

ПОВЕДЕНИЕ γ -ЛАКТОНОВ В РЕАКЦИИ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ

Т. В. КОЧИКЯН¹, М. А. САМВЕЛЯН¹, А. С. ГАЛСТЯН¹,
А. ГЕВОРГЯН² и П. ЛАНГЕР^{2,3}

¹ Ереванский государственный университет
Армения, 0025, ул. А.Манукяна, 1
E-mail: msamvelyan@ysu.am

² Ростокский университет, Институт химии
Германия, 18059, Росток, ул. Эйнштейна, 3а

³ Институт катализа при Ростокском университете
Германия, 18059, Росток, ул. Эйнштейна, 29а

Поступило 22 XI 2017

Реакцией, катализируемой палладием кросс-сочетания, синтезирован большой ряд арilenбисбутанолидов. Установлено, что варьированием каталитической системы в качестве основного продукта реакции Соногаширы можно получить двухзамещенные производные. Тестированием синтезированных соединений выявлена их ингибирующая активность относительно щелочных фосфатаз, в частности, b-TNAP и c-IAP. По активности синтезированные соединения сопоставимы с известными ингибиторами (левамизолем и L-фенилаланином).

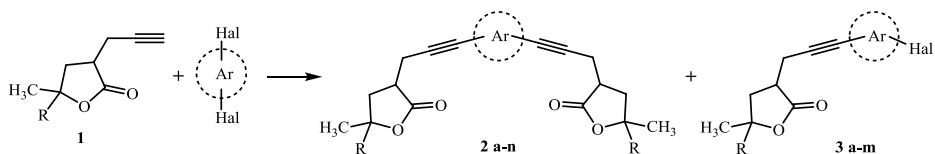
Библ. ссылок 19.

Производные бутанолидов широко распространены в растительном и животном мире, а бутанолидное кольцо является составной частью многих природных соединений. Большой интерес к этим соединениям объясняется их малой токсичностью и широким спектром физиологического действия, а отдельные представители этого класса соединений широко применяются в медицинской практике (Pilocarpine, Spiro-lactone, Podofilox, Drospirenone и т.д.). Наряду с этим продолжают интенсивные исследования по выделению из природного сырья полиморфных и гетероциклических соединений, содержащих бутанолидное кольцо [1-4], и установлению их строения, разработке новых методов синтеза как аналогов природных, так и новых представителей лактонсодержащих соединений [5-8]. Найден ряд соединений, обладающих цитотоксической и антимикробной активностью [9,10]. Впервые осуществ-

влен синтез (-)-изоамбреинолида, (+)-витексифолина D и (+)-витедоина B [11]. Учитывая огромный синтетический потенциал функционально замещенных бутанолидов и большую область их применения, очевидно, что разработка новых методов синтеза лактонсодержащих соединений и выявление их полезных свойств представляют актуальную задачу.

Исходя из сказанного с целью расширения ассортимента производных бутанолидов-4, выявления новых полезных свойств в их ряду, нами в качестве исходных соединений были выбраны 5,5-дизамещенные-3-(проп-2-инил)дигидрофуран-2(3*H*)-оны. Подобный выбор объясняется, с одной стороны, наличием небольшого числа методов синтеза алкинил-производных бутанолидов [12,13] и, с другой, соединения с терминальной алкинильной группой являются удобными исходными соединениями в реакциях кросс-сочетания, катализируемых палладием. Названный метод является важным для построения C-C и C-гетероатом связей в синтезе органических соединений [14,15]. Следует отметить также, что в литературе отсутствуют данные по особенностям поведения бутанолидов в реакциях кросс-сочетания. Известно, что в ряду последних определенное значение имеет реакция Соногаширы, позволяющая алкинировать атом углерода, находящийся в sp^2 -состоянии, реакция, которая широко применяется как в фундаментальных исследованиях, так и в промышленности фармацевтических препаратов, агрохимикатов и материалов с оптическими свойствами [16-18]

С целью разработки метода синтеза *бис*-лактонов была исследована реакция исходных **1a,b** с арилендигалогенидами в присутствии $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI в ДМФА, приведшая к смеси моно- и дизамещенных бутанолидов с достаточно низким (9-12%) суммарным выходом. С помощью колоночной хроматографии последней было установлено, что она состоит из арилензамещенных моно- и дибутанолидов. Для достижения поставленной цели варьированием катализаторов и условий реакций было найдено, что наилучшими катализаторами являются $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 мол.%), Cu_3PNBF_4 (трициклогексилтетрафторборат) (22 мол.%) и CuI (20 мол.%). Реакцию проводили в среде ДМФА и в атмосфере аргона при температуре 100-105°C. В качестве основания целесообразно применять триэтиламин (4 экв). Суммарный выход конечных продуктов составляет 54-84%.



1a. R = CH₃; **1b.** R = H; **2a.** R = CH₃, Ar = 2-CF₃-1,4-фенилен; **2b.** R = CH₃, Ar = тиофен-3,4-диил; **2c.** R = CH₃, Ar = тиофен-2,5-диил; **2d.** R = CH₃, Ar = пиридин-2,6-диил; **2e.** R = H, Ar = тиофен-3,4-диил; **2f.** R = CH₃,

Ar = пиридазин-3,6-диил; **2g**. R = CH₃, Ar = 1,3-фенилен; **2h**. R = CH₃, Ar = пиридин-3,5-диил; **2i**. R = CH₃, Ar = пиридин-2,5-диил; **2j**. R = CH₃, Ar = 3,5-дифтор-1,2-фенилен; **2k**. R = CH₃, Ar = хиноксалин-2,3-диил; **2l**. R = CH₃, Ar = 3-Br-тиофен-2,5-диил; **2m**. R = CH₃, Ar = 1,2-фенилен; **2n**. R = CH₃, Ar = пиридин-2,3-диил; **3a**. R = CH₃, Ar = 2-CF₃-4-Br-фенил; **3b**. R = CH₃, Ar = 4-Br-тиофен-3-ил; **3c**. R = CH₃, Ar = 4-Br-тиофен-2-ил; **3d**. R = CH₃, Ar = 5-Br-пиридин-2-ил; **3e**. R = H, Ar = 4-Br-тиофен-3-ил; **3f**. R = CH₃, Ar = 5-Br-пиридин-3-ил; **3g**. R = CH₃, Ar = 2-Br-4,6-дифторфенил; **3h**. R = CH₃, Ar = 2-Br-фенил; **3i**. R = CH₃, Ar = 3-Br-пиридин-2-ил; **3j**. R = H, Ar = 6-Br-пиридин-2-ил; **3k**. R = CH₃, Ar = 3-Br-бензо[b]тиофен-2-ил; **3l**. R = CH₃, Ar = 10-Br-антрацен-9-ил; **3m**. R = CH₃, Ar = 2-Br-4,5-диметоксифенил.

С целью предложения данного способа в качестве общего метода синтеза ариленбисбутанолидов были использованы различные по строению и характеру арилендигалогениды, одновременно позволяющие в дальнейшем установить связь и закономерности между строением и биологической активностью целевых **2a-n**.

Следует отметить, что в любом случае получается смесь моно- и ди-бутанолидов, которая разделяется колоночной хроматографией. Выходы ариленбутанолидов составляют 8-18%, а *бис*-производных – 38-73%. Так как исходные **1a,b** уже находятся в виде смеси стереоизомеров, то и все продукты были выделены в таком же виде, только в случае соединения **3j** удалось разделить стереомеры.

Все синтезированные соединения были тестированы на ингибирующую активность в отношении основных фосфатаз. Установлено, что большинство соединений проявляет ингибирующую активность по отношению как специфических (с-IAP), так и неспецифических (b-TNAP) тканей, сопоставимую с эталонными препаратами (левамизол и L-фенилаланин).

Таким образом, в области γ -лактонов впервые была применена реакция Соногаширы. Используемая каталитическая система оказалась наиболее функционально толерантной по отношению к бутанолидному кольцу, что позволило синтезировать целевые соединения с хорошими выходами. Очевидно, что в этой области дальнейшие исследования и поиск новых соединений с полезными свойствами целесообразны.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C сняты на приборах "Bruker AVANCE 250" и "ARX 300" с использованием дейтерированного хлороформа. Масс-спектрометрические данные получены с помощью электронной ионизации (ЭИ, 70 эВ), химической ионизации (CI, изобутан) (AMD MS40,

AMD 402 и Varian MAT CH7, MAT 731) или ионизацией электро-распылением (ESI, масс-анализатор типа "ESI-TOF/MS"). ИК-спектры сняты на спектрофотометрах "Bruker IFS 66 (FTIR)" и "Nicolet 205 (FTIR)". Для препаративной хроматографии использовали силикагель 60 (0.063-0.2 мм, 70-230 меш). Температуры плавления определены на микронагревательном столике "НМК 67/1825 Kuestner". Синтез **1a,b** осуществлен по [19].

Общий способ получения арилензамещенных-5,5-дизамещенных дигидрофуран-2(3H)-онов. В колбу Шленка, продуваемую аргоном, помещают 1 экв соответствующего арилендигалогенида, 0.2 экв CuI, 0.22 экв Cu_3PNBF_4 и 0.1 экв $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Колбу закрывают, полностью откачивают воздух, затем наполняют аргоном (процесс повторяют три раза). После этого с помощью шприца в реакционную колбу вводят 8 мл ДМФА (в расчете на 1 ммоль ариленгалогенида), 4 экв ТЭА и 3 экв соответствующего дигидрофуран-2(3H)-она. Смесь нагревают 8 ч при 100°C, охлаждают и концентрируют под пониженным давлением. Полученную смесь очищают колоночной хроматографией с использованием в качестве элюента смесь гептана и этилацетата.

3,3'-((2-(Трифторметил)-1,4-фенилен)бис(проп-2-ин-3,1-дилл)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2a). Выход 56%, т.пл. 128-130°C. ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 2977, 2944, 2235, 1748, 1497, 1422, 1376, 1323, 1281, 1170, 1118, 1069, 953, 917, 851, 717, 679, 605. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), $\delta, \text{м.д.}, \text{Гц}$: 1.37-1.38 м (6H, 2 × Me), 1.46-1.47 м (6H, 2 × Me), 1.93-2.10 м (2H, CH_2CMe), 2.30-2.40 м (2H, CH_2CMe), 2.70-3.04 м (6H, CH_2Csp , $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.42 д (2H_{аром.}, $^4J = 0.92$), 7.60 с (1H_{аром.}). ^{19}F ЯМР (282.4 МГц): $\delta, \text{м.д.} = -62.5$. Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), $\delta, \text{м.д.}$: 20.5, 20.7 (Me), 27.0, 27.2, 28.6, 28.8 (CH_2), 40.0, 40.2 (CH), 81.1, 82.6, 89.3, 93.7, 116.6, 120.7, 120.8, 120.9, 123.0, 125.2, 128.5 (C), 128.7, 128.8, 128.9, 129.0 (CH), 129.6, 130.8, 131.3, 131.8, 132.3 (C), 134.0, 134.2 (CH), 176.1, 176.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 446 (11) [M^+], 390 (14), 334 (100), 304 (15), 277 (11), 207 (10), 69 (31), 41 (38). Масс-спектр (EI) m/z : найдено [M^+] 446.16951. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_4$. Вычислено: M 446.16995.

3,3'-(Тиофен-3,4-диллбис(проп-2-ин-3,1-дилл)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2b). Выход 64%, т.пл. 96-98°C. ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 2976, 2934, 1752, 1455, 1372, 1268, 1186, 1121, 1033, 922, 797, 751, 690, 601. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), $\delta, \text{м.д.}$: 1.38-1.40 м (6H, 2 × Me), 1.47-1.48 м (6H, 2 × Me), 1.90-2.17 м (2H, CH_2CMe), 2.30-2.60 м (2H, CH_2CMe), 2.71-3.07 м (6H, CH_2Csp , $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.28 с (2H, $\text{CH}_{\text{тиофен}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), $\delta, \text{м.д.}$: 20.6, 20.7 (Me), 27.1, 27.3, 28.8, 40.1 (CH_2), 40.2, 40.3 (CH), 67.0, 74.1, 82.6, 87.9, 124.7 (C), 128.0 (CH), 176.2, 176.7 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 384 (13) [M^+], 328 (25), 244 (18), 215 (18), 176 (11), 145 (13), 91 (14), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z : найдено [M^+] 384.13984. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$. Вычислено: M 384.13898.

3,3'-(Тιοфен-2,5-диилбис(проп-2-ин-3,1-диил))бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2c). Выход 67%, т.пл. > 350°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2985, 2924, 1742, 1442, 1383, 1248, 1186, 1128, 1035, 926, 798, 741, 680, 606. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), δ , м.д.: 1.28 с (6H, 2 \times Me), 1.36 с (6H, 2 \times Me), 1.90-2.03 м (2H, CH_2CMe), 2.21-2.30 м (2H, CH_2CMe), 2.60-2.80 м (4H, CH_2Csp), 2.90-2.96 м (2H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 6.83 с (2H, $\text{CH}_{\text{Тιοфен}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 20.4 (CH_2), 28.8, 30.8 (Me), 41.0 (CH_2), 43.7 (CH), 68.0, 74.1, 82.5, 90.9 (C), 123.7, 131.3 (CH), 176.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 384 (13) [M^+], 328 (25), 244 (18), 215 (18), 176 (11), 145 (13), 91 (14), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z : найдено [M] $^+$ 384.13984. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}$. Вычислено: M 384.13898.

3,3'-(Пиридин-2,6-диилбис(проп-2-ин-3,1-диил))бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2d). Выход 71%, т.пл. 104-106°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2976, 2933, 2235, 1753, 1558, 1442, 1374, 1265, 1185, 1134, 982, 922, 810, 729, 603. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м.д., Гц: 1.36 с (6H, 2xMe), 1.44 с (6H, 2 \times Me), 1.96-2.04 с (2H, CH_2CMe), 2.34-2.42 м (2H, CH_2CMe), 2.61-2.70 м (2H, CH_2Csp), 2.90-2.95 м (2H, CH_2Csp), 2.98-3.10 м (2H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.25 д (2H, $^3\text{J} = 7.8$, $\text{CH}_{\text{Пиридин}}$), 7.53 т (1H, $^3\text{J} = 7.8$, $\text{CH}_{\text{Пиридин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 20.7 (CH_2), 27.1, 28.8 (Me), 39.9 (CH), 40.5 (CH_2), 81.6, 82.7, 87.0 (C), 126.1, 136.5 (CH), 143.2 (C), 176.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 379 (100) [M^+], 364 (47), 267 (49), 234 (15), 180 (20), 167 (17), 152 (10), 43 (27). Масс-спектр (EI) m/z : найдено [M] $^+$ 379.17768. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4$. Вычислено: M 379.17781.

3,3'-(Тιοфен-3,4-диилбис(проп-2-ин-3,1-диил))бис(5-метилдигидрофуран-2(3H)-он) (2e). Вязкое масло, выход 56%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3289, 3106, 2930, 1756, 1452, 1386, 1352, 1177, 1116, 1048, 999, 943, 872, 794, 626. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м.д., Гц: 1.41-1.45 м (6H, 2 \times Me), 1.72-2.00 м (2H, CH_2CMe), 2.44-3.00 м (8H, CH_2CMe , CH_2Csp , $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 4.45-4.60 м (2H, $\text{MeC}_{\text{R,S}}\text{HO}$), 7.20 д (1H, $^4\text{J} = 3.4$, $\text{CH}_{\text{Тιοфен}}$), 7.36 д (1H, $^4\text{J} = 3.4$, $\text{CH}_{\text{Тιοфен}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 19.4, 20.4 (CH_2), 20.9 (Me), 35.9 (CH_2), 40.6, 40.8 (Me), 70.6 (C), 75.2 (CH), 80.3, 88.9, 113.6 (C), 122.8 (CH), 124.3 (C), 128.7 (CH), 176.9, 177.0 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 356 (16) [M^+], 199 (46), 177 (70), 120 (13), 93 (10), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z : найдено [M] $^+$ 356.10831. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$. Вычислено: M 356.10823.

3,3'-(Пиридазин-3,6-диилбис(проп-2-ин-3,1-диил))бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2f). Вязкое масло, выход 41%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1975, 2932, 2236, 1747, 1523, 1388, 1273, 1187, 1119, 1001, 953, 922, 848, 720, 624. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м.д.: 1.40 с (6H, 2 \times Me), 1.47 с (6H, 2 \times Me), 2.06-2.13 м (2H, CH_2CMe), 2.40-2.45 м (2H, CH_2CMe), 2.74-2.82 м (2H, CH_2Csp), 2.95-3.02 м (2H, CH_2Csp), 3.05-3.16 м (2H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.41 с (2H, CHAr). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 20.8 (CH_2), 27.1, 28.8 (Me), 39.8 (CH), 40.4 (CH_2), 79.4, 82.8, 93.1, 128.5 (C), 128.9 (CH), 132.0, 145.6 (C),

176.3 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 380 (100) [M⁺], 365 (54), 268 (63), 178 (16), 152 (24), 115 (16), 91 (12), 43 (38). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M]⁺ 380.17315. C₂₂H₂₄N₂O₄. Вычислено: M 380.17306.

3,3'-(1,3-Фениленбис(проп-2-ин-3,1-диил)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2g). Вязкое масло, выход 79%. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2974, 2932, 2235, 1756, 1594, 1454 1374, 1265, 1185, 1135, 1036, 923, 795, 729, 688, 604. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м.д.: 1.50 с (6H, 2 × Me), 1.57 с (6H, 2 × Me), 2.12-2.23 м (2H, CH₂CMe), 2.41-2.50 м (2H, CH₂CMe), 2.77-2.85 м (2H, CH₂Csp), 2.91-2.98 м (2H, CH₂Csp), 3.10-3.20 м (2H, C_{R,S}HCO), 7.27-7.30 м (1H_{аром}), 7.35-7.40 м (2H_{аром}), 7.47 с (1H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (62.9 МГц), δ , м.д.: 19.7 (CH₂), 27.8, 29.0 (Me), 39.0 (CH₂), 39.2 (CH), 80.8, 81.6, 85.5, 122.4, 123.6 (C), 126.0, 130.1, 134.5 (CH), 175.6 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 378 (43) [M⁺], 294 (24), 266 (100), 238 (34), 222 (21), 189 (18), 165 (31), 96 (32), 43 (39). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M]⁺ 378.18229. C₂₄H₂₆O₄. Вычислено: M 378.18256.

3,3'-(Пиридин-3,5-диилбис(проп-2-ин-3,1-диил)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2h). Выход 73%, т.пл. 98-100°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3040, 2979, 2233, 1748, 1583, 1454 1420, 1375, 1276, 1185, 1120, 1022, 951, 731, 701, 603. Спектр ЯМР ¹H (250 МГц), δ , м.д., Гц: 1.40 с (6H, 2 × Me), 1.50 с (6H, 2 × Me), 2.00-2.14 м (2H, CH₂CMe), 2.32-2.41 м (2H, CH₂CMe), 2.70-2.80 м (2H, CH₂Csp), 2.84-2.93 м (2H, CH₂Csp), 3.00-3.10 м (2H, C_{R,S}HCO), 7.64 т (1H, ⁴J = 1.92, CH_{пиридин}), 8.47 с (2H, CH_{пиридин}). Спектр ЯМР ¹³C (62.9 МГц), δ , м.д.: 20.7 (CH₂), 27.2, 29.0 (Me), 40.0 (CH₂), 40.2 (CH), 78.5, 82.6, 90.5, 120.0 (C), 141.2, 150.4 (CH), 176.4 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 379 (24) [M⁺], 267 (94), 239 (15), 191 (11), 181 (19), 152 (21), 95 (15), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M]⁺ 379.17824. C₂₃H₂₅NO₄. Вычислено: M 379.17781.

3,3'-(Пиридин-2,5-диилбис(проп-2-ин-3,1-диил)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2i). Выход 64%, т.пл. 156-158°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2976, 2935, 2229, 1748, 1539, 1468, 1372, 1291, 1269, 1187, 1137, 1025, 950, 840, 692, 603. Спектр ЯМР ¹H (250 МГц), δ , м.д.: 1.36-1.37 м (6H, 2 × Me), 1.45 с (6H, 2 × Me), 1.97-2.11 м (2H, CH₂CMe), 2.30-2.43 м (2H, CH₂CMe), 2.63-3.10 м (6H, CH₂Csp, C_{R,S}HCO), 7.24-7.27 м (1H, CH_{пиридин}), 7.54-7.58 м (1H, CH_{пиридин}), 8.50 с (1H, CH_{пиридин}). Спектр ЯМР ¹³C (62.9 МГц), δ , м.д.: 20.8 (CH₂), 27.2, 28.8 (Me), 40.0 (CH), 40.3, 40.5 (CH₂), 79.1, 81.5, 82.6, 89.0, 91.5, 119.4 (C), 126.4, 139.0 (CH), 141.2 (C), 152.0 (CH), 176.4 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 379 (100) [M⁺], 364 (38), 320 (39), 278 (22), 223 (23), 181 (10), 154 (16), 43 (32). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M]⁺ 379.17818. C₂₃H₂₅NO₄. Вычислено: M 379.17781.

3,3'-((3,5-Дифтор-1,2-фенилен)бис(проп-2-ин-3,1-диил)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2j). Вязкое масло, Выход 41%. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3082, 2980, 2939, 2234, 1753, 1605, 1473, 1434, 1375, 1319, 1264, 1122, 1031, 1000, 918, 845, 754, 692, 660, 601. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м.д.: 1.37-

1.40 м (6H, 2 × Me), 1.47-1.50 м (6H, 2 × Me), 1.90-2.20 м (2H, CH₂CMe), 2.30-2.41 м (2H, CH₂CMe), 2.70-3.05 м (6H, CH₂Csp, C_{R,S}HCO), 6.71-6.80 м (1H_{аром}), 6.86-6.90 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ¹⁹F (282.4 МГц), δ, м.д.: = -108.3, -105.0. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 414 (6) [M⁺], 302 (42), 269 (27), 239 (38), 214 (69), 201 (87), 137 (27), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M]⁺ 414.16389. C₂₄H₂₄F₂O₄. Вычислено: M 414.16372.

3,3'-(Хиноксалин-2,3-диилбис(проп-2-ин-3,1-диил)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2k). Вязкое масло, Выход 47%. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2975, 2932, 2230, 1753, 1641, 1454, 1354, 1261, 1186, 1122, 1036, 923, 746, 665, 605. Спектр ЯМР ¹H (250 МГц), δ, м.д.: 1.41-1.52 м (12H, 4 × Me), 2.02-2.21 м (2H, CH₂CMe), 2.33-2.52 м (2H, CH₂CMe), 2.83-3.15 м (6H, CH₂Csp, C_{R,S}HCO), 7.67-7.77 м (2H_{аром}), 7.95-8.02 м (2H_{аром}). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 430 (9) [M⁺], 330 (14), 301 (16), 262 (100), 219 (20), 206 (32), 113 (15), 43 (31). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M]⁺ 430.18797. C₂₆H₂₆N₂O₄. Вычислено: M 430.18871.

3,3'-(3-Бромтиофен-2,5-диил)бис(проп-2-ин-3,1-диил)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2l). Вязкое масло, Выход 38%. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3486, 2972, 2228, 1745, 1507, 1453, 1373 1266, 1185, 1120, 1032, 932, 827, 753, 602. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м.д.: 1.35-1.37 м (6H, 2 × Me), 1.45-1.46 м (6H, 2 × Me), 1.88-2.10 м (2H, CH₂CMe), 2.30-2.40 м (2H, CH₂CMe), 2.70-3.06 м (6H, CH₂Csp, C_{R,S}HCO), 6.90 с (1H, CH_{тиофен}). Спектр ЯМР ¹³C(62.9 МГц), δ, м.д.: 21.0 (CH₂), 27.2, 28.8 (Me), 40.0 (CH), 40.2 (CH₂), 67.0, 74.2, 74.4, 82.6, 92.4, 94.9, 114.8, 121.1, 124.0 (C), 133.5 (CH), 176.2 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 462 (18) [M⁺], 353 (15), 295 (17), 243 (11), 139 (14), 69 (23), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M]⁺ 462.04901. C₂₂H₂₃BrO₄S. Вычислено: M 462.04949.

3,3'-(1,2-Фениленбис(проп-2-ин-3,1-диил)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2m). Вязкое масло, выход 44%. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2977, 2935, 1753, 1455, 1372, 1270 1187, 1121, 1033, 985, 933, 832, 796, 752, 691, 601. Спектр ЯМР ¹H (250 МГц), δ, м.д.: 1.38-1.40 м (6H, 2 × Me), 1.47-1.48 м (6H, 2 × Me), 2.10-2.20 м (2H, CH₂CMe), 2.30-2.41 м (2H, CH₂CMe), 2.80-3.11 м (6H, CH₂Csp, C_{R,S}HCO), 7.16-7.22 м (2H_{аром}), 7.32-7.40 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C(62.9 МГц), δ, м.д.: 19.7 (CH₂), 27.2, 28.8 (Me), 40.0 (CH), 40.2 (CH₂), 70.6, 80.4, 82.5, 90.8, 125.2 (C), 126.9, 129.2 (CH), 132.3, 133.4 (C), 176.5 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 378 (6) [M⁺], 276 (17), 266 (41), 233 (36), 212 (28), 191 (44), 165 (100), 43 (61). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M]⁺ 378.18219. C₂₄H₂₆O₄. Вычислено: M 378.18256.

3,3'-(Пиридин-2,3-диилбис(проп-2-ин-3,1-диил)бис(5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) (2n). Вязкое масло, выход 56%. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2974, 2931, 2230, 1757, 1549, 1453, 1421, 1374, 1265, 1185, 1123, 1031, 926, 802, 749), 665, 605. Спектр ЯМР ¹H (250 МГц), δ, м.д., Гц: 1.40-1.50 м (12H, 4 × Me), 2.07-2.17 м (2H, CH₂CMe), 2.34-2.46 м (2H, CH₂CMe), 2.74-3.14 м (6H, CH₂Csp, C_{R,S}HCO), 7.11-7.16 м (1H, CH_{пиридин}), 7.64-7.67 м (1H,

$\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 8.43 d (1H, $^4J = 3.0$, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 379 (13) $[\text{M}^+]$, 43 (100). Масс-спектр (ESI) m/z : найдено $[\text{M} + \text{H}]^+$ 380.18600. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4$. Вычислено: M 380.18563.

3-(3-(4-Бром-3-(трифторметил)фенил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3a). Вязкое масло, выход 13%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2977, 2944, 2235, 1748, 1497, 1422, 1376, 1323, 1281, 1170, 1118, 1069, 953, 917, 851, 717, 679, 605. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), δ , м.д., Гц: 1.41 с (3H, Me), 1.49 с (3H, Me), 2.00-2.10 м (1H, CH_2CMe), 2.31-2.42 м (1H, CH_2CMe), 2.70-2.80 м (1H, CH_2Csp), 2.84-2.93 м (1H, CH_2Csp), 3.00-3.13 м (1H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.33-7.37 м (1H_{аром}), 7.62 д (1H_{аром}, $^3J = 8.2$), 7.67 д (1H_{аром}, $^4J = 1.7$). Спектр ЯМР ^{19}F (282.4 МГц), δ , м.д.: -62.9. Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 19.7 (CH_2), 26.2, 27.8 (Me), 27.9, 39.1 (CH_2), 39.3 (CH), 69.5, 79.5, 81.6, 87.9, 118.4, 118.5, 119.3, 121.8, 123.6, 126.6, 127.5 (C), 127.6, 128.8 (CH), 129.1, 129.6, 129.7 (C), 129.8, 129.9, 132.8, 133.0, 133.9, 134.6 (CH), 175.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 374 (3) $[\text{M}^+]$, 318 (88), 288 (11), 261 (19), 239 (29), 209 (18), 182 (29), 139 (13), 69 (22), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z : найдено $[\text{M}]^+$ 374.01170. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{O}_2$. Вычислено: M 374.01238.

3-(3-(4-Бромтиофен-3-ил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3b). Вязкое масло, выход 16%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3106, 2974, 2930, 1754, 1453, 1374, 1319, 1276, 1185, 1122, 998, 925, 825, 792, 752, 664, 605. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), δ , м.д., Гц: 1.38 с (3H, Me), 1.48 с (3H, Me), 2.05-2.20 м (1H, CH_2CMe), 2.30-2.41 м (1H, CH_2CMe), 2.71-2.92 м (2H, CH_2Csp), 2.93-3.03 м (1H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.20 д (1H, $^4J = 3.5$, $\text{CH}_{\text{тиофен}}$), 7.35 д (1H, $^4J = 3.5$, $\text{CH}_{\text{тиофен}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 19.7, 20.6 (CH_2), 27.2, 28.8 (Me), 40.1 (CH), 70.6, 76.1, 80.4, 82.6, 89.0, 113.6 (C), 122.8 (CH), 124.3 (C), 128.7 (CH), 176.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 311 (1) $[\text{M}^+]$, 258 (50), 199 (18), 177 (65), 147 (20), 120 (20), 93 (10), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z : найдено $[\text{M}]^+$ 311.98119. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrO}_4\text{S}$. Вычислено: M 311.98141.

3-(3-(5-Бромтиофен-2-ил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3c). Вязкое масло, выход 8%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2978, 2923, 1759, 1452, 1360, 1258, 1186, 1111, 1033, 923, 793, 747, 682, 601. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), δ , м.д.: 1.40 с (3H, Me), 1.46 с (3H, Me), 1.96-2.05 м (1H, CH_2CMe), 2.30-2.40 м (1H, CH_2CMe), 2.70-2.76 м (1H, CH_2Csp), 2.83-2.91 м (1H, CH_2Csp), 2.95-3.10 м (1H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 6.85 м (2H, $\text{CH}_{\text{тиофен}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 21.0 (CH_2), 27.2, 28.9 (Me), 40.0 (CH_2), 40.2 (CH), 75.0, 82.6, 91.2, 112.2, 123.1 (C), 126.8 (CH), 128.2 (C), 131.6 (CH), 176.6 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 311 (10) $[\text{M}^+]$, 228 (25), 144 (18), 91 (14), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z : найдено $[\text{M}]^+$ 311.98180. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrO}_2\text{S}$. Вычислено: M 311.98196.

3-(3-(5-Бромпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3d). Выход 16%, т.пл. 107-109°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3500, 3077, 2966, 2225, 1757, 1564, 1460, 1374, 1264, 1185, 1132, 1092, 1003, 951, 839,

746, 688, 601. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), δ , м.д., Гц: 1.36 с (3H, Me), 1.45 с (3H, Me), 1.97-2.06 м (1H, CH_2CMe), 2.34-2.43 м (1H, CH_2CMe), 2.62-2.72 м (1H, CH_2Csp), 2.87-3.12 м (2H, CH_2Csp , $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.23 д (1H, $^3\text{J} = 8.3$, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 7.70-7.74 м (1H, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 8.54-8.55 м (1H, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 20.8 (CH_2), 27.1, 29.0 (Me), 40.0 (CH), 40.5 (CH_2), 81.0, 82.7, 88.5, 120.0 (C), 128.1, 139.1 (CH), 141.2 (C), 150.7 (CH), 176.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 307 (73) [M^+], 262 (63), 248 (65), 197 (100), 140 (17), 102 (10), 88 (39), 43 (91). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M] $^+$ 307.01987. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$. Вычислено: M 307.02024.

3-(3-(4-Бромтиофен-3-ил)проп-2-ин-1-ил)-5-метилдигидрофуран-2(3H)-он (3е). Вязкое масло, выход 13%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3105, 2974, 1756), 1507, 1422, 1337, 1159, 1101, 1035, 956, 850, 792, 714, 664, 620. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м.д., Гц: 1.40 д (3H, J = 6.4, Me), 2.11-2.20 м (1H, CH_2CMe), 2.46-2.56 м (1H, CH_2CMe), 2.73-3.01 м (3H, CH_2Csp , $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 4.73-4.84 м (1H, $\text{MeC}_{\text{R,S}}\text{HO}$), 7.20 д (1H, $^4\text{J} = 3.4$, $\text{CH}_{\text{тиофен}}$), 7.37 д (1H, $^4\text{J} = 3.4$, $\text{CH}_{\text{тиофен}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 21.0 (Me), 21.3, 34.0 (CH_2), 38.6 (CH), 75.3 (CH), 89.0, 113.6 (C), 122.5 (CH), 124.3 (C), 128.8 (CH), 177.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 297 (13) [M^+], 199 (26), 177 (65), 120 (20), 93 (10), 43 (100). Масс-спектр (ESI) m/z: найдено [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 298.97330. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_2\text{S}$. Вычислено: M 298.97359.

3-(3-(5-Бромпиридин-3-ил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3ф). Выход 11%, т.пл. 66-68°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3063, 2977, 2227, 1757, 1573, 1428, 1371, 1291, 1188, 1125, 1018, 953, 924, 806, 691, 599. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), δ , м.д., Гц: 1.40 с (3H, Me), 1.50 с (3H, Me), 2.00-2.10 м (1H, CH_2CMe), 2.33-2.41 м (1H, CH_2CMe), 2.70-2.80 м (1H, CH_2Csp), 2.86-2.95 м (1H, CH_2Csp), 3.00-3.13 м (1H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.80-7.82 м (1H, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 8.53 д (2H, J = 13.2, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 19.8 (CH_2), 26.2, 28.0 (Me), 39.0 (CH), 39.3 (CH_2), 81.6, 90.4 (C), 140.2 (CH), 148.2, 148.9 (C), 175.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 307 (36) [M^+], 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M] $^+$ 307.01976. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NB}$. Вычислено: M 307.02024.

3-(3-(2-Бром-4,6-дифторфенил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3г). Выход 13%, т.пл. 100-102°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3289, 3061, 2977, 2242, 1755, 1582, 1446, 1421, 1391, 1347, 1268, 1191, 1132, 1000, 953, 920, 885, 846, 691, 602. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м.д.: 1.41 с (3H, Me), 1.51 с (3H, Me), 2.06-2.20 м (1H, CH_2CMe), 2.36-2.43 м (1H, CH_2CMe), 2.80-2.90 м (1H, CH_2Csp), 2.91-3.00 м (1H, CH_2Csp), 3.04-3.12 м (1H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 6.80-6.90 м ($^1\text{H}_{\text{аром}}$), 6.96-7.00 м ($^1\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{19}F (282.4 МГц), δ , м.д.: -111.2, -99.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 342 (2) [M^+], 288 (44), 207 (62), 175 (18), 149 (24), 124 (10), 69 (16), 43 (100). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M] $^+$ 342.00596. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{BrF}_2$. Вычислено: M 342.00615.

3-(3-(2-Бромфенил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3h). Выход 18%, т.пл. 62-64°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3498, 3072, 2981, 2914,

1753, 1556, 1466, 1424, 1370, 1322, 1277, 1188, 1144, 1078, 1022, 962, 925, 763, 649, 621. Спектр ЯМР ^1H (250 МГц), δ , м.д.: 1.40 с (3H, Me), 1.50 с (3H, Me), 2.13-2.22 м (1H, CH_2CMe), 2.34-2.42 м (1H, CH_2CMe), 2.74-2.96 м (2H, CH_2Csp), 3.00-3.13 м (1H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.10-7.14 м (1H_{аром}), 7.17-7.25 м (1H_{аром}), 7.40-7.41 м (1H_{аром}), 7.50-7.54 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 20.8 (CH_2), 27.2, 29.7 (Me), 40.1 (CH), 40.2 (CH_2), 81.3, 82.6, 90.8, 125.2, 125.4 (C), 127.0, 129.2, 132.3, 133.4 (CH), 176.6 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 306 (1) [M⁺], 252 (56), 195 (15), 171 (100), 139 (33), 115 (69), 88 (17), 43 (79). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M]⁺ 306.02447. C₁₅H₁₅BrO₂. Вычислено: M 306.02499.

3-(3-(3-Бромпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3i). Выход 10%, т.пл 68-70 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2974, 2933, 2233, 1751, 1568, 1428, 1389, 1269, 1122, 1019, 952, 834, 748, 648, 603, 547. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц), δ , м.д., Гц: 1.40 с (3H, Me), 1.49 с (3H, Me), 2.07-2.17 м (1H, CH_2CMe), 2.34-2.46 м (1H, CH_2CMe), 2.77-2.80 м (1H, CH_2Csp), 3.00-3.04 м (1H, CH_2Csp), 3.07-3.14 м (1H, $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 7.08 д.д (1H, $^3\text{J} = 8.2$, $^4\text{J} = 4.6$, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 7.86 д.д (1H, $^3\text{J} = 8.2$, $^4\text{J} = 1.5$, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 8.46 д.д (1H, $^3\text{J} = 4.6$, $^4\text{J} = 1.2$, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125.7 МГц), δ , м.д.: 20.9 (CH_2), 27.1, 28.9 (Me), 40.0 (CH), 40.6 (CH_2), 81.0, 82.7, 91.7 (C), 123.6, 139.8 (CH), 143.4 (C), 148.2 (CH), 176.3 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 309 (74) [M⁺], 307 (M⁺, 74), 292 (72), 264 (65), 252 (64), 250 (50), 248 (60). Масс-спектр (ESI) m/z: найдено [M+H]⁺ 308.02814. C₁₄H₁₄BrNO₂. Вычислено: M+H 308.02807.

3-(3-(6-Бромпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ил)-5-метилдигидрофуран-2(3H)-он (3j, диастереомер 1). Выход 9%, т.пл. 67-69°С. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3058, 2976, 2234, 1758, 1559, 1442, 1385, 1353, 1308, 1177, 1117, 1050, 985, 952, 808, 720, 624. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц), δ , м.д.: 1.33-1.41 м (3H, Me), 1.72-2.00 м (1H, CH_2CMe), 2.10-2.44 м (1H, CH_2CMe), 2.56-2.72 м (1H, CH_2Csp), 2.83-3.00 м (2H, CH_2Csp , $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 4.44 - 4.80 м (1H, $\text{MeC}_{\text{R,S}}\text{HO}$), 7.23-7.26 м (1H, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 7.40-7.65 м (2H, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (62.9 МГц), δ , м.д.: 20.4, 20.8 (CH_2), 20.9, 21.2 (Me), 30.9, 34.1 (CH_2), 38.3, 40.6, 75.2, 75.4 (CH), 81.6, 81.7, 86.7, 86.9 (C), 126.1, 126.2, 128.4, 128.5, 131.6, 131.9, 132.1 (CH), 133.2 (C), 136.5 (CH), 143.3 (C), 176.8, 177.2 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 293 (34) [M⁺], 250 (70), 222 (32), 154 (42), 115 (100), 75 (35), 50 (43), 43 (78). Масс-спектр (EI) m/z: найдено [M]⁺ 293.00520. C₁₃H₁₂BrNO₂. Вычислено: M 293.00514.

3-(3-(6-Бромпиридин-2-ил)проп-2-ин-1-ил)-5-метилдигидрофуран-2(3H)-он (3j, диастереомер 2). Вязкое масло, выход 11%. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3064, 2976, 2231, 1758, 1570, 1544, 1428, 1386, 1353, 1178, 1121, 1047, 1014, 952, 791, 725, 624. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м.д.: 1.34-1.41 м (3H, Me), 1.72-1.83 м (1H, CH_2CMe), 2.10-2.43 м (1H, CH_2CMe), 2.56-2.73 м (1H, CH_2Csp), 2.84-3.00 м (2H, CH_2Csp , $\text{C}_{\text{R,S}}\text{HCO}$), 4.45-4.80 м (1H, $\text{MeC}_{\text{R,S}}\text{HO}$), 7.27-7.30 м (1H, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 7.35-7.40 м (1H, $\text{CH}_{\text{пиридин}}$), 7.42-7.50 м (1H,

СН_{пиридин}). Спектр ЯМР ¹³С (62.9 МГц), δ, м.д.: 20.4, 20.8 (СН₂), 20.9, 21.2 (Ме), 35.7, 36.2 (СН₂), 38.2, 40.5 (СН), 70.6 (С), 75.2, 75.4 (СН), 75.6, 81.0, 88.0, 88.3 (С), 126.0, 127.4, 127.5, 138.4 (СН), 141.5, 143.4, 143.5 (С), 176.9, 177.1 (С=О). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 293 (34) [M⁺], 250 (70), 222 (32), 154 (42), 115 (100), 75 (35), 50 (43), 43 (78). Масс-спектр (ESI) m/z: найдено [M+H]⁺ 294.01222. C₁₃H₁₂BrNO₂. Вычислено: M+H 294.01242.

3-(3-(3-Бромбензо[в]тиофен-2-ил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3к). Выход 43%, т.пл. 146-148°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2982, 2868, 2227, 1943, 1748, 1554, 1450, 1429, 1375, 1316, 1275, 1187, 1119, 1027, 957, 921, 785, 748, 723, 633. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц), δ, м.д.: 1.42 с (3Н, Ме), 1.52 с (3Н, Ме), 2.13-2.21 м (1Н, СН₂СМе), 2.40-2.45 м (1Н, СН₂СМе), 2.82-2.91 м (1Н, СН₂Ссп), 3.00-3.06 м (1Н, СН₂Ссп), 3.10-3.15 м (1Н, С_{R,S}НСО), 7.37-7.46 м (2H_{аром}), 7.70-7.76 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С (62.9 МГц), δ, м.д.: 20.2 (СН₂), 26.2, 27.8 (Ме), 39.0 (СН), 39.2 (СН₂), 74.1, 82.0, 95.6, 112.4, 119.2 (С), 121.2, 122.5, 125.5, 125.5 (СН), 136.2, 137.0 (С), 175.3 (С=О). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 262 (20) [M⁺], 249 (25), 227 (64), 171 (41), 152 (16), 126 (18), 69 (19), 43 (100). Масс-спектр (ESI) m/z: найдено [M+Na]⁺ 384.98705. C₁₇H₁₅BrO₂S. Вычислено: M+Na 384.98683.

3-(3-(10-Бромантрацен-9-ил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3л). Вязкое масло, выход 48%. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3040, 3012, 2916, 1945, 1750, 1619 1450, 1374, 1320, 1254, 1109, 1024, 912, 751, 618. Спектр ЯМР ¹Н (250 МГц), δ, м.д.: 1.44 с (3Н, Ме), 1.50 с (3Н, Ме), 2.24-2.33 м (1Н, СН₂СМе), 2.42-2.51 м (1Н, СН₂СМе), 3.14-3.30 м (3Н, СН₂Ссп, С_{R,S}НСО), 7.53-7.63 м (4Н, СН_{антрацен}), 8.50-8.54 м (4Н, СН_{антрацен}). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 406 (54) [M⁺], 350 (69), 295 (33), 239 (34), 213 (100), 187 (11), 120 (13), 43 (11). Масс-спектр (ESI) m/z: найдено [M]⁺ 406.05537. C₂₃H₁₉BrO₂. Вычислено: M 406.05629.

3-(3-(2-Бром-4,5-диметоксифенил)проп-2-ин-1-ил)-5,5-диметилдигидрофуран-2(3H)-он (3м). Выход 68%, т.пл 126-128°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2972, 2837, 1758, 1599, 1508, 1456, 1436, 1387, 1239, 1261, 1205, 1136, 1014, 954, 847, 738, 670, 603. Спектр ЯМР ¹Н (250 МГц), δ, м.д.: 1.40 с (3Н, Ме), 1.50 с (3Н, Ме), 2.13-2.23 м (1Н, СН₂СМе), 2.34-2.42 м (1Н, СН₂СМе), 2.72-2.94 м (2Н, СН₂Ссп), 3.00-3.10 м (1Н, С_{R,S}НСО), 3.81 с (3Н, ОМе), 3.83 с (3Н, ОМе), 6.87 с (1H_{аром}), 6.97 с (1H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³С (62.9 МГц), δ, м.д.: 20.5 (СН₂), 27.2, 28.8 (Ме), 40.2 (СН), 40.6 (СН₂), 56.0, 56.1 (ОМе), 81.3, 82.5, 88.9 (С), 115.0, 115.2 (СН), 116.5, 117.0, 148.0, 149.6 (С), 176.7 (С=О). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 366 (27) [M⁺], 310 (100), 255 (24), 231 (59), 175 (13), 131 (16), 115 (19), 43 (26). Масс-спектр (ESI) m/z: найдено [M]⁺ 366.04597. C₁₇H₁₉BrO₄. Вычислено: M 366.04612.

Կ-ԼԱԿՏՈՆՆԵՐԻ ՎԱՐՔՆ ԶՐՈՍ-ՆԱՄԱԿՅՄԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՅՈՒՄ

S. Վ. ԴՈՉԻԿՅԱՆ, Մ. Ա. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Ա. Ս. ԳԱԼՍՏՅԱՆ,
Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ և Գ. ԼԱՆԳԵՐ

Պալարիտումով կատալիզովող քրոս-Համակցման ռեակցիայով սինթեզվել են մեծ թվով արիլենբիսբուտանոլիդներ և Հաստատված է, որ կատալիտիկ Համակարգի փոփոխությունը Սոնոգաշիրայի ռեակցիայով որպես Հիմնական վերջանյութ կարելի է ստանալ երկտեղակալված ածանցյալներ:

Ստացված միացությունների թեսթավորմամբ Հաստատված է, որ դրանք կարող են Հանդիսանալ ինհիբիտոր Հիմնային Փոսֆատազաների, մասնավորապես TNAP-ի և c-LIP-ի նկատմամբ: Ստացված միացությունների ակտիվությունը Համադրելի է Հայտնի ինհիբիտորների լեամիզոլի և L-Ֆենիլալանինի Հետ:

BEHAVIOR OF γ -LACTONES IN THE CROSS-COUPLING REACTION

T. V. GHOCHIKYAN¹, M. A. SAMVELYAN¹, A. S. GALSTYAN¹,
A. GEVORGYAN² and P. LANGER^{2,3}

¹Yerevan State University

1, A.Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia

E.mail: msamvelyan@ysu.am

²Institut für Chemie, Universität Rostock

Albert-Einstein Str. 3a, Rostock, 18059 Germany

³Leibniz-Institut für Katalyse, Universität Rostock

Albert-Einstein Str. 29a, Rostock, 18059 Germany

Great interest of derivatives butanolide originates from their low toxicity and broad spectrum of physiological activity, and some representatives of this class of compounds are widely used in medical practice. Examples are Pilocarpine, Spironolactone, Podophyllotoxin, Drospirenone, etc.. Taking into account huge synthetic potential of functionally substituted butanolides and wide range of their application, actually are development of new methods of synthesis of compounds containing a lactone ring and revealing their useful properties constitute important problems. In view of the aforesaid, we selected 5,5-disubstituted 3-(prop-2-yn-1-yl)oxolan-2-ones as starting compounds for the synthesis of new butanolide derivatives and studying their useful properties. This choice was dictated, on the one hand, by a few number of available methods for the synthesis of alkynyl derivatives of butanolides and on the other, by the fact that compounds possessing a terminal carbon-carbon triple bond are convenient reagents for palladium-catalyzed cross-coupling reactions. In this connection, the Sonogashira reaction is of some significance since it allows alkynylation of sp^2 -carbon atoms and is widely used in both fundamental research and large-scale manufacture of pharmaceuticals, agrochemicals, and optical materials. With the goal of developing a procedure for the synthesis of bis-lactones, we studied the reaction of 5-methyl- and 5,5-dimethyl-3-(prop-2-yn-1-yl)oxolan-2-ones with dihaloarenes in the presence of $PdCl_2(PPh_3)$ and CuI in DMF. As a result, we obtained mixtures of mono- and bis-coupling products in a low overall yield (9–12%). The products were separated by column chromatography. Under these conditions, the overall yield of the coupling products reached 54–84%, for the scope of this reaction, various dihaloarenes and dihaloheteroarenes were involved with a view to determining a relation between the

structure and biological activity of coupling products. In all cases, we obtained mixtures of mono- and bis-coupling products which can be readily separated by column chromatography. In some cases, we succeeded in isolating either compound. All synthesized compounds were tested for inhibitory activity against alkaline phosphatases. Most of the compounds showed inhibitory activity against both tissue-specific (c-IAP) and tissue-nonspecific alkaline phosphatases (b-TNAP), which was comparable with the activity of levamisole and L-phenylalanine taken as reference drugs.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Hu Ch.-L., Xiong J., Li J.-Y., Gao L.-X., Wang W.-X., Cheng K.-J., Yang G.-X., Liand J., Hu J.-F.* // *Eur. J. of Org. Chem.*, 2016, p. 1832.
- [2] *Ya M.-S., Hu Sh.-M., Kong L.-Y., Luo J.* // *Tetrahedron*, 2015, v. 71, p. 8472.
- [3] *Yin Ch.-T., Wen Zh.-H., Lan Y.-H., Chang Y.-Ch., Wu Y.-Ch., Sung P.-J.* // *Chem. Pharm. Bull.*, 2015, v. 63, p. 752.
- [4] *Shingaki M., Wauke Ts., Ahmadi P., Tanaka J.* // *Chem. Pharm. Bull.*, 2016, v. 64 p. 272.
- [5] *Phaenok S., Soorukram D., Kuhakarn Ch., Reutrakul V., Pohmakotr M.* // *Eur. J. of Org. Chem.*, 2015, p. 2879.
- [6] *Zwanenburg B., Regeling H., van Tilburg-Joukema C. W., van Oss B., Molenveld P., de Gelder R., Timmemans P.* // *Eur. J. of Org. Chem.*, 2016, p. 2163.
- [7] *Markovič M., Ďuranová M., Kooš P., Szolcsányi P., Gracza T.* // *Tetrahedron*, 2013, v. 69, p. 4185.
- [8] *Takahashi A., Ogura Y., Enomoto M., Kuwahara Sh.* // *Tetrahedron*, 2016, v. 72, p. 6634.
- [9] *Trmcic M.V., Matovic R.V., Tovilovic G.I., Ristic B.Z., Trajkovic V.S., Ferjancic Z.B., Saicic R.N.* // *Org. Biomol. Chem.*, 2012, p. 4933.
- [10] *Thomanek H., Schenk S.T., Stein E, Kogel K.H., Schikora A, Maison W.* // *Org. Biomol. Chem.*, 2013, v. 11, p. 6994.
- [11] *Bouanou H., Tapia R., Cano M.J., Ramos J.M., Alvarez E.* // *Org. Biomol. Chem.*, 2014, v. 12, p. 667.
- [12] *Habel A., Boland W.* // *Org. Biomol. Chem.*, 2008, v. 6, p. 1601.
- [13] *Ya-Jun Jian, Yikang Wu.* // *Org. Biomol. Chem.*, 2010, v. 8, p. 811.
- [14] *Seechurn C.C.C.J., Kitching M.O., Colacot T.J., Snieckus V.* // *Angew.Chem. Int.Ed.*, 2012, v. 51, p. 562.
- [15] *Doucet H., Hierso J.C.* // *Angew.Chem. Int.Ed.*, 2007, v. 46, p. 834.
- [16] *Chinchilla R., Najera C.* // *Chem.Soc.Rev.*, 2011, v. 40, p. 5084.
- [17] *Torboeg C., Beller M.* // *Adv.Synth.Cata.*, 2009, v. 351, p. 3027.
- [18] *Nicolaou K.C., Bulger P.G., Sarlah D.* // *Angew.Chem. Int.Ed.*, 2005, v. 44, p. 4442.
- [19] *Ghochikyan T.V., Arutyunyan E.V., Arutyunyan V.S., Avetisyan A.A.* // *Russ. J. Org. Chem.*, 2008, v. 44, p. 1799.