

СИНТЕЗ ФОСФОНМЕТИЛИРОВАННЫХ БРОМАЦЕТИЛФУРАНОВ И ИХ РЕАКЦИИ С 1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

© 2021 г. Л. М. Певзнер*, А. И. Поняев

*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия*

**e-mail: pevzner_lm@list.ru*

Поступило в Редакцию 28 декабря 2020 г.

После доработки 28 декабря 2020 г.

Принято к печати 20 января 2021 г.

Бромирование (диэтоксифосфорилметил)ацетилфуранов диоксандибромидом в смеси хлороформа и уксусной кислоты в присутствии следовых количеств бромистого водорода при комнатной температуре протекает селективно по метильной группе кетона, не затрагивая фосфонатную группу. Полученные бромацетильные производные использованы для алкилирования ацетоуксусного эфира и циклогексан-1,3-диона. Реакция 1,4-дикетона, полученного из ацетоуксусного эфира, с гидразингидратом в спирте при комнатной температуре приводит к образованию фурилпиразинов за счет ароматизации промежуточных азинов под действием атмосферного кислорода.

Ключевые слова: ацетилфураны, бромирование, 1,3-дикарбонильные соединения, алкилирование, кето-енольная таутомерия, пиразины

DOI: 10.31857/S0044460X21040107

Как известно, 1,4-дикетоны являются исходными веществами для получения большого числа разнообразных гетероциклических систем. Продолжая изучение подходов к синтезу фурансодержащих гибридных гетероциклических систем, имеющих в своей структуре фосфонатную группу, мы обратились к разработке метода получения функционально замещенных 1,4-дикетонов фуранового ряда, основанного на алкилировании 1,3-дикарбонильных соединений фосфонметилированными бромацетилфуранами.

В настоящее время ассортимент известных бромацетилфуранов очень ограничен. 2-Бромацетилфуран получают бромированием ацетилфурана бромом в диэтиловом эфире или в смеси эфир-диоксан [1–3]. 3-Бромацетилфуран был синтезирован бромированием 3-ацетилфурана бромом в смеси уксусной кислоты и толуола, а также с использованием в качестве бромирующего агента ди-

бромида меди при кипячении в смеси хлороформа с этилацетатом [4, 5]. Фосфорсодержащие бромацетилфураны до настоящего времени не получены. В то же время, изучение бромирования эфиров фурилметанфосфоновых кислот показало [6], что связь Р–С довольно легко расщепляется молекулярным бромом, тогда как действие бромистого водорода часто приводит к деалкилированию эфиров фурилметанфосфоновых кислот. Поэтому бромирование фосфонметилированных ацетилфуранов желательно проводить комплексно-связанным бромом при низких температурах в средах с невысокой кислотностью.

В качестве исходных соединений нами были выбраны соединения 1–6 (схема 1), структуры которых охватывают все шесть возможных вариантов относительного расположения ацетильной и диалкилфосфонметильной группы в фурановом кольце. Фосфонаты 1, 3, 4, 6 были синтезированы

Схема 1.

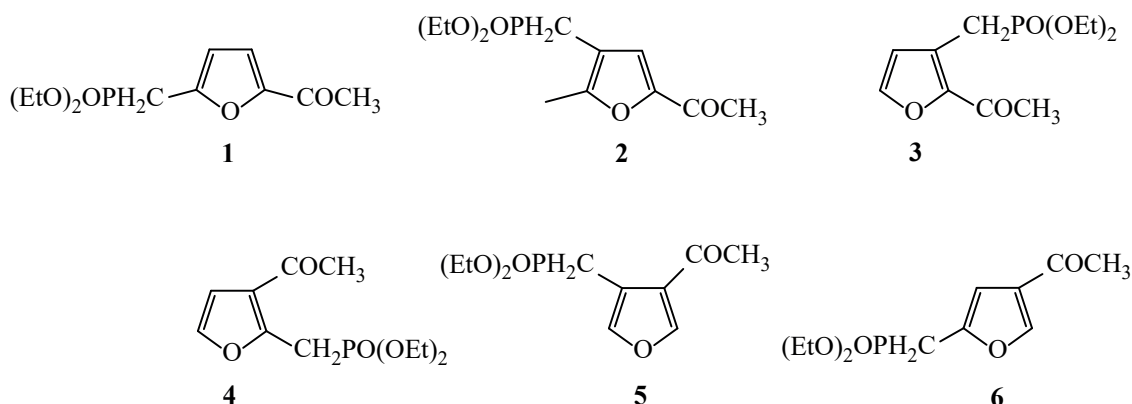
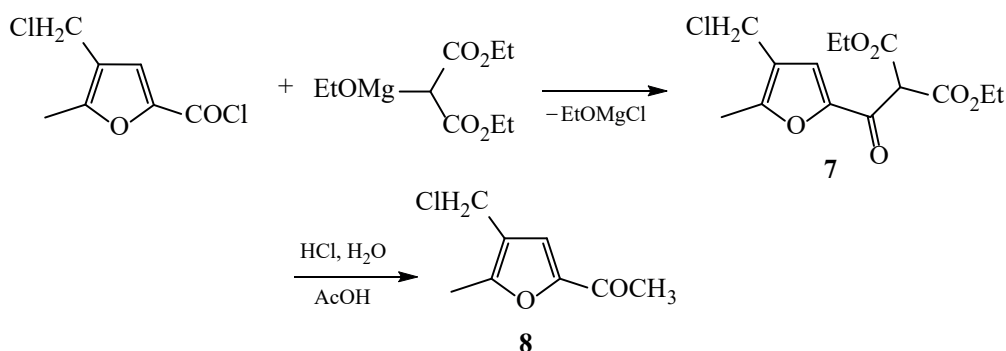


Схема 2.



известным способом из соответствующих бромидов по реакции Арбузова [7], а для соединений **2** и **5** был разработан метод синтеза из известных хлорангидридов соответствующих хлорметилфурancarбоновых кислот [8].

Реакцией этоксимagneйного производного диэтилмалоната с 4-хлорметил-5-метил-2-фурилхлоридом в смеси абсолютного эфира и абсолютного этанола при 10–15°C был синтезирован диэтиловый эфир (4-хлорметил-5-метил-2-фурил)малоновой кислоты **7** (схема 2) с выходом 92%.

В растворе соединение **7** существует в виде двух конформеров. Сигнал протона метиновой группы ацилмалоната в спектре ЯМР ^1H наблюдается при 4.40 м. д., сигналы протонов хлорметильной группы проявляются при 5.00 и 5.03 м. д. в соотношении 1:0.5. Сигналы протона H^3 фуранового кольца располагаются при 7.05 и 7.25 м. д. и имеют то же соотношение интенсивностей. Ядро углерода метиновой группы ацилмалоната дает два сигнала

при 61.24 (минорный) и 61.26 м. д. (основной). Карбонильная группа фуруильного фрагмента представлена двумя сигналами при 176.61 (основной) и 176.67 м. д. (минорный). Удвоение сигналов наблюдается также для всех ядер углерода малонатного фрагмента, а также для углерода метильной группы и ядер C^2 , C^4 и C^5 фуранового кольца.

Нагревание соединения **7** в смеси разбавленной соляной и уксусной кислот в течение 3 ч приводит к гидролизу и декарбоксилированию обеих кислотных групп ацилмалонатового эфира (схема 3). Ацетилфуран **8** был выделен с выходом 50%.

Для перехода от хлорметилфурана **8** к целевому фосфонату **2** были использованы два пути (схема 3). Первый включал реакцию Финкельштейна для получения иодметилфурана **9** и последующее фосфорилирование в условиях реакции Арбузова. Реакцию Финкельштейна проводили в ацетоне при комнатной температуре, используя двукратный избыток дигидрата иодида натрия.

Схема 3.

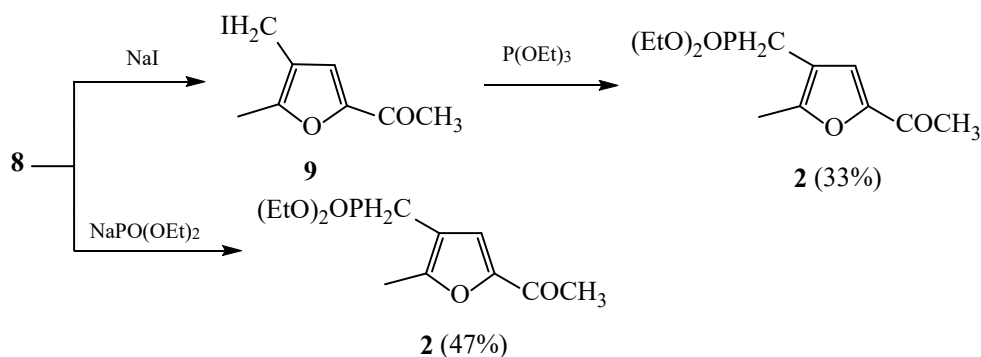
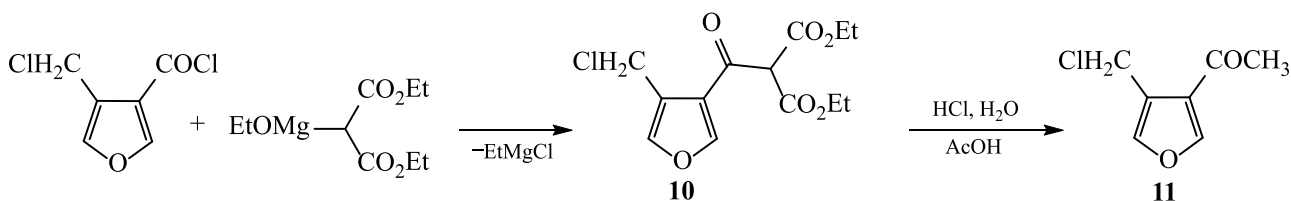


Схема 4.



Иодметилфуран **9** представлял собой бесцветные кристаллы с т. пл. 56°C, быстро выделяющие иод на свету. Образование иодметильной группы подтверждалось наличием синглета метиленовых протонов при 4.20 м. д., сигнал соответствующего ядра углерода располагался при -6.49 м. д. Выход соединения **9** составил 44%. При нагревании его с триэтилфосфитом в мольном соотношении 1:2.4 при 120°C начинается отгонка иодистого этила. Фосфорилирование заканчивается в пределах 5 мин по достижении температуры реакционной массы 160°C. Перегонкой реакционной массы целевой фосфонат **2** был выделен с выходом 33%.

Фосфорилирование соединения **8** в условиях реакции Михаэлиса–Беккера оказалось более удачным. Реакцию проводили в бензоле с небольшим избытком диэтилфосфористого натрия при 80°C в течение 9 ч. Фосфонат **2** был выделен перегонкой в вакууме с выходом 47%.

Для синтеза ацетилфурана **5** использовали аналогичный подход. На первой стадии действием этоксимагнииевого производного малонового эфира на 4-хлорметил-3-фурилхлорид при 10–12°C с выходом 90% был получен соответствующий фурилмалоновый эфир **10** (схема 4). Этот продукт спектрально различимых конформеров не имеет.

Сигнал протонов хлорметильной группы наблюдается при 4.74 м. д., а сигнал соответствующего ядра углерода регистрируется при 36.36 м. д. Метиновый протон проявляется сигналом при 4.90 м. д., который коррелирует с сигналом ядра углерода, находящимся при 63.82 м. д. Сигнал углерода карбонильной группы кетона располагается при 183.23 м. д.

При кипячении фурилмалоната **10** в смеси уксусной и разбавленной соляной кислоты проходит последовательный гидролиз и декарбоксилирование до 4-хлорметил-3-ацетилфурана **11**, который был выделен с выходом 57% (схема 4). Сигнал протонов метильной группы кетона наблюдается при 2.43 м. д., сигнал соответствующего ядра углерода при 28.04 м. д., а сигнал ядра углерода карбонильной группы располагается при 192.87 м. д.

Хлорметилкетон **11** действием иодистого натрия в ацетоне при комнатной температуре был превращен в иодид **12** с выходом 93% (схема 5). В спектре ЯМР сигнал метиленовых протонов иодметильной группы наблюдается при 4.50 м. д., а ядро соответствующего атома углерода резонирует при -7.16 м. д.

Фосфорилирование соединения **12** триэтилфосфитом при температуре от 115 до 150°C в те-

Схема 5.

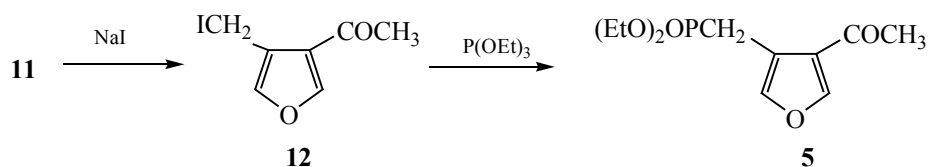
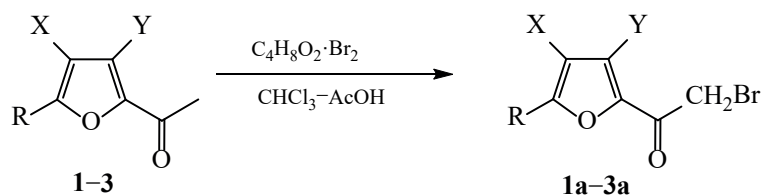
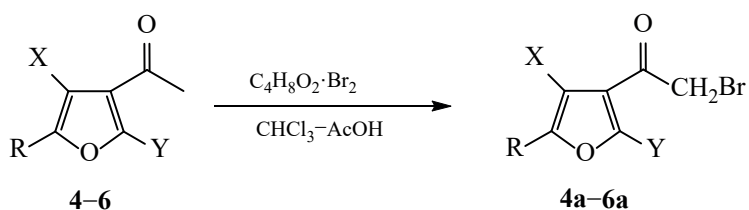


Схема 6.



R = (EtO)₂OPCH₂, X = Y = H (1, 1a); R = CH₃, X = (EtO)₂OPCH₂, Y = H (2, 2a); R = X = H, Y = (EtO)₂OPCH₂ (3, 3a).



R = X = H, Y = (EtO)₂OPCH₂ (4, 4a); R = Y = H, X = (EtO)₂OPCH₂ (5, 5a); R = (EtO)₂OPCH₂, X = Y = H (6, 6a).

чение 10 мин приводит к целевому фосфонату **5** с выходом 68% (схема 5).

Бромирование фосфонатов **1–6** проводили в смеси хлороформ-уксусная кислота (схема 6). Для создания кислотности среды, достаточной для енолизации кетона в начальный момент реакции, к реакционной смеси прибавляли несколько капель раствора бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте. В качестве бромлирующего агента использовали предварительно приготовленный раствор диоксандибромида в смеси хлороформа и избытка диоксана. Выделяющийся в ходе реакции бромистый водород при этом также до некоторой степени связывается диоксаном и дезактивируется настолько, что ни в одном случае деалкилирования фосфонатов не наблюдалось. Бромирование вели при комнатной температуре, прибавляя по каплям раствор диоксандибромида к раствору кетона. Выделения тепла в ходе реакции почти не наблюдалось, только в случае фосфонатов **1, 3** и **4** темпе-

ратура реакционной массы поднималась на 2–3°C. Исчезновение окраски брома происходило для фосфонатов **2–6** практически в момент прибавления, в случае фосфоната **1** для обесцвечивания реакционной массы после прибавления 2–3 капель раствора диоксандибромида требовалось около 5 мин. Выходы бромацетильных производных **1a–6a** колебались в пределах 84–94% без определенной зависимости от строения субстрата. В случае бромирования фосфоната **4** отмечали образование дибромацетильного производного **13** в качестве минорного продукта. Для характеристики он был синтезирован специально с выходом 69% бромированием монобромида **4a** в аналогичных условиях (схема 7).

Синтезированные бромацетилфураны **1a–6a** были использованы для алкилирования таких типичных СН-кислот, как ацетоуксусный эфир и циклогексан-1,3-дион. Реакцию проводили в смеси абсолютного диоксана и абсолютного этанола

Схема 7.

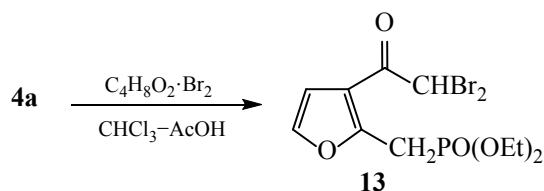
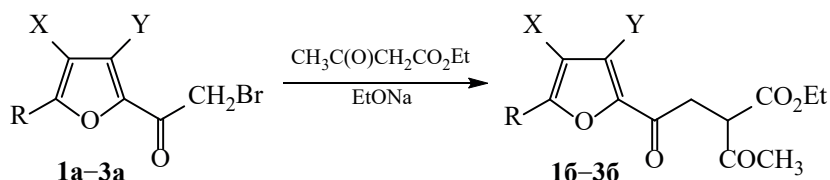
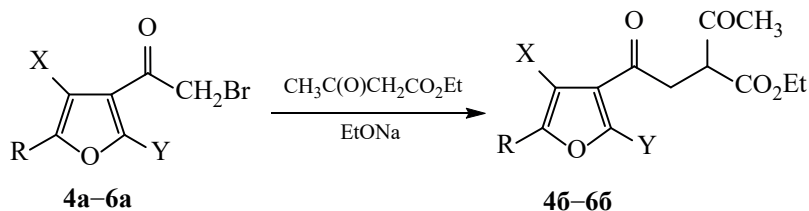


Схема 8.



R = (EtO)₂OPCH₂, X = Y = H (**1a**, **6**); R = CH₃, X = (EtO)₂OPCH₂,
Y = H (**2a**, **6**); R = X = H, Y = (EtO)₂OPCH₂ (**3a**, **6**).



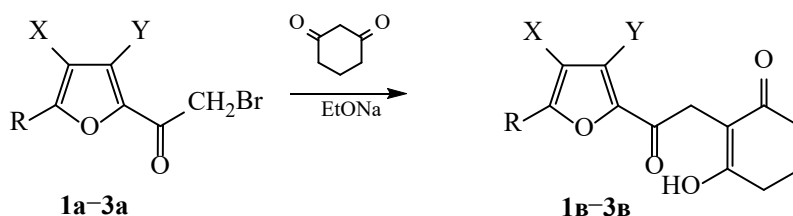
R = X = H, Y = (EtO)₂OPCH₂ (**4a**, **6**); R = Y = H, X = (EtO)₂OPCH₂ (**5a**, **6**);
R = (EtO)₂OPCH₂, X = Y = H (**6a**, **6**).

в соотношении 10:1, металлизирование СН-кислот проводили свежеприготовленным этилатом натрия. Алкилирование проводили при 90°C в течение 10 ч. Во всех случаях были получены только моноалкильные производные СН-кислот (схема 8).

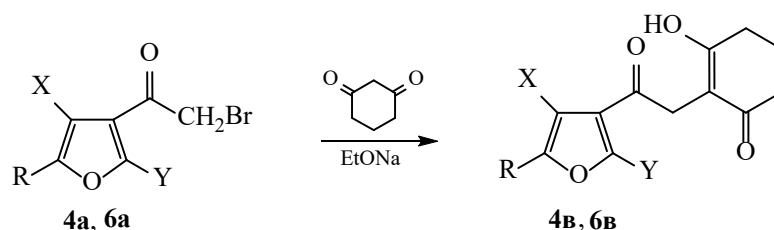
В спектрах ЯМР ¹H продуктов алкилирования ацетоуксусного эфира **16–66** исчезает синглет протонов бромацетильной группы в области 4.2–4.5 м. д. и вместо нее появляется мультиплет в интервале 3.2–3.5 м. д. Он представляет собой АВ-часть АВХ-системы, образованной сигналами протонов метиленовой и метиновой групп алкильного фрагмента. Сигнал протона метиновой группы во всех случаях перекрывается интенсивными сигналами групп ОСН₂, однако в углеродных спектрах четко прослеживаются два сигнала при 36.4–38.4 и 53.1–53.5 м. д. Первый из них соответствует углероду метиленовой, а второй – метиновой группы. Константа взаимодействия метиленовых прото-

нов J_{AB} составляет 18.0–18.8 Гц. Во всех случаях протон, дающий сильнополюсный сигнал, обозначен Н_А, слабополюсный – Н_В, а протон метиновой группы – Н_Х. При этом оказывается, что константа взаимодействия J_{AX} во всех случаях меньше J_{BX}. Среднее значение первой из них составляет 5.3 Гц, а второй – 8.3 Гц. Следовательно, двугранный угол между ядрами Н_А и Н_Х оказывается больше, чем между Н_В и Н_Х. Таким образом, анализ спектральных характеристик соединений **16–66** доказывает, что все они являются продуктами моноалкилирования, существующие в кетонной форме. Значения выходов продуктов алкилирования в случае 2-бромацетилфуранов **1a** и **2a** с удаленными заместителями составляют 61 и 54% соответственно. В случае 2,3-дизамещенных соединений **3a** и **4a** выход немного уменьшается, до 50% и 49% соответственно. В случае 3,4-дизамещенного 3-бромацетилфурана **5a** выход составляет 72%, а

Схема 9.



R = (EtO)₂OPCH₂, X = Y = H (**1a**, **в**); R = CH₃, X = (EtO)₂OPCH₂, Y = H (**2a**, **в**); R = X = H, Y = (EtO)₂OPCH₂ (**3a**, **в**).



R = X = H, Y = (EtO)₂OPCH₂ (**4a**, **в**); R = (EtO)₂OPCH₂, X = Y = H (**6a**, **в**).

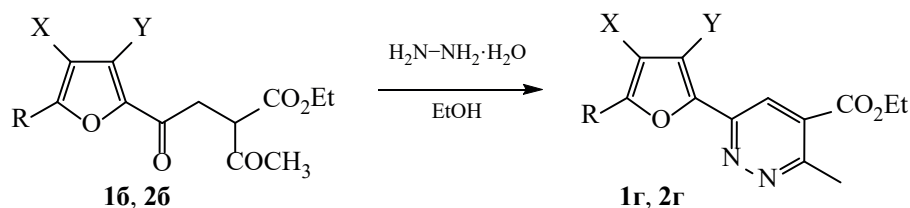
его 2,4-дизамещенный изомер **6a** дает продукт алкилирования с выходом 69%. Отсюда следует, что 3-бромацетилфураны, в которых объемная диэтоксифосфорилметильная группа находится в положении 4 или 5 легче реагируют с ацетоуксусным эфиром, чем 2-бромацетилфураны с удаленными заместителями, а 2,3-дизамещенные соединения оказываются наименее активными независимо от расположения бромацетильной группы. Впрочем, эти различия оказываются очень невелики.

В спектрах ЯМР продуктов алкилирования циклогексан-1,3-диона (схема 9) наблюдается совершенно другая картина. Сигналы протонов фрагмента CH_2CO -фуран представляют собой АВ-систему, причем величина константы расщепления J_{AB} в соединениях **1в**, **3в**, **4в** составляет 12.4, 14.2 и 14.4 Гц соответственно, а в соединении **6в** – 4.0 Гц. Соединение **2в** существует в виде двух спектрально различимых конформеров, константы J_{AB} в них равны 9.2 и 3.6 Гц соответственно. Сигнал ядра углерода метиленовой группы в рассматриваемых соединениях располагается в пределах 36.5–41.5 м. д., что соответствует величине, отмеченной для продуктов алкилирования ацетоуксусного эфира. Напротив, вместо сигнала при 66–67 м. д., характерного для ядра углерода метиновой группы в спектрах продуктов алкили-

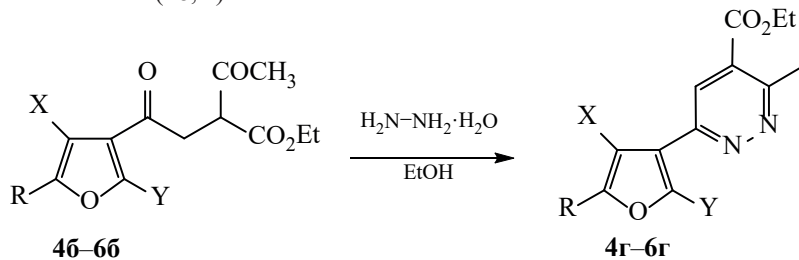
рования ацетилацетона [9], наблюдаются два сигнала в интервалах 110–115 и 186–191 м. д. соответственно. В спектрах ЯМР ¹H соединений **2в–4в** наблюдается сигнал при 8.05–8.20 м. д. В спектре соединения **1в** он смещается до 7.6 м. д. Приведенные данные показывают, что продукты алкилирования циклогексан-1,3-диона существуют в виде моноенольной формы. Узость сигнала протона гидроксильной группы и местонахождение его в сильном для енолов поле можно объяснить образованием водородной связи между этим протоном и кислородом карбонильной группы, связанной с фурановым кольцом.

Выходы продуктов алкилирования в случае 2-бромацетилфуранов **1a** и **2a** с удаленными от реакционного центра заместителями находятся в пределах 36–46%. Напротив, в случае 3-замещенного 2-бромацетилфурана **3a** выход целевого продукта оказывается равным 81%, т. е. в два раза выше, хотя при алкилировании ацетоуксусного эфира они отличаются мало. В случае 3-бромацетилфуранов **4a** и **6a** наблюдается обратная картина. Выход продукта алкилирования **4в** оказывается равным 29%, а соединения **6в** – 63%, т. е. тенденция, наблюдаемая при алкилировании ацетоуксусного эфира, сохраняется.

Схема 10.



R = (EtO)₂OPCH₂, X = Y = H (**16, r**); R = CH₃, X = (EtO)₂OPCH₂,
 Y = H (**26, r**).



R = X = H, Y = (EtO)₂OPCH₂ (**46, r**); R = Y = H, X = (EtO)₂OPCH₂ (**56, r**),
 R = (EtO)₂OPCH₂, X = Y = H (**66, r**).

Полученные эфиры 2-ацетил-3-фурил-3-оксобутановой кислоты **16–66** были введены в реакцию с гидразингидратом с целью получения циклических диазинов (схема 10). Реакцию проводили в этаноле при комнатной температуре в течение 12–15 ч. Оказалось, что под действием кислорода воздуха сразу же происходит ароматизация диазина с образованием эфиров 3-метил-6-фурилпиридазин-4-карбоновых кислот **1r, 2r** и **4r–6r**. В реакции соединения **36** с гидразингидратом на воздухе образуется сложная смесь продуктов, которую разделить не удалось.

В спектрах ЯМР ¹H синтезированных соединений исчезают сигналы протонов фрагмента COCH₂CH и появляется синглет при 7.6–8.1 м. д., который был отнесен к протону Н⁵ пиридазинового кольца. В спектрах ЯМР ¹³C появляются сигналы в интервалах 141–146 (C³), 128.2–128.7 (C⁴), 121–124 (C⁵) и 137–140 м. д. (C⁶). Поскольку все сигналы ядер углерода фуранового кольца расщеплены от фосфора, идентификация сигналов пиридазинового кольца может быть сделана однозначно. Наблюдаемые величины химических сдвигов находятся в хорошем соответствии с данными, опубликованными для эфиров 3-метилпиридазин-4-карбоновой кислоты и их изомеров [10, 11].

Состав соединения **5r** был подтвержден с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения. Определенной зависимости выхода пиридазинов **1r, 2r, 4r–6r** от строения фуранового фрагмента не прослеживается. Следует только отметить, что соединение **5r** с 3,4-дизамещенным фурановым фрагментом было выделено с выходом 74%, тогда как в остальных случаях он колебался в пределах 28–53%.

Таким образом, бромирование фосфорилированных ацетилфуранов комплексно-связанным бромом в слабокислых средах протекает по ацетильной группе. Диалкоксифосфорилметильный фрагмент при этом затрагивается. Полученные бромацетильные соединения гладко алкилируют такие СН-кислоты, как ацетоуксусный эфир и циклогексан-1,3-дион с образованием монозамещенных соединений. Производные ацетоуксусного эфира существуют исключительно в кетонной форме, а производные циклогексан-1,3-диона в виде моноенолов. В реакции с гидразингидратом эфиры 2-ацетил-4-[(диэтоксифосфорилметил)фурил]-4-оксобутановых кислот дают циклические диазины, которые кислородом воздуха сразу же окисляются до эфиров 6-фурилпиридазин-4-карбоновых кислот.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , и ^{31}P получали на приборе Bruker AVANCE-400 [400.13 (^1H), 161.97 (^{31}P), 100.16 МГц (^{13}C)]. Масс-спектры (ESI) получали на приборе Bruker MicrOTOF.

Диэтиловый эфир (4-хлорметил-5-метил-2-фурил)малоновой кислоты (7). К смеси 3.9 мл малонового эфира, 4.7 мл абсолютного этанола и 0.78 г магниевой стружки прибавляли небольшой кристаллик иода и нагревали при перемешивании до начала бурной реакции. Температуру реакционной массы поддерживали в пределах 80–85°C, периодически охлаждая ее холодной водой, а после прекращения выделения тепла нагревали при этой же температуре еще 1 ч. Полученную смесь охлаждали до 40–45°C, затем приливали абсолютный диэтиловый эфир до полного растворения выкристаллизовавшегося этоксимагниевого производного. Образовавшуюся смесь кипятили при перемешивании до полного растворения магния, охлаждали до 10°C и прибавляли по каплям раствор 4.04 г 4-хлорметил-5-метил-2-фурилхлорида в 10 мл абсолютного эфира, поддерживая температуру реакционной массы 10–15°C. Полученный раствор перемешивали еще 2 ч и оставляли на ночь. На следующий день реакционную массу разлагали 20%-ной серной кислотой до полного растворения выпавшего за ночь осадка. Органический слой отделяли, промывали 20 мл воды, 20 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. После удаления в вакууме растворителя и избытка малоната, получали 6.09 г (92%) целевого продукта в виде бесцветного очень вязкого масла (соотношение конформеров 1:0.5). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: общие сигналы, 1.24 т (6H, CH_3 -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.38 с (3H, CH_3 -фуран), 4.23 к (4H, CH_2O , J_{HH} 7.2 Гц), 4.40 уш. с (1H, CH); основной конформер, 5.00 с (2H, CH_2Cl), 7.05 с (1H, H^3 -фуран); минорный конформер, 5.03 с (2H, CH_2Cl), 7.25 с (1H, H^3 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: основной конформер, 12.11 (CH_3 -фуран), 13.93 (CH_3 -эфир), 36.14 (CH_2Cl), 61.26 (CH), 62.29 (CH_2O), 117.76 (C^3 -фуран), 120.66 (C^4 -фуран), 149.04 (C^2 -фуран), 156.59 (C^5 -фуран), 164.46 (C=O-малонат), 176.61 (C=O-фуран); минорный конформер, 12.27 (CH_3 -фуран), 13.84 (CH_3 -эфир), 36.14 (CH_2Cl), 61.24 (CH), 62.35 (CH_2O), 117.76 (C^3 -фуран), 120.61 (C^4 -фуран), 149.20 (C^2 -фуран),

156.56 (C^5 -фуран), 164.39 (C=O-малонат), 176.67 (C=O-фуран).

4-Хлорметил-5-метил-2-ацетилфуран (8). Фурилмалонат **7** (12.30 г) растворяли в смеси 40 мл ледяной уксусной кислоты, 10 мл воды и 6 мл концентрированной соляной кислоты и нагревали при перемешивании 3 ч при 90°C. Образовавшуюся смесь выливали в 120 мл воды, насыщали хлористым натрием и экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Экстракт промывали водой, раствором NaCl и сушили сульфатом натрия. Перегонкой в вакууме выделяли 3.36 г (50%) соединения **8** с т. кип. 107–108°C (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.37 с (3H, CH_3 -фуран), 2.38 с (3H, CH_3 -кетон), 4.41 с (2H, CH_2Cl), 7.12 с (1H, H^3 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.13 (CH_3 -фуран), 25.67 (CH_3 -кетон), 36.51 (CH_2Cl), 119.20 (C^3 -фуран), 119.68 (C^4 -фуран), 150.72 (C^2 -фуран), 155.47 (C^5 -фуран), 195.95 (C=O).

4-Иодметил-5-метил-2-ацетилфуран (9). К раствору 4.00 г дигидрата иодистого натрия в 25 мл ацетона прибавляли 1.92 г хлорметилфурана **8**. Выделение осадка хлористого натрия начиналось сразу после смешения реагентов. Реакционную смесь оставляли на 12 ч при комнатной температуре в темноте, затем выливали в 100 мл 10%-ного раствора сульфита натрия, встряхивали и экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Экстракт промывали 20 мл 10%-ного раствора сульфита натрия, 20 мл воды, 20 мл раствора NaCl, сушили сульфатом натрия в темноте, затем упаривали. Выход 1.30 г (44%), т. пл. 56°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.29 с (3H, CH_3 -фуран), 2.41 с (3H, CH_3 -кетон), 4.20 с (2H, CH_2I), 7.10 с (1H, H^3 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: –6.93 (CH_2I), 12.35 (CH_3 -фуран), 25.73 (CH_3 -кетон), 119.37 (C^3 -фуран), 121.105 (C^4 -фуран), 150.43 (C^2 -фуран), 154.63 (C^5 -фуран), 186.00 (C=O).

4-(Диэтоксифосфорилметил)-5-метил-2-ацетилфуран (2). а. Реакция Арбузова. Смесь 1.30 г иодида **9** и 2 мл триэтилфосфита нагревали при перемешивании. При 120°C начиналась отгонка иодистого этила. Температуру реакционной массы постепенно поднимали до 160°C, при этом выделение иодистого этила завершалось. Время реакции составляло около 5 мин. Перегонкой реакционной массы получали 0.45 г (33%) фосфоната **2** с т. кип. 165°C при 1 мм рт. ст. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ ,

м. д.: 1.25 т (6Н, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.31 д (3Н, CH_3 -фуран, J_{PH} 3.2 Гц), 2.37 с (3Н, CH_3 -кетон), 2.84 д (2Н, CH_2P , J_{PH} 20.4 Гц), 4.04 д. к (4Н, CH_2O , J_{PH} 15.2, J_{HH} 7.2 Гц), 7.10 с (1Н, H^3 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.11 д (CH_3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 1.5 Гц), 16.41 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 23.17 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 143.5 Гц), 25.61 (CH_3 -кетон), 62.60 д (CH_2O , $^2J_{\text{PC}}$ 6.7 Гц), 112.81 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.3 Гц), 120.67 (C^3 -фуран), 150.42 (C^2 -фуран), 155.10 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 10.2 Гц), 185.91 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 25.63 м. д.

б. Реакция Михаэлиса–Беккера. К раствору диэтилфосфористого натрия, приготовленному из 0.5 г натрия и 3.5 мл диэтилфосфита в 20 мл бензола прибавляли в один прием раствор 3.36 г хлорида **8** в 5 мл бензола. Реакционную массу кипятили при перемешивании 10 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и промывали 10 мл воды. Водный слой промывали 10 мл бензола, объединенные органические фазы промывали 15 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Перегонкой в вакууме получали 2.52 г (47%) фосфоната **2** с т. кип. 165°C при 1 мм рт. ст. Спектры ЯМР идентичны приведенным выше.

Диэтиловый эфир (4-хлорметил-3-фуроил) малоновой кислоты (10). К смеси 2.6 мл малонового эфира и 3 мл абсолютного этанола прибавляли 0.52 г магниевой стружки и небольшой кристаллик иода. Полученную смесь нагревали до начала бурной реакции, а затем внешним охлаждением поддерживали температуру в пределах 80 – 85°C . После прекращения выделения тепла реакционную массу кипятили 1 ч, охлаждали до 40 – 45°C и прибавляли абсолютный эфир до полного растворения выкристаллизовавшегося этоксимагниевого производного малонового эфира. Образовавшийся раствор кипятили 3–4 ч до полного растворения магния, охлаждали до 10°C и при этой температуре прибавляли по каплям при перемешивании раствор 2.55 г 4-хлорметил-3-фуроилхлорида в 5 мл абсолютного эфира. Образовавшуюся смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч и оставляли на ночь. На следующий день реакционную массу разлагали 20%-ной серной кислотой до полного растворения выпавшего за ночь осадка. Органический слой отделяли, промывали водой, раствором NaCl и сушили сульфатом натрия. Отгоняли под вакуумом растворители и избыточный

малонат, в остатке получали 3.88 г (90%) целевого продукта в виде слабо окрашенного сиропообразного вещества. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.28 т (6Н, CH_3 -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 4.28 к (4Н, CH_2O -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 4.74 д (2Н, CH_2Cl , $^4J_{\text{HH}}$ 1.2 Гц), 4.90 с (1Н, CH), 7.56 д. т (1Н, H^5 -фуран, $^4J_{\text{HH}}$ 1.2, 1.6 Гц), 8.06 д (1Н, H^2 -фуран, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.93 (CH_3 -эфир), 36.36 (CH_2Cl), 62.62 (CH_2O -эфир), 63.82 (CH), 123.14 (C^4 -фуран), 124.15 (C^3 -фуран), 143.69 (C^5 -фуран), 149.75 (C^2 -фуран), 164.20 ($\text{C}=\text{O}$ -малонат), 183.23 ($\text{C}=\text{O}$ -кетон).

4-Хлорметил-3-ацетилфуран (11). Смесь 3.88 г ацилмалоната **10**, 15 мл ледяной уксусной кислоты, 2 мл воды и 2 мл концентрированной соляной кислоты перемешивали 4 ч при 80°C . После этого реакционную массу разбавляли 50 мл воды, насыщали раствором хлористым натрием и экстрагировали хлороформом (3×15 мл). Экстракт промывали 20 мл воды, 10 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Перегонкой в вакууме выделяли 1.15 г (57%) целевого продукта **11**, т. кип. 95°C при 1 мм рт. ст., т. пл. 45°C . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.42 с (3Н, CH_3), 4.73 уш. с (2Н, CH_2Cl), 7.51 уш. с (1Н, H^5 -фуран), 8.01 д (1Н, H^2 -фуран, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 28.04 (CH_3), 36.73 (CH_2Cl), 122.59 (C^4 -фуран), 125.41 (C^3 -фуран), 143.47 (C^5 -фуран), 149.49 (C^2 -фуран), 192.87 ($\text{C}=\text{O}$).

4-Иодметил-3-ацетилфуран (12). К раствору 5 г дигидрата иодистого натрия в 25 мл ацетона прибавляли при комнатной температуре 2.14 г хлорида **11**. Образовавшуюся смесь выдерживали сутки при комнатной температуре в темноте, затем выливали в 100 мл воды и добавляли 5 г сульфата натрия и 30 мл хлороформа. Полученную смесь встряхивали до обесцвечивания. Отделяли органический слой, водный слой экстрагировали хлороформом (2×15 мл). Объединенные вытяжки промывали водой, раствором NaCl и сушили хлористым кальцием в темноте. Раствор упаривали, остаток кристаллизовался. Выход 3.13 г (93%), т. пл. 54°C . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.43 с (3Н, CH_3), 4.50 уш. с (2Н, CH_2I), 7.52 уш. с (1Н, H^5 -фуран), 8.01 д (1Н, H^2 -фуран, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: -7.16 (CH_2I), 28.33 (CH_3), 123.80 (C^4 -фуран), 124.79 (C^3 -фуран), 143.58 (C^5 -фуран), 149.66 (C^2 -фуран), 192.35 ($\text{C}=\text{O}$).

4-(Диэтоксифосфорилметил)-3-ацетилфуран

5. Смесь 3.13 г иодида 12 и 5 мл триэтилфосфита нагревали при перемешивании. При 115°C началась отгонка иодистого метила, которая завершилась при 150°C. Время реакции составляло 10 мин. Перегонкой в вакууме получали 2.23 г (68%) фосфоната **5** в виде бесцветного масла, т. кип. 145°C при 1 мм рт. ст. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м. д.: 1.23 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.43 с (3H, CH_3 -кетон), 3.37 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.8 Гц), 4.03 д. к (4H, CH_2O , J_{PH} 15.2, J_{HH} 7.2 Гц), 7.62 уш. с (1H, H^5 -фуран), 8.34 уш. с (1H, H^2 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ_{C} , м. д.: 15.81 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 20.28 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 140.6 Гц), 27.74 (CH_3 -кетон), 61.43 д (CH_2O , $^2J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц), 115.09 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.1 Гц), 125.75 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 143.31 д (C^2 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 7.8 Гц), 150.04 (C^5 -фуран), 193.24 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (ацетон- d_6), δ_{P} : 25.84 м. д.

Бромирование (диэтоксифосфорилметил)-ацетилфуранов. К раствору 10 ммоль (диэтоксифосфорил)ацетилфурана **1–6** в смеси 30 мл хлороформа, 4 мл уксусной кислоты и 3 капель 33%-ного раствора бромистого водорода в уксусной кислоте прибавляли по каплям при перемешивании раствор диоксандибромида, приготовленный растворением 10.8 ммоль брома в смеси 2 мл диоксана и 10 мл хлороформа. Прибавление вели с такой скоростью, чтобы цвет раствора был слабо-оранжевым, а температура реакционной смеси оставалась в пределах 20–22°C. После окончания прибавления бромлирующего агента реакционную смесь перемешивали при этой же температуре 2–3 ч, промывали ледяной водой (2×15 мл), 15 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 15 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре.

5-(Диэтоксифосфорилметил)-2-бромацетилфуран (1a). Выход 94%, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.26 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 3.29 д (2H, CH_2P , J_{PH} 21.6 Гц), 4.07 д. к (4H, CH_2O , J_{PH} 14.8, J_{HH} 7.2 Гц), 4.24 с (2H, CH_2Br), 6.45 д. д (1H, H^4 -фуран, J_{HH} 3.2, J_{PH} 3.2 Гц), 7.25 д (1H, H^3 -фуран, J_{HH} 3.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.36 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 27.25 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.5 Гц), 29.83 (CH_2Br), 62.65 д (CH_2O , $^2J_{\text{PC}}$

6.6 Гц), 111.69 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 6.4 Гц), 120.82 д (C^3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 3.2 Гц), 149.56 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 3.0 Гц), 152.42 д (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 8.5 Гц), 193.24 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} : 20.95 м. д.

4-(Диэтоксифосфорилметил)-5-метил-2-бромацетилфуран (2a). Выход 89%, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.24–1.34 м (6H, CH_3 -фосфонат), 2.38 д (3H, CH_3 , J_{PH} 2.8 Гц), 2.88 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.4 Гц), 4.04–4.12 м (4H, CH_2O), 4.24 с (2H, CH_2Br), 7.28 уш. с (1H, H^3 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.34 д (CH_3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 1.3 Гц), 16.46 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.8 Гц), 23.22 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 143.6 Гц), 29.72 (CH_2Br), 62.31 д (CH_2O , $^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 113.77 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.3 Гц), 120.37 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 2.8 Гц), 147.94 (C^2 -фуран), 156.46 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 10.3 Гц), 179.54 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} : 25.31 м. д.

3-(Диэтоксифосфорилметил)-2-бромацетилфуран (3a). Выход 87%, желто-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.18 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 3.46 д (2H, CH_2P , J_{PH} 22.0 Гц), 3.99 д. к (4H, CH_2O , J_{PH} 15.2, J_{HH} 7.2 Гц), 4.27 с (2H, CH_2Br), 6.63 уш. с (1H, H^4 -фуран), 7.45 уш. с (1H, H^5 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.29 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1 Гц), 23.57 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 138.5 Гц), 31.06 (CH_2Br), 62.23 д (CH_2O , $^2J_{\text{PC}}$ 6.4 Гц), 115.88 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 3.3 Гц), 127.27 д (C^3 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.9 Гц), 145.55 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц), 146.27 д (C^2 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 10.1 Гц), 181.79 д (C=O, $^4J_{\text{PC}}$ 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} : 24.26 м. д.

2-(Диэтоксифосфорилметил)-3-бромацетилфуран (4a). Выход 84%, желто-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.23–1.27 м (6H, CH_3 -фосфонат), 3.77 д (2H, CH_2P , J_{PH} 22.0 Гц), 4.07 д. к (4H, CH_2O , J_{PH} 14.4, J_{HH} 7.2 Гц), 4.54 с (2H, CH_2Br), 7.10 уш. с (1H, H^4 -фуран), 7.63 уш. с (1H, H^5 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 15.79 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 26.37 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 137.0 Гц), 33.88 (CH_2Br), 61.96 д (CH_2O , $^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 110.67 д (C^4 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.6 Гц), 119.55 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 7.6 Гц), 142.34 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц), 153.77 д (C^2 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 13.7 Гц), 186.99 (C=O, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} : 20.55 м. д.

4-(Диэтоксифосфорилметил)-3-бромацетилфуран (5a). Выход 93%, светло-желтое мас-

ло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.25 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 3.37 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.8 Гц), 4.04 д к (4H, CH_2O , J_{PH} 15.2 Гц, J_{HH} 7.2 Гц), 4.56 с (2H, CH_2Br), 7.68 уш. д (1H, H^5 -фуран, J_{PH} 3.6 Гц), 8.58 уш. с (1H, H^2 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 15.83 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.8 Гц), 20.37 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 140.7 Гц), 33.23 (CH_2Br), 61.60 д (CH_2O , $^2J_{\text{PC}}$ 6.4 Гц), 115.54 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.1 Гц), 122.84 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 5.8 Гц), 143.68 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 7.9 Гц), 150.54 (C^2 -фуран), 187.07 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} : 25.39 м. д.

5-(Диэтоксифосфорилметил)-3-бромацетилфуран (6а). Выход 85%, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.25 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.0 Гц), 3.20 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.8 Гц), 4.06 д к (4H, CH_2O , J_{PH} 15.6, J_{HH} 7.0 Гц), 4.15 с (2H, CH_2Br), 6.59 уш. д (1H, H^4 -фуран, J_{PH} 4.0 Гц), 8.05 уш. с (1H, H^2 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.35 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 26.56 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 142.9 Гц), 31.57 (CH_2Br), 62.15 д (CH_2O , $^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 107.18 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 7.3 Гц), 125.70 д (C^3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.7 Гц), 147.74 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц), 148.63 д (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.3 Гц), 185.89 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} : 21.76 м. д.

2-(Диэтоксифосфорилметил)-3-дибром-ацетилфуран (13) получали аналогично из 3.26 г (9.6 ммоль) бромацетилфурана **4а**. Выход 2.79 г (69%), красно-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.22 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 3.73 д (2H, CH_2P , J_{PH} 22.4 Гц), 4.04 д к (4H, CH_2O , J_{PH} 14.8, J_{HH} 7.2 Гц), 6.26 с (1H, CHBr_2), 6.86 д (1H, H^4 -фуран, J_{HH} 1.6 Гц), 7.37 д. д (1H, H^5 -фуран, J_{HH} 1.6, J_{PH} 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.29 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1 Гц), 27.01 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 137.4 Гц), 41.52 (CHBr_2), 62.58 д (CH_2O , $^2J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 110.46 д (C^4 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц), 115.98 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 7.7 Гц), 141.95 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц), 156.43 д (C^2 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 13.7 Гц), 181.76 д ($\text{C}=\text{O}$, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} : 20.54 м. д.

Алкилирование СН-кислот бромацетилфуранами 1а–6а. Растворяли 5.25 мг-экв. свежеприготовленной натриевой фольги в смеси 1 мл абсолютного этанола и 10 мл безводного диоксана. После образования гомогенного раствора прибавляли 5.50 ммоль алкилируемого субстрата

и перемешивали 20 мин, затем прибавляли в один прием 5.00 ммоль бромацетилфурана и нагревали полученную смесь 10 ч при 90°C при интенсивном перемешивании. После завершения реакции отгоняли растворители, остаток растворяли в 30 мл хлороформа, промывали 10 мл воды, 10 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре.

Этиловый эфир 2-ацетил-4-[5-(диэтоксифосфорилметил)фур-2-ил]-4-оксобутановой кислоты (16). Выход 61%, светло-красное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.23–1.31 м (9H, CH_3 -эфир, CH_3 -фосфонат), 2.25 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.29 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.8 Гц), 3.30 д. д (1H, CH_2 , H_A , J_{AB} 18.0, J_{AH} 3.0 Гц), 3.49 д. д (1H, CH_2 , H_B , J_{AB} 18.0, J_{BH} 8.2 Гц), 4.10 д. к (4H, CH_2O -фосфонат, J_{PH} 14.8, J_{HH} 7.2 Гц), 4.18 к (2H, CH_2O -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 6.43 д. д (1H, H^4 -фуран, J_{PH} 3.2, J_{HH} 3.2 Гц), 7.17 д (1H, H^3 -фуран, J_{HH} 3.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.06 (CH_3 -эфир), 16.33 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 27.13 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.7 Гц), 30.10 (CH_3 -ацетил), 36.57 (CH_2CO), 53.37 (CH), 61.33 (CH_2O -эфир), 62.62 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.0 Гц), 62.67 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.1 Гц), 111.19 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 6.4 Гц), 120.80 д (C^3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 3.2 Гц), 151.32 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.8 Гц), 151.44 д (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 8.4 Гц), 168.68 ($\text{C}=\text{O}$ -эфир), 185.36 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран), 202.07 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетил). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} : 21.30 м. д.

Этиловый эфир 2-ацетил-4-[5-метил-4-(диэтоксифосфорилметил)фур-2-ил]-4-оксобутановой кислоты (26). Выход 54%, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.23–1.33 м (9H, CH_3 -эфир, CH_3 -фосфонат), 2.23 д (3H, CH_3 , J_{PH} 2.8 Гц), 2.38 с (3H, CH_3 -ацетил), 2.86 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.4 Гц), 3.23 д. д (1H, CH_2 , H_A , J_{AB} 18.2, J_{AH} 5.8 Гц), 3.29 д. д (1H, CH_2 , H_B , J_{AB} 18.0, J_{BH} 8.0 Гц), 4.02–4.12 м (4H, CH_2O -фосфонат), 4.18 к (2H, CH_2O -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 7.16 с (1H, H^3 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.17 д (CH_3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 1.5 Гц), 14.01 (CH_3 -эфир), 16.43 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.8 Гц), 23.19 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 143.4 Гц), 29.66 (CH_3 -ацетил), 36.42 (CH_2CO), 53.41 (CH), 61.71 (CH_2O -эфир), 62.30 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.7 Гц), 62.33 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 113.09 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.2 Гц), 120.65 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 2.0 Гц), 149.65 (C^2 -фуран),

155.34 д (C⁵-фуран, ³J_{PC} 10.1 Гц), 168.76 (C=O-эфир), 185.21 (C=O-фуран), 200.65 (C=O-ацетил). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_p: 25.51 м. д.

Этиловый эфир 2-ацетил-4-[3-(диэтоксифосфорилметил)фур-2-ил]-4-оксобутановой кислоты (36). Выход 50%, желто-коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.17–1.22 м (9H, CH₃-эфир, CH₃-фосфонат), 2.19 с (3H, CH₃-ацетил), 3.34 д. д (1H, CH₂, H_A, J_{AB} 18.6, J_{AH} 6.0 Гц), 3.47 д. д (1H, CH₂P, H_A, J_{AB} 14.8, J_{AP} 20.8 Гц), 3.51 д. д (1H, CH₂P, H_B, J_{AB} 14.8, J_{BP} 20.8 Гц), 3.52 д. д (1H, CH₂, H_B, J_{AB} 18.6, J_{BH} 8.4 Гц), 3.95–4.06 м (4H, CH₂O-фосфонат), 4.12 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.0 Гц), 6.71 уш. с (1H, H³-фуран), 7.42 уш. с (1H, H⁴-фуран). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.01 (CH₃-эфир), 16.23 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.9 Гц), 23.41 д (CH₂P, ¹J_{PC} 138.0 Гц), 30.06 (CH₃-ацетил), 37.47 (CH₂CO), 53.15 (CH), 61.25 (CH₂O-эфир), 62.11 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.4 Гц), 62.23 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.5 Гц), 115.35 д (C⁴-фуран, ³J_{PC} 3.5 Гц), 124.94 д (C³-фуран, ²J_{PC} 9.6 Гц), 144.94 д (C⁵-фуран, ⁴J_{PC} 2.0 Гц), 147.78 д (C²-фуран, ³J_{PC} 10.4 Гц), 167.06 (C=O-эфир), 187.88 д (C=O-фуран, ⁴J_{PC} 1.9 Гц), 200.62 (C=O-ацетил). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_p: 24.80 м. д.

Этиловый эфир 2-ацетил-4-[2-(диэтоксифосфорилметил)фур-3-ил]-4-оксобутановой кислоты (46). Выход 49%, желто-коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.21–1.26 м (9H, CH₃-эфир, CH₃-фосфонат), 2.23 с (3H, CH₃-ацетил), 3.29 д.д (1H, CH₂, H_A, J_{AB} 18.8, J_{AH} 4.6 Гц), 3.43 д. д (1H, CH₂, H_B, J_{AB} 18.8, J_{BH} 8.4 Гц), 3.75 д (2H, CH₂P, J_{PH} 22.4 Гц), 4.00–4.11 м (4H, CH₂O-фосфонат), 4.16 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.0 Гц), 6.71 уш. с (1H, H³-фуран), 7.33 уш. с (1H, H⁴-фуран). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.04 (CH₃-эфир), 16.24 уш. д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.0 Гц), 26.61 д (CH₂P, ¹J_{PC} 138.3 Гц), 30.17 (CH₃-ацетил), 39.51 (CH₂CO), 53.36 (CH), 61.72 (CH₂O-эфир), 62.43 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.3 Гц), 62.60 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.2 Гц), 110.03 д (C⁴-фуран, ⁴J_{PC} 2.2 Гц), 121.26 д (C³-фуран, ³J_{PC} 9.6 Гц), 142.92 д (C⁵-фуран, ⁴J_{PC} 2.6 Гц), 152.10 д (C²-фуран, ²J_{PC} 13.7 Гц), 168.26 (C=O-эфир), 192.71 д (C=O-фуран, ⁴J_{PC} 2.4 Гц), 202.18 (C=O-ацетил). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_p: 21.43 м. д.

Этиловый эфир 2-ацетил-4-[4-(диэтоксифосфорилметил)фур-3-ил]-4-оксобутановой кисло-

ты (56). Выход 72%, желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-*d*₆), δ, м. д.: 1.22–1.30 м (9H, CH₃-эфир, CH₃-фосфонат), 2.35 с (3H, CH₃-ацетил), 3.34 д (2H, CH₂P, J_{PH} 21.2 Гц), 3.38 д. д (1H, CH₂, H_A, J_{AB} 18.2, J_{AH} 6.4 Гц), 3.47 д. д (1H, CH₂, H_B, J_{AB} 18.2, J_{BH} 7.4 Гц), 4.02 д. к (4H, CH₂O-фосфонат, J_{PH} 14.8, J_{HH} 7.2 Гц), 4.14–4.19 м (3H, CH₂O-эфир, CH), 7.64 уш. с (1H, H⁵-фуран), 8.57 с (1H, H²-фуран). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-*d*₆), δ_C, м. д.: 13.46 (CH₃-эфир), 15.82 уш. д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.8 Гц), 20.36 д (CH₂P, ¹J_{PC} 140.6 Гц), 38.69 (CH₂CO), 53.47 (CH), 61.08 (CH₂O-эфир), 61.48 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.4 Гц), 115.10 д (C⁴-фуран, ²J_{PC} 8.9 Гц), 124.83 д (C³-фуран, ³J_{PC} 5.8 Гц), 143.37 д (C⁵-фуран, ³J_{PC} 7.7 Гц), 149.97 (C²-фуран), 168.76 (C=O-эфир), 193.06 (C=O-фуран), 201.74 (C=O-ацетил). Спектр ЯМР ³¹P (ацетон-*d*₆), δ_p: 25.65 м. д.

Этиловый эфир 2-ацетил-4-[5-(диэтоксифосфорилметил)фур-3-ил]-4-оксобутановой кислоты (66). Выход 69%, светло-коричневое масло (соотношение изомеров 1:0.5). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: общие сигналы, 1.24–1.32 м (9H, CH₃-эфир, CH₃-фосфонат), 4.06–4.14 м (4H, CH₂O-фосфонат), 4.16–4.23 м (3H, CH₂O-эфир, CH); основной изомер, 2.26 с (3H, CH₃-ацетил), 3.22 д (2H, CH₂P, J_{PH} 20.8 Гц), 3.25 д. д (1H, CH₂, H_A, J_{AB} 18.0, J_{AH} 6.0 Гц), 3.43 д. д (1H, CH₂, H_B, J_{AB} 18.0, J_{BH} 8.4 Гц), 6.58 с (1H, H⁴-фуран), 8.01 с (1H, H²-фуран); минорный изомер, 2.40 с (3H, CH₃-ацетил), 3.24 д (2H, CH₂P, J_{PH} 20.8 Гц), 3.24 д. д (1H, CH₂, H_A, J_{AB} 18.0, J_{AH} 6.0 Гц), 3.44 д. д (1H, CH₂, H_B, J_{AB} 18.0, J_{BH} 8.4 Гц), 6.63 с (1H, H⁴-фуран), 8.04 с (1H, H²-фуран). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: общие сигналы, 16.37 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.9 Гц), 53.44 (CH), 62.50 уш. д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.5 Гц), 127.90 д (C³-фуран, ⁴J_{PC} 2.7 Гц), 146.89 д (C²-фуран, ⁴J_{PC} 2.2 Гц), 148.29 д (C⁵-фуран, ²J_{PC} 9.4 Гц); основной изомер, 14.07 (CH₃-эфир), 26.61 д (CH₂P, ¹J_{PC} 142.9 Гц), 30.11 (CH₃-ацетил), 38.36 (CH₂CO), 61.35 (CH₂O-эфир), 106.76 д (C⁴-фуран, ³J_{PC} 7.3 Гц), 167.71 (C=O-эфир), 191.59 (C=O-фуран), 200.64 (C=O-ацетил); минорный изомер, 14.01 (CH₃-эфир), 26.57 д (CH₂P, ¹J_{PC} 143.3 Гц), 30.18 (CH₃-ацетил), 40.15 (CH₂CO), 61.79 (CH₂O-эфир), 106.54 д (C⁴-фуран, ³J_{PC} 7.2 Гц), 168.70 (C=O-эфир), 186.32 (C=O-фуран), 202.17 (C=O-ацетил). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_p: 25.65 м. д.

2-{2-[5-(Диэтоксифосфорилметил)фур-2-ил]-2-оксоэтил}-3-гидроксициклогекс-2-ен-1-он (1в). Выход 46%, светло-коричневое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.24–1.31 м (6H, CH_3 -фосфонат), 2.15 квинтет (2H, C^5H_2 -циклогексил, J_{HH} 6.4 Гц), 2.52 т (2H, C^4H_2 -циклогексил, J_{HH} 6.4 Гц), 2.87 т (2H, C^6H_2 -циклогексил, J_{HH} 6.4 Гц), 3.29 д (2H, CH_2P , J_{PH} 21.2 Гц), 3.39 д (1H, CH_2 , H_A , J_{AB} 12.4 Гц), 3.33 д (1H, CH_2 , H_B , J_{AB} 12.4 Гц), 4.02–4.14 м (4H, CH_2O -фосфонат), 6.26 д. д (1H, H^4 -фуран, J_{HH} 3.2, J_{PH} 3.2 Гц), 7.32 д (1H, H^3 -фуран, J_{HH} 3.2 Гц), 7.64 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.36 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.0 Гц), 22.26 (C^5 -циклогексил), 26.80 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 142.5 Гц), 29.78 (C^6 -циклогексил), 32.28 (C^4 -циклогексил), 38.61 (CH_2CO), 62.37 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 110.21 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 7.6 Гц), 112.02 (C^2 -циклогексил), 112.05 (C^2 -циклогексил), 120.81 д (C^3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 3.2 Гц), 149.60 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 152.39 д (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 8.7 Гц), 179.65 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран), 190.99 (C^3 -циклогексил), 193.80 ($\text{C}=\text{O}$ -циклогексил). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} : 22.74 м. д.

2-{2-[5-Метил-4-(диэтоксифосфорилметил)фур-2-ил]-2-оксоэтил}-3-гидроксициклогекс-2-ен-1-он (2в). Выход 39%, светло-коричневое сиропообразное вещество (соотношение конформеров 1:0.8). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: общие сигналы, 1.23–1.33 м (6H, CH_3 -фосфонат), 1.85–1.93 м и 1.97–2.04 м (2H, C^5H_2 -циклогексил), 2.24–2.34 м и 2.37–2.46 м (3H, CH_2 -циклогексил), 2.48–2.55 м (1H, CH_2 -циклогексил), 2.87 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.8 Гц), 4.02–4.11 м (4H, CH_2O -фосфонат); основной конформер, 2.35 д (3H, CH_3 -фуран, J_{PH} 2.4 Гц), 3.37 д (1H, CH_2 , H_A , J_{AB} 9.2 Гц), 3.47 д (1H, CH_2 , H_B , J_{AB} 9.2 Гц), 7.22 с (1H, H^4 -фуран), 8.19 с (1H, OH); минорный конформер, 2.39 д (3H, CH_3 -фуран, J_{PH} 2.4 Гц), 3.41 д (1H, CH_2 , H_A , J_{AB} 3.6 Гц), 3.48 д (1H, CH_2 , H_B , J_{AB} 3.6 Гц), 7.21 с (1H, H^4 -фуран), 8.06 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: общие сигналы, 16.43 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.8 Гц), 23.15 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 143.6 Гц), 62.30 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.7 Гц), 113.52 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.3 Гц), 155.70 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 10.0 Гц), 179.82 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран), 186.70 (C^3 -циклогексил), 191.13 ($\text{C}=\text{O}$ -циклогексил); основной конформер, 12.23 уш. с (CH_3 -фуран), 19.84 (C^5 -циклогексил), 30.90 (C^6 -циклогексил), 32.28 (C^4 -циклогексил),

38.07 (CH_2CO), 115.63 (C^2 -циклогексил), 120.92 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 2.7 Гц), 148.18 (C^2 -фуран); минорный конформер, 12.43 д (CH_3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 1.1 Гц), 20.22 (C^5 -циклогексил), 30.96 (C^6 -циклогексил), 32.97 (C^4 -циклогексил), 36.95 (CH_2 -CO), 114.666 (C^2 -циклогексил), 121.06 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 3.0 Гц), 148.00 (C^2 -фуран). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} , м. д.: 25.32, 25.39 (соотношение 1:0.8).

2-{2-[3-(Диэтоксифосфорилметил)фур-2-ил]-2-оксоэтил}-3-гидроксициклогекс-2-ен-1-он (3в). Выход 81%, светло-красное сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.26 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{PH} 7.2 Гц), 1.93 уш. квинтет (2H, C^5H_2 -циклогексил, J_{HH} 6.4 Гц), 2.33–2.41 м (2H, CH_2 -циклогексил), 2.43–2.58 м (2H, CH_2 -циклогексил), 3.53 д (2H, CH_2P , J_{PH} 22.4 Гц), 3.51 д (1H, CH_2 , H_A , J_{AB} 14.4 Гц), 3.57 д (1H, CH_2 , H_B , J_{AB} 14.4 Гц), 4.01–4.16 м (4H, CH_2O -фосфонат), 6.72 уш. с (1H, H^4 -фуран), 7.49 уш. с (1H, H^5 -фуран), 8.22 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.30 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 16.33 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 19.75 (C^5 -циклогексил), 23.41 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 139.0 Гц), 31.03 уш. с (C^6 -циклогексил), 32.79 уш. с (C^4 -циклогексил), 38.75 (CH_2CO), 62.34 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 112.96 (C^2 -циклогексил), 115.67 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 3.1 Гц), 126.65 д (C^3 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.8 Гц), 145.53 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.2 Гц), 146.36 д (C^2 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 10.1 Гц), 182.07 д ($\text{C}=\text{O}$ -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц), 191.04 (C^3 -циклогексил), 191.32 ($\text{C}=\text{O}$ -циклогексил). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} : 24.31 м. д.

2-{2-[2-(Диэтоксифосфорилметил)фур-3-ил]-2-оксоэтил}-3-гидроксициклогекс-2-ен-1-он (4в). Выход 29%, светло-коричневое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.23–1.34 м (6H, CH_3 -фосфонат), 1.90 уш. квинтет (2H, C^5H_2 -циклогексил, J_{HH} 6.0 Гц), 2.30–2.35 м (3H, CH_2 -циклогексил), 2.41–2.50 м (1H, CH_2 -циклогексил), 3.37 д (2H, CH_2P , J_{PH} 22.8 Гц), 3.73 д (1H, CH_2 , H_A , J_{AB} 14.2 Гц), 3.77 д (1H, CH_2 , H_B , J_{AB} 14.2 Гц), 4.05–4.14 м (4H, CH_2O -фосфонат), 6.70 д (1H, H^4 -фуран, J_{HH} 2.0 Гц), 7.39 д (1H, H^5 -фуран, J_{HH} 2.0 Гц), 8.19 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.27 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.0 Гц), 20.29 (C^5 -циклогексил), 27.07 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 137.7 Гц), 30.90 (C^6 -циклогексил), 32.37 (C^4 -циклогексил), 40.30 (CH_2CO), 41.43 (CH_2CO), 62.56 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 62.62 д (CH_2O -фос-

фонат, $^2J_{PC}$ 5.7 Гц), 110.48 д (C^4 -фуран, $^4J_{PC}$ 2.4 Гц), 110.81 (C^2 -циклогексил), 115.99 д (C^3 -фуран, $^3J_{PC}$ 7.7 Гц), 141.95 д (C^5 -фуран, $^4J_{PC}$ 2.1 Гц), 156.49 д (C^2 -фуран, $^2J_{PC}$ 13.6 Гц), 187.06 д ($C=O$ -фуран, $^4J_{PC}$ 2.0 Гц), 187.39 (C^3 -циклогексил), 191.02 ($C=O$ -циклогексил). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P : 20.66 м. д.

2-{2-[5-(Диэтоксифосфорилметил)фур-3-ил]-2-оксоэтил}-3-гидроксициклогекс-2-ен-1-он (6в). Выход 63%, светло-желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.23 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.0 Гц), 1.80–2.02 м (2H, C^5H_2 -циклогексил), 2.21–2.36 м (3H, CH_2 -циклогексил), 2.42–2.50 м (1H, CH_2 -циклогексил), 3.13 д (1H, CH_2 , H_A , J_{AB} 4.0 Гц), 3.18 (2H, CH_2P , J_{PH} 20.8 Гц), 3.18 д (1H, CH_2 , H_B , J_{AB} 4.0 Гц), 6.55 д (1H, H^4 -фуран, J_{PH} 3.2 Гц), 8.03 с (1H, H^2 -фуран), 8.13 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 16.29 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{PC}$ 5.9 Гц), 20.46 (C^5 -циклогексил), 20.99 (C^5 -циклогексил), 25.69 (C^6 -циклогексил), 26.41 д (CH_2P , $^1J_{PC}$ 142.9 Гц), 27.12 (C^6 -циклогексил), 32.91 (C^4 -циклогексил), 33.59 (C^4 -циклогексил), 36.54 (CH_2CO), 62.57 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{PC}$ 6.6 Гц), 106.49 д (C^4 -фуран, $^3J_{PC}$ 7.2 Гц), 115.60 (C^2 -циклогексил), 125.14 д (C^3 -фуран, $^4J_{PC}$ 2.7 Гц), 146.80 д (C^2 -фуран, $^4J_{PC}$ 1.9 Гц), 148.49 д (C^5 -фуран, $^2J_{PC}$ 8.3 Гц), 185.35 ($C=O$ -фуран), 191.44 (C^3 -циклогексил), 191.62 ($C=O$ -циклогексил). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P : 21.79 м. д.

Реакция эфиров 2-ацетил-4-[(диэтоксифосфорилметил)фурил]-4-оксобутановых кислот с гидразингидратом. К раствору 5 ммоль 1,4-дикетона в 15 мл этанола прибавляли в один прием 5.2 ммоль гидразингидрата. Полученную смесь перемешивали 15 мин до гомогенизации и оставляли на 12 ч при комнатной температуре. После этого отгоняли этанол, остаток растворяли в 25 мл хлористого метилена, промывали водой (2×10 мл), 10 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Отгоняли хлористый метилен, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре.

Этиловый эфир 3-метил-6-[5-(диэтоксифосфорилметил)фур-2-ил]пиридазин-4-карбоновой кислоты (1г). Выход 53%, светло-желтое стеклообразное вещество. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.24–1.32 м (9H, CH_3 -эфир, CH_3 -фосфонат), 2.25 с (3H, CH_3), 3.28 д (2H, CH_2P , J_{PH}

20.8 Гц), 4.04 д. к (4H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.4 Гц), 4.18 к (2H, CH_2O -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 6.36 д. д (1H, H^4 -фуран, J_{HH} 3.2, J_{PH} 3.2 Гц), 7.29 д (1H, H^3 -фуран, J_{HH} 3.2 Гц), 8.09 с (1H, H^5 -пиридазин). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.53 (CH_3 -эфир), 16.35 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{PC}$ 5.8 Гц), 16.38 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{PC}$ 5.7 Гц), 17.61 (CH_3), 27.07 д (CH_2P , $^1J_{PC}$ 142.8 Гц), 59.69 (CH_2O -эфир), 62.52 д (CH_2O -фосфонат, $^3J_{PC}$ 6.5 Гц), 62.54 д (CH_2O -фосфонат, $^3J_{PC}$ 6.8 Гц), 110.28 д (C^4 -фуран, $^3J_{PC}$ 6.3 Гц), 111.85 д (C^3 -фуран, $^4J_{PC}$ 3.3 Гц), 121.41 (C^5 -пиридазин), 128.75 (C^4 -пиридазин), 137.21 (C^6 -пиридазин), 146.51 (C^3 -пиридазин), 148.48 д (C^5 -фуран, $^2J_{PC}$ 9.4 Гц), 150.06 д (C^2 -фуран, $^4J_{PC}$ 3.5 Гц), 165.02 ($C=O$). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P : 22.41 м. д.

Этиловый эфир 3-метил-6-[4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метилфур-2-ил]пиридазин-4-карбоновой кислоты (2г). Выход 44%, светло-коричневое стеклообразное вещество. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.23–1.33 м (9H, CH_3 -эфир, CH_3 -фосфонат), 2.24 с (3H, CH_3), 2.29 д (3H, CH_3 -фуран, J_{PH} 3.3 Гц), 2.90 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.4 Гц), 4.06 д. к (4H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 15.2 Гц), 4.16 к (2H, CH_2O -эфир, J_{HH} 7.0 Гц), 7.23 с (1H, H^3 -фуран), 8.05 с (1H, H^5 -пиридазин). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 11.84 д (CH_3 -фуран, $^4J_{PC}$ 2.0 Гц), 14.55 (CH_3 -эфир), 16.43 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{PC}$ 5.9 Гц), 17.60 (CH_3), 23.30 д (CH_2P , $^1J_{PC}$ 143.1 Гц), 59.64 (CH_2O -эфир), 62.11 д (CH_2O -фосфонат, $^3J_{PC}$ 6.7 Гц), 111.42 д (C^4 -фуран, $^2J_{PC}$ 9.6 Гц), 113.96 с (C^3 -фуран), 124.17 (C^5 -пиридазин), 124.20 (C^5 -пиридазин), 128.29 (C^4 -пиридазин), 128.49 (C^4 -пиридазин), 137.36 (C^6 -пиридазин), 146.49 (C^3 -пиридазин), 148.34 (C^2 -фуран), 151.49 д (C^5 -фуран, $^3J_{PC}$ 11.2 Гц), 165.14 ($C=O$), 165.20 ($C=O$). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P : 26.34 м. д.

Этиловый эфир 3-метил-6-[2-(диэтоксифосфорилметил)фур-3-ил]пиридазин-4-карбоновой кислоты (4г). Выход 33%, светло-коричневое стеклообразное вещество. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.18–1.32 м (9H, CH_3 -эфир, CH_3 -фосфонат), 2.24 с (3H, CH_3), 3.96 д (2H, CH_2P , J_{PH} 21.2 Гц), 4.02–4.12 м (4H, CH_2O -фосфонат), 4.15 к (CH_2O -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 6.80 уш. с (1H, H^4 -фуран), 7.49 уш. с (1H, H^5 -фуран), 7.97 с (1H, H^5 -пиридазин). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.:

14.50 (CH₃-эфир), 16.27 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 6.1 Гц), 16.31 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.9 Гц), 17.54 (CH₃), 26.62 д (CH₂P, ¹J_{PC} 139.8 Гц), 59.59 (CH₂O-эфир), 62.28 д (CH₂O-фосфонат, ³J_{PC} 6.4 Гц), 109.83 д (C⁴-фуран, ⁴J_{PC} 2.9 Гц), 119.67 д (C³-фуран, ³J_{PC} 9.5 Гц), 124.06 (C⁵-пиридазин), 128.51 (C⁴-пиридазин), 140.32 (C⁶-пиридазин), 141.96 (C³-пиридазин), 142.62 д (C⁵-фуран, ⁴J_{PC} 2.9 Гц), 146.33 д (C²-фуран, ²J_{PC} 13.9 Гц), 167.39 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_P: 22.73 м. д.

Этиловый эфир 3-метил-6-[4-(диэтоксифосфорилметил)фур-3-ил]пиридазин-4-карбоновой кислоты (5г). Выход 74%, желтоватые кристаллы, т. пл. 102–103°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.17–1.28 м (9H, CH₃-эфир, CH₃-фосфонат), 2.23 с (3H, CH₃), 3.44 д (2H, CH₂P, J_{PH} 20.4 Гц), 4.04 д. к (4H, CH₂O-фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.8 Гц), 4.16 к (CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 7.45 д (1H, H⁵-фуран, J_{HH} 2.0 Гц), 7.63 с (1H, H⁵-пиридазин), 8.16 уш. с (1H, H⁵-фуран). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.54 (CH₃-эфир), 16.31 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 6.2 Гц), 17.54 (CH₃), 21.87 д (CH₂P, ¹J_{PC} 140.9 Гц), 59.57 (CH₂O-эфир), 62.00 д (CH₂O-фосфонат, ³J_{PC} 6.5 Гц), 113.71 д (C⁴-фуран, ²J_{PC} 9.2 Гц), 123.04 д (C³-фуран, ³J_{PC} 6.6 Гц), 124.75 (C⁵-пиридазин), 128.28 (C⁴-пиридазин), 141.07 (C⁶-пиридазин), 142.86 д (C⁵-фуран, ³J_{PC} 7.6 Гц), 142.99 (C³-пиридазин), 146.45 (C²-фуран), 167.56 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_P: 27.43 м. д. Масс-спектр (ESI), m/z: 405.1183 [M + Na]⁺ (вычислено для C₁₇H₂₃N₂O₆P: 405.1186).

Этиловый эфир 3-метил-6-[5-(диэтоксифосфорилметил)фур-3-ил]пиридазин-4-карбоновой кислоты (6г). Выход 28%, светло-коричневое стеклообразное вещество. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.25–1.32 м (9H, CH₃-эфир, CH₃-фосфонат), 2.26 с (3H, CH₃), 3.23 д (2H, CH₂P, J_{PH} 21.2 Гц), 4.06–4.15 м (4H, CH₂O-фосфонат), 4.19 к (CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 6.58 д (1H, H⁴-фуран, J_{PH} 3.2 Гц), 7.61 с (1H, H⁵-пиридазин), 7.90 с (1H, H⁵-фуран). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.12 (CH₃-эфир), 14.20 (CH₃-эфир), 16.39 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.9 Гц), 17.70 (CH₃), 26.76 д (CH₂P, ¹J_{PC} 142.7 Гц), 59.36 (CH₂O-эфир), 62.45 д (CH₂O-фосфонат, ³J_{PC} 6.5 Гц), 62.54 д (CH₂O-фосфонат, ³J_{PC} 6.9 Гц), 106.19 д (C⁴-фуран, ³J_{PC} 7.7 Гц), 123.16 (C⁵-пиридазин), 125.97 д (C³-фу-

ран, ⁴J_{PC} 3.0 Гц), 128.50 (C⁴-пиридазин), 140.23 (C⁶-пиридазин), 141.18 д (C²-фуран, ⁴J_{PC} 2.9 Гц), 146.57 (C³-пиридазин), 147.22 д (C⁵-фуран, ²J_{PC} 9.7 Гц), 167.55 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_P: 22.64 м. д.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-08-01232) в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 785.00.Х6019 с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bennet G.A., Mullen G.B., Mitchell J.T., Jones W.A., Allen S.D. // Eur. J. Med. Chem. 1989. Vol. 24. N 6. P. 579. doi 10.1016/0223-5234(89)90024-X
2. Amador A.G., Sherbrook E.M., Yoon T.P. // J. Am. Chem. Soc. 2016. Vol. 138. N 14. P. 4722. doi 10.1021/Jacs.6b01728
3. Aljahdali A.Z., Freedman S.A., Li Miaosheng, O'Doherty G.A. // Tetrahedron. 2018. Vol. 74. N 50. P. 7121. doi 10.1016/J.tet.2018.10.036
4. Hulleatt P.B., Khoo M.L., Chua Y.Y., Tan T.W., Liew R.S., Balogh B., Deme R., Matyus P., Chai C.L.L. // J. Med. Chem. 2015. Vol. 58. N 3. P. 1400. doi 10.1021/Jm501722s
5. Sherwood A.M., Williamson S.E., Johnson S.N., Yilmaz A., Day V.W., Prisinzano T.E. // J. Org. Chem. 2018. Vol. 83. N 2. P. 980. doi 10.1021/acs.Joc.7b02324
6. Певзнер Л.М. // ЖОХ. 2009. Т. 79. Вып. 3. С. 372; Pevzner L.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2009. Vol. 79. N 3. P. 362. doi 10.1134/S1070363209030050
7. Певзнер Л.М., Игнатъев В.М., Ионин Б.И. // ЖОХ. 1996. Т. 66. Вып. 5. С. 763; Pevzner L.M., Ignat'ev V.M., Ionin B.I. // Zh. Obshch. Khim. 1996. Vol. 66. N 5. P. 763.
8. Певзнер Л.М. // ЖОХ. 2013. Т. 83. Вып. 9. С. 1465; Pevzner L.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2013. Vol. 83. N 9. P. 1687. doi 10.1134/S1070363213090107

9. Певзнер Л.М., Поняев А.И. // ЖОХ. 2020. Т. 90. Вып. 8. С. 1247; Pevzner L.M., Ponyaev A.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 8. P. 1453. doi 10.1134/S1070363220080125
10. Heinich G., Lotsch G. // Tetrahedron. 1985. Vol. 41. N 7. P. 1199. doi 10.1016/S0040-4020(01)96521-4
11. Vors J-P. // J. Heterocycl. Chem. 1991. Vol. 28. N 4. P. 1043. doi 10.1002/J.het.5570280435

Synthesis of Phosphonomethylated Bromoacetylfurans and Their Reactions with 1,3-Dicarbonyl Compounds

L. M. Pevzner* and A. I. Ponyaev

St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

**e-mail: pevzner_lm@list.ru*

Received December 28, 2020; revised December 28, 2020; accepted January 20, 2021

Bromination of (diethoxyphosphorylmethyl)acetylfurans with dioxane dibromide in a mixture of chloroform and acetic acid in the presence of trace amounts of hydrogen bromide at room temperature proceeds selectively at the methyl group of the ketone without affecting the phosphonate group. The obtained bromoacetyl derivatives were used for alkylation of acetoacetic ester and cyclohexane-1,3-dione. The reaction of 1,4-diketone, obtained from acetoacetic ester, with hydrazine hydrate in alcohol at room temperature leads to the formation of furylpyrazines due to the aromatization of intermediate azines under the action of atmospheric oxygen.

Keywords: acetylfurans, bromination, 1,3-dicarbonyl compounds, alkylation, keto-enol tautomerism, pyrazines