приборе FLASH EA 1112 Series.

Рентгеноструктурное исследование кристаллов соединений проводили при комнатной температуре на дифрактометре Bruker D8 Venture ($\omega/2\theta$ -сканирование, Mo- K_α излучение, графитовый монохроматор). Кристаллическая структура решалась прямыми методами и последующими Фурье-синтезами по программе SHELXS-97 [173]. Структура уточнялась МНК в анизотропном полноматричном приближении для всех неводородных атомов по программе SHELXL-97 [174]. Координаты атомов водорода определялись экспериментально и уточнялись в изотропном приближении, за исключением атомов водорода метильной группы, вычисленных геометрически.

Мониторинг реакций осуществляли посредством ИК спектроскопии по исчезновению полос поглощения при 2295–2280 см⁻¹, принадлежащих тройным связям фрагмента C≡C–C≡N исходных γ-гидроксиалкилнитрилов (**1a–в**). В качестве растворителя использовали MeCN (спектроскопическая чистота) НПК Криохром (Санкт-Петербург).

3.1. Получение цианопропаргиловых спиртов **1a–в**

4-Бром-2-метил-3-бутин-2-ол. В колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и термометром, помещали 300.0 г измельченного льда, 150 мл 40%-ного водного раствора NaOH и к полученному раствору медленно прибавляли Br₂ (103.87 г, 650.0 ммоль, 33.50 мл). Далее к раствору желтого цвета медленно (в течение 1 ч) добавляли 60 мл раствора 2-метил-3-бутин-2-ола (52.15 г, 620.0 ммоль) в диэтиловом эфире (1:1) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 35 °С (охлаждение ледяной баней). После этого реакционную смесь перемешивали еще 2 ч при комнатной температуре. Затем отделяли верхний эфирный слой, а водный экстрагировали диэтиловым эфиром, эфирные экстракты объединяли и промывали водой (3×40 мл). 4-Бром-2-метил-3-бутин-2-ол выделили вакуумной перегонкой. Выход 43.45 г (43%), т. кип. 61–63 °С (10 мм рт. ст.). Лит. данные [89]: т. кип. 68 °С (15 мм Hg).

4-Гидрокси-4-метил-2-пентинонитрил (1a). К суспензии CuCN (49.0 г, 540.0 ммоль) в 100 мл абсолютного ДМФА при перемешивании в токе аргона прибавляли 4-бром-2-метил-3-бутин-2-ол (22.30 г, 140.0 ммоль). Температура исходной смеси повышалась до 50 °С, при этой температуре смесь перемешивали 2 ч. Реакционную смесь затем выливали в холодную воду (500 мл) и интенсивно перемешивали до образования твердой массы. Твердый осадок отфильтровывали, водный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (5×100 мл). Эфирные экстракты промывали водой,

сушили над MgSO_4 . После удаления растворителя полученный сырой продукт перегоняли в вакууме и получили 10.54 г (69%) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1a**), т. кип. 83-85 °C (10 мм рт. ст.). Лит. данные [91]: т. кип. 62.4°C (1.5 мм Hg).

4-Бром-3-метил-1-пентин-3-ол. В колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и термометром, помещали 300 г измельченного льда, 150 мл 40%-ного водного раствора NaOH и к полученному раствору медленно прибавляли Br_2 (103.88 г, 650.0 ммоль, 33.50 мл). Далее к раствору желтого цвета медленно (в течение 1 ч) добавляли раствор 3-метил-1-пентин-3-ола (61.2 г, 620.0 ммоль) в диэтиловом эфире (1:1) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 35 °C (охлаждение ледяной баней). После этого реакционную смесь перемешивали еще 2 ч при комнатной температуре. Затем отделяли верхний эфирный слой, а водный экстрагировали диэтиловым эфиром, эфирные экстракты объединяли и промывали водой (3×40 мл). 1-Бром-3-метил-1-пентин-3-ол выделяли вакуумной перегонкой. Выход 49.38 г (45%), т. кип. 65-67 °C (10 мм рт. ст.). Лит. данные [89]: т. кип. 76.5°C (14.5 мм Hg).

4-Гидрокси-4-метил-2-гексинонитрил (16). К суспензии CuCN (49.0 г, 540.0 ммоль) в 100 мл абсолютного ДМФА при перемешивании в токе аргона прибавляли 1-бром-3-метил-1-пентин-3-ол (24.78 г, 140.0 ммоль). Температура исходной смеси повышалась до 50 °C, при этой температуре смесь перемешивали 3 ч. Реакционную смесь затем выливали в холодную воду (500 мл) и интенсивно перемешивали до образования твердой массы. Твердый осадок отфильтровывали, водный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (5×100 мл). Эфирные экстракты промывали водой, сушили над MgSO_4 . После удаления растворителя полученный сырой продукт перегоняли в вакууме и получили 11.21 г (65%) 4-гидрокси-4-метил-

2-пентинонитрила, т. кип. 90-92 °С (10 мм рт. ст.). Лит. данные [91]: т. кип. 72°С (1.5 мм Hg).

1-(2-Бромэтинил)циклогексанол. В колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и термометром, помещали 200 г измельченного льда, 100 мл 40%-ного водного раствора NaOH и к полученному раствору медленно прибавляли Br₂ (68.72 г, 430 ммоль, 22.20 мл). Далее к раствору желтого цвета медленно (в течение 1 ч) добавляли раствор 1-этинилциклогексанола (49.67 г, 400.0 ммоль) в диэтиловом эфире (100 мл) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 35 °С (охлаждение ледяной баней). После этого реакционную смесь перемешивали еще 2 ч при комнатной температуре. Затем отделяли верхний эфирный слой, а водный экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл), эфирные экстракты объединяли и промывали водой (3×40 мл), сушили над MgSO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении на водоструйном насосе, перегонкой в вакууме получили 69.04 г (85%) 1-(2-бромэтинил)циклогексанола, т. кип. 105 °С (10 мм рт. ст.), вещество при стоянии переходит в порошок белого цвета, т. пл. 53 °С. Лит. данные [89]: т. пл. 55-56 °С.

3-(1-Гидроксициклогексил)-2-пропинонитрил (1в). К суспензии CuCN (49.0 г, 540.0 ммоль) в 50 мл абсолютного ДМФА при перемешивании в токе аргона прибавляли раствор 1-(2-бромэтинил)циклогексанола (28.43 г, 140.0 ммоль) в 50 мл абсолютного ДМФА. Смесь перемешивали 2 ч при 60-65 °С. Затем выливали в холодную воду (500 мл) и интенсивно перемешивали до образования твердой массы. Твердый осадок отфильтровывали, водный раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (5×100 мл). Эфирные экстракты промывали водой, сушили над MgSO₄. После удаления растворителя

получили 12.74 г (61%) 3-(1-гидроксициклогексил)-2-пропионитрила, т. пл. 55 °С. Лит. данные [92]: т. пл. 57-59 °С.

3.2. Получение 5-алкил-4-циано-3(2*H*)-фуранонов 3а-д (Таблицы 1, 2)

2,5,5-Триметил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрил (3а).

Общая методика. К раствору 60 мг (1 ммоль) этановой кислоты (2а) и 109 мг (1 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинитрила (1а) в 5 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 101 мг (1 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. Остаток концентрировали и очищали с помощью тонкослойной хроматографии (SiO₂, гексан–Et₂O, 2:1).

Выход 101 мг (67%), белый порошок, т.пл. 78-80 °С.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3094, 3066 (C=CH), 2994, 2976, 2937 (CH), 2222 (C≡N), 1713 (C=O), 1645, 1593, 1563 (C=C).

C₈H₉NO₂ (151.06) Вычислено, %: С 63.56; Н 6.00; N 9.27. Найдено, %: С 63.71; Н 6.22; N 9.61.

5,5-Диметил-4-оксо-2-пропил-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрил (3б)

получен из 88 мг (1 ммоль) бутановой кислоты (2б), 109 мг (1 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинитрила (1а) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N. Продолжительность реакции 55 ч. Выход 110 мг (62%), белый порошок, т.пл. 84-86 °С.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3092, 3068 (C=CH), 2995, 2973, 2934 (CH), 2221 (C≡N), 1714 (C=O), 1644, 1595, 1562 (C=C).

C₁₀H₁₃NO₂ (179.09) Вычислено, %: С 67.02; Н 7.31; N 7.82. Найдено, %: С 67.27; Н 7.24; N 8.01.

2-Бутил-5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрил (3в)

получен из 102 мг (1 ммоль) пентановой кислоты (2в), 109 мг (1 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинитрила (1а) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. Выход 124 мг (64%), белый порошок, т.пл. 91-93 °С.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3091, 3067 (C=CH), 2994, 2973, 2937 (CH), 2220 (C≡N), 1712 (C=O), 1645, 1597, 1563 (C=C).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (193.05) Вычислено, %: С 68.37; Н 7.82; N 7.25. Найдено, %: С 68.49; Н 7.64; N 7.42.

2-Изопропил-5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрил (3г) получен из 88 мг (1 ммоль) изобутановой кислоты (**2г**), 109 мг (1 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) и 101 мг (1 ммоль) Et_3N . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. Выход 104 мг (58%), желтое масло.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3095, 3064 (C=CH), 2997, 2975, 2936 (CH), 2220 (C≡N), 1713 (C=O), 1645, 1599, 1565 (C=C).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (179.09) Вычислено, %: С 67.02; Н 7.31; N 7.82. Найдено, %: С 67.32; Н 7.48; N 8.13.

2-Изобутил-5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрил (3д) получен из 102 мг (1 ммоль) изопентановой кислоты (**2д**), 109 мг (1 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) и 101 мг (1 ммоль) Et_3N . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. Выход 91 мг (47%), желтое масло.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3094, 3066 (C=CH), 2997, 2975, 2936 (CH), 2221 (C≡N), 1715 (C=O), 1646, 1598, 1564 (C=C).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (193.05) Вычислено, %: С 68.37; Н 7.82; N 7.25. Найдено, %: С 68.41; Н 7.94; N 7.38.

3.3. Получение 5-алкил-4-циано-[(Z)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов 4а-д (Таблицы 3, 4)

(Z)-2-(3-Циано-4-(цианометилен)-5,5-диметил-4,5-дигидрофуран-2-ил)пропан-2-ил ацетат (4а). Общая методика. К смеси 60 мг (1 ммоль)

этановой кислоты (**2а**) и 218 мг (2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) при перемешивании добавляли 101 мг (1 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. Остаток концентрировали и очищали с помощью тонкослойной хроматографии (SiO₂, гексан–Et₂O, 2:1), получали 27 мг (18%) 3(2*H*)-фуранона **3а**. Выход целевого продукта **4а** 169 мг (65%), белый порошок, т.пл. 110–112 °С.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3094, 3066 (C=CH), 2994, 2976, 2937 (CH), 2212, 2224 (C≡N), 1713 (C=O), 1645, 1593, 1563 (C=C).

C₁₄H₁₆N₂O₃ (260.29) Вычислено, %: С 64.60; Н 6.20; N 10.76. Найдено, %: С 64.92; Н 6.29; N 11.00.

(Z)-2-(3-Циано-4-(цианометилен)-5,5-диметил-4,5-дигидрофуран-2-ил)пропан-2-ил бутират (4б) получен из 88 мг (1 ммоль) бутановой кислоты (**2б**), 218 мг (2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. Выход **3б** 28 мг (16%), **4б** 91 мг (47%), желтое масло.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3094, 3066 (C=CH), 2994, 2976, 2937 (CH), 2211, 2223 (C≡N), 1713 (C=O), 1645, 1593, 1563 (C=C).

C₁₆H₂₀N₂O₃ (288.34) Вычислено, %: С 66.65; Н 6.99; N 9.72. Найдено, %: С 66.78; Н 7.23; N 9.87.

(Z)-2-(3-Циано-4-(цианометилен)-5,5-диметил-4,5-дигидрофуран-2-ил)пропан-2-ил пентаноат (4в) получен из 102 мг (1 ммоль) пентановой кислоты (**2в**), 218 мг (2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. Выход **3в** 32 мг (17%), **4в** 66 мг (22%), желтое масло.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3097, 3068 (C=CH), 2995, 2977, 2934 (CH), 2212, 2225 (C≡N), 1718 (C=O), 1644, 1594, 1565 (C=C).

C₁₇H₂₂N₂O₃ (302.16) Вычислено, %: С 67.53; Н 7.33; N 9.26. Найдено, %: С 67.80; Н 7.23; N 9.57.

(Z)-2-(3-Циано-4-(цианометилен)-5,5-диметил-4,5-дигидрофуран-2-ил)пропан-2-ил изобутират (4г) получен из 88 мг (1 ммоль) изобутановой

кислоты (**2г**), 218 мг (2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. Выход **3г** 34 мг (19%), **4г** 79 мг (27%), желтое масло.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3094, 3066 (C=CH), 2994, 2976, 2937 (CH), 2212, 2223 (C≡N), 1713 (C=O), 1645, 1593, 1563 (C=C).

C₁₆H₂₀N₂O₃ (288.34) Вычислено, %: C 66.65; H 6.99; N 9.72. Найдено, %: C 66.84; H 7.18; N 9.94.

(Z)-2-(3-Циано-4-(цианометилен)-5,5-диметил-4,5-дигидрофуран-2-ил)пропан-2-ил 3-метилбутиноат (4д) получен из 102 мг (1 ммоль) изопентановой кислоты (**2д**), 218 мг (2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. Продолжительность реакции 48 ч. Выход **3д** 30 мг (16%), **4д** 80 мг (26%), желтое масло.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3095, 3064 (C=CH), 2996, 2978, 2935 (CH), 2210, 2224 (C≡N), 1717 (C=O), 1645, 1595, 1567 (C=C).

C₁₇H₂₂N₂O₃ (302.16) Вычислено, %: C 67.53; H 7.33; N 9.26. Найдено, %: C 67.78; H 7.55; N 9.38.

3.4. Получение 5-[(Z)-2-цианоалкенилоксифенил-3]-4-циано-3(2H)-фуранонов **5а-в** (Таблицы 5, 6)

2-{3-[(1Z)-(3-Гидрокси-3-метил-1-цианобут-1-ен-2-ил)окси]фенил}-5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрил (5а). Общая методика. К раствору 138 мг (1 ммоль) 3-гидроксибензойной кислоты (**2е**) и 220 мг (2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) в 6 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 120 мг (1.2 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. Остаток концентрировали и очищали с помощью тонкослойной хроматографии (SiO₂, CHCl₃-EtOAc, 1:1). Выход 255 мг (75%), белый порошок, т.пл. 108–112°C.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3445 (OH), 3094, 3066 ($\text{C}=\text{CH}$), 2994, 2976, 2937 (CH), 2234 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2222 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1713 ($\text{C}=\text{O}$), 1645, 1593, 1563 ($\text{C}=\text{C}$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 67.44; H 5.36; N 8.28. Найдено, %: C 67.77; H 5.43; N 8.50.

Реакция 4-гидрокси-4-метилпент-2-иннитрила (**1a**) с 3-гидроксибензойной кислотой (**2e**) в эквимольном соотношении при прочих равных условиях привела к образованию смеси соединения (**5a**) и интермедиата **E** (данные ^1H и ^{13}C ЯМР мониторинга при проведении реакции в CD_3CN непосредственно в ампуле спектрометра).

2-{3-[(1Z)-(3-Гидрокси-3-метил-1-цианопент-1-ен-2-ил)окси]фенил}-5-метил-4-оксо-5-этил-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрил (5b**)** получен из 138 мг (1 ммоль) 3-гидроксибензойной кислоты (**2e**), 250 мг (2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-гексинонитрила (**1b**) и 120 мг (1.2 ммоль) Et_3N . Продолжительность реакции 48 ч. Выход 221 мг (60%), светло-желтый порошок, т.пл. 176–179°C.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3445 (OH), 3094, 3065 ($\text{C}=\text{CH}$), 2994, 2976, 2936 (CH), 2234 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2222 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1713 ($\text{C}=\text{O}$), 1644, 1593, 1563 ($\text{C}=\text{C}$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 68.84; H 6.05; N 7.65. Найдено, %: C 68.80; H 5.97; N 7.84.

2-(3-{[(1Z)-1-(1-Гидроксициклогексил)-2-циано-этенил]окси}фенил)-4-оксо-1-оксаспиро[4.5]дец-2-ен-3-карбонитрил (5в**)** получен из 138 мг (1 ммоль) 3-гидроксибензойной кислоты (**2e**), 268 мг (2 ммоль) 3-(1-гидроксициклогексил)пропинонитрила (**1в**) и 120 мг (1.2 ммоль) Et_3N в течение 144 ч. Выход 267 мг (64%), светло-желтый порошок, т.пл. 188–190°C.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3508–3415 (OH), 3079 ($\text{C}=\text{CH}$), 2838, 2862 (CH), 2219 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2210 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1717 ($\text{C}=\text{O}$), 1631, 1591, 1565 ($\text{C}=\text{C}$).

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 71.75; H 6.26; N 6.69. Найдено, %: C 71.78; H 6.35; N 6.72.

3.5. Получение 5-пирролил(индолил)-4-циано-3(2*H*)-фуранонов **6a-c**

(Таблицы 7-9)

5,5-Диметил-4-оксо-2-(1*H*-пиррол-2-ил)-4,5-дигидро-3-фуранкарбонитрил (**6a**).

Общая методика. К раствору 111 мг (1 ммоль) 1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2ж**) и 131 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метилпент-2-инонитрила (**1a**) в 5 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 101 мг (1 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении (MW) при 100 °C/1.2 атм в течение 3 ч. Остаток концентрировали и отмывали смесью пентан-ацетон (3:1). Выход 179 мг (89%), желтые кристаллы; т.пл. 160-163 °C.

- а) При проведении реакции без катализатора продукт **6a** не был получен.
- б) При использовании 0.5 экв Et₃N продукт **6a** получен с выходом (94 мг, 47%).
- в) При использовании 1 экв Bu₃N продукт **6a** получен с выходом (129 мг, 64%).
- г) При использовании 1 экв DABCO продукт **6a** получен с выходом (161 мг, 80%).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3431 (NH), 3152 (HC=C), 2218 (C≡N), 1702 (C=O), 1581, 1525 (C=C).

C₁₁H₁₀N₂O₂ (202.21) Вычислено, %: C, 65.34; H, 4.98; N, 13.85. Найдено, %: C, 65.62; H, 5.05; N, 13.47.

5,5-Диметил-4-оксо-2-(1-винил-1*H*-пиррол-2-ил)-4,5-дигидро-3-фуранкарбонитрил (**6б**) получен из 137 мг (1 ммоль) 1-винил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2з**), 131 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1a**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 6 ч, выход **6б** 192 мг (84%). Без микроволнового облучения при 100 °C в течение 5 ч, выход **6б** 156 мг (68%). При комнатной температуре в течение 144 ч, выход 61 мг (27%), желтые кристаллы, т.пл. 180–181 °C.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3120 ($\text{HC}=\text{C}$), 2217 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1688 ($\text{C}=\text{O}$), 1638 ($\text{NHC}=\text{C}$), 1552, 1519 ($\text{C}=\text{C}$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (228.31) Вычислено, %: C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27. Найдено, %: C, 68.09; H, 5.38; N, 11.88.

5-Этил-5-метил-4-оксо-2-(1-винил-1*H*-пиррол-2-ил)-4,5-дигидро-3-фуранкарбонитрил (6в) получен из 137 мг (1 ммоль) 1-винил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2з**), 148 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-гексинонитрила (**1б**) и 101 мг (1 ммоль) Et_3N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 15 ч, выход 158 мг (65%). Без микроволнового облучения при 100 °C в течение 15.5 ч, выход 132 мг (55%), желтые кристаллы, т.пл. 209–210 °C.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3125 ($\text{HC}=\text{C}$), 2221 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1694 ($\text{C}=\text{O}$), 1640 ($\text{NHC}=\text{C}$), 1555, 1520 ($\text{C}=\text{C}$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (242.31) Вычислено, %: C, 69.41; H, 5.82; N, 11.56. Найдено, %: C, 69.11; H, 5.98; N, 11.40.

4-Оксо-2-(1-винил-1*H*-пиррол-2-ил)-1-оксаспиро[4.5]дец-2-ен-3-карбонитрил (6г) получен из 137 мг (1 ммоль) 1-винил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2з**), 180 мг (1.2 ммоль) 3-(1-гидроксициклогексил)пропинонитрила (**1в**) и 101 мг (1 ммоль) Et_3N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 6 ч, выход 192 мг (75%). Без микроволнового облучения при 100 °C в течение 11.5 ч, выход 238 мг (89%), желтые кристаллы, т.пл. 234–236 °C.

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3122 ($\text{HC}=\text{C}$), 2217 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1691 ($\text{C}=\text{O}$), 1637 ($\text{NHC}=\text{C}$), 1557, 1521 ($\text{C}=\text{C}$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (268.31) Вычислено, %: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44. Найдено, %: C, 71.40; H, 6.19; N, 10.31.

5,5-Диметил-4-оксо-2-(5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)-4,5-дигидро-3-фуранкарбонитрил (6д). Общая методика. К раствору 181 мг (1 ммоль) 5-фенил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2и**) и 131 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) в 5 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 101 мг (1 ммоль) Et_3N . Реакционную смесь

перемешивали при микроволновом облучении (MW) при 100 °C/1.2 атм в течение 3 ч. Остаток концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO₂, CHCl₃-бензол-EtOH, 20:4:1), выход 161 мг (58%). Без микроволнового облучения при 100 °C в течение 6 ч, выход 94 мг (34%), белые кристаллы, т.пл. 198–200 °C.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3436 (NH), 2219 (C≡N), 1704 (C=O), 1596, 1572, 1555 (C=C).

C₁₇H₁₄N₂O₂ (278.30) Вычислено, %: C, 73.37; H, 5.07; N, 10.07. Найдено, %: C, 73.54; H, 5.27; N, 10.34.

5-Этил-5-метил-4-оксо-2-(5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)-4,5-дигидро-3-фуранкарбонирил (6е) получен из 181 мг (1 ммоль) 5-фенил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2и**), 148 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-гексинитрила (**1б**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 8 ч, выход 261 мг (89%). Без микроволнового облучения при 100 °C в течение 25 ч, выход 271 мг (93%), бесцветные кристаллы, т.пл. 242–243 °C.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3435 (NH), 2222 (C≡N), 1674 (C=O), 1590, 1545 (C=C).

C₁₈H₁₆N₂O₂ (292.12) Вычислено, %: C, 73.95; H, 5.52; N, 9.58. Найдено, %: C, 73.71; H, 5.42; N, 9.68.

4-Оксо-2-(5-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)-1-оксаспиро[4.5]дец-2-ен-3-карбонитрил (6ж) получен из 181 мг (1 ммоль) 5-фенил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2и**), 180 мг (1.2 ммоль) 3-(1-гидроксициклогексил)пропинитрила (**1в**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 6 ч, выход 242 мг (76%). Без микроволнового облучения при 100 °C в течение 12 ч, выход 249 мг (78%), желтые кристаллы, т.пл. 278–279 °C.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3435 (NH), 2212 (C≡N), 1701 (C=O), 1597, 1592, 1574 (C=C).

C₂₀H₁₈N₂O₂ (318.36) Вычислено, %: C, 75.45; H, 5.70; N, 8.80. Найдено, %: C, 75.15; H, 5.75; N, 8.70.

2-(4-Этил-5-фенил-1-винил-1*H*-пиррол-2-ил)-5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидро-3-фуранкарбонитрил (6з) получен из 241 мг (1 ммоль) 4-этил-5-фенил-1-винил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2к**), 131 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 4 ч, выход 308 мг (93%), желтые кристаллы, т.пл. 144–145 °C.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 2215 (C≡N), 1694 (C=O), 1639 (NHC=C), 1562, 1534 (C=C). C₂₁H₂₀N₂O₂ (332.39) Вычислено, %: C, 75.88; H, 6.06; N, 8.43. Найдено, %: C, 76.10; H, 6.25; N, 8.63.

5-Этил-2-(4-этил-5-фенил-1-винил-1*H*-пиррол-2-ил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрил (6и) получен из 241 мг (1 ммоль) 4-этил-5-фенил-1-винил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2к**), 148 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-гексинонитрила (**1б**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 4.5 ч, выход 294 мг (85%), желтые кристаллы, т.пл. 160–162 °C.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 2211 (C≡N), 1697 (C=O), 1644 (NHC=C), 1565, 1537 (C=C). C₂₂H₂₂N₂O₂ (346.22) Вычислено, %: C, 76.28; H, 6.40; N, 8.09. Найдено, %: C, 76.58; H, 6.74; N, 8.25.

2-(4-Этил-5-фенил-1-винил-1*H*-пиррол-2-ил)-4-оксо-1-оксаспиро [4.5]дец-2-ен-3-карбонитрил (6к) получен из 241 мг (1 ммоль) 4-этил-5-фенил-1-винил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2к**), 180 мг (1.2 ммоль) 3-(1-гидроксициклогексил)пропинонитрила (**1в**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 4 ч, выход 305 мг (82%), желтые кристаллы, т.пл. 174–175 °C.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 2215 (C≡N), 1690 (C=O), 1633 (NHC=C), 1565, 1533 (C=C). C₂₄H₂₄N₂O₂ (372.46) Вычислено, %: C, 77.39; H, 6.49; N, 7.52. Найдено, %: C, 77.46; H, 6.42; N, 7.72.

2-[5-(4-Хлорфенил)-1винил-1*H*-пиррол-2-ил]-5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрил (6л). Общая методика. К раствору 247 мг (1 ммоль) 5-(4-хлорфенил)-1-винил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2л**) и

131 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1a**) в 5 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 101 мг (1 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении (MW) при 100 °C/1.2 атм в течение 4 ч. Остаток концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO₂, пентан-EtOAc, 3:1), выход 309 мг (91%), желтые кристаллы, т.пл. 89–91 °C.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 2215 (C≡N), 1690 (C=O), 1633 (NHC=C), 1565, 1533 (C=C). C₁₉H₁₅ClN₂O₂ (338.78) Вычислено, %: C, 67.36; H, 4.46; Cl, 10.46; N, 8.27. Найдено, %: C, 67.56; H, 4.62; Cl, 10.44; N, 8.43.

2-[5-(4-хлорфенил)-1-винил-1H-пиррол-2-ил]-5-этил-5-метил-4-оксо-4,5-дигидро-3-фуранкарбонитрил (6м) получен из 247 мг (1 ммоль) 5-(4-хлорфенил)-1-винил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2л**), 148 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-гексинонитрила (**1б**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 9 ч, выход 139 мг (39%), желтые кристаллы, т.пл. 99–101 °C.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 2218 (C≡N), 1687 (C=O), 1643 (NHC=C), 1572, 1545 (C=C). C₂₀H₁₇ClN₂O₂ (352.17) Вычислено, %: C, 68.09; H, 4.86; Cl, 10.05; N, 7.94. Найдено, %: C, 68.45; H, 4.51; Cl, 9.69; N, 7.92.

2-[5-(4-Хлорфенил)-1-винил-1H-пиррол-2-ил]-4-оксо-1-оксаспиро [4.5]дец-2-ен-3-карбонитрил (6н) получен из 247 мг (1 ммоль) 5-(4-хлорфенил)-1-винил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2л**), 180 мг (1.2 ммоль) 3-(1-гидроксициклогексил)пропинонитрила (**1в**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 5 ч, выход 275 мг (73%), желтые кристаллы, т.пл. 115-116 °C.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 2217 (C≡N), 1702 (C=O), 1638 (NHC=C), 1599, 1574, 1561 (C=C).

C₂₂H₁₉ClN₂O₂ (378.85) Вычислено, %: C, 69.75; H, 5.05; Cl, 9.36; N, 7.39. Найдено, %: C, 69.87; H, 5.00; Cl, 9.69; N, 7.30.

5,5-Диметил-4-оксо-2-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-4,5-дигидро-3-фуранкарбонитрил (6о) получен из 191 мг (1 ммоль) 1-

винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-карбоновой кислоты (**2м**), 131 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 3 ч, выход 210 мг (74%), желтые кристаллы, т.пл. 193–195 °C.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 2213 (C≡N), 1697 (C=O), 1640 (NHC=C), 1576, 1532 (C=C). C₁₇H₁₈N₂O₂ (282.33) Вычислено, %: C, 72.32; H, 6.43; N, 9.92. Найдено, %: C, 72.05; H, 6.47; N, 10.12.

5-Этил-5-метил-4-оксо-2-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-4,5-дигидро-3-фуранкарбонитрил (6п) получен из 191 мг (1 ммоль) 1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-карбоновой кислоты (**2м**), 148 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-гексинонитрила (**1б**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 4 ч, выход 252 мг (85%), желтые кристаллы, т.пл. 216–218 °C.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 2214 (C≡N), 1696 (C=O), 1640 (NHC=C), 1578, 1537 (C=C). C₁₈H₂₀N₂O₂ (296.36) Вычислено, %: C, 72.95; H, 6.80; N, 9.45 Найдено, %: C, 73.14; H, 6.97; N, 9.67.

4-Оксо-2-(1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-1-оксаспиро [4.5]дец-2-ен-3-карбонитрил (6р) получен из 191 мг (1 ммоль) 1-винил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-карбоновой кислоты (**2м**), 180 мг (1.2 ммоль) 3-(1-гидроксициклогексил)пропинонитрила (**1в**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 3.5 ч, выход 256 мг (80%), желтые кристаллы, т.пл. 264–267 °C.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 2221 (C≡N), 1694 (C=O), 1640 (NHC=C), 1555, 1520 (C=C). C₂₀H₂₂N₂O₂ (322.40) Вычислено, %: C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69. Найдено, %: C, 74.64; H, 6.94; N, 8.75.

2-(1*H*-Индол-2-ил)-5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидро-3-фуранкарбонитрил (6с) получен из 161 мг (1 ммоль) 1*H*-индол-2-карбоновой кислоты (**2н**), 180 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 3 ч, выход 204 мг (81%), желтые кристаллы, т.пл. 178–180 °C.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3444 (NH), 2221 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1704 ($\text{C}=\text{O}$), 1586, 1530 ($\text{C}=\text{C}$).
 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (252.26) Вычислено, %: C, 71.42; H, 4.79; N, 11.10. Найдено, %: C, 71.73; H, 5.07; N, 10.85.

3.6. Получение 5-пирролил(индолил)-4-циано-[(Z)-3-цианометилен]-2,3-дигидрофуранов 7а-ж (Таблицы 10-12)

(Z)-2-[3-Циано-4-(цианометилен)-5,5-диметил-4,5-дигидрофуран-2-ил]пропан-2-ил-1-винил-1H-пиррол-2-карбоксилат (7а). К раствору 137 мг (1 ммоль) 1-винил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2з**) и 218 мг (2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) в 5 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 5 мг (0.05 ммоль) Et_3N . Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении (MW) при 100 °C/1.2 атм в течение 15 ч. Остаток концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , CHCl_3 –гексан–EtOH, 20:10:1), получали 3(2H)-фуранон **6б** ($R_f = 0.211$; 97 мг, 43%) и целевой продукт **7а** ($R_f = 0.528$; 112 mg, 33%), бесцветные кристаллы, т.пл. 119–121 °C.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3047 ($\text{C}=\text{CH}$), 2225 и 2211 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1708 ($\text{C}=\text{O}$), 1640 ($\text{N}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1623, 1581 ($\text{C}=\text{C}$).

Масс-спектр, m/z (%): 337 (44) $[\text{M}]^+$, 206 (21), 200 (37), 185 (25), 135 (65), 136 (100), 120 (45), 65 (21).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (337.37) Вычислено, %: C, 67.64; H, 5.68; N, 12.46. Найдено, %: C, 68.01; H, 5.63; N, 12.16.

(Z)-2-[3-Циано-4-(цианометилен)-5,5-диметил-4,5-дигидрофуран-2-ил]пропан-2-ил-5-фенил-1H-пиррол-2-карбоксилат (7б). К раствору 187 мг (1 ммоль) 5-фенил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2н**) и 218 мг (2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) в 5 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 5 мг (0.05 ммоль) Et_3N . Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении (MW) при 100 °C/1.2 атм в течение 15 ч. Остаток концентрировали и очищали колоночной

хроматографией (SiO_2 , CHCl_3 –бензол–EtOH, 20:10:1), получали 3(2*H*)-фуранон **6д** ($R_f = 0.710$; 88 мг, 32%), целевой продукт **7б** желтое масло ($R_f = 0.834$; 187 мг, 48%) и кетоэфир **8а** (32 мг, 11%, данные ^1H ЯМР).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3043 ($\text{C}=\text{CH}$), 2224 и 2212 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1701 ($\text{C}=\text{O}$), 1624, 1579 ($\text{C}=\text{C}$).

Масс-спектр, m/z (%): 387 (62) $[\text{M}]^+$, 301 (15), 280 (48), 206 (28), 194 (18), 193 (13), 192 (11), 184 (12), 170 (100), 143 (25), 140 (21), 116 (18), 115 (73), 69 (95), 64 (22), 44 (68), 43 (26), 41 (95), 40 (16), 38 (21).

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (387.43) Вычислено, %: C, 71.30; H, 5.46; N, 10.85. Найдено, %: C, 71.52; H, 5.54; N, 11.08.

4-Циано-2-метил-3-оксобутан-2-ил-5-фенил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (8а)

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2268 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1737 ($\text{C}=\text{O}$).

^1H ЯМР (400.1 МГц, CDCl_3) δ = 1.68 (с, 6 H, 2CH_3), 4.38 (с, 2 H, CH_2), 6.53 (дд, $J = 4.3, 2.7$ Гц, 1 H, H-4'), 7.05 (дд, $J = 4.3, 1.6$ Гц, 1 H, H-3'), 7.38 (м, 5 H, Ph), 9.62 (уш. с, 1 H, NH).

Масс-спектр, m/z (%): 296 (100) $[\text{M}]^+$, 295 (21), 223 (11), 170 (47), 169 (39), 156 (22), 143 (35), 141 (33), 140 (22), 116 (16), 115 (87), 114 (15), 89 (12), 77 (16), 69 (40), 63 (15), 58 (46), 44 (32), 42 (14), 41 (53), 39 (25).

(*Z*)-2-[3-Циано-4-(цианометилен)-5,5-диметил-4,5-дигидрофуран-2-ил]пропан-2-ил-4-этил-5-фенил-1-винил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат(7в). К раствору 241 мг (1 ммоль) 4-этил-5-фенил-1-винил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2к**) и 218 мг (2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) в 5 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 5 мг (0.05 ммоль) Et_3N . Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении (MW) при 100 °C/1.2 атм в течение 15 ч. Остаток концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , CHCl_3 –бензол–EtOH, 20:10:1), получали 3(2*H*)-фуранон **6з** ($R_f = 0.724$; 128 мг, 39%), целевой продукт **7в** оранжевое масло ($R_f = 0.856$; 91 мг, 21%) и кетоэфир **8б** ($R_f = 0.921$; 102 мг, 29%).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3059 (C=CH), 2225 и 2211 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1703 (C=O), 1641 (N-CH=CH₂), 1623, 1581 (C=C).

Масс-спектр, m/z (%): 441 (3) $[\text{M}]^+$, 241 (30), 240 (100), 226 (57), 182 (14), 180 (16), 167 (17), 128 (13), 91 (11), 77 (15), 43 (16), 41 (23), 39 (11).

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ (441.52) Вычислено, %: C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52. Найдено, %: C, 73.21; H, 6.42; N, 9.74.

4-Циано-2-метил-3-оксобутан-2-ил-4-этил-5-фенил-1-винил-1H-пиррол-2-карбоксилат (8б)

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2260 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1738 (C=O).

^1H NMR (400.1 МГц, CDCl_3): δ = 1.10 (т, J = 7.5 Гц, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C-4'}$), 1.59 (с, 6 H, 2 CH_3), 2.35 (м, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C-4'}$), 3.63 (с, 2 H, CH_2), 4.49 (дд, J = 15.5, 1.4 Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{транс}}$), 4.85 (дд, J = 8.5, 1.5 Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{цис}}$), 7.06 (дд, J = 4.3, 1.6 Гц, 1 H, H-3'), 7.23 (м, 2 H, $\text{H}_o\text{-Ph}$), 7.30 (дд, J = 15.8, 8.3 Гц, 1 H, NHC=), 7.37 (м, 3 H, $\text{H}_{\text{м,н- Ph}}$).

^{13}C NMR (100.6 МГц, CDCl_3): δ = 15.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_3\text{-C-4'}$), 19.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_3\text{-C-4'}$), 23.4 (CH_3), 26.4 (CH_2), 82.9 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 111.4 (CN), 113.8 (C-4'), 119.8 ($=\text{CH}_2$), 120.5 (C-3'), 126.9 (C-2'), 128.2 ($\text{C}_o\text{-Ph}$), 128.4 ($\text{C}_\text{м-Ph}$), 130.4 ($\text{C}_\text{н- Ph}$), 131.3 (NHC=), 131.6 ($\text{C}_\text{н- Ph}$), 138.4 (C-5'), 160.2 (COO), 196.6 (C=O).

Масс-спектр, m/z (%): 349 (2) $[\text{M-H}]^+$, 332 (65), 330 (16), 263 (18), 262 (100), 247 (24), 246 (23), 231 (19), 182 (14), 181 (15), 180 (11), 154 (15), 143 (13), 140 (12), 128 (29), 114 (31), 102 (16), 91 (13), 79 (48), 69 (38), 44 (18), 43 (23), 41 (50), 39 (14).

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (350.41) Вычислено, %: C, 71.98; H, 6.33; N, 7.99. Найдено, %: C, 72.34; H, 6.11; N, 7.95.

(Z)-2-[3-Циано-4-(цианометилен)-5,5-диметил-4,5-дигидрофуран-2-ил]пропан-2-ил-5-(4-хлорфенил)-1-винил-1H-пиррол-2-карбоксилат (7г).

К раствору 247 мг (1 ммоль) 5-(4-хлорфенил)-1-винил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (2л) и 218 мг (2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (1а) в 5 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 5 мг (0.05 ммоль) Et_3N . Реакционную смесь перемешивали при микроволновом

облучении (MW) при 100 °C/1.2 атм в течение 15 ч. Остаток концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO₂, CHCl₃–бензол–EtOH 20:4:1), получали 3(2*H*)-фуранон **6л** (R_f = 0.846; 119 мг, 35%) и целевой продукт **7г** (R_f = 0.646; 232 мг, 52%) желтое масло.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3051 и 3018 (C=CH), 2226 и 2211 (C≡N), 1708 (C=O), 1642 (N-CH=CH₂), 1622, 1580, 1537 (C=C).

Масс-спектр, m/z (%): 447 (4) [M]⁺, 244 (36), 245 (38), 246 (100), 230 (21), 202 (22), 185 (15), 166 (25), 167 (41), 151 (17), 140 (14).

C₂₅H₂₃ClN₃O₃ (447.13) Вычислено, %: C, 67.04; H, 4.95; Cl, 7.92; N, 9.38. Найдено, %: C, 67.25; H, 5.07; Cl, 8.02; N, 9.46.

а) Используя соотношение **1а:2л:Et₃N** равное 2:1:0.1 получали **6л** (164 мг, 49%), **7г** (174 мг, 39%) и **8в** 35 мг (10%, данные ¹H ЯМР).

4-Циано-2-метил-3-оксобутан-2-ил-5-(4-хлорфенил)-1-винил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (8в) желтый порошок; т.пл. 45–46 °C, R_f = 0.897.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 2270 (C≡N), 1738 (C=O), 1641 (N-CH=CH₂), 1537 (C=C).

¹H ЯМР (400.1 МГц, CDCl₃): δ = 1.60 (с, 6 H, 2CH₃), 3.63 (с, 2 H, CH₂), 4.69 (дд, J = 15.3, 1.5 Гц, 1 H, H_{транс}), 5.07 (дд, J = 8.6, 1.5 Гц, 1 H, H_{цис}), 6.28 (дд, J = 4.3, 2.7 Гц, 1 H, H-4'), 7.12 (дд, J = 4.3, 1.6 Гц, 1 H, H-3'), 7.30 (м, 2 H, H_о-Ph), 7.32 (дд, J = 15.8, 8.3 Гц, 1 H, N-HC=), 7.35 (м, 2 H, H_м-Ph).

¹³C ЯМР (100.6 МГц, CDCl₃): δ = 23.4 (CH₃), 26.4 (CH₂), 83.1 [(CH₃)₂C], 111.9 (CN), 113.7 (C-4'), 113.9 (=CH₂), 120.3 (C-3'), 122.9 (C-2'), 128.7 (C_о-Ph), 130.3 (C_м-Ph), 130.6 (C_и-Ph), 131.4 (NHC=), 134.2 (C_н-Ph), 140.5 (C-5'), 160.2 (COO), 196.5 (C=O).

Масс-спектр, m/z (%): 356 (40) [M]⁺, 246 (30), 228 (31), 230 (100), 203 (27), 166 (28), 167 (49), 149 (26), 140 (18), 115 (14), 75 (168).

C₁₉H₁₇ClN₂O₃ (356.80) Вычислено, %: C, 63.96; H, 4.80; Cl, 9.94; N, 7.85; Найдено, %: C, 63.66; H, 4.48; Cl, 9.71; N, 7.52.

б) Используя соотношение **1а:2л:Et₃N** равное 2:1:0.01 получали **6л** (47 мг, 14%), **7г** (134 мг, 30%) и **8а** (199 мг, 56%).

в) Используя соотношение **1а:2л:Et₃N** равное 1.2:1:1 получали **6л** (305 мг, 90%), **7г** (следовые количества, данные ¹H ЯМР).

г) Используя соотношение **1а:2л:Et₃N** равное 2:1:1 получали **6л** (166 мг, 49%), **7г** (130 мг, 29%).

д) Используя соотношение **1а:2л:Et₃N** равное 3:1:1 получали **6л** (245 мг, 72%), **7г** (82 мг, 18%).

(Z)-2-(3-Циано-4-(цианометилен)-5-этил-5-метил-4,5-дигидрофуран-2-ил)бутан-2-ил-5-(4-хлорфенил)-1-винил-1H-пиррол-2-карбоксилат (7д) получен из 247 мг (1 ммоль) 5-(4-хлорфенил)-1-винил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2л**) и 246 мг (2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-гексинитрила (**1б**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 20 ч, 3(2H)-фуранон **6м** получен с выходом ($R_f = 0.842$; 158 мг, 45%), выход **7д** составил ($R_f = 0.679$; 133 мг, 28%) оранжевое масло.

а) Используя соотношение **1б:2л:Et₃N** равное 1.2:1:1 получали **6м** (151 мг, 43%), **7д** (следовые количества, данные ¹H ЯМР).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3052 и 3017 (C=CH), 2226 и 2212 (C≡N), 1707 (C=O), 1643 (N-CH=CH₂), 1621, 1580, 1536 (C=C).

Масс-спектр, m/z (%): 475 (36) [M]⁺, 245 (39), 246 (37), 247 (100), 230 (28), 202 (24), 185 (19), 166 (24), 167 (47), 151 (18), 144 (15).

C₂₇H₂₆ClN₃O₃ (475.9) Вычислено, %: C, 68.13; H, 5.51; Cl, 7.45; N, 8.83. Найдено, %: C, 68.43; H, 5.71; Cl, 7.55; N, 8.63.

(Z)-1-[3-Циано-4-(цианометилен)-1-оксаспиро[4.5]дец-2-ен-2-ил]циклогексил-5-(4-хлорфенил)-1-винил-1H-пиррол-2-карбоксилат (7е) получен из 247 мг (1 ммоль) 5-(4-хлорфенил)-1-винил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (**2л**) и 298 мг (2 ммоль) 3-(1-гидроксициклогексил)-пропинитрила (**1в**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 33 ч, 3(2H)-фуранон **6н** получен с выходом ($R_f = 0.824$; 261 мг, 69%), выход **7д** составил ($R_f = 0.654$; 56 мг, 11%), желтые кристаллы, т.пл. 147-148 °C.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3052 и 3016 ($\text{C}=\text{CH}$), 2221 и 2209 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1706 ($\text{C}=\text{O}$), 1640 ($\text{N}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1620, 1576, 1536 ($\text{C}=\text{C}$).

Масс-спектр, m/z (%): 527 (48) $[\text{M}]^+$, 242 (34), 245 (42), 246 (100), 231 (24), 205 (28), 185 (18), 165 (28), 167 (48), 151 (17), 140 (15), 94 (17), 89 (27), 88 (25), 65 (38), 55 (22).

$\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (527.04) Вычислено, %: C, 70.21; H, 5.73; Cl, 6.71; N, 7.96. Найдено, %: C, 70.53; H, 5.83; Cl, 6.79; N, 8.02.

а) Используя соотношение **1в:2л:Et₃N** равное 1.2:1:1 получали **6н** (275 мг, 73%), **7е** (следовые количества, данные ^1H ЯМР).

(Z)-2-(3-Циано-4-(цианометилен)-5,5-диметил-4,5-дигидрофуран-2-ил)пропан-2-ил-1H-индол-2-карбоксилат (7ж). К раствору 161 мг (1 ммоль) индол-2-карбоновой кислоты (**2л**) и 218 мг (2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) в 5 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 5 мг (0.05 ммоль) Et_3N . Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении (MW) при 100 °C/1.2 атм в течение 15 ч. Остаток концентрировали и отмывали смесью пентан-ацетон (3:1), получали 3(2H)-фуранон **6с** (202 мг, 80%) и целевой продукт **7ж** (следовые количества, данные ^1H ЯМР).

3.7. Получение 5-фурил-4-циано-3(2H)-фуранонов **9а-е** (Таблицы 13, 14)

2-(2-Фурил)-5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидро-3-фуранкарбонитрил (9а). Общая методика. К раствору 112 мг (1 ммоль) фуран-2-карбоновой кислоты (**2о**) и 135 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) в 5 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 101 мг (1 ммоль) Et_3N . Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении (MW) при 100 °C/1.2 атм в течение 2 ч. Остаток концентрировали и отмывали смесью пентан-ацетон (5:1), перекристаллизовывали из ацетона, получали 3(2H)-фуранон **9а** (172 мг, 85%), бесцветные кристаллы, т.пл. 186-188 °C.

а) При проведении реакции без микроволнового содействия в течение 5 ч 3(2*H*)-фуранон **9a** получен с выходом (163 мг, 80%).

б) При проведении реакции в среде Et₃N (4 мл) в течение 3.5 ч 3(2*H*)-фуранон **9a** получен с выходом (38 мг, 18%).

в) Проведение реакции без катализатора в течение 5 ч не приводит к образованию 3(2*H*)-фуранона **9a**.

г) При использовании 1 экв Bu₃N продукт **9a** получен с выходом (166 мг, 82%).

д) При использовании 1 экв Bu₃N и проведении реакции без микроволнового содействия в течение 4 ч продукт **9a** получен с выходом (163 мг, 80%).

е) При использовании 1 экв DABCO продукт **9a** получен с выходом (93 мг, 46%).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3159, 3144, 3125, 3066, 3006 (C=CH), 2946, 2880 (CH), 2223 (C≡N), 1708 (C=O), 1616, 1525 (C=C).

Масс-спектр, m/z (%): 204 (11) [M+H]⁺, 203 (61) [M]⁺, 117 (100), 95 (15), 89 (11), 88 (14).

C₁₁H₉NO₃ (203.19) Вычислено, %: C, 65.02; H, 4.46; N, 6.89. Найдено, %: C, 64.79; H, 4.49; N, 6.72.

5-Этил-2-(2-фирил)-5-метил-4-оксо-4,5-дигидро-3-фуран-карбонитрил (9b) получен из 112 мг (1 ммоль) фуран-2-карбоновой кислоты (**2o**), 149 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-гексинитрила (**16**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 12 ч, выход 128 мг (59%), бесцветные кристаллы, т.пл. 124-125 °C.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3155, 3134 (C=CH), 2972, 2936, 2880 (CH), 2227 (C≡N), 1705 (C=O), 1619, 1548, 1528 (C=C).

Масс-спектр, m/z (%): 217 (16) [M]⁺, 190 (11), 189 (100), 117 (89), 95 (25), 89 (11), 88 (12).

C₁₂H₁₁NO₃ (217.22) Вычислено, %: C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45. Найдено, %: C, 66.23; H, 5.14; N, 6.75.

2-(2-Фурил)-4-оксо-1-оксаспиро[4.5]дец-2-ен-3-карбонитрил (9в)

получен из 112 мг (1 ммоль) фуран-2-карбоновой кислоты (**2о**), 180 мг (1.2 ммоль) 3-(1-гидроксициклогексил)-пропинонитрила (**1в**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 11 ч, выход 192 мг (79%), желтые кристаллы, т.пл. 185-187 °C.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3153, 3128, 3116, 3074, 3051 (C=CH), 2949, 2932, 2891, 2863, 2848 (CH), 2229 (C≡N), 1708 (C=O), 1615, 1588, 1549, 1528(C=C).

Масс-спектр, m/z (%): 244 (100) [M+H]⁺, 243 (88) [M]⁺, 202 (17), 201 (41), 188 (65), 117 (25), 95 (30).

C₁₄H₁₃NO₃ (243.26) Вычислено, %: C, 69.12; H, 5.39; N, 5.76. Найдено, %: C, 69.20; H, 5.28; N, 5.96.

2-(1-Бензофуран-2-ил)-5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидро-3-фуран-карбонитрил (9г) получен из 162 мг (1 ммоль) бензофуран-2-карбоновой кислоты (**2п**), 131 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 3 ч, выход 243 мг (96%), желтый порошок, т.пл. 235-236 °C.

а) При проведении реакции без микроволнового содействия в течение 8.5 ч 3(2*H*)-фуранон **9г** получен с выходом (227 мг, 90%).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3111, 3097 (C=CH), 2993, 2942 (CH), 2221 (C≡N), 1707 (C=O), 1610, 1579, 1554 (C=C).

Масс-спектр, m/z (%): 254 (25) [M+H]⁺, 253 (100) [M]⁺, 168 (13), 167 (92), 145 (11), 139 (15), 89 (14).

C₁₅H₁₁NO₃ (253.25) Вычислено, %: C, 71.14; H, 4.38; N, 5.53. Найдено, %: C, 71.25; H, 4.50; N, 5.80.

2-(1-Бензофуран-2-ил)-5-этил-5-метил-4-оксо-4,5-дигидро-3-фуран-карбонитрил (9д) получен из 162 мг (1 ммоль) бензофуран-2-карбоновой кислоты (**2п**), 148 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-гексинонитрила (**1б**) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 17 ч, выход 250 мг (94%), желтый порошок, т.пл. 140-142 °C.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3087, 3041, (C=CH), 2978, 2938, 2884 (CH), 2225 (C $\equiv$ N), 1711 (C=O), 1612, 1582, 1555 (C=C).

Масс-спектр, m/z (%): 267 (36) [M]⁺, 239 (82), 168 (11), 167 (100), 145 (19), 139 (25), 89 (15).

C₁₆H₁₃NO₃ (267.28) Вычислено, %: C, 71.90; H, 4.90; N, 5.24; Найдено, %: C, 72.09; H, 4.79; N, 5.52.

2-(1-Бензофуран-2-ил)-4-оксо-1-оксаспиро[4.5]дец-2-ен-3-фуран-карбонитрил (9e) получен из 162 мг (1 ммоль) бензофуран-2-карбоновой кислоты (2п), 181 мг (1.2 ммоль) 3-(1-гидроксициклогексил)-пропинонитрила (1в) и 101 мг (1 ммоль) Et₃N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 12 ч, выход 240 мг (82%), желтый порошок, т.пл. 146-148 °C.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3144, 3093 (C=CH), 2947, 2936, 2854 (CH), 2224 (C $\equiv$ N), 1714 (C=O), 1614, 1583, 1523 (C=C).

Масс-спектр, m/z (%): 294 (18) [M+H]⁺, 293 (88) [M]⁺, 250 (14), 251 (37), 239 (20), 238 (100), 168 (12), 167 (51), 145 (25), 139 (27), 89 (11).

C₁₈H₁₅NO₃ (293.32) Вычислено, %: C, 73.71; H, 5.15; N, 4.78. Найдено, %: C, 73.52; H, 5.26; N, 4.87.

Дейтерирование фуран-2-карбоновой кислоты [2o(D)]. Раствор фуран-2-карбоновой кислоты 112 мг (1ммоль) в 2мл D₂O нагревали до 50 °C в течение 3 ч. Раствор охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и сушили до постоянного веса.

²H ЯМР (CDCl₃, 61.4 МГц): δ 10.35 (уш. с, 1 H, CO₂H, дейтерирование карбоксильной группы 70%).

Дейтерирование 4-гидрокси-4-метилпент-2-инонитрила [1a(D)]. Раствор 4-гидрокси-4-метилпент-2-инонитрила (1a) в 2мл D₂O нагревали до 50 °C в течение 3 ч. Раствор охлаждали, экстрагировали CDCl₃.

²H ЯМР (CDCl₃, 61.4 МГц): δ 2.74 (уш. с, 1 H, OH, дейтерирование гидроксильной группы 90%).

Реакция 4-гидрокси-4-метилпент-2-инонитрила [1a(D)] с фуран-2-карбоновой кислотой [2o(D)]. К раствору 112 мг (1 ммоль) фуран-2-

карбоновой кислоты [**2o(D)**] и 109 мг (1 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила [**1a(D)**] в 5 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 101 мг (1 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении (MW) при 100 °C/1.2 атм в течение 2 ч. Остаток концентрировали и отмывали смесью пентан-ацетон (5:1), получали 3(2*H*)-фуранон **9a** (122 мг, 60%).

(Z)-2-[3-Циано-4-(цианометилен)-5,5-диметил-4,5-дигидрофуран-2-ил]пропан-2-ил-фуран-2-карбоксилат (10). К раствору 112 мг (1 ммоль) фуран-2-карбоновой кислоты (**2o**) и 218 мг (2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1a**) в 5 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 5 мг (0.05 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении (MW) при 100 °C/1.2 атм в течение 15 ч. Остаток концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO₂, CHCl₃–гексан–EtOH, 20:10:1), получали 3(2*H*)-фуранон **9a** (*R_f* = 0.201; 97 мг, 43%) и целевой продукт **10** (16 мг, 5%, данные ¹H ЯМР).

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3059 (C=CH), 2225 и 2211 (C≡N), 1703 (C=O), 1623, 1581 (C=C).

Масс-спектр, *m/z* (%): 312 (32) [M]⁺, 200 (20), 185 (15), 111 (100).

3.8. Получение 5-тиенил-4-циано-3(2*H*)-фуранонов **11a-e** (Таблицы 15, 18)

5,5-Диметил-4-оксо-2-(2-тиенил)-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрил (11a). К раствору 128 мг (1 ммоль) тиюфен-2-карбоновой кислоты (**2p**) и 131 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метилпент-2-инонитрила (**1a**) в 5 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 101 мг (1 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении (MW) при 100 °C/1.2 атм в течение 3 ч. Остаток концентрировали и отмывали смесью пентан–ацетон (3:1), получали 3(2*H*)-фуранон **11a** (184 мг, 84%), желтые кристаллы, т.пл. 190–191 °C.

а) При проведении реакции без микроволнового содействия и комнатной температуре в течение 4 д 3(2*H*)-фуранон **11a** получен с выходом (183 мг, 84%).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3118, 3083 (C=CH), 2988, 2936 (CH), 2222 (C $\equiv$ N), 1705 (C=O), 1566, 1530 (C=C).

Масс-спектр, m/z (%): 220 (24) $[M]^{+1}$, 219 (100) $[M]^+$, 135 (29), 134 (56), 133 (100), 111 (56), 94 (23), 83 (15), 69 (25), 58 (26).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ (219.26) Вычислено, %: C, 60.26; H, 4.14; N, 6.39; S, 14.62. Найдено, %: C, 60.28; H, 3.84; N, 6.44; S, 15.78.

5-Этил-5-метил-4-оксо-2-(2-тиенил)-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрил (11б) получен из 128 мг (1 ммоль) тиюфен-2-карбоновой кислоты (**2p**), 148 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-гексинитрила (**1б**) и 101 мг (1 ммоль) Et_3N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 16 ч, выход 207 мг (89%), желтый порошок, т.пл. 102–104 °C.

а) При проведении реакции без микроволнового содействия и комнатной температуре в течение 14 д 3(2*H*)-фуранон **11б** получен с выходом (169 мг, 73%).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3108 (C=CH), 2978, 2935 (CH), 2222 (C $\equiv$ N), 1700 (C=O), 1565, 1520 (C=C).

Масс-спектр, m/z (%): 233 (5) $[M]^+$, 205 (59), 134 (12), 133 (100), 111 (24), 55 (10).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ (233.29) Вычислено, %: C, 61.78; H, 4.75; N, 6.00; S, 13.74. Найдено, %: C, 62.42; H, 5.10; N, 6.24; S, 14.65.

4-Оксо-2-(2-тиенил)-1-оксаспиро[4.5]дец-2-ен-3-карбонитрил (11в) получен из 128 мг (1 ммоль) тиюфен-2-карбоновой кислоты (**2p**), 181 мг (1.2 ммоль) 3-(1-гидроксициклогексил)-пропинитрила (**1в**) и 101 мг (1 ммоль) Et_3N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 9 ч, выход 180 мг (69%), желтый порошок, т.пл. 163–164 °C.

а) При проведении реакции без микроволнового содействия и комнатной температуре в течение 28 д 3(2*H*)-фуранон **11в** получен с выходом (154 мг, 59%).

ИК спектр, ν , см^{-1} : 3112, 3099 (C=CH), 2946, 2930, 2866, 2855 (CH), 2219 (C $\equiv$ N), 1700 (C=O), 1562, 1519 (C=C).

Масс-спектр, m/z (%): 259 (58) [M]⁺, 218 (29), 217 (60), 205 (20), 204 (100), 191 (22), 133 (88), 111 (63), 83 (15), 79 (15), 55 (25), 53 (18).

C₁₄H₁₃NO₂S (259.32) Вычислено, %: C, 64.84; H, 5.05; N, 5.40; S, 12.36. Найдено, %: C, 64.59; H, 5.36; N, 5.40; S, 12.02.

2-(1-бензотиофен-2-ил)-5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрил (11г). К раствору 178 мг (1 ммоль) бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**2с**) и 131 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1а**) в 5 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 101 мг (1 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении (MW) при 100 °C/1.2 атм в течение 2.5 ч. Остаток концентрировали, растворяли в Et₂O и промывали водным раствором ~0.2% NaHCO₃ (7×1 мл), затем промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции на лакмус. Органический слой отделяли и сушили MgSO₄, получали 3(2*H*)-фуранон **11г** (215 мг, 80%), желтый порошок, т.пл. 238–241 °C.

а) При проведении реакции без микроволнового содействия и комнатной температуре в течение 12 д 3(2*H*)-фуранон **11г** получен с выходом (63 мг, 23%).

б) При проведении реакции без микроволнового содействия и температуре 40–45 °C в течение 1.5 д 3(2*H*)-фуранон **11г** получен с выходом (108 мг, 40%).

в) При проведении реакции без микроволнового содействия и температуре 100 °C в течение 11.5 ч 3(2*H*)-фуранон **11г** получен с выходом (210 мг, 78%).
ИК спектр, ν , см^{-1} : 3082, 3061 (C=CH), 2987, 2936 (CH), 2223 (C $\equiv$ N), 1707 (C=O), 1567, 1516 (C=C).

Масс-спектр, m/z (%): 269 (51) $[M]^+$, 194 (18), 183 (100), 161 (43), 139 (36), 133 (13), 89 (13).

$C_{15}H_{11}NO_2S$ (269.05) Вычислено, %: C, 66.89; H, 4.12; N, 5.20; S, 11.91.

Найдено, %: C, 68.82; H, 3.46; N, 5.42; S, 11.91.

2-(1-Бензотиофен-2-ил)-5-этил-5-метил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-3-карбо-нитрил (11д) получен из 178 мг (1 ммоль) бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**2с**), 148 мг (1.2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-гексинитрила (**1б**) и 101 мг (1 ммоль) Et_3N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 7 ч, выход 221 мг (78%), желтый порошок, т.пл. 131–132 °C.

а) При проведении реакции без микроволнового содействия и комнатной температуре в течение 29 д 3(2*H*)-фуранон **11д** получен с выходом (120 мг, 42%).

б) При проведении реакции без микроволнового содействия и температуре 40–45 °C в течение 2.5 д 3(2*H*)-фуранон **11д** получен с выходом (60 мг, 21%).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3083, 3065 (C=CH), 2973, 2940 (CH), 2223 (C≡N), 1699 (C=O), 1564, 1515 (C=C).

Масс-спектр, m/z (%): 285 (13) $[M]^{+1}$, 283 (43) $[M]^+$, 256 (14), 255 (82), 183 (100), 161 (25), 139 (39), 133 (19), 89 (16).

$C_{16}H_{13}NO_2S$ (283.34) Вычислено, %: C, 67.82; H, 4.62; N, 4.94; S, 11.32.

Найдено, %: C, 67.53; H, 4.72; N, 5.02; S, 11.53.

2-(1-Бензотиофен-2-ил)-4-оксо-1-оксаспиро[4.5]дец-2-ен-3-карбо-нитрил (11е) получен из 178 мг (1 ммоль) бензотиофен-2-карбоновой кислоты (**2р**), 181 мг (1.2 ммоль) 3-(1-гидроксициклогексил)-пропинитрила (**1в**) и 101 мг (1 ммоль) Et_3N при MW, 100 °C/1.2 атм в течение 6.5 ч, выход 254 мг (82%), желтые кристаллы, т.пл. 187–188 °C.

а) При проведении реакции без микроволнового содействия и комнатной температуре в течение 23 д 3(2*H*)-фуранон **11е** получен с выходом (31 мг, 10%).

б) При проведении реакции без микроволнового содействия и температуре 40–45 °C в течение 3 д 3(2*H*)-фуранон **11е** получен с выходом (52 мг, 17%).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3079, 3058 (C=CH), 2937, 2860 (CH), 2220 (C $\equiv$ N), 1704 (C=O), 1566, 1516 (C=C).

Масс-спектр, m/z (%): 310 (20) $[M]^{+1}$, 309 (78) $[M]^+$, 268 (22), 267 (32), 255 (16), 254 (100), 241 (11), 184 (15), 183 (79), 161 (43), 139 (23), 133 (20), 89 (11).

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ (309.38) Вычислено, %: C, 69.88; H, 4.89; N, 4.53; S, 10.36.

Найдено, %: C, 69.41; H, 4.83; N, 4.53; S, 10.82.

(Z)-2-[3-Циано-4-(цианометилен)-5,5-диметил-4,5-дигидрофуран-2-ил]пропан-2-ил-тиофен-2-карбоксилат (12) К раствору 112 мг (1 ммоль) тиофен-2-карбоновой кислоты (**2p**) и 218 мг (2 ммоль) 4-гидрокси-4-метил-2-пентинонитрила (**1a**) в 5 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 5 мг (0.05 ммоль) Et_3N . Реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении (MW) при 100 °C/1.2 атм в течение 15 ч. Остаток концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , CHCl_3 –гексан–EtOH, 20:10:1), получали 3(2*H*)-фуранон **11a** ($R_f = 0.365$; 97 мг, 43%) и целевой продукт **12** ($R_f = 0.461$; 18 мг, 5%), зеленое масло.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3043 (C=CH), 2224 и 2212 (C $\equiv$ N), 1701 (C=O), 1624, 1580 (C=C).

Масс-спектр, m/z (%): 328 (37) $[M]^+$, 200 (14), 111 (100).

3.9. Получение 3(2*H*)-фуранонкарбоксамидов **13a-d** (Таблица 19)

2-(2-Фурил)-5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидро-3-фуранкарбосамид (13a). Общая методика. К раствору 95 мг (0.47 ммоль) 2-(2-фурил)-5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидро-3-фуранкарбонитрила (**9a**) в 3 мл EtOH добавляли 31 мг $\text{KOH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (0.47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Остаток концентрировали и промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции на лакмус, получали 3(2*H*)-фуранонкарбосамид **13a** (103 мг, 99%), бесцветные кристаллы, т.пл. 198-201 °C.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3345 (NH_2), 3151, 3106 ($\text{C}=\text{CH}$), 2996, 2954, 2924, 2852 (CH), 1643 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$), 1587 ($\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$), 1558 ($\text{C}=\text{C}$).

Масс-спектр, m/z (%): 221 (77) $[\text{M}]^+$, 136 (11), 135 (100), 107 (12), 95 (45), 68 (17).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (221.21) Вычислено, %: C, 59.73; H, 5.01; N, 6.33. Найдено, %: C, 59.55; H, 4.98; N, 6.58.

2-(1-Бензофуран-2-ил)-5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидро-3-фуран-карбоксамид (13б) получен из 43 мг (0.17 ммоль) 2-(1-бензофуран-2-ил)-5,5-диметил-4-оксо-4,5-дигидро-3-фуранкарбонитрила (**9г**) и 11 мг $\text{KOH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (0.17 ммоль) в 3 мл EtOH в течение 12 ч, выход 45 мг (98%), бесцветные кристаллы, т.пл. 182-185°C.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3356 (NH_2), 3200, 3106 ($\text{C}=\text{CH}$), 2924, 2852 (CH), 1642 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$), 1592 ($\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$), 1550 ($\text{C}=\text{C}$).

Масс-спектр, m/z (%): 272 (16) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 271 (100) $[\text{M}]^+$, 270 (30), 185 (82), 157 (22), 145 (38), 133 (20), 89 (27), 68 (12).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (271.27) Вычислено, %: C, 66.41; H, 4.83; N, 5.16. Найдено, %: C, 66.54; H, 5.08; N, 5.10.

5,5-Диметил-4-оксо-2-(2-тиенил)-4,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (13в) получен из 32 мг (0.15 ммоль) 5,5-диметил-4-оксо-2-(2-тиенил)-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрила (**11а**) и 3 мг $\text{KOH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (0.05 ммоль) в 2 мл EtOH в течение 24 ч, выход 35 мг (98%), бесцветные кристаллы, т.пл. 159–161 °C.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3338, 3195 (NH_2), 3096, 3076 ($\text{C}=\text{CH}$), 2987, 2941 (CH), 1619 [$\text{C}=\text{O}$, NH_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$], 1595 ($\text{C}=\text{C}$).

Масс-спектр, m/z (%): 238 (15) $[\text{M}]^{+1}$, 237 (83) $[\text{M}]^+$, 236 (88), 151 (100), 123 (12), 111 (81), 69 (13), 68 (14).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (237.27) Вычислено, %: C, 55.68; H, 4.67; N, 5.90; S, 13.51. Найдено, %: C, 55.53; H, 4.73; N, 5.39; S, 14.99.

5-Этил-5-метил-4-оксо-2-(2-тиенил)-4,5-дигидрофуран-3-карбоксамид (13г) получен из 72 мг (0.31 ммоль) 5-этил-5-метил-4-оксо-2-(2-

тиенил)-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрил (**11б**) и 7 мг KOH·0.5H₂O (0.12 ммоль) в 2 мл EtOH в течение 24 ч, выход 77 мг (98%), бесцветные кристаллы, т.пл. 160-161 °C.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3322, 3184 (NH₂), 3101 (C=CH), 2973, 2921 (CH), 1630 [C=O, NH₂, C(O)NH₂], 1593, 1575 (C=C).

Масс-спектр, m/z (%): 251 (40) [M]⁺, 223 (68), 151 (64), 139 (84), 111 (100), 83 (14), 68 (14).

C₁₂H₁₃NO₃S (251.30) Вычислено, %: C, 57.35; H, 5.21; N, 5.57; S, 12.76. Найдено, %: C, 57.16; H, 5.40; N, 5.57; S, 12.31.

4-Оксо-2-(2-тиенил)-1-оксаспиро[4.5]дец-2-ен-3-карбоксамид (13д)

получен из 70 мг (0.27 ммоль) 4-оксо-2-(2-тиенил)-1-оксаспиро[4.5]дец-2-ен-3-карбонитрила (**11в**) и 7 мг KOH·0.5H₂O (0.12 ммоль) в 2 мл EtOH в течение 24 ч, выход 73 мг (98%), бесцветные кристаллы, т.пл. 178-179 °C.

ИК спектр, ν , см⁻¹: 3339, 3183 (C=CH, NH₂), 2938, 2859, 2846 (CH), 1636 [C=O, NH₂, C(O)NH₂], 1593 (C=C).

MS (EI): m/z (%) = 278 (15) [M]⁺¹, 277 (92) [M]⁺, 236 (15), 222 (56), 176 (16), 165 (13), 152 (16), 151 (24), 138 (74), 111 (100), 108 (18), 81 (20).

C₁₄H₁₅NO₃S (277.34) Вычислено, %: C, 60.63; H, 5.40; N, 5.04; S, 11.55. Найдено, %: C, 60.95; H, 5.47; N, 4.79; S, 11.37.

Выводы

1. Систематически развиты органокатализируемые тандемные реакции цианопропаргиловых спиртов с карбоновыми кислотами (алифатическими, ароматическими, гетероароматическими), протекающие в одном реакторе с образованием сложных гетероциклических ансамблей с 3(2*H*)-фураноновыми и 2,3-дигидрофурановыми скаффолдами. Впервые установлено, что наряду с формированием 3(2*H*)-фураноновой структуры возможна параллельная 2:1 сборка 2,3-дигидрофуранового цикла, образующегося из двух молекул цианопропаргилового спирта и одной молекулы кислоты, при этом происходит образование двух С-С и двух С-О связей в ходе одной синтетической операции.

2. Показано, что 2:1 сборка 4-циано-[(*Z*)-3-цианометил]-2,3-дигидрофуранов протекает строго стереоселективно с получением только *Z*-изомеров, что обусловлено известной предпочтительностью *транс*-конфигурации промежуточных карбанионов, образующихся в результате атаки первичным карбанионом второй молекулы цианопропаргилового спирта.

3. Установлено, что эффективными катализаторами изученных тандемных реакций являются третичные амины (триэтил, трибутиламин и DABCO), причем наиболее доступный из них триэтиламин оказался и более эффективным.

4. Предложенные механизмы 1:1 и 2:1 сборок подтверждены выделением общих ключевых интермедиатов – цианометил- α -гидриксиалкилкетонов, гидроксильная группа которых защищена сложноэфирной функцией. Продемонстрированы последующие препаративные превращения интермедиатов как в 3(2*H*)-фураноновые, так и в 2,3-дигидрофурановые ансамбли (при добавлении 1 экв цианопропаргилового спирта).

5. Разработан препаративный метод синтеза получения ацилированных цианометилалкилкетонов (выход до 76%), что открывает реальные перспективы для использования этих высокореакционноспособных соединений в качестве прекурсоров и строительных блоков для тонкого органического синтеза.

6. Изучены факторы контролирующие соотношение 3(2*H*)-фураноновых и 2,3-дигидрофурановых ансамблей (1:1 и 2:1 аддуктов). Показано, что изменяя строение карбоновой кислоты, соотношение реагентов, концентрацию катализатора и температуру можно получать преимущественно 2:1 аддукты (с выходом до 52%) наряду с 1:1 аддуктами (с меньшими выходами).

7. Проиллюстрирована возможность дальнейшей модификации функционализированных 3(2*H*)-фураноновых и 2,3-дигидрофурановых ансамблей путем селективной трансформации цианогруппы. Гидратацией 4-циано-3(2*H*)-фуранонов количественно получены соответствующие 3(2*H*)-фуранонкарбоксамиды.

Список литературы

1. Brandt C. W. A Constituent of the essential oil of *Myrtus bullata* / C. W. Brandt, W. I. Taylor, B. R. Thomas, R. L. Martin, F. T. Farmer, T. Rigg, J. Weiss, L. Chierici, R. Passerini, D. N. Waters, L. A. Woodward, B. Cox, W. V. Farrar // J. Chem. Soc. – 1954. – P. 3245-3254.
2. Jerris P. J. Synthesis and configurational assignment of geiparvarin: a novel antitumor agent / P. J. Jerris, A. B. Smith III // J. Org. Chem. – 1981. – 46. – P. 577-585.
3. de Oliveira A. B. Tripanosidalsesquiterpenes from *Lychnophora Species* / A. B. de Oliveira, D. A. Saúde, K. S. P. Perry, D. S. Duarte, D. S. Raslan, M. A. D. Boaventura, E. Chiari // Phytother. Res. – 1996. – 10. – P. 292-295.
4. Kupchan S. M. Structure and stereochemistry of jatrophone, a novel macrocyclic diterpenoid tumor inhibitor / S. M. Kupchan, C. W. Sigel, M. J. Matz, C. J. Gilmore, R. F. Bryan // J. Am. Chem. Soc. – 1976. – 98. – P. 2295-2300.
5. Bloch P. Pseurotin, a new metabolite of *Pseudeurotiumovalis Stolk* having an unusual hetero-spirocyclic system / P. Bloch, C. Tamm, P. Bollinger, T. J. Petcher, H. P. Weber // Helv. Chim. Acta. – 1976. – 59. – P. 133-137.
6. Raffauf R. F. Eremantholide A, a novel tumor-inhibiting compound from *Eremanthus elaeagnus* (Compositae) / R. F. Raffauf, P.-K. C. Huang, P. W. Le Quesne, S. B. Levery, T. F. Brennan // J. Am. Chem. Soc. – 1975. – 97. – P. 6884-6886.
7. Crone B. Synthesis of 4-iodo-3-furanones utilizing electrophile-induced tandem cyclization/1,2-migration reactions / B. Crone, S. F. Kirsch // J. Org. Chem. – 2007. – 72. – P. 5435-5438.
8. Egi M. Cationic gold(I)-catalyzed intramolecular cyclization of γ -hydroxyalkynones into 3(2*H*)-furanones / M. Egi, K. Azechi, M. Saneto, K. Shimizu, S. Akai // J. Org. Chem. – 2010. – 75. – P. 2123-2126.

9. Rappai J. P. Preliminary investigations on the synthesis and antitumor activity of 3(2*H*)-furanones / J. P. Rappai, V. Raman, P. A. Unnikrishnan, S. Prathapan, S. K. Thomas, C. S. Paulose // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – 19. – P. 764-769.
10. Felman S. W. Synthesis and antiulcer activity of novel 5-(2-ethenyl substituted)-3(2*H*)-furanones / S. W. Felman, I. Jirkovsky, K. A. Memoli, L. Borella, C. Wells, J. Russell, J. Ward // *J. Med. Chem.* – 1992. – 35. – P. 1183-1189.
11. Mack R. A. Drug-induced modifications of the immune response. 4,5-Dihydro-4-oxo-2-(substituted amino)-3-furancarboxylic acids and derivatives as novel antiallergic agents / R. A. Mack, W. I. Zazulak, L. A. Radov, J. E. Baer, J. D. Stewart, P. H. Elzer, C. R. Kinsolving, V. S. Georgiev // *J. Med. Chem.* – 1988. – 31. – P. 1910-1918.
12. Sasaki T. Synthesis of 4-hydroxy-3(2*H*)-furanone acyl derivatives and their anti-cataract effect on spontaneous cataract rats (ICR/f) / T. Sasaki, J. Yamakoshi, M. Saito, K. Kasai, T. Matsudo, M. Kikuchi, T. Koga, K. Mori // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 1998. – 62. – P. 2145-2154.
13. Trofimov B. A. A domino reaction of α,β -acetylenic γ -hydroxy nitriles with arenecarboxylic acids: an unexpected facile shortcut to 4-cyano-3(2*H*)-furanones / B. A. Trofimov, O.A. Shemyakina, A. G. Mal'kina, I. A. Ushakov, O.N. Kazheva, G. G. Alexandrov, O. A. Dyachenko // *Org. Lett.* – 2010. – 12. – P. 3200-3203.
14. Clarke P. A. Combining pot, atom and step economy (PASE) in organic synthesis. Synthesis of tetrahydropyran-4-ones / P. A. Clarke, S. Santos, W. H. C. Martin // *Green Chem.* – 2007. – 9. – P. 438-440.
15. Vereshchagin A. N. Pot, atom and step economic (PASE) synthesis of 5-isoxazolyl-5*H*-chromeno[2,3-*b*]pyridine scaffold / A. N. Vereshchagin, M. N. Elinson, Yu. E. Anisina, F. V. Ryzhkov, A. S. Goloveshkin, I. S. Bushmarinov, S. G. Zlotin, M. P. Egorov // *Mendeleev Commun.* – 2015. – 25. – P. 424-426.

16. Parker W. The structure and synthesis of bullatenone / W. Parker, R. A. Raphael, D. I. Wilkinson // *J. Chem. Soc.* – 1958. – P. 3871-3875.
17. Jackson R. F. W. New synthesis of bullatenone and geiparvarin / R. F. W. Jackson, R. Raphael // *Tetrahedron Lett.* – 1983. – 24. – P. 2117-2120.
18. Villemin D. An abnormal reaction of esters of 3-hydroxy-3-methylbutan-2-one. A rapid synthesis of bullatenone and geiparvarin / D. Villemin, P.-A. Jaffre`s, M. Hache`mi // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – 38. – P. 537-538.
19. Reiter M. Palladium-catalyzed oxidative cyclizations: synthesis of dihydropyranones and furanones / M. Reiter, H. Turner, R. Mills-Webb, V. Gouverneur // *J. Org. Chem.* – 2005. – 70. – P. 8478-8485.
20. Sakai T. A convenient synthesis of geiparvarine / T. Sakai, H. Ito, A. Yamawaki, A. Takeda // *Tetrahedron Lett.* – 1984. – 25. – P. 2987-2992.
21. Manfredini S. Geiparvarin analogues. Synthesis and cytostatic activity of geiparvarin analogues bearing a carbamate moiety or a furocoumarin fragment on the alkenyl side chain / S. Manfredini, P. G. Baraldi R., Bazzanini, M. Guarneri, D. Simoni, J. Balzarini, E. De Clercq // *J. Med. Chem.* – 1994. – 37. – P. 2401-2405.
22. Chimichi S. New geiparvarin analogues from 7-(2-oxoethoxy) coumarins as efficient in vitro antitumoral agents / S. Chimichi, M. Boccalini, B. Cosimelli, G. Viola, D. Vedaldi, F. Dall'Acqua // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – 43. – P. 7473-7476.
23. Viola G. Synthesis, cytotoxicity, and apoptosis induction in human tumor cells by geiparvarin analogues / G. Viola, D. Vedaldi, F. Dall'Acqua, G. Basso, S. Disaro`, M. Spinelli, B. Cosimelli, M. Boccalini, S. Chimichi // *Chem. Biodiversity* – 2004. – 4. – P. 1265-1280.
24. Chimichi S. A new convenient route to enantiopure 2-coumaryloxypropanals: application to the synthesis of optically active geiparvarin analogues / S. Chimichi, M. Boccalini, G. Cravotto, O. Rosati // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – 47. – P. 2405-2408.

25. Chimichi S. Synthesis and biological evaluation of new geiparvarin derivatives / S. Chimichi, M. Boccalini, A. Salvador, F. Dall'Acqua, G. Basso, G. Viola // Chem. Med. Chem. – 2009. – 4. – P. 769-779.
26. Le Quesne P. W. Antitumour plants. Part 6. Novel modified germacranolides and other constituents of *Eremanthus elaeagnus* Schultzbip (compositae) / P. W. Le Quesne, S. B. Levery, M. D. Menachery, T. F. Brennan, R. F. Raffauf // J. Chem. Soc., Perkin Trans. – 1978. – 1. – P. 1572-1580.
27. Takao K. A total synthesis of (+)-eremantholide A / K. Takao, H. Ochiai T., Hashizuka, H. Koshimura, K. Tadano, S. Ogawa // Tetrahedron Lett. – 1995. – 36. – P. 1487-1490.
28. Takao K. Novel total synthesis of (+)-eremantholide A / K. Takao, H. Ochiai, K. Yoshida, T. Hashizuka, H. Koshimura, K. Tadano, S. Ogawa // J. Org. Chem. – 1995. – 60. – P. 8179-8193.
29. Li Y. Asymmetric total synthesis and formal total synthesis of the antitumor sesquiterpenoid (+)-eremantholide A / Y. Li, K. J. Hale // Org. Lett. – 2007. – 9. – P. 1267-1270.
30. Smith III A. B. A Strategy for the total synthesis of jatrophone: synthesis of normethyl jatrophone / A. B. Smith III, M. A. Guaciaro, S. R. Schow, P. M. Wovkulich, B. H. Toder, T. W. Hall // J. Am. Chem. Soc. – 1981. – 103. – P. 219-222.
31. Smith III A. B. Jatrophone analogues: synthesis of *cis*- and *trans*-normethyl jatropholactones / A. B. Smith III, M. S. Malamas // J. Org. Chem. – 1982. – 47. – P. 3442-3447.
32. Taylor M. D. New antileukemic jatrophone derivatives from *Jatropha gossypifolia*: structural and stereochemical assignment through nuclear magnetic resonance spectroscopy / M. D. Taylor, A. B. Smith III, G. T. Furst, S. P. Gunasekara, C. A. Bevelle G. A., Cordell, N. R. Farmworth, S. M. Kupchan H., Uchida, A. R. Branfman, R. G. Dailey, A. T. Sneden // J. Am. Chem. Soc. – 1983. – 105. – P. 3177-3183.

33. Schmeda-Hirschmann G. Antiprotozoal activity of jatrogrossidione from *Jatrofa-grossidentata* and jatrophone from *Jatropha-isabelli* / G. Schmeda-Hirschmann, I. Razmilic, M. Sauvain, C. Moretti, V. Muñoz, E. Ruiz, E. Balanza, A. Fournet // *Phytother. Res.* – 1996. – 10. – P. 375-378.
34. Pertino M. Biotransformation of jatrophone by *Aspergillus niger* / M. Pertino, G. Schmeda-Hirschmann, L. S. Santos, J. A. Rodríguez, C. Z. Theoduloz // *Naturforsch.* – 2007. – 62b. – P. 275-280.
35. Shao X. Cyclization of α -hydroxy- β -diketones to furan-3(2*H*)-ones under mild basic conditions / X. Shao, C. Tamm // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – 32. – P. 2891-2892.
36. Ishikawa M. Chemical modification of pseurotin A: one-pot synthesis of synerazol and pseurotin E and determination of absolute stereochemistry of pseurotin E / M. Ishikawa, T. Ninomiya // *J. Antibiot.* – 2008. – 61. – P. 692-695.
37. Ishikawa M. Pseurotin A and its analogues as inhibitors of immunoglobulin E [correction of immunoglobuline E] production / M. Ishikawa, T. Ninomiya, H. Akabane, N. Kushida, G. Tsujiuchi, M. Ohyama, S. Gomi, K. Shito, T. Murata // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 20. – P. 1457-1459.
38. Haung T. T., Kirsch S. F. Synthesis and Chemistry of 3(2*H*)-Furanones (Eds.: O. A. Attanasi, D. Spinelli) // In: *Targets in Heterocyclic Systems: Chemistry and Properties*. Societa Chimica Italiana, Rome. – 2009. – 13. – P. 57-91.
39. Brandt C. W. A constituent of the essential oil of *Myrtus bullata* / C. W. Brandt, W. I. Taylor, B. R. Thomas, R. L. Martin, F. T. Farmer, T. Rigg, J. Weiss, L. Chierici, R. Passerini, D. N. Waters, L. A. Woodward, B. Cox, W. V. Farrar // *J. Chem. Soc.* – 1954. – P. 3245-3254.
40. Gyorkos A. C. The total synthesis of (+)-epi-jatrophone and (+)-jatrophone using palladium-catalyzed carbonylative coupling of vinyl triflates with vinyl stannanes as the macrocycle-forming step / A. C. Gyorkos, J. K. Stille, L. S. Hegedus // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – 112. – P. 8465-8472.

41. Han Q. Total synthesis of (+)-jatrophone / Q. Han, D. F. Wiemer // J. Am. Chem. Soc. – 1992. – 114. – P. 7692-7697.
42. Mitchell J. M., Finney N. S. Synthetic studies of pseurotin A: preparation of an advanced lactam aldehyde intermediate / J. M. Mitchell, N. S. Finney // Org. Biomol. Chem. – 2005. – 3. – P. 4274- 4281.
43. Wink J., Grabley S., Gareis M., Zeeck A., Philipps S. // Eur. Pat. Appl. EP546475, 1993.
44. Wenke J. Pseurotin A and 8-O-demethylpseurotin A from *Aspergillus fumigatus* and their inhibitory activities on chitin synthase / J. Wenke, H. Anke, O. Sterner // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 1993. – 57. – P. 961-964.
45. Maebayashi Y. Isolation of pseurotin A and a new pyrazine from *Pseudallescheria boydii* / Y. Maebayashi, Y. Horie, Y. Satoh, M. Yamazaki // Mycotoxins – 1985. – 22. – P. 33-34.
46. Hayashi Y. Asymmetric total synthesis of pseurotin A / Y. Hayashi, M. Shoji, S. Yamaguchi, T. Mukaiyama, J. Yamaguchi, H. Kakeya, H. Osada // Org. Lett. – 2003. – 5. – P. 2287-2290.
47. Aoki S. Total syntheses of natural pseurotins A and F2 and azaspirene / S. Aoki, T. Oi, K. Shimizu, R. Shiraki, K. Takao, K. Tadano // Heterocycles 2004. – 62. – P. 161-166.
48. Rüngeler P. Inhibition of transcription factor NF- κ B by sesquiterpene lactones: a proposed molecular mechanism of action / P. Rüngeler, V. Castro, G. Mora, N. Gören, W. Vichnewski, H. L. Pahl I., Merfort, T. J. Schmidt // Bioorg. Med. Chem. – 1999. – 7. – P. 2343-2352.
49. Boeckman R. K. Synthetic studies directed toward the eremantholides. A novel application of the Ramberg-Baeklund rearrangement to a highly stereoselective synthesis of (+)-eremantholide A / R. K. Boeckman, S. K. Yoon, D. K. Heckendorn // J. Am. Chem. Soc. – 1991. – 113. – P. 9682-9684.

50. Shamshina J. L. Convergent synthesis of potent COX-2 inhibitor inotilone / J. L. Shamshina, T. S. Snowden // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – 48. – P. 3767-3769.
51. Jung J.-K., Semple G., Johnson B. R. // US Patent 2010–7803837 B2, 2005.
52. Stadler N. C. Absorption of 3(2*H*)-furanones by human intestinal epithelial caco-2 cells / N. C. Stadler, V. Somoza, W. Schwab // *J. Agric. Food Chem.* – 2009. – 57. – P. 3949-3954.
53. Schwab J. Natural 4-hydroxy-2,5-dimethyl-3(2*H*)-furanone / J. Schwab // *Molecules* – 2013. – 18. – P. 6936-6951.
54. Weigele M. Fluorometric reagents for primary amines. Syntheses of 2-alkoxy- and 2-acyloxy-3(2*H*)-furanones / M. Weigele, J. P. Teng, S. De Bernardo, R. Czajkowski, W. Leimgruber // *J. Org. Chem.* – 1976. – 41. – P. 388-389.
55. Langer P. Chemo- and regio-selective synthesis of functionalized 3(2*H*)-furanones by the first cyclization reactions of 1,3-bis(trimethylsiloxy)buta-1,3-dienes with α -chlorocarboxylic acid chlorides / P. Langer, T. Krummel // *Chem. Commun.* – 2000. – P. 967 - 968.
56. Dou X. From the Feist–Bénary reaction to organocatalytic domino Michael–alkylation reactions: asymmetric synthesis of 3(2*H*)-furanones / X. Dou, X. Han, Y. Lu // *Chem.–Eur. J.* – 2012. – 18. – P. 85-89.
57. Yan Y.-Y. Synthesis of chiral tetronic acid derivatives via organocatalytic conjugates addition of ethyl 4-chloro-3-oxobutanoate to nitroalkenes / Y.-Y. Yan, R.-J. Lu, J.-J. Wang, Y.-N. Xuan, M. Yan // *Tetrahedron* – 2012. – 68. – P. 6123-6130.
58. Jubi J. Substituted 3(2*H*)-furanones by a tandem Michael addition/Pd-catalyzed ring-closing protocol / J. Jubi, H. Hopf // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – P. 841-845.
59. Ogoshi S. Palladium-catalyzed reaction of 5-methylene-1,3-dioxolan-2-ones. A new access to and reactivity of oxatrimethylenemethane-palladium / S.

- Ogoshi, T. Morimoto, K. Nishio, K. Ohe, S. Murai // J. Org. Chem. – 1993. – 58. – P. 9-10.
60. Ikeda A. One-step synthesis oxodimethylenemethane – transition metal complexes and palladium-catalyzed cycloaddition reaction / A. Ikeda, K. Ohsuka, T. Tani, H. Hirao, S. Kurosawa // J. Org. Chem. – 1996. – 61. – P. 4971-4974.
61. Stille J. K. Carboalkoxylation of aryl and benzyl halides catalyzed by dichlorobis-(triphenylphosphine)palladium(II) / J. K. Stille, P. K. Wong // J. Org. Chem. – 1975. – 40. – P. 532-533.
62. Negishi E. (Ed.) Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis // John Wiley & Sons, New York. 2002. – vols.1 and 2.
63. Luo N.-H. Asymmetric synthesis of O-alkylated tetronic acid derivatives via an organocatalytic Mannich reaction and subsequent intramolecular cyclization / N.-H. Luo, X. Sun, Y.-Y. Yan, S.-Z. Nie, M. Yan // Tetrahedron: Asymmetry – 2011. – 22. – P. 1536-1541.
64. Jubi J. A tandem Mannich addition–palladium catalyzed ring-closing route toward 4-substituted-3(2*H*)-furanones / J. Jubi, E. Tarcoveanu, P. G. Jones, H. Hopf // Beilstein J. Org. Chem. – 2014. – 10. – P. 1462-1470.
65. Inoue K.Y. Imaizumi preparation of 3(2*H*)-furanones from 2-propynyl alcohol, CO, and phenyl halides under CO₂ atmosphere catalyzed by transition-metal complexes / K.Y. Inoue, I-F. Ohuchi, S. Yen // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1989. – 62. – P. 3518-3522.
66. Qi C. Carbon dioxide triggered and copper-catalyzed domino reaction: efficient construction of highly substituted 3(2*H*)-furanones from nitriles and propargylic alcohols / C. Qi, H. Jiang, L. Huang, G. Yuan, Y. Ren // Org. Lett. – 2011. – 13. – 20. – P. 5520-5523.
67. Shin S. S. In vitro structure–activity relationship and in vivo studies for a novel class of cyclooxygenase-2 inhibitors: 5-aryl-2,2-dialkyl-4-phenyl-3(2*H*)-furanone derivatives / S. S. Shin, Y. Byun, K. M. Lim, J. K. Choi, K.-W. Lee, J. H. Moh, J. K. Kim, Y. S. Jeong, J. Y. Kim, Y. H. Choi, H.-J.

- Koh, Y.-H. Park, Y. I. Oh, M.-S. Noh, S. Chung // J. Med. Chem. – 2004. – 47. – P. 792-804.
68. Kato K. A facile access to spirofuranone skeleton based on Pd(II)-mediated cyclization–carbonylation of propargylic esters / K. Kato, H. Nouchi, K. Ishikura, S. Takaishi, S. Motodate, H. Tanaka, K. Okudaira, T. Mochida, R. Nishigaki, K. Shigenobu, H. Akita // Tetrahedron – 2006. – 62. – P. 2545-2554.
69. Bunnelle E. M. Pt-catalyzed cyclization/migration of propargylic alcohols for the synthesis of 3(2*H*)-furanones, pyrrolones, indolizines, and indolizinones / E. M. Bunnelle, C. R. Smith, S. K. Lee, S. W. Singaram, A. J. Rhodes, R. Sarpong // Tetrahedron – 2008. – 64. – P. 7008-7014.
70. Dhondi P. K. Rhodium-catalyzed addition of alkynes to activated ketones and aldehydes / P. K. Dhondi, J. D. Chisholm // Org. Lett. – 2006. – 8. – P. 67-69.
71. Silva F. Pd-catalyzed cascade Wacker-Heck reaction: chemoselective coupling of two electron-deficient reactants / F. Silva, M. Reiter, R. Mills-Webb, M. Sawicki, D. Klar, N. Bense, A. Wagner, V. Gouverneur // J. Org. Chem. – 2006. – 71. – P. 8390-8394.
72. Liu Y. Gold-catalyzed highly efficient access to 3(2*H*)-furanones from 2-oxo-3-butynoates and related compounds / Y. Liu, M. Liu, S. Guo, H. Tu, Y. Zhou, H. Gao // Org. Lett. – 2006. – 8. – P. 3445-3448.
73. Binder J. T. Synthesis of heterocyclic ring systems by transition-metal-catalyzed cyclization-migration reactions – a diversity-oriented strategy for the construction of spirocyclic 3(2*H*)-furanones and 3-pyrrolones / J. T. Binder, B. Crone, S. F. Kirsch C., Liébert, H. Menz // Eur. J. Org. Chem. – 2007. – P. 1636-1647.
74. Amslinger S. Limno-CP: a natural-product-inspired 5-aryl-3(2*H*)-furanone as scaffold for a library of α -modified enones / S. Amslinger, S. K. Lindner // Synthesis – 2011. – Vol. 16. – P. 2671-2683.

75. Marson C. M. A catalytic asymmetric protocol for the enantioselective synthesis of 3(2*H*)-furanones / C. M. Marson, E. Edaan, J. M. Morrell, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, D. T. Davies // *Chem. Commun.* – 2007. – P. 2494-2496.
76. Kusakabe T. Carbonylation of propargyl carbamates with palladium(II) bisoxazoline catalysts: efficient synthesis of 5-methoxy-3(2*H*)-furanones / T. Kusakabe, T. Takahashi, R. Shen, A. Ikeda, Y. D. Dhage, Y. Kanno, Y. Inouye, H. Sasai, T. Mochida, K. Kato // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2013. – 52. – P. 7845-7849.
77. Shemyakina O. A. Peculiarities of the tandem reaction between cyanoacetylenic alcohols and aminobenzoic acids: synthesis of 5,5-dialkyl-2-(3-aminophenyl)-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carbonitriles / O. A. Shemyakina, A. G. Mal'kina, V. V. Nosyreva, I. A. Ushakov, B. A. Trofimov // *Arkivoc* – 2012. – (viii) – P. 319-325.
78. Malkina A. G. One-pot tandem synthesis of fluorescent 5-naphthyl-3(2*H*)-furanones / A. G. Malkina, O. G. Volostnykh, K. B. Petrushenko, O. A. Shemyakina, V. V. Nosyreva, B. A. Trofimov // *Tetrahedron* – 2012. – 69. – P. 3714-3720.
79. He H. Copper-catalyzed [4+1] annulation between α -hydroxy ketones and nitriles: an approach to highly substituted 3(2*H*)-furanones / H. He, C. Qi, X. Hu, L. Ouyang, W. Xiong, H. Jiang // *J. Org. Chem.* – 2015. – 80. – P. 4957-4965.
80. Reiter M. Palladium-catalyzed oxidative cyclizations: synthesis of dihydropyranones and furanones / M. Reiter, H. Turner, R. Mills-Webb, V. Gouverneur // *J. Org. Chem.* – 2005. – 70. – P. 8478-8485.
81. Poonoth M. Cycloisomerization of bifunctionalized allenes: synthesis of 3(2*H*)-furanones in water / M. Poonoth, N. Krause // *J. Org. Chem.* – 2011. – 76. – P. 1934-1936.

82. Tang X. Synthesis of α -hydroxyallenes by copper-catalyzed SN_2 , substitution of propargylic dioxolanones / X. Tang, S. Woodward, N. Krause // Eur. J. Org. Chem. – 2009. – P. 2836-2844.
83. Winkler J. D. Synthesis of highly functionalized furanones via aldol reaction of 3-silyloxyfurans / J. D. Winkler, K. Oh, S. M. Asselin // Org. Lett. – 2005. – 7. – P. 387-389.
84. Stasevich G. Z. Oxiranyl *b*-aminovinyl ketones. Synthesis of 5-hydroxy-3-(1-oxo-2,3-epoxyalkyl)benzofurans / G. Z. Stasevich, V. L. Stepanenko, M.V. Kudrevatykh, O. Yu. Avrutina, O. N. Bubel // Chem. Heterocyclic Comp. – 2003. – Vol. 39. – № 6. – P. 707-712.
85. Saxena R. Studies on the catalytic hydrogenation of Baylis–Hillman derivatives of substituted isoxazolecarbaldehydes. Unusual retention of isoxazole ring during Pd–C-promoted hydrogenation of Baylis–Hillman adducts / R. Saxena, V. Singh, S. Batra // Tetrahedron – 2004. – 60. – P. 10311-10320.
86. Valiulin R. A. Interrupted oligomerization revisited: simple and efficient one-pot multicomponent approach to versatile synthetic intermediates / R. A. Valiulin, L. M. Halliburton, A. G. Kutateladze // Org. Lett. – 2007. – 9. – P. 4061-4063.
87. Medvedeva D.V. A new powerful approach to multi-substituted 3(2*H*)-furanones via Bronsted acid-catalyzed reactions of 4-diazodihydrofuran-3-ones / D. V. Medvedeva, X. V. Semenoka, L. L. Azarova, V. A. Rodina, A. A. Nikolaev // Synthesis – 2016. – Vol. 48. – P. 4525-4532.
88. Chen K. Computer-assisted desing of ionic liquids for efficient synthesis of 3(2*H*)-furanones: a domino reaction triggered by CO_2 / K. Chen, G. Shi, W. Zhang, H. Li, C. Wang // J. Am. Chem. Soc. – 2016. – 138. – P. 14198-14201.
89. Straus F. Über den eretz positive wasserstoffsdurich halogen I / F. Straus, L. Kollek, W. Heyn // Ber. – 1930. – T. 63. - № 7. – P. 1868-1885.

90. Jager G., Klauke E., Brandes W., Frohberger P.-E. // Патент ФРГ 2756031. Заявлен 1977. С. А. 1979.
91. Landor S. R. Copper (I) complex from 1-bromopropyn-3-ols, dimethyl formamide and copper (I) cyanide and their conversion to hydroxyacetylenic nitriles and hexadiynediols / S. R. Landor, B. Demetriou, R. Grzeskowiak, D. Pavey // J. Organometal. Chem. – 1975. – Vol. 93. – P. 129-137.
92. Trofimov B. A. Reaction of 3-(1-hydroxycyclohexyl)-2-propynenitrile with tris[2-(4-pyridyl)ethyl]phosphine oxide / B. A. Trofimov, L. V. Andriyankova, S. I. Shaikhudinova, T. I. Kazantseva, A. G. Mal'kina, S. A. Zhivet'ev, A. V. Afonin // Synthesis – 2002. – Vol. 7. – P. 853-855.
93. Tedeschi R. J. Acetylene // In: Encyclopedia of physical science and technology. San Diego: Academic Press. – 1992. – Vol. 1. – P. 63-65.
94. Hopf H., Witulsky B. Functionalized acetylenes in organic synthesis – the case of the 1-cyano- and the 1-halogenoacetylenes (Eds. Stang P. J., Diederich F. W.) // In: Modern acetylene chemistry. New York, Basel, Cambridge, Tokyo: VCH. – 1995. – P. 33-66.
95. Трофимов Б. А. Химия α,β -ацетиленовых γ -гидроксикислот и их производных / Б. А. Трофимов, А. Г. Малькина, Ю. М. Скворцов // ЖОрХ. – 1993. – Т. 29. – Вып. 6. – С. 1268-1291.
96. Trofimov B. A. Acetylene-based functionalized dihydrofuranones and related biomimetic assemblies / B. A. Trofimov, A. G. Mal'kina // Heterocycles – 1999. – Vol. 51. – № 10. – P. 2485-2522.
97. Trofimov B. A. New methodology of functionalization of the imidazole ring by alkynes / B. A. Trofimov, L. V. Andriyankova, K. V. Belyaeva // ХГС (Chem. Heterocyclic Comp.) – 2012. – V. 48. – № 1. – P. 147-154.
98. Скворцов Ю. М. 2-Имино-4-амино-5,5-диалкил-2,5-дигидрофураны / Ю. М. Скворцов, А. Г. Малькина, Б. А. Трофимов, А. Н. Волков, В. М. Бжезовский // ЖОрХ. – 1981. – Т. 17. – Вып. 4. – С. 884-885.
99. Скворцов Ю. М. Цианоацетилен и его производные. О взаимодействии третичных цианацетиленовых спиртов с аммиаком / Ю. М. Скворцов,

- А. Г. Малькина, Б. А. Трофимов, А. Н. Волков, Э. И. Косицына, В. К. Воронов // ЖОрХ. – 1982. – Т. 18. – Вып. 1. – С. 59-64.
100. Малькина А. Г. Цианоацетилен и его производные. Присоединение аммиака и метиламина к 4-гидрокси-4,4-дифенил-2-бутилонитрилу / А. Г. Малькина, Л. В. Соколянская, Р. Н. Кудякова, Л. М. Синеговская, А. И. Албанов, О. А. Шемякина, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 2005. – Т. 41. – Вып. 1. – С. 64-69.
101. Скворцов Ю. М. Взаимодействие первичных аминов с третичными цианоацетиленовыми спиртами / Ю. М. Скворцов, О. М. Фартышева, А. Г. Малькина, Э. И. Косицына, Т. В. Кашик, С. М. Пономарева, М. В. Сигалов, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 1986. – Т. 22. – Вып. 2. – С. 255-259.
102. Скворцов Ю. М. Формирование связанных иминодигидрофурановых циклов из цианоацетиленовых спиртов / Ю. М. Скворцов, О. М. Фартышева, А. Г. Малькина, Б. А. Трофимов // ХГС. – 1985. – № 12. – С. 1689-1670.
103. Трофимов Б. А. Синтез и люминесцентные свойства сопряженных иминодигидрофуранов / Б. А. Трофимов, А. Г. Малькина, Ю. М. Скворцов, Л. В. Соколянская, В. И. Смирнов, Э. И. Косицына // ДАН СССР – 1991. – Т. 318. – № 6. – С. 1395-1398.
104. Трофимов Б. А. Синтез и люминесцентные свойства сопряженных иминодигидрофуранов / Б. А. Трофимов, А. Г. Малькина, Ю. М. Скворцов, Л. В. Соколянская, В. И. Смирнов, Э. И. Косицына // ЖОрХ. – 1992. – Т. 28. – Вып. 5. – С. 881-887.
105. Трофимов Б. А. Цианоацетилен и его производные. Стереоселективный синтез бис(иминодигидрофуранов) из 4-гидрокси-4-метил-2-пентинитрила и ароматических аминов в одну препаративную стадию / Б. А. Трофимов, А. Г. Малькина, О. А. Шемякина, Р. Н. Кудякова, Л. В. Соколянская, Л. М. Синеговская, А. И.

- Албанов, В. И. Смирнов, О. Н. Кажева, А. Н. Чехлов, О. А. Дьяченко // ЖОрХ. – 2005. – Т. 41. – Вып. 6. – С. 903-909.
106. Скворцов Ю. М. Цианоацетилен и его производные. Присоединение вторичных аминов к нитрилам ацетиленовых оксикислот / Ю. М. Скворцов, А. Г. Малькина, Е. И. Мощевитина Э. И., Косицына, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 1992. – Т. 28. – Вып. 7. – С. 1371-1376.
107. Трофимов Б. А. Цианоацетилен и его производные. Присоединение азотистоводородной кислоты к нитрилам ацетиленовыхгидроксикислот: синтез функционально замещенных винилазидов / Б. А. Трофимов, А. Г. Малькина, Р. Н. Кудякова // ЖОрХ. – 1993. – Т. 29. – Вып. 10. – С. 1942-1946.
108. Малькина А. Г. Цианоацетилен и его производные. 4-Азидо-5,5-диалкил-2-имино-2,5-дигидрофураны / А. Г. Малькина, Р. Н. Кудякова, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 2001. – Т. 37. – Вып. 5. – С. 737-740.
109. Кудякова Р. Н. Цианоацетилен и его производные. Алкокси производные третичных цианоацетиленовых спиртов / Р.Н. Кудякова Ю. М., Скворцов, А. Г. Малькина, Э. И. Косицына, В. Б. Модонов // ЖОрХ. – 1991. – Т. 27. – Вып. 3. – С. 521-525.
110. Малькина А. Г. Цианоацетилен и его производные. Гидрогалогенирование 4-алкил-4-гидрокси-2-алкинонитрилов А. Г./ Малькина, В. В. Носырева, Р. Н. Кудякова, Л. В. Соколянская Б. А., Трофимов // ЖОрХ. – 2001. – Т. 37. – Вып. 5. – С. 689-693.
111. Малькина А. Г. Цианоацетилен и его производные. Взаимодействие третичных цианацетиленовых спиртов и тиолов / А. Г. Малькина, Ю. М. Скворцов, Е. И. Мощевитина, В. Б. Модонов, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 1990. – Т. 26. – Вып. 6. – С. 1216-1220.
112. Малькина А. Г. Неожиданное направление роданирования третичных цианоацетиленовых спиртов / А. Г. Малькина, Ю. М.

- Скворцов, Е. И. Мощевитина, Б. А. Трофимов // ЖОрХ. – 1988. – Т. 24. – Вып. 11. – С. 2454-2455.
113. Трофимов Б. А. 4-Цианометилен-2-цианометил-2-(1-тиоциано-1-метилалкил)-1,3-оксатиоланы из цианоацетиленовых спиртов и роданида аммония / Б. А. Трофимов, Ю. М. Скворцов, Е. И. Мощевитина, А. Г. Малькина, В. К. Бельский // ЖОрХ. – 1989. – Т. 25. – Вып. 1. – С. 221-222.
114. Трофимов Б. А. Цианоацетилен и его производные. Реакции 1-циано-1-алкин-3-олов с тиоциановой кислотой и ее солями / Б. А. Трофимов, Ю. М. Скворцов, Е. И. Мощевитина, А. Г. Малькина, В. К. Бельский // ЖОрХ. – 1991. – Т. 27. – Вып. 6. – С. 1188-1193.
115. Trofimov B. A. Unexpected smooth cyclizations of γ -hydroxy- α,β -acetylenic nitriles with thiocyanate anion / B. A. Trofimov, Yu. M. Skvortsov, A. G. Mal'kina, V. K. Bel'ski, E. I. Moshchevitina // Sulfur Lett. – 1991. – Vol. 13(2). – P. 63-73.
116. Скворцов Ю. М. Цианоацетилен и его производные. Реакции третичных цианоацетиленовых спиртов с бензимидазолом / Ю. М. Скворцов, А. Г. Малькина, Б. А. Трофимов, А. Н. Волков, Н. П. Глазкова, А. Г. Пройдаков // ЖОрХ. – 1982. – Т. 18. – Вып. 5. – С. 983-986.
117. Скворцов Ю. М. Цианоацетилен и его производные. Взаимодействие третичных цианоацетиленовых спиртов и их ацеталей с имидазолом / Ю. М. Скворцов, А. Г. Малькина, Б. А. Трофимов, Э. И. Косицына, В. К. Воронов, Л. В. Байкалова // ЖОрХ. – 1984. – Т. 20. – Вып. 5. – С. 1108-1115.
118. Trofimov B. A. Exceptionally easy ring cleavage of benzimidazoles by α,β -acetylenic γ -hydroxynitriles and water / B. A. Trofimov, L. V. Andriyankova, L. P. Nikitina, K. V. Belyaeva, A. G. Mal'kina, A. V. Afonin // Synthesis. – 2010. – No. 9. – P. 1536-1542.

119. Trofimov B. A. A facile annelation of pyridines with nitriles of α,β -acetylenic γ -hydroxyacids / B. A. Trofimov, L. V. Andriyankova, S. A. Zhivet'ev, A. G. Mal'kina, V. K. Voronov // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – 43. – P. 1093-1096.
120. Trofimov B. A. Stereoselective annelation of 3-substituted imidazo[4.5-b]pyridines with cyanoacetylenic alcohols and domino rearrangement of the adducts / B. A. Trofimov, L. V. Andriyankova, L. P. Nikitina, K. V. Belyaeva, A. G. Mal'kina, O. A. Dyachenko, O. N. Kazheva, A. N. Chekhlov, A. V. Afonin // *ARKIVOC* – 2012. – (vi) – P. 229-244.
121. Trofimov B. A. Tandem regio- and stereospecific cyclization of ethyl isonicotinate with cyanoacetylenic alcohols to provide novel polycondensed heterocyclic systems / B. A. Trofimov, A. G. Mal'kina, V. V. Nosyreva, O. A. Shemyakina, A. I. Albanov, A. V. Afonin, O. N. Kazheva, G. G. Alexandrov, O. A. Dyachenko // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53, N 8. – P. 927-930.
122. Trofimov B. A. Synthesis of new amino acids with 5-imino-2,5-dihydro-3-furanyl substituents at the amino group / B. A. Trofimov, A. G. Mal'kina, O. A. Shemyakina, A. P. Borisova, V. V. Nosyreva, O. A. Dyachenko, O. N. Kazheva, G. G. Alexandrov // *Synthesis* – 2007. – Vol. 17. – P. 2641-2646.
123. Trofimov B. A. Reactions of aminobenzoic acids with α,β -acetylenic γ -hydroxy nitriles: synthesis of functionalized amino acids and unusually facile esterification and acetylene hydration / B. A. Trofimov, A. G. Mal'kina, O. A. Shemyakina, V. V. Nosyreva, A. P. Borisova, A. I. Albanov, O. N. Kazheva, G. G. Alexandrov, A. N. Chekhlov, O. A. Dyachenko // *Tetrahedron*. – 2009. – 65. – P. 2472-2477.
124. Trofimov B. A. Synthesis of functionalized L-cysteine and L-methionine by reaction with electron-deficient acetylenes / B. A. Trofimov, A. G. Mal'kina, O. A. Shemyakina, V. V. Nosyreva, A. P. Borisova, S. S. Khutsishvili, L. B. Krivdin // *Synthesis*. – 2009. – Vol. 18. – P. 3136-3142.

125. Trofimov B. A. Chemo- and regiospecific modification of D,L-tryptophan by reaction with α,β -acetylenic γ -hydroxy nitriles / B. A. Trofimov, A. G. Mal'kina, A. P. Borisova, O. A. Shemyakina, V. V. Nosyreva, A. I. Albanov // *Synthesis*. – 2010. – Vol. – 18. – P. 3174-3178.
126. Mal'kina A. G. Chemo- and regioselective modification of D,L-phenylalanine with α -cyanoacetylenic alcohols in water / A. G. Mal'kina, A. P. Borisova, V. V. Nosyreva, O. A. Shemyakina, A. I. Albanov, B. A. Trofimov // *Arkivoc* – 2011. – (ix) – P. 281-288.
127. Малькина А. Г. Хемо- и региоселективная модификация L-гистидина третичными цианопропаргиловыми спиртами / А. Г. Малькина, В. В. Носырева, О. А. Шемякина, А. П. Борисова, А. И. Албанов, А. А. Татаринова, Б. А. Трофимов // *Изв. АН. Сер.хим.* – 2013. – № 11. – С. 2538-2543.
128. Trofimov B. A. Chemo-, regio- and stereospecific addition of adenine and 8-azaadenine to α,β -acetylenic γ -hydroxy nitriles: a short-cut to novel acyclic adenosine analogues / B. A. Trofimov, A. G. Mal'kina, V. V. Nosyreva, O. A. Shemyakina, A. P. Borisova, L. I. Larina, O. N. Kazheva, G. G. Alexandrov, O. A. Dyachenko // *Tetrahedron* – 2010. – Vol. 66. – P. 1699-1705.
129. Mal'kina A. G. Regio- and stereoselective modification of cytosine with cyanopropargylic alcohols / A. G. Mal'kina, V. V. Nosyreva, O. A. Shemyakina, A. I. Albanov, B. A. Trofimov // *Mendeleev Commun.* – 2017. – 27. – P. 14-15.
130. Trofimov B. A. Chemo- and regioselective modification of adenosine with tertiary cyanopropargylic alcohols / B. A. Trofimov, V. V. Nosyreva, O. A. Shemyakina, A. G. Mal'kina, A. I. Albanov // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – № 43. – P. 5769-5772.
131. Nosyreva V. V. Reaction of cytidine with cyanopropargylic alcohols: synthesis of functionalized cytidine cyclic ketals / V. V. Nosyreva, A. G.

- Mal'kina, O. G. Volostnykh, A. I. Albanov, B. A. Trofimov // *Synthesis* – 2013. – Vol. 45. – P. 3263-3268.
132. Nosyreva V. V. Modification of guanosine with cyanopropargylic alcohols / V. V. Nosyreva, A. G. Mal'kina, A. I. Albanov, B. A. Trofimov // *Tetrahedron Letters* – 2014. – 55. – P. 5426-5429.
 133. Гусарова Н. К. Химия ацетилена. Новые главы (Под ред. Егорова М.П.) / Н. К. Гусарова, А. И. Михалева, Е. Ю. Шмидт, А. Г. Малькина // Новосибирск: Наука – 2013. – С. 368. ISBN: 978-5-02-019116-7.
 134. Miller S.I., Tanaka R. Selective organic transformation (Ed Thyagarajab B.S.) // New York: Wiley-Interscience –1978. – 1. – P. 814-825.
 135. Dickstein J.I., Miller S.I. The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond (Ed. Patai S.) NewYork: Wiley – 1978. – 2. – P. 814.
 136. Kilroy T. G. Synthesis of Dihydrofurans Substituted in the 2-Position / T. G. Kilroy, T. P. O'Sullivan, P. J. Guiry // *Eur. J. Org. Chem.* – 2005. – 23. – P. 4929-4949.
 137. Marks K. M. The selectivity of austocystin D arises from cell-line-specific drug activation by cytochrome P450 enzymes / K. M. Marks, E. S. Park A., Arefolov, K. Russo, K. Ishihara, J. E. Ring, J. Clardy, A. S. Clarke, H. E. Pelish // *J. Nat. Prod.* – 2011. – 74. – P. 567-572.
 138. Lallemand J.-Y. A concise synthesis of an advanced clerodin intermediate through a vaultier tandem reaction / J.-Y. Lallemand, Y. Six, L. Ricard // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – P. 503-508.
 139. Huang A.-C. (-)-Menthol inhibits WEHI-3 leukemia cells in vitro and in vivo / A.-C. Huang, J.-G. Chung, S.-C. Kuo, H.-F. Lu, T.-P. Lin // *In vivo* – 2007. – 21. – P. 227-230.
 140. Deidda D. Bactericidal activities of the pyrrole derivative BM212 against multidrug-resistant and intramacrophagic *Mycobacterium tuberculosis* strains / D. Deidda, G. Lampis, R. Fioravanti, M. Biava, G. C. Porretta, S. Zanetti, R. Pompei // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – 42. – P. 3035-3037.

141. Ragno R. Antimycobacterial pyrroles: synthesis, anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity and QSAR studies / R. Ragno, G. R. Marshall, R. Di Santo, R. Costi, S. Massa, R. Rompei, M. Artico // Bioorg. Med. Chem. – 2000. – 8. – P. 1423-1432.
142. Biava M. Antimycobacterial compounds. New pyrrole derivatives of BM212 / M. Biava, G. C. Porretta, D. Deidda, R. Pompei, A. Tafic, F. Manettic // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – 12. – P. 1453-1458.
143. Santo R. Di. Arylthiopyrrole (AThP) derivatives as non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors: synthesis, structure-activity relationships, and docking studies (part 1) / R. Di Santo, R. Costi, M. Artico, G. Miele, A. Lavecchia, E. Novellino, A. Bergamini, R. Cancio, G. Maga // Chem. Med. Chem. – 2006. – 1. – P. 1367-1378.
144. Teixeira C. Molecular modeling studies of N-substituted pyrrole derivatives – potential HIV-1 gp41 inhibitors / C. Teixeira, F. Barbault, J. Rebehmed, K. Liu, L. Xie, H. Lu, S. Jiang, B. Fan, F. Maurel // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – 16. – P. 3039-3048.
145. He X. Y. Design, synthesis and biological evaluation of 3-substituted 2,5-dimethyl-N-(3-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)pyrroles as novel potential HIV-1 gp41 inhibitors / X. Y. He, P. Zou, J. Qiu, L. Hou, S. Jiang, S. Liu, L. Xie // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – 12. – P. 6726-6734.
146. Wang C. Design, synthesis, and biological evaluation of highly potent small molecule–peptide conjugates as new HIV-1 fusion inhibitors / C. Wang, W. Shi, L. Cai, L. Lu, Q. Wang, T. Zhang, J. Li, Z. Zhang, K. Wang, L. Xu, X. Jiang, S. Jiang, K. Liu // J. Med. Chem. – 2013. – 56. – P. 2527-2539.
147. Regueiro-Ren A. Inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) attachment. Structure–activity relationships associated with 4-fluoro-6-azaindole derivatives leading to the identification of 1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-(4-fluoro-7-[1.2.3]triazol-1-yl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl)ethane-1,2-dione (BMS-585248) / A. Regueiro-Ren, Q. M.

- Xue, J. J. Swidorski, Y.-F. Gong, M. Mathew, D. D. Parker, Z. Yang, B. Eggers, C. D'Arienzo, Y. Sun, J. Malinowski, Q. Gao, D. Wu, D. R. Langley, R. J. Colonno, C. Chien, D. M. Grasela, M. Zheng, P.-F. Lin, N. A. Meanwell, J. F. Kadow // *J. Med. Chem.* – 2013. – 56. – P. 1656-1669.
148. Di Santo R. Inhibiting the HIV integration process: past, present, and the future / R. Di Santo // *J. Med. Chem.* – 2014. – 57. – P. 539-566.
149. Protopopova M. In search of new cures for tuberculosis / M. Protopopova, E. Bogatcheva, B. Nikonenko, S. Hundert, L. Einck, C. A. Nacy // *Med. Chem.* – 2007. – 3. – P. 301-316.
150. Janin Y. L. Antituberculosis drugs: ten years of research / Y. L. Janin // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – 15. – P. 2479-2513.
151. Biava M. 1,5-Diphenylpyrrole derivatives as antimycobacterial agents. Probing the influence on antimycobacterial activity of lipophilic substituents at the phenyl rings / M. Biava, G. C. Porretta, G. Poce, A. De Logu, M. Saddi, R. Meleddu, F. Manetti, E. De Rossi, M. Botta // *J. Med. Chem.* – 2008. – 51. – P. 3644-3648.
152. Findik E. Synthesis of multi-substituted 4,5-dihydrofuran derivatives from (S)-limonene and 1,3-dicarbonyl compounds and their biological activities / E. Findik, A. Dingil, I. Karaman, Y. Budak, M. Ceylan // *E.-J. Chem.* – 2009. – 6. – P. 53-58.
153. Logoglu E. Synthesis of 4,5-dihydrofuran-3-carbonitrile derivatives with electron-rich alkenes in the presence of manganese(III) acetate / E. Logoglu, M. Yilmaz, H. Katircioglu, M. Yakut, M. Mercan // *S. Med. Chem. Res.* – 2010. – 19. – P. 490-496.
154. Taylor E. C., Jones R. A. *Pyrroles*; Wiley: New York, 1990.
155. Sundburg, R. J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 2; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1996, 119.

156. Tao H., Hwang I., Boger D. L. Multidrug resistance reversal activity of permethyl ningalin B amide derivatives / H. Tao, I. Hwang, D. L. Boger // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – 14. – P. 5979-5981.
157. Rochais C. Synthesis and biological evaluation of novel pyrrolopyrrolizinones as anticancer agents / C. Rochais, V. Lisowski, P. Dallemagne, S. Rault // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – 14. – P. 8162-8175.
158. Clark B. R. Polyenylpyrroles and polyenylfurans from an australian isolate of the soil *Ascomycete Gymnoascus reessii* / B. R. Clark, R. J. Capon, E. Lacey, S. Tennant, J. H. Gill // *Org. Lett.* – 2006. – 8. – P. 701-704.
159. Шемякина О. А. Однореакторная стереоселективная тандемная сборка функционализированного фуран-3(2*H*)-она из γ -гидроксиалк-2-иннитрилов и 3-гидроксibenзойной кислоты / О. А. Шемякина, А. В. Степанов, О. Г. Волостных, А. Г. Малькина, И. А. Ушаков, Б. А. Трофимов // *ЖОрХ.* – 2014. – Т. 50. – № 11. – С. 1631-1634.
160. Трофимов Б. А. Домино-реакция третичных цианопропаргиловых спиртов с 3-гидроксibenзойной кислотой: синтез функционализированных 3(2*H*)-фуранонов / Б. А. Трофимов, А. В. Степанов, О. Г. Волостных, О. А. Шемякина, А. Г. Малькина // *Материалы III Всероссийской научной конференции "Успехи синтеза и комплексообразования."* Москва. – 2014. – С. 291.
161. Mal'kina A. G. A facile linking of the pyrrole ring with functionalized 3(2*H*)-furanone moieties / A. G. Mal'kina, O. A. Shemyakina, A. V. Stepanov, O. G. Volostnykh, I. A. Ushakov, L. N. Sobenina, T. N. Borodina, V. I. Smirnov, B. A. Trofimov // *Synthesis* – 2016. – Vol. 44. – P. 271-280.
162. Трофимов Б. А. Тандемная однореакторная сборка 1-винилпирролил-3(2*H*)-фуранонов из цианопропаргиловых спиртов и 1-винилпиррол-2-карбоновых кислот / Б. А. Трофимов, О. Г. Волостных, А. Г. Малькина, А. В. Степанов, И. А. Ушаков, Л. Н. Собенина // *Материалы III Всероссийской конференции по органической химии.* Санкт-Петербург. – 2013. – С. 335.

163. CCDC 1411948 и 1449929 содержат дополнительные кристаллографические данные соединений **6н** и **6з**, соответственно. Эти данные можно получить www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
164. Mal'kina A. G. Organocatalyzed microwave-assisted competing cyclization of cyanopropargylic alcohols with carboxylic acids: 4-cyano-3(2*H*)-furanones versus 4-cyano-[(*Z*)-3-cyanomethylene]-2,3-dihydrofurans / A. G. Mal'kina, A. V. Stepanov, L. N. Sobenina, O. A. Shemyakina I. A., Ushakov, V. I. Smirnov, B. A. Trofimov // *Synthesis* – 2016. – Vol. 44. – P. 1880-1891.
165. Степанов А. В. Органо-катализируемая конкурирующая циклизация цианопропаргильных спиртов с карбоновыми кислотами при микроволновом содействии: 4-циано-3(2*H*)-фураноны против 4-циано-(*Z*)-3-цианометилен-2,3-дигидрофуранов / А. В. Степанов, О. Г. Волостных, О. А. Шемякина, А. Г. Малькина, Б. А. Трофимов // Материалы школы-конференции молодых ученых с международным участием "V Научные чтения, посвященные памяти академика А. Е. Фаворского." Иркутск. – 2017. – С. 59.
166. CCDC 992073 содержит дополнительные кристаллографические данные соединения **7е**. Эти данные можно получить www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
167. Gryparis C. Functionalized 3(2*H*)-furanones via photooxygenation of (β -keto)-2-substituted furans: application to the biomimetic synthesis of merrekentrone C / C. Gryparis, I. N. Lykakis, C. Efe, I.-P. Zaravinos, T. Vidali, E. Kladou, M. Stratakis // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – 9. – P. 5655-5658.
168. Yamada T. The relationship between the CD Cotton effect and the absolute configuration of FD-838 and its seven stereoisomers / T. Yamada, H. Kitada, T. Kajimoto, A. Numata, R. Tanaka // *J. Org. Chem.* – 2010. – 75. – 4146-4153.

169. Trofimov B. A. Expedient access to functionalized furan/3(2*H*)-furanone ensembles via microwave-assisted domino reactions / B. A. Trofimov, A. V. Stepanov, A. G. Mal'kina, O. G. Volostnykh, O. A. Shemyakina, I. A. Ushakov // *Synthetic Commun.* – 2015. – Vol. 45. – P. 2718-2729.
170. Kleemann A., Engel J., Kutscher B., Reichert D. In: *Pharmaceutical substances: Syntheses, Patents, Applications* (Eds. Thieme, Stuttgart) New York – 2001. – P. 332-333; P. 956-958.
171. Mal'kina A. G. Synthesis of 5-thienylfuran-3(2*H*)-ones via the microwave-assisted tandem reaction of cyanopropargylic alcohols with thiophene-2-carboxylic acids / A. G. Mal'kina, O. G. Volostnykh, A. V. Stepanov, I. A. Ushakov, K. B. Petrushenko, B. A. Trofimov // *Synthesis* – 2013. – Vol. 45. – P. 3435-3441.
172. Волостных О. Г. Домино-реакция цианацетиленовых спиртов и 2-тиофенкарбоновой кислоты: синтез новых функционализированных тиенил-3(2*H*)-фуранонов / О. Г. Волостных, О. А. Шемякина, А. В. Степанов, В. В. Носырева, А. Г. Малькина // *Материалы XV Молодежной школы-конференции по органической химии. Уфа.* – 2012. – С. 111.
173. Sheldrick G.M. SHELXS-97, Program for crystal structure determination. University of Gottingen, Germany, 1997.
174. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr.* – 2008. – D64. – P. 112 – 122.