ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2022, том 58, № 9, с. 936–950

УДК 547.316 + 547.326 + 547.661 + 547.772 + 547.787

2-ЗАМЕЩЕННЫЕ АЛЛИЛБРОМИДЫ КАК ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ И НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ БЛОКИ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ФРАГМЕНТОВ 1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ. ПРИМЕНЕНИЕ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2022 г. И. В. Минеева*

Белорусский государственный университет, Беларусь, 220030 Минск, просп. Независимости, 4
**e-mail: i.mineyeva@yandex.ru*

Поступила в редакцию 02.11.2021 г.
После доработки 24.11.2021 г.
Принята к публикации 26.11.2021 г.

Разработан эффективный метод получения новых гетероциклических соединений на основе 2-замещенных функционализированных аллилбромидов как предшественников электрофильных и нуклеофильных строительных блоков для создания фрагментов 1,3-дикарбонильных соединений.

Ключевые слова: 1,3-дикарбонильные соединения, 2-замещенные аллилбромиды, метил-3-бромметил-3-бутеноат, 2-(бромметил)-4,4-диэтоксибут-1-ен, пиразол, оксазол, бензо[*f*]кумарин, мультикомпонентные реакции

DOI: 10.31857/S0514749222090038, **EDN:** JLDJQI

ВВЕДЕНИЕ

1,3-Дикарбонильные соединения проявляют себя как полезные удобные и перспективные структурные блоки в синтезе пиразолов, оксазолов, изоксазолов, кумаринов и многих других гетероциклических соединений [1–3], являющихся востребованными лекарственными препаратами (схема 1).

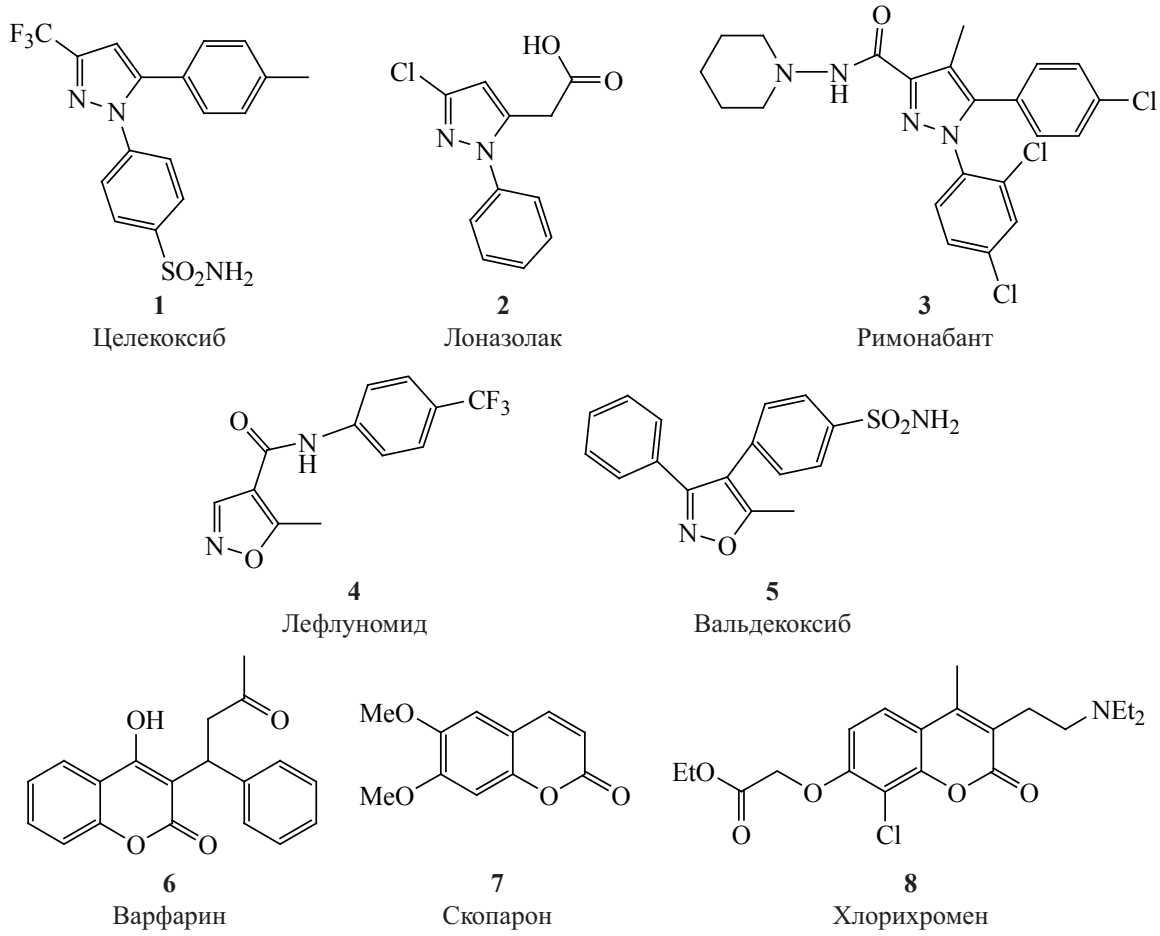
Так, содержащий пиразольное ядро целекоксиб (**1**), ингибитор ЦОГ-2, является эффективным и безопасным для желудочно-кишечного тракта анальгетиком и противовоспалительным средством [4–7]. Лоназолак (**2**) – нестероидный противовоспалительный препарат [8]. Римонабант (**3**) является первым селективным блокатором рецепторов CB1 и использовался в качестве лекарственного средства против ожирения до 2009 г. [9].

Изоксазольный гетероцикл находится в лефлуномиде (**4**), применяющимся для лечения ревматоидного артрита и псориатического артрита, оказывающим антипролиферативное, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие [3]. Валдекоксиб (**5**), селективный ингибитор ЦОГ-2, нестероидный противовоспалительный препарат, используемый при лечении остеоартрита, ревматоидного артрита [3].

Содержащий кумариновое ядро варфарин (**6**) является антикоагулянтом непрямого действия [10]. Скопарон (**7**) – природное органическое соединение из китайской травы *Artemisia scoparia*, обладает свойствами иммуносупрессора и вазорелаксатора, антитромботического агента, подавляющего высвобождение арахидоновой кислоты [11]. Хлорихромен (**8**) уменьшает размер инфаркта миокарда после ишемического реперфузионного повреждения *in vivo*, ингибирует фактор некроза опухоли-альфа (схема 1) [12].

По данным литературы существует большое количество методов получения 1,3-дикарбонильных

Схема 1



соединений [1–3]. В данной работе предлагается новый подход, основанный на раскрытии мезилата циклопропанола **9** в 2-замещенные аллилбромиды **10** и **11a**, **b** – электрофильные или нуклеофильные структурные блоки [12, 13], затем их модификации в 1,3-дикарбонильные соединения структурного типа **12** и **13**, которые далее превращали в пиразолы, оксазолы и кумарины **14**, **15** (схема 2).

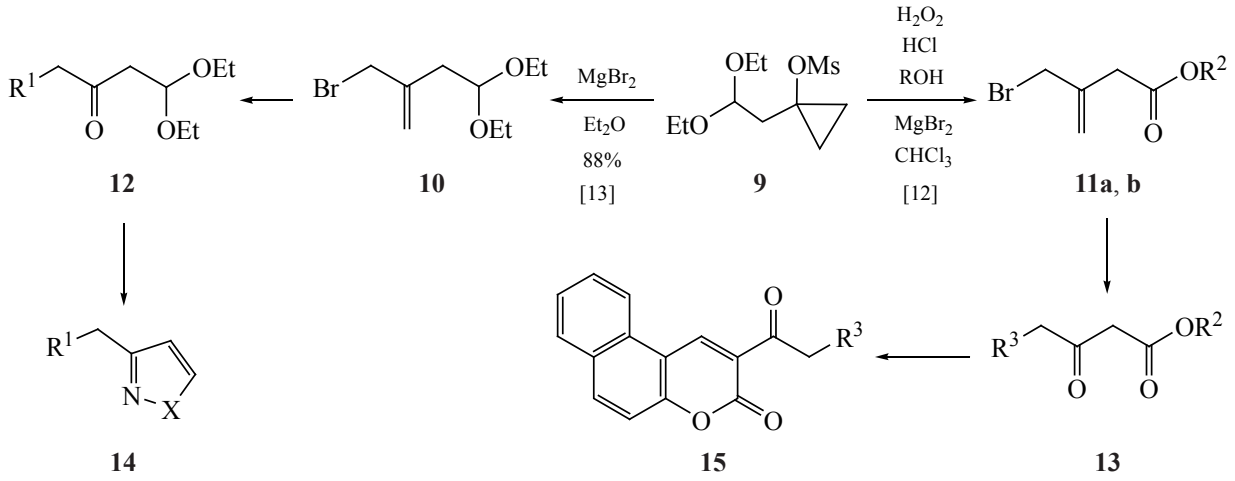
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Аллилбромид **10** как электрофильный строительный блок был введен в сочетание с фенилмагния бромидом в присутствии соли одновалентной меди. Полученный ненасыщенный ацеталь **16** после озонолиза был превращен в кетоацеталь **17**, ранее не описанный в литературе (схема 3).

Далее планировалось вовлечь кетоацеталь **17** как скрытую форму 1,3-дикарбонильного соединения в реакции с различными нуклеофилами с целью синтеза пятичленных гетероциклических соединений. Следует отметить, что примеров эффективного применения 1,3-кетоацеталей в синтезе гетероциклических соединений весьма мало вследствие того, что образуются смеси изомерных продуктов [14–20].

При взаимодействии соединения **17** с солянокислым гидроксиламином и ацетатом натрия как основанием промежуточно образовывался ацеталь **18**, который после продолжительного гидролиза в присутствии уксусной кислоты привел к новому изоксазолу **19** (схема 4). Структура соединения **19** была доказана методом спектроскопии ЯМР, его спектральные характеристики не совпадали с таковыми ранее описанного в литературе изомера **20** [21]. Кипячение ацеталя **17** с 2,4-динитрофенилгидразином в этаноле при катализе уксусной кислотой дало устойчивый ацеталь **21**, который был превращен в пиразол **22** при действии концентрированной соляной кислоты в кипящем этаноле.

Схема 2



X = O, NH, NR; R^1 = Ph (**14**); R^2 = Me (**11a**), 49%; R^2 = Et (**11b**), 47%; R^3 = *i*-Pr, Ph, CH_2CO_2Et, Ph(OTBS)CH.

В спектре ЯМР ^{1}H реакционной смеси наблюдались следовые сигналы изомерного продукта **23**. Взаимодействие ацеталя **17** с гидразином протекало быстро, и без затруднений был получен пиразол **24**. В этой реакции возможно формирование изомера **25**, но спектральные характеристики соединения **24** не совпали с таковыми известного и описанного в литературе пиразола **25** [22]. При взаимодействии ацеталя **17** с солянокислым фенилгидразином и ацетатом натрия как основанием с последующим продолжительным гидролизом промежуточного соединения **26** в присутствии уксусной кислоты был синтезирован пиразол **27**. Спектральные характеристики соединения **27** совпали со спектральными характеристиками, описанными в литературе [23], и не совпали с таковыми возможного изомера **28** [24].

Аллилбромид **10** был вовлечен в реакцию сочетания как нуклеофильный строительный блок (схема 5) при конденсации с гексаналем (**29**) в условиях реакции Барбье. Последующий озонолиз спирта **30** и циклизация соединения **31** в кислой среде позволили получить пиранон **32**.

Далее аллилбромиды **11a**, **b** были применены для создания замещенных ацетоуксусных эфиров. Аллилбромид **11a** как электрофильный участник реакции сочетания с реагентами Гриньяра образовал эфиры **33** и **34**, после озонолитического расщепления кратной связи которых были получены замещенные ацетоуксусные эфиры **35**, **36** с высокими выходами. Алкилирование малонового эфира **37** аллилбромидом **11a** и серия последующих несложных трансформаций позволила получить замещенные эфиры **39** и **40** (схема 6).

Аллилбромид **11b** как нуклеофильный строительный блок был введен в реакцию Барбье с бензальдегидом **41** и гексаналем **29**, а полученные ненасыщенные эфиры **42** и **43** в серии несложных превращений были превращены в функционализированные эфиры **44–46** (схема 6).

Синтезированные по схеме 6 замещенные ацетоуксусные эфиры **35**, **36**, **40**, **44–46** могут найти применение в синтезе замещенных бензокумаринов (схема 7), которые обладают биологической активностью и используются в качестве базовых соединений для создания новых сильнодействующих лекарственных средств [25–27].

Были протестированы различные основания и растворители для получения бензокумаринов

Схема 3

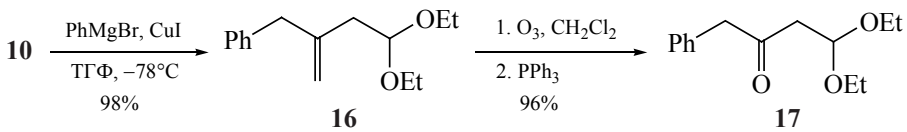


Схема 4

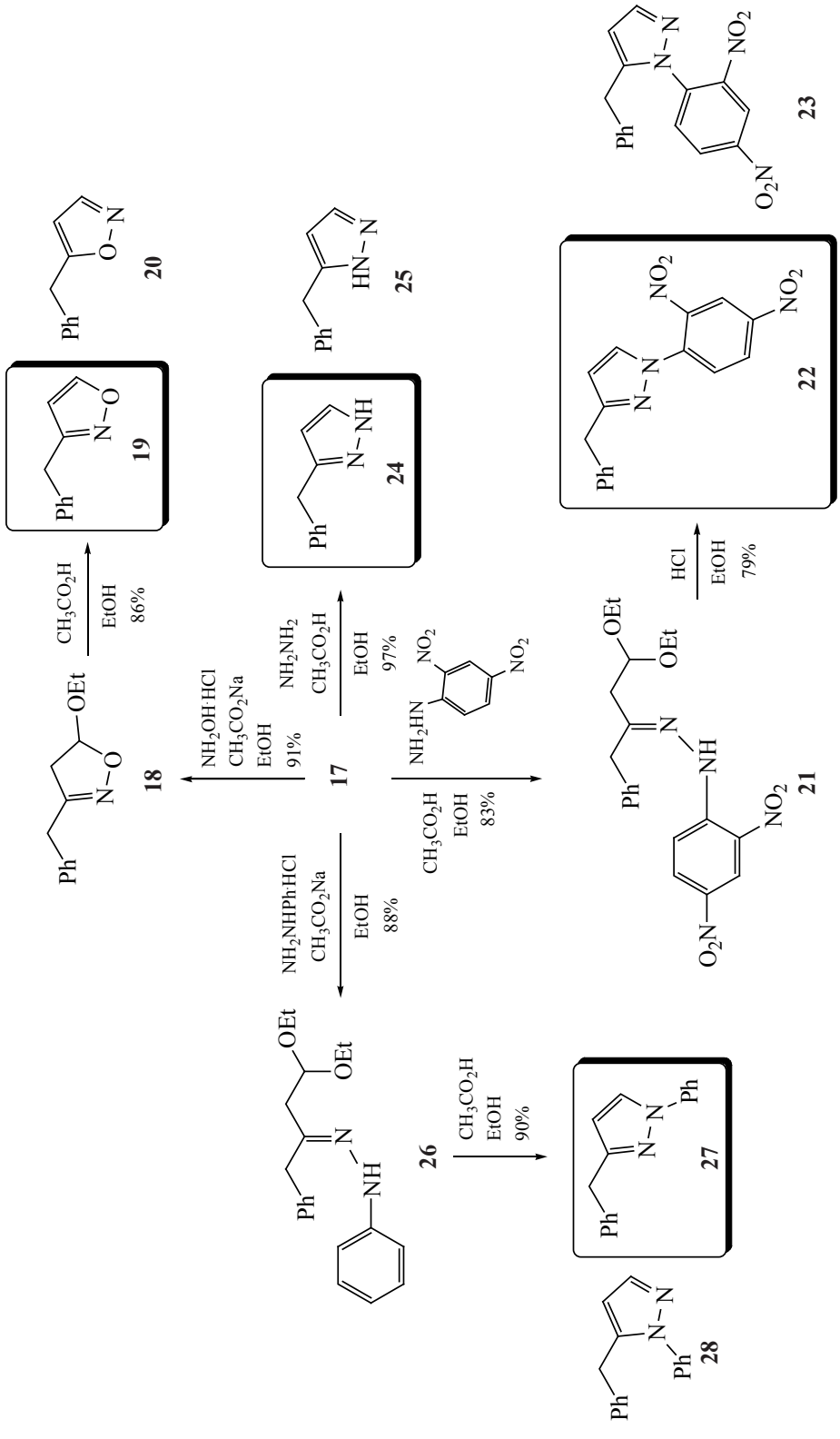
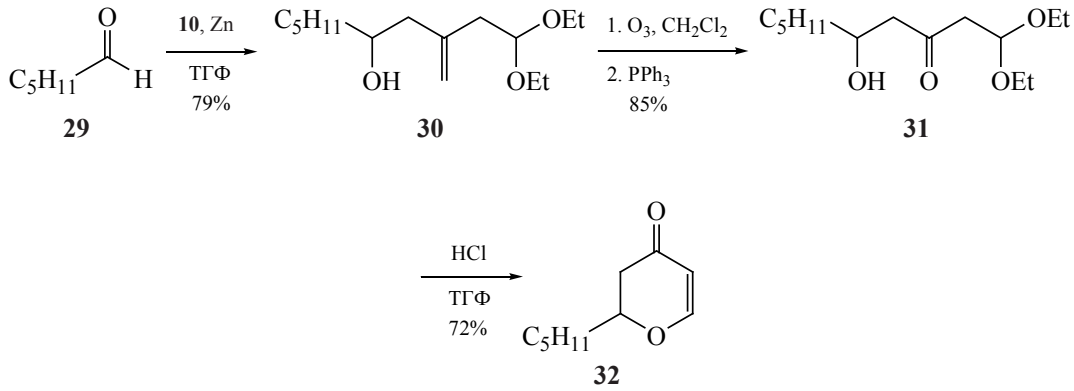

Ph
OEt
OEt
18
CH_3CO_2H
EtOH
86%
19
20
$NH_2OH{\cdot}HCl$
CH_3CO_2Na
EtOH
91%
17
NH_2NH_2
CH_3CO_2H
EtOH
97%
24
25
NH_2HN
NO_2
CH_3CO_2H
EtOH
83%
21
HCl
EtOH
79%
22
23
$NH_2NHPh{\cdot}HCl$
CH_3CO_2Na
EtOH
88%
26
CH_3CO_2H
EtOH
90%
27
28

Схема 5



(см. таблицу), лучший результат показала система 5 мол % пиперидина в этаноле при перемешивании в течение 12 ч при комнатной температуре.

Далее в мультикомпонентную реакцию получения кумаринов удалось вовлечь и другие модифицированные 1,3-дикарбонильные соединения (схема 8). Во всех случаях применяли наилучшим образом зарекомендовавшую себя систему: 5 мол % пиперидина при комнатной температуре в этаноле. Таким образом были получены новые бензокумарины **48–51** с умеренным и высоким выходом. В случае эфира **44**, содержащего незащищенную гидроксильную группу, образовывалась смесь продуктов неустановленного состава. Ацетат **45** отличался лабильностью, уже при хроматографировании и при хранении согласно спектру ЯМР ^{1}H заметны следы енолизации и перемещения ацетатной группы на енольную гидроксильную группу, что привело к хроматографически неделимой смеси продуктов, ожидаемый продукт **52** не образовывался.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в ходе работы реактивы и растворители имели квалификацию «чистые» и «чистые для анализа». Оценку индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом проводимых реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках «Sorbfil». В качестве элюента использованы смеси растворителей – петролейный эфир и этилацетат в различных соотношениях. Выделение индивидуальных веществ осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле (70–230 меш) производства фирмы Merck с использованием в качестве элюентов смесей тех же растворителей. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C 5–10%-ных растворов синтезированных соединений в дейтерохлороформе ($CDCl_3$) были получены на приборе Bruker Avance-500 (Германия) с рабочей частотой 500 и 125 МГц соответственно. Химические сдвиги измеряли по шкале δ сигнала остаточных протонов дейтерохлороформа (δ 7.26 и 77.16 м.д. для ^{13}C соответственно). ИК спектры веществ записаны в пленке на спектрофотометре Bruker FT-IR Alpha (Германия). Масс-спектры были получены на Agilent 8860 gc System (США) масс-спектрометре с ионизацией электронным ударом 70 эВ, колонка Agilent 1990 1s-433e, hp-5 ms от –60 до 350°C. Температуру плавления определяли на приборе Stuart SMP 50 Cole-Parmer (Великобритания).

[2-(2-Этокси-3-метоксипропил)проп-2-ен-1-ил]бензол (16). К раствору 2.37 г (10 ммоль) аллилбромида **10** в 20 мл ТГФ, 0.19 г (1 ммоль) CuI добавляли при –78°C в атмосфере аргона 20 мл 1 М раствора фенилмагния бромида в ТГФ (20 ммоль) в течение 20 мин. После перемешивания в течение 1 ч реакционную массу нагревали до комнатной температуры, обрабатывали 45 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl, продукт из водного слоя экстрагировали Et_2O (3×20 мл) и объединенные вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении продукты выделяли хроматографически (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 80:1). Выход 2.29 г (98%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1126 с (C–O), 1053 с (C–O), 1029 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.25 т (6H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц), 2.36 д (2H, $C\underline{H}_2CH$, *J* 5.5 Гц), 3.46 уш.с (2H, $C\underline{H}_2Ph$), 3.50–3.56 м (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.65–3.71 м (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 4.66 т [1H, $C\underline{H}(OC_2H_5)_2$, *J* 5.8 Гц], 4.90 уш.с (1H, CH_2=), 5.01

Схема 6

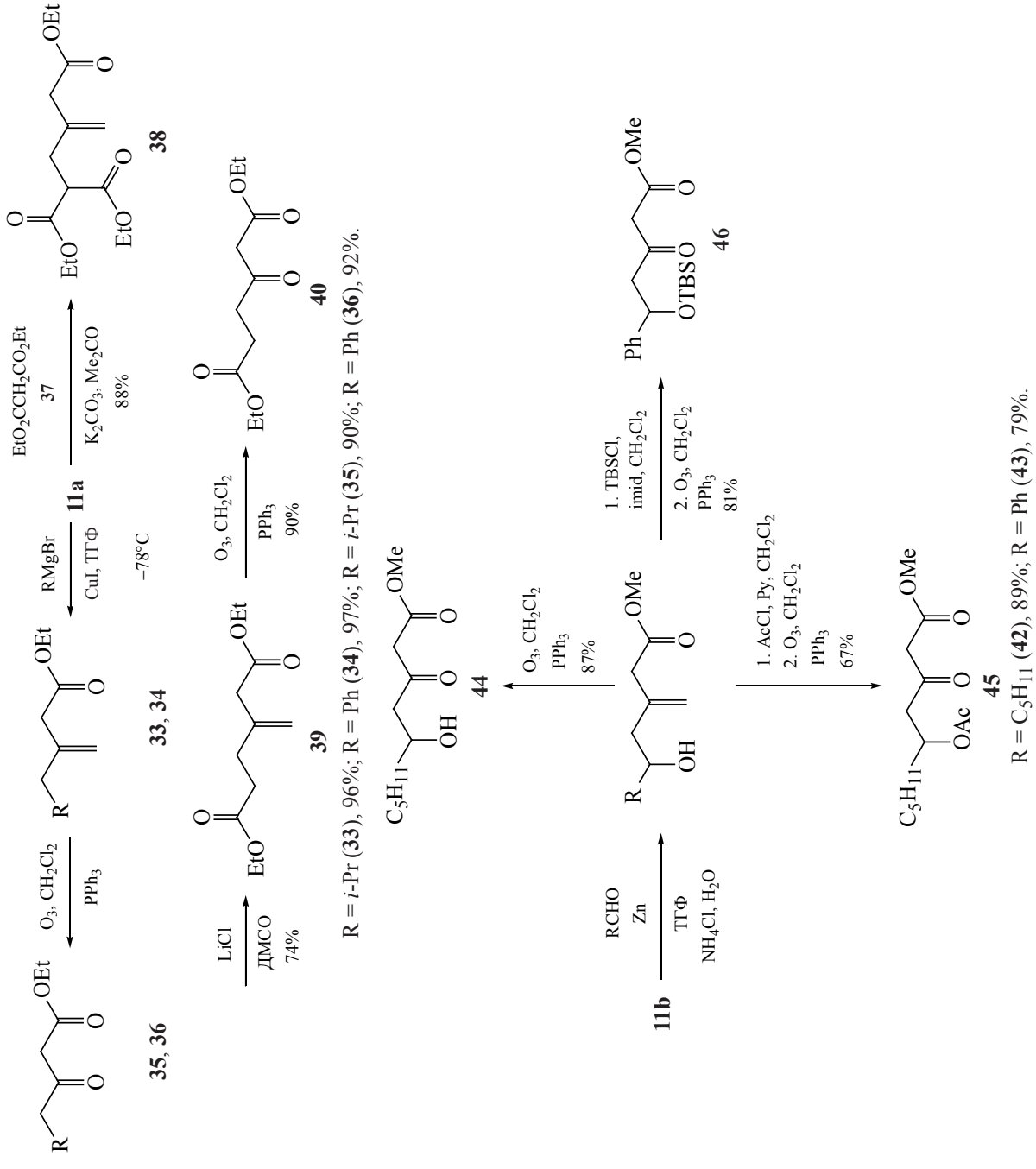
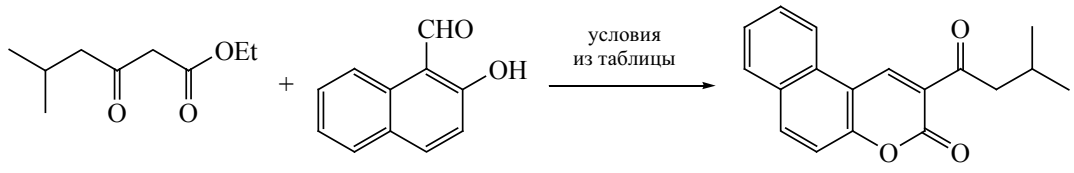

R
OEt
O
O
35, 36
O3, CH2Cl2
PPh3
R
OEt
O
O
33, 34
RMgBr
CuI, ТГФ
–78°C
11a
EtO2CCH2CO2Et
37
K2CO3, Me2CO
88%
EtO
O
O
EtO
O
O
OEt
38
LiCl
ДМСО
74%
EtO
O
O
39
O3, CH2Cl2
PPh3
90%
O
EtO
O
O
OEt
40
R = i-Pr (33), 96%; R = Ph (34), 97%; R = i-Pr (35), 90%; R = Ph (36), 92%.
C5H11
OH
O
O
OMe
44
O3, CH2Cl2
PPh3
87%
11b
RCHO
Zn
ТГФ
NH4Cl, H2O
R
OH
OMe
O
1. TBSCl,
imid, CH2Cl2
2. O3, CH2Cl2
PPh3
81%
Ph
OTBSO
O
OMe
46
1. AcCl, Py, CH2Cl2
2. O3, CH2Cl2
PPh3
67%
C5H11
OAc
O
O
OMe
45
R = C5H11 (42), 89%; R = Ph (43), 79%.

Схема 7



35 **47** **48**

Условия модельной реакции конденсации 2-оксинафтойного альдегида **47** с эфиром **35**[a]

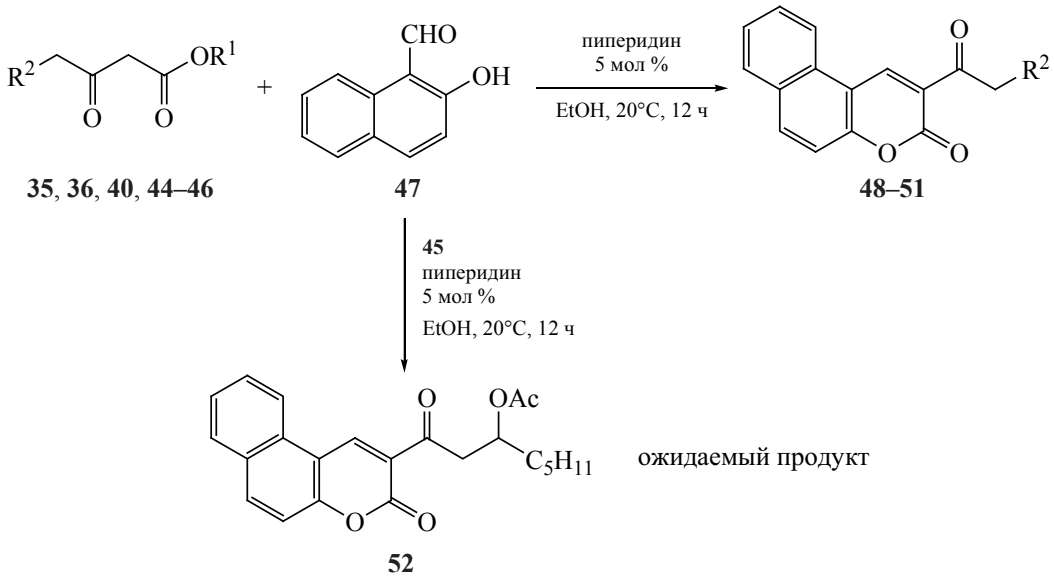
Основание	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Выход продукта **48**, %
Пиперидин	– [28]	20	0.083	42
$PhI(OAc)_2$	EtOH [29]	40	3	71
Пиперидин	Py [30]	100	1	56
Пиперидин	EtOH [31]	20	2	75
Пиперидин	CH_2Cl_2 [32]	20	4	60
Пиперидин	EtOH [33, 34]	80	1	68
Пиперидин	ДМФА [35]	20	1	40
Пиперидин	CH_3CN	20	3	37
L-Пролин	EtOH	20	3	20
L-Пролин	EtOH	80	2	26
Пиперидин	бензол	20	6	15
Пиперидин	EtOH	20	12	95

[a] На 1 ммоль альдегида **47** и 1 ммоль эфира **35** использовали 2 мл растворителя и 5 мол % основания

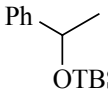
уш.с (1H, CH_2=), 7.24–7.36 м (5H, $CH_2\underline{Ph}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 15.2 (2C), 39.5, 43.5, 61.1 (2C), 102.0, 114.0, 126.1, 128.2 (2C), 129.1 (2C), 139.5, 144.6. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 188 (50.93), 159 (16.39), 145 (15.60), 144 (13.97), 143 (51.62), 142 (47.29), 141 (24.12), 131 (38.32), 129 (40.85), 128 (31.91), 127 (12.46), 117 (18.22), 116 (32.51), 115 (53.48), 103 (100.00), 97 (18.04), 92 (11.44), 91 (90.62), 77 (12.01), 75 (59.19), 69 (24.22), 65 (22.37), 47 (47.70), 45 (11.24), 41 (19.13), 39 (13.98), 31 (15.24). Найдено, %: C 76.96; H 9.37. $C_{15}H_{22}O_2$. Вычислено, %: C 76.88; H 9.46.

4-Этокси-5-метокси-1-фенилпентан-2-он (17). Через охлажденный до –78°C раствор 0.94 г (4 ммоль) соединения **16** в 30 мл CH_2Cl_2 пропускали O_3/O_2 смесь в течение 1 ч до появления устойчивого синего окрашивания, после чего пропускали через смесь кислород для удаления избытка O_3. Далее порциями при интенсивном перемешивании вносили 1.05 г (8.9 ммоль) PPh_3 и нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч. После отгонки растворителя при пониженном давлении продукт реакции выделяли колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 40:1). Выход 0.91 г (96%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1714 с (C=O), 1119 с (C–O), 1090 с (C–O), 1054 с (C–O), 1029 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.11 т (6H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц), 2.70 д (2H, $C\underline{H}_2CH$, *J* 5.8 Гц), 3.42–3.48 м (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.55–3.61 м (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.68 уш.с (2H, $C\underline{H}_2Ph$), 4.83 т [1H, $C\underline{H}(OC_2H_5)_2$, *J* 5.8 Гц], 7.12–7.28 м (5H, $CH_2\underline{Ph}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 15.3 (2C), 46.8, 51.2 (2C), 62.5, 100.1, 127.1, 128.7 (2C), 129.6 (2C), 133.8, 205.3. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 145 (11.25), 119 (7.59), 103 (21.53), 99 (100.00), 92 (7.20), 91 (70.94), 89 (11.60), 75 (13.94), 71 (88.94), 65 (20.22), 47 (9.41), 43 (12.14), 31 (8.26). Найдено, %: C 71.27; H 8.46. $C_{14}H_{20}O_3$. Вычислено, %: C 71.16; H 8.53.

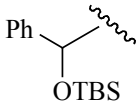
Схема 8



R^1 = Et, R^2 = *i*-Pr (**35**); R^1 = Et, R^2 = Ph (**36**); R^1 = Et, R^2 = CH_2CO_2Et (**40**); R^1 = Me, R^2 = $C_5H_{11}(OH)CH$ (**44**);

R^1 = Me, R^2 = $C_5H_{11}(OAc)CH$ (**45**); R^1 = Me, R^2 = 

(**46**).

R^2 = *i*-Pr (**48**), 95%; R^2 = Ph (**49**), 92%; R^2 = CH_2CO_2Et (**50**), 96%; R^2 = 

(**51**), 90%;

3-Бензил-5-этокси-4,5-дигидроизоксазол (18). Раствор 0.23 г (1 ммоль) ацеталя **17**, 0.08 г (1.2 ммоль) солянокислого гидроксиламина, 0.10 г (1.2 ммоль) ацетата натрия в 5 мл EtOH кипятили 8 ч. После обрабатывали 45 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl, продукт из водного слоя экстрагировали Et_2O (3×20 мл) и объединенные вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографически (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 80:1). Выход 0.19 г (91%). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.12 т (3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц), 2.58 д.д (1H, $C\underline{H}_2CHO$, J_1 17.6, J_2 1.6 Гц), 2.82 д.д (1H, $C\underline{H}_2CHO$, J_1 17.6, J_2 6.7 Гц), 3.43–3.49 м (1H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.62 д (1H, $C\underline{H}_2Ph$, *J* 15.1 Гц), 3.72 д (1H, $C\underline{H}_2Ph$, *J* 15.1 Гц), 3.75–3.81 м (1H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 5.40 д.д (1H, $CH_2C\underline{H}O$, J_1 6.7, J_2 1.6 Гц), 7.14–7.28 м (5H, $CH_2\underline{Ph}$). $C_{12}H_{15}O_2$.

3-Бензилизоксазол (19). К раствору 0.10 г (0.5 ммоль) соединения **18** в 3 мл EtOH добавляли 0.15 мл ледяной уксусной кислоты и кипятили 6 ч. Кислоту нейтрализовали 10%-ным водным раствором аммиака, продукт реакции из водного слоя экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографически (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 80:1). Выход 0.07 г (86%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1563 ср (C=N), 1416 ср (C=N), 1074 с (C–O), 1051 ср (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 4.06 уш.с (2H, $C\underline{H}_2Ph$), 6.11 уш.с (1H, $C\underline{H}$=CHO), 7.24–7.36 м (5H, $CH_2\underline{Ph}$), 8.30 уш.с (1H, CH=$C\underline{H}$O). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 32.1, 104.3, 126.9 (3C), 128.7, 128.8, 137.1, 158.4, 161.9. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 159 (41.45) $[M]^+$, 158 (9.86), 131 (8.27), 130 (37.20), 92 (8.39), 91 (100.00), 89 (8.25), 77 (8.23), 65 (18.36), 51 (8.60). Найдено, %: C 75.56; H 5.60. $C_{10}H_9NO$. Вычислено, %: C 75.45; H 5.70.

4,4-Диэтокси-1-фенилбутан-2-она (2,4-динитрофенил)гидразин (21). К раствору 0.10 г (0.5 ммоль) соединения **17** в 3 мл EtOH добавляли 0.15 г (0.75 ммоль) (2,4-динитрофенил)гидразина, 0.15 мл ледяной уксусной кислоты и кипятили

8 ч. Кислоту нейтрализовали 10%-ным водным раствором аммиака, продукт реакции из водного слоя экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографически (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 20:1). Выход 0.17 г (83%). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.16 т (6H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц), 2.71 д (2H, $C\underline{H}_2CH$, *J* 5.1 Гц), 3.47–3.53 м (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.62–3.68 м (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.79 уш.с (2H, $C\underline{H}_2Ph$), 4.40 т [1H, $C\underline{H}(OC_2H_5)_2$, *J* 5.1 Гц], 7.26–7.36 м (5H, $CH_2\underline{Ph}$), 7.97 д (1H, $C\underline{H}CNH$, *J* 9.6 Гц), 8.29 д.д.д (1H, $CH{=}C\underline{H}CHNO_2$, J_1 9.6, J_2 2.6, J_3 0.6 Гц), 9.13 д (1H, $C\underline{H}CNO_2$, *J* 2.6 Гц), 11.71 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 15.1 (2C), 35.7, 45.5, 62.6 (2C), 100.6, 116.6, 123.5, 127.2, 128.8 (2C), 129.2 (2C), 129.3, 129.6, 136.3, 137.5, 145.6, 157.5. $C_{20}H_{24}N_4O_6$.

3-Бензил-1-(2,4-динитрофенил)-1*H*-пиразол (22). К раствору 0.25 г (0.6 ммоль) соединения **21** в 4 мл EtOH добавляли 0.10 мл концентрированной HCl и кипятили 6 ч. Кислоту нейтрализовали 10%-ным водным раствором аммиака, продукт реакции из водного слоя экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографически (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 40:1). Выход 0.15 г (79%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1563 ср (C=N), 1416 ср (C=N), 1074 с (C–O), 1051 ср (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 4.02 уш.с (2H, $C\underline{H}_2Ph$), 6.30 уш.с (1H, $C\underline{H}{=}CHN$), 7.22–7.33 м (5H, $CH_2\underline{Ph}$), 7.68 уш.с (1H, $CH{=}C\underline{H}N$), 7.81 д (1H, $C\underline{H}CNH$, *J* 8.7 Гц), 8.48 д.д.д (1H, $CH{=}C\underline{H}CHNO_2$, J_1 8.7, J_2 2.6, J_3 2.2 Гц), 8.66 уш.с (1H, $C\underline{H}CNO_2$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 34.6, 109.8, 121.1, 125.1, 126.5, 127.3, 128.6 (2C), 128.8 (2C), 130.2, 137.3, 138.4, 142.6, 145.0, 157.0. Найдено, %: C 59.37; H 3.62. $C_{16}H_{12}N_4O_3$. Вычислено, %: C 59.26; H 3.73.

3-Бензил-1*H*-пиразол (24). К раствору 0.14 г (0.6 ммоль) соединения **17** в 3 мл EtOH добавляли 0.26 г (0.8 ммоль) гидразина, 0.1 мл ледяной уксусной кислоты и кипятили 8 ч. Кислоту нейтрализовали 10%-ным водным раствором аммиака, продукт реакции из водного слоя экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографически (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 20:1). Выход 0.09 г (97%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1563 ср (C=N), 1416 ср (C=N), 1074 с (C–O), 1051 ср (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 4.06 уш.с (2H, $C\underline{H}_2Ph$), 6.10 уш.с (1H, $C\underline{H}{=}CHN$), 7.22–7.34 м (5H, $CH_2\underline{Ph}$), 7.45 уш.с (1H, $CH{=}C\underline{H}N$), 9.9 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 33.3, 104.3, 126.4, 128.5 (2C), 128.6 (2C), 133.6, 139.0, 147.6. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 159 (11.41) $[M + H]^+$, 158 (100.00) $[M]^+$, 157 (52.59), 130 (45.81), 128 (9.89), 103 (9.23), 91 (10.05), 81 (15.72), 77 (9.82), 65 (8.18), 51 (9.13). Найдено, %: C 76.01; H 6.29. $C_{10}H_{10}N_2$. Вычислено, %: C 75.92; H 6.37.

4,4-Диэтокси-1-фенилбутан-2-она фенилгидразон (26). Раствор 0.23 г (1 ммоль) ацеталя **17**, 0.19 г (1.3 ммоль) солянокислого фенилгидразина, 0.11 г (1.3 ммоль) ацетата натрия в 7 мл EtOH кипятили 8 ч. После обрабатывали 40 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl, продукт из водного слоя экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и объединенные вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографически (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 80:1). Выход 0.29 г (88%). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.13 т (6H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц), 2.71 д (2H, $C\underline{H}_2CH$, *J* 5.5 Гц), 3.43–3.49 м (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.54–3.60 м (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.69 уш.с (2H, $C\underline{H}_2Ph$), 4.84 т [1H, $C\underline{H}(OC_2H_5)_2$, *J* 5.8 Гц], 7.13–7.31 м (5H, $CH_2\underline{Ph}$), 7.37–7.63 м (5H, $N\underline{Ph}$), 7.76 уш.с (1H, NH).

3-Бензил-1-фенил-1*H*-пиразол (27). К раствору 0.23 г (0.7 ммоль) соединения **26** в 4 мл EtOH добавляли 0.1 мл ледяной уксусной кислоты и кипятили 8 ч. Кислоту нейтрализовали 10%-ным водным раствором аммиака, продукт реакции из водного слоя экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографически (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 20:1). Выход 0.15 г (90%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1599 ср (C–N), 1527 ср (C–N), 1495 ср (C–N), 1384 ср (C–N), 1074 с (C–O), 1004 ср (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 4.04 уш.с (2H, $C\underline{H}_2Ph$), 6.13 уш.с (1H, $C\underline{H}{=}CHN$), 7.15–7.27 м (5H, $CH_2\underline{Ph}$), 7.36–7.40 м (3H, $N\underline{Ph}$), 7.61–7.63 м (2H, $N\underline{Ph}$), 7.76

уш.с (1H, CH=C<u>H</u>N). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 34.8, 107.0, 119.0, 126.0 (2C), 126.2 (2C). 127.5, 128.4 (2C), 128.8 (2C), 129.3, 139.7, 140.2, 153.8. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 235 (17.40) $[M + H]^+$, 234 (100.00) $[M]^+$, 233 (35.69), 206 (9.06), 157 (25.40), 131 (13.00), 130 (31.52), 117 (10.48), 104 (8.63), 103 (7.05), 91 (20.99), 89 (8.48), 77 (31.87), 65 (11.52), 51 (12.82). Найдено, %: C 82.14; H 5.92. $C_{16}H_{14}N_2$. Вычислено, %: C 82.02; H 6.02.

2-(2,2-Диэтоксиэтил)нон-1-ен-4-ол (30). К смеси 1.82 г (7.7 ммоль) замещенного аллилбромида **10** в 5 мл ТГФ и 0.77 г (7.7 ммоль) альдегида **29** добавляли 0.55 г (8.5 ммоль) цинкового порошка, несколько капель дибромэтана и кипятили при перемешивании в течение 30 мин. После обработки 40 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl органический слой отделяли, продукт реакции из водного слоя экстрагировали Et_2O (3×15 мл) и объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографически (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 20:1). Выход 1.42 г (79%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3353 ср (OH), 1181 с (C–O), 1071 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.89 т [3H, $(CH_2)_4C\underline{H}_3$, *J* 6.7 Гц], 1.20 т [6H, $(C\underline{H}_3CH_2O)_2CH$, *J* 7.2 Гц], 1.24–1.66 м [8H, $(C\underline{H}_2)_4CH_3$], 2.08 д.д (1H, $C\underline{H}_2CHOH$, J_1 13.8, J_2 9.5 Гц), 2.21–2.44 м (3H, $C\underline{H}_2CHOH$, $CHC\underline{H}_2C$=), 2.27 уш.с (OH), 3.46–3.57 м (2H, $CH_3C\underline{H}_2O$), 3.63–3.77 м (3H, $CH_3C\underline{H}_2O$, C<u>H</u>OH), 4.64 т [1H, $(CH_3CH_2O)_2C\underline{H}$, *J* 5.9 Гц], 4.96 с (1H, CH_2=), 4.99 с (1H, CH_2=). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0, 15.2 (2C), 22.6, 25.8, 31.9, 37.1, 39.8, 45.4, 61.2, 61.5, 69.1, 102.4, 115.4, 142.6. Найдено, %: C 69.81; H 11.02. $C_{15}H_{30}O_3$. Вычислено, %: C 69.72; H 11.07.

1,1-Диэтокси-5-гидроксидекан-3-он (31). Получен аналогично кетону **17** из 1.04 г (4 ммоль) спирта **30**. Выход 0.88 г (85%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3453 ср (OH), 1714 с (C=O), 1377 ср (C–O), 1261 с (C–O), 1121 с (C–O), 1061 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.88 т [3H, $(CH_2)_4C\underline{H}_3$, *J* 6.7 Гц], 1.19 т [6H, $(C\underline{H}_3CH_2O)_2CH$, *J* 6.9 Гц], 1.23–1.62 м [8H, $(C\underline{H}_2)_4CH_3$], 2.55 д.д (1H, $C\underline{H}_2CHOH$, J_1 17.4, J_2 9.2 Гц), 2.66 д.д (1H, $C\underline{H}_2CHOH$, J_1 17.4, J_2 2.8 Гц), 2.76 д.д (2H, $CHC\underline{H}_2C$=O, J_1 5.6, J_2 1.5 Гц), 3.00 уш.с (1H, OH), 3.47–3.56 м (2H, $CH_3C\underline{H}_2O$), 3.62–3.71 м (2H, $CH_3C\underline{H}_2O$), 3.99–4.08 м (1H, C<u>H</u>OH), 4.90 т [1H, $(CH_3CH_2O)_2C\underline{H}$, *J* 5.6 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0, 15.2 (2C), 22.6, 25.1, 31.7, 36.4, 48.1, 50.7, 62.4 (2C), 67.6, 99.8, 207.0. Найдено, %: C 64.62; H 10.79. $C_{14}H_{28}O_4$. Вычислено, %: C 64.58; H 10.84.

2-Пентил-2,3-дигидро-4*H*-пиран-4-он (32). К раствору 0.31 г (1.2 ммоль) соединения **31** в 10 мл ТГФ добавляли 0.10 мл конц. HCl и кипятили 4 ч. Кислоту нейтрализовали 10%-ным водным раствором аммиака, продукт реакции из водного слоя экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографически (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 40:1). Выход 0.15 г (72%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1597 с (C=O), 1261 с (C–O), 1232 с (C–O), 1203 с (C–O), 1094 с (C–O), 1040 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.90 т [3H, $(CH_2)_4C\underline{H}_3$, *J* 6.7 Гц], 1.25–1.53 м [6H, $(C\underline{H}_2)_3CH_3$], 1.61–1.87 м [2H, $C\underline{H}_2(CH_2)_3CH_3$], 2.42 д.д (1H, CH_2C=O, J_1 16.6, J_2 4.1 Гц), 2.51 д.д (1H, CH_2C=O, J_1 16.6, J_2 13.3 Гц), 4.34–4.43 м (1H, $CH_2C\underline{H}O$), 5.39 д.д (1H, CHC=O, J_1 5.9, J_2 1.0 Гц), 7.36 д (1H, =CHO, *J* 6.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0, 22.5, 24.4, 31.5, 34.3, 41.8, 79.6, 106.9, 163.3, 191.0. Найдено, %: C 71.44; H 9.53. $C_{10}H_{16}O_2$. Вычислено, %: C 71.39; H 9.59.

Этил-3-изобутилбут-3-еноат (33). Получен аналогично соединению **16**, применяли 2.07 г (10 ммоль) аллилбромида **11b**, применяли 0.19 г (1 ммоль) CuI, 20 мл 1 М раствор *изо*-пропилмагний бромида в ТГФ. Выход 1.63 г (96%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1733 о.с (C=O), 1150 о.с (C–O), 1107 о.с (C–O), 1033 ср (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.86 с [3H, $CH(C\underline{H}_3)_2$], 0.88 с [3H, $CH(C\underline{H}_3)_2$], 1.25 т (3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц), 1.72–1.80 м [3H, $C\underline{H}(CH_3)_2$], 1.96 д (2H, $CHC\underline{H}_2C$=, *J* 7.4 Гц), 2.99 уш.с (2H, CH_2CO_2), 4.13 к (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$, *J* 7.1 Гц), 4.89 уш.с (1H, CH_2=), 4.91 уш.с (1H, CH_2=). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.1, 22.3 (2C), 25.8, 41.7, 45.7, 60.5, 114.7, 141.4, 171.5. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 109 (5.94), 59 (12.95), 55 (5.85), 44 (43.67), 43 (10.31), 41 (11.51), 40 (25.55), 39 (5.12), 32 (100.00), 31 (5.81). Найдено, %: C 70.63; H 10.57. $C_{10}H_{18}O_2$. Вычислено, %: C 70.55; H 10.66.

Этил-3-бензилбут-3-еноат (34). Получен аналогично соединению **16**, применяли 2.07 г

(10 ммоль) аллилбромида **11b**, применяли 0.19 г (1 ммоль) CuI, 20 мл 1 М раствор фенилмагний бромида в ТГФ. Выход 1.98 г (97%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1732 с (C=O), 1244 с (C–O), 1153 с (C–O), 1031 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.26 т (3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц), 2.98 уш.с (2H, CH_2CO_2), 3.46 уш.с (2H, $C\underline{H}_2Ph$), 4.12 к (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$, *J* 7.1 Гц), 4.95 уш.с (1H, CH_2=), 5.00 уш.с (1H, CH_2=), 7.19–7.32 м (5H, $CH_2\underline{Ph}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.1, 41.1, 42.7, 60.6. 115.6, 126.3, 128.3 (2C), 129.1 (2C), 138.7, 141.9, 171.3. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 205 (6.14) $[M + H]^+$, 204 (42.77) $[M]^+$, 159 (16.43), 158 (31.48), 132 (11.30), 131 (100.00), 130 (29.49), 129 (41.41), 128 (13.48), 117 (11.52), 116 (22.34), 115 (33.13), 91 (62.22), 77 (6.21), 65 (15.59), 39 (6.33). Найдено, %: C 76.55; H 7.81. $C_{13}H_{16}O_2$. Вычислено, %: C 76.44; H 7.90.

Этил-5-метил-3-оксогексаноат (35). Получен аналогично кетону **17** из 0.68 г (4 моль) эфира **33**. Выход 0.62 г (90%). Полученные спектры ЯМР совпали с приведенными в литературе [36]. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1742 с (C=O), 1715 с (C=O), 1234 с (C–O), 1152 с (C–O), 1030 с (C–O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 264 (35.00), 250 (18.76), 249 (100.00), 221 (17.70), 207 (14.26), 165 (39.96), 151 (24.34), 124 (16.65), 123 (19.15), 109 (24.07), 95 (13.44), 91 (14.16), 81 (17.68), 79 (13.88), 69 (11.63), 67 (11.81), 57 (12.43), 55 (17.37), 43 (28.29), 41 (30.94), 32 (16.24). Найдено, %: C 62.81; H 9.31. $C_9H_{16}O_3$. Вычислено, %: C 62.77; H 9.36.

Этил-3-оксо-4-фенилбутаноат (36). Получен аналогично кетону **17** из 0.82 г (4 моль) эфира **34**. Выход 0.76 г (92%). Полученные спектры ЯМР совпали с приведенными в литературе [37]. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1714 с (C=O), 1203 с (C–O), 1155 с (C–O), 1096 с (C–O), 1026 с (C–O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 206 (3.23) $[M]^+$, 192 (19.11), 119 (8.57), 118 (33.47), 101 (27.51), 92 (24.52), 91 (100.00), 89 (8.61), 69 (9.47), 65 (21.96), 59 (18.13), 44 (12.56), 43 (14.24), 39 (7.68), 32 (20.72). Найдено, %: C 62.83; H 9.29. $C_9H_{16}O_3$. Вычислено, %: C 62.77; H 9.36.

Триэтил-3-метиленбутан-1,1,4-трикарбоксилат (38). К раствору 3.2 г (20 ммоль) малонового эфира (**37**) и 4.97 г (24 ммоль) аллилбромида **11a** в 25 мл ацетона добавляли 3.31 г (24 ммоль) K_2CO_3 и кипятили при перемешивании 8 ч. После обработки водой (50 мл) продукт реакции из водного слоя экстрагировали EtOAc (3×10 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографически (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 40:1). Выход 5.03 г (88%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1729 с (C=O), 1146 с (C–O), 1032 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.19–1.24 м (9H, $OCH_2C\underline{H}_3$), 2.69 д [2H, $C\underline{H}_2CH(CO_2Et)_2$, *J* 7.8 Гц], 3.03 уш.с (2H, CH_2CO_2), 3.58 т [1H, $CH_2C\underline{H}(CO_2Et)_2$, *J* 7.8 Гц], 4.08–4.12 м (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 4.12–4.17 м (4H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 4.93 уш.с (1H, CH_2=), 4.94 уш.с (1H, CH_2=). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.9 (2C), 14.0, 34.5, 41.8, 50.3, 60.6, 61.4 (2 C), 115.9, 138.6, 168.7 (2C), 170.8. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 240 (29.59), 195 (45.61), 194 (94.26). 167 (76.52), 139 (79.38), 122 (68.32), 121 (84.68), 67 (83.33), 55 (68.63), 45 (45.14), 44 (86.34), 43 (70.25), 39 (48.65). 32 (89.36), 31 (100.00). Найдено, %: C 58.81; H 7.68. $C_{14}H_{22}O_6$. Вычислено, %: C 58.73; H 7.74.

Диэтил-3-метиленгександиоат (39). К раствору 5.15 г (18 ммоль) эфира **38** в 30 мл ДМСО добавляли 0.4 мл воды и 0.85 г (20 ммоль) LiCl и кипятили 5 ч. После обработки водой (50 мл) продукт реакции из водного слоя экстрагировали гексаном (3×20 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографически (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 40:1). Выход 2.85 г (74%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1730 с (C=O), 1147 с (C–O), 1033 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.26 т (3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц), 1.27 т (3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц), 2.41–2.51 м (4H, $C\underline{H}_2C\underline{H}_2CO_2Et$), 3.07 уш.с (2H, $=CC\underline{H}_2CO_2Et$), 4.12–4.18 м (4H, $OC\underline{H}_2CH_3$), 4.94 уш.с (1H, CH_2=), 4.95 уш.с (1H, CH_2=). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.2 (2C), 30.7, 32.4, 42.2, 60.4, 60.7, 114.1, 140.9, 171.1, 172.9. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 169 (67.94), 168 (65.98), 141 (30.47), 122 (57.43), 112 (51.36), 95 (54.29), 71 (42.24), 69 (45.54), 68 (55.89), 67 (100.00), 55 (46.36), 53 (39.85), 43 (58.15), 41 (70.92), 39 (59.22). Найдено, %: C 61.74; H 8.39. $C_{11}H_{18}O_4$. Вычислено, %: C 61.66; H 8.47.

Диэтил-3-оксогександиоат (40). После охлаждения до –78°C через раствор 3.85 г (18 ммоль) эфира **39** в 100 мл CH_2Cl_2 пропускали O_3/O_2 смесь в течение 1 ч до появления устойчивого синего

окрашивания, после чего пропускали через смесь кислород для удаления избытка O_3. Далее порциями при интенсивном перемешивании вносили 4.48 г (38.0 ммоль) PPh_3 и нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографически (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 100:1). Выход 3.50 г (90%). Полученные спектральные характеристики совпали с приведенными в литературе [38]. Альтернативно вещество можно синтезировать по методике [39].

Эфиры 42, 43 (*общая методика*). К смеси 2.43 г (12.6 ммоль) аллилбромида **11b** и 1.2 г (12 ммоль) гексаналя (**29**) или 1.27 г (12 ммоль) бензальдегида (**41**), 2.60 г (40 ммоль) цинкового порошка в 30 мл ТГФ при интенсивном перемешивании добавляли по каплям 10 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl. После окончания реакции (контроль по ТСХ) органический слой отделяли, продукт реакции из водного слоя экстрагировали Et_2O (3×15 мл) и объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографически (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 35:1).

Метил-3-(2-гидроксигептил)бут-3-еноат (42). Выход 2.29 г (89%). $C_{12}H_{22}O_3$. Полученные спектральные характеристики совпали с приведенными в литературе [40].

Метил-3-(2-гидрокси-2-фенилэтил)бут-2-еноат (43). Выход 2.09 г (79%). $C_{13}H_{16}O_3$. Полученные спектральные характеристики совпали с приведенными в литературе [12].

Метил-5-гидрокси-3-оксодеканоат (44). Получен аналогично кетону **17** из 0.86 г (4 моль) эфира **42**. Выход 0.75 г (87%). $C_{11}H_{20}O_4$. Полученные спектры ЯМР совпали с приведенными в литратуре [40].

Метил-5-(ацетокси)-3-оксодеканоат (45). К раствору 2.16 г (10 ммоль) эфира **42** в 20 мл CH_2Cl_2 при охлаждении до 0°C при интенсивном перемешивании добавляли 1.20 г (15 ммоль) пиридина и по каплям 0.94 г (12 ммоль) AcCl. После окончания реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь обрабатывали 40 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ органический слой отделяли, продукт реакции из водного слоя экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл) и объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток растворяли в 50 мл CH_2Cl_2, реакционную смесь охлаждали до –78°C и пропускали O_3/O_2 смесь в течение 30 мин до появления устойчивого синего окрашивания, после чего пропускали через смесь кислород для удаления избытка O_3. Далее порциями при интенсивном перемешивании вносили 2.36 г (38.0 ммоль) PPh_3 и нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографически (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 100:1). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.87 т [3H, $(CH_2)_4C\underline{H}_3$, *J* 7.1 Гц], 1.21–1.58 м [8H, $(C\underline{H}_2)_4CH_3$], 2.00 уш.с (3H, $CH_3C{=}O$), 2.75 д.д (1H, CH_2CO_2, J_1 16.7, J_2 5.5 Гц), 2.81 д.д (1H, CH_2CO_2, J_1 16.7, J_2 7.1 Гц), 3.45 д (1H, CH_2CO, *J* 15.7 Гц), 3.49 д (1H, CH_2CO, *J* 15.7 Гц), 3.73 уш.с (3H, CH_3O), 5.19–5.24 м (1H, CHOC=O). $C_{13}H_{22}O_5$.

Метил-5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-3-оксо-5-фенилпентаноат (46). К охлажденному до 0°C раствору 0.51 г (2.3 ммоль) эфира **43** в 5 мл CH_2Cl_2 добавляли 0.3 г (4.6 ммоль) имидазола, 0.4 г (2.7 ммоль) *трет*-бутилдиметилсилилхлорида (TBSCl). После окончания реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь обрабатывали 10 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$, органический слой отделяли, продукт реакции из водного слоя экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na_2SO_4. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографически (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 100:1). Выход промежуточного эфира 0.71 г (92%). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: –0.13 с (3H, CH_3Si), 0.06 с (3H, CH_3Si), 0.91 с [9H, $(CH_3)_3CSi$], 2.48 д.д (1H, $CH_2{=}CC\underline{H}_2$, J_1 13.8, J_2 7.7 Гц), 2.55 д.д (1H, $CH_2{=}CC\underline{H}_2$, J_1 13.8, J_2 7.7 Гц), 3.1 уш.с (2H, $C\underline{H}_2C{=}CH_2$), 3.72 с (3H, CH_3O), 4.80–4.84 м (1H, CHOTBS), 4.95 уш.с (1H, =CH), 5.00 уш.с (1H, =CH), 7.33 м (5H, Ph). $C_{19}H_{30}O_3Si$.

Через раствор 0.48 г (1.4 ммоль) промежуточного эфира в 10 мл CH_2Cl_2 при –78°C пропускали O_3/O_2 смесь в течение 20 мин до появления устой-

чивого синего окрашивания, после чего пропускали через смесь кислород для удаления избытка озона. Порциями при интенсивном перемешивании вносили 0.57 г (2.2 ммоль) Ph_3P и нагревали смесь до комнатной температуры. После удаления растворителя при пониженном давлении продукт выделяли хроматографически (элюент – смесь петролейного эфира и EtOAc, 100:1). Выход промежуточного эфира 0.41 г (88%). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: –0.14 с (3H, CH_3Si), 0.06 с (3H, CH_3Si), 0.89 с [9H, $(CH_3)_3CSi$], 2.71 д.д (1H, $C\underline{H}_2CHOTBS$, J_1 15.2, J_2 8.8 Гц), 3.07 д.д (1H, $C\underline{H}_2CHOTBS$, J_1 15.2, J_2 8.8 Гц), 3.51 с (2H, CCH_2C), 3.76 с (3H, CH_3O), 5.22 т (1H, $CH_2C\underline{H}OTBS$, J 8.8 Гц), 7.36–7.46 м (5H, Ph). $C_{18}H_{28}O_4Si$.

Мультикомпонентная реакция получения бензокумаринов 48–51 (*общая методика*). К раствору 0.34 г (2 ммоль) альдегида **47**, 0.34 г (2 ммоль) эфира **35** или 0.41 г (2 ммоль) эфира **36** или 0.43 г (2 ммоль) эфира **40** или 0.43 г (2 ммоль) эфира **44** или 0.52 г (2 ммоль) эфира **45** или 0.67 г (2 ммоль) эфира **46** в 4 мл EtOH добавляли 0.08 г (0.1 ммоль) пиперидина и перемешивали 13 ч при комнатной температуре. После окончания реакции полученный осадок отфильтровывали, промывали EtOH (2 мл) и сушили на воздухе.

2-(3-Метилбутаноил)-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-он (48). Выход 0.53 г (95%), т.пл. 114–116°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1725 о.с (C=O), 1681 с (C=O), 1554 с (C–O), 1183 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.01 с [3H, $CH(C\underline{H}_3)_2$], 1.02 с [3H, $CH(C\underline{H}_3)_2$], 2.26–2.34 м [3H, $C\underline{H}(CH_3)_2$], 3.10 д (2H, $CH_2C{=}O$, J 6.7 Гц), 7.48 д (1H, Ph, J 6.7 Гц), 7.60–7.63 м (1H, Ph), 7.74–7.77 м (1H, Ph), 7.93 д (1H, Ph, J 8.0 Гц), 8.10 д (1H, Ph, J 9.0 Гц), 8.38 д (1H, Ph, J 8.7 Гц), 9.31 уш.с (1H, CH=CC=O). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.7 (2C), 24.6, 51.2, 112.9, 116.5, 121.7, 123.0, 126.6, 129.1, 129.2, 129.9, 130.2, 136.1, 143.2, 156.0, 159.2, 197.8. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 281 (11.00) $[M + H]^+$, 280 (24.71) $[M]^+$, 265 (31.85), 238 (26.21), 224 (16.20), 223 (100.00), 207 (23.15), 197 (6.89), 196 (22.74), 168 (11.72), 151 (6.62), 140 (8.99), 139 (58.28), 41 (6.10). Найдено, %: C 77.21; H 5.68. $C_{18}H_{16}O_3$. Вычислено, %: C 77.12; H 5.75.

2-(Фенилацетил)-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-он (49). Выход 0.58 (92%), т.пл. 199–200°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1704 о.с (C=O), 1552 с (C=O), 1286 с (C–O), 1178 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 4.47 уш.с (2H, $CH_2C{=}O$), 7.16–7.26 м (5H, $CH_2\underline{Ph}$), 7.35 д (1H, Ph, J 9.0 Гц), 7.49–7.52 м (1H, Ph), 7.62–7.65 м (1H, Ph), 7.80 д (1H, Ph, J 8.4 Гц), 7.97 д (1H, Ph, J 9.0 Гц), 8.19 д (1H, Ph, J 8.4 Гц), 9.17 уш.с (1H, CH=CC=O). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 48.5, 112.8, 116.4, 121.8, 122.3, 126.6, 127.1, 128.5 (2C), 129.2 (2C), 129.7, 129.9 (2C), 130.1, 134.0, 136.0, 143.7, 156.0, 159.3, 195.5. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 281 (5.90), 239 (11.24), 238 (65.11), 224 (14.36), 223 (100.00), 210 (6.55), 208 (5.25), 207 (28.52), 195 (16.30), 195 (11.75), 168 (10.10), 140 (11.59), 139 (66.06), 43 (5.25), 32 (14.02). Найдено, %: C 80.30; H 4.41. $C_{21}H_{14}O_3$. Вычислено, %: C 80.24; H 4.49.

Этил-4-оксо-4-(3-оксо-3*H*-бензо[*f*]хромен-2-ил)бутаноат (50). Выход 0.62 г (96%), т.пл. 141–142°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1729 с (C=O), 1703 с (C=O), 1557 с (C=O), 1202 с (C–O), 1159 с (C–O), 1135 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.28 т (3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, J 7.1 Гц), 2.76 т (2H, $CH_2C\underline{H}_2CO_2$, J 6.4 Гц), 3.52 т (2H, $CH_2C\underline{H}_2CO_2$, J 6.4 Гц), 4.18 к (2H, $OC\underline{H}_2CH_3$, J 7.1 Гц), 7.46 д (1H, Ph, J 9.0 Гц), 7.72–7.75 м (1H, Ph), 7.59–7.62 м (1H, Ph), 7.92 д (1H, Ph, J 8.0 Гц), 8.09 д (1H, Ph, J 9.0 Гц), 8.32 д (1H, Ph, J 8.4 Гц), 9.31 уш.с (1H, CH=CC=O). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.2, 28.4, 37.6, 60.6, 112.8, 116.4, 121.6, 122.0, 126.6, 129.2 (2C), 129.8, 130.2, 136.3, 143.1, 156.1, 159.2, 172.8, 196.1. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 324 (16.36) $[M]^+$, 281 (10.49), 279 (7.88), 278 (12.71), 253 (6.19), 252 (5.90), 251 (27.74), 224 (15.98), 223 (100.00), 208 (8.49), 207 (41.01), 140 (5.89), 139 (39.68), 73 (5.75), 55 (5.26). Найдено, %: C 70.41; H 4.92. $C_{19}H_{16}O_5$. Вычислено, %: C 70.36; H 4.97.

2-(3-{[*трет*-Бутил(диметил)силил]окси}-3-фенилпропаноил)-3*H*-бензо[*f*]хромен-3-он (51). Выход 0.82 (90%), т.пл. 159–160°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1736 с (C=O), 1669 с (C=O), 1552 с (C=O), 1249 с (C–O), 1079 с (C–O), 1063 с (C–O), 1004 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: –0.18 с (3H, CH_3Si), –0.03 с (3H, CH_3Si), 0.79 с [9H, $(CH_3)_3CSi$], 3.42 д.д (1H, $C\underline{H}_2CH$, J_1 16.0, J_2 3.5 Гц), 3.70 д.д (1H, $C\underline{H}_2CH$, J_1 16.0, J_2 8.7 Гц), 5.38 д.д (1H, CHO, J_1 8.70, J_2 3.5 Гц), 7.22–7.44 м (5H, Ph), 7.49 д (1H, Ph, J 9.0 Гц), 7.61–7.64 м (1H, Ph), 7.75–7.78 м (1H, Ph), 7.94 д (1H, Ph, J 8.4 Гц), 8.11 д (1H, Ph, J 9.0 Гц), 8.36 д (1H, Ph, J 8.4 Гц), 9.24 уш.с (1H, CH=CC=O).

Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: –5.2, –4.8, 17.9, 25.7 (3C), 53.1, 71.7, 112.8, 116.5, 121.6, 123.1, 126.1, 126.6 (2C), 127.3, 128.2 (2C), 129.2, 129.8, 130.1, 130.2, 136.1, 143.2, 144.5, 156.0, 159.2, 195.8. Найдено, %: C 73.40; H 6.54. $C_{28}H_{30}O_4Si$. Вычислено, %: C 73.33; H 6.59.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функционализированные 2-замещенные аллилбромиды были использованы как электрофильные и нуклеофильные участники реакций, создающих фрагменты 1,3-дикарбонильных соединений, на основе которых реализован синтез новых уникальных гетероциклических соединений, в том числе содержащих бензо[*f*]кумариновый фрагмент.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Минеева Ирина Владимировна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6422-1967

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kel'in A.V., Maioli A. *Curr. Org. Chem*. **2003**, *7*, 1855–1886. doi 10.1002/chin.200432286
2. Шокова Э.А., Ким Ж.К., Ковалев В.В. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 773–847. [Shokova E.A., Kim J.K., Kovalev V.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 755–830.] doi 10.1134/S1070428015060019
3. Bondarenko O.B., Zyk N.V. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2020**, *56*, 694–702. doi 10.1007/s10593-020-02718-0
4. Hashimoto H., Imamura K., Haruta J.-I., Wakitani K. *J. Med. Chem*. **2002**, *45*, 1511–1517. doi 10.1021/jm010484p
5. Habeeb A.G., Rao P.N.P., Knaus E.E. *J. Med. Chem*. **2001**, *44*, 3039–3042. doi 10.1021/jm010153c
6. Ranatunge R.R., Earl R.A., Garvey D.S., Janero D.R., Letts L.G., Martino A.M., Murty M.G., Richardson S.K., Schwalb D.J., Young D.V., Zemtseva I.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2004**, *14*, 6049–6052. doi 10.1016/j.bmcl.2004.09.073
7. Sakya S.M., DeMello K.M.L., Minich M.L., Rast B., Shavnya A., Rafka R.J., Koss D.A., Cheng H., Li J., Jaynes B.H., Ziegler C.B., Mann D.W., Petras C.F., Seibel S.B., Silvia A.M., George D.M., Lund L.A., Denis S.St., Hickman A., Michelle L., Haven M.L., Lynch M.P. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2006**, *16*, 288–292. doi 10.1016/j.bmcl.2005.10.006
8. Bhavanarushi S., Luo Z.-B., Bharath G., Rani J.V., Khan I., Xu Y., Liu B., Xie J. *J Heterocycl. Chem*. **2020**, *57*, 751–760. doi 10.1002/jhet.3816
9. Fong T.M., Heymsfield S.B. *Int. J. Obes*. **2009**, *33*, 947–955. doi 10.1038/ijo.2009.132
10. Priyanka, Sharma R.K., Katiyar D. *Synthesis*. **2016**, *48*, 2303–2322. doi 10.1055/s-0035-1560450
11. Corsini E., Lucchi L., Binaglia M., Viviani B., Bevilacqua C., Monastra G., Marinovich M., Galli C.L. *Eur. J. Pharmacol*. **2001**, *418*, 231–238. doi 10.1016/s0014-2999(01)00910-4
12. Минеева И.В., Кулинкович О.Г. *ЖОрХ*. **2008**, *44*, 1277–1282. [Mineeva I.V., Kulinkovich O.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2008**, *44*, 1261–1266.] doi 10.1134/S1070428008090029
13. Минеева И.В., Кулинкович О.Г. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 1634–1643. [Mineeva I.V., Kulinkovich O.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2009**, *45*, 1623–1632.] doi 10.1134/S1070428009110086
14. Ciufolini M.A., Xi N. *Chem. Commun*. **1994**, *16*, 1867–1868. doi 10.1039/C39940001867
15. Poupardin O., Greck C., Genêt J.-P. *Synlett*. **1998**, *11*, 1279–1281. doi 10.1055/s-1998-1921
16. Padwa A., Brodney M.A., Lynch S.M., Rashatasakhon P., Wang Q., Zhang H. *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 3735–3745. doi 10.1021/jo049808i
17. Hobuß D., Laschat S., Baro A. *Synlett*. **2005**, *1*, 123–124. doi 10.1055/s-2004-835620
18. Padwa A., Wang Q. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 3210–3220. doi 10.1021/jo060238r
19. Lee S., Kim T., Lee B.H., Yoo S., Lee K., Yi K.Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2007**, *17*, 1291–1295. doi 10.1016/j.bmcl.2006.12.012
20. Kuwano R., Hashiguchi Y., Ikeda R., Ishizuka K. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2015**, *54*, 2393–2396. doi 10.1002/anie.201410607
21. He Y., Xie Y.-Y., Wang Y.-C., Bin X.-M., Hu D.-C., Wang H.-S., Pan Y.-M. *RSC Adv*. **2016**, *6*, 58988–58993. doi 10.1039/C6RA11099A
22. Yi F., Zhao W., Wang Z., Bi X. *Org. Lett*. **2019**, *21*, 3158–3161. doi 10.1021/acs.orglett.9b00860
23. Martin R., Rivero M.R., Buchwald S.L. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 7079–7082. doi 10.1002/anie.200602917
24. Menozzi G., Mosti L., Schenone P. *J. Heterocycl. Chem*. **1987**, *24*, 1669–1675. doi 10.1002/jhet.5570240634
25. El-Ansary S.L., Abbas S.E., Mikhael A.N., El-Banna H.A. *Egypt. J. Pharm. Sci*. **1992**, *33*, 639–650.

26. Musa M.A., Badisa V.L., Latinwo L.M., Cooperwood J., Sinclair A., Abdullah A. *Anticancer Res*. **2011**, *31*, 2017–2022.
27. Salem M.A., Marzouk M.I., El-Kazak A.M. *Molecules*. **2016**, *21*, 249–269. doi 10.3390/molecules21020249
28. Sugino T., Tanaka K. *Chem. Lett*. **2001**, *30*, 110–111. doi 10.1246/cl.2001.110
29. Khan D., Mukhtar S., Alsharif M.A., Alahmdi M.I., Ahmed N. *Tetrahedron Lett*. **2017**, *58*, 3183–3187. doi 10.1016/j.tetlet.2017.07.018
30. Murthi G.S.S., Basak M. *J. Ind. Chem. Soc*. **1993**, *70*, 170– 171.
31. Dholariya H.R., Patel K.S., Patel J.C., Patel A.K., Patel K.D. *Med. Chem. Res*. **2013**, *22*, 5848–5860. doi 10.1007/s00044-013-0576-6
32. Kumar J.A., Saidachary M., Sridhar J., Nishant Kalivendi S.V., Rao V.J., Raju B.C. *Eur. J. Med. Chem*. **2013**, *65*, 389–402. doi 10.1016/j.ejmech.2013.03.042
33. Murata C., Masuda T., Kamochi Y., Todoroki K., Yoshida H., Nohta H., Yamaguchi M., Takadate A. *Chem. Pharm. Bull*. **2005**, *53*, 750–758. doi 10.1248/cpb.53.750
34. Salar U., Khan K.M., Muhammad H., Fakhri M.I., Sanaullah, Perveen S., Choudhary M.I. *Lett. Drug Design Discov*. **2018**, *15*, 353–362. doi 10.2174/1570180814666170619121844
35. Alizadeh A., Ghanbaripour R., Zhu L.-G. *Synlett*. **2013**, *24*, 2124–2126. doi 10.1055/s-0033-1339521
36. Davis J.M., Truong A., Hamilton A.D. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 5405–5408. doi 10.1021/ol0521228
37. Maurya R.A., Min K.-I., Kim D.-P. *Green Chem*. **2014**, *16*, 116–120. doi 10.1039/C3GC41226A
38. Murphy P.V., O'Sullivan T.J., Geraghty N.W.A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **2000**, *13*, 2109–2119. doi 10.1039/B001393P
39. Wilen S.H., Shen D., Licata J.M., Baldwin E., Russell C.S. *Heterocycles*. **1984**, *22*, 1747–1757. doi 10.3987/R-1984-08-1747
40. Минеева И.В. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 995–1001. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2013**, *49*, 979–985.] doi 10.1134/S107042801307004X

2-Substituted Allyl Bromides as Electrophilic and Nucleophilic Building Blocks for Creating Fragments of 1,3-Dicarbonyl Compounds. Applications in the Synthesis of Heterocyclic Compounds

I. V. Mineyeva*

Belarusian State University, prosp. Nezavisimosti, 4, Minsk, 220030 Belarus
**e-mail: i.mineyeva@yandex.ru*

Received November 2, 2021; revised November 24, 2021; accepted November 26, 2021

An efficient method has been developed for the preparation of new heterocyclic compounds based on 2-substituted functionalized allyl bromides as precursors of electrophilic and nucleophilic building blocks for creating fragments of 1,3-dicarbonyl compounds.

Keywords: 1,3-dicarbonyl compounds, 2-substituted allyl bromides, methyl 3-bromomethyl-3-butenoate, 2-(bromomethyl)-4,4-diethoxybut-1-ene, pyrazole, oxazole, benzo[*f*]coumarin, multicomponent reactions