

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)

---

*На правах рукописи*



РОМАШОВ

Леонид Владимирович

**ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ 5-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)ФУРФУРОЛА  
И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ-АКТИВНЫХ  
СОЕДИНЕНИЙ И ИХ АНАЛОГОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

чл.-корр. РАН, д.х.н. В.П. Анаников

Москва – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	5
Введение.....	7
Глава 1. Обзор литературы.....	10
1.1. Синтез 5-ГМФ из возобновляемого сырья.....	11
1.1.1. Механизм дегидратации.....	11
1.1.2. Методы синтеза.....	12
1.2. Реакции 5-ГМФ по гидроксиметильной группе.....	13
1.2.1. Замена гидроксильной группы на галоген.....	13
1.2.2. Взаимодействие с сульфонилогалогенидами.....	14
1.2.3. Алкилирование.....	14
1.2.4. Ацилирование.....	15
1.2.5. Силилирование.....	16
1.2.6. Синтез 5-(нитрооксиметил)фурфуrolа.....	17
1.2.7. Образование ацеталей.....	17
1.2.8. Синтез карбаматов и карбонатов.....	18
1.2.9. Восстановление.....	19
1.2.10. Реакция Фриделя-Крафтса.....	19
1.2.11. Реакция Риттера.....	19
1.3. Реакции 5-ГМФ по альдегидной группе.....	20
1.3.1. Реакция с соединениями, содержащими группу NH <sub>2</sub> .....	20
1.3.2. Синтез ацеталей.....	21
1.3.3. Восстановительное аминирование.....	23
1.3.4. Взаимодействие с реактивами Гриньяра.....	24
1.3.5. Реакции альдольной и альдольно-кетоновой конденсации.....	24
1.3.6. Реакция Анри.....	26
1.3.7. Реакции олефинирования.....	27
1.3.8. Реакция Бейлиса-Хилмана.....	28
1.3.9. Реакция 5-ГМФ с N-гетероциклическими карбенами.....	28

1.3.10. Реакция 5-ГМФ с электронодонорными аренами. ....	29
1.3.11. Синтез дифторметильного производного 5-ГМФ. ....	30
1.3.12. Синтез фуранил-замещенных гетероциклов. ....	30
1.3.13. Декарбонилирование. ....	31
1.3.14. Синтез нитрилов и амидов. ....	32
1.3.15. Взаимодействие с диазометаном. ....	33
1.3.16. $\epsilon$ -Функционализация O-защищенных производных 5-ГМФ. ....	33
1.4. Реакции 5-ГМФ по фурановому кольцу. ....	34
1.4.1. Деградация 5-ГМФ в левулиновую кислоту. ....	34
1.4.2. Фотохимическое окисление. ....	34
1.4.3. Окисление перекисью водорода. ....	35
1.4.4. Восстановительное раскрытие 5-ГМФ. ....	35
1.4.5. Синтез $\epsilon$ -капролактона. ....	36
1.4.6. Синтез производных циклопентанона. ....	37
1.4.7. Исчерпывающее восстановление. ....	37
1.4.8. Окисление в малеиновый ангидрид. ....	38
1.4.9. Синтез замещенных пиридинов. ....	39
1.4.10. Внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера. ....	40
1.4.11. Межмолекулярная реакция Дильса-Альдера. Синтез производных фталимида. ....	41
1.4.12. Синтез производных углеводов из 5-ГМФ. ....	41
1.5. Синтез биологически активных соединений на основе 5-ГМФ и его производных. ....	42
1.5.1. Синтез протоанемонина. ....	42
1.5.2. Синтез фурано-эпотилона D. ....	43
1.5.3. Синтез ранитидина. ....	44
1.5.4. Синтез $\delta$ -аминолевулиновой кислоты. ....	45
1.5.5. Синтез (-)-фунебрина. ....	46
1.5.6. Синтез протрина. ....	46
1.5.7. Синтез аспергиллидов A и B. ....	47
1.5.8. Синтез фураносодержащих жирных кислот. ....	49

1.6. Перспективы использования 5-ГМФ в синтезе биологически-активных соединений.....	50
Глава 2. Обсуждение результатов. ....	51
2.1. Сравнение методов получения 5-гидроксиметилфурфуrolа.....	51
2.2. Изучение старения 5-(гидроксиметил)фурфуrolа.....	52
2.3. Использование 5-ГМФ в модельном синтезе ранитидина. ....	58
2.4. Использование 5-ГМФ в синтезе ингибитора сборки капсида ВИЧ-1 и его структурных аналогов. ....	64
2.5. Алкинирование 5-гидроксиметилфурфуrolа и его производных.....	70
2.6. Реакция Глазера-Эглинтонa-Хэя этинильных производными 5-ГМФ..	76
2.7. Реакция Соногаширы с этинильными производными 5-ГМФ.....	79
2.8. Полимеризация фуранилалкинов. ....	80
Глава 3. Экспериментальная часть. ....	83
3.1. Сравнение методов получения 5-ГМФ.....	85
3.2. Синтез 5-ГМФ и изучение его старения.....	85
3.3. Синтез ранитидина.....	87
3.4. Синтез САР-1 и его аналогов.....	94
3.5. Синтез производных 5-ГМФ.....	104
3.6. Алкинирование 5-ГМФ и его производных.....	107
3.7. Сочетание Глазера-Эглинтонa-Хэя.....	112
3.8. Гетероциклизация диенов в аналоги RITA.....	114
3.9. Реакция Соногаширы.....	116
3.10. Полимеризация 2-этинилфуранов (общая методика) .....	117
Выводы .....	118
Благодарности.....	119
Список литературы .....	120

## Список сокращений

( <i>R,R</i> )-TsDPEN	( <i>1R,2R</i> )- <i>N</i> -тозил-1,2-дифенилэтилендиамин
[BmIm]Cl	хлорид 1-бутил-3-метилимидазолия
5-ГМФ	5-(гидроксиметил)фурфурол
Ac	ацетил
acac	ацетилацетонат
Amphos	ди- <i>трет</i> -бутил(4-диметиламинофенил)фосфин
Bn	бензил
Bu	бутил
Bz	бензоил
CI	химическая ионизация
COD	1,5-циклооктадиен
DCE	1,2-дихлорэтан
DHP	дегидропиран
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMP	2,9-диметил-1,10-фенантролин
DMSO	диметилсульфоксид
DOSY	диффузионно-ориентированная спектроскопия
DPPF	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDG	электронодонорная группа
en	этилендиамин
ESI	ионизация электрораспылением
Et	этил
FE-SEM	сканирующая электронная микроскопия с полевой эмиссией
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
HSQC	гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия
<i>i</i> -Pr	изопропил
LA	кислота Льюиса
LDA	диизопропиламид лития
LiHMDS	гексаметилдисилазид лития
mCPBA	<i>мета</i> -хлорпербензойная кислота
Me	метил
MIBK	метилизобутилкетон
MOM	метоксиметил

Ms	метансульфонил
nbd	норборнадиен
NBS	N-бромсукцинимид
Ni <sub>Ra</sub>	никель Реннея
NMO	N-метилморфолин оксид
NMP	N-метилпирролидон
NOESY	спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера
<i>p</i> -cymene	<i>para</i> -кумол
PDC	дихромат пиридиния
PG	защитная группа
Ph	фенил
Piv	пивалоил
PPTS	пиридиния <i>para</i> -толуолсульфонат
Pr	пропил
Pu	пиридин
STAB	триацетоксиборгидрид натрия
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBS, TBDMS	<i>tert</i> -бутилдиметилсилил
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -бутил
Tf	трифторметансульфонил
THF	тетрагидрофуран
THP	тетрагидропиранил
TMEDA	N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин
TMS	триметилсилил
TPAP	перрутенат тетрапропиламмония
Ts	<i>para</i> -толуолсульфонил
Zn*	цинк Рике
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ГХ-МС	газовая хроматография – масс-спектрометрия
РСА	рентгеноструктурный анализ
ТСХ	тонкослойная хроматография
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

## Введение

Истощение невозобновляемых природных ресурсов является одной из важнейших проблем современной цивилизации, в связи с чем поиск новых возобновляемых источников сырья для химической промышленности является первоочередной задачей современной науки [1-6]. Конверсия углеводной биомассы в ценные химические вещества, такие как топлива, полимеры, агрохимикаты и т.д. может по праву считаться одним из наиболее многообещающих направлений в этой области, поскольку целлюлоза является самым быстро возобновляемым источником органического углерода (порядка  $1.05 \times 10^{14}$  кг в год [7]). Однако, к сожалению, существующие на настоящий момент процессы конверсии и трансформации биомассы не позволяют избавиться от зависимости химической технологии от ископаемых углеводородов [8, 9].

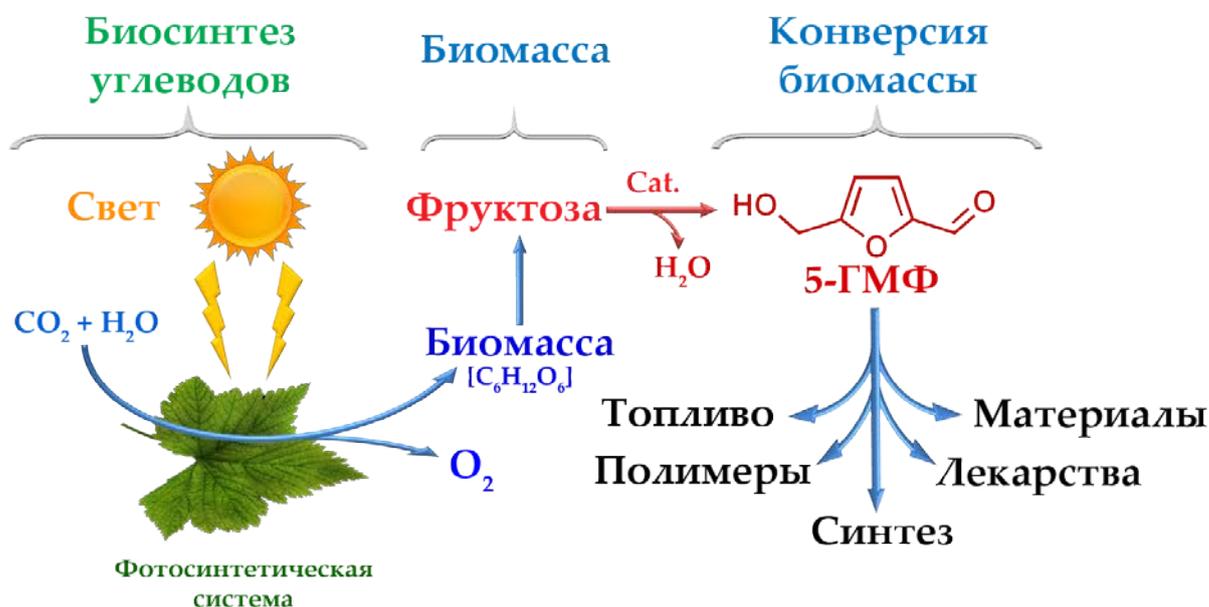


Рис. 1. Конверсия растительной биомассы в 5-ГМФ.

В рамках концепции химической конверсии биомассы 5-(гидроксиметил)фурфурол, известный еще с конца XIX века [10, 11], в последнее десятилетие стал рассматриваться как потенциальное соединение-

платформа (platform-chemical) для химических технологий будущего, поскольку это вещество может быть получено в одну стадию и с высокой селективностью напрямую из углеводного сырья [12, 13]. Образование растительной биомассы происходит в ходе фотосинтеза из углекислого газа и воды, при этом в процессе конверсии углеводов в 5-ГМФ единственным побочным продуктом является вода (Рис. 1), благодаря чему данный подход является исключительно привлекательным с позиции экологически безопасного (eco-friendly) органического синтеза. Исследования в области синтеза 5-ГМФ велись и ведутся чрезвычайно активно, и на сегодняшний день его производство достигло промышленных масштабов [14, 15]. Область применения 5-ГМФ стремительно развивается и поиск новых путей использования этого вещества является важной и актуальной задачей.

В настоящее время наблюдается смена парадигмы в органическом синтезе и все большую популярность получает синтез сложных молекул в минимальное число стадий непосредственно из возобновляемых источников. Особенно важно использование данного подхода в синтезе лекарственных препаратов, ведь среди всех типов химических производств именно синтез лекарств сопровождается образованием максимального количества побочных продуктов (25–100 кг отходов на 1 кг продукта) [5, 6].

*Целью* данной работы является оценка потенциала использования 5-ГМФ для синтеза биологически-активных соединений и поиск новых синтетических превращений 5-ГМФ.

#### ***Научная новизна и практическая значимость.***

Проведено сравнение различных способов получения 5-ГМФ. С помощью комплекса физико-химических методов анализа изучен процесс старения 5-ГМФ при хранении. Показано, что перевод 5-ГМФ в кристаллическое состояние является ключевым способом повышения его стабильности. Исследовано взаимодействие между молекулами 5-ГМФ в

растворе и расплаве. Влияние процесса старения 5-ГМФ на его применимость в органическом синтезе продемонстрировано на примере модельного синтеза противовяззенного препарата ранитидина.

Предложен способ синтеза ингибитора ВИЧ-1 (САР-1) напрямую из 5-ГМФ. Впервые выполнено рентгеноструктурное исследование данного биологически-активного соединения. На основе предложенного метода синтеза был получен также ряд структурных аналогов целевого вещества.

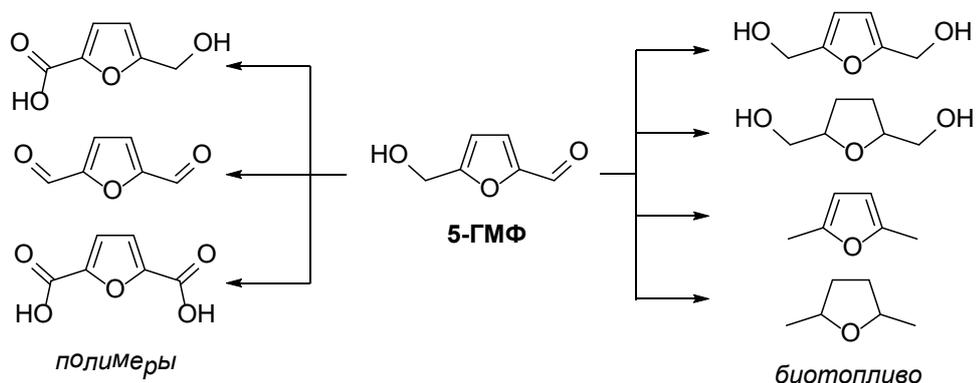
Разработан удобный способ алкинилирования 5-ГМФ и его производных. Изучена реакционная способность синтезированных этинильных производных. Полученные соединения были использованы для синтеза аналогов противоракового препарата RITА, а также ряда новых полимерных материалов.

Достоверность полученных данных обеспечивается использованием комплекса современных физико-химических методов анализа, таких как одномерная и двумерная спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ.

## Глава 1. Обзор литературы

Подавляющее большинство исследований в области химии 5-(гидроксиметил)фурфурола посвящены двум процессам: окислению боковых групп до альдегидных или карбоксильных, с целью получения предшественников полимеров, и восстановлению боковых групп (а иногда и фуранового кольца) для получения жидких топлив (Схема 1) [1, 16-22].

Схема 1. Основные направления использования 5-ГМФ.



В данном литературном обзоре рассматриваются существующие на настоящий момент методы синтеза и трансформации 5-ГМФ, за исключением отмеченных выше реакций окисления и восстановления, поскольку последние в настоящее время являются скорее предметом исследований в области химической технологии, чем органического синтеза. Также в данном обзоре будут рассмотрены методы синтеза биологически-активных веществ с использованием 5-ГМФ и его производных в качестве исходных соединений. Для удобства изложения химические трансформации 5-ГМФ рассматриваются по функциональным группам: гидроксиметильной группе, альдегидной группе и фурановому кольцу. В большинстве подразделов приводятся общие схемы реакций или отдельные примеры превращений, так как общее количество конкретных примеров, как правило, слишком велико.

## 1.1. Синтез 5-ГМФ из возобновляемого сырья.

Синтез 5-ГМФ осуществляют по реакции дегидратации фруктозы, используя растворимые и нерастворимые кислотные катализаторы, а также комплексы и наночастицы металлов. Помимо фруктозы при использовании более сложных каталитических систем и реакционных сред в данном синтезе могут применяться глюкоза и целлюлоза, однако выходы в таких реакциях, как правило, заметно ниже. Ключевой проблемой в синтезе 5-ГМФ является разработка экономически приемлемого процесса, который при этом мог бы быть масштабирован до промышленного уровня [16, 18, 20].

### 1.1.1. Механизм дегидратации.

Для описания механизма конверсии моносахаридов в 5-ГМФ в литературе существует два различных подхода: включающих ациклические (Схема 2) и циклические (Схема 3) интермедиаты. Вид исходного моносахарида не имеет принципиального значения с механистической точки зрения, поскольку моносахариды в условиях кислотного катализа могут превращаться друг в друга посредством перегруппировки Лобри де Брюина – Альберда ван Экенштейшна.

Схема 2. Ациклический путь конверсии моносахаридов в 5-ГМФ.

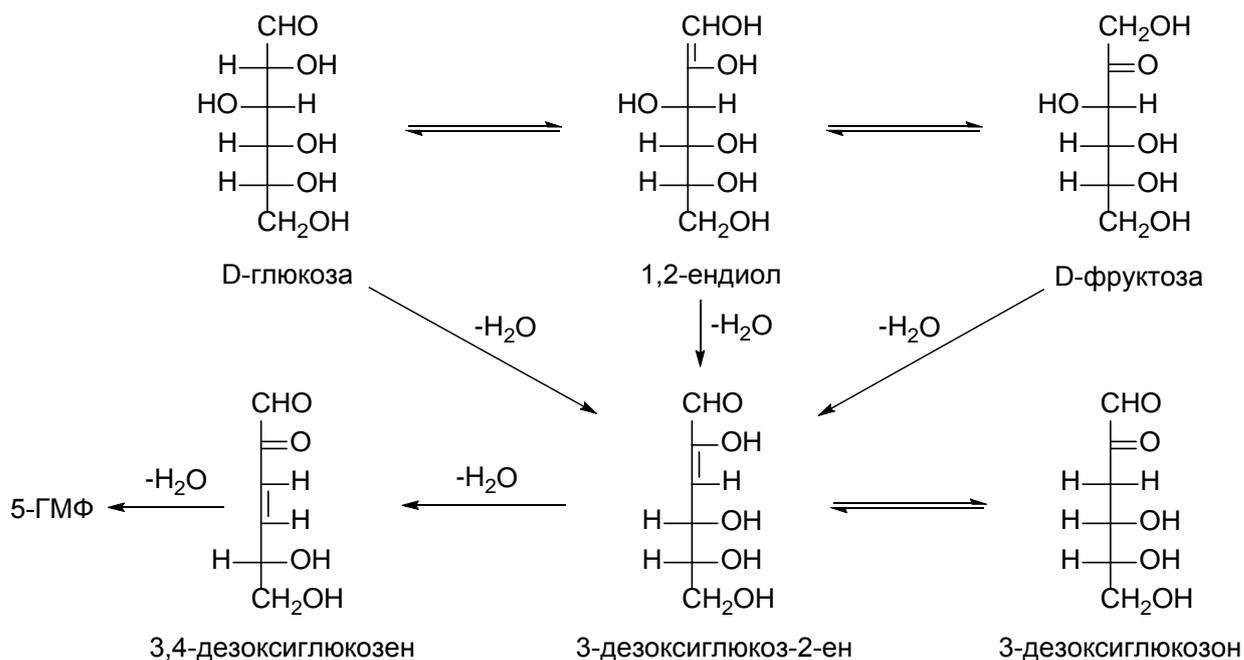
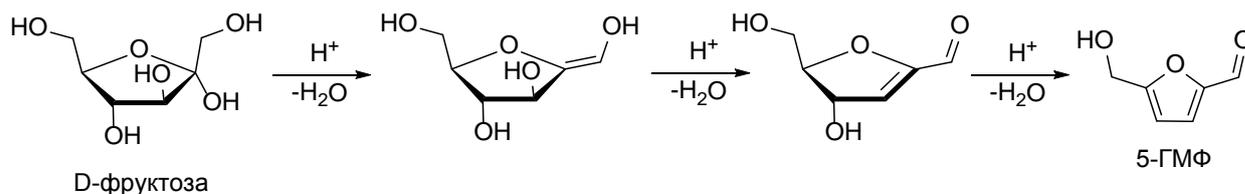


Схема 3. Циклический путь конверсии фруктозы в 5-ГМФ.



### 1.1.2. Методы синтеза.

Кислотно-катализируемая дегидратация фруктозы в водных растворах приводит к умеренным выходам 5-ГМФ из-за образования левулиновой кислоты, муравьиной кислоты и гуминов. Например, конверсия 27% водного раствора фруктозы подкисленного соляной кислотой под действием микроволнового облучения приводит к 5-ГМФ с выходом 63% при конверсии 52%. Проведение реакции конверсии фруктозы в двухфазной системе приводит к ощутимому повышению выхода. Например, при использовании метилизобутилкетона в качестве экстрагента удается достичь 74% выхода 5-ГМФ при конверсии фруктозы в водном растворе на поверхности морденита. Непрерывная экстракция 5-ГМФ в противотоке позволяет повысить селективность образования 5-ГМФ на 10% за счет сокращения времени пребывания 5-ГМФ в водной фазе. Использование ДМСО в качестве растворителя позволяет существенно повысить селективность образования 5-ГМФ, однако возникают проблемы, связанные с выделением 5-ГМФ из раствора [19].

Процесс конверсии углеводов в 5-ГМФ в среде ионных жидкостей очень активно изучался и описан во множестве обзоров [16, 20]. Использование ионных жидкостей вместе с различными катализаторами и добавками позволяет достигнуть высоких выходов 5-ГМФ не только из фруктозы, но и из более дешевых углеводов, таких как глюкоза, сахароза, инулин, крахмал, целлюлоза и даже лигноцеллюлозная биомасса. Все эти работы направлены на повышение выхода 5-ГМФ из дешевых и доступных углеводов. К сожалению, масштабирование данного метода сопряжено с рядом сложностей, таких как высокая стоимость ионных жидкостей,

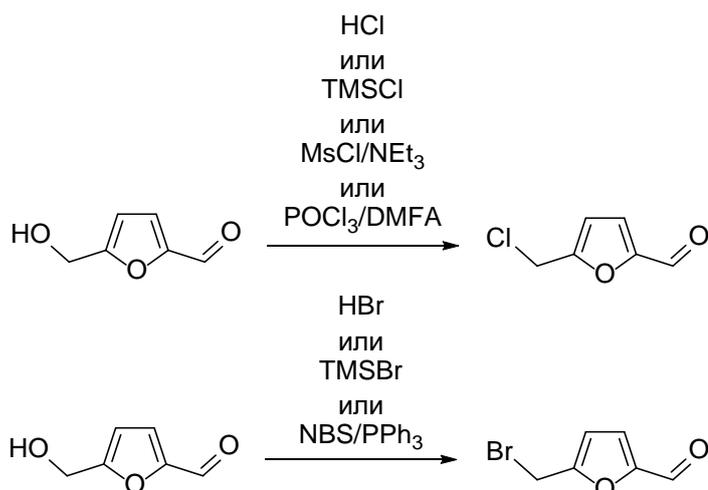
экстрагентов и катализаторов, а также сложностью выделения продукта и повторного использования каталитических систем. Другим важным аспектом, который необходимо учитывать, является воздействие на окружающую среду бионеразлагаемых ионных жидкостей, растворителей и солей тяжелых металлов [23, 24].

## 1.2. Реакции 5-ГМФ по гидроксиметильной группе.

### 1.2.1. Замена гидроксильной группы на галоген.

Гидроксильная группа в молекуле 5-ГМФ может быть легко заменена на хлор или бром (Схема 4). Замена на хлор может быть произведена под действием раствора хлороводорода [25-28], триметилсилил хлорида [25, 29], мезилхлорида [30], хлористого фосфорила [25], а также соли Вильсмайера [31]. Замена на бром осуществляется с помощью растворов бромоводорода [26, 32, 33], триметилсилилбромид [25, 34] или системы N-бромсукцинимид/трифенилфосфин [35]. Образующиеся 5-(галометил)фурфуры достаточно неустойчивы и требуют хранения при пониженной температуре.

Схема 4. Синтез 5-(галометил)фурфуринов.



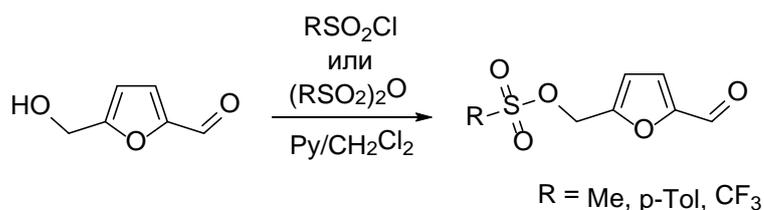
Наибольшее распространение получил 5-(хлорметил)фурфурол поскольку он может быть получен напрямую из целлюлозной биомассы, в связи с чем также как и 5-ГМФ рассматривается как соединение-платформа.

Атом галогена в данных соединениях крайне активен, благодаря чему 5-(галометил)фурфуры обладают широким спектром реакционной способности.

### 1.2.2. Взаимодействие с сульфонилгалогенидами.

Сообщалось, что под действием галогенангидридов [36] или ангидридов сульфокислот из 5-ГМФ можно получать соответствующие сульфонаты (Схема 5), однако данное превращение упоминается только в одном патенте, к тому же в других публикациях в аналогичных условиях в случае использования сульфохлоридов наблюдается образование хлоридов, а не сульфонатов.

Схема 5. Синтез сульфонатов из 5-ГМФ.



### 1.2.3. Алкилирование.

Для получения простых эфиров 5-ГМФ можно использовать различные электрофильные алкилирующие агенты: алкилгалогениды [37], алкилсульфонаты, алкилсульфаты [38]. В присутствии кислот Бренстеда или Льюиса возможно также использование алкенов и спиртов (Схема 6) [39]. Важным примером последней реакции является межмолекулярная дегидратация самого 5-ГМФ, приводящая к образованию димерного бис(5-метилфурфурилового) эфира (Схема 7) [40]. Высокие выходы димерного продукта достигаются в случае использования в качестве кислот Бренстеда кислых ионообменных смол. Синтез простых эфиров 5-ГМФ можно осуществлять также посредством реакции Мицунобу.

Схема 6. Алкилирование 5-ГМФ.

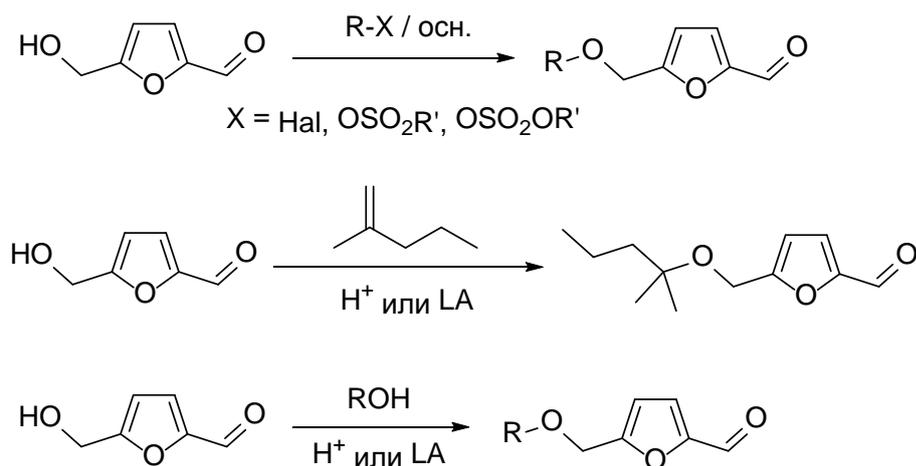
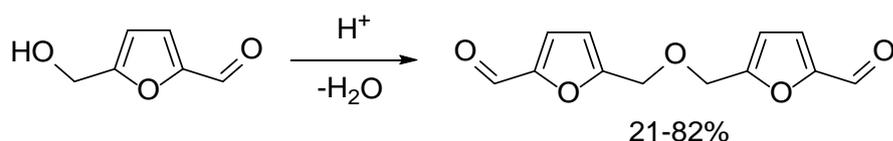


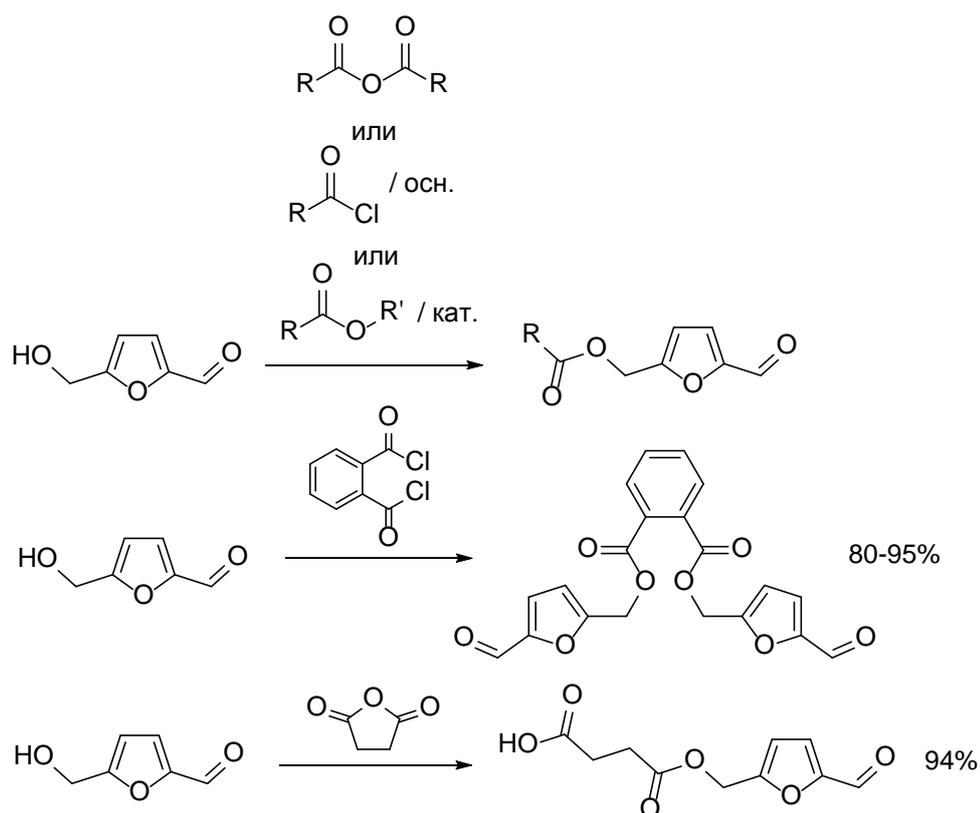
Схема 7. Получение димера 5-ГМФ.



#### 1.2.4 Ацилирование.

Для синтеза сложных эфиров 5-ГМФ могут быть использованы все стандартные методы классического органического синтеза (Схема 8): ацилирование ангидридами [29, 40-43] и хлорангидридами карбоновых кислот, смешанными ангидридами [42], кислотнo-катализируемая этерификация [44], а также перэтерификация (в том числе и ферментно-катализируемая [45, 46]). Взаимодействие 5-ГМФ с галогенангидридами дикарбоновых кислот приводит к сшивке двух молекул. Для получения моноэфиров дикарбоновых кислот целесообразно использовать циклические ангидриды (янтарный, малеиновый, глутаровый, фталевый) [47, 48].

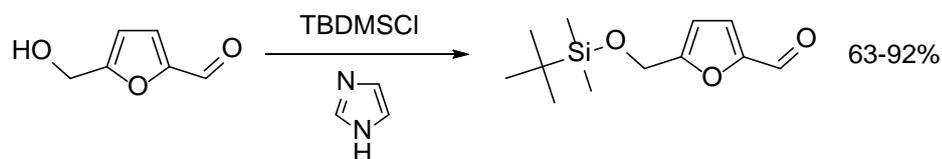
### Схема 8. Ацилирование 5-ГМФ.



#### 1.2.5 Силилирование.

Силилирование 5-ГМФ по гидроксиметильной группе осуществляется под действием силилирующих агентов в присутствии основания. Наибольшее распространение получило введение *трет*-бутилдиметилсилильной группы под действием TBDMSCl в присутствии имидазола [29, 49-54] (Схема 9). Из-за сильного активирующего действия фуранового кольца триметилсилильная группа оказывается слишком лабильной как в кислотных, так и в основных условиях, вследствие чего применяется достаточно редко.

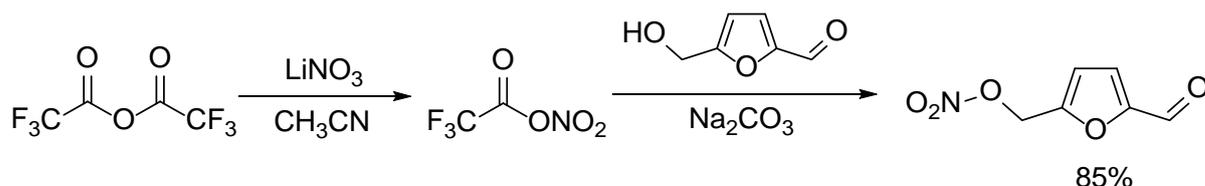
### Схема 9. Силилирование 5-ГМФ.



### 1.2.6. Синтез 5-(нитрооксиметил)фурфуrolа.

Получение эфира 5-ГМФ и азотной кислоты возможно при обработке 5-ГМФ трифторацетилнитратом (полученным из нитрата лития и трифторуксусного ангидрида) в присутствии карбоната натрия при пониженной температуре [55] (Схема 10).

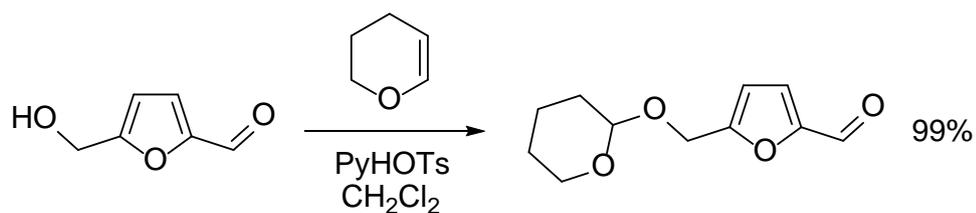
Схема 10. Получение 5-(нитрооксиметил)фурфуrolа.



### 1.2.7. Образование ацеталей.

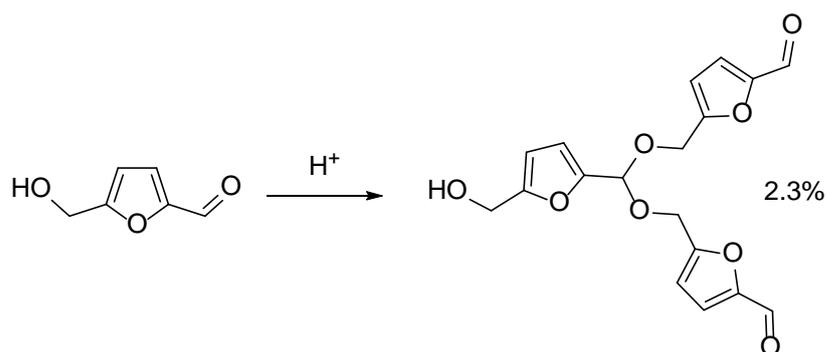
При действии на 5-ГМФ 3,4-дигидро-2Н-пирана в присутствии кислоты происходит постановка тетрагидрапиранильной защиты на гидроксиметильную группу [56, 57] (Схема 11).

Схема 11. Постановка тетрагидропиранильной защиты на 5-ГМФ.



Полученное тетрагидропиранильное производное также как и силиловые эфиры 5-ГМФ может использоваться в реакциях с реактивами Гриньяра [56]. В присутствии кислоты с невысоким выходом 5-ГМФ может образовывать тримерный ацеталь [58] (Схема 12).

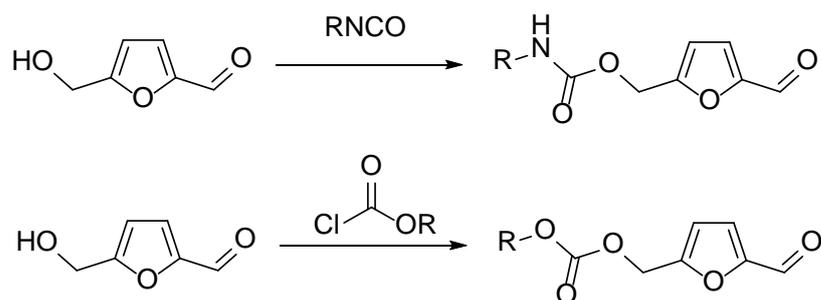
Схема 12. Образование тримерного ацетала из 5-ГМФ.



### 1.2.8. Синтез карбаматов и карбонатов.

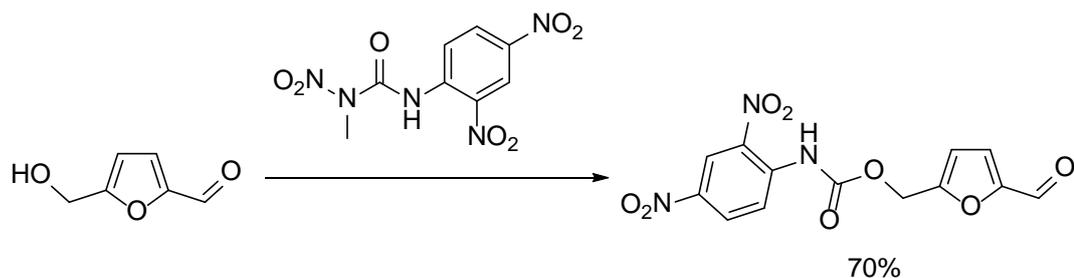
Взаимодействие 5-ГМФ с изоцианатами [59, 60] и хлорформиатами [61] приводит к образованию соответствующих карбаматов и карбонатов (Схема 13).

Схема 13. Синтез карбаматов и карбонатов из 5-ГМФ.



Образование карбамата происходит также при реакции 5-ГМФ N-арил-N'-нитро-N'-метилмочевиной (Схема 14)

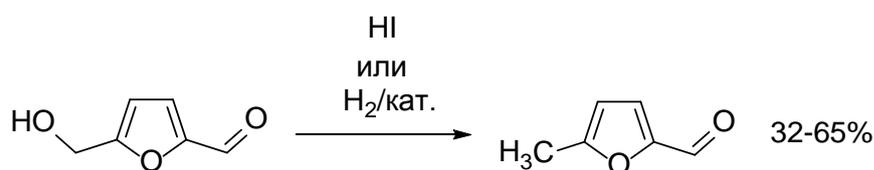
Схема 14. Синтез карбамата из 5-ГМФ и N-нитро-N-метилмочевины.



### 1.2.9. Восстановление.

Под действием иодоводорода [62-64] или молекулярного водорода на благородных металлах [65, 66] возможно селективное восстановление гидроксиметильной группы до метильной (Схема 15).

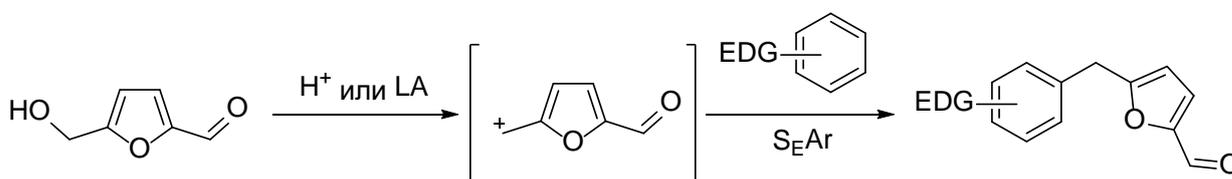
Схема 15. Восстановление гидроксиметильной группы 5-ГМФ.



### 1.2.10. Реакция Фриделя-Крафтса.

Под действием кислот Бренстеда [67, 68] или Льюиса [44, 69, 70] происходит отщепление гидроксильной группы от молекулы 5-ГМФ. Образующийся стабилизированный карбокатион может выступать в качестве электрофила в реакциях электрофильного ароматического замещения с электронодонорными аренами и гетероаренами (Схема 16). Часто в подобных реакциях происходит также электрофильная активация альдегидной группы.

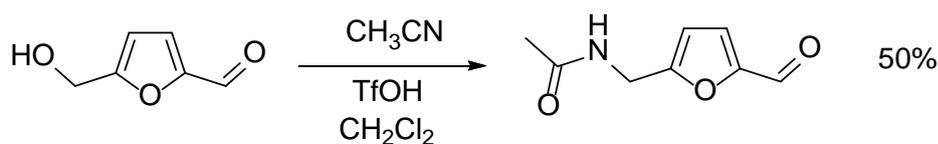
Схема 16. Алкилирование по Фриделю-Крафтсу с 5-ГМФ в качестве электрофила.



### 1.2.11. Реакция Риттера.

Под действием трифторметансульфокислоты 5-ГМФ реагирует с нитрилами с образованием соответствующих амидов (реакция Риттера) (Схема 17) [40].

Схема 17. Реакция Риттера с участием 5-ГМФ.



### 1.3. Реакции 5-ГМФ по альдегидной группе.

#### 1.3.1. Реакция с соединениями, содержащими группу $\text{NH}_2$ .

Взаимодействие 5-ГМФ с первичными аминами [71], гидразинами [72], O-замещенными гидросиламинами [73] и семикарбазидами [74] приводит к образованию соответствующих продуктов конденсации, содержащих двойную связь  $\text{C}=\text{N}$  (Схема 18). Реакция протекает весьма гладко и может быть проведена с достаточно сложными субстратами (Схема 19). В качестве аминов могут выступать различные биологически активные соединения: аминокислоты, аminosахара, азотистые основания [75-77].

Схема 18. Получение иминов, гидразонов, оксимов и семикарбазонов 5-ГМФ.

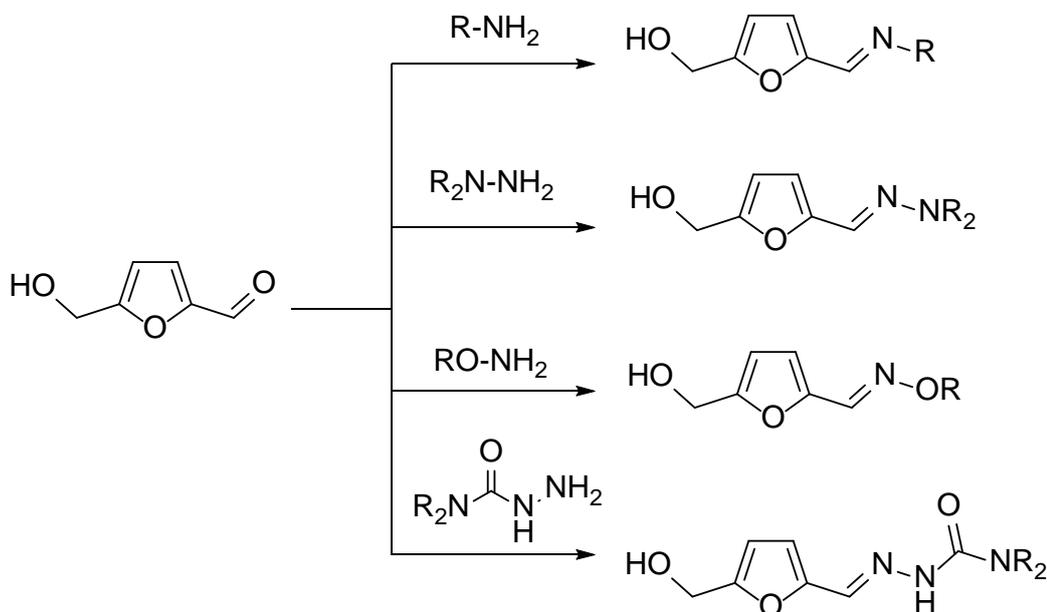
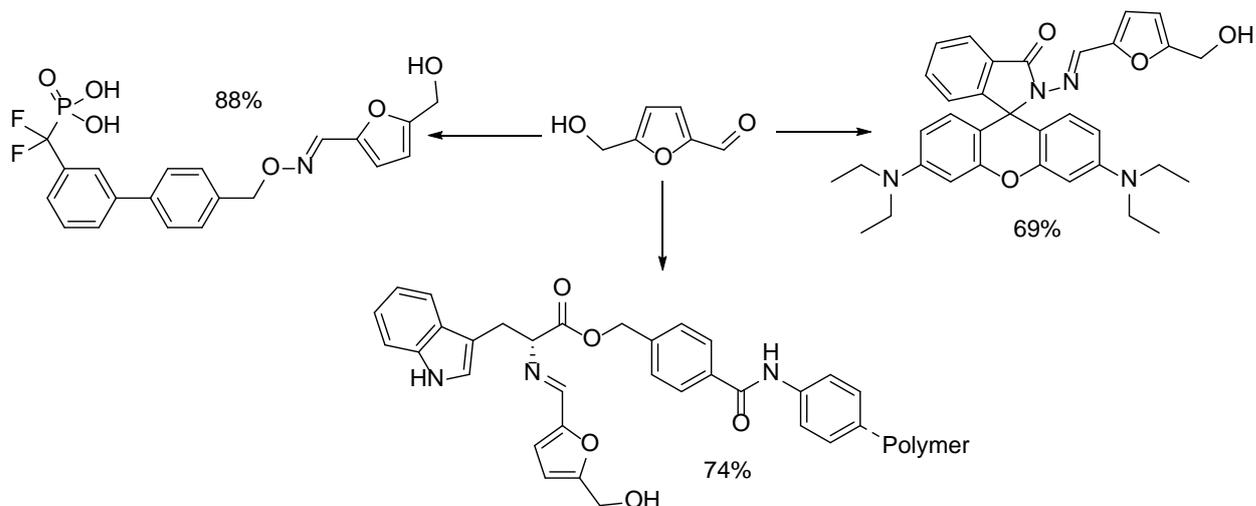


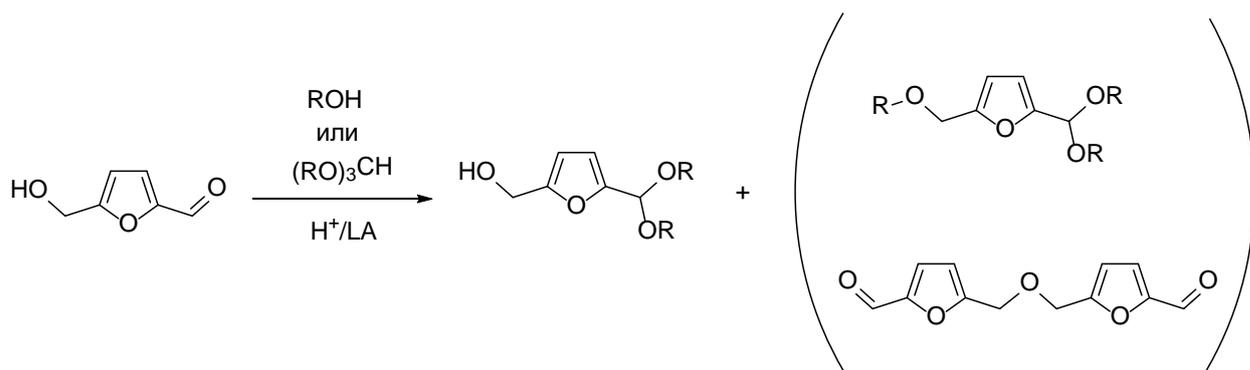
Схема 19. Примеры продуктов взаимодействия 5-ГМФ с функционализированными аминами и родственными соединениями.



1.3.2. Синтез ацеталей.

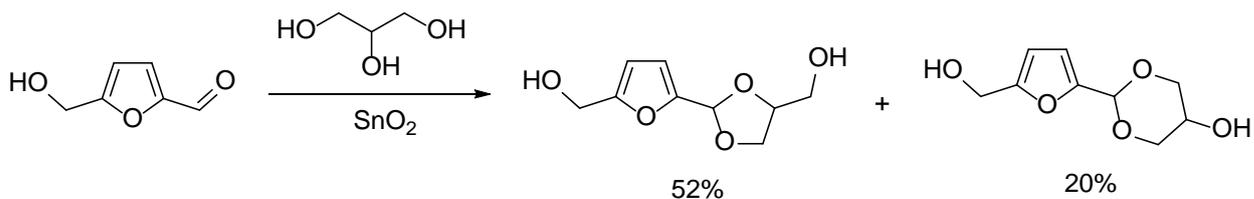
Взаимодействие 5-ГМФ со спиртами в присутствии кислотных катализаторов (минеральные кислоты, цеолиты, ионообменные смолы) может приводить к получению ацеталей (Схема 20) [39, 78-81]. Побочными процессами в данном случае являются димеризация 5-ГМФ и образование простых эфиров по гидроксиметильной группе. Альтернативным методом получения ацеталей 5-ГМФ является использование ортоэфиров [39, 52].

Схема 20. Синтез ацеталей из 5-ГМФ.



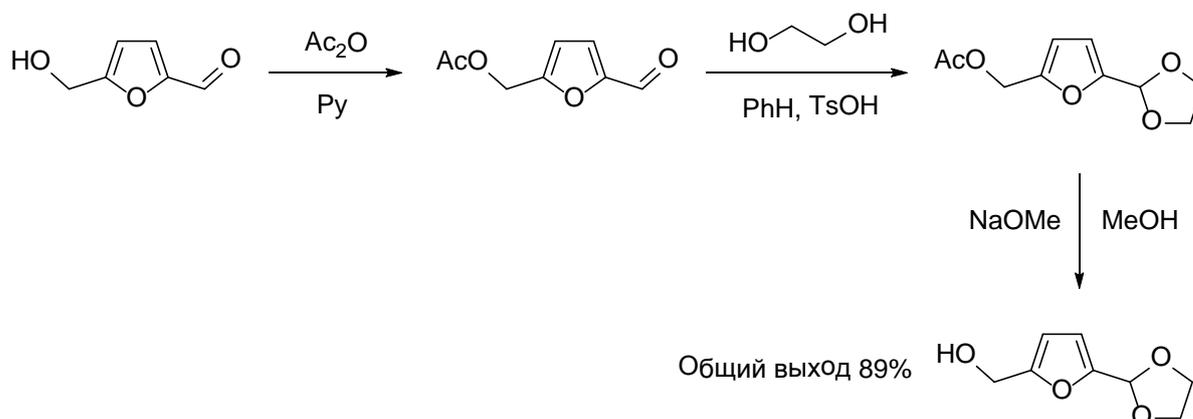
Возможно применение многоатомных спиртов, однако в данном случае возможно образование циклических ацеталей с различным размером цикла (Схема 21) [82, 83].

Схема 21. Взаимодействие 5-ГМФ с глицерином.



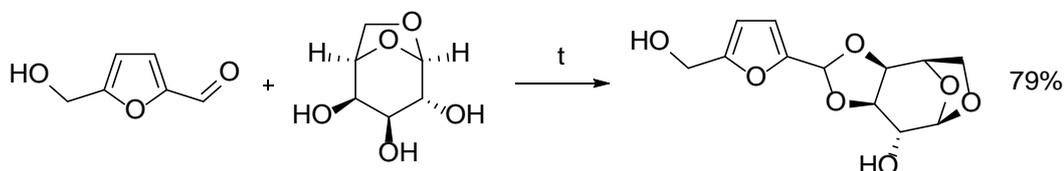
Для достижения более высоких выходов циклических ацеталей 5-ГМФ целесообразно использовать трехстадийную схему, включающую защиту гидроксиметильной группы (Схема 22).

Схема 22. Трехстадийная схема постановки диоксолановой защиты на 5-ГМФ.



В качестве многоатомных спиртов могут применяться также производные углеводов [84] (Схема 23).

Схема 23. Образование ацетала 5-ГМФ с 1,6-ангидро-β-D-галактопиранозой.



К данной группе реакций можно также отнести образование тримерного ацетала из 5-ГМФ описанное ранее (см. раздел 1.2.7, Схема 12).

### 1.3.3. Восстановительное аминирование.

Восстановительное аминирование 5-ГМФ является распространенным методом функционализации альдегидной группы. В качестве аминов могут выступать аммиак, первичные и вторичные алифатические, ароматические и гетероароматические амины (Схема 24) [85]. Интересным примером является использование в данной реакции азотистых оснований и аминокислот (Схема 25) [86].

Схема 24. Восстановительное аминирование с участием 5-ГМФ.

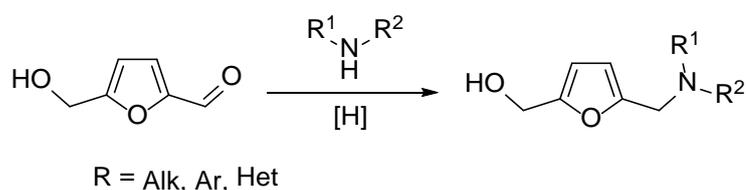
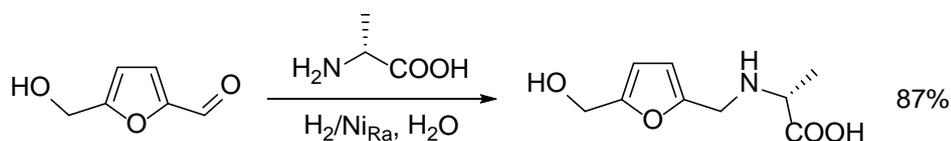


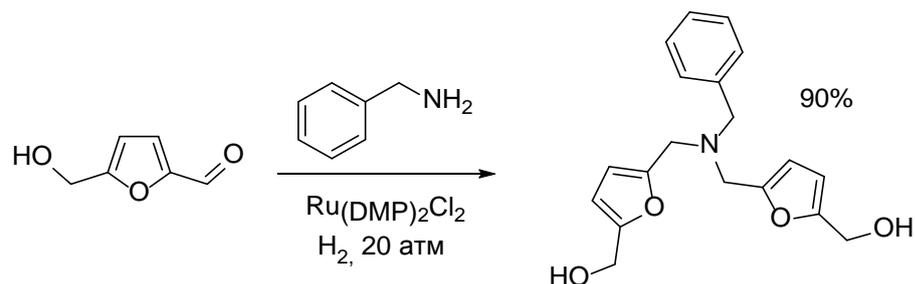
Схема 25. Восстановительное аминирование 5-ГМФ с участием биологически-активных аминов.



В качестве восстановителя могут использоваться водород, боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия, СТАВ [87], изопропанол/[Ru или Ir]. Наибольшее количество примеров описано в случае использования системы Ru(2,9-диметил-1,10-фенантролин)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>/этанол [88, 89].

При использовании избытка 5-ГМФ в условиях высокого давления возможно образование продуктов двойного восстановительного аминирования (Схема 26) [88].

Схема 26. Пример двойного восстановительного аминирования при реакции 5-ГМФ с первичным амином.



Окисление 5-ГМФ до 2,5-диформилфурана позволяет проводить восстановительное аминирование с образованием диаминопроизводных.

#### 1.3.4. Взаимодействие с реактивами Гриньяра.

С незащищенным 5-ГМФ реакция с реактивами Гриньяра осложняется из-за наличия гидроксильной группы, поэтому реакцию, как правило, проводят с O-защищенными производными 5-ГМФ (Схема 27). Тем не менее, сообщалось об успешном проведении реакции при использовании 2,5-кратного избытка реактива Гриньяра (Схема 28) [32].

Схема 27. Взаимодействие защищенного 5-ГМФ с реактивами Гриньяра.

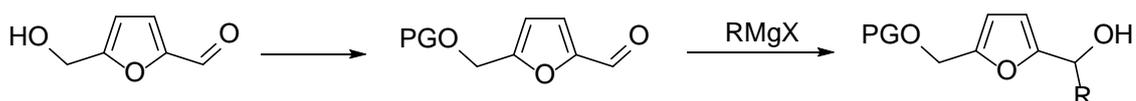
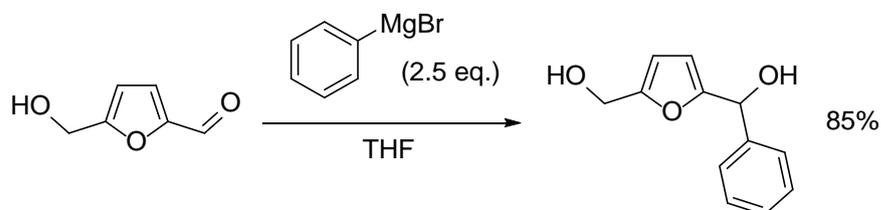


Схема 28. Взаимодействие незащищенного 5-ГМФ с избытком фенилмагниибромида.

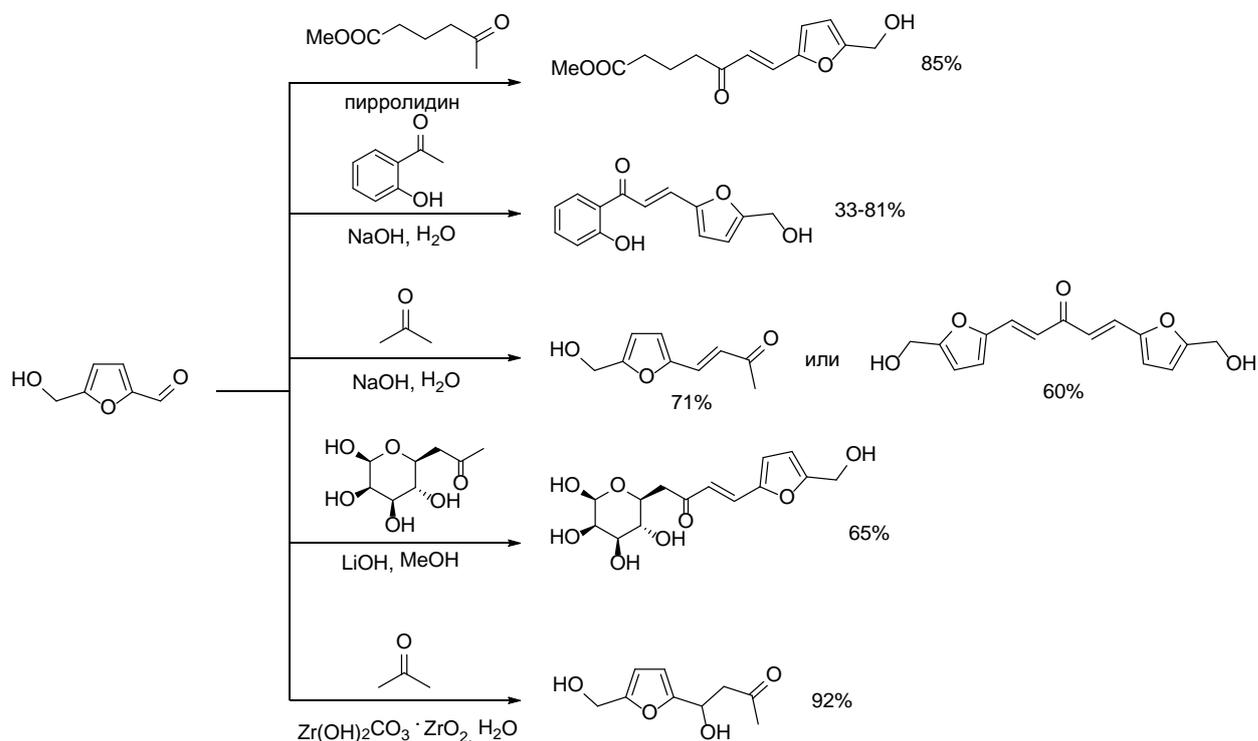


#### 1.3.5. Реакции альдольной и альдольно-кетоновой конденсации.

В виду высокой реакционной способности альдегидной группы 5-ГМФ в литературе имеется большое число реакций, в которых 5-ГМФ и его

производные выступают в качестве карбонильной компоненты в реакциях альдольной и альдольно-кратоновой конденсации (Схема 29) [90-94]. Как правило, на стадии альдоля реакция не останавливается, и происходит дегидратация с образованием сопряженного енона. В случае наличия у карбонильного соединения нескольких доступных кислотных метиленовых групп возможно образование продуктов двойной конденсации (Схема 29) [38, 95]. Помимо классических оснований, таких как амины, щелочи и алкоголяты, в данных реакциях в последнее время часто используются гетерогенные основания на основе оксидов металлов.

Схема 29. Примеры реакций альдольной и альдольно-кратоновой конденсации с участием 5-ГМФ в качестве карбонильной компоненты.

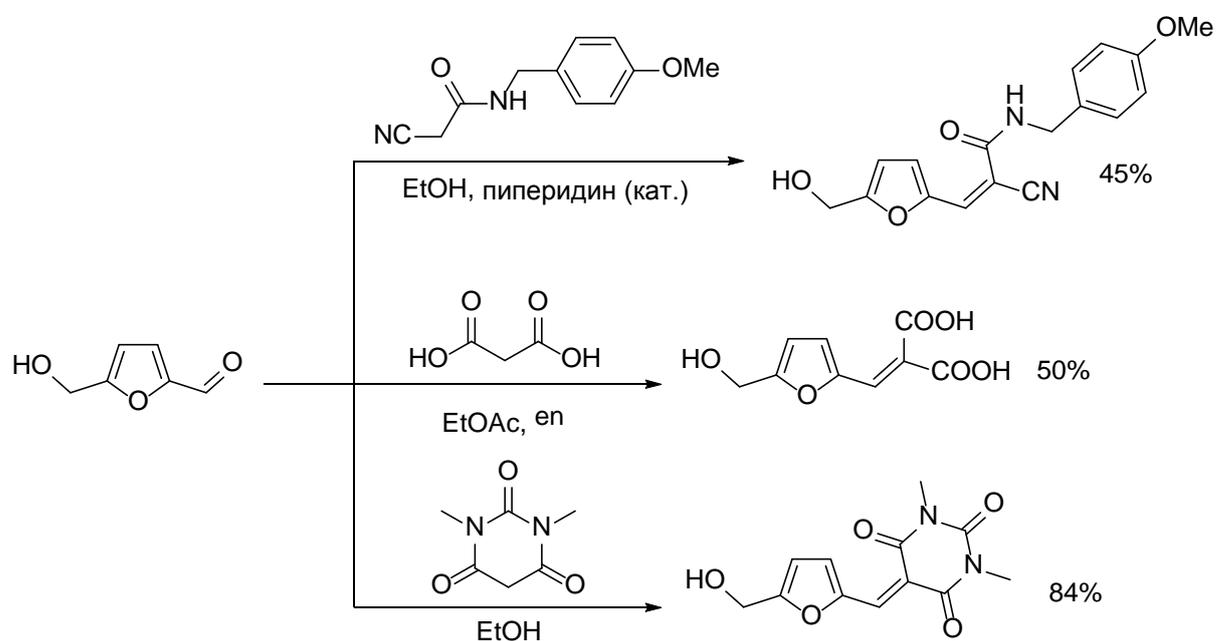


С точки зрения принципов зеленой химии особого внимания заслуживает опубликованная в 2016 году работа по проведению альдольно-

кетоновой конденсации между 5-ГМФ и ацетоном под действием углекислого газа [96].

С 1,3-дикарбонильными соединениями и другими производными с активированной метиленовой группой 5-ГМФ легко вступает в конденсацию Кневенагеля, давая целевые алкены с выходами от умеренных до высоких (Схема 30) [33, 97, 98].

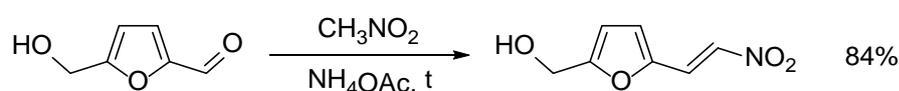
Схема 30. Примеры проведения реакции Кневенагеля с участием 5-ГМФ.



### 1.3.6. Реакция Анри.

Взаимодействие 5-ГМФ с алифатическими нитросоединениями в присутствии ацетата аммония приводит к образованию соответствующих нитроалкенов (Схема 31) [32].

Схема 31. Реакция Анри с 5-ГМФ.



### 1.3.7. Реакции олифенирования.

Альдегидная группа в 5-ГМФ высоко реакционноспособна, однако применение сильно основных олифенирующих реагентов, таких как реагенты Виттига, затруднено в случае незащищенного 5-ГМФ из-за наличия достаточно кислотной гидроксиметильной группы. Данное затруднение можно преодолеть, используя либо избыток олифенирующего реагента, либо проводить реакцию под действием слабых оснований (Схема 32) [99] (что возможно в случае галогенидов содержащих электроноакцепторные группы), либо использовать более мягкие способы олифенирования, например реакцию Хорнера-Ведсворта-Эммонса (Схема 33) [100, 101].

Схема 32. Реакция Виттига между 5-ГМФ и стабилизированным фосфорным илидом.

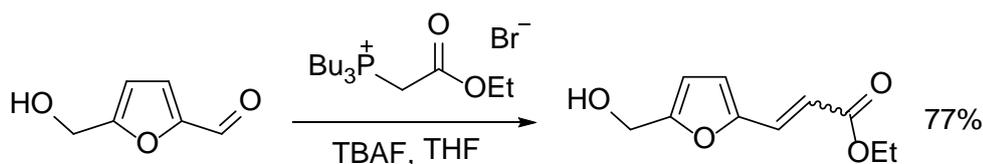
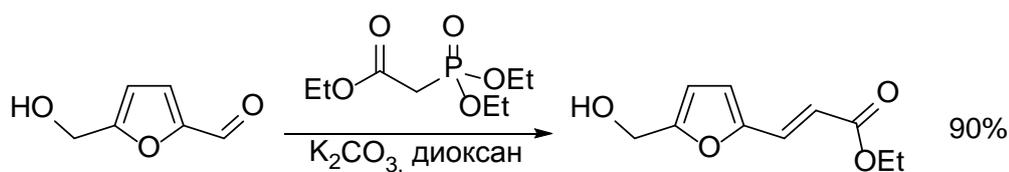
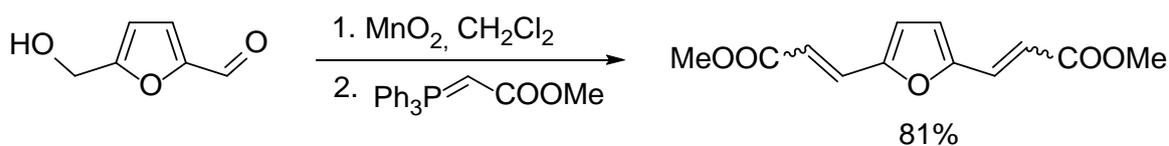


Схема 33. Реакция Хорнера-Ведсворта-Эммонса с 5-ГМФ.



Для 5-ГМФ возможно использование тандемного окисления/олифенирования по Тэйлору (Схема 34). Данный процесс позволяет в одну техническую стадию проводить существенное увеличение углеродного скелета сразу по двум положениям фуранового кольца 5-ГМФ.

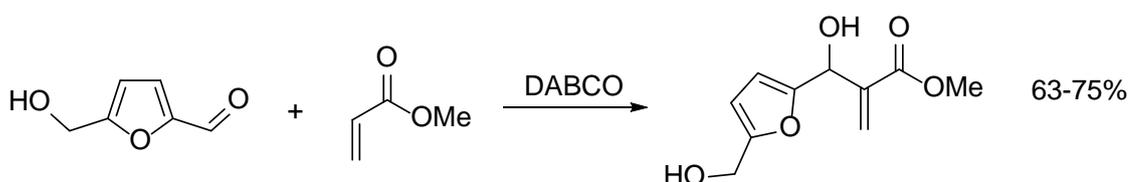
Схема 34. Тандемное окисление/олифенирование по Тэйлору.



### 1.3.8. Реакция Бейлиса-Хилмана.

Под действием DABCO 5-ГМФ реагирует с метилакрилатом, акриламидом и другими электронодефицитными алкенами, давая соответствующие аллиловые спирты (Схема 35) [102-104].

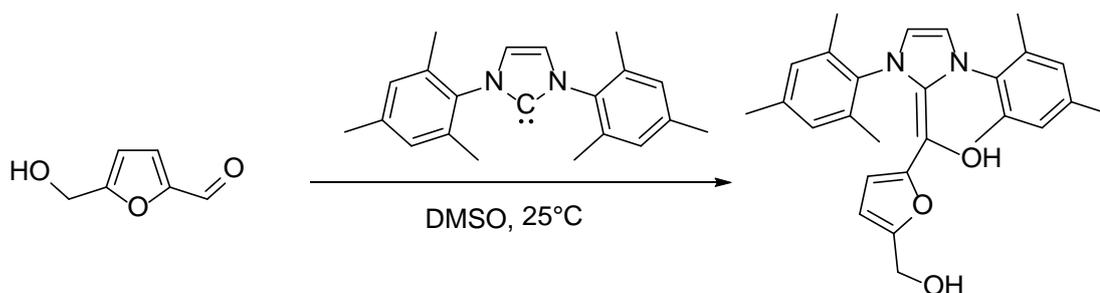
Схема 35. Реакция Бейлиса-Хилмана между 5-ГМФ и метилакрилатом.



### 1.3.9. Реакция 5-ГМФ с N-гетероциклическими карбенами.

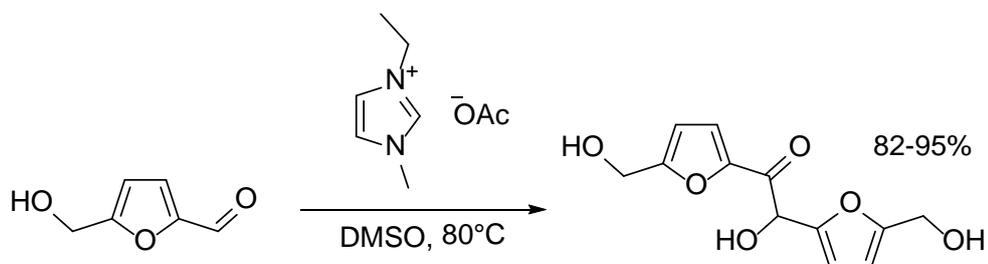
При проведении стехиометрической реакции между пространственно затрудненным N-гетероциклическим карбеном и 5-ГМФ происходит количественное образование енаминола (интермедиата Бреслоу) (Схема 36) [105].

Схема 36. Взаимодействие 5-ГМФ с пространственно затрудненным N-гетероциклическим карбеном.



При использовании ацетата 1-этил-3-метилимидазолия как источника карбена, при повышенной температуре наблюдается продукт бензоиновой конденсации 5-ГМФ (Схема 37).

Схема 37. Бензоиновая конденсация 5-ГМФ под действием [EMIM]OAc.

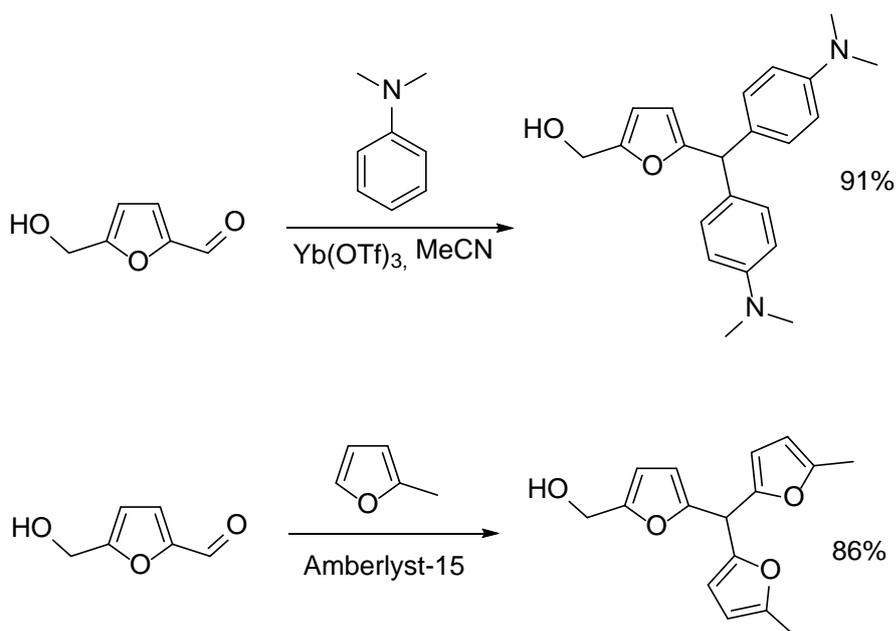


Особую эффективность в данной реакции продемонстрировали карбены на основе 1,3,4-трифенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-илидена [106-108].

### 1.3.10. Реакция 5-ГМФ с электронодонорными аренами.

В присутствии кислот Бренстеда и Льюиса 5-ГМФ может реагировать с электронодонорными аренами по реакции Фриделя-Крафтса (Схема 38) [109, 110].

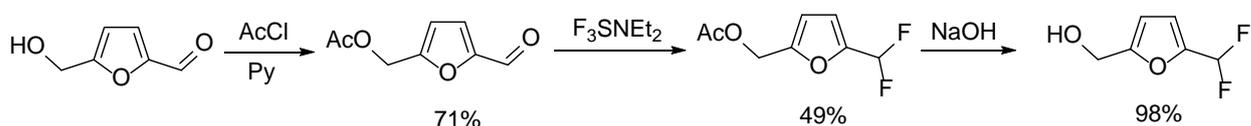
Схема 38. Реакция 5-ГМФ электронодонорными аренами.



### 1.3.11. Синтез дифторметильного производного 5-ГМФ.

Альдегидная группа 5-ГМФ путем трехстадийной схемы (Схема 39) может быть превращена в дифторметильную. На первой стадии происходит защита спиртовой группы посредством ацелирования ацетилхлоридом, затем полученный 5-(ацетоксиметил)фурфурол реагирует с диэтиламиносульфотрифторидом (DAST), давая дифторметильное производное. На третьей стадии происходит щелочной гидролиз ацетатной группы [111].

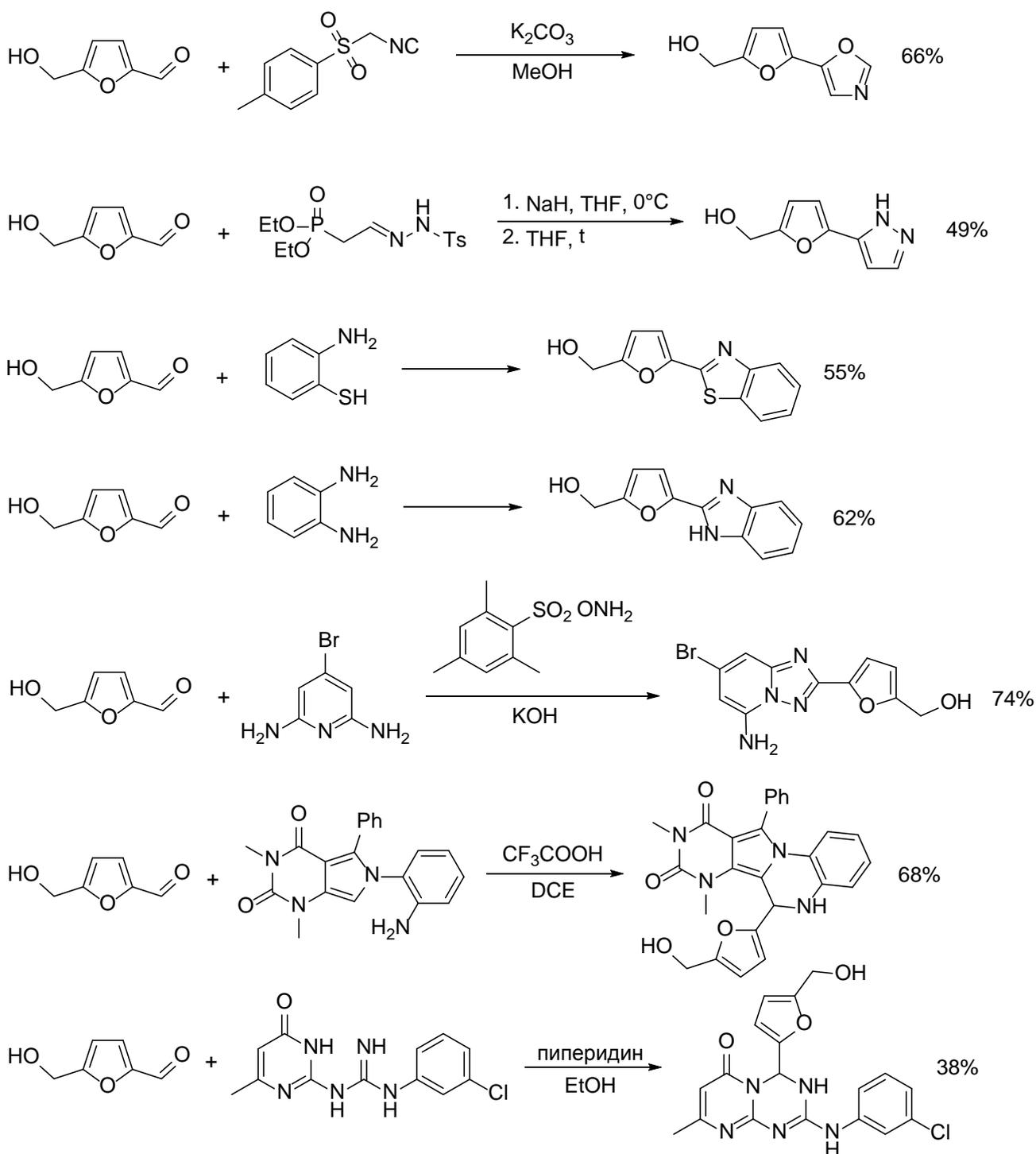
Схема 39. Синтез дифторметильного производного 5-ГМФ.



### 1.3.12. Синтез фуранил-замещенных гетероциклов.

Альдегидная группа 5-ГМФ может вступать в классические реакции сборки гетероциклических систем, давая соответствующие фуранил замещенные гетероциклы, такие как оксазолы, пиразолы, бензотиазолы, бензимидазолы, тиазолидины, триазолы, триазины и др. (Схема 40) [54, 112-115].

Схема 40. Синтез фуранил-замещенных гетероциклов на основе 5-ГМФ.

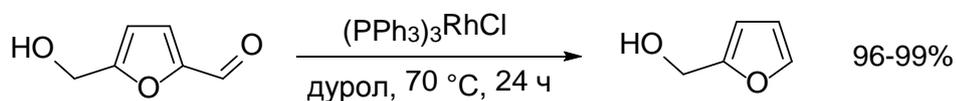


1.3.13. Декарбонилирование.

Под действием катализатора Уилкинсона при длительном нагревании возможно декарбонилирование 5-ГМФ с образованием фурфурилового спирта (Схема 41) [116]. Аналогичный процесс происходит при проведении

реакции в атмосфере углекислого газа с использованием  $[(\text{COD})\text{IrCl}]_2$  в качестве катализатора [117].

Схема 41. Декарбонилирование 5-ГМФ под действием катализатора Уилкинсона.

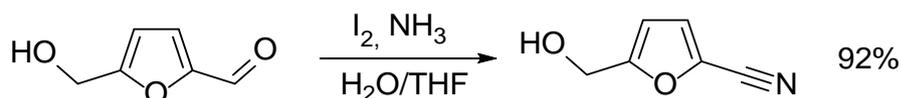


Также декарбонилирование 5-ГМФ возможно провести на гетерогенных катализаторах на основе палладия [118]. В случае рутениевых катализаторов выход фурфуроливого спирта достигает лишь нескольких процентов [66].

#### 1.3.14. Синтез нитрилов и амидов.

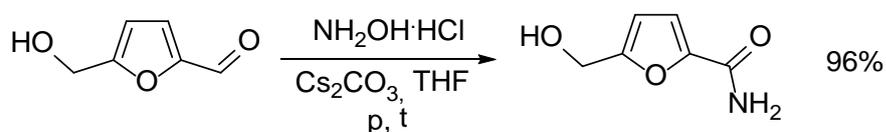
Под действием иода в водном аммиаке 5-ГМФ превращается в соответствующий нитрил с высоким выходом (Схема 42) [119].

Схема 42. Синтез нитрила из 5-ГМФ.



При нагревании 5-ГМФ с гидрохлоридом гидроксилamina в тетрагидрофуране с карбонатом цезия при повышенном давлении образуется первичный амид (Схема 43).

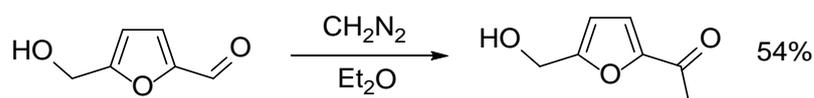
Схема 43. Синтез первичного амида из 5-ГМФ.



### 1.3.15. Взаимодействие с диазометаном.

При взаимодействии 5-ГМФ с эфирным раствором диазометана происходит внедрение карбена по связи С-Н приводящее к образованию соответствующего метилкетона (Схема 44) [120].

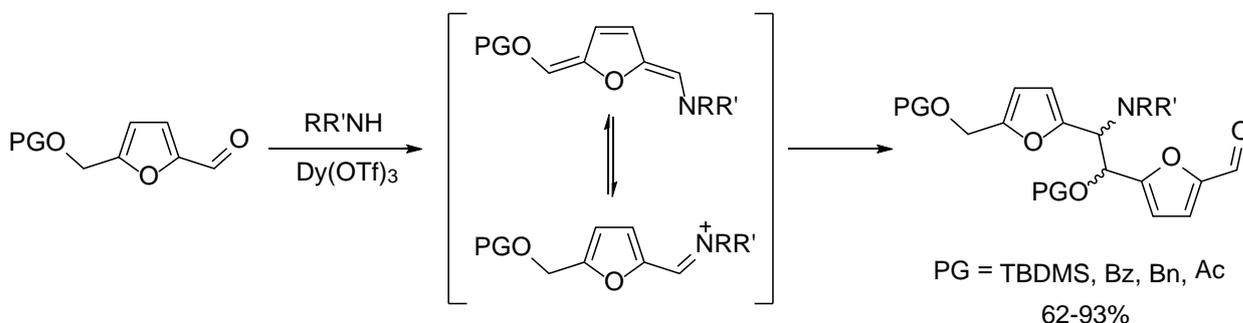
Схема 44. Взаимодействие 5-ГМФ с диазометаном.



### 1.3.16. $\epsilon$ -Функционализация O-защищенных производных 5-ГМФ.

Под действием вторичных аминов в присутствии трифлата диспрозия (III) O-защищенные производные 5-ГМФ вступают в реакцию конденсации протекающую через триенаминовый интермедиат (Схема 45).

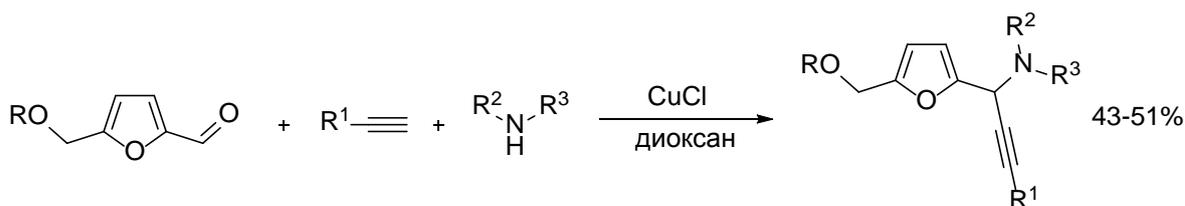
Схема 45.  $\epsilon$ -Функционализация O-защищенных производных 5-ГМФ.



### 1.3.16. 5-ГМФ в реакции трехкомпонентного сочетания альдегид-амин-терминальный алкин (A3).

Замещенные производные 5-ГМФ могут вступать в классическую для альдегидов реакцию [Cu]-катализируемого трехкомпонентного сочетания с вторичными аминами и терминальными алкинами (A3-сочетание) (Схема 46) [121].

Схема 46. А3-сочетание с участием защищенного 5-ГМФ.

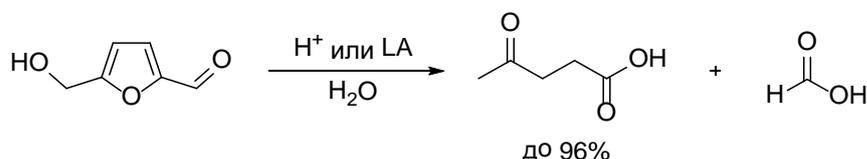


#### 1.4. Реакции 5-ГМФ по фурановому кольцу.

##### 1.4.1. Дегградация 5-ГМФ в левулиновую кислоту.

Процесс дегградации 5-ГМФ в кислой среде, приводящий к образованию левулиновой и муравьиной кислот (Схема 47) исследовался очень подробно, поскольку левулиновая кислота, наряду с 5-ГМФ, рассматривается как соединение-платформа. Процесс проводят, как правило, в воде или ионной жидкости, используя в качестве катализаторов различные кислоты Льюиса и Бренстеда [122, 123].

Схема 47. Дегградация 5-ГМФ в левулиновую кислоту.



Проведение реакции в присутствии спиртов позволяет получать эфиры левулиновой кислоты [124-127].

##### 1.4.2. Фотохимическое окисление.

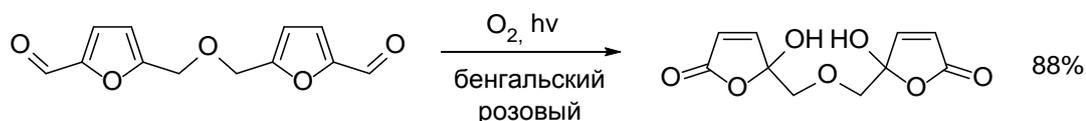
Под действием кислорода 5-ГМФ способен фотохимически окисляться в 5-гидрокси-5-(гидроксиметил)фуран-2(5H)-он (Схема 48). Как правило, в качестве фотокатализатора применяют бенгальский розовый [40]. Был предложен способ проведения данной реакции в проточном режиме [128].

Схема 48. Фотохимическое окисление 5-ГМФ.



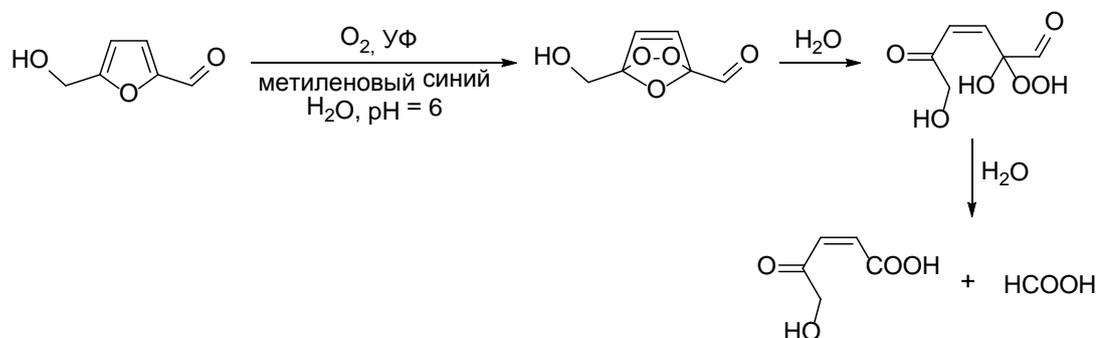
Данная реакция успешно протекает не только с самим 5-ГМФ, но и с рядом его производных, например с димером (Схема 49).

Схема 49. Фотоокисление димера 5-ГМФ.



Окисление синглетным кислородом в водном растворе при pH=6 приводит к образованию 5-гидрокси-4-кетопентен-2-овой кислоты (Схема 50). К сожалению, достичь высоких выходов целевого продукта не удастся [129].

Схема 50. Фотоокисление 5-ГМФ в 5-гидрокси-4-кетопентен-2-овую кислоту.



#### 1.4.3. Окисление перекисью водорода.

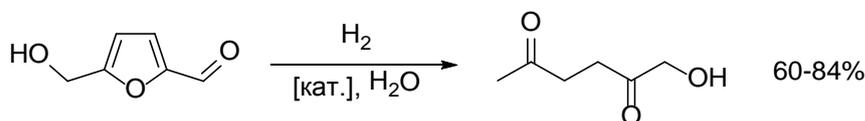
Окисление 5-ГМФ перекисью водорода в присутствии катализаторов, как правило, приводит к образованию сложных смесей различных кислот, таких как гидроксиуксусная, янтарная, малеиновая или фумаровая. Выход реакции и соотношение продуктов в существенной степени зависят от используемых катализаторов и условий проведения реакции, однако в 2016 году был предложен метод селективного окисления 5-ГМФ в 2,5-фурандикарбоновую кислоту на молибденовых катализаторах [130].

#### 1.4.4. Восстановительное раскрытие 5-ГМФ.

Под действием широкого ряда катализаторов возможно восстановительное раскрытие фуранового кольца 5-ГМФ в 1-гидроксигексан-2,5-дион (Схема 51). В качестве катализаторов могут выступать комплексы и наночастицы иридия [131, 132], палладия [133], родия [134]. На выход продукта и селективность

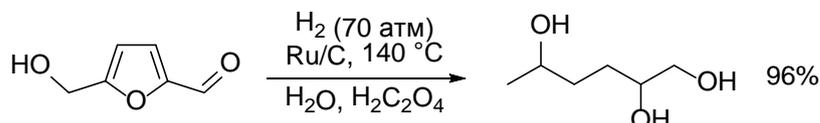
процесса большое влияние оказывает давление водорода и кислотность среды.

Схема 51. Восстановительное раскрытие 5-ГМФ  
в 1-гидроксигексан-2,5-дион.



В жестких условиях возможно более глубокое восстановление до соответствующего гексантириола (Схема 52) [135, 136].

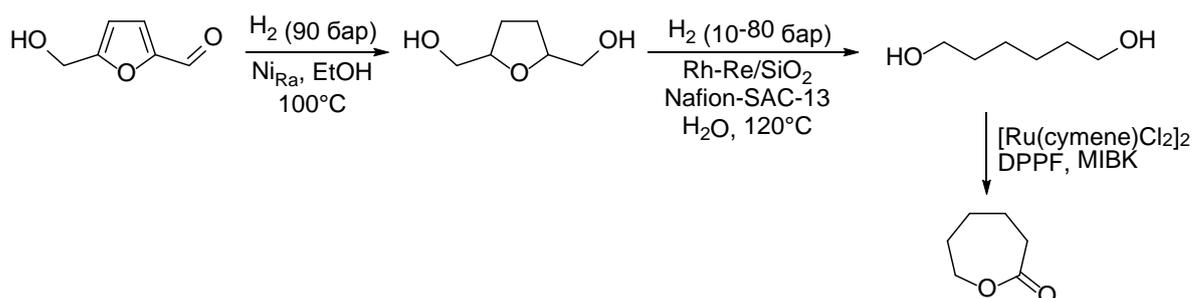
Схема 52. Восстановление 5-ГМФ до гексантириола-1,2,5.



#### 1.4.5. Синтез $\epsilon$ -капролактона

Описанный выше процесс восстановительного раскрытия 5-ГМФ был использован для синтеза  $\epsilon$ -капролактона – предшественника  $\epsilon$ -капролактама и соответствующих полимеров [134]. На первой стадии происходит частичное восстановление 5-ГМФ до тетрагидрофурандиметанола. Затем полученное производное тетрагидрофурана восстанавливают в гександиол-1,6, из которого, в свою очередь, под действием рутениевого катализатора и получают целевой лактон (Схема 53). Общая селективность процесса превращения 5-ГМФ в капролактон достигает 86-95%.

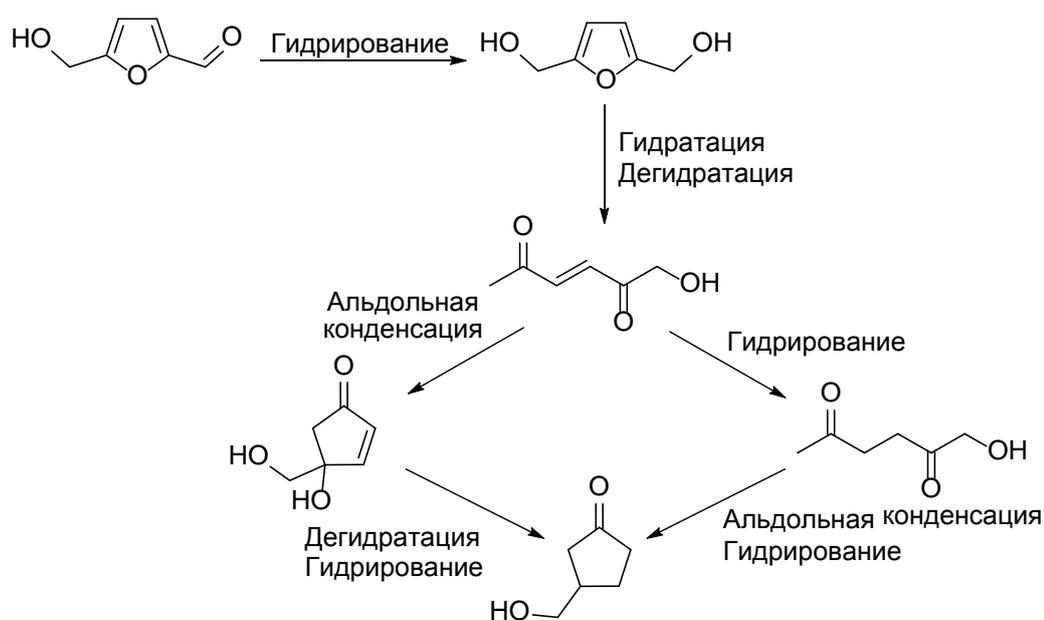
Схема 53. Синтез  $\epsilon$ -капролактона из 5-ГМФ.



#### 1.4.6. Синтез производных циклопентанона.

Восстановительное раскрытие 5-ГМФ может сопровождаться альдольной конденсацией образующегося 1-гидроксигексан-2,5-диона (см. раздел 2.4.4) и последующим гидрированием. В данном случае продуктом реакции является 3-гидроксиметилциклопентанон [137, 138] (Схема 54). Ценностью данного метода является возможность одностадийного превращения пятичленного гетероциклического фуранового ядра 5-ГМФ в пятичленный карбоцикл. Наибольших выходов циклопентанона удается достичь при использовании в качестве катализатора наночастиц золота нанесенных на  $\text{Nb}_2\text{O}_5$  [138].

Схема 54. Синтез 3-гидроксиметилциклопентанона из 5-ГМФ.



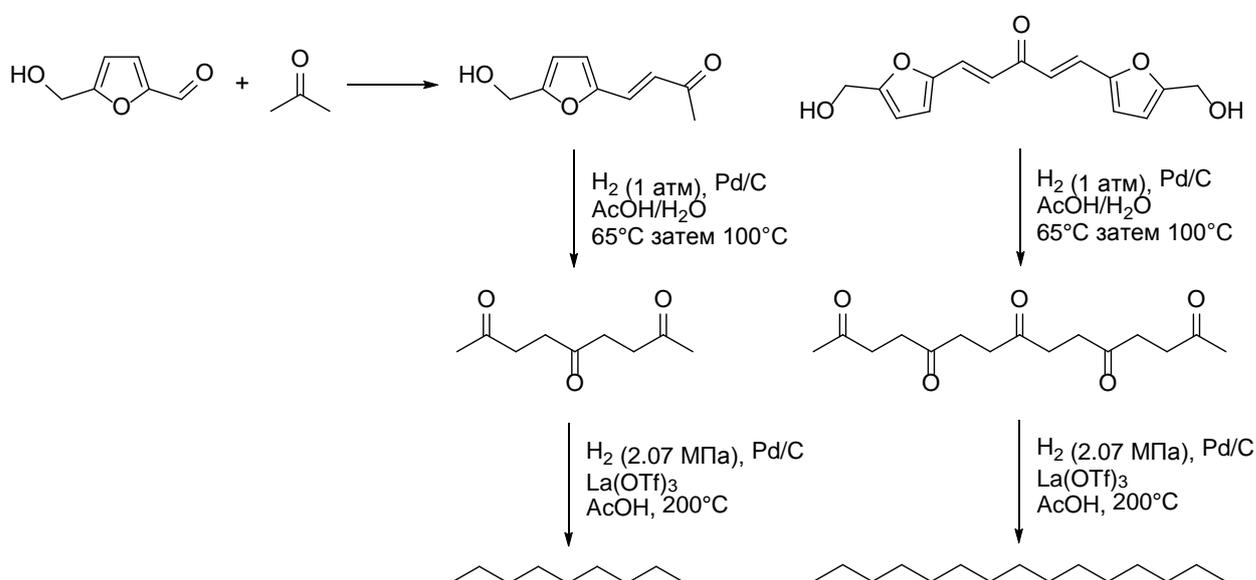
#### 1.4.7. Исчерпывающее восстановление.

В жестких условиях возможно провести исчерпывающее восстановление 5-ГМФ в н-гексан. В качестве катализатора применяют наночастицы родия на мезопористом цеолите ZSM-5 [139].

Для исчерпывающего восстановления продуктов альдольно-кетоновой конденсации 5-ГМФ с ацетоном была предложена двухстадийная схема: сначала проводят частичное восстановление и раскрытие в линейный

поликетон, а затем полное восстановление до n-алкана (Схема 55) [140]. Выходы алканов достигают 87% в расчете на исходные еноны. Образующиеся на первой стадии поликетоны могут вступать во внутримолекулярную альдольно-кетоновую конденсацию. В данном случае исчерпывающее гидрирование будет приводить в замещенных циклоалканам [141].

Схема 55. Исчерпывающее гидрирование продуктов альдольно-кетоновой конденсации 5-ГМФ с ацетоном.



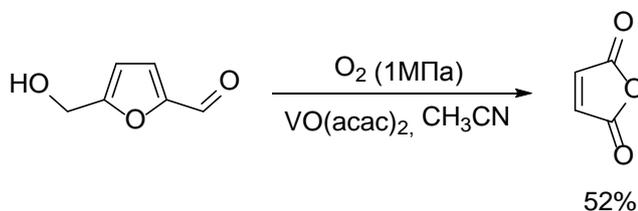
Также исчерпывающему гидрированию может быть подвергнут продукт бензоиновой конденсации 5-ГМФ (см. раздел 1.3.9). Катализатором в данном случае служит платина на активированном угле в присутствии  $\text{TaOPO}_4$ . В ходе реакции образуется смесь алканов нормального строения: декана, ундекана и додекана [106].

#### 1.4.8. Окисление в малеиновый ангидрид.

Под действием кислорода при давлении 1 МПа 5-ГМФ окисляется на  $\text{VO}(\text{acac})_2$  давая малеиновый ангидрид (Схема 56) [142]. Окисление проходит

в жидкой фазе давая малеиновый ангидрид с выходом 52%. Помимо малеинового ангидрида в ходе образуются также 2,5-диформилфуран, муравьиная кислота и углекислый газ.

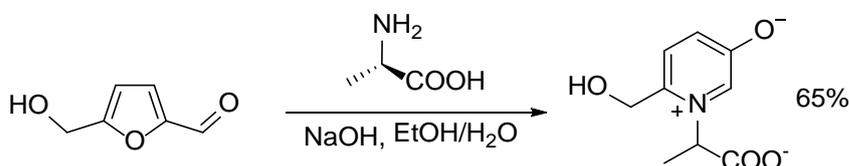
Схема 56. Окисление 5-ГМФ в малеиновый ангидрид.



#### 1.4.9. Синтез замещенных пиридинов.

Взаимодействие 5-ГМФ с аминами и аминокислотами в водно-спиртовом растворе щелочи приводит к реакции Майяра, продуктом которой является внутренняя соль 3-гидроксипиридина (Схема 57) [143-146]. Интересной особенностью соединения полученного при реакции с аланином (алапиридаина) является то, что само оно, являясь безвкусным, существенно усиливает сладкий вкус глюкозы, фруктозы, аланина и аспартама. В присутствии алапиридаина порог определения сладкого вкуса глюкозы снижается в 16 раз [143]. Производные глицина,  $\beta$ -аланина и  $\gamma$ -аминомасляной кислоты являются ингибиторами рецепторов горького вкуса [144].

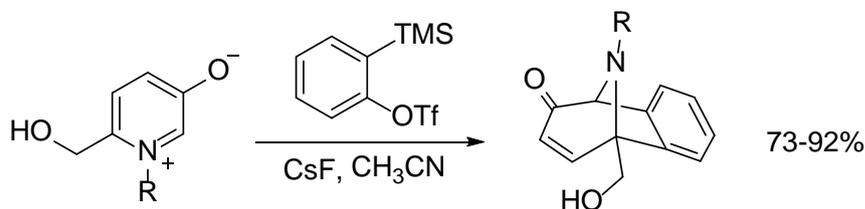
Схема 57. Синтез алапиридаина.



Процесс можно осуществить в две стадии: сначала проводят восстановительное аминирование 5-ГМФ амином или аминокислотой, а затем полученное соединение окисляют метанольным раствором брома [86, 147]. Полученные производные 3-гидроксипиридина легко вступают в

реакцию [7+2]-циклоприсоединения с дегидробензолом сгенерированным из субстрата Кобаяши (Схема 58) [85].

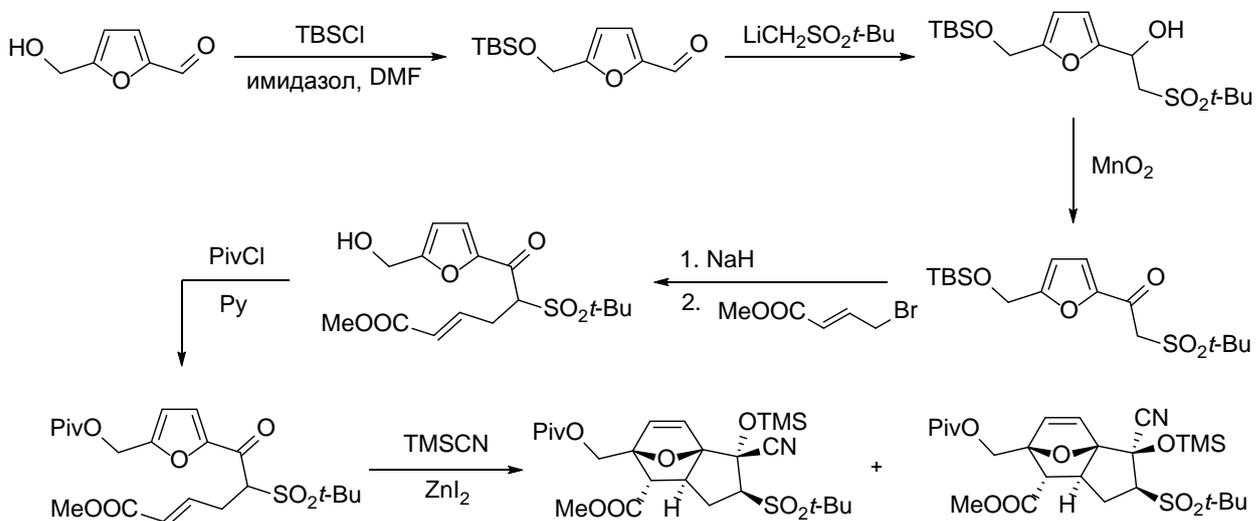
Схема 58. Взаимодействие 3-гидроксипиридина полученного из 5-ГМФ с дегидробензолом.



#### 1.4.10. Внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера.

Из-за акцепторных свойств альдегидной группы 5-ГМФ сам по себе не вступает в реакцию Дильса-Альдера. Однако уменьшение электронодефицитности фуранового кольца делает циклоприсоединение возможным. В 1994 году была показана возможность проведения внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера в молекуле, в которой фурановое кольцо и диенофильный фрагмент соединены через сульфоновую функцию (Схема 59) [51].

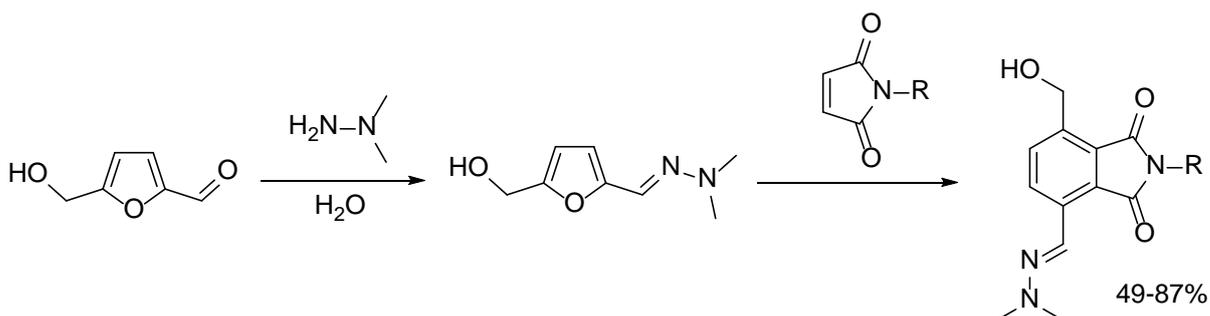
Схема 59. Внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера на производном 5-ГМФ.



#### 1.4.11. Межмолекулярная реакция Дильса-Альдера. Синтез производных фталимида.

Из-за акцепторных свойств альдегидной группы 5-ГМФ сам по себе не вступает в реакцию Дильса-Альдера. Уменьшение акцепторных свойств альдегидной группы путем восстановления или перевода в гидразон делает циклоприсоединение возможным. Была предложена методика двухстадийного превращения 5-ГМФ в производные фталимида (Схема 60). На первой стадии происходит взаимодействие 5-ГМФ с водным раствором N,N-диметилгидразина, а затем образующийся гидразон вступает в реакцию Дильса-Альдера с малеимидом, давая аддукт, который непосредственно в реакционной среде перегруппировывается в замещенный фталимид [148].

Схема 60. Синтез производных фталимида из 5-ГМФ.

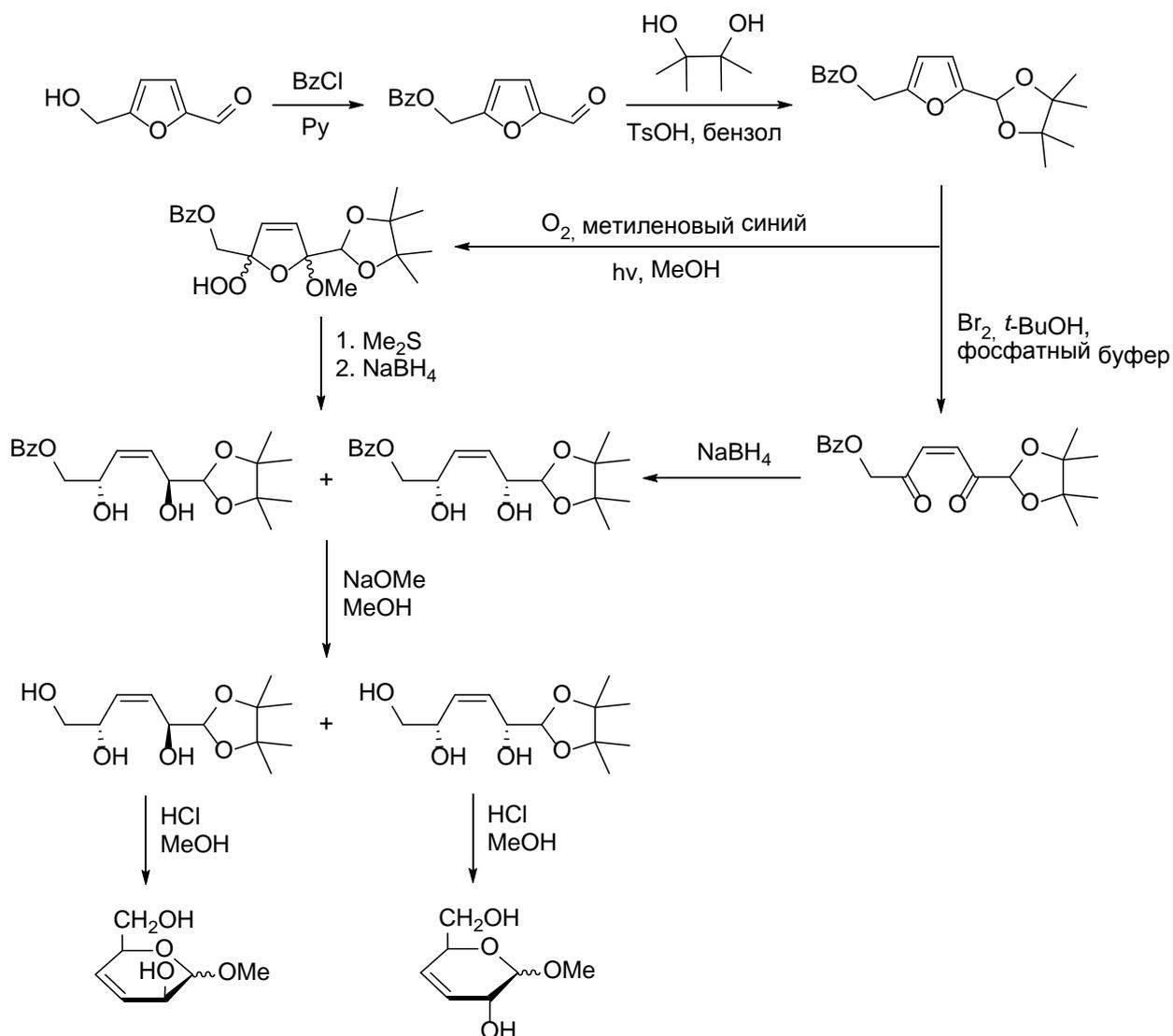


#### 1.4.12. Синтез производных углеводов из 5-ГМФ.

Используя процесс окислительного раскрытия фуранового кольца, был осуществлен синтез 3,4-дидезокси-DL-гекс-3-енопиранозидов (Схема 61) [149]. На первых стадиях синтеза происходит защита спиртовой и альдегидной групп 5-ГМФ путем перевода их в бензоат и тетраметилдиоксолан соответственно. Далее под действием брома в фосфатном буфере происходит окислительное раскрытие фуранового кольца в эндион, восстановление которого боргидридом натрия дает смесь эндиолюв. Также данные эндиолы можно получить, используя окисление защищенного 5-ГМФ синглетным кислородом, с последующим восстановлением диметилсульфидом и боргидридом натрия. Далее с помощью раствора

метилата натрия в метаноле с полученных эндиолов снимают бензоильные защитные группы, после чего метанолиз в кислой среде дает целевые непределельные пиранозиды.

Схема 61. Синтез производных углеводов из 5-ГМФ.



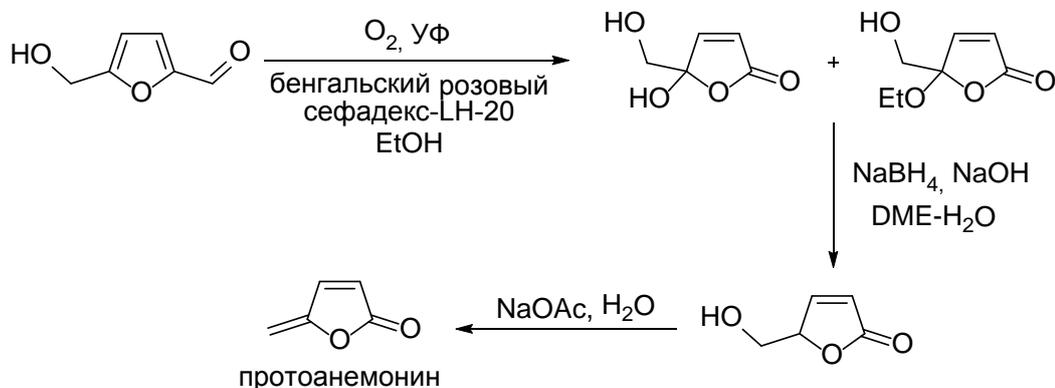
## 1.5. Синтез биологически активных соединений на основе 5-ГМФ и его производных.

### 1.5.1. Синтез протоанемонина.

В 1990 году был осуществлен простой трехстадийный синтез (Схема 62) ангидроагликона протоанемонина – токсина, содержащегося во всех растениях семейства лютиковые (*Ranunculaceae*) [150]. На первой стадии проводят фотоокисление 5-ГМФ до смеси лактонов. Полученную

смесь восстанавливают боргидридом натрия, а затем проводят дегидратацию под действием ацетата натрия. Общий выход протоанемонина составляет 25% в расчете на 5-ГМФ.

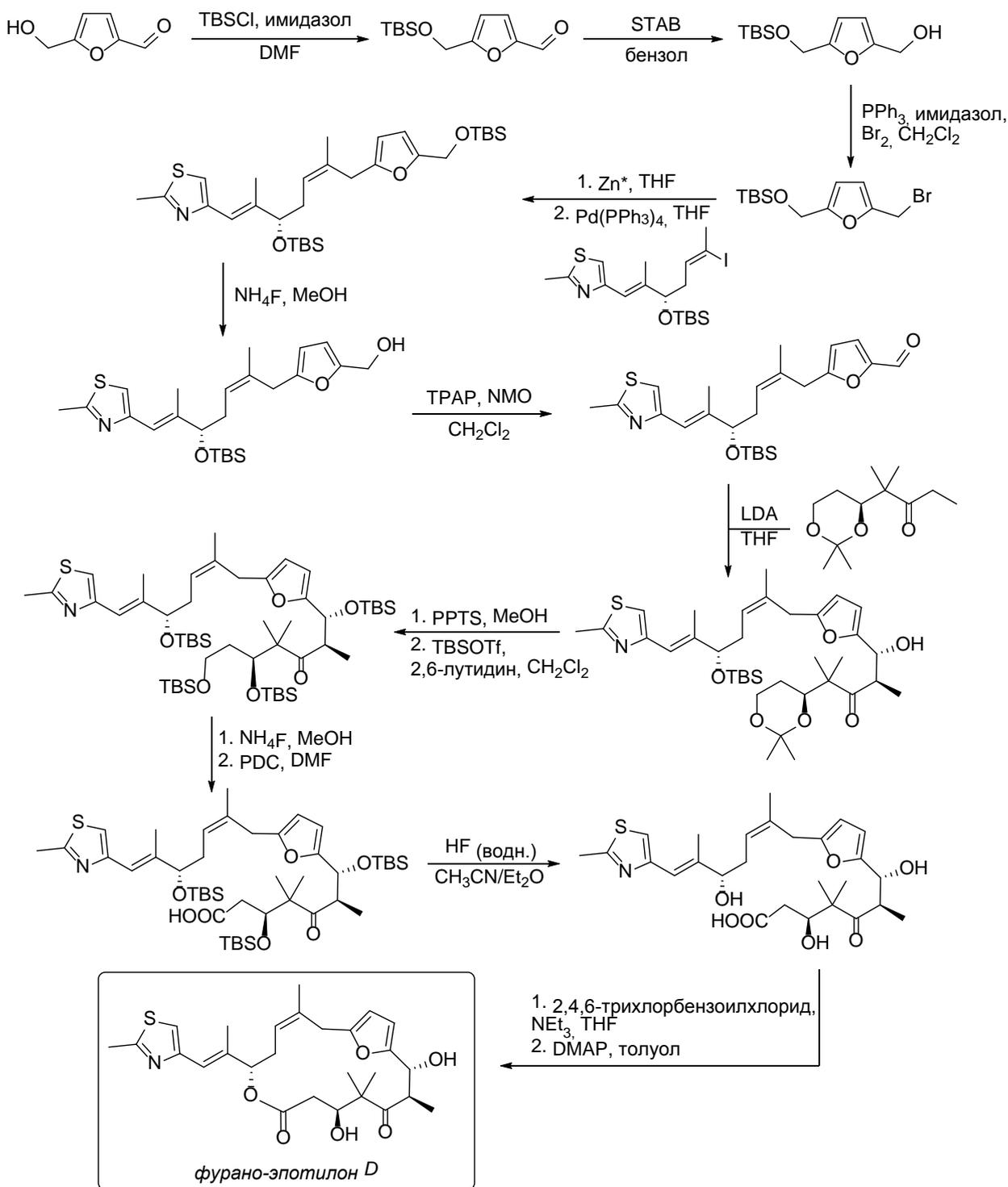
Схема 62. Синтез протоанемонина из 5-ГМФ.



### 1.5.2. Синтез фурано-эпотилона D.

В 2004 году на основе 5-ГМФ был осуществлен полный синтез фурано-эпотилона D (Схема 63) [50]. На первой стадии спиртовую группу силилируют TBSCl. Затем альдегидную группу восстанавливают триацетоксиборгидридом натрия и по реакции с бромом в присутствии третфенилфосфина превращают полученный спирт в бромид. Полученный бромид переводят в цинкорганическое соединение, которое по реакции Негиши сочетают с предварительно полученным хиральным винилиодидом. Затем силильную защиту снимают метанольным раствором фторида аммония, после чего спиртовую группу окисляют перрутеном тетрапропиламмония (окисление по Лью-Гриффит). Полученный альдегид вводят в альдольную реакцию с защищенным кетоном, после чего снимают ацетальную защиту и силилируют свободные гидроксильные группы. Затем проводят селективное десилилирование первичной гидроксильной группы с последующим окислением дихроматом пиридиния в диметилформамиде. Полученную кислоту десилилируют раствором плавиковой кислоты после чего проводят макролактонизацию по Ямагучи. Общий выход продукта составил 2,3% в расчете на 5-ГМФ.

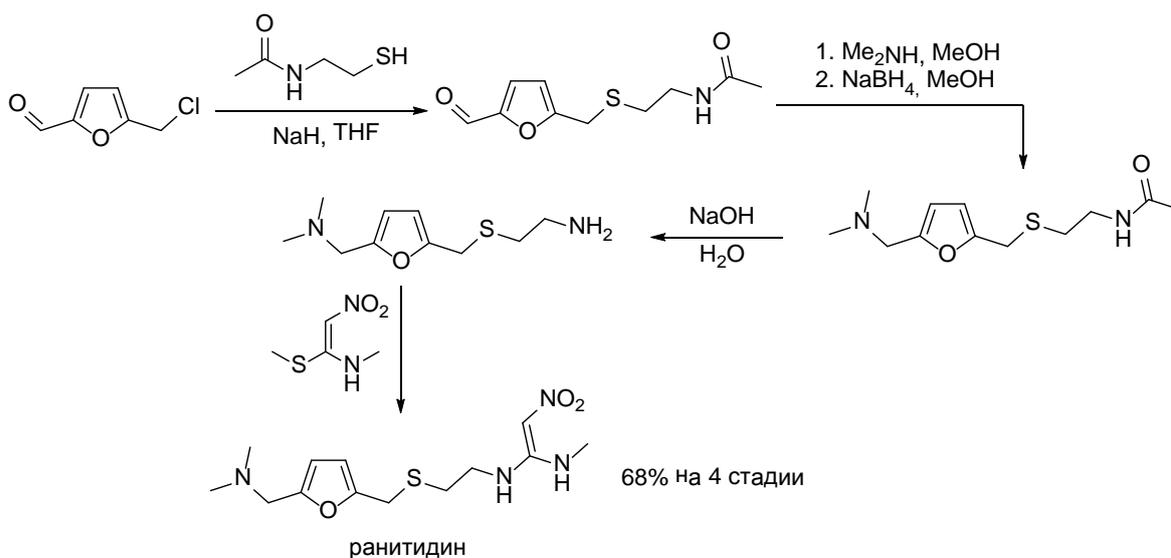
### Схема 63. Синтез фурано-эпотилона D



#### 1.5.3. Синтез ранитидина.

В 2011 году на основе производного 5-ГМФ – 5-(хлорметил)фурфурола был осуществлен синтез противоязвенного лекарственного препарата ранитидина (Схема) [151]. Общий выход продукта составил 68% в расчете на исходный 5-(хлорметил)фурфурол.

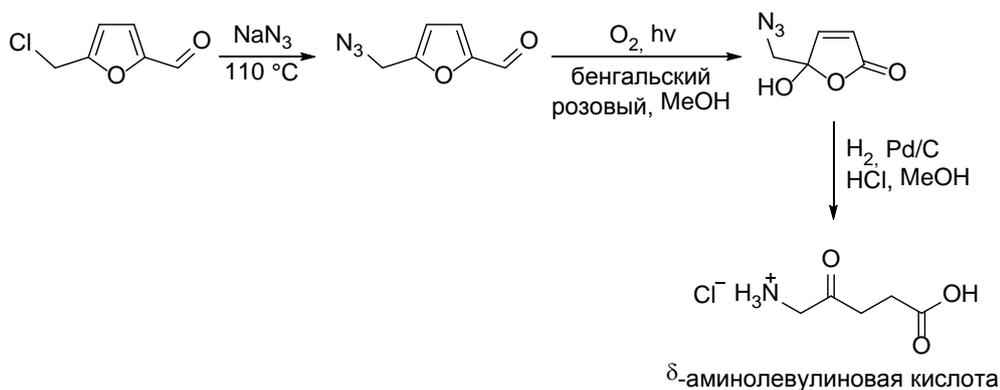
Схема 64. Синтез ранитидина из 5-(хлорметил)фурфурола.



1.5.4. Синтез  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты.

В 2011 году из 5-(хлорметил)фурфурола в ходе трехстадийного синтеза с общим выходом 68% была получена  $\delta$ -аминолевулиновая кислота, являющаяся природным гербицидом, инсектицидом, а также применяемая как лекарство для фотодинамической терапии (Схема 65) [152]. На первой стадии синтеза проводят нуклеофильное замещение хлора на азидогруппу. Затем полученное соединение подвергают фотоокислению (см. раздел 1.4.2) и гидрированию. Важно отметить, что последние две стадии проводят в одном реакционном сосуде, без выделения промежуточного гидроксилактона.

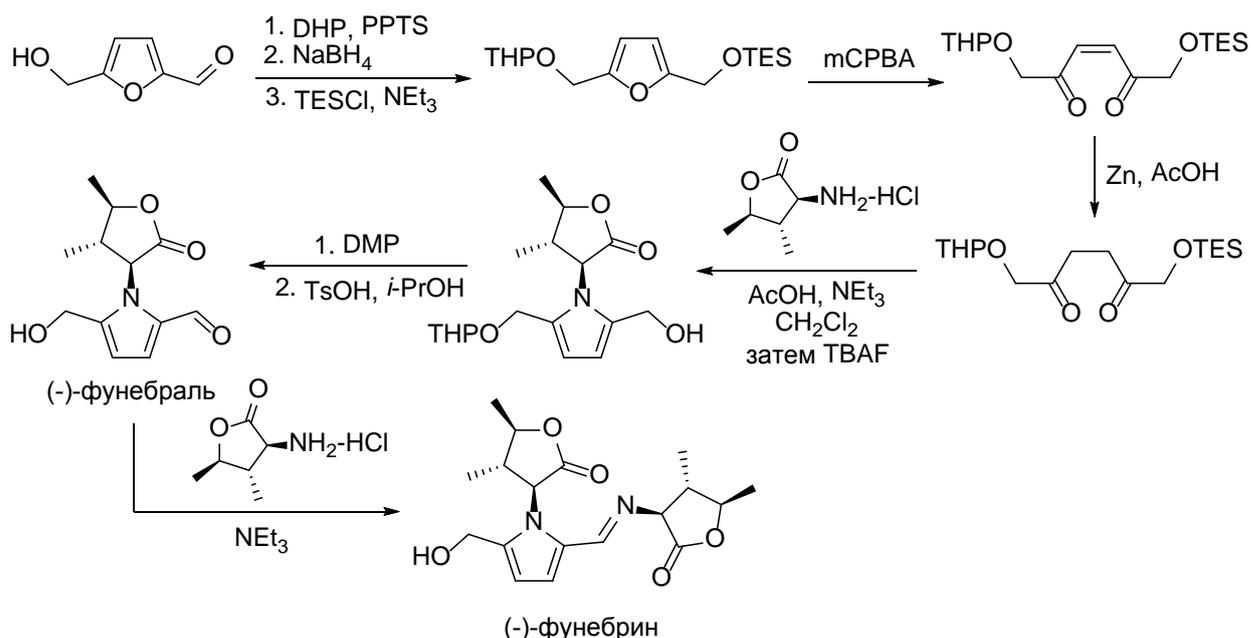
Схема 65. Синтез  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты из 5-(хлорметил)фурфурола



### 1.5.5. Синтез (-)-фунебрина.

В 2011 году 5-ГМФ был использован в полном синтезе (-)-фунебрина, природного вещества, выделенного из цветков *Quararibea funebris* [57]. В данном синтезе 5-ГМФ используется для создания пиррольного ядра целевого соединения (Схема 66), для чего восстановленный и несимметрично защищенный 5-ГМФ подвергают сначала окислительному раскрытию в ендион, который затем восстанавливают в 1,4-дион. Полученный дион вступает с хиральным первичным амином в реакцию Пааля-Кнорра, давая соответствующий пиррол. Окисление по Дессу-Мартину и снятие защитных групп дает (-)-фунебраль, который затем по реакции с амином дает целевой (-)-фунебрин.

Схема 66. Полный синтез (-)-фунебрина из 5-ГМФ.

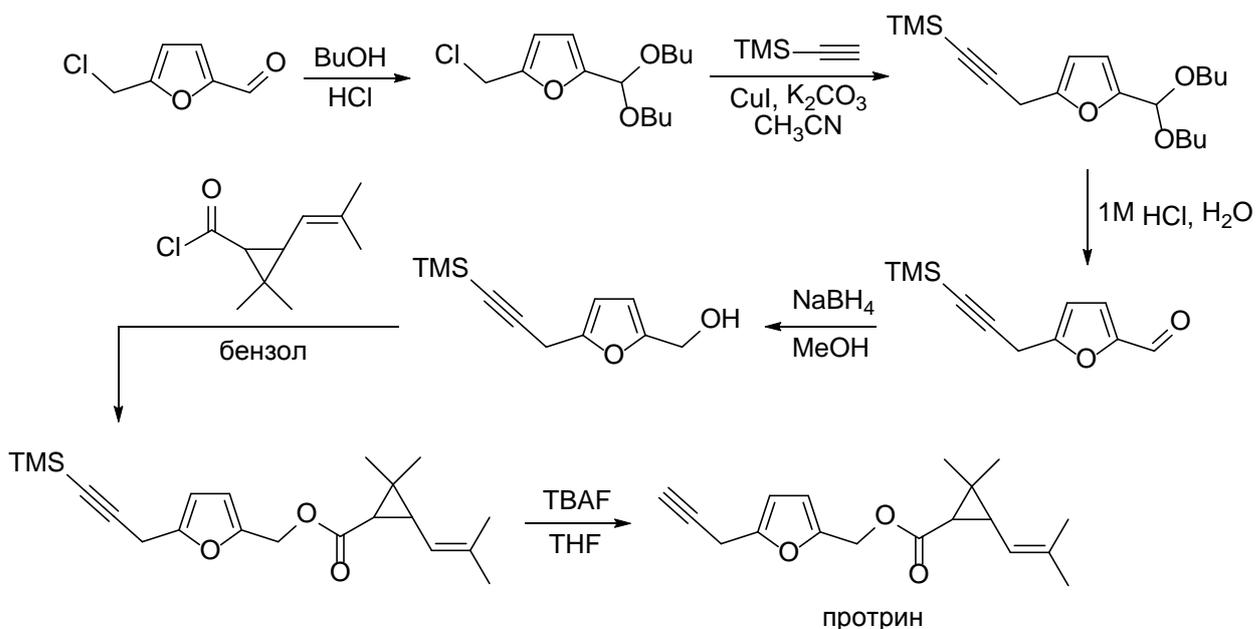


### 1.5.6. Синтез протрина.

В 2013 году на основе производного 5-ГМФ – 5-(хлорметил)фурфурола был проведен полный синтез синтетического пиретроида протрина (Схема 67) [153]. На первой стадии альдегидную группу защищают, переводя ее в дибутилацеталь. Затем полученным хлоридом алкилируют

триметилсилилацетилен, после чего ацетальную защиту снимают, а альдегидную группу восстанавливают до спиртовой. Полученный спирт ацилируют хлорангидридом хризантемовой кислоты и десилилируют, получая целевой протрин.

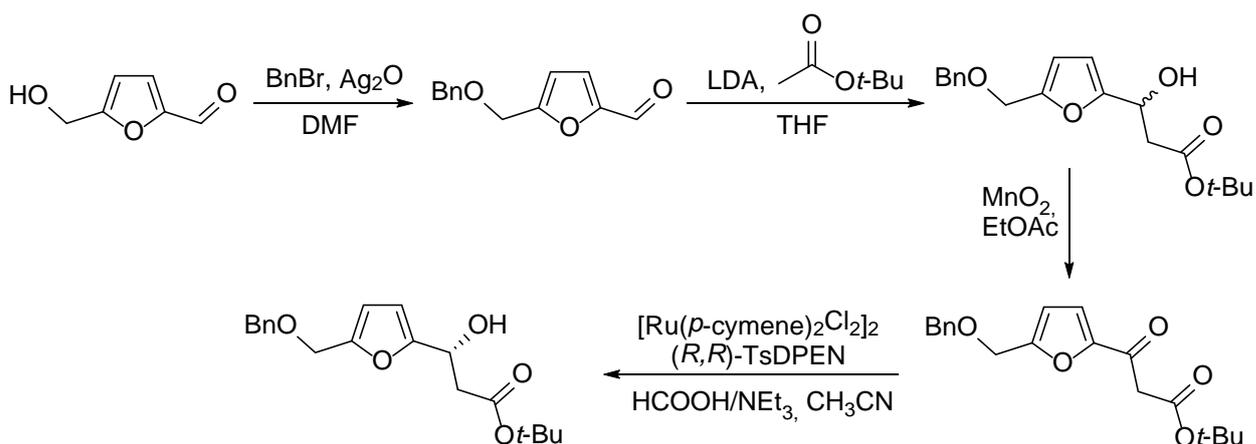
Схема 67. Синтез протрина из 5-(хлорметил)фурфура.



### 1.5.7. Синтез аспергиллидов А и В.

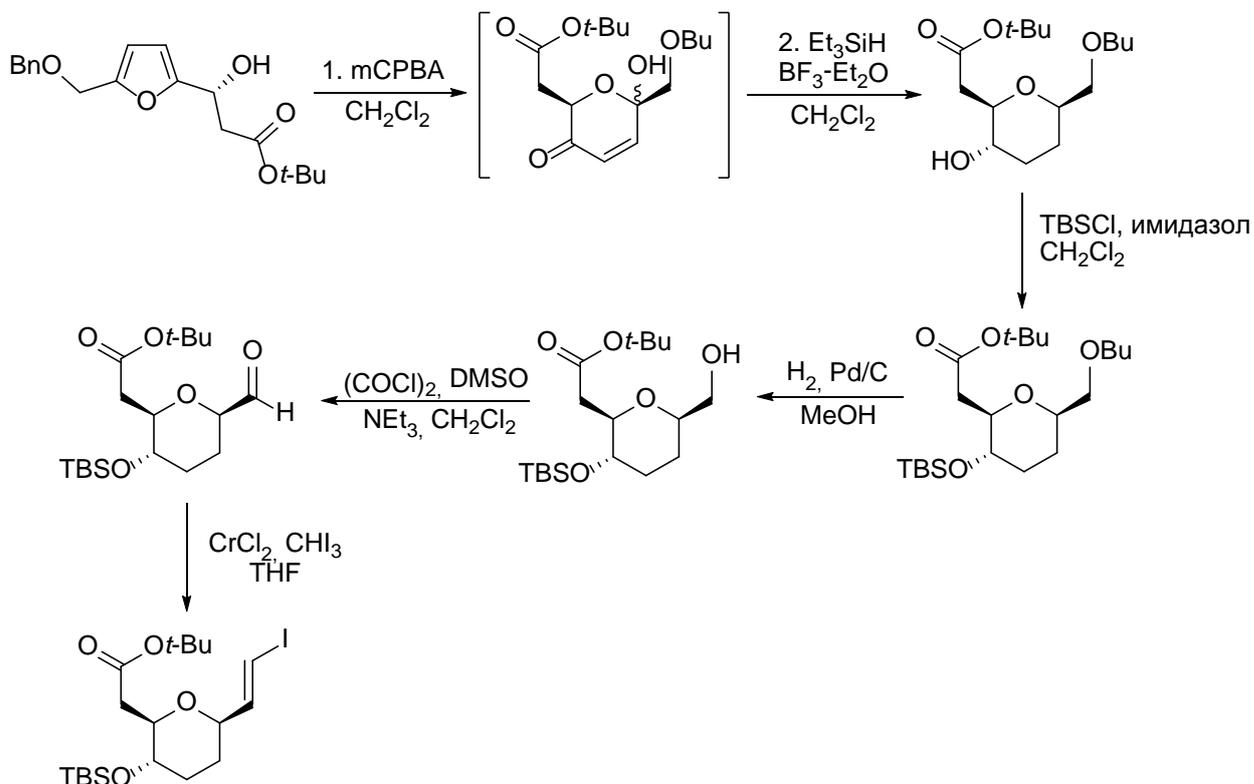
В 2015 году был осуществлен полный синтез аспергиллидов А и В – метаболитов морского гриба *Aspergillus ostianus*, проявляющих высокую цитотоксичность в отношении раковых клеток [154]. Отличительной особенностью данного синтеза является то, что все атомы углерода в целевом соединении происходят из соединений-платформ: 5-ГМФ, левулиновой кислоты и этанола. Первым этапом синтеза является получение энантиомерно чистого спирта на основе 5-ГМФ (Схема 68). Ключевой стадией в данном случае является асимметрическое восстановление карбонильной группы.

Схема 68. Первый этап синтеза аспергиллидов А и В.



Далее следует синтез иодвинильного производного тетрагидропирана, который получают, используя перегруппировку Ахматовича, позволяющую превращать производные фурана в производные пирана (Схема 69).

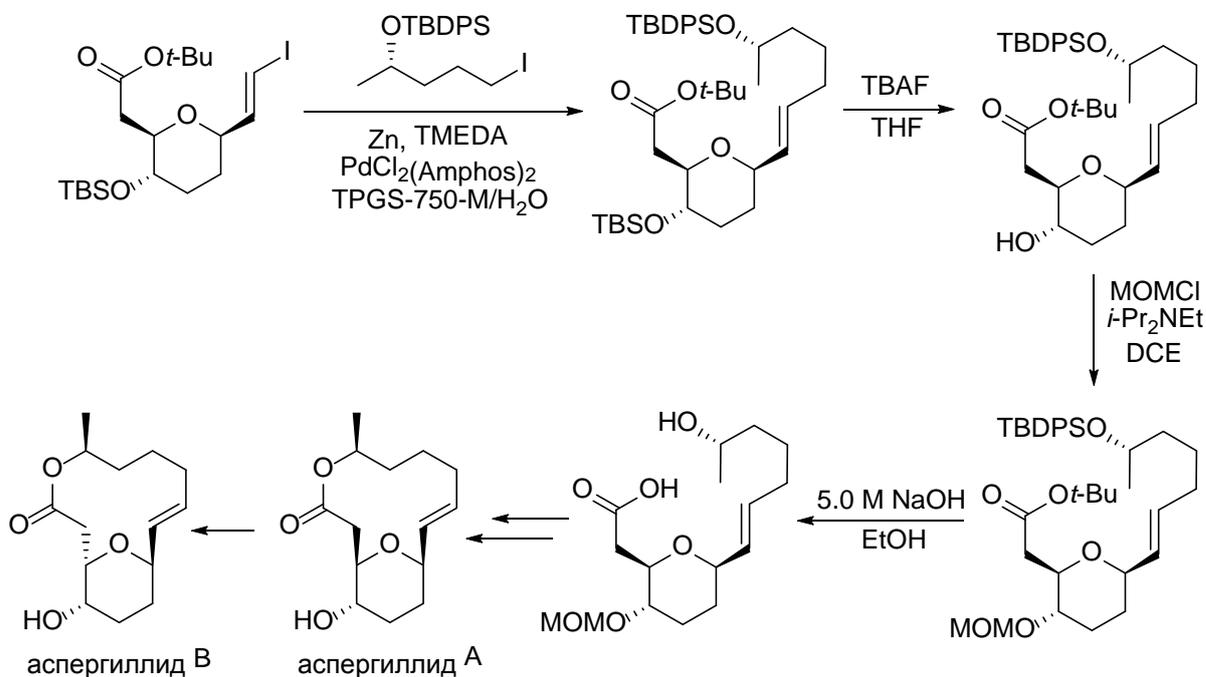
Схема 69. Второй этап аспергиллидов А и В.



На следующем этапе полученный винилиодид вводят в реакцию Негиши с алкилиодидом полученным из левулиновой кислоты (Схема 70). Затем после

манипуляций с защитными группами получают гидроксикислоту, которую по известным методикам превращают в аспергиллиды А и В.

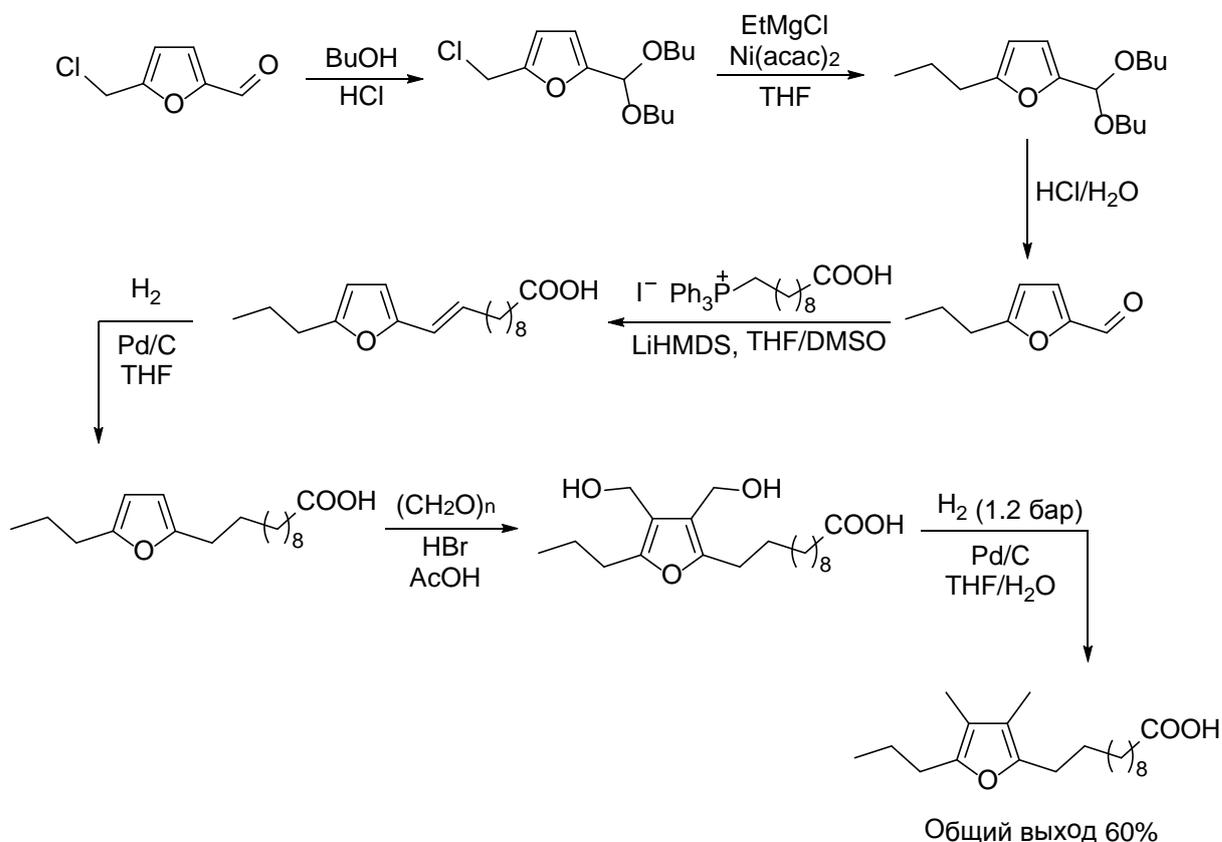
Схема 70. Третий этап синтеза аспергиллидов А и В.



#### 1.5.8. Синтез фураносодержащих жирных кислот.

В 2015 году на основе 5-(хлорметил)фурфуrolа был осуществлен семистадийный синтез природной фураносодержащей жирной кислоты (Схема 71) [155]. Предполагается, что соединения данного класса проявляют антиатеросклеротическую активность. На первой стадии синтеза альдегидную группу защищают, переводя ее в дибутилацеталь. Полученный защищенный хлорид вводят в реакцию Кумады с этилмагнийхлоридом, после чего ацетальную защиту снимают кислотным гидролизом. Полученный 5-пропилфурфуrol вводят в реакцию Виттига с (9-карбоксинил)трифенилфосфоний иодидом. Полученный алкен гидрируют, а затем в две стадии вводят в положения 3 и 4 фуранового кольца метильные группы. Общий выход кислоты составляет 60% в расчете на исходный 5-(хлорметил)фурфуrol.

Схема 71. Синтез фураносодержащей жирной кислоты из 5-(хлорметил)фурфура.



**1.6. Перспективы использования 5-ГМФ в синтезе биологически-активных соединений.**

Таким образом, на основании рассмотренной литературы можно отметить, что благодаря разнообразной реакционной способности, 5-ГМФ является перспективным предшественником в синтезе широкого круга сложных соединений, но количество работ использующих данный подход весьма ограничено. В связи с этим актуальной задачей представляется поиск новых путей превращения 5-ГМФ, а также использование его для синтеза биологически-активных соединений.

## Глава 2. Обсуждение результатов.

### 2.1. Сравнение методов получения 5-гидроксиметилфурфуrolа.

Поскольку основным объектом данного исследования является 5-гидроксиметилфурфуrol, первой задачей стала наработка этого реагента. На сегодняшний день известно множество методов получения 5-ГМФ (см. литературный обзор). Данные методы отличаются друг от друга используемыми углеводами, растворителями и применяемыми катализаторами. Для сравнения и оценки различных методов синтеза 5-ГМФ была проведена серия тестовых экспериментов с использованием наиболее распространённых методик. Результаты проведенного сравнения приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Сравнение основных методов получения 5-ГМФ.

№	Углевod	Растворитель	Катализатор	Условия	Выход 5-ГМФ, %
1	Фруктоза	H <sub>2</sub> O	-	175°C, 1.5 ч	54
2	Фруктоза	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (50 %)	200°C, 5 мин	48
3	Фруктоза	DMSO	-	150°C, 2 ч	79
<b>4</b>	<b>Фруктоза</b>	<b>[BMIm]Cl</b>	<b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 %)</b>	<b>60°C, 2.5 ч</b>	<b>95</b>
5	Фруктоза	[BMIm]Cl	Amberlyst-15	80°C, 10 мин	81
6	Фруктоза	[BMIm]Cl	-	120°C, 1 ч	55
7	Глюкоза	H <sub>2</sub> O	-	200°C, 10 мин	7
8	Глюкоза	H <sub>2</sub> O	AlCl <sub>3</sub> (50 %)	120°C, 20 мин	38
9	Глюкоза	DMSO	CrCl <sub>3</sub> (7%)	100°C, 3 ч	29
10	Глюкоза	[BMIm]Cl	CrCl <sub>3</sub> (20%)	100°C, 1 ч	60
11	Сахароза	DMSO	LaCl <sub>3</sub> (5%)	120°C, 2 ч	45
12	Сахароза	NMP	FeCl <sub>3</sub> (10%)	90°C, 3 ч	38
13	Сахароза	[BMIm]Cl	-	90°C, 30 мин	47
14	Целлюлоза	H <sub>2</sub> O	-	250°C, 5 мин	5
15	Целлюлоза	[EMIm]Cl	-	120°C, 3 ч	19
16	Целлюлоза	[BMIm]Cl	CrCl <sub>3</sub> (20%)	150°C, 10 мин	51

Выход в реакциях определялся методом хромато-масс-спектрометрии с использованием н-пентадекана в качестве внутреннего стандарта.

Анализ полученных результатов показал, что наилучшим с препаративной точки зрения является метод получения 5-ГМФ из фруктозы в среде ионной жидкости с использованием серной кислоты в качестве катализатора.

## 2.2. Изучение старения 5-(гидроксиметил)фурфурола.

Реакции конверсии углеводной биомассы в 5-ГМФ, как правило, представляют собой кислотно-катализируемые процессы. В ходе проведенного исследования было показано, что при получении 5-ГМФ ключевыми факторами являются чистота и агрегатное состояние полученного продукта. Наличие в 5-ГМФ следовых количеств кислоты приводит к существенному уменьшению срока его хранения. Продукт, выделенный в форме масла, при хранении при комнатной температуре в течение нескольких дней разлагается с образованием ряда нерастворимых полимеров, а окраска образца существенно темнеет (Рис. 1).

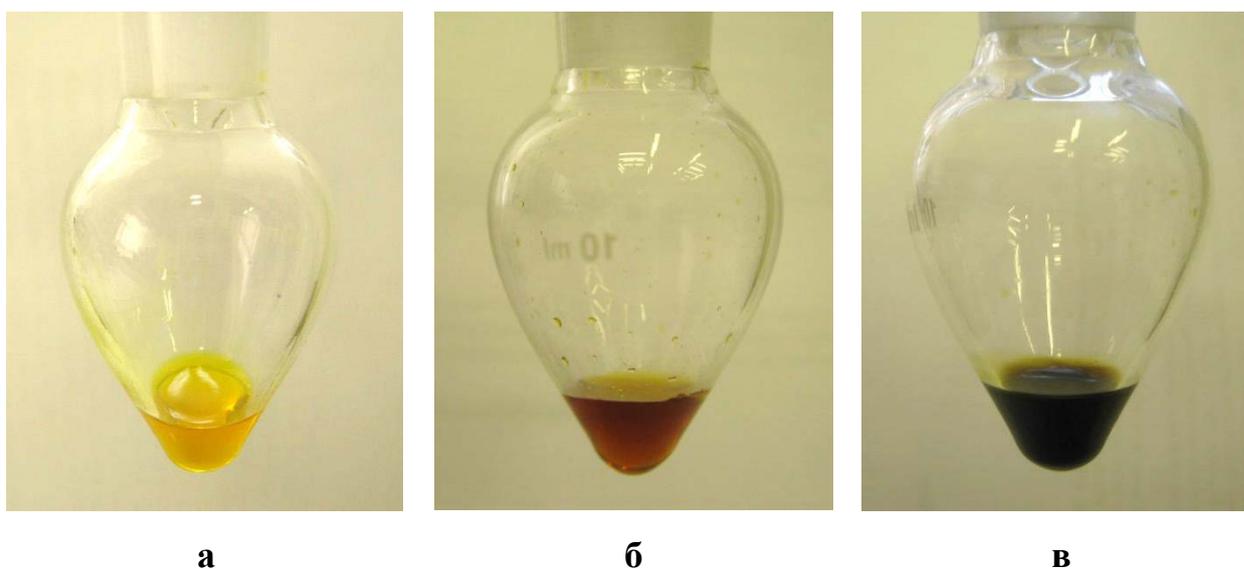


Рис. 1. Разложение маслообразного 5-ГМФ при хранении. а) свежеполученный образец маслообразного 5-ГМФ; б) образец после недели хранения; в) образец после двух недель хранения.

Для изучения процесса старения 5-ГМФ состав образца на разных этапах анализировался с помощью спектроскопии ЯМР (Рис. 2).

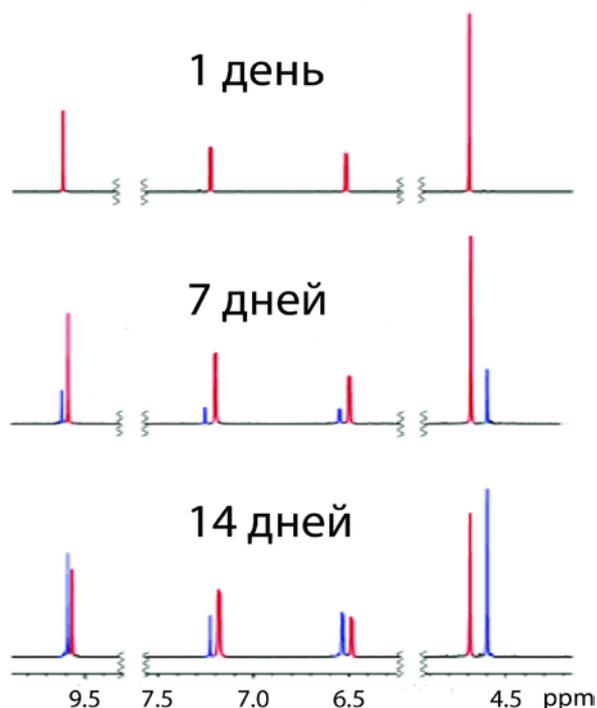


Рис. 2. Изменение  $^1\text{H}$  ЯМР спектра 5-ГМФ в процессе хранения.

Из спектров  $^1\text{H}$  ЯМР видно, что при стоянии в образце помимо основного набора сигналов протонов 5-ГМФ (выделены красным цветом на Рис. 2) появляется второй набор сигналов (обозначен синим цветом на Рис. 2), интенсивность которого растет с течением времени. Анализ данной системы методом диффузионной спектроскопии  $^1\text{H}$  DOSY (Рис. 3) показал, что образующееся вещество обладает меньшим коэффициентом самодиффузии, чем 5-ГМФ, что свидетельствует о более высокой молекулярной массе. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что образующееся вещество представляет собой продукт межмолекулярной дегидратации 5-ГМФ по гидроксиметильной группе (Рис. 3). Структура образующегося димера была дополнительно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 4).

Интересной особенностью полученного димера является его кристаллическая структура (Рис. 5). Молекулы димера имеют форму зигзагов с практически

параллельным расположением фурановых колец. При образовании кристалла молекулы укладываются таким образом, что фурановые фрагменты оказываются копланарны. Данный факт может указывать на значительное стэкинговое взаимодействие, реализующееся между фурановыми кольцами в кристаллах димера.

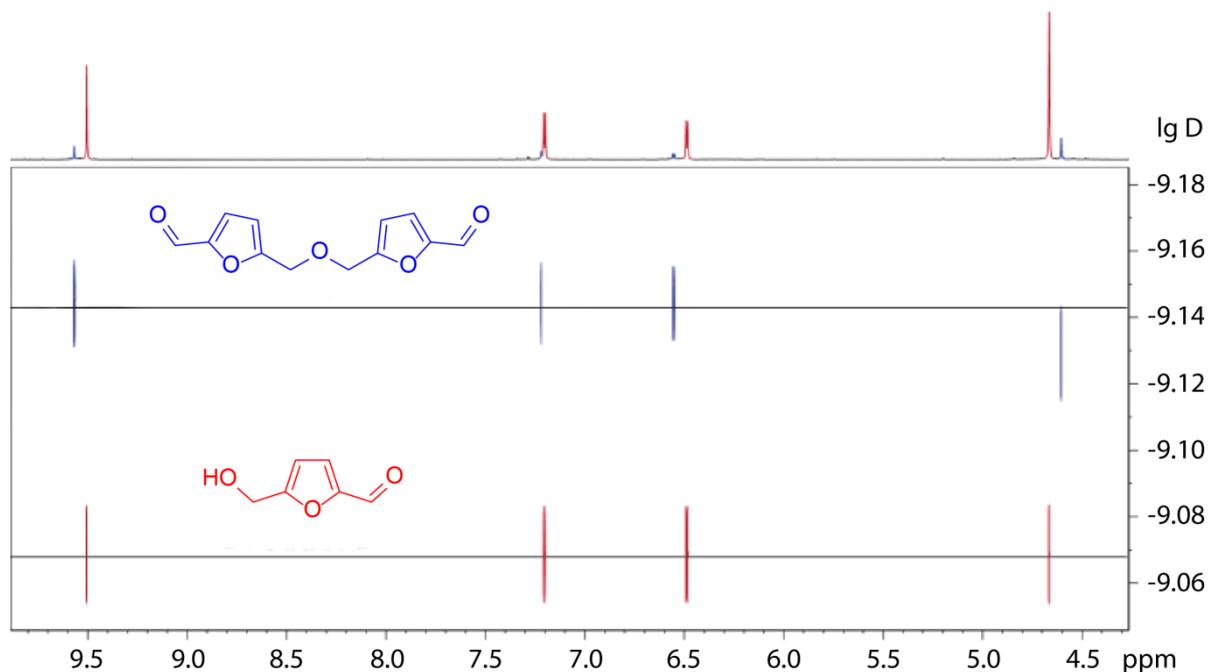


Рис. 3.  $^1\text{H}$  DOSY спектр 5-ГМФ после 3 дней хранения при комнатной температуре.

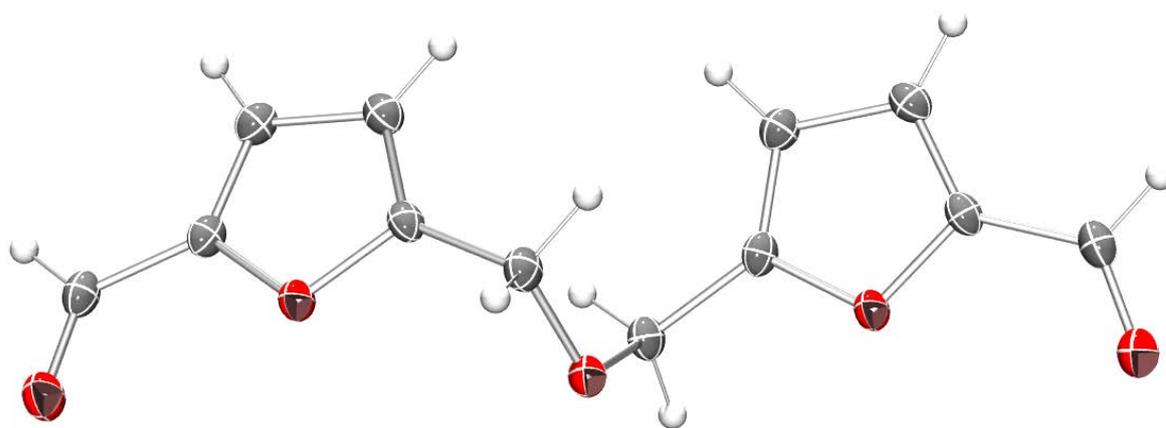


Рис. 4. Молекулярная структура димера 5-ГМФ установленная методом РСА.

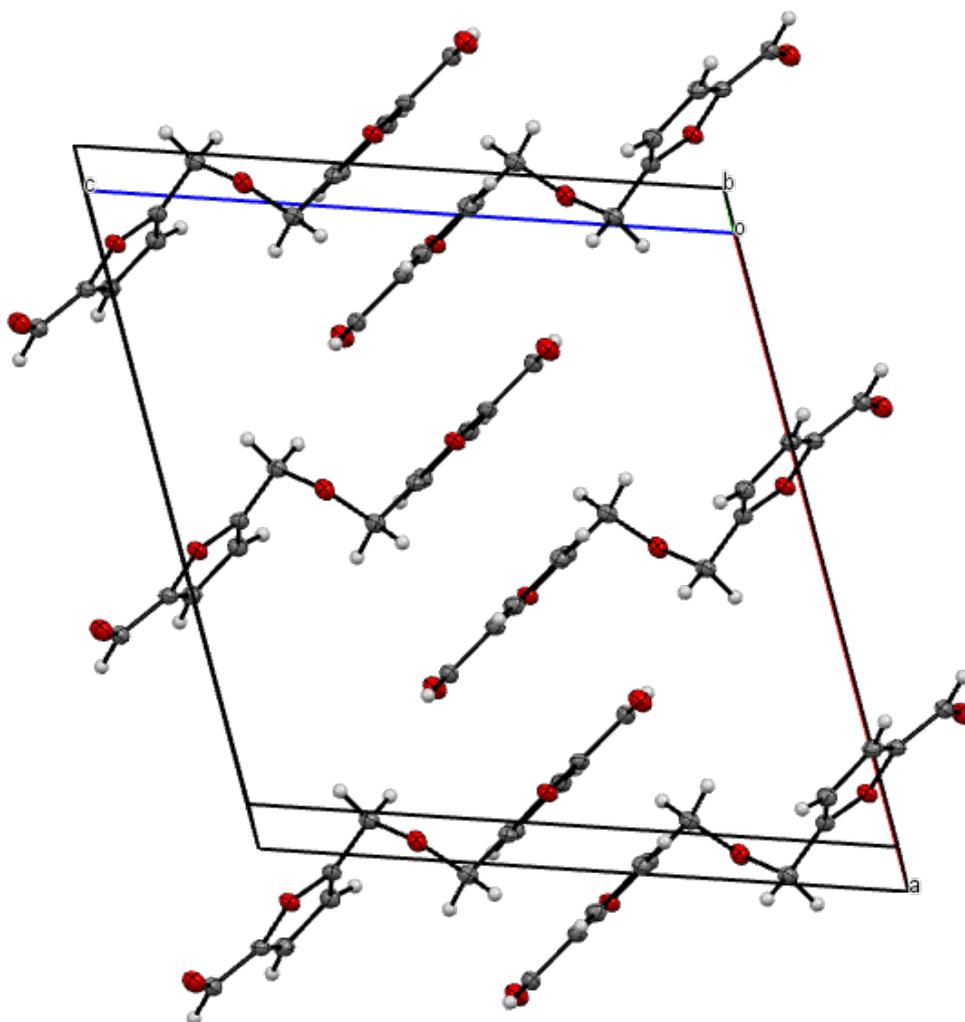


Рис. 5. Упаковка молекул димера 5-ГМФ в кристаллической решетке.

Промывание экстракта 5-ГМФ, выделенного из ионной жидкости после синтеза, раствором гидрокарбоната натрия позволяет избавиться от кислотных примесей, тем самым существенно увеличив срок хранения раствора 5-ГМФ. При упаривании раствора 5-ГМФ следует избегать повышенных температур, так как даже незначительное нагревание может способствовать олигомеризации продукта. В случае получения образца чистого 5-ГМФ важной задачей является его кристаллизация. Было показано, что образец кристаллического 5-ГМФ (Рис. 6) хранится в холодильнике в течение нескольких месяцев без заметного снижения чистоты, в то время как маслообразный 5-ГМФ подвержен старению даже при пониженной температуре.



Рис. 6. Образец кристаллического 5-гидроксиметилфурфура.

Низкая стабильность 5-ГМФ в жидком состоянии, по-видимому, связана с очень сильным межмолекулярным взаимодействием. Для подтверждения данной гипотезы были измерены коэффициенты самодиффузии для растворов 5-ГМФ различной концентрации (Рис. 7). Опыт показал быстрое нелинейное снижение молекулярной подвижности с ростом концентрации. Для сравнения был определен коэффициент самодиффузии для 0.5 М раствора ковалентно-связанно димера 5-ГМФ (на Рис. 7 соответствующее значение концентрации приведено в пересчете на фурановый фрагмент). Оказалось, что даже при относительно низких концентрациях, коэффициент самодиффузии 5-ГМФ оказывается ниже, чем для ковалентно-связанного димера, что говорит о реализации сильных нековалентных взаимодействий между молекулами 5-ГМФ даже в разбавленных растворах. Дальнейшее повышение концентрации 5-ГМФ приводит к агрегации и существенному уменьшению подвижности в растворе.

Для получения дополнительного свидетельства в пользу сильного водородного связывания был зарегистрирован ряд спектров NOESY. Уже при 5% концентрации 5-ГМФ в спектре наблюдаются межмолекулярные ЯЭО-контакты (Рис. 8), что говорит о сильном межмолекулярном взаимодействии.

В NOESY спектре расплава 5-ГМФ присутствуют корреляции между всеми парами неэквивалентных протонов, что говорит о существовании прочной сети водородных связей.

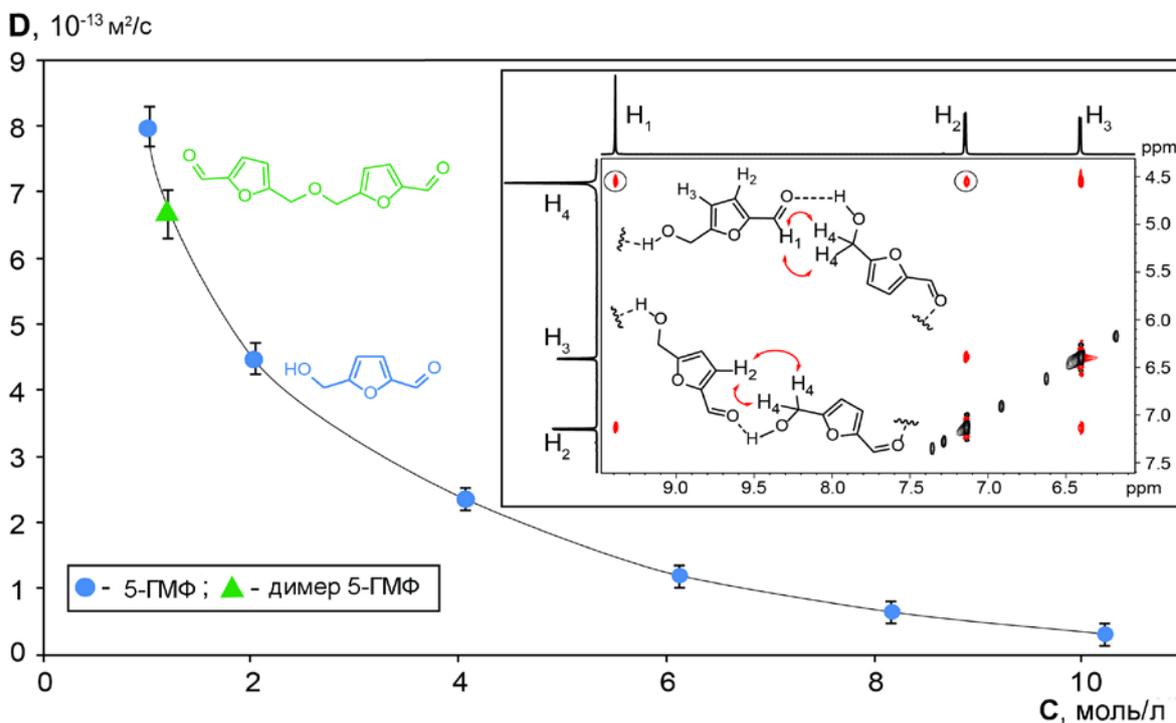


Рис. 7. Зависимость коэффициента самодиффузии растворов 5-ГМФ от концентрации и NOESY спектр 5% раствора 5-ГМФ.

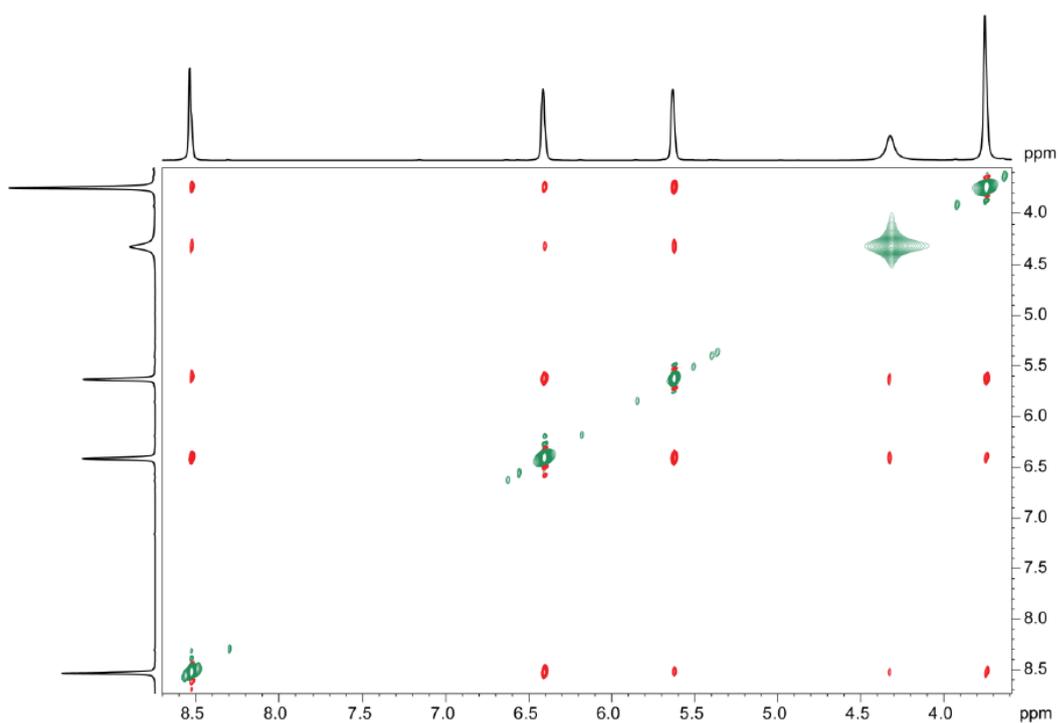


Рис. 8.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY спектр расплава 5-ГМФ (303 К, 400 МГц).

Анализ образцов состаренного 5-ГМФ методом ВЭЖХ и масс-спектрометрии высокого разрешения показал наличие в системе олигомеров, содержащих до восьми остатков фурана (Рис. 9). Расшифровка масс-спектров проводилась с использованием предложенной методики фрагментного анализа сигналов (см. экспериментальную часть).

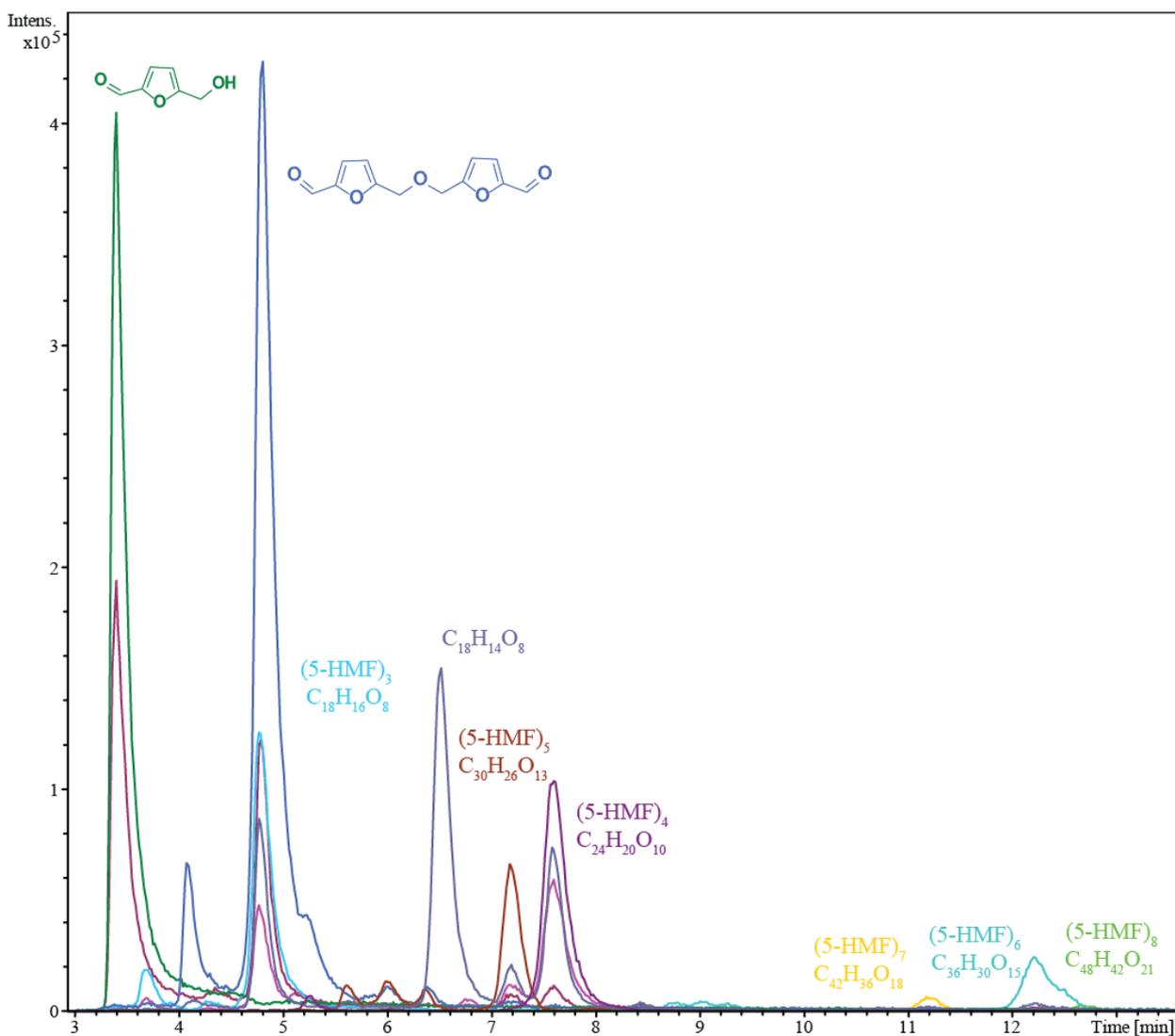
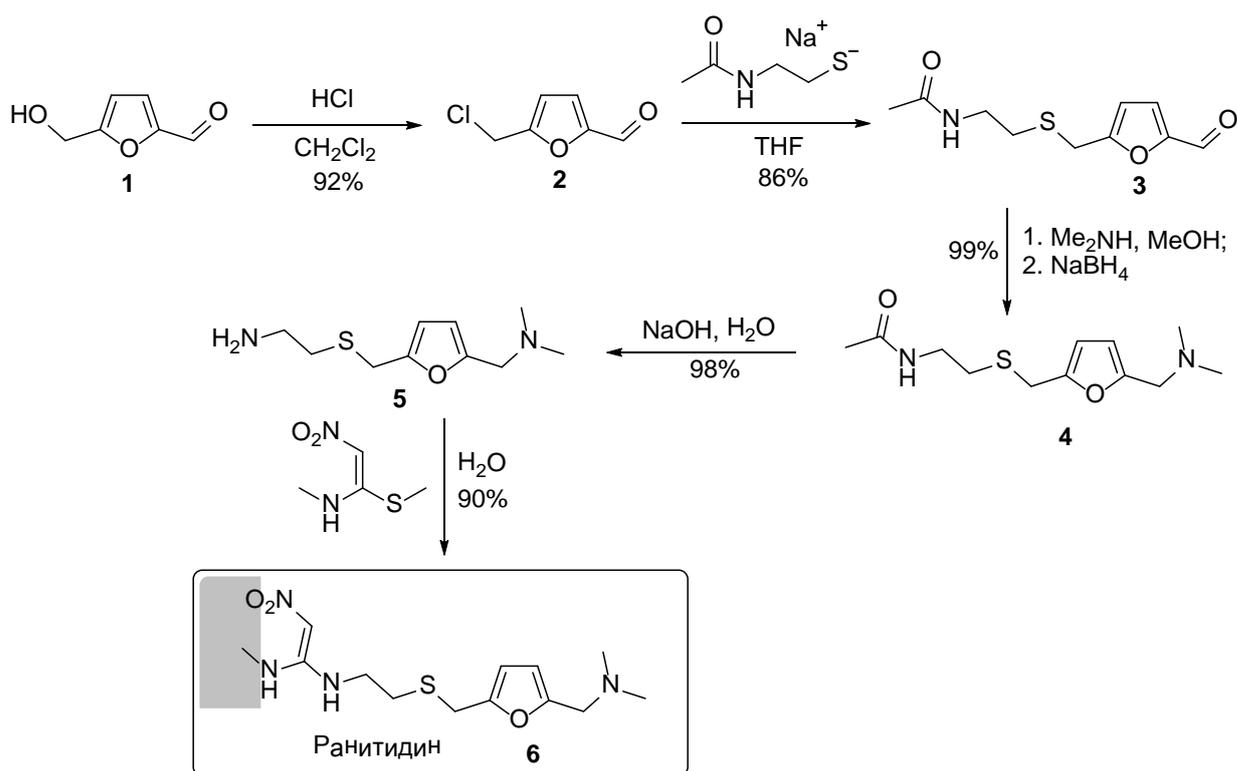


Рис. 9. ВЭЖХ-МС анализ маслообразного 5-ГМФ.

### 2.3. Использование 5-ГМФ в модельном синтезе ранитидина.

Полученный 5-(гидроксиметил)фурфурол был использован в модельном синтезе [151] лекарственного препарата Ранитидина (Схема 72), являющегося антагонистом  $H_2$ -гистаминовых рецепторов и успешно применяемого для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Схема 72. Синтез ранитидина из 5-ГМФ.



На первой стадии происходит замена гидроксила в 5-ГМФ на хлор под действием концентрированной соляной кислоты. Реакция проводится в двухфазной системе дихлорметан – концентрированный раствор HCl. Так как реакция проводится в сильно кислотных условиях, образующийся 5-хлорметилфурфурол **2** после синтеза загрязнен продуктами разложения и олигомеризации 5-ГМФ. Наилучшим методом очистки 5-хлорметилфурфуrolа является адсорбция примесей активированным углем.

Выделенный продукт представляет собой бледно-желтую жидкость. Жидкий 5-хлорметилфурфурол неустойчив при хранении и быстро темнеет (Рис. 10). Однако ЯМР-анализ 5-хлорметилфурфуrolа не показывает образования каких-либо примесей даже после значительного почернения образца, что может свидетельствовать об образовании высокомолекулярных окрашенных примесей, не проявляющихся в спектрах ЯМР.

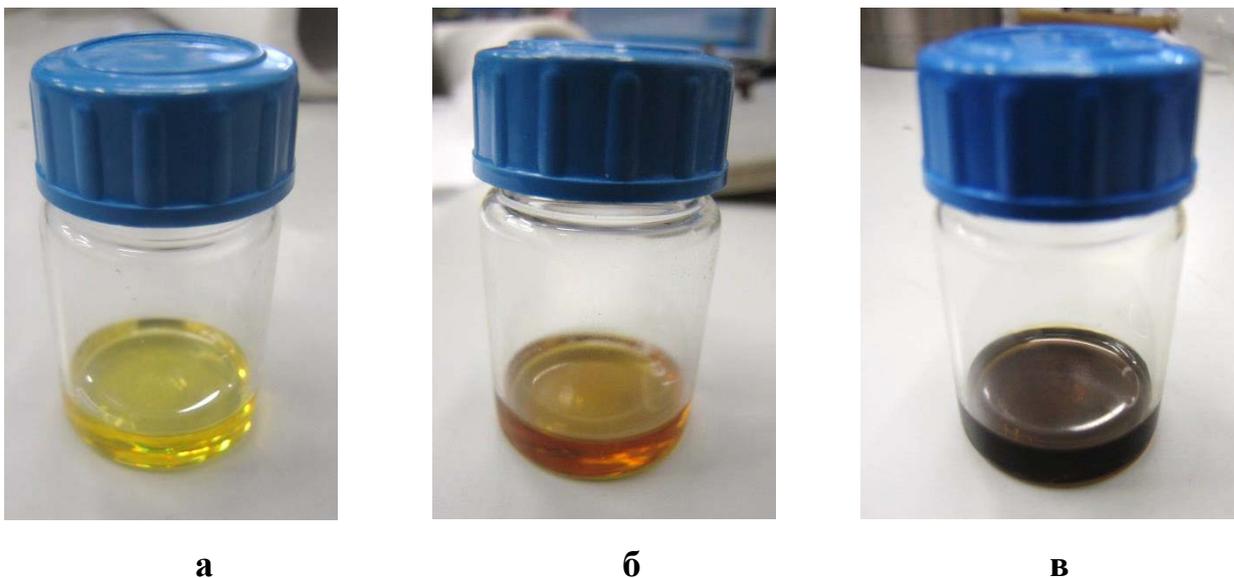


Рис 10. Старение жидкого 5-(хлорметил)фурфуrolа при хранении: а) свежеполученный образец; б) тот же образец через сутки хранения при комнатной температуре; в) тот же образец через двое суток хранения при комнатной температуре.

Сильное охлаждение жидкого 5-хлорметилфурфуrolа позволят перевести его в кристаллическую форму (Рис. 11), в которой он, так же как и 5-ГМФ, гораздо более устойчив. Кристаллическая форма 5-(хлорметил)фурфуrolа хранится в морозильной камере неограниченно долго, что позволяет набирать это соединение в больших количествах.

Следующей стадией синтеза ранитидина является взаимодействие 5-хлорметилфурфуrolа **2** с анионом N-ацетилцистеина. Основной сложностью в данном случае является то, что N-ацетилцистеин очень легко окисляется кислородом воздуха в дисульфид, особенно в основных условиях, поэтому реакцию необходимо проводить в инертной атмосфере. Полученное соединение **4** затем гидролизуют водным раствором щелочи с образованием амина **5**. Несмотря на появление дополнительной стадии гидролиза, использование N-ацилированного цистеина позволяет повысить суммарный выход за счет существенного увеличения селективности на стадии S-алкилирования.



Рис. 11. Кристаллический 5-(хлорметил)фурфурол.

Последней стадией является взаимодействие амина **5** с 1-метилтио-1-метиламино-2-нитроэтиленом. Интересной особенностью полученного ранитидина является зависимость его ЯМР спектров от температуры (Рис. 12 и 13). Из-за затрудненного вращения вокруг енаминовой связи С-N ранитидин существует в виде двух ротамеров, взаимопревращение которых при комнатной температуре проходит достаточно медленно в шкале времени ЯМР. При увеличении температуры скорость взаимопревращения ротамеров увеличивается и соответствующие им сигналы в спектрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР коллапсируют (Рис. 12 и 13, коллапсирующие сигналы выделены красным). По указанной причине в литературе, как правило, приводят спектры ранитидина зарегистрированные именно при повышенной температуре. Дополнительно чистота полученного ранитидина была подтверждена с помощью методов ВЭЖХ-МС и элементного анализа.

Важной особенностью описанного синтеза является то, что хроматографическое разделение применяется лишь на заключительной стадии синтеза. На всех предшествующих стадиях для получения продуктов достаточной чистоты было достаточно таких методов как экстракция, фильтрование через диатомит или поглощение примесей активированным углем. Целевой продукт был получен с общим выходом 69% в расчете на

исходный 5-ГМФ. Использование в данном синтезе маслообразного 5-ГМФ хранившегося в течение месяца приводит к образованию трудноотделимых примесей и уже на второй стадии выделение продукта без хроматографии становится невозможным.

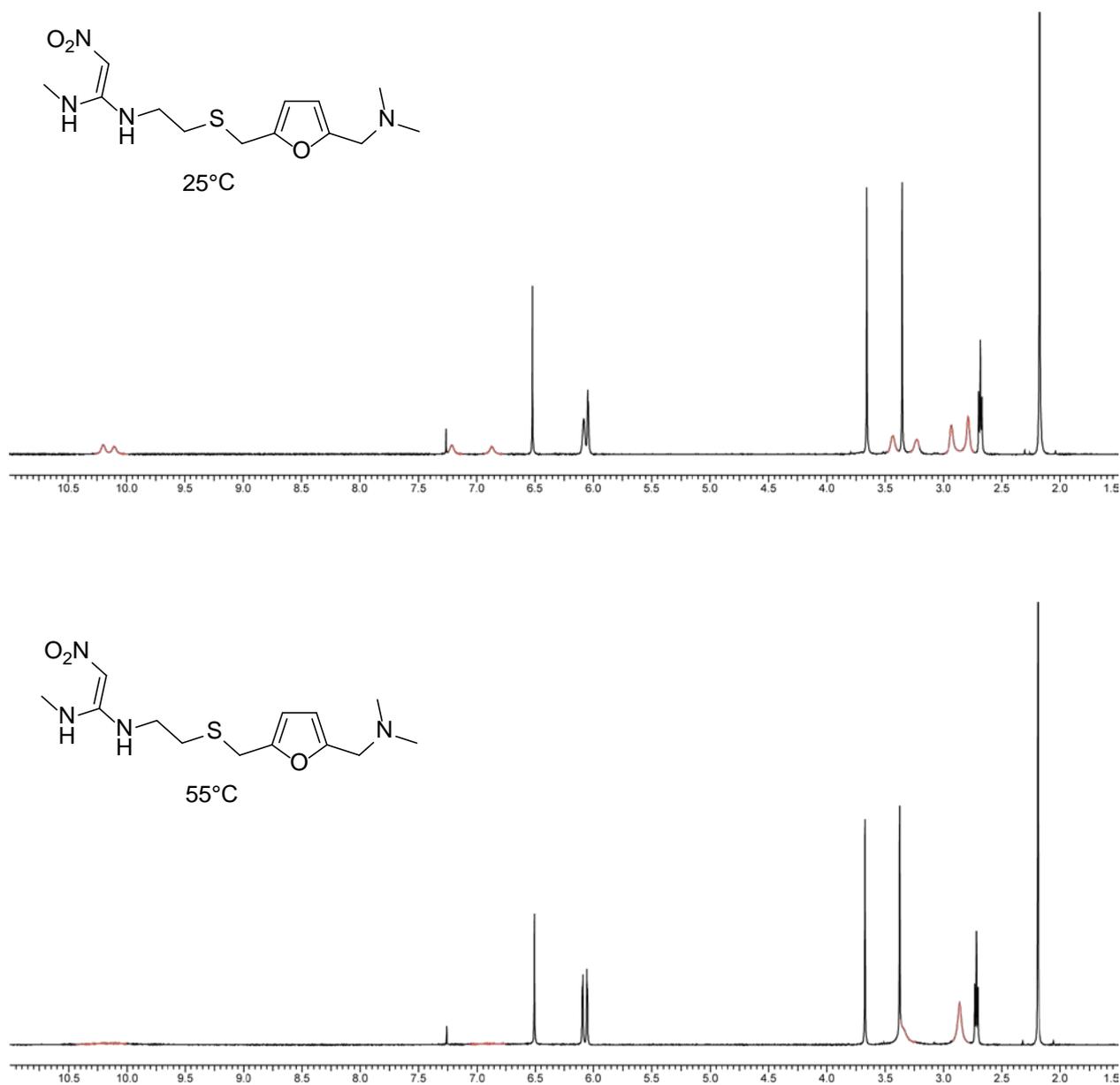


Рис. 12.  $^1\text{H}$  ЯМР спектры ранитидина **6** в  $\text{CDCl}_3$  а) при комнатной температуре; б) при  $55^\circ\text{C}$ . Красным цветом обозначены коллапсирующие сигналы.

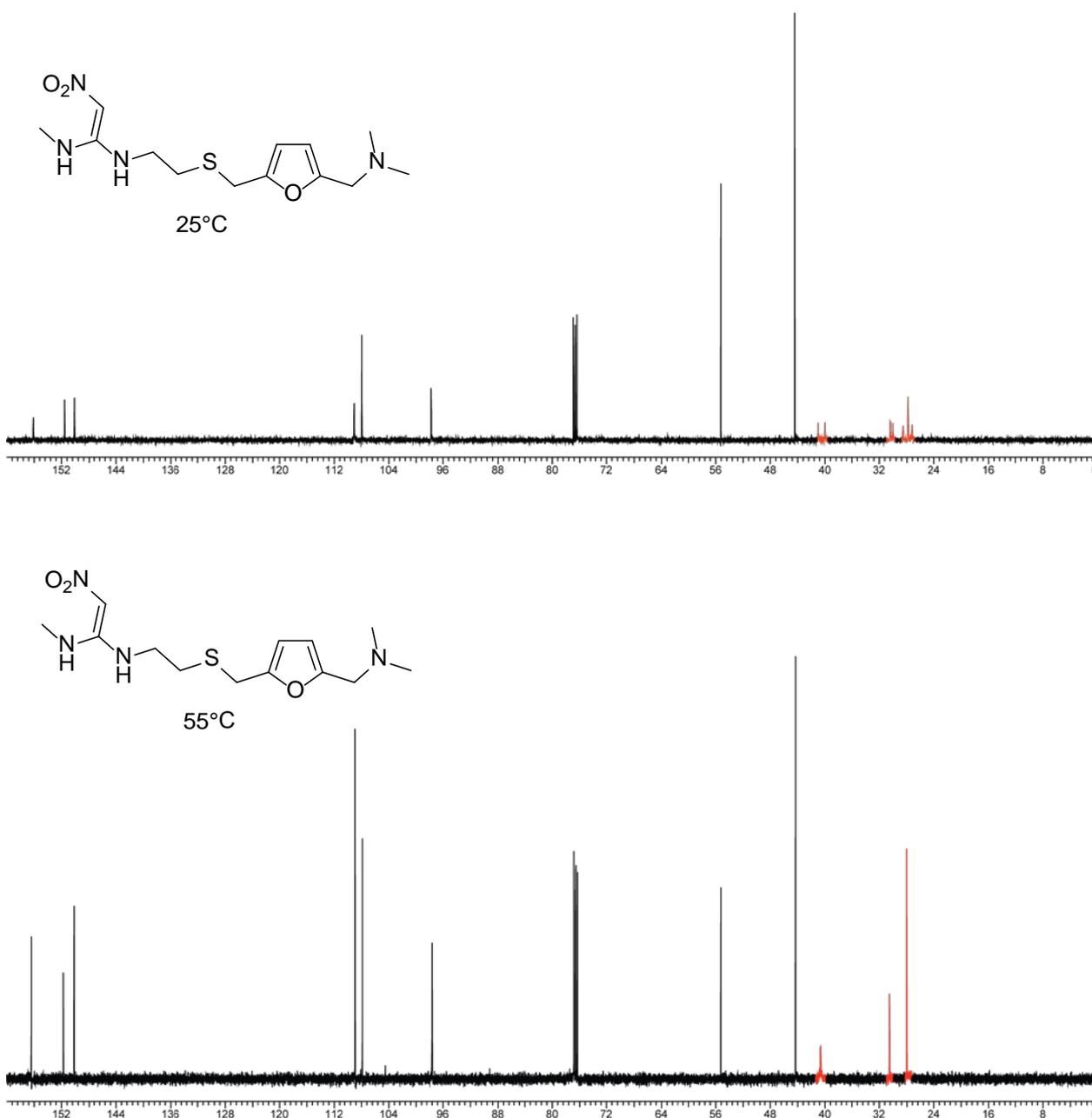


Рис. 13.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектры ранитидина **6** в  $\text{CDCl}_3$  а) при комнатной температуре; б) при 55 °С. Красным цветом обозначены коллапсирующие сигналы.

Таким образом, из проведенного исследования видно, что получение 5-ГМФ в кристаллической форме является критически важным, особенно в свете промышленного производства и применения данного соединения-платформы, поскольку процесс старения, быстро протекающий в маслообразном 5-ГМФ существенно снижает его ценность как сырья для органического синтеза.

## 2.4. Использование 5-ГМФ в синтезе ингибитора сборки капсида ВИЧ-1 и его структурных аналогов.

Анализ баз данных биологически-активных веществ показал, что N-(3-хлор-4-метилфенил)-N'-2-[(5-[(диметиламино)-метил]-2-фурилметил)сульфанил]этилмочевина (САР-1), включает в себя 2,5-дизамещенный фурановый фрагмент и может быть получена исходя из 5-гидроксиметилфурфуrolа. САР-1 является ингибитором белка р24, из которого строится капсид ВИЧ первого типа, препятствуя тем самым созреванию вируса и его передаче из клетки в клетку [156-163]. Важно отметить, что САР-1 является первым веществом, проявившим данный вид противовирусной активности и в перспективе может стать родоначальником нового класса противовирусных препаратов (Рис. 14). Осуществленная процедура получения САР-1 представлена на Схеме 73.

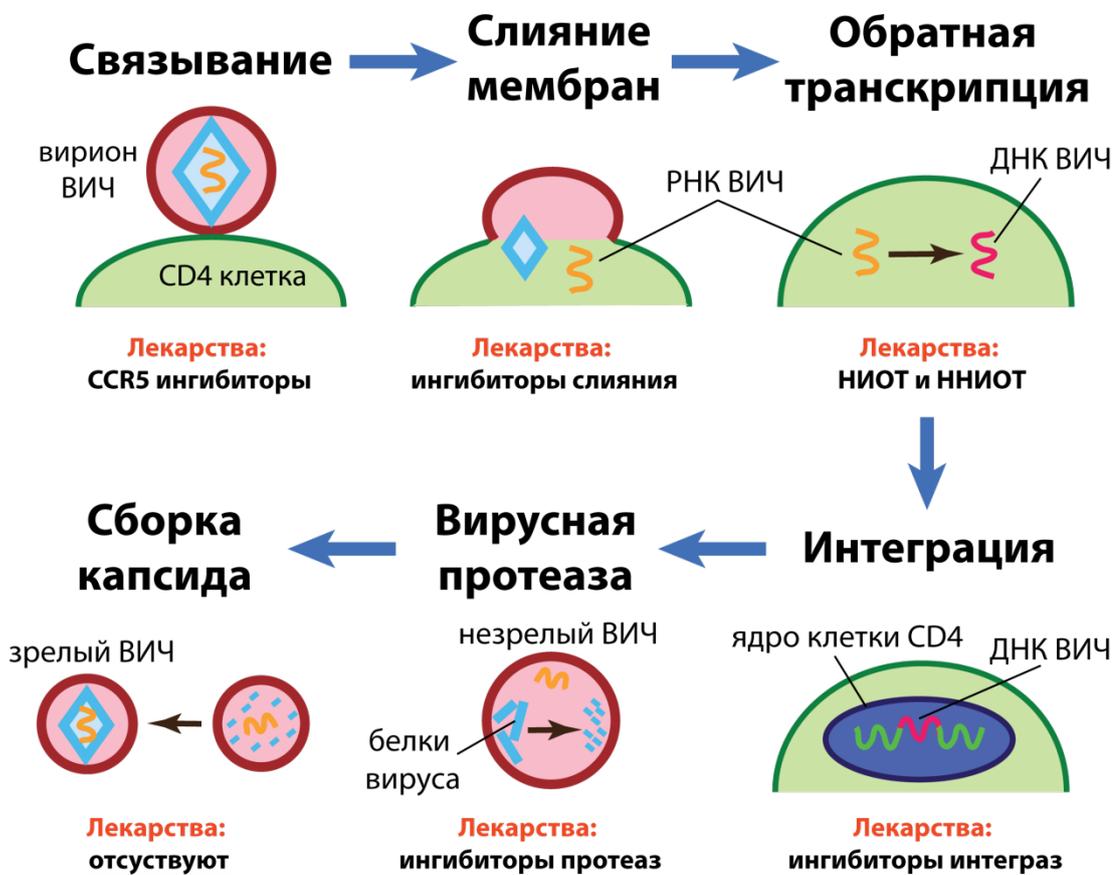
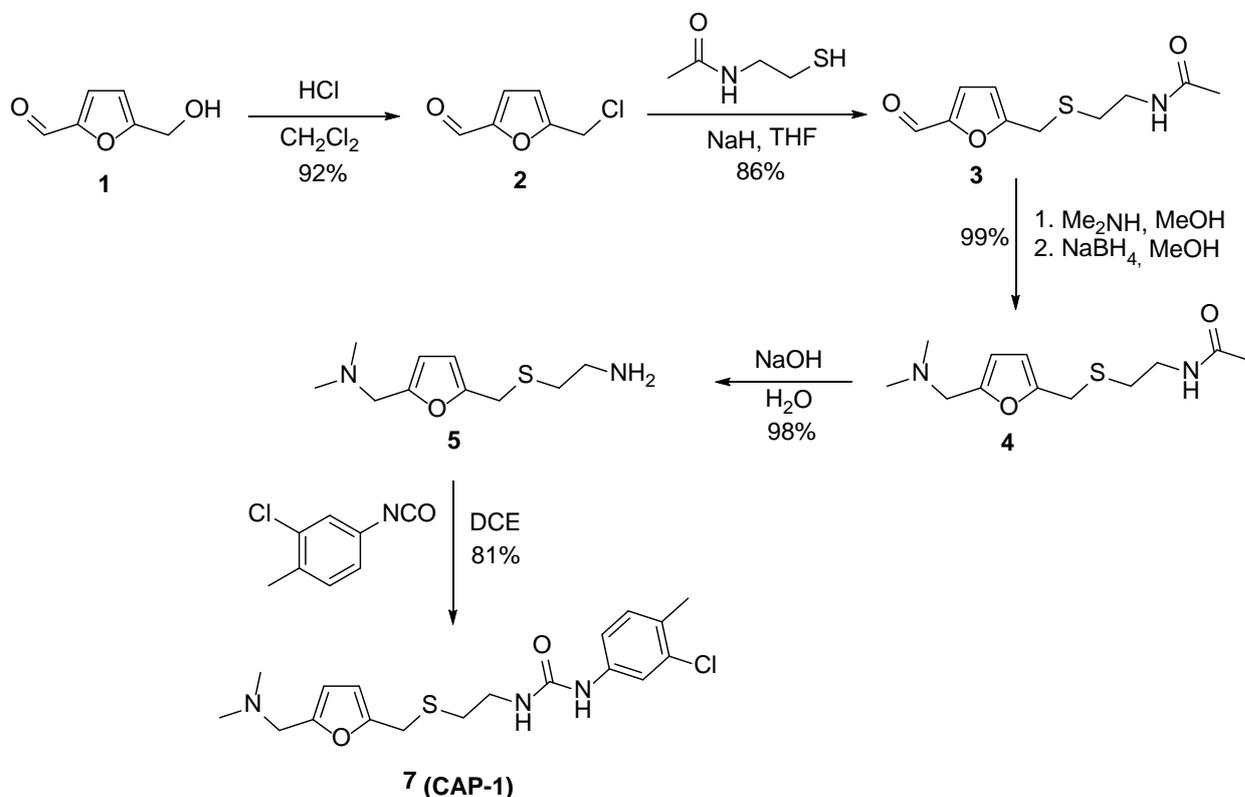


Рис. 14. Терапевтические мишени в жизненном цикле ВИЧ и соответствующие им лекарственные препараты.

Схема 73. Синтез CAP-1 из 5-ГМФ.



Синтез амина **6** был осуществлен по схеме, аналогичной использованной в синтезе ранитидина. На последней стадии была проведена реакция амина **5** с 4-метил-3-хлорфенилизотиоцианатом. Целевая мочевина **7** (CAP-1) была получена из 5-ГМФ в 5 стадий с общим выходом 57%. Чистота и строение полученного продукта были подтверждены методами спектроскопии ЯМР (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC), ВЭЖХ-МС и элементного анализа. Поскольку полученное соединение представляет интерес для биологических исследований, для установления геометрии молекулы **7** было выполнено рентгеноструктурное исследование (Рис. 15). Анализ упаковки молекул **7** в кристалле свидетельствует о наличии межмолекулярных водородных связей между остатками мочевины.

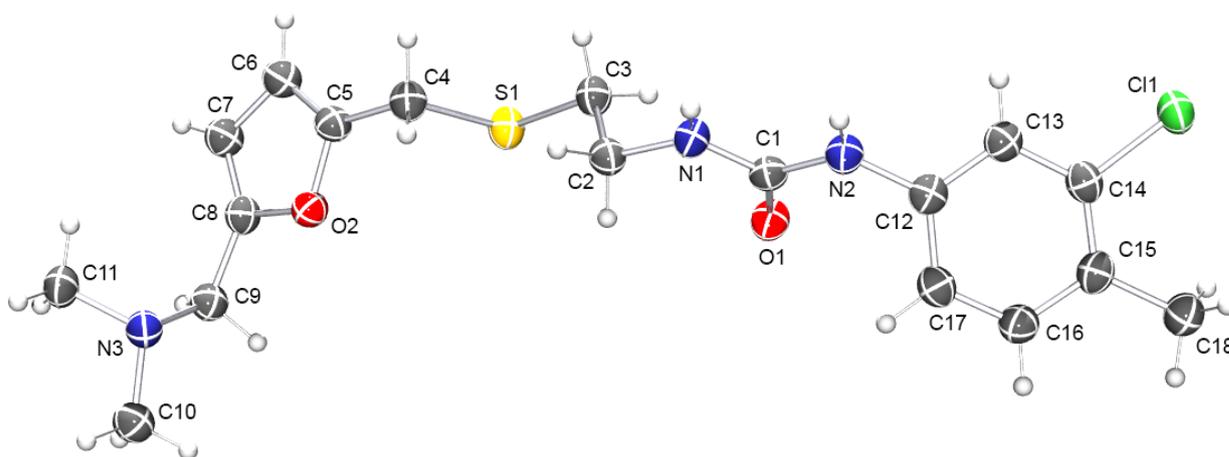


Рис. 15. Структура CAP-1 установленная методом РСА. Основные геометрические параметры:  $N(3)-C(9)=1.475\text{\AA}$ ,  $C(9)-C(8)=1.497\text{\AA}$ ,  $\angle N(3)C(9)C(8) = 113.26^\circ$ ,  $C(5)-C(4) = 1.487\text{\AA}$ ,  $C(4)-S(1) = 1.843\text{\AA}$ ,  $\angle C(5)C(4)S(1) = 107.61^\circ$ ,  $\angle C(4)S(1)C(3) = 102.25^\circ$ ,  $\angle S(1)C(3)C(2)N(1) = 168.33^\circ$ ,  $\angle C(1)N(2)C(12)C(17) = 53.48^\circ$ ,  $\angle N(1)C(1)N(2) = 115.17^\circ$

Поскольку 5-ГМФ представляет собой полифункциональное соединение, то появляется возможность получения структурных аналогов CAP-1 с варьированием заместителей и функциональных групп (Рис. 16). Наиболее простым является варьирование заместителей в изоцианате на последней стадии синтеза. Реакции проводятся путем нагревания эквимолярной смеси амина **5** и изоцианата в дихлорэтаноле и приводят к образованию целевых несимметричных мочевинов с практически количественными выходами (Схема 74).

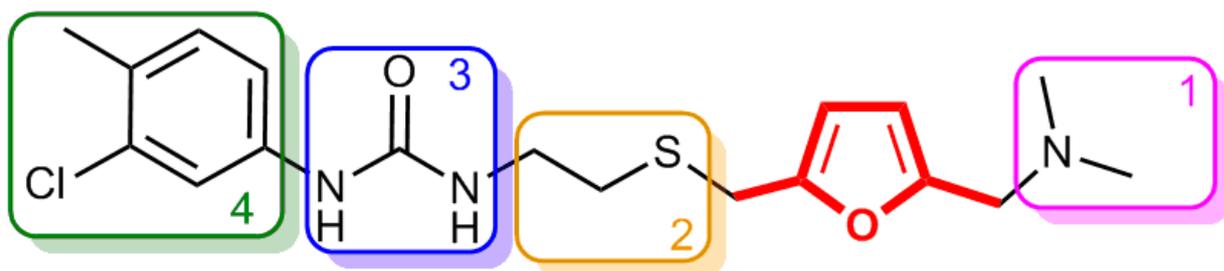
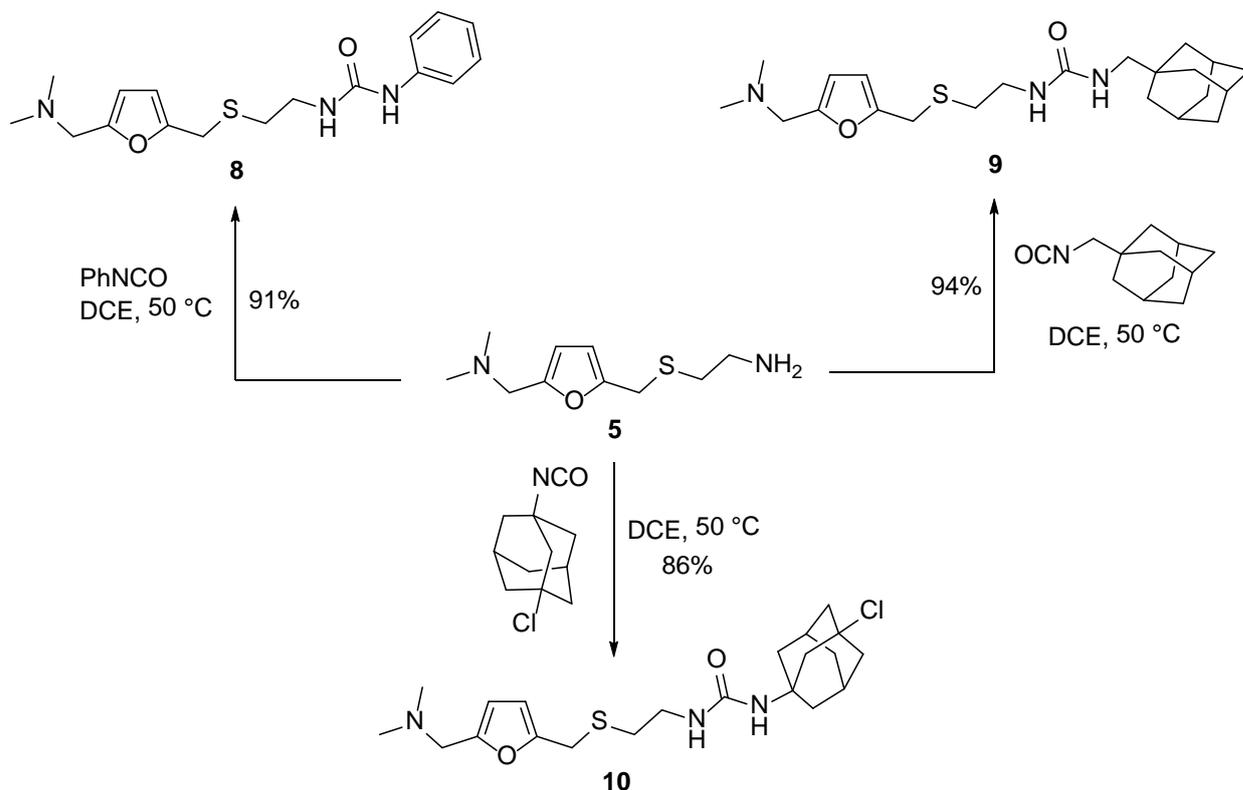


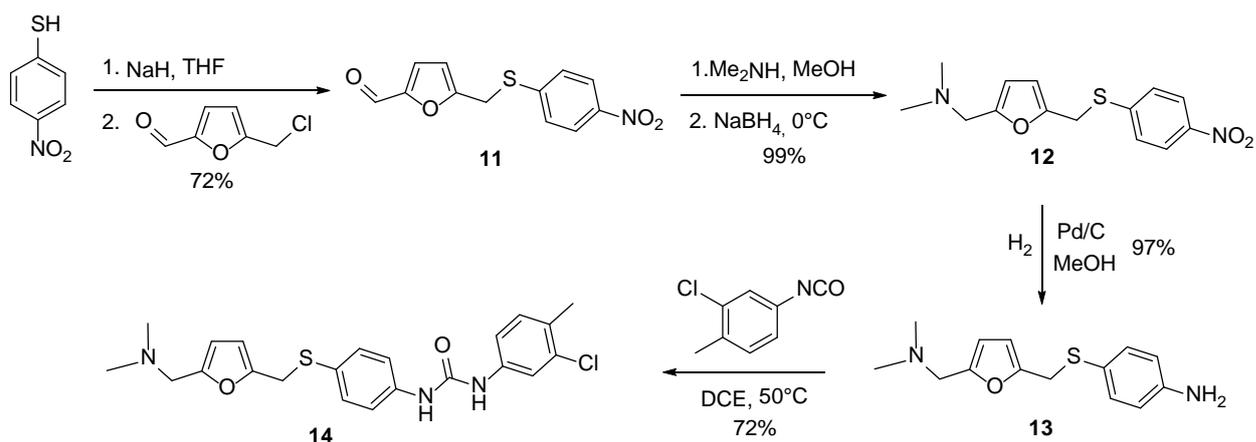
Рис. 16. Структурные фрагменты CAP-1 доступные для варьирования.

Схема 74. Синтез аналогов САР-1 путем варьирования заместителей в изоцианатах.



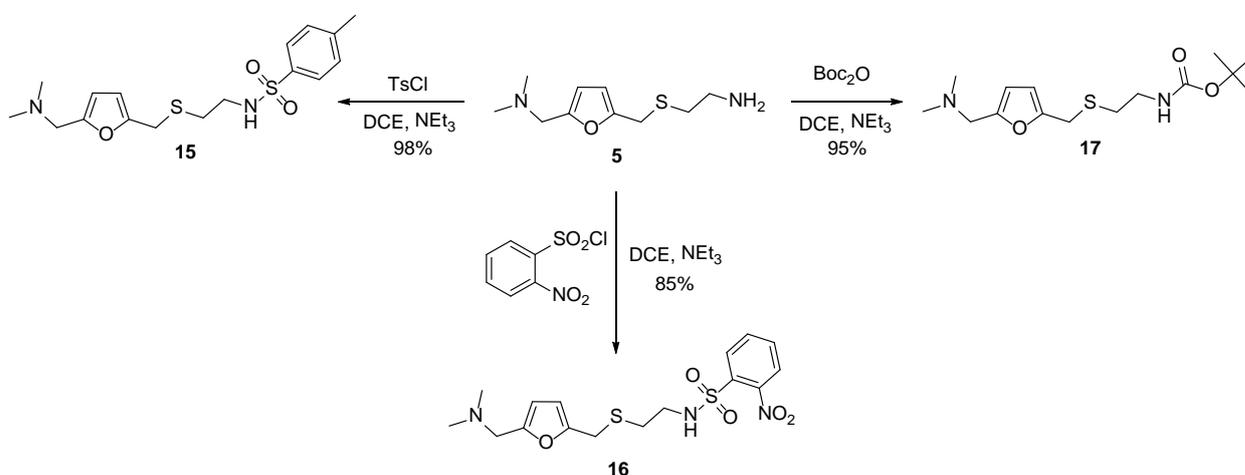
Другим фрагментом доступным для варьирования является алкильный спейсер, состоящий из двух метиленовых звеньев, соединяющих фурановое кольцо с карбамидной функцией. Для иллюстрации такой возможности было синтезировано соединение **14** содержащее *para*-фениленовый мостик между фураном и мочевиной (Схема 75). Исходным веществом в данном синтезе является *para*-нитротиофенол. После стадий алкилирования по атому серы и восстановительного аминирования альдегидной группы нитрогруппа была восстановлена водородом на палладиевом катализаторе. Полученный амин **13** был превращен в соответствующую диарилмочевину **14** по реакции с 4-метил-3-хлорфенилизоцианатом.

Схема 75. Синтез аналога CAP-1 с *para*-фениленовым мостиком.



Помимо мочеви, из амина **5** по реакции с сульфонилхлоридами и *tert*-бутилдикарбонатом были получены аналоги CAP-1 содержащие сульфамидную и карбаматную функции (Схема 76).

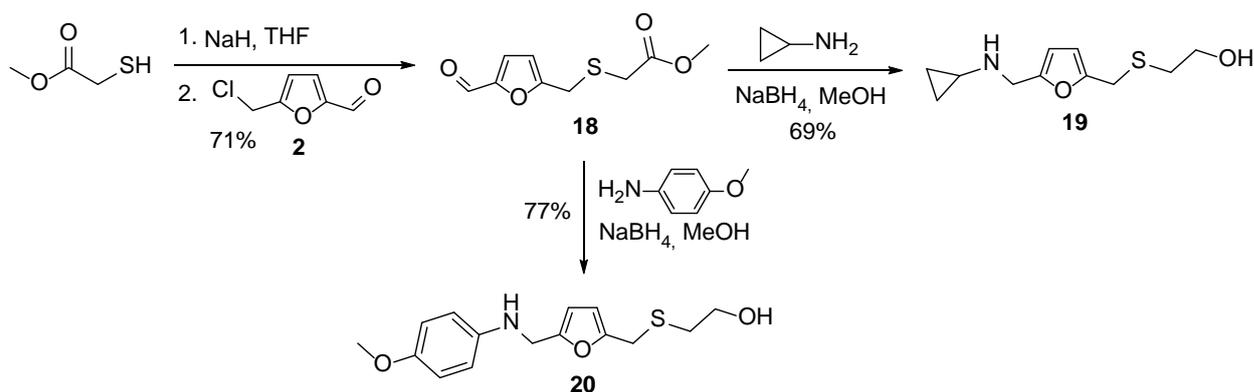
Схема 76. Синтез аналогов CAP-1, содержащих сульфамидную и карбаматную функции.



Последние два производных CAP-1 были получены из метил меркаптоацетата (Схема 77). На первой стадии было проведено алкилирование метилмеркаптоацетата 5-хлорметилфурфуролом **2**. Затем полученный альдегид **18** был введен в реакцию восстановительного

аминирования с циклопропиламином и 4-метоксианилином, однако, в условиях реакции ( $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ) происходит также восстановление сложноэфирной группы, поэтому продуктами реакций восстановительного аминирования являются спирты **19** и **20**. Использование в качестве восстановителя более мягкого триацетоксиборгидрида натрия также не позволяет получить продукты, содержащие сложноэфирные группы.

Схема 77. Синтез аналогов CAP-1 на основе метилмеркаптоацетата.

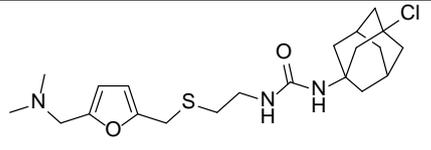
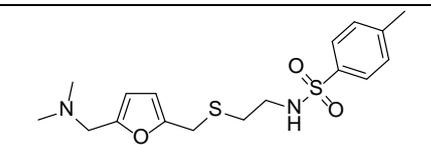
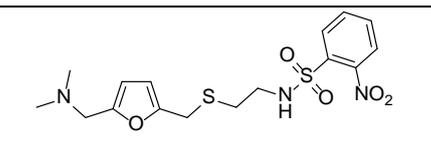
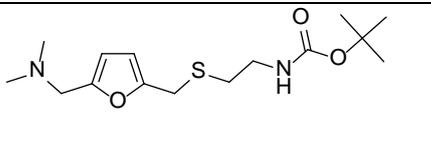
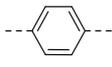
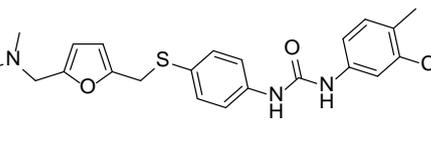
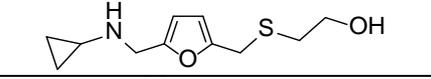
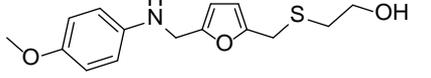


Обобщенные данные по синтезу аналогов CAP-1 приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Синтез аналогов CAP-1 (выходы приведены в расчете на 5-ГМФ).



№	Шифр	$R^1$	$R^2$	$R^3$	Связывающая группа	Спейсер	Выход, %	Структура
1	4	Me	Me	Me	амид	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$	79	
2	8	Ph	Me	Me	мочевина	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$	70	
3	9	1-адамантанметил	Me	Me	мочевина	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$	72	

4	10	1-хлор-3-адамантил	Me	Me	мочевина	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	66	
5	15	<i>n</i> -толил	Me	Me	сульфамид	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	75	
6	16	2-нитрофенил	Me	Me	сульфамид	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	65	
7	17	<i>t</i> -Bu	Me	Me	карбамат	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	73	
8	14	4-метил-3-хлорфенил	Me	Me	мочевина		46	
9	19	H	H	циклопропил	спирт	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	55	
10	20	H	H	4-МеО-фенил	спирт	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	61	

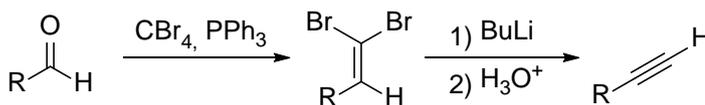
## 2.5. Алкинирование 5-гидроксиметилфурфурола и его производных.

Несмотря на высокую доступность 5-ГМФ как исходного соединения для органического синтеза, количество простых производных, в которые может быть трансформирована молекула 5-ГМФ сравнительно невелико (см. обзор литературы). Оказалось, что среди полученных на настоящее время производных 5-ГМФ отсутствуют терминальные и интернальные алкины, несмотря на то, что синтетический потенциал тройной связи углерод-углерод сложно переоценить [164, 165].

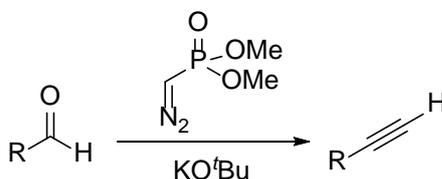
Существует несколько методов превращения альдегидов в терминальные алкины: реакция Кори-Фукса, реакция Сейферта-Гилберта и реакция Охиры-Бестмана (Схема 78) [166].

Схема 78. Основные методы алкинилирования альдегидов.

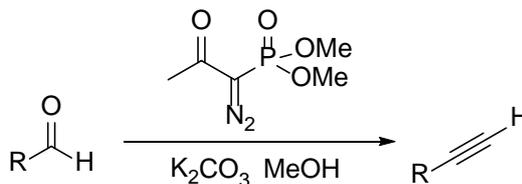
**Реакция Кори-Фукса**



**Реакция Сейферта-Гилберта**



**Реакция Охиры-Бестмана**

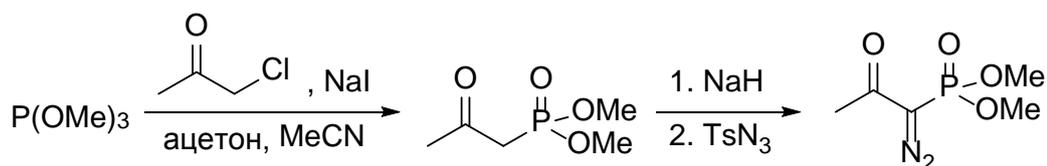


Поскольку 5-ГМФ представляет собой весьма лабильное соединение, проведение реакций с его участием требует достаточно мягких условий, в связи с чем применение реакций Кори-Фукса и Сейферта-Гилберта осложнено необходимостью использования сильных оснований (таких как BuLi и KO<sup>t</sup>Bu). Таким образом, было выбрано алкинирование по Охире-Бестману, поскольку данный метод протекает с высоким выходом в крайне мягких условиях (комнатная температура, карбонат калия в метаноле).

Первой задачей для реализации этого подхода стал синтез самого реагента Охиры-Бестмана – диметил 1-диазо-2-оксопропилфосфоната. Вещество было получено в соответствии с литературной методикой в две стадии из триметилфосфита (Схема 79). В начале происходит алкилирование по Арбузову триметилфосфита иодацетоном (полученным *in situ* из

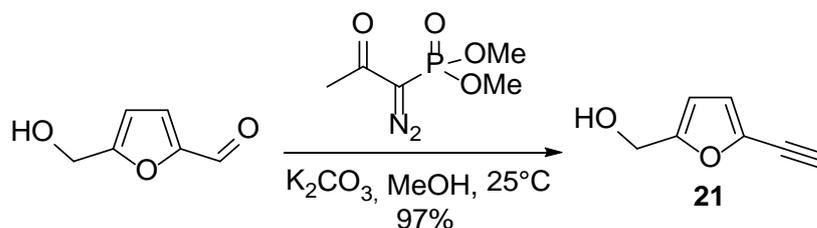
хлорацетона и иодида натрия), а затем образовавшийся диметил 2-оксопропилфосфонат вводят в реакцию диазопереноса по Регитцу с тозилазидом. Литературные методики были адаптированы для получения продуктов в количествах порядка 100 г.

Схема 79. Синтез реагента Охиры-Бестмана.



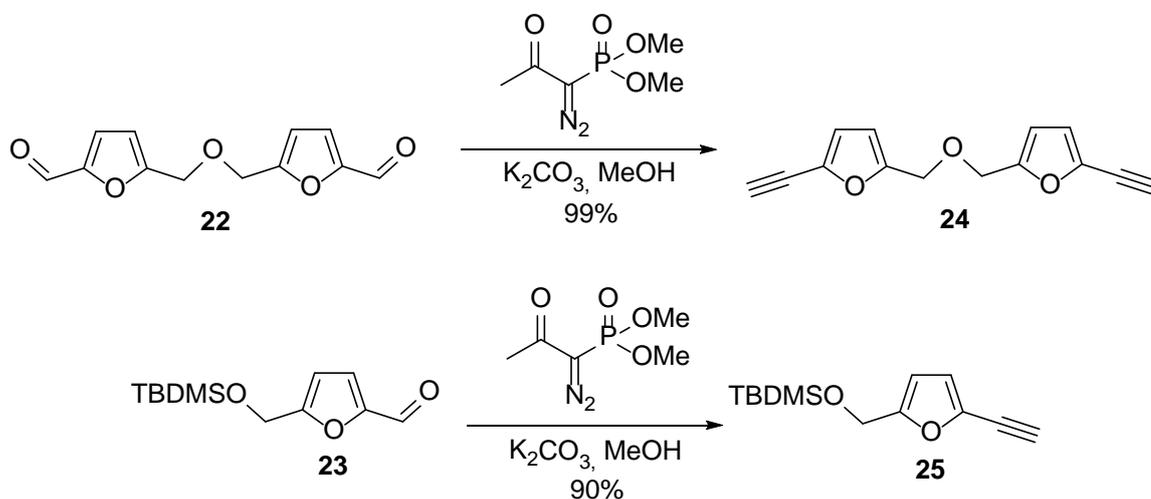
Далее полученный реагент Охиры-Бестмана был введен в реакцию с 5-ГМФ с образованием 2-гидроксиметил-5-этинилфурана (ГМЭФ) **21** с выходом 97% (Схема 80).

Схема 80. Получение 2-гидроксиметил-5-этинилфурана из 5-ГМФ.



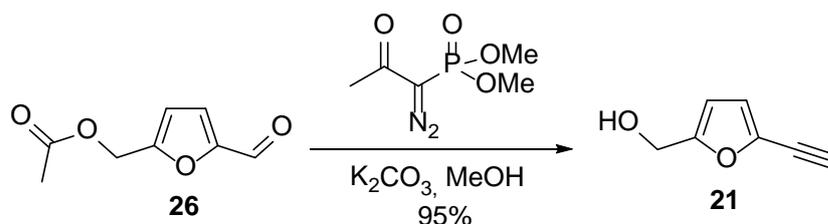
Помимо самого 5-ГМФ в реакцию Охиры-Бестмана было введены также димер **22** и силильное производное **23** (Схема 81).

Схема 81. Реакция Охиры-Бестмана с производными 5-ГМФ.



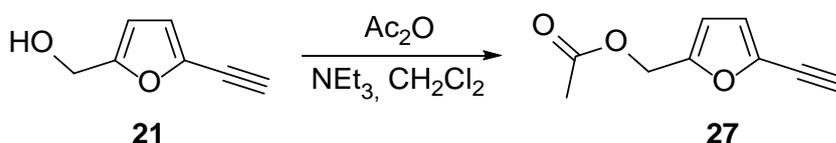
При проведении реакции с 5-ацетоксиметилфурфуолом **26** оказалось, что в условиях реакции происходит расщепление сложноэфирной связи и продуктом реакции с высоким выходом является ГМЭФ **21** (Схема 82).

Схема 82. Реакция Охиры-Бестмана с 5-ацетоксиметилфурфуолом.



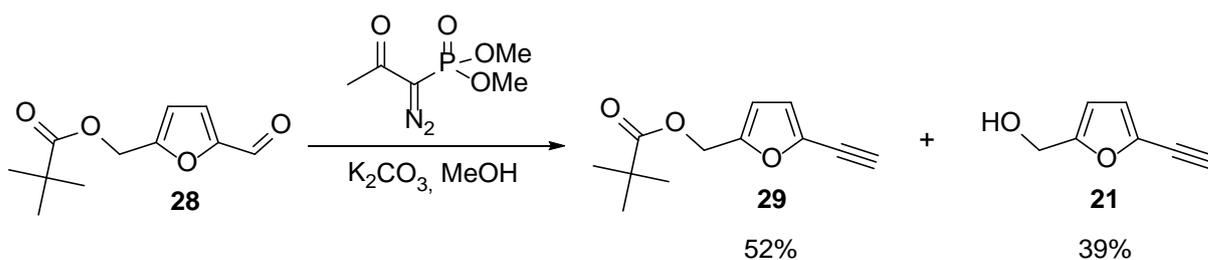
Ацетоксипроизводное **27** может быть получено ацилированием ГМЭФ **21** уксусным ангидридом в присутствии триэтиламина (Схема 83).

Схема 83. Синтез ацетоксипроизводного **27**.



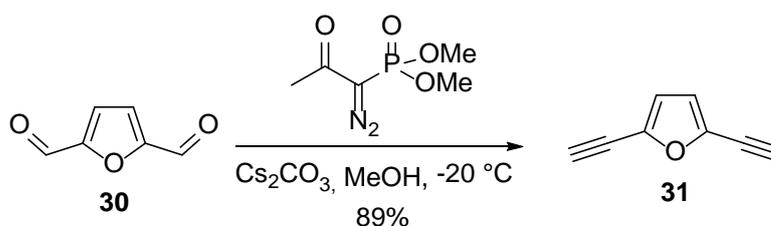
Более объемная и устойчивая в основных средах пивалатная группа сохраняется в условиях реакции алкинилирования (Схема 84), однако продукт частичного сольволиза также наблюдается в существенных количествах.

Схема 84. Алкинилирование 5-пивалоксиметилфурфуола.



Далее была предпринята попытка проведения реакции Охиры-Бестмана с другим распространенным производным 5-ГМФ – 2,5-диформилфураном **30**. Целевое соединение – 2,5-диэтинилфуран **31** – представляет интерес как потенциальный предшественник различных сопряженных полимеров. Оказалось, что в стандартных условиях (карбонат калия, метанол, комнатная температура), провести реакцию не удастся, и вместо целевого 2,5-диэтинилфурана **31** образуется трудноразделимая смесь продуктов. Снижение температуры до  $-20^{\circ}\text{C}$  и использование карбоната цезия вместо карбоната калия позволило провести данную реакцию с выходом 89% (Схема 85).

Схема 85. Получение 2,5-диэтинилфурана.



Выделение и характеристика 2,5-диэтинилфурана оказалось достаточно сложной задачей, поскольку в силу крайне низкой полярности и небольшой молекулярной массы, соединение **31** имеет температуру кипения сопоставимую с температурой кипения метанола, в связи с чем использование таких стандартных способов выделения, как упаривание на роторном испарителе или перегонка оказывается невозможным. Однако именно благодаря крайне низкой полярности **31** становится возможным выделить это соединение из реакционной смеси экстракцией циклогексаном. В растворенном виде соединение **31** устойчиво в течение длительного времени. Для регистрации спектров ЯМР, реакционную смесь после реакции обработали небольшим количеством дейтероциклогексана.  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектры полученного раствора представлены на Рис. 17 Спектры ЯМР однозначно подтверждают структуру соединения **31**, благодаря наличию

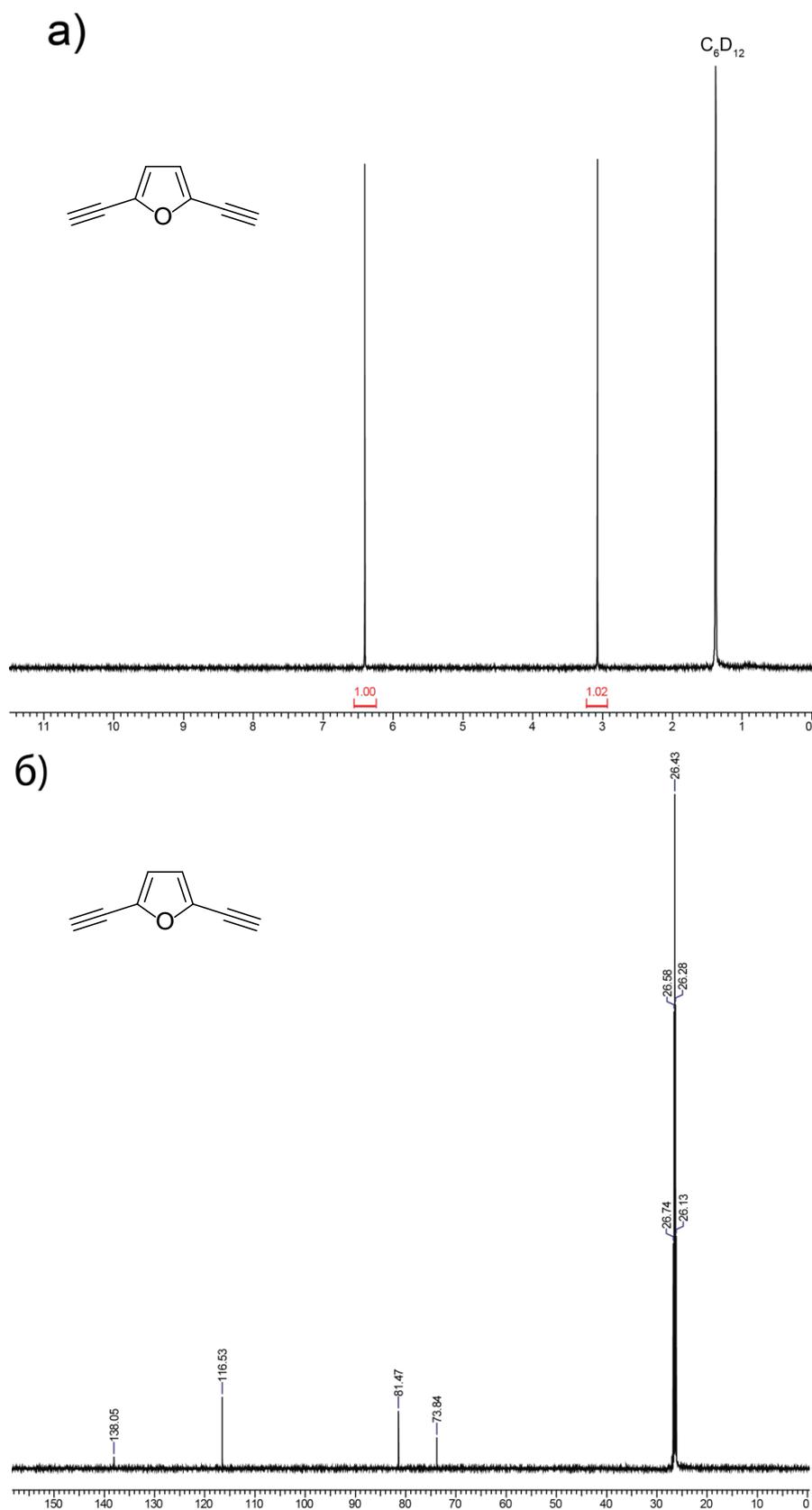


Рис. 17.  $^1H$  ЯМР (а) и  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (б) спектры 2,5-диэтинилфурана **31** в дейтероциклогексане.

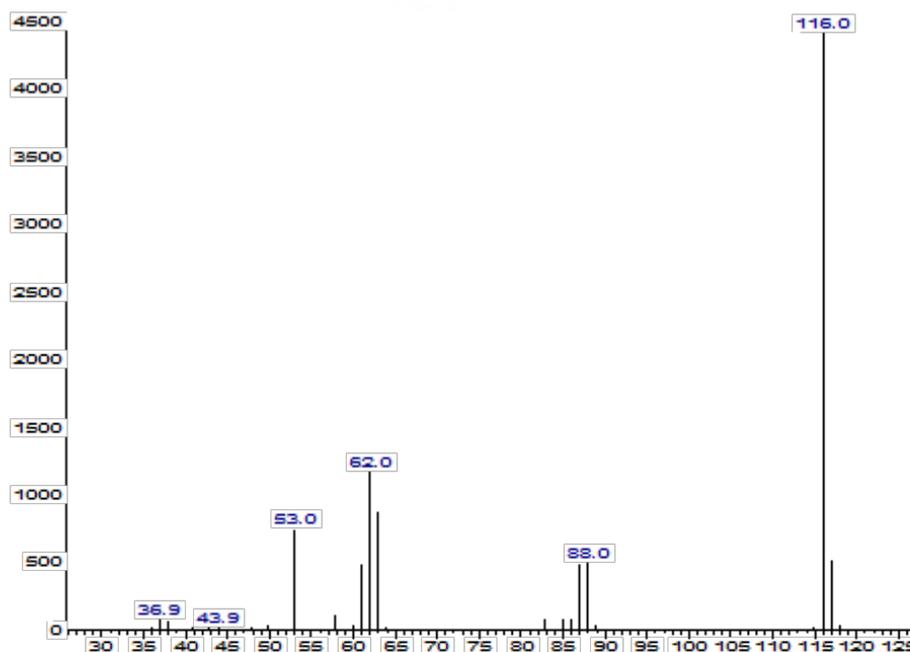


Рис. 18. Масс-спектр 2,5-диэтилфурана **31** полученный методом ГХ-МС.

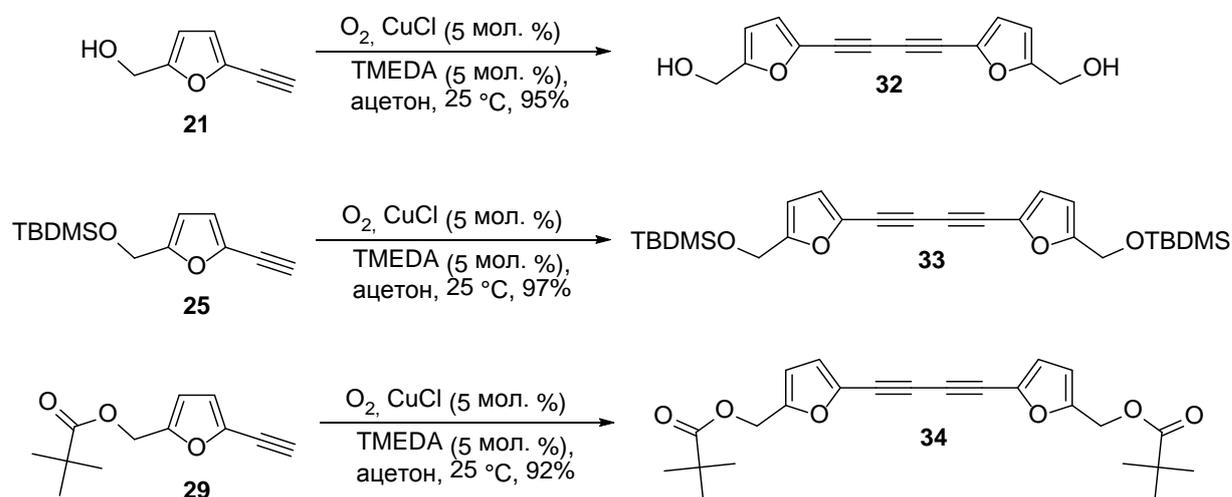
характерных сигналов соответствующих фурановому кольцу и этинильным группам. Дополнительным подтверждением структуры **31** является масс-спектр полученным методом ГХ-МС (Рис. 18). В масс-спектре **31** (Рис. 18) наблюдается интенсивный пик молекулярного иона  $[M^+]$ , соответствующий брутто-формуле  $C_8H_4O$ .

## 2.6. Реакция Глазера-Эглинтон-Хэя этинильных производными 5-ГМФ.

Окислительное сочетание терминальных алкинов (реакция Глазера) позволяет в одну стадию удвоить количество атомов углерода в молекуле. Наиболее перспективной представляется реакция Глазера в модификации Эглинтон-Хэя, поскольку, с одной стороны, использование комплекса  $CuCl-TMEDA$  позволяет проводить сочетание в различных органических растворителях, а с другой, стехиометрическим окислителем здесь является молекулярный кислород, что делает данную трансформацию привлекательной с точки зрения положений зеленой химии.

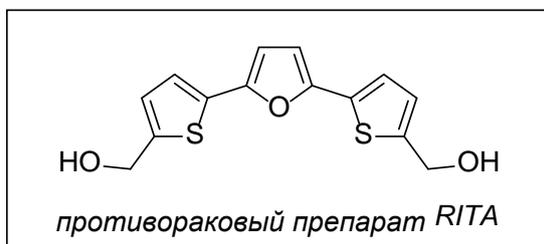
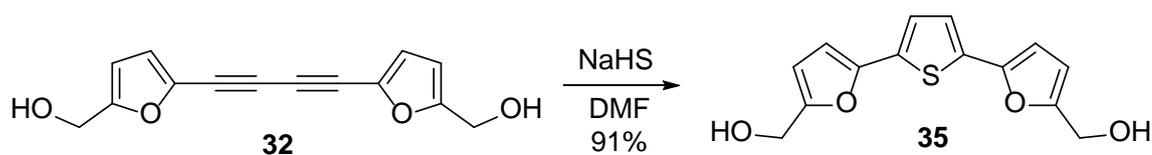
Моноэтильные производные 5-ГМФ **21**, **25** и **29** были введены в сочетание Глазера-Эглинтон-Хэя, что привело к образованию соответствующих диinov с высокими выходами (Схема 86). Благодаря крайне низкой полярности соединения **33**, его выделение из реакционной смеси становится возможным посредством простой экстракции гексаном, при этом выделенное таким образом вещество не требует хроматографической очистки, что позволяет легко нарабатывать вещество **33** в больших количествах.

Схема 86. Реакция Глазера-Эглинтон-Хэя с моноэтильными производными 5-ГМФ.



Образующиеся соединения представляют существенный интерес, поскольку на сегодняшний день известно большое число способов химической трансформации соединений, содержащих 1,3-диинный фрагмент [167-169]. В качестве иллюстрации синтетической ценности образующихся диinov был проведен синтез близкого структурного аналога противоракового препарата RITA (Схема) [170-174]. Для этого диин **32** ввели в реакцию с безводным гидросульфидом натрия в диметилформамиде при комнатной температуре, благодаря чему в ходе гетероциклизации было получено соединение **35** с выходом 91% (Схема 87).

Схема 87. Синтез аналога противоракового препарата RITA.



Силилированный диин **33** также вступает в реакцию гетероциклизации в аналогичных условиях, давая трициклический продукт **36** с практически количественным выходом (Схема 88). В данном случае, как и в случае синтеза исходного диена **33**, выделение целевого соединения существенно упрощается из крайне низкой полярности. Десилилирование **36** раствором TBAF дает дигидроксипроизводное **35** с практически количественным выходом (Схема 89).

Схема 88. Гетероциклизация силилированного диена **33**.

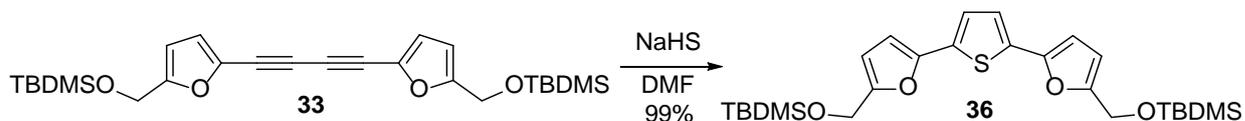
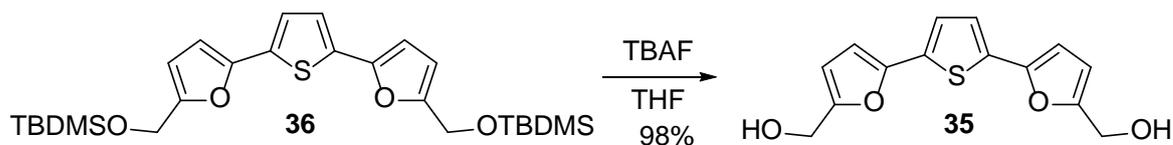


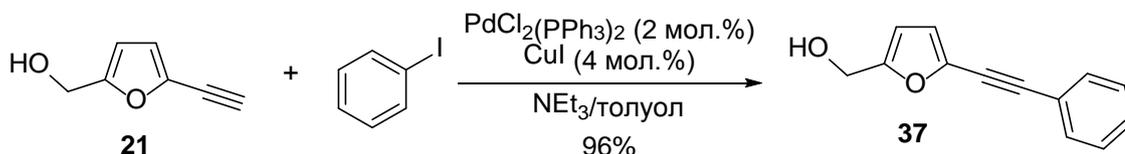
Схема 89. Десилилирование соединения **36**.



## 2.7. Реакция Соногаширы с этинильными производными 5-ГМФ.

Одной из важнейших реакций терминальных алкинов является реакция сочетания арил- и винилгалогенидами по Соногашире. Данная реакция позволяет существенно увеличить углеродный скелет молекулы и ввести большое количество функциональных групп. Чтобы продемонстрировать возможность использования этой трансформации на полученных алкинах, ГМЭФ **21** был введен в реакцию с иодбензолом в классических условиях реакции Соногаширы, что привело к образованию фенилированного производного **37** с высоким выходом (Схема 90).

Схема 90. Реакция Соногаширы с этинильным производным 5-ГМФ.



Важно отметить, что полученное соединение может рассматриваться как синтетический предшественник ряда биологически активных соединений, содержащих 2-фенилэтинилфурановый фрагмент (Рис. 19) [175-177].

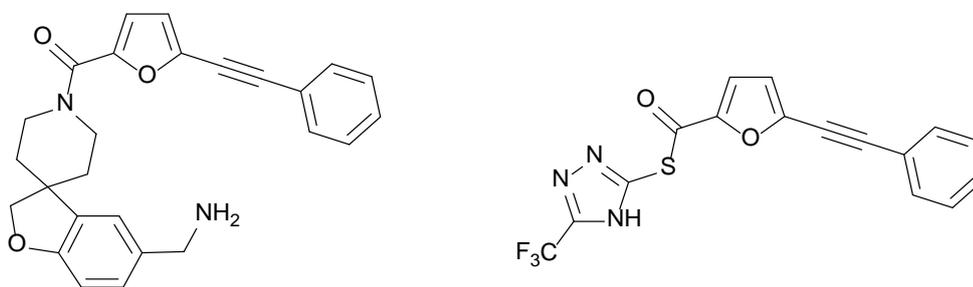
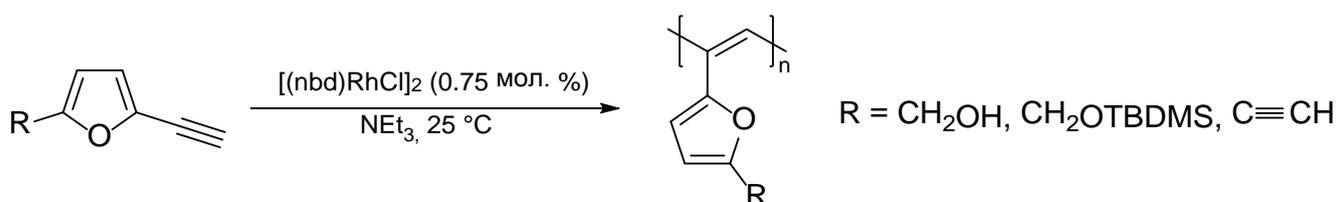


Рис. 19. Биологически активные соединения, содержащие 2-фенилэтинилфурановый фрагмент.

## 2.8. Полимеризация фуранилалкинов.

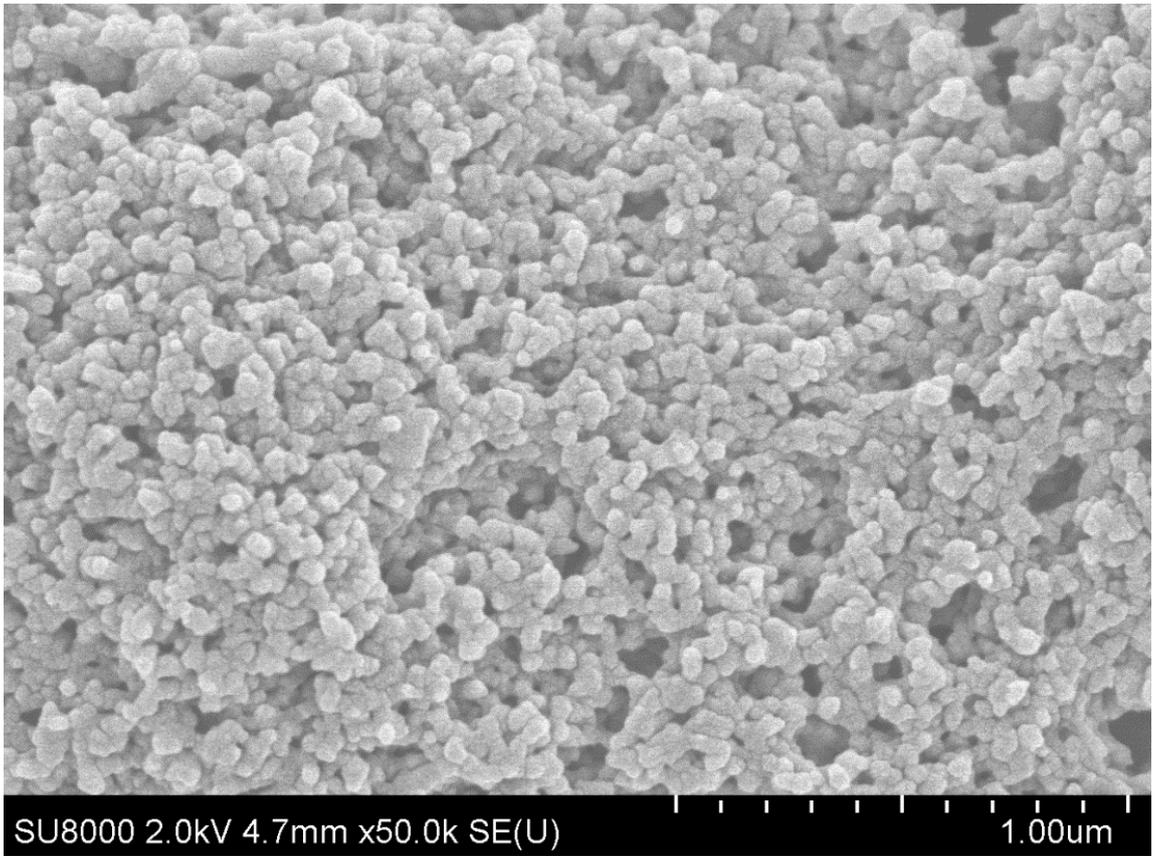
Благодаря способности алкинов к полимеризации, их можно рассматривать как предшественники широко ряда полимеров, обладающих уникальными механическими, электрическими, магнитными и оптическими свойствами [178]. Для полимеризации терминальных алкинов наиболее широкое применение нашли каталитические системы на основе комплексов родия. Этинильные производные **21**, **24**, **25** и **31** были введены в реакцию полимеризации на комплексе  $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$  в триэтилаmine (Схема 91). Морфология полученных полимерных материалов была исследована методом сканирующей электронной микроскопии (Рис. 20). На всех микрофотографиях наблюдается образование глобулярных структур с размером глобул от 0.05 до 0.8 мкм. Как видно из приведенных микрофотографий, для полимера полученного из диина **24** (Рис. 20 б) наблюдается максимальный размер глобул (порядка 0.8 мкм), что может свидетельствовать об образовании сшитого полимера, за счет возможности полимеризации сразу по двум этинильным группам. Некоторая неровность поверхности глобул связана с наличием металлического напыления необходимого на стадии пробоподготовки (сплав золото-палладий). В то же время, для 2,5-диэтинилфурана **31** (Рис. 20 г) столь сильного увеличения размера глобул не наблюдается, что, по-видимому, может объясняться меньшей склонностью диина **31** к образованию сшитых полимеров.

Схема 91. Полимеризация этинильных производных фурана.

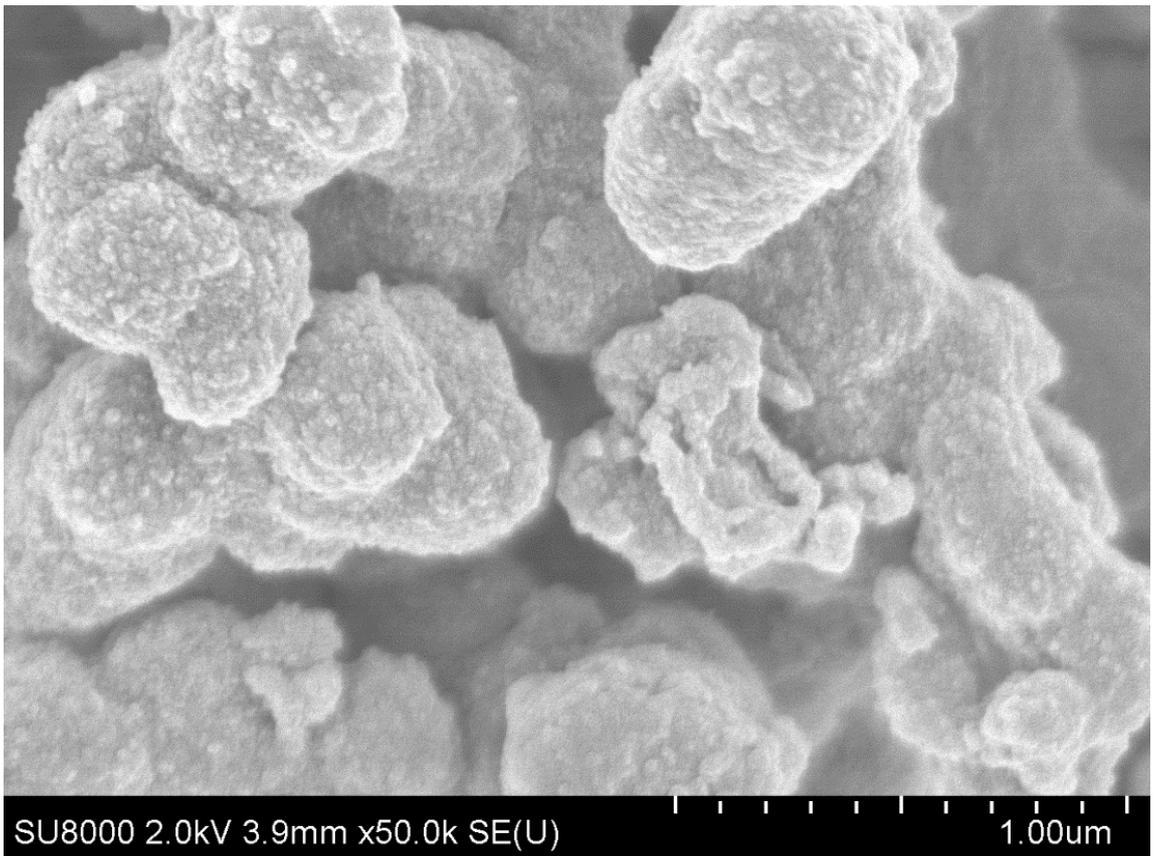


Таким образом, разработанный подход связывает процессы конверсии биомассы и получения сопряженных полимеров. Следует отметить, что полиацетилены, содержащие фурановые заместители получены впервые.

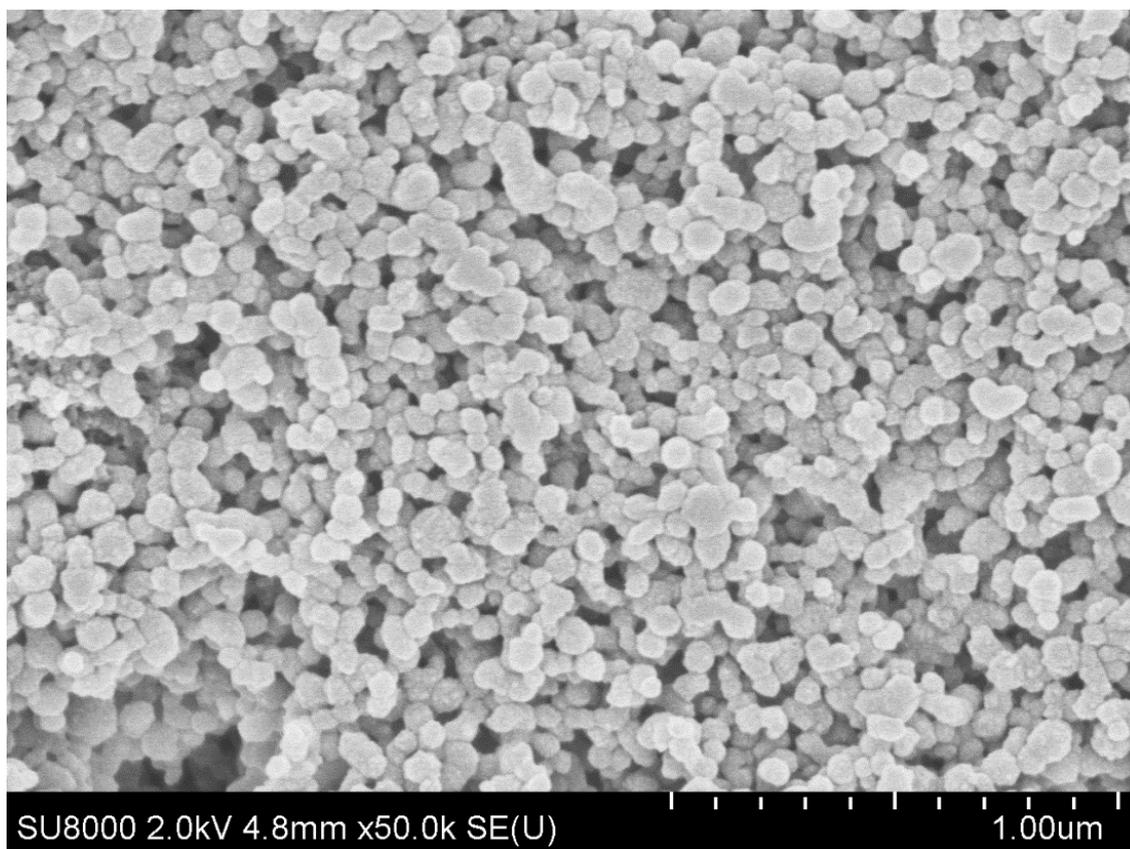
**a**



**b**



**В**



**Г**

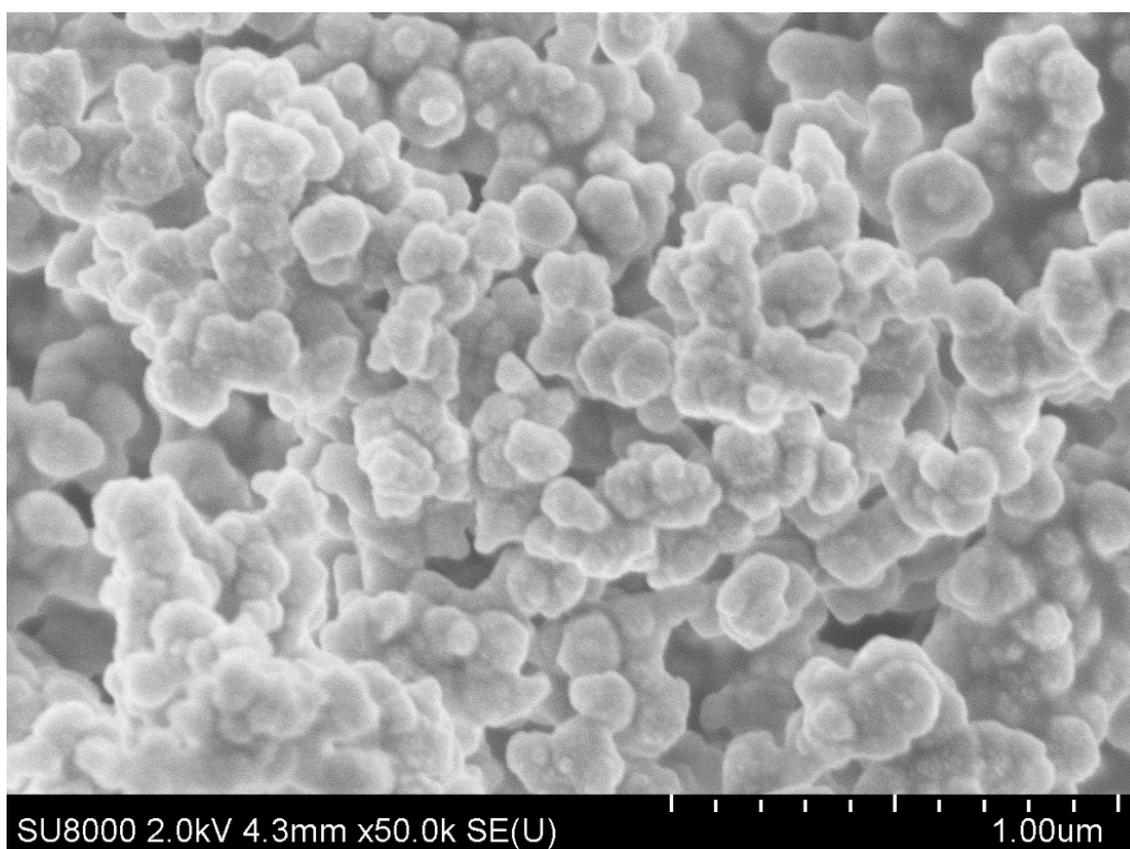


Рис. 20. FE-SEM микрофотографии морфологии поверхности полимерных полиацетиленов на основе: а) ГМЭФ **21**; б) соединения **24**; в) соединения **25**; г) 2,5-диэтинилфурана **31**.

### Глава 3. Экспериментальная часть.

Все эксперименты проводились в высушенной при 150°C посуде. Коммерчески доступные реагенты и растворители категории HPLC grade использовались без дополнительной очистки. Следующие растворители перед использованием были однократно перегнаны в атмосфере аргона над указанными осушителями: хлористый метилен, ацетонитрил, 1,2-дихлорэтан (CaH<sub>2</sub>); диэтиловый эфир, триэтиламин, бензол (Na); тетрагидрофуран, толуол (натрий/бензофенон-кетил); метанол, изопропанол (Mg); этанол (тетраэтилортосиликат/Na). Абсолютированные органические растворители хранили в атмосфере аргона над 4Å молекулярными ситами. Ацетон очищали перегонкой над перманганатом калия. Хлороформ очищали перегонкой над карбонатом калия. Этилацетат и петролейный эфир были однократно перегнаны при атмосферном давлении. Безводные диметилсульфоксид и N,N-диметилформамид получены из коммерческих источников (Aldrich) и для опытов отбирались иглой через септу из герметичных склянок.

Аналитическую тонкослойную хроматографию проводили на пластинах Merck TLC Silica 60 F<sub>254</sub> с УФ-индикатором. Визуализацию пятен на ТСХ-хроматограммах осуществляли с помощью УФ-лампы и/или подкисленного метанольного раствора п-метоксибензальдегида и/или щелочного раствора перманганата калия и/или иодной камеры. Колоночную флэш-хроматографию проводили на силикагеле ROTH Kieselgel 60 (0.04-0.063 мм).

Регистрацию одномерных и двухмерных спектров ЯМР проводили на приборах Bruker DRX500 и Bruker Avance400. В качестве внутреннего стандарта использовались остаточные сигналы дейтерированного растворителя. Обработку спектров проводили в программах TopSpin 3.2 и ACDLabs SpecManager 6.0. Сигналы описаны как s – синглет, d – дуплет, dd – дуплет дуплетов, t – триплет, q – квартет, m – мультиплет, br – уширенный.

Анализ методом ГХ-МС выполнялся на газовом хроматографе Agilent Technologies 6890В с масс-селективным детектором MSD 5975 (квадрупольный масс-анализатор) на капиллярной колонке HP-5ms (длина колонки 30 м, диаметр 250 мкм, толщина нанесенного слоя 0.25 мкм). Анализ хроматограмм проводился в программе MSD ChemStation E.02.02.1431.

Разделение методом ВЭЖХ проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1200 снабженном хроматографической колонкой ZORBAX SB-CN (3.0 × 150.0 мм); размер частиц неподвижной фазы 3.5 мкм, подвижная фаза ацетонитрил – 0.1% водный раствор муравьиной кислоты, 9:1, элюирование проводилось в изократическом режиме, скорость потока 0.25 мл мин<sup>-1</sup>, температура 25°C, объем образца 0.01 мкл. Анализируемый образец предварительно растворяли в ацетонитриле (Merck, HPLC grade).

Масс-спектры высокого разрешения получены на времяпролетных масс-спектрометрах Bruker maXis и Bruker microTOF, используя ионизацию электрораспылением (ESI) или химическую ионизацию (CI). Измерения проводили в режиме регистрации положительных ионов; напряжение на капилляре 4.5 кВ; диапазон сканируемых масс  $m/z$  100 – 1200; внешний калибрانت (0.016 М раствор формиата натрия в смеси ацетонитрил : вода 1:1 или ESI-L Low Concentration Tuning Mix, Agilent Technologies); прямой шприцевой ввод 3 мкл/мин; газ-осушитель – азот 4 л/мин; температура интерфейса 180°C. Обработку и анализ спектров проводили в программе Bruker Data Analysis 4.0. Расшифровку масс-спектров проводили с помощью разработанной программы ExactMassAnalyzer для фрагментного анализа пиков.

Исследование морфологии полимеров проводили на сканирующем электронном микроскопе с полевой эмиссией Hitachi SU8000. Изображения получены в режиме регистрации вторичных электронов при ускоряющем напряжении 2кВ.

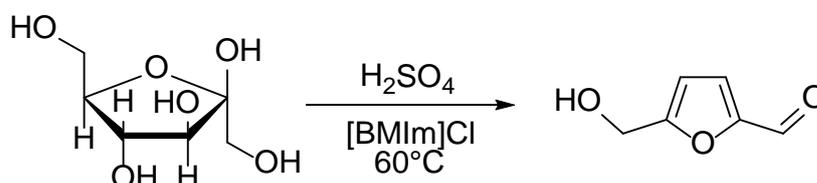
Элементный анализ выполнялся в лаборатории микроанализа ИОХ РАН. Рентгеноструктурный анализ проводился в лаборатории рентгеноструктурного анализа ИНЭОС РАН.

### 3.1. Сравнение методов получения 5-ГМФ

В 5 мл виалу с магнитной мешалкой и закручивающейся крышкой с ПТФЭ прокладкой поместили 1 ммоль указанного в Таблице 1 углевода (для сахарозы и целлюлозы в пересчете на мономерное звено) 2 мл растворителя и указанное количество катализатора. Смесь нагревали в течение указанного времени, после чего охладили, добавили 2 мл этилацетата и 50 мкл пентадекана. После интенсивного перемешивания отобрали 100 мкл смеси и растворили их в 1 мл дихлорметана. Полученную смесь анализировали методом ГХ-МС. Количественный анализ проводили с помощью калибровочного графика построенного на основе серии стандартных растворов 5-ГМФ в дихлорметане.

### 3.2. Синтез 5-ГМФ и изучение его старения

#### 3.2.1. Препаративный синтез 5-ГМФ (1)



В одnogорлую круглодонную колбу поместили [BMIm]Cl (72 г) и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (107 мкл, 2 ммоль) и нагревали полученную смесь при 80°C до получения гомогенного раствора. Затем смесь охладили до 60°C и добавили D-фруктофуранозу (18 г, 0.1 моль). Полученную смесь перемешивали при 60°C при пониженном давлении на роторном испарителе до достижения ~90% конверсии (~3.5 ч). После завершения реакции продукт экстрагировали этилацетатом (10 × 150 мл). Объединенную органическую фазу промыли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и NaCl (3 × 300 мл). Объединенную водную фазу экстрагировали этилацетатом (250 мл). Объединенную органическую фазу пропустили через фильтр Шотта наполненный слоями силикагеля, активированного угля и сульфата натрия (снизу вверх). Растворитель упарили на роторном испарителе при температуре бани не

выше 20°C. Получили 5-ГМФ в виде светло-желтого масла (9.90 г, 79 %) с чистотой 97-99 % (по ЯМР). Кристаллизацию проводили из насыщенного раствора в эфире (~100 мл) при температуре -20°C в течение 10 часов. Полученные светло-желтые игольчатые кристаллы отфильтровали и высушили в вакууме. Выход 73% (9.17 г), чистота >99.9%. Оставшуюся после синтеза ионную жидкость высушенную в вакууме при температуре 60°C в течение 2 часов можно использовать повторно без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 9.54 (s, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 3.5 Гц, 1H), 6.60 (d,  $J$  = 3.5 Гц, 1H), 5.57 (t,  $J$  = 5.9 Гц, 1H), 4.51 (d,  $J$  = 5.9 Гц, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (100 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 177.9, 162.2, 151.7, 124.4, 109.7, 55.9. Элементный анализ  $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3$  рассчитано: С 57.14, Н 4.80; найдено: С 57.08, Н 4.79.

### 3.2.2. Изучение самоорганизации 5-ГМФ в растворе и расплаве методом спектроскопии ЯМР.

NOESY и DOSY ЯМР спектры регистрировались для 5, 20, 40, 60, 80% растворов 5-ГМФ (чистота 99,9%) в  $\text{CDCl}_3$ . Для анализа свободного 5-ГМФ образец готовили путем плавления чистого 5-ГМФ в 5 мм ампуле ЯМР. Для лока и калибровки использовали капиллярную вставку с системой  $\text{C}_6\text{D}_6/\text{Cr}(\text{acac})_3$ . 2D NOESY ЯМР спектры регистрировались с использованием импульсной программы *noesygpphpp*. Спектральное окно по оси F2 было выставлено на значение 4000 Гц (2048 точек). Сбор данных осуществлялся с шагом 256 F<sub>1</sub>, 4 скана для каждого значения с 16 пустыми сканами перед началом измерения. Для селекции когерентности применялись сглаженные квадратичные импульсы. Релаксационная задержка и время смешения ЯЭО составили 1 с и 0.5 с, соответственно. Полученные данные дополнялись нулями до квадратной матрицы 2048x2048; перед преобразованием Фурье в качестве аподизирующей функции для доменов F<sub>1</sub> и F<sub>2</sub> был выбран квадратный синус со смещением синусоидального колокола на фактор.

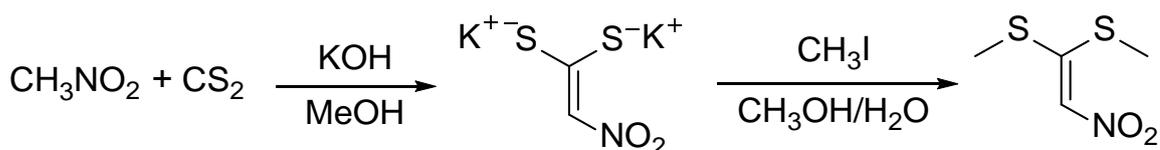
2D DOSY спектры получали с помощью градиентного датчика ВВО-Z. Образец при регистрации спектра не вращали. Эксперимент проводили с использованием импульсной программы *stegp1s*. Для растворов 5-ГМФ различной концентрации продолжительность градиентного импульса ( $\delta$ ) и время диффузии ( $\Delta$ ) составили 1100-3500 и 250-300 мс, соответственно. Использовался сглаженный квадратный градиент. Сбор данных осуществлялся в 32 шага с эволюцией линейного градиента от 3.25 до 61.75 Г/см (от 5 до 95% от максимального тока в градиентной катушке) с 8 сканами на каждом шаге. 2D DOSY спектры генерировали с помощью программы Bruker Dynamics Center 2.2.

### 3.2.3. Изучение старения 5-ГМФ методом ВЭЖХ-МС.

Отнесение сигналов в хроматограмме полученной методом ВЭЖХ-МС (Рис. 9) осуществлялось с помощью разработанной программы ExactMassAnalyzer. Программа была написана в среде Qt Creator 5.5 на языке C++. Принцип действия программы заключается в разложении заданной массы на фрагменты определенного состава. Данный подход существенно снижает количество нерелевантных результатов, особенно в случае анализа сигналов, соответствующих ионам с большой массой. Возможности данной программы были продемонстрированы не только на примере расшифровки спектров олигомеров 5-ГМФ (Рис. 9), но и для анализа сложных смесей кластерных соединений [179].

## 3.3. Синтез ранитидина

### 3.3.1. Синтез 1,1-бис(метилтио)-2-нитроэтилена



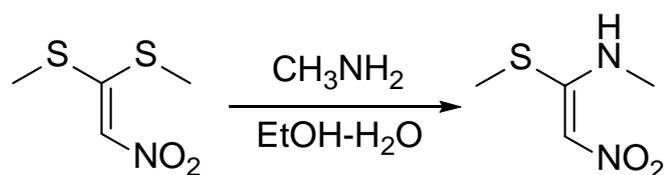
В трехгорлую колбу, снабженную капельной воронкой, термометром, краном для ввода инертного газа и магнитной мешалкой поместили

нитрометан (3.52 мл, 64 ммоль) и сероуглерод (4.16 мл, 74 ммоль). Колбу в течение 15 минут продували аргоном, а затем охладили до  $-15^{\circ}\text{C}$ . По каплям прибавили раствор КОН (7.2 г, 128 ммоль) в абсолютном метаноле (18 мл), следя за тем, чтобы температура реакционной смеси не превышала  $-10^{\circ}\text{C}$ . После завершения добавления раствора щелочи смесь перемешивали при  $-10^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов. Холодную реакционную смесь профильтровали, осадок промыли на фильтре холодным метанолом ( $2 \times 5$  мл) и диэтиловым эфиром ( $2 \times 15$  мл). Полученный коричневый порошок высушили в вакууме и сразу же использовали в следующей стадии.

Полученную дикалиевую соль растворили в смеси метанола (80 мл) и воды (80 мл). По каплям прибавили метилиодид (7.97 мл, 128 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем добавили в нее 320 мл ледяной воды. Полученный светло-желтый осадок отфильтровали, промыли водой ( $3 \times 25$  мл) и высушили в вакууме. Получили 1,1-бис(метилтио)-2-нитроэтилен. Выход 74% (7.82 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц) 7.06 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 101 МГц) 164.1, 125.5, 17.6, 15.1. Элементный анализ. Рассчитано для  $\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}_2$ : С, 29.08; Н, 4.27; N, 8.48; Найдено: С, 29.03; Н, 4.26, N, 8.42.

### 3.3.2. Синтез 1-метилтио-1-метиламино-2-нитроэтилена

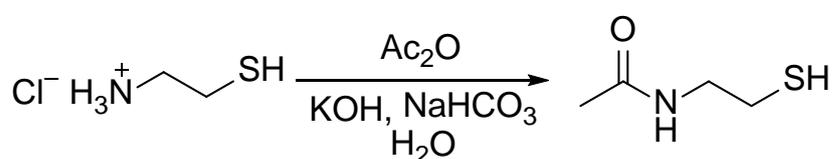


В двугорлую колбу, снабженную капельной воронкой, обратным холодильником и магнитной мешалкой поместили 1,1-бис(метилтио)-2-нитроэтилен (200 мг, 1.21 ммоль) и этанол (2 мл). Смесь нагрели до кипения и по каплям прибавили раствор 9.6 М водного метиламина (0.126 мл, 1.21 ммоль) в 1 мл этанола. Смесь кипятили с обратным холодильником 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь профильтровали через вату и удалили растворитель при пониженном давлении. Продукт очищали

колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 100:1). Получили 1-метилтио-1-метиламино-2-нитроэтилен в виде светло-оранжевого порошка. Выход 75% (135 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ = 10.44 (brs, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.11 (d, 3H, J = 5.3 Гц), 2.43 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 101 МГц) δ = 165.9, 106.2, 30.8, 14.2; Элементный анализ. Рассчитано для C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 32.42; H, 5.44; N, 18.91; Найдено: C, 32.45; H, 5.48, N, 18.99.

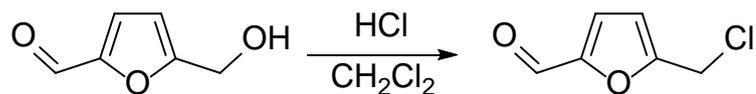
### 3.3.3. Синтез N-ацетилцистеамина



В 100 мл круглодонную колбу поместили KOH (0.56 г, 10 ммоль), NaHCO<sub>3</sub> (22.52 г, 30 ммоль), дегазированную воду (50 мл) и гидрохлорид цистеамина (1.14 г, 10 ммоль). При перемешивании по каплям добавили уксусный ангидрид (0.95 мл, 10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2.5 часов. Смесь нейтрализовали концентрированной соляной кислотой до pH 4-5, после чего экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Органический слой отделили и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель удалили при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме. Получили N-ацетилцистеамин в виде бесцветной жидкости. Выход 92% (110 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ = 6.24 (brs, 1H), 3.39 (q, 2H, J = 6.4 Гц), 2.64 (dt, 2H, J = 8.4, 6.4 Гц), 1.97 (s, 3H), 1.36 (t, 1H, J = 8.4 Гц). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 101 МГц) δ = 170.4, 42.5, 24.5, 23.2; Элементный анализ. Рассчитано для C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NOS: C, 40.31; H, 7.61; N, 11.75; Найдено: C, 40.26; H, 7.69, N, 11.67.

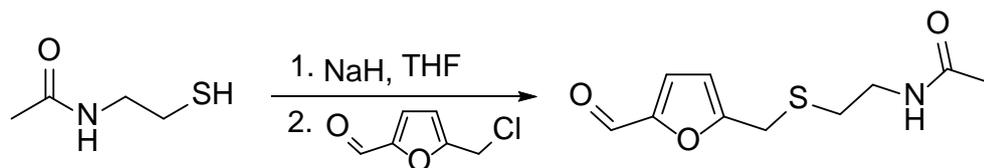
### 3.3.4. Синтез 5-(хлорметил)фурфурола (2)



В 25 мл коническую колбу поместили раствор 5-ГМФ (252 мг, 2 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и концентрированную соляную кислоту (5 мл). Смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. После расслаивания смеси водную фазу отделили и промыли дихлорметаном (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия. К полученному раствору добавили активированный уголь (50 мг) и перемешивали в течение 20 мин, после чего профильтровали через слой диатомита (5 мм) и силикагеля (5 мм). Растворитель упарили при пониженном давлении. Получили бледно-желтую жидкость, которая кристаллизуется при охлаждении жидким азотом. Получили 5-(хлорметил)фурфурол в виде бледно-желтых кристаллов. Выход 92% (266 мг). Продукт следует хранить в морозильной камере при температуре не выше -10°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ = 9.61 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, J = 3.5 Гц), 6.57 (d, 1H, J = 3.5 Гц), 4.59 (s, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 101 МГц) δ = 177.1, 156.0, 152.9, 121.6, 111.9, 36.5; Элементный анализ. Рассчитано для C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>2</sub>: C, 49.85; H, 3.49; Cl, 24.52; Найдено: C, 49.84; H, 3.50, Cl, 24.49. HRMS (ESI): Рассчитано [M+Na]<sup>+</sup> 166.9870, Найдено: 166.9872

### 3.3.5. Синтез 5-[[2-(ацетиламиноэтил)тио]метил]фурфурола (3)

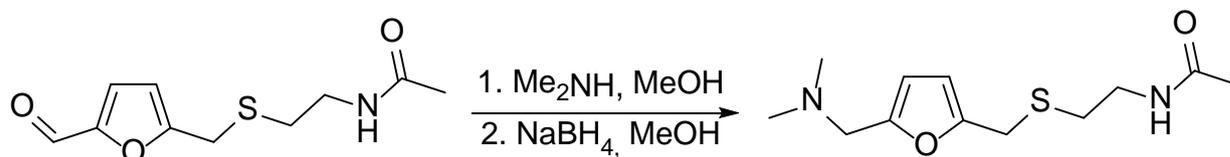


В сосуд Шленка поместили N-ацетилцистеамин (203 мг, 1.70 ммоль) и якорь магнитной мешалки. Сосуд вакуумировали и заполняли аргоном три раза, после чего добавили свежеперегнанный абсолютный тетрагидрофуран

(10 мл). К полученному раствору добавили гидрид натрия (95%, 52 мг, 2.17 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Затем к смеси по каплям добавили раствор 5-(хлорметил)фурфуrolа (256 мг, 1.77 ммоль) в 5 мл абсолютного тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивали ночь при комнатной температуре. Растворитель упарили при пониженном давлении и к остатку добавили 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Полученный красно-оранжевый раствор экстрагировали дихлорметаном (4 × 40 мл). Объединенную органическую фазу промыли насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. К полученному раствору добавили активированный уголь (70 мг), перемешивали 20 минут, после чего смесь профильтровали через 7 мм слой диатомита. Растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт сушили в вакууме. Получили 5-[[2-ацетамидоэтил)тио]метил]фурфуrol в виде желтого масла. Выход 86% (332 мг) [151].

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  = 9.57 (s, 1H), 7.19 (d, 1H,  $J$  = 3.5 Гц), 6.46 (d, 1H,  $J$  = 3.5 Гц), 6.17 (brs, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.45 (q, 2H,  $J$  = 6.2 Гц), 2.73 (t, 2H,  $J$  = 6.5 Гц), 2.03 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 101 МГц)  $\delta$  = 177.2, 170.3, 158.8, 152.4, 122.7, 110.5, 38.3, 32.1, 28.0, 23.2. Элементный анализ. Рассчитано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ : С, 52.85; Н, 5.77; N, 6.16; Найдено: С, 52.81; Н, 5.80, N, 6.14. HRMS (ESI): Рассчитано  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  250.0508, Найдено: 250.0515

### 3.3.6. Синтез 5-[[2-ацетамидоэтил)тио]метил]-N,N-диметил-2-фуранметанамина (4)

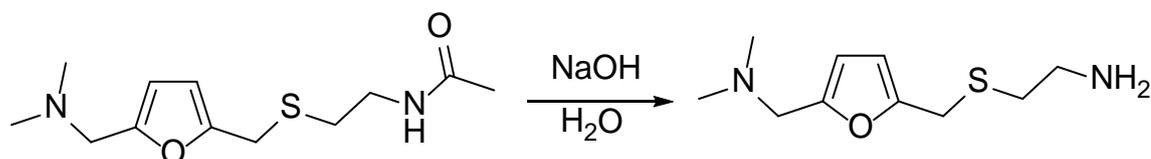


К раствору соединения **3** (410 мг, 1.804 ммоль) в 60 мл абсолютного метанола добавили 1 мл жидкого диметиламина и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 40 минут. Раствор приобрел интенсивную оранжевую окраску. Реакционную смесь охладили до  $0^\circ\text{C}$  и

небольшими порциями добавили боргидрид натрия (103 мг, 2.706 ммоль). Смесь выдержали при 0°C 20 минут после чего отогрели до комнатной температуры. Растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток растворили в дихлорметане, отфильтровали от неорганических примесей и упарили досуха. Получили 5-[[2-ацетиламиноэтил]тио]метил-N,N-диметил-2-фуранметанамин в виде желтого масла. Выход 99% (459 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ = 6.27 (brs, 1H), 6.11 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.30 (q, 2H, J = 6.2 Гц), 2.65 (t, 2H, J = 6.5 Гц), 2.24 (s, 6H), 1.95 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 101 МГц) δ = 170.2, 151.9, 151.4, 109.8, 108.2, 56.0, 45.1, 38.5, 31.8, 28.3, 23.3. Элементный анализ. Рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: С, 56.22; Н, 7.86; N, 10.93; Найдено: С, 56.21; Н, 7.91, N, 10.90. HRMS (ESI): Рассчитано [M+H]<sup>+</sup> 257.1318, Найдено: 257.1321.

### 3.3.7. Синтез 5-[[2-аминоэтил]тио]метил-N,N-диметил-2-фуранметанамина (5)

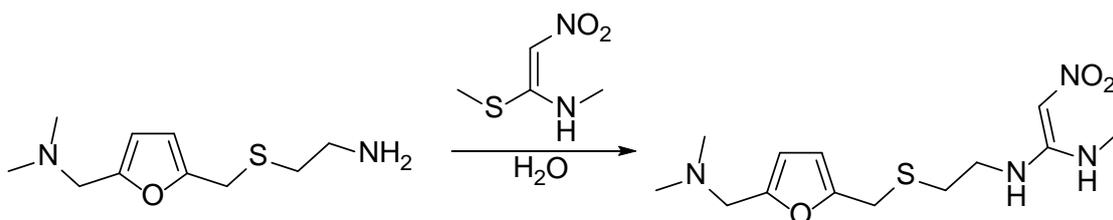


К соединению **4** (44 мг, 0.172 ммоль) добавили 2 мл 2М раствора гидроксида натрия. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2.5 часов, после чего охладили до комнатной температуры и экстрагировали дихлорметаном (3 × 5 мл). Объединенную органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме. Получили 5-[[2-аминоэтил]тио]метил-N,N-диметил-2-фуранметанамин в виде светло-желтого масла. Выход 98% (36 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ = 6.09 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.81 (t, 2H, J = 6.4 Гц), 2.59 (t, 2H, J = 6.4 Гц), 2.23 (s, 6H), 1.90 (brs, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 101 МГц) δ = 151.9, 151.3, 109.4, 108.0, 55.9, 45.0, 40.8, 35.7,

28.1. Элементный анализ. Рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS: C, 56.04; H, 8.47; N, 13.07; Найдено: C, 56.01; H, 8.48, N, 13.02. HRMS (ESI): Рассчитано [M+H]<sup>+</sup> 239.1213, Найдено: 239.1217.

**3.3.8. N-[2-[[[5-[(диметиламино)метил]-2-фуранил]метил]тио]этил]-N'-метил-2-нитро-1-этендиамин (ранитидин) (6)**



К суспензии 1-метилтио-1-метиламино-2-нитроэтилена (14.4 мг, 0.097 ммоль) в 0.7 мл дистиллированной воды по каплям добавили раствор соединения **5** (20.8 мг, 0.097 ммоль) в 1.4 мл дистиллированной воды. Полученный светло-желтый раствор нагревали в течение 10 часов при 55°C. Смесь охладили до комнатной температуры и добавили 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь экстрагировали хлороформом (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме. Получили ранитидин **6** в виде практически бесцветного масла. Выход 90% (27.4 мг) [151]

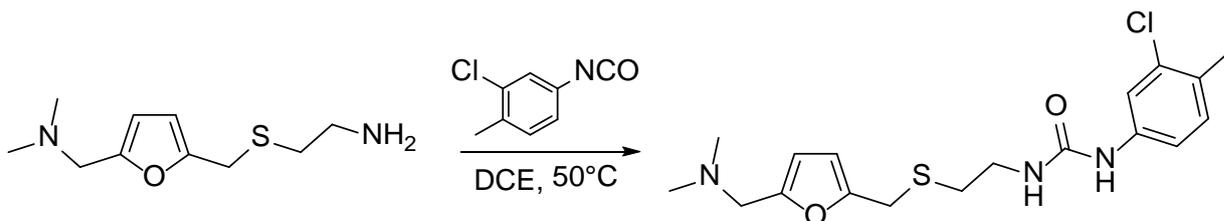
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц, 328 К) δ = 10.55–9.55 (brs, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.09 (d, 1H, J = 2.9 Гц), 6.05 (d, 1H, J = 2.9 Гц), 3.68 (s, 2H), 3.38 (brs, 4H), 2.87 (brs, 3H), 2.72 (t, 2H, J = 6.8 Гц), 2.19 (s, 6H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 101 МГц, 328 К) δ = 156.4, 151.7, 150.2, 108.9, 107.8, 97.6, 55.3, 44.3, 40.7, 30.5, 28.0. Элементный анализ. Рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: C, 49.66; H, 7.05; N, 17.82; Найдено: C, 49.64; H, 7.06, N, 17.81. HRMS (ESI): Рассчитано [M+H]<sup>+</sup> 315.1485, Найдено: 315.1492

Из-за затрудненного вращения вокруг енаминовых связей C-N, ранитидин находится в растворе в виде смеси конформеров, которые при комнатной температуре медленно превращаются друг в друга. Данный факт отчетливо

подтверждается с помощью спектроскопии ЯМР: уширенные сигналы в  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектрах коалесцируют при повышенной температуре ( $55^\circ\text{C}$ ).

### 3.4. Синтез CAP-1 и его аналогов

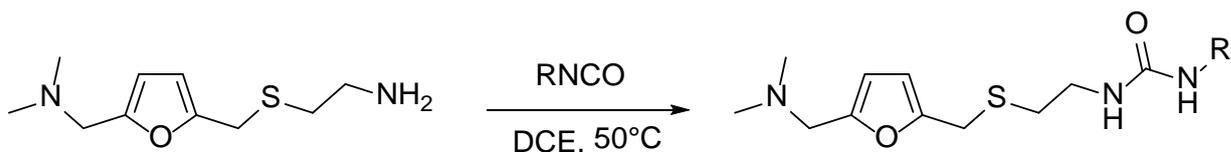
#### 3.4.1. Синтез 1-(3-хлор-4-метилфенил)-3-(2-(((5-((диметиламино)метил)фуран-2-ил)метил)тио)этил)мочевины (CAP-1) (7)



К раствору **5** (110 мг, 0.513 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (5 мл) добавили 3-хлор-4-метилфенилизотиоцианат (90.3 мг, 0.539 ммоль). Смесь нагревали 10 часов при температуре  $50^\circ\text{C}$ . Растворитель упарили при пониженном давлении, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 8:1$  (v/v)). Продукт сушили в вакууме и получили CAP-1 в виде белого порошка. Выход 81% (159 мг). Кристаллы для рентгеноструктурного исследования выращивали методом паровой диффузии в системе хлороформ/гексан.

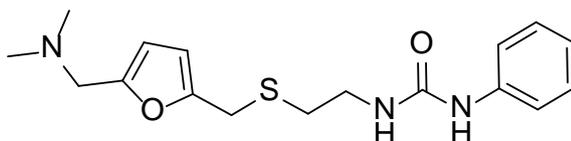
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta = 7.51$  (s, 1H), 7.38 (d, 1H,  $J = 1.9$  Гц), 7.13 (dd, 1H,  $J = 8.2, 1.9$  Гц), 7.07 (d, 1H,  $J = 8.2$  Гц), 6.15 (d, 1H,  $J = 3.0$  Гц), 6.11 (d, 1H,  $J = 3.0$  Гц), 5.82 (t, 1H,  $J = 5.8$  Гц), 3.70 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.84 (q, 2H,  $J = 6.0$  Гц), 2.69 (t, 2H, 6.0 Гц), 2.31 (s, 6H), 2.28 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 126 МГц)  $\delta = 155.9, 152.2, 150.6, 138.2, 134.5, 131.1, 130.3, 120.6, 118.4, 110.7, 108.3, 55.9, 45.0, 39.4, 33.0, 28.7, 19.4$ . Элементный анализ. Рассчитано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ : С, 56.61; Н, 6.33; N, 11.00; Найдено: С, 56.33; Н, 6.36, N, 10.72. HRMS (ESI): Рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  382.1351, Найдено: 382.1350.

### 3.4.2. Синтез мочевины 8-10 (общая методика)



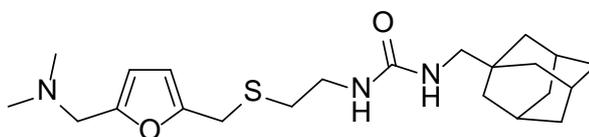
Амин **5** (42.8 мг, 0.2 ммоль) растворили в 1,2-дихлорэтано (5 мл) и добавили соответствующий изоцианат (0.2 ммоль, 1.0 экв.) Смесь нагревали при температуре 50°C в течение 5 часов, после чего растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 8:1$  (v/v)). Продукт сушили в вакууме.

#### 1-(2-(((5-((Диметиламино)метил)фуран-2-ил)метил)тио)этил)-3-фенилмочевина (**8**)



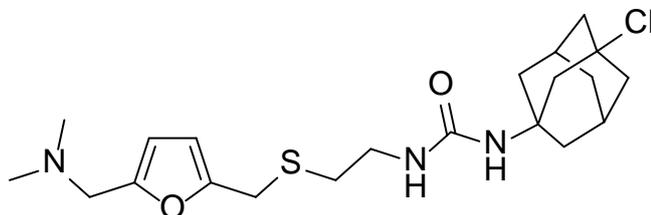
Выход 91%.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 МГц)  $\delta = 8.55$  (s, 1H), 7.38 (d, 2H,  $J = 7.7$  Гц), 7.21 (t, 2H,  $J = 7.4$  Гц), 6.88 (t, 1H,  $J = 7.4$  Гц), 6.27 (t, 1H,  $J = 5.8$  Гц), 6.17 (d, 1H,  $J = 3.0$  Гц), 6.11 (d, 1H,  $J = 3.0$  Гц), 3.78 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.25 (q, 2H,  $J = 6.6$  Гц), 2.56 (t, 2H, 6.6 Гц), 2.12 (s, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 126 МГц)  $\delta = 155.0, 151.8, 150.7, 140.5, 128.6, 121.0, 117.6, 109.2, 108.2, 55.1, 44.5, 38.5, 31.3, 27.1$ . Элементный анализ. Рассчитано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : С, 61.23; Н, 6.95; N, 12.60; Найдено: С, 61.01; Н, 6.99, N, 12.74. HRMS (ESI): Рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  334.1584, Найдено: 334.1576.

#### 1-((Адамантан-1-ил)метил)-3-(2-(((5-((диметиламино)метил)фуран-2-ил)метил)тио)этил)мочевина (**9**)



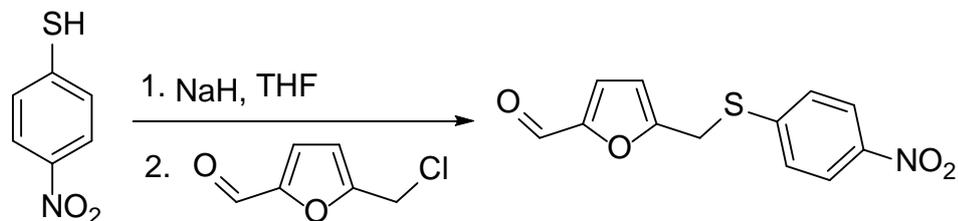
Выход 94%.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  = 6.07 (d, 1H,  $J$  = 3.0 Гц), 6.06 (d, 1H,  $J$  = 3.0 Гц), 5.56 (brs, 1H), 5.23 (brs, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.28 (dd, 2H,  $J$  = 6.3, 6.0 Гц), 2.79 (d, 2H,  $J$  = 6.0 Гц), 2.59 (t, 2H,  $J$  = 6.3 Гц), 2.20 (s, 6H), 1.90 (brs, 3H), 1.65 (brd, 3H), 1.56 (brd, 3H), 1.42 (brs, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 126 МГц)  $\delta$  = 159.0, 151.7, 151.2, 109.6, 108.2, 55.9, 52.1, 45.0, 40.2, 39.4, 37.0, 33.9, 32.7, 28.3. HRMS (ESI): Рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  406.2523, Найдено: 406.2515.

**1-(3-Хлорадамантан-1-ил)-3-(2-(((5-((диметиламино)метил)фуран-2-ил)метил)тио)этил)мочевина (10)**



Выход 86%.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  = 6.13 (d, 2H,  $J$  = 3.0 Гц), 6.11 (d, 2H,  $J$  = 3.0 Гц), 5.28 (brs, 1H), 4.77 (brs, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.19 (t, 2H,  $J$  = 6.2 Гц), 2.61 (t, 2H,  $J$  = 6.2 Гц), 2.34 (brs, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.21 (brs, 2H), 2.10 (brs, 1H), 2.04 (brs, 4H), 1.95 (brd, 2H), 1.86 (brs, 2H), 1.83 (brs, 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 126 МГц)  $\delta$  = 157.1, 151.8, 150.7, 110.5, 108.3, 67.6, 55.4, 53.5, 52.0, 47.0, 46.7, 44.5, 40.8, 38.8, 37.9, 34.6, 32.9, 31.8, 31.5, 28.4. HRMS (ESI): Рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  426.1977, Найдено: 426.1962.

**3.4.3. Синтез 5-(((4-нитрофенил)тио)метил)фуран-2-карбальдегида (11)**

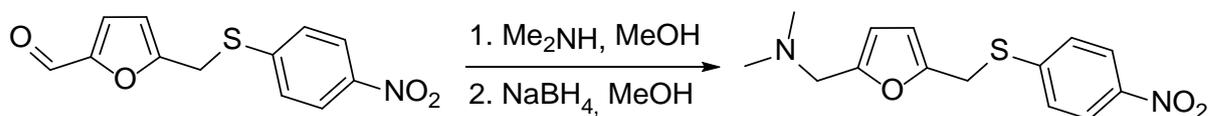


В сосуд Шленка заполненный аргоном поместили 4-нитротиофенол (310 мг, 2 ммоль) и абсолютный тетрагидрофуран (15 мл). К полученному раствору добавили гидрид натрия (88 мг, 2.2 ммоль, 60% дисперсия в минеральном

масле). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего по каплям прибавили раствор 5-(хлорметил)фурфузола (289 мг, 2 ммоль) в абсолютном тетрагидрофуране (5 мл). Смесь перемешивали 10 часов при комнатной температуре, после чего профильтровали через 5 мм слой диатомита и упарили досуха. Остаток растворили в дихлорметане (100 мл) и промыли полученный раствор насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 50 мл). Органическую фазу отделили и сушили над безводным сульфатом натрия, затем добавили активированный уголь (80 мг) и перемешивали 20 минут. Полученную суспензию профильтровали через 15 мм слой диатомита. Растворитель упарили при пониженном давлении и получили соединение **11** в виде желтого порошка. Продукт сушили в вакууме. Выход 72% (379 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  = 9.58 (s, 1H), 8.14 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Гц), 7.39 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Гц), 7.16 (d, 1H,  $J$  = 3.6 Гц), 6.46 (d, 1H,  $J$  = 3.6 Гц), 4.29 (s, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 126 МГц)  $\delta$  = 177.3, 156.6, 152.6, 145.9, 144.9, 127.6, 124.5, 124.1, 111.3, 29.5. Элементный анализ. Рассчитано для  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$ : С, 54.75; Н, 3.45; N, 5.32; Найдено: С, 54.47; Н, 3.47; N, 5.26. HRMS (ESI): Рассчитано 286.0144  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , Найдено: 286.0145.

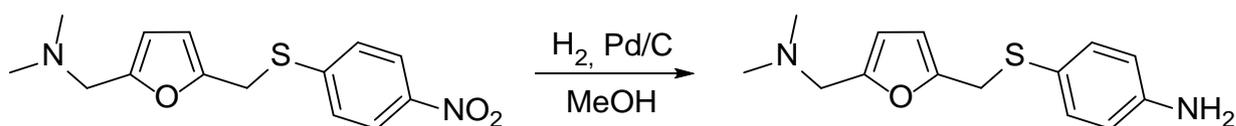
#### 3.4.4. Синтез N,N-диметил-1-(5-(((4-нитрофенил)тио)метил)фуран-2-ил)метанамина (**12**)



К раствору соединения **11** (100 мг, 0.380 ммоль) в абсолютном метаноле (9 мл) добавили жидкий диметиламин (0.4 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 40 минут. Затем смесь охладили до 0°C и небольшими порциями добавили боргидрид натрия (26.3 мг, 0.692 ммоль). Полученную смесь выдержали при 0°C в течение 20 минут после чего отогрели до комнатной температуры. Растворитель упарили при

пониженном давлении, остаток перерастворили в дихлорметане (20 мл). Полученный раствор отфильтровали от неорганических примесей и упарили досуха. Получили соединение **12** в виде желтого масла. Выход 99% (110 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta = 8.11$  (d, 2H,  $J = 9.1$  Гц), 7.38 (d, 2H,  $J = 9.1$  Гц), 6.16 (d, 1H,  $J = 2.9$  Гц), 6.11 (d, 1H,  $J = 2.9$  Гц), 4.22 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.24 (s, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 126 МГц)  $\delta = 152.8$ , 149.1, 146.5, 145.6, 127.3, 124.0, 109.7, 109.2, 56.0, 45.2, 29.8. Элементный анализ. Рассчитано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : С, 57.52; Н, 5.52; N, 9.58; Найдено: С, 57.41; Н, 5.47; N, 9.55. HRMS (ESI): Рассчитано 293.0954  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , Найдено: 293.0957.

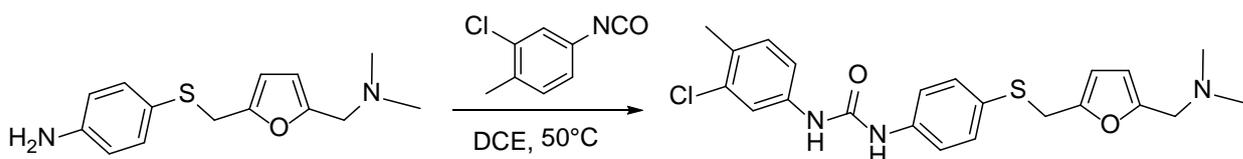
### 3.4.5. Синтез 4-(((5-((диметиламино)метил)фуран-2-ил)метил)тио)анилина (**13**)



В 10 мл сосуд Шленка, содержащий раствор соединения **12** (70 мг, 0.240 ммоль) в сухом метаноле (4 мл) добавили 10% палладий на активированном угле (12.8 мг, 5 мол. %). Реакционный сосуд продули водородом и подсоединили к шарикю с водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 6 часов, после чего профильтровали через 10 мм слой диатомита. Растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме. Получили соединение **13** в виде оранжевого масла. Выход 97% (61 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta = 7.13$  (d, 2H,  $J = 8.5$  Гц), 6.53 (d, 2H,  $J = 8.5$  Гц), 6.02 (d, 1H,  $J = 2.7$  Гц), 5.88 (d, 1H,  $J = 2.7$  Гц), 3.88 (s, 2H), 3.70 – 3.80 (brs, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.22 (s, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 126 МГц)  $\delta = 151.8$ , 151.2, 146.6, 135.2, 122.3, 115.4, 109.3, 108.3, 55.9, 45.0, 34.2. HRMS (ESI): Рассчитано  $[\text{M}+\text{H}]^+$  263.1213, Найдено: 263.1211.

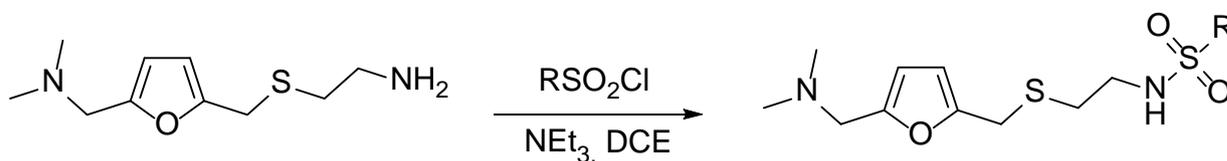
### 3.4.6. Синтез 1-(3-хлоро-4-метилфенил)-3-(4-(((5-((диметиламино)метил)фуран-2-ил)метил)тио)фенил)мочевины (14)



В круглодонную колбу, содержащую соединение **13** (61 мг, 0.232 ммоль) добавили раствор 3-хлор-4-метилфенилизоцианата (39 мг, 0.232 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (4 мл). Полученную смесь нагревали 10 часов при температуре 50°C. Растворитель упарили при пониженном давлении, а остаток очистили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент Et<sub>2</sub>O:EtOH = 6:1 (v/v)) и высушили в вакууме. Получили соединение **14** в виде желтоватого масла. Выход 72% (72 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ = 8.81 (br, 2H), 7.69 (d, 1H, J = 1.9 Гц), 7.40 (d, 2H, J = 8.6 Гц), 7.27 (d, 2H, J = 8.6 Гц), 7.22 (d, 1H, J = 8.3 Гц), 7.18 (dd, 1H, J = 8.3, 1.9 Гц), 6.11 (d, 1H, J = 2.9 Гц), 6.06 (d, 1H, J = 2.9 Гц), 4.10 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 6H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 126 МГц) δ = 152.3, 151.7, 150.2, 138.8, 138.7, 133.1, 131.8, 131.1, 128.3, 126.8, 118.7, 118.2, 117.0, 109.3, 108.5, 55.0, 44.4, 31.4, 18.8. Элементный анализ. Рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 61.46; H, 5.63; Cl, 8.24; N, 9.77; Найдено: C, 61.23; H, 5.61; Cl, 8.17; N, 9.65. HRMS (ESI): Рассчитано [M+Na]<sup>+</sup> 286.0144, Найдено: 286.0145.

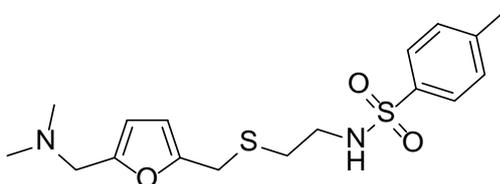
### 3.4.7. Синтез сульфонамидов **15** и **16** (общая методика)



В 25 мл круглодонную колбу поместили амин **5** (42.8 мг, 0.2 ммоль), триэтиламин (62 мкл, 0.44 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (3 мл). К полученному раствору прибавили раствор соответствующего сульфонилхлорида (0.2 ммоль, 1.0 экв.) в 1,2-дихлорэтане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, после чего разбавили 20 мл

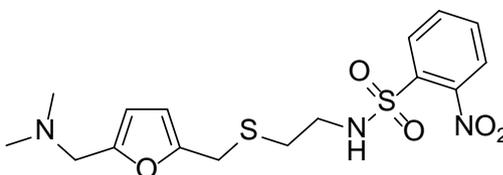
дихлорметана. Органическую фазу последовательно промыли водой (2 × 15 мл), насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (15 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (2 × 15 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 7:1 (v/v)). Полученный сульфонамид сушили в вакууме.

**N-(2-(((5-((диметиламино)метил)фуран-2-ил)метил)тио)этил)-4-метил-бензолсульфонамид (15)**



Выход 98%. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ = 7.63 (d, 2H, J = 8.2 Гц), 7.19 (d, 2H, J = 8.2 Гц), 6.20-6.70 (brs, 1H), 6.01 (d, 1H, J = 3.0 Гц), 5.98 (d, 1H, J = 3.0 Гц), 3.52 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.92 (t, 2H, J = 7.1 Гц), 2.41 (t, 2H, J = 7.1 Гц), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 6H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 126 МГц) δ = 151.3, 143.2, 137.8, 129.7, 126.9, 110.0, 108.1, 70.5, 55.8, 44.8, 44.8, 42.1, 31.6, 27.5, 21.5. HRMS (ESI): Рассчитано [M+H]<sup>+</sup> 369.1301, Найдено: 369.1289.

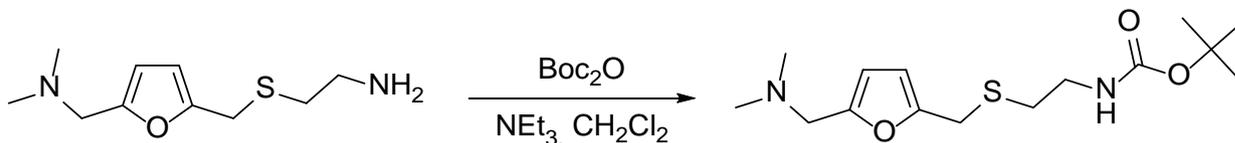
**N-(2-(((5-((диметиламино)метил)фуран-2-ил)метил)тио)этил)-2-нитро-бензолсульфонамид (16)**



Выход 85%. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ = 8.07 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 6.08 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.14 (t, 2H, J = 7.1 Гц), 2.58 (t, 2H, J = 7.1 Гц), 2.21 (s, 6H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 126 МГц) δ = 151.8, 151.0,

148.0, 134.1, 133.6, 132.7, 130.7, 125.2, 109.8, 108.2, 55.8, 44.9, 42.7, 31.5, 27.8.  
HRMS (ESI): Рассчитано  $[M+H]^+$  400.0995, Найдено: 400.0983.

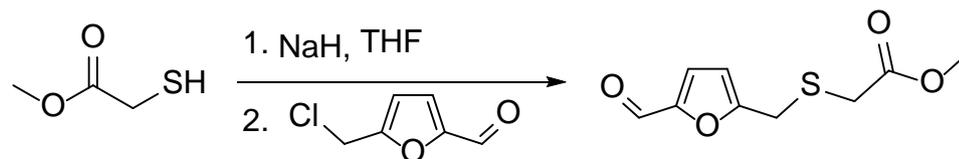
### 3.4.8. Синтез *tert*-бутил (2-(((5-((диметиламино)метил)фуран-2-ил)метил)тио)этил)карбамата (17)



В круглодонную колбу поместили амин **5** (94.3 мг, 0.44 ммоль), триэтиламин (20 мкл, 0.14 ммоль) и дихлорметан (5 мл). К полученному раствору прибавили раствор  $\text{Boc}_2\text{O}$  (96 мг, 0.44 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Колбу закрыли хлоркальциевой трубкой с хлоридом кальция. Реакционную смесь перемешивали 5 часов при комнатной температуре, после чего смесь разбавили 50 мл дихлорметана. Органическую фазу последовательно промыли водой ( $2 \times 20$  мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия ( $2 \times 20$  мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, после чего растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очистили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 10:1$  (v/v)). Продукт сушили в вакууме. Получили соединение **17** в виде бесцветного масла. Выход 95% (131 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta = 6.07$  (m, 2H), 5.39 (brs, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.56 (t, 2H,  $J = 6.7$  Гц), 2.20 (s, 6H), 1.39 (s, 9H).  
 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 126 МГц)  $\delta = 155.9, 151.9, 151.2, 109.5, 108.0, 79.2, 55.9, 44.9, 39.5, 31.9, 28.5, 27.9$ . Элементный анализ. Рассчитано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : С, 57.30; Н, 8.33; N, 8.91; Найдено: С, 57.20; Н, 8.41; N, 8.89.

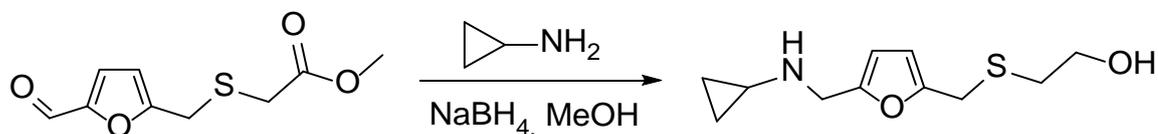
### 3.4.9. Синтез метил 2-(((5-формилфуран-2-ил)метил)тио)ацетата (18)



В сосуде Шленка гидрид натрия (1.60 г, 40 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) промыли абсолютным тетрагидрофураном (3 × 20 мл), после чего добавили 100 мл абсолютного тетрагидрофурана. К полученной суспензии по каплям прибавили метилмеркаптоацетат (3 мл, 33.55 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь охладили до 0°C и по каплям прибавили раствор 5-(хлорметил)фурфурола (4.85 г, 33.55 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, затем отогрели до комнатной температуры и перемешивали еще 3 часа. Полученный красно-оранжевый раствор профильтровали через 20 мм слой диатомита. Фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток растворили в 100 мл дихлорметана и промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, после чего растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент петролейный эфир : этилацетат = 3:1 (v/v)). Продукт сушили в вакууме.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ = 9.58 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, J = 3.3 Гц), 6.48 (d, 1H, J = 3.3 Гц), 3.91 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.23 (s, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 126 МГц) δ = 177.5, 170.4, 157.9, 152.8, 122.3, 111.2, 52.7, 32.9, 28.6. HRMS (ESI): Рассчитано [M+Na]<sup>+</sup> 237.0192, Найдено: 237.0195.

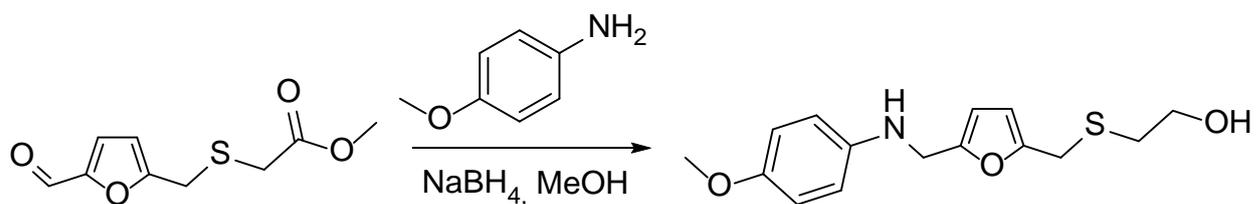
### 3.4.10. Синтез 2-(((5-((циклопропиламино)метил)фуран-2-ил)метил)тио)этан-1-ола (19)



К раствору соединения **18** (203 мг, 0.948 ммоль) в метаноле (5 мл) добавили циклопропиламин (78 мкл, 1.137 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь охладили до 0°C и небольшими порциями прибавили боргидрид натрия (107 мг, 2.84 ммоль). Смесь перемешивали 10 часов при комнатной температуре. Растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток растворили в дихлорметане (20 мл), промыли водой (15 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 15 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 10:1(v/v)) и высушили в вакууме. Получили соединение **19** в виде оранжевого масла. Выход 69% (149 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ = 6.06 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.58 (t, 2H, J = 6.3 Гц), 2.78 (brs, 2H), 2.83 (t, 2H, J = 6.3 Гц), 2.11 (m, 1H), 0.32-0.44 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 126 МГц) δ = 153.4, 150.8, 108.2, 108.0, 60.5, 45.9, 34.5, 29.8, 28.2, 6.1. HRMS (ESI): Рассчитано [M+H]<sup>+</sup> 228.1053, Найдено: 228.1062.

### 3.4.11. Синтез 2-(((5-(((4-метоксифенил)амино)метил)фуран-2-ил)метил)тио)этан-1-ола (**20**)



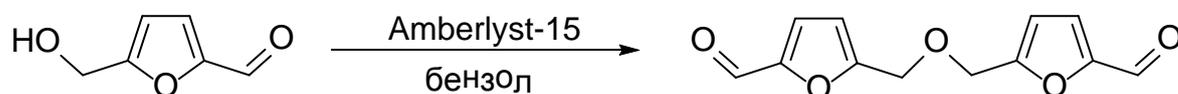
К раствору соединения **18** (165 мг, 0.770 ммоль) в метаноле (5 мл) добавили 4-метоксианилин (104.3 мг, 0.847 ммоль) и безводный сульфат магния (200 мг). Полученную смесь нагревали при перемешивании при температуре 50°C в течение часа. Затем реакционную смесь охладили до 0°C и небольшими порциями добавили боргидрид натрия (87 мг, 2.31 ммоль). Смесь перемешивали 10 часов при комнатной температуре. Растворитель

упарили при пониженном давлении. Остаток растворили в дихлорметане (20 мл), промыли водой (15 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 15 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 10:1(v/v)) и высушили в вакууме. Получили соединение **20** в виде оранжевого масла. Выход 77% (174 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ = 6.77 (d, 2H, J = 9.0 Гц), 6.65 (d, 2H, J = 9.0 Гц), 6.12 (d, 1H, J = 3.2 Гц), 6.09 (d, 1H, J = 3.2 Гц), 4.22 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.62 (t, 2H, J = 6.2 Гц), 3.34 (s, 1H), 3.16 (brs, 1H), 2.66 (t, 2H, J = 6.2 Гц). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 126 МГц) δ = 152.8, 152.6, 150.9, 141.4, 115.1, 114.6, 108.5, 108.1, 60.5, 55.8, 42.7, 34.7, 28.1. HRMS (ESI): Рассчитано [M+H]<sup>+</sup> 294.1158, Найдено: 294.1164.

### 3.5. Синтез производных 5-ГМФ

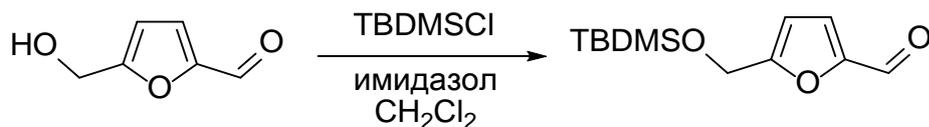
#### 3.5.1. Синтез 5,5'-(оксибис(метилен))бис(фуран-2-карбальдегида) (**22**)



В 250 мл круглодонную колбу снабженную насадкой Дина-Старка поместили 5-ГМФ (12.6 г, 0.1 моль), Amberlyst-15 (3 г) и сухой бензол (150 мл). Систему продули аргоном и кипятили с обратным холодильником 7 часов. Горячую реакционную смесь быстро профильтровали через 1 см слой диатомита. Фильтр промыли хлористым метиленом (3 × 30 мл). Объединенную органическую фазу упарили при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовали из системы дихлорметан/диэтиловый эфир, отфильтровали и высушили в вакууме. Получили соединение **22** в виде светло-оранжевого порошка. Выход 79% (9.19 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 9.62 (s, 2H), 7.19 (d, 2H, J = 3.5 Гц), 6.55 (d, 2H, J = 3.5 Гц), 4.62 (s, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц) δ 117.8, 157.4, 153.0, 121.9, 112.0, 64.8.

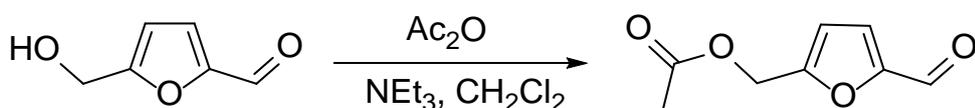
### 3.5.2. Синтез 5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)фуран-2-карбальдегида (**23**)



В 250 мл сосуд Шленка поместили имидазол (5.51 г, 80.91 ммоль) и 5-ГМФ (9.28 г, 73.55 ммоль). Сосуд продули аргоном и добавили 150 мл сухого дихлорметана. Перемешивали смесь при комнатной температуре до образования гомогенного раствора. К полученному раствору добавили TBDMSCl (11.64 г, 77.23 ммоль) и перемешивали полученную смесь 48 часов. Реакционную смесь вылили в двухфазную систему дихлорметан (400 мл) – вода (400 мл). Водную фазу промыли дихлорметаном (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 200 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, после чего растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт сушили в вакууме. Получили соединение **23** в виде оранжевой жидкости. Выход 100% (17.68 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  9.59 (s, 1H), 7.21 (d, 1H,  $J = 3.5$  Гц), 6.47 (d, 1H,  $J = 3.5$  Гц), 4.74 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

### 3.5.3. Синтез (5-формилфуран-2-ил)метил ацетата (**26**)

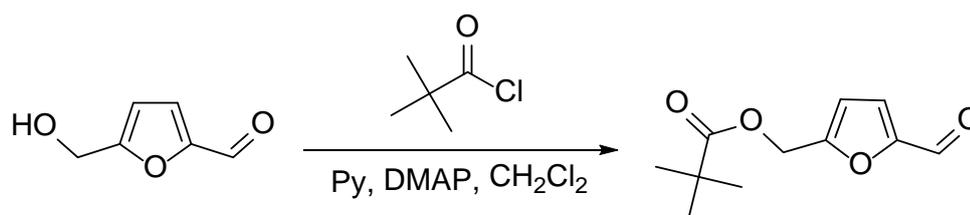


В 100 мл круглодонную колбу поместили 5-ГМФ (7.28 г, 57.75 ммоль), дихлорметан (50 мл) и триэтиламин (8.9 мл, 64 ммоль). Полученный раствор охладили до 0°C и по каплям прибавили раствор уксусного ангидрида (6 мл, 63.53 ммоль) в 10 мл дихлорметана. Перемешивали 8 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь вылили в двухфазную систему этилацетат (350 мл) – насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (300 мл). Органическую фазу промыли водой (200 мл)

и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 200 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, после чего добавили активированный уголь (150 мг) и перемешивали 20 минут. Полученную суспензию профильтровали через 30 мм слой диатомита. Фильтрат упарили при пониженном давлении. Продукт сушили в вакууме. Получили соединение **26** в виде оранжевой жидкости. Выход 87% (8.42 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 9.63 (s, 1H), 7.20 (d, 1H, *J* = 3.5 Гц), 6.58 (d, 1H, *J* = 3.5 Гц), 5.11 (s, 2H), 2.10 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц) δ 155.6, 136.1, 117.2, 108.8, 82.2, 74.1, 57.6. Элементный анализ. Рассчитано для C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>: С, 57.14; Н, 4.80; Найдено: С 57.21; Н, 4.90.

#### 3.5.4. Синтез (5-формилфуран-2-ил)метил пивалата (**28**)

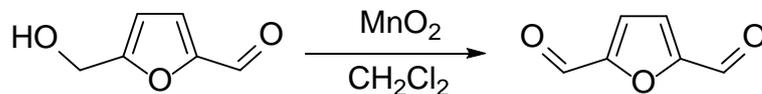


В 100 мл круглодонную колбу поместили 5-ГМФ (5.00 г, 39.65 ммоль), дихлорметан (70 мл), пиридин (5.13 мл, 63.44 ммоль) и DMAP (50 мг, 0.41 ммоль). Полученный раствор охладили до 0°C и по каплям прибавили раствор пивалоил хлорида (5.37 мл, 43.61 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавили диэтиловым эфиром (200 мл) и промыли последовательно насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, после чего растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт сушили в вакууме. Получили соединение **28** в виде желтого масла. Выход 78% (6.53 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 9.58 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, *J* = 3.4 Гц), 6.52 (d, 1H, *J* = 3.4 Гц), 5.07 (s, 2H), 1.16 (s, 9H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц) δ 177.8, 156.0, 152.8, 121.9, 112.1, 58.0, 38.9, 27.1, 26.5. Элементный анализ.

Рассчитано для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>: С, 62.85; Н, 6.71; Найдено: С 62.78; Н, 6.88. HRMS (ESI) Рассчитано [M+Na<sup>+</sup>] 233.0784, Найдено: 233.0790.

### 3.5.5. Синтез фуран-2,5-дикарбальдегида (30)

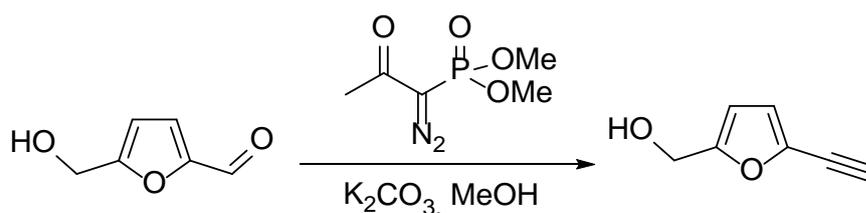


В 100 мл круглодонную колбу поместили 5-ГМФ (1.51 г, 11.97 ммоль), активированную двуокись марганца (9 г, 96.7 ммоль) и дихлорметан (40 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником 10 часов. Реакционную массу профильтровали через 20 мм слой диатомита. Фильтр промыли дихлорметаном (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу упарили при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме. Получили диальдегид **30** в виде белого порошка. Выход 71% (1.06 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 9.86 (s, 2H), 7.33 (s, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц) δ 181.1, 154.1, 122.5.

### 3.6. Алкинирование 5-ГМФ и его производных.

#### 3.6.1. Синтез (5-этинилфуран-2-ил)метанола (ГМЭФ) (21)

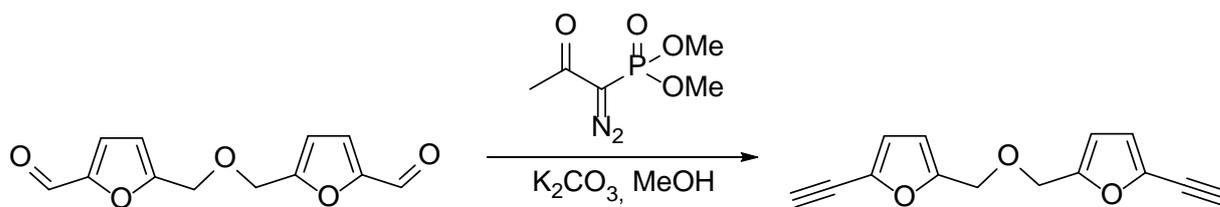


В сосуд Шленка поместили 5-ГМФ (970 мг, 7.70 ммоль) и карбонат калия (2.128 г, 15.4 ммоль). Сосуд вакуумировали и заполняли аргоном три раза. Добавили 90 мл абсолютного метанола и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре. С помощью шприца по каплям прибавили реагент Охиры-Бестмана (1.39 мл, 9.23 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре 10 часов, после чего разбавили ее диэтиловым эфиром (300 мл). Органическую фазу промыли раствором гидрокарбоната

натрия (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 100 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт сушили в вакууме. Получили соединение **21** (ГМЭФ) в виде бледно-желтого масла. Выход 97% (912 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 6.58 (d, 1H, *J* = 3.2 Гц), 6.26 (d, 1H, *J* = 3.2 Гц), 4.57 (s, 2H), 3.39 (s, 1H), 2.13 (brs, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц) δ 155.6, 136.2, 117.2, 108.9, 82.2, 74.1, 57.7. Элементный анализ. Рассчитано для C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: С, 68.85; Н, 4.95; Найдено: С 68.80; Н, 4.96. HRMS (CI) Рассчитано [M+H<sup>+</sup>] 123.0441, Найдено: 123.0463.

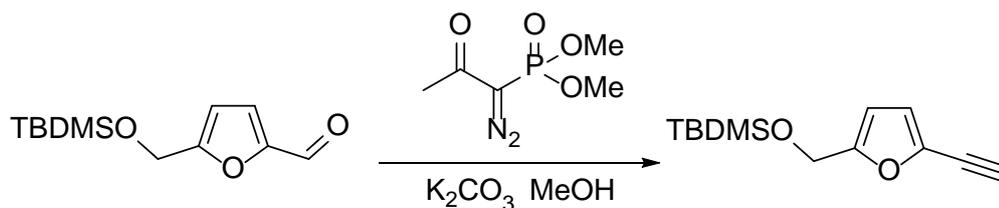
### 3.6.2. Синтез 5,5'-(оксибис(метилен))бис(2-этинилфурана) (**24**)



В 250 мл сосуд Шленка поместили димер 5-ГМФ **22** (1.405 г, 6 ммоль) и карбонат калия (2.898 ммоль, 20.97 ммоль). Сосуд вакуумировали и заполняли аргоном три раза, после чего добавили 90 мл абсолютного метанола и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. С помощью шприца по каплям прибавили реагент Охиры-Бестмана (1.91 мл, 12.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали ночь при комнатной температуре, после чего разбавили ее смесью диэтилового эфира (200 мл) и петролейного эфира (100 мл). Полученный раствор промыли раствором гидрокарбоната натрия (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 150 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме. Получили диин **24** в виде красно-оранжевого масла, затвердевающего при хранении в холодильнике. Выход 99% (1.345 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  6.59 (d, 2H,  $J = 3.2$  Гц), 6.32 (d, 2H,  $J = 3.2$  Гц), 4.46 (s, 4H), 3.39 (s, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц)  $\delta$  152.9, 136.6, 117.2, 110.8, 82.2, 74.0, 64.0. Элементный анализ. Рассчитано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3$ : С, 74.33; Н, 4.46; Найдено: С, 74.29; Н, 4.39. HRMS (ESI) Рассчитано  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  249.0522, Найдено: 249.0515.

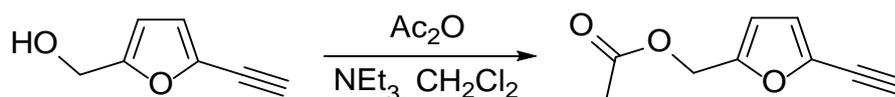
### 3.6.3. Синтез *трет*-бутил((5-этинилфуран-2-ил)метокси)диметилсилана (**25**)



В 250 мл сосуд Шленка поместили альдегид **23** (1.364 г, 5.675 ммоль) и карбонат калия (1.569 г, 11.4 ммоль). Сосуд вакуумировали и заполняли аргоном три раза, после чего добавили 60 мл абсолютного метанола. Полученную смесь перемешивали 15 минут при комнатной температуре. С помощью шприца по каплям прибавили реагент Охиры-Бестмана (1.03 мл, 6.81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 часов при комнатной температуре, после чего разбавили петролейным эфиром (200 мл). Полученный раствор промыли раствором гидрокарбоната натрия (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия ( $2 \times 150$  мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, после чего профильтровали через 5 мм слой силикагеля и упарили при пониженном давлении. Продукт сушили в вакууме. Получили соединение **25** в виде светло-желтого масла. Выход 90% (1.213 г).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  6.58 (d, 1H,  $J = 3.3$  Гц), 6.21 (d, 1H,  $J = 3.2$  Гц), 4.62 (s, 2H), 3.38 (s, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц)  $\delta$  156.1, 135.6, 117.2, 108.1, 81.8, 58.4, 26.0, 18.5, -5.1. Элементный анализ. Рассчитано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$ : С, 66.05; Н, 8.53; Найдено: С 65.64; Н, 8.57. HRMS (ESI) Рассчитано  $[\text{M}+\text{H}^+]$  237.1305, Найдено: 237.1309.

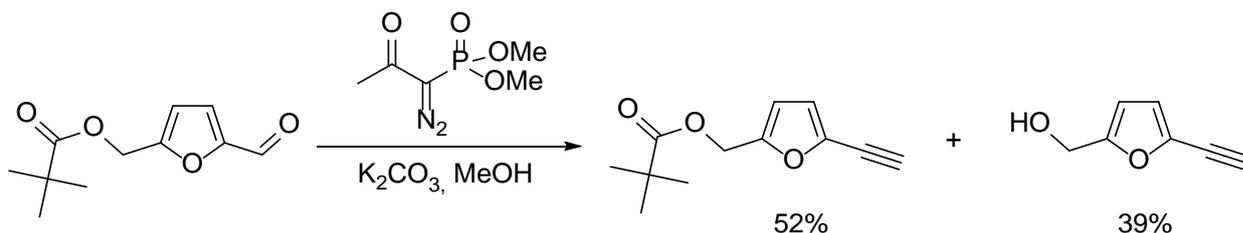
### 3.6.4. Синтез (5-этинилфуран-2-ил)метил ацетата (27)



В 25 мл колбу поместили ГМЭФ **21** (244 мг, 2 ммоль), дихлорметан (6 мл) и триэтиламин (417 мкл, 3 ммоль). Полученную смесь охладили до 0°C и по каплям прибавили уксусный ангидрид (236 мкл, 2.5 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Полученную смесь разбавили этилацетатом (40 мл). Органическую фазу промыли водой (3 × 30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 30 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт сушили в вакууме. Получили соединение **27** в виде бледно-желтого масла. Выход 98% (323 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 6.60 (d, 1H, *J* = 3.4 Гц), 6.38 (d, 1H, *J* = 3.4 Гц), 5.01 (s, 2H), 3.39 (s, 1H), 2.07 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц) δ 170.6, 150.8, 136.7, 117.1, 111.6, 82.3, 73.7, 57.9, 20.9. Элементный анализ. Рассчитано для C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>: C, 65.85; H, 4.91; Найдено: C 65.28; H, 5.11. HRMS (ESI) Рассчитано [M+H<sup>+</sup>] 165.0546, Найдено: 165.0550.

### 3.6.5. Синтез (5-этинилфуран-2-ил)метил пивалата (29)

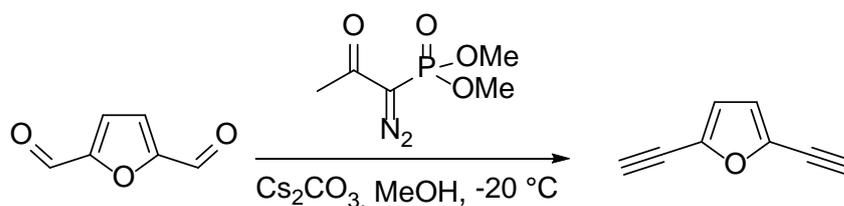


В 100 мл сосуд Шленка поместили альдегид **28** (1.75 г, 8.325 ммоль) и карбонат калия (2.301 г, 16.65 ммоль). Сосуд вакуумировали и заполняли аргоном три раза, после чего добавили 60 мл абсолютного метанола и перемешивали полученную смесь 10 минут при комнатной температуре. По каплям прибавили реагент Охиры-Бестмана (1.51 мл, 9.99 ммоль). Смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего разбавили ее диэтиловым эфиром (200 мл). Полученный раствор промыли водой (200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 100 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, после чего растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир - этилацетат = 4:1 (v/v)). Получили (5-этинилфуран-2-ил)метил пивалат **29** (52%, 871 мг) и ГМЭФ **21** (39%, 396 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 6.61 (d, 1H, *J* = 3.3 Гц), 6.36 (d, 1H, *J* = 3.3 Гц), 5.01 (s, 2H), 3.40 (s, 1H), 1.20 (s, 9H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц) δ 178.1, 151.2, 136.5, 117.1, 111.1, 82.2, 73.8, 58.0, 38.9, 27.2. Элементный анализ. Рассчитано для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: С, 69.89; Н, 6.84; Найдено: С 69.75; Н, 6.91.

### 3.6.6. Синтез 2,5-диэтинилфурана (**31**)



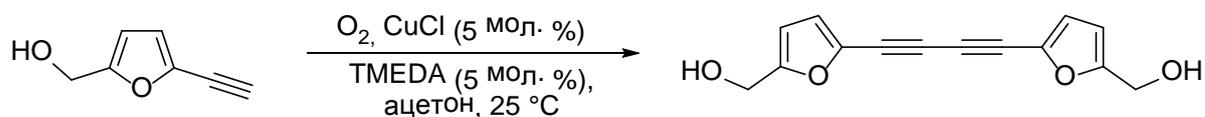
В 50 мл сосуд Шленка поместили диальдегид **30** (248 мг, 2 ммоль) и карбонат цезия (2.28 г, 7 ммоль). Сосуд вакуумировали и заполняли аргоном три раза, после чего добавили 30 мл абсолютного метанола. Смесь перемешивали 15 минут при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охладили до -20°C и по каплям прибавили реагент Охиры-Бестмана (0.635 мл, 4.2 ммоль). Смесь перемешивали при -20°C в течение 2 часов, после чего отогрели до комнатной температуры и перемешивали еще 2 часа. Метанольный раствор разбавили водой (10 мл) и экстрагировали продукт циклогексаном (15 мл). Органическую фазу промыли водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 10 мл). Сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор может быть использован как источник 2,5-диэтинилфурана **31**. Выход 89% (определено по ЯМР с использованием 1,4-

диоксана в качестве внутреннего стандарта). Для регистрации спектров ЯМР продукт экстрагировали из реакционной смеси небольшой порцией дейтерированного циклогексана.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{C}_6\text{D}_{12}$ , 500 МГц)  $\delta$  6.40 (s, 2H), 3.07 (s, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{C}_6\text{D}_{12}$ , 125 МГц) 137.9, 116.4, 81.3, 73.7. HRMS (CI) Рассчитано  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}^+]$  149.0597, Найдено: 149.0586.

### 3.7. Сочетание Глазера-Эглинтон-Хэя.

#### 3.7.1. Синтез (бута-1,3-диин-1,4-диилбис(фуран-5,2-диил))диметанола (32)

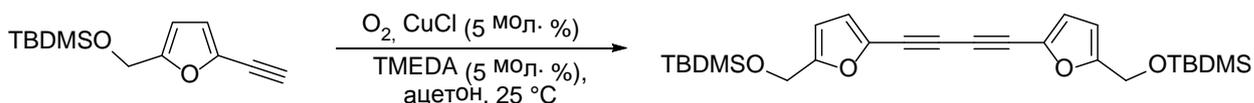


В 10 мл пробирку поместили хлорид меди (I) (12 мг, 0.1196 ммоль) и ацетон (2 мл). Добавили TMEDA (18 мкл, 0.1196 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение двух минут до образования гомогенного синего раствора. Через раствор с помощью длинной стальной иглы пустили ток кислорода и через две минуты, не прекращая ток кислорода, добавили раствор ГМЭФ **21** (292 мг, 2.391 ммоль) в ацетоне (1 мл). Пропускали кислород через полученную смесь в течение 3 часов. Из-за испарения вызванного током газа, в процессе реакции добавили в пробирку еще 3 мл ацетона. После завершения реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь вылили в двухфазную систему этилацетат (20 мл) – насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл). Органическую фазу промыли водой (2 × 20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили при пониженном давлении, а остаток кристаллизовали из диэтилового эфира. Получили соединение **32** в виде желто-коричневого порошка. Выход 95% (275 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 МГц)  $\delta$  7.09 (d, 2H,  $J = 3.4$  Гц), 6.46 (d, 2H,  $J = 3.4$  Гц), 5.43 (t, 2H,  $J = 6.0$  Гц), 4.42 (d, 4H,  $J = 6.0$  Гц).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 125 МГц)  $\delta$  159.4, 133.7, 121.3, 108.8, 77.9, 74.8, 55.7. Элементный анализ.

Рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>: C, 69.42; H, 4.16; Найдено: C, 69.11; H, 4.27. HRMS (ESI) Рассчитано [M+Na<sup>+</sup>] 265.0471, Найдено: 265.0478.

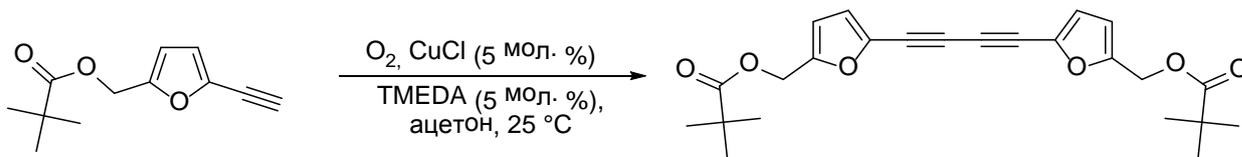
### 3.7.2. Синтез 1,4-бис(5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)фуран-2-ил)бута-1,3-диина (**33**)



В 25 мл круглодонную колбу поместили хлорид меди (I) (50 мг, 0.5 ммоль), ацетон (7 мл) и TMEDA (77.3 мкл, 0.5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре до получения гомогенного синего раствора. Через раствор с помощью длинной стальной иглы пустили ток кислорода и через три минуты, не прекращая ток кислорода, добавили раствор алкина **25** (2.364 г, 10 ммоль) в ацетоне (3 мл). Кислород пропускали через интенсивно перемешиваемую реакционную смесь в течение 20 минут. Затем смесь разбавили насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и полученный раствор экстрагировали петролейным эфиром (3 × 50 мл). Экстракт промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 50 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель упарили при пониженном давлении. Получили соединение **33** в виде коричневого масла затвердевающего при охлаждении. Выход 97% (2.281 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 6.71 (d, 2H, J = 3.2 Гц), 6.26 (d, 2H, J = 3.2 Гц), 4.63 (s, 4H), 0.91 (s, 18H), 0.10 (s, 12H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц) δ 157.4, 135.6, 119.8, 108.6, 78.5, 74.3, 58.5, 26.0, 18.5, -5.2. Элементный анализ. Рассчитано для C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>: C, 66.34; H, 8.14; Найдено: C, 66.12; H, 8.20. HRMS (ESI) Рассчитано [M+Na<sup>+</sup>] 493.2201, Найдено: 493.2189.

### 3.7.3. Синтез (бута-1,3-диин-1,4-диилбис(фуран-5,2-диил))бис(метилен) бис(2,2-диметилпропаноата) (34)

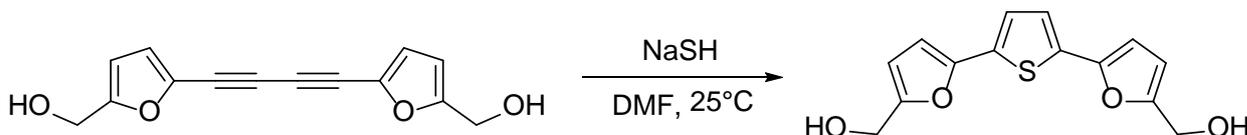


В 10 мл пробирку поместили хлорид меди (I) (1.08 мг, 0.0109 ммоль) и ацетон (2 мл). Добавили TMEDA (1.65 мкл, 0.0109 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение двух минут до образования гомогенного голубого раствора. Через раствор с помощью длинной стальной иглы пустили ток кислорода и через две минуты, не прекращая ток кислорода, добавили раствор алкина **29** (43.8 мг, 0.2178 ммоль) в ацетоне (1 мл). Пропускали кислород через полученную смесь в течение 4 часов. Из-за испарения вызванного током газа, в процессе реакции добавили в пробирку еще 3 мл ацетона. После завершения реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь упарили при пониженном давлении, а остаток разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир : этилацетат = 95:5 (v/v)). Получили диин **34** в виде коричневого масла. Выход 92% (41.1 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  6.73 (d, 2H,  $J = 3.3$  Гц), 6.39 (d, 2H,  $J = 3.3$  Гц), 5.02 (s, 4H), 1.20 (s, 18H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц)  $\delta$  178.1, 152.6, 136.4, 119.8, 111.5, 78.6, 73.9, 58.0, 39.0, 27.24. Элементный анализ. Рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_6$ : C, 70.23; H, 6.38; Найдено: C, 69.97; H, 6.40. HRMS (ESI) Рассчитано  $[\text{M}+\text{H}^+]$  411.1802, Найдено: 411.1797.

## 3.8. Гетероциклизация диенов в аналоги RITA

### 3.8.2. Синтез (тиофен-2,5-диилбис(фуран-5,2-диил))диметанола (35)

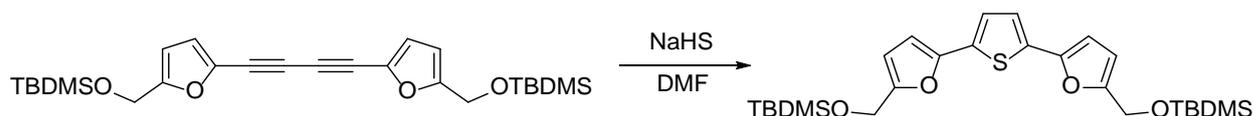


Диин **32** (69 мг, 0.2849 ммоль) и безводный гидросульфид натрия (47.9 мг, 0.855 ммоль) поместили в заполненную аргоном 5 мл виалу с септой. С

помощью шприца добавили 2.5 мл абсолютного N,N-диметилформаида и перемешивали полученный темно-красный раствор при комнатной температуре в течение часа. Реакционную массу разбавили этилацетатом (60 мл) и промыли полученный раствор водой (2 × 20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 20 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>:MeOH = 10:1 (v/v)). Продукт сушили в вакууме. Получили соединение **35** в виде светло-коричневого порошка. Выход 91% (71.6 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (acetone-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 7.25 (s, 2H), 6.62 (d, 2H, J = 3.0 Гц), 6.39 (d, 2H, J = 3.0 Гц), 4.56 (d, 4H, J = 5.8 Гц), 4.33 (t, 2H, J = 5.8 Гц). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (acetone-d<sub>6</sub>, 125 МГц) δ 155.0, 147.8, 131.6, 122.6, 108.8, 105.7, 55.9. Элементный анализ. Рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>S: С, 60.86; Н, 4.38; Найдено: С, 60.49; Н, 4.60. HRMS (ESI) Рассчитано [M<sup>+</sup>] 276.0451, Найдено: 276.0458.

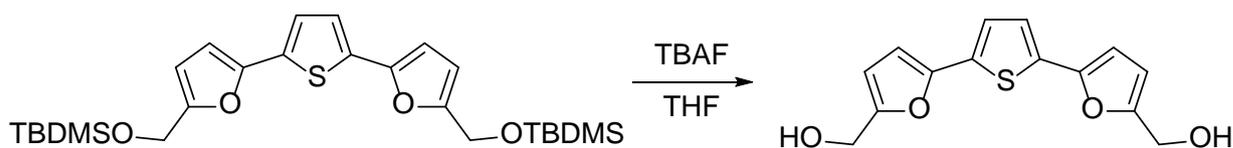
### 3.8.3. Синтез 2,5-бис(5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)фуран-2-ил)тиофена (**36**)



Диин **33** (94 мг, 0.2 ммоль) и безводный гидросульфид натрия (34 мг, 0.6 ммоль) поместили в заполненную аргоном 5 мл виалу с септой. С помощью шприца добавили 2 мл абсолютного N,N-диметилформаида и перемешивали полученный темно-красный раствор при комнатной температуре в течение часа. Реакционную массу разбавили петролейным эфиром (60 мл) и промыли полученный раствор водой (2 × 20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 20 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт сушили в вакууме. Получили соединение **36** в виде темно-красного масла. Выход 96% (96.8 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  7.14 (s, 2H), 6.44 (d, 2H,  $J = 3.3$  Гц), 6.29 (d, 2H,  $J = 3.3$  Гц), 4.68 (s, 4H), 0.94 (s, 18H), 0.13 (s, 12H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц)  $\delta$  153.9, 148.8, 132.3, 123.0, 109.6, 106.0, 58.3, 26.1, 18.6, -5.0. Элементный анализ. Рассчитано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{SSi}_2$ : С, 61.86; Н, 7.99; Найдено: С, 61.54; Н, 8.11. HRMS (ESI) Рассчитано  $[\text{M}^+]$  504.2180, Найдено: 504.2164.

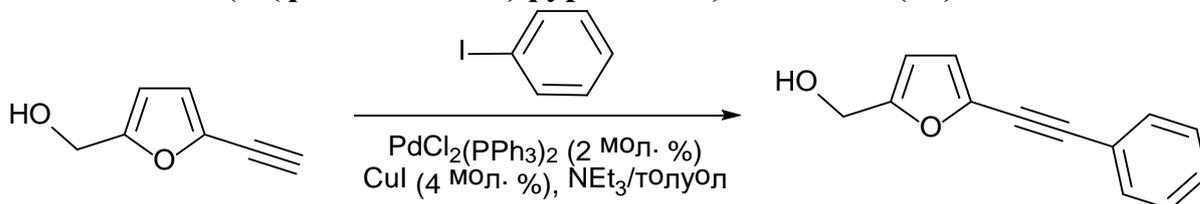
### 3.8.4. Десилилирование соединения 36.



В виалу, содержащую соединение **36** (51 мг, 0.101 ммоль) добавили 1.0 М раствор ТВАФ в тетрагидрофуране (0.5 мл, 0.5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем реакционную смесь разбавили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом ( $3 \times 5$  мл). Объединенную органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия ( $2 \times 5$  мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, после чего растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 10:1$  (v/v)). Продукт сушили в вакууме. Получили соединение **35** в виде светло-коричневого порошка. Выход 98% (27.3 мг).

## 3.9. Реакция Соногаширы

### 3.9.1. Синтез (5-(фенилэтинил)фуран-2-ил)метанола (**37**)

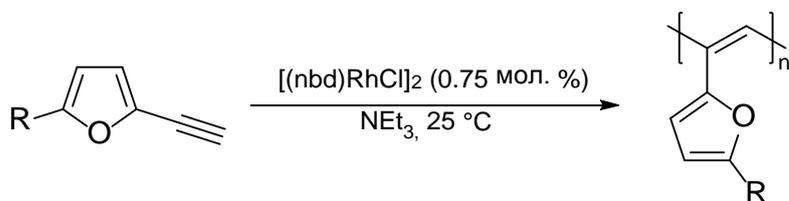


В 25 мл сосуд Шленка поместили  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (39 мг, 0.055 ммоль) и иодид меди (I) (21 мг, 0.11 ммоль). Сосуд вакуумировали и заполняли аргоном три раза, после чего добавили толуол (5 мл) и триэтиламин (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре 15 минут. Добавили иодбензол (0.31 мл, 2.77 ммоль) и перемешивали полученную смесь еще 15 минут. Затем добавили раствор

ГМЭФ **21** (335 мг, 2.74 ммоль) в абсолютном толуоле (1 мл) и перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 10 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавили этилацетатом (150 мл), полученный раствор промыли насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 × 100 мл), водой (100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 × 100 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Добавили 70 мг активированного угля и перемешивали полученную смесь в течение 20 минут. Полученную суспензию профильтровали через 15 мм слой диатомита. Фильтрат упарили при пониженном давлении. Продукт сушили в вакууме. Получили соединение **37** в виде оранжевого масла. Выход 96% (521 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 МГц) δ 7.54 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 6.62 (d, 1H, *J* = 3.0 Гц), 6.35 (d, 1H, *J* = 3.0 Гц), 4.64 (s, 2H), 1.95 (brs, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц) δ 155.3, 137.1, 131.5, 128.9, 128.5, 122.3, 116.2, 109.2, 93.6, 79.5, 57.7. Элементный анализ. Рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>: C, 78.77; H, 5.09; Найдено: C, 78.71; H, 5.01. HRMS (ESI) Рассчитано [M+Na<sup>+</sup>] 221.0573, Найдено: 221.0583.

### 3.10. Полимеризация 2-этинилфуранов (общая методика)



В 10 мл вials помещали этинилфуран (2 ммоль) в триэтиламин (2 мл). Сосуд продули аргоном и добавили раствор [(nbd)RhCl]<sub>2</sub> (7.4 мг, 0.015 ммоль) в триэтиламин (1 мл). Полученную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Выпавший коричневый осадок отфильтровали, промыли метанолом и сушили в вакууме. Поли(*трет*-бутил((5-этинилфуран-2-ил)метокси)диметилсилан) – выход 79%; поли(5-этинилфуран-2-ил)метанол – выход 66%; поли(5,5'-(оксибис(метилен))бис(2-этинилфуран)) – выход 71%; поли(2,5-диэтинилфуран) – выход 57%.

## Выводы

- 1) Произведена оценка потенциала использования 5-ГМФ в синтезе биологически-активных соединений, на примере модельного синтеза ранитидина. Предложен способ синтеза ингибитора ВИЧ-1 (САР-1) из 5-ГМФ и впервые выполнено рентгеноструктурное исследование данного биологически-активного соединения. На основе предложенного метода синтеза был получен также ряд новых структурных аналогов САР-1.
- 2) С помощью комплекса физико-химических методов на основе одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР, а также масс-спектрометрии высокого разрешения изучен процесс старения 5-ГМФ при хранении. Показано, что в процессе старения происходит образование димеров и олигомеров 5-ГМФ. Данный процесс обусловлен тесными межмолекулярными контактами реализующимися в растворе и расплаве 5-ГМФ.
- 3) Методом прямого одностадийного алкинилирования получены потенциальные соединения платформы на основе 5-ГМФ и его производных. С высокими выходами синтезированы (5-этинилфуран-2-ил)метанол, 5,5'-(оксибис(метилен))бис(2-этинилфуран), *трет*-бутил((5-этинилфуран-2-ил)метокси)диметилсилан, (5-этинилфуран-2-ил)метил пивалат и 2,5-диэтинилфуран.
- 4) Изучена реакционная способность синтезированных этинильных производных в реакциях Глазера-Эглентона-Хэя и Соногаширы. Показано, что полученные соединения являются удобными предшественниками для синтеза аналогов противоракового препарата RITA.
- 5) На основе полученных этинилфуранов посредством [Rh]-катализируемой полимеризации синтезированы первые примеры фуран-замещенных полиацетиленов. Морфология полученных полимеров изучена с помощью сканирующей электронной микроскопии, которая показала зависимость структуры полимера от строения исходных этинилфуранов.

## Благодарности

Автор выражает огромную признательность коллективу преподавателей ГБОУ Школы №192 г. Москвы за моральную поддержку в период пребывания в аспирантуре, а также отдельную благодарность:

к.х.н. Залесскому С.С. – за регистрацию спектров ЯМР и ценные научные дискуссии;

к.х.н. Кашину А.С. – за выполнение микроскопических исследований и ценные научные дискуссии;

к.х.н. Хемчану Л.Л. – за регистрацию масс-спектров высокого разрешения и ценные научные дискуссии;

Руховичу Г.Д. – за разработку программы для анализа масс-спектров;

Титову И.Ю. – за ценные советы и всестороннюю помощь в выполнении исследований;

Шлапакову Н.С. – за позитивное мышление и хорошее настроение;

Лесиву А.В. и проф. Иоффе С.Л. – за первый опыт научной работы;

к.х.н. Кучерову Ф.А. и к.х.н. Галкину К.И. – за плодотворное обсуждение различных аспектов органического синтеза;

Фахрутдинову А.Н. – за регистрацию спектров ЯМР;

Дегтяревой Е.С. – за моральную поддержку и дружеские советы;

Цедилину А.М., Еремину Д.Б. и к.х.н. Ю.В. Бурыкиной – за регистрацию масс-спектров высокого разрешения;

д.х.н. Хрусталеву В.Н. – за выполнение рентгеноструктурных исследований.

## Список литературы

1. Anastas, P., Eghbali, N., Green Chemistry: Principles and Practice // *Chem. Soc. Rev.* - **2010** - 39(1), 301-312.
2. Christensen, C.H., Rass-Hansen, J., Marsden, C.C., Taarning, E., Egeblad, K., The Renewable Chemicals Industry // *ChemSusChem* - **2008** - 1(4), 283-289.
3. Dunn, P.J., The importance of Green Chemistry in Process Research and Development // *Chem. Soc. Rev.* - **2012** - 41(4), 1452-1461.
4. Sheldon, R.A., Green chemistry, catalysis and valorization of waste biomass // *J. Mol. Cat. A: Chem.* - **2016** - 422, 3-12.
5. Sheldon, R.A., The E Factor: fifteen years on // *Green Chem.* - **2007** - 9(12), 1273-1283.
6. Sheldon, R.A., E factors, green chemistry and catalysis: an odyssey // *Chem. Comm.* - **2008** - (29), 3352-3365.
7. Field, C.B., Behrenfeld, M.J., Randerson, J.T., Falkowski, P., Primary Production of the Biosphere: Integrating Terrestrial and Oceanic Components // *Science* - **1998** - 281(5374), 237-240.
8. Geboers, J.A., Van de Vyver, S., Ooms, R., Op de Beeck, B., Jacobs, P.A., Sels, B.F., Chemocatalytic conversion of cellulose: opportunities, advances and pitfalls // *Catal. Sci. Technol.* - **2011** - 1(5), 714-726.
9. Van de Vyver, S., Geboers, J., Jacobs, P.A., Sels, B.F., Recent Advances in the Catalytic Conversion of Cellulose // *ChemCatChem* - **2011** - 3(1), 82-94.
10. Fenton, H.J.H., Gostling, M., LXXXV.-Derivatives of methylfurfural // *J. Chem. Soc. Trans.* - **1901** - 79(0), 807-816.
11. Kiermayer, J., A derivative of furfuraldehyde from laevulose // *Chem. Ztg.* - **1895** - 19, 1003-1006.

12. Zhao, H., Holladay, J.E., Brown, H., Zhang, Z.C., Metal Chlorides in Ionic Liquid Solvents Convert Sugars to 5-Hydroxymethylfurfural // *Science* - **2007** - 316(5831), 1597-1600.
13. Kuster, B.F.M., 5-Hydroxymethylfurfural (HMF). A Review Focussing on its Manufacture // *Starch - Stärke* - **1990** - 42(8), 314-321.
14. Kläusli, T., AVA Biochem: commercialising renewable platform chemical 5-HMF // *Green Proc. Synth.* - **2014** - 3(3), 235.
15. Krawielitzki, S., Kläusli, T.M., Modified Hydrothermal Carbonization Process for Producing Biobased 5-HMF Platform Chemical // *Ind. Biotech.* - **2015** - 11(1), 6-8.
16. van Putten, R.-J., van der Waal, J.C., de Jong, E., Rasrendra, C.B., Heeres, H.J., de Vries, J.G., Hydroxymethylfurfural, A Versatile Platform Chemical Made from Renewable Resources // *Chem. Rev.* - **2013** - 113(3), 1499-1597.
17. Serrano-Ruiz, J.C., Luque, R., Sepulveda-Escribano, A., Transformations of biomass-derived platform molecules: from high added-value chemicals to fuels via aqueous-phase processing // *Chem. Soc. Rev.* - **2011** - 40(11), 5266-5281.
18. Gallezot, P., Conversion of biomass to selected chemical products // *Chem. Soc. Rev.* - **2012** - 41(4), 1538-1558.
19. Rosatella, A.A., Simeonov, S.P., Frade, R.F.M., Afonso, C.A.M., 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) as a building block platform: Biological properties, synthesis and synthetic applications // *Green Chem.* - **2011** - 13(4), 754-793.
20. Zakrzewska, M.E., Bogel-Łukasik, E., Bogel-Łukasik, R., Ionic Liquid-Mediated Formation of 5-Hydroxymethylfurfural—A Promising Biomass-Derived Building Block // *Chem. Rev.* - **2011** - 111(2), 397-417.
21. Lewkowski, J., Synthesis, chemistry and applications of 5-hydroxymethylfurfural and its derivatives // *Arkivoc* - **2001** - 2.

22. Moreau, C., Belgacem, M.N., Gandini, A., Recent Catalytic Advances in the Chemistry of Substituted Furans from Carbohydrates and in the Ensuing Polymers // *Top. Catal.* - **2004** - 27(1), 11-30.
23. Egorova, K.S., Ananikov, V.P., Which Metals are Green for Catalysis? Comparison of the Toxicities of Ni, Cu, Fe, Pd, Pt, Rh, and Au Salts // *Angew. Chem. Int. Ed.* - **2016** - 55(40), 12150-12162.
24. Egorova, K.S., Ananikov, V.P., Toxicity of Ionic Liquids: Eco(cyto)activity as Complicated, but Unavoidable Parameter for Task-Specific Optimization // *ChemSusChem* - **2014** - 7(2), 336-360.
25. Sanda, K., Rigal, L., Gaset, A., Synthèse du 5-bromométhyl- et du 5-chlorométhyl-2-furannecarboxaldéhyde // *Carbohydr. Res.* - **1989** - 187(1), 15-23.
26. Bredihhin, A., Mäeorg, U., Vares, L., Evaluation of carbohydrates and lignocellulosic biomass from different wood species as raw material for the synthesis of 5-bromomethylfurfural // *Carbohydr. Res.* - **2013** - 375, 63-67.
27. Breeden, S.W., Clark, J.H., Farmer, T.J., Macquarrie, D.J., Meimoun, J.S., Nonne, Y., Reid, J.E.S.J., Microwave heating for rapid conversion of sugars and polysaccharides to 5-chloromethyl furfural // *Green Chem.* - **2013** - 15(1), 72-75.
28. Reichstein, T., Zschokke, H., Über 5-Methyl-furfuryl-chlorid // *Helv. Chim. Acta* - **1932** - 15(1), 249-253.
29. Coelho, J.A.S., Trindade, A.F., Andre, V., Teresa Duarte, M., Veiros, L.F., Afonso, C.A.M., Trienamines derived from 5-substituted furfurals: remote  $\epsilon$ -functionalization of 2,4-dienals // *Org. Biomol. Chem.* - **2014** - 12(46), 9324-9328.
30. Jew, S.S., Park, H.G., Park, B.S., Lim, D.Y., 2 - substituted heterocyclic compounds and antitumor composition comprising the same // Патент - **2004**.
31. Sanda, K., Rigal, L., Delmas, M., Gaset, A., The Vilsmeier Reaction: A New Synthetic Method for 5-(Chloromethyl)-2-furaldehyde // *Synthesis* - **1992** - 1992(06), 541-542.

32. Rajmohan, R., Gayathri, S., Vairaprakash, P., Facile synthesis of 5-hydroxymethylfurfural: a sustainable raw material for the synthesis of key intermediates toward 21,23-dioxaporphyrins // *RSC Adv.* - **2015** - 5(121), 100401-100407.
33. Middendorp, J.A., Sur l'oxyméthylfurfurol // *Rec. Trav. Chim. Pays-Ba.* - **1919** - 38(1), 1-71.
34. Villain-Guillot, P., Gualtieri, M., Bastide, L., Roquet, F., Martinez, J., Amblard, M., Pugniere, M., Leonetti, J.-P., Structure–Activity Relationships of Phenyl-Furanyl-Rhodanines as Inhibitors of RNA Polymerase with Antibacterial Activity on Biofilms // *J. Med. Chem.* - **2007** - 50(17), 4195-4204.
35. Bedjeguelal, K., Rabot, R., Kaloun, E.B., Mayer, P., Marchand, A., Rahier, N., Schambel, P., Bienayme, H., *Pyrazolopyridine derivatives as anticancer agent*, Патент **2011**
36. Stensrud, K., 5-(hydroxymethyl) furan-2-carbaldehyde (hmf) sulfonates and process for synthesis thereof // Патент - **2014**.
37. Hashmi, A.S.K., Weyrauch, J.P., Kurpejović, E., Frost, T.M., Miehlisch, B., Frey, W., Bats, J.W., Gold Catalysis: Phenol Synthesis in the Presence of Functional Groups // *Chem. Eur. J.* - **2006** - 12(22), 5806-5814.
38. Quiroz-Florentino, H., Aguilar, R., Santoyo, B.M., Díaz, F., Tamariz, J., Total Syntheses of Natural Furan Derivatives Rehmanones A, B, and C // *Synthesis* - **2008** - 2008(07), 1023-1028.
39. Balakrishnan, M., Sacia, E.R., Bell, A.T., Etherification and reductive etherification of 5-(hydroxymethyl)furfural: 5-(alkoxymethyl)furfurals and 2,5-bis(alkoxymethyl)furans as potential bio-diesel candidates // *Green Chem.* - **2012** - 14(6), 1626-1634.
40. Cottier, L., Descotes, G., Eymard, L., Rapp, K., Syntheses of  $\gamma$ -Oxo Acids or  $\gamma$ -Oxo Esters by Photooxygenation of Furanic Compounds and Reduction Under Ultrasound: Application to the Synthesis of 5-Aminolevulinic Acid Hydrochloride // *Synthesis* - **1995** - 1995(03), 303-306.

41. Rauchfuss, T.B., Thananattchanon, T., Efficient method for preparing 2,5-dimethylfuran // Патент - **2011**.
42. Thananattchanon, T., Rauchfuss, T.B., Efficient Production of the Liquid Fuel 2,5-Dimethylfuran from Fructose Using Formic Acid as a Reagent // *Angew. Chem. Int. Ed.* - **2010** - 49(37), 6616-6618.
43. Walia, M., Sharma, U., Agnihotri, V.K., Singh, B., Silica-supported boric acid assisted conversion of mono- and poly-saccharides to 5-hydroxymethylfurfural in ionic liquid // *RSC Adv.* - **2014** - 4(28), 14414-14418.
44. Zhou, X., Rauchfuss, T.B., Production of Hybrid Diesel Fuel Precursors from Carbohydrates and Petrochemicals Using Formic Acid as a Reactive Solvent // *ChemSusChem* - **2013** - 6(2), 383-388.
45. Krystof, M., Pérez-Sánchez, M., Domínguez de María, P., Lipase-Catalyzed (Trans)esterification of 5-Hydroxy- methylfurfural and Separation from HMF Esters using Deep-Eutectic Solvents // *ChemSusChem* - **2013** - 6(4), 630-634.
46. Wiermans, L., Hofzumahaus, S., Schotten, C., Weigand, L., Schallmeyer, M., Schallmeyer, A., Domínguez de María, P., Transesterifications and Peracid-Assisted Oxidations in Aqueous Media Catalyzed by *Mycobacterium smegmatis* Acyl Transferase // *ChemCatChem* - **2013** - 5(12), 3719-3724.
47. Benecke, H.P., King, J.L.I., Kawczak, A.W., Zehnder, D.W., Hirschl, E.E., Esters of 5 -hydroxymethylfurfural and methods for their preparation // Патент - **2007**.
48. Quiroz-Florentino, H., García, A., Burgueño-Tapia, E., Tamariz, J., Total synthesis of the natural succinate derivative of 5-(hydroxymethyl)furfural isolated from the Noni fruit (*Morinda citrifolia*) // *Nat. Prod. Res.* - **2009** - 23(14), 1355-1362.
49. Subbiah, S., Simeonov, S.P., Esperanca, J.M.S.S., Rebelo, L.P.N., Afonso, C.A.M., Direct transformation of 5-hydroxymethylfurfural to the building blocks 2,5-dihydroxymethylfurfural (DHMF) and 5-hydroxymethyl furanoic acid (HMFA) via Cannizzaro reaction // *Green Chem.* - **2013** - 15(10), 2849-2853.

50. Schinzer, D., Bourguet, E., Ducki, S., Synthesis of Furano-Epothilone D // *Chem. Eur. J.* - **2004** - 10(13), 3217-3224.
51. McNelis, B.J., Sternbach, D.D., MacPhail, A.T., Synthetic and kinetic studies of substituent effects in the furan intramolecular Diels-Alder reaction // *Tetrahedron* - **1994** - 50(23), 6767-6782.
52. Cottier, L., Descotes, G., Soro, Y., Synthesis of Acetylated Ranunculin Diastereoisomers and  $\delta$ -Glucosyloxy- $\gamma$ -Oxo Esters from  $\alpha$  or  $\beta$  Glucosylmethylfurfural // *J. Carbohyd. Chem.* - **2005** - 24(1), 55-71.
53. Waddell, S.T., Eckert, J.M., Blizzard, T.A., Chimeric azalides with functionalized western portions // *Heterocycles* - **1996** - 43(11), 2325-2332.
54. Almirante, N., Cerri, A., Fedrizzi, G., Marazzi, G., Santagostino, M., A general, [1+4] approach to the synthesis of 3(5)-substituted pyrazoles from aldehydes // *Tetrahedron Lett.* - **1998** - 39(20), 3287-3290.
55. Safo, M., Venitz, J., Danso-Danquah, R., Despande, T., Zhang, Y., Ester nitrates derivatives of aromatic aldehydes with multiple pharmalogic properties to treat sickle cell disease // Патент - **2015**.
56. Bur, D., Corminboeuf, O., Cren, S., Grisostomi, C., Leroy, X., Richard-Bildstein, S., *Fluorinated aminotriazole derivatives*, Патент **2010**
57. Okada, T., Sakaguchi, K., Shinada, T., Ohfuné, Y., Total synthesis of (-)-funebriene via Au-catalyzed regio- and stereoselective  $\gamma$ -butyrolactonization of allenylsilane // *Tetrahedron Lett.* - **2011** - 52(44), 5744-5746.
58. Terada, I., Takeda, T., Kobayashi, T., Hiramoto, T., Flavor improving agent and food or drink containing the same // Патент - **2012**.
59. Kim, J.K., Kim, S.W., Oh, K.O., Ko, S.Y., Kim, J.Y., Lee, B.E., Kim, B.T., Lee, Y.S., Min, Y.K., Park, N.K., Furan derivatives for preventing and curing osteoporosis and pharmaceutical compositions containing the same // Патент - **2008**.
60. van Hoogstraten, C.W., Para-Nitrophenyl iso-Cyanate as a reagent for alcohols and amino-compounds // *Rec. Trav. Chim. Pays-Ba.* - **1932** - 51(5), 414-433.

61. Molander, G.A., Elia, M.D., Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions of Benzyl Halides with Potassium Aryltrifluoroborates // *J. Org. Chem.* - **2006** - 71(24), 9198-9202.
62. Grochowski, M.R., Yang, W., Sen, A., Mechanistic Study of a One-Step Catalytic Conversion of Fructose to 2,5-Dimethyltetrahydrofuran // *Chem. Eur. J.* - **2012** - 18(39), 12363-12371.
63. Papadogianakis, G., Maat, L., Sheldon, R.A., Catalytic conversions in water: a novel carbonylation reaction catalysed by palladium trisulfonated triphenylphosphine complexes // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* - **1994** - (23), 2659-2660.
64. Yang, W., Grochowski, M.R., Sen, A., Selective Reduction of Biomass by Hydriodic Acid and Its In Situ Regeneration from Iodine by Metal/Hydrogen // *ChemSusChem* - **2012** - 5(7), 1218-1222.
65. Chidambaram, M., Bell, A.T., A two-step approach for the catalytic conversion of glucose to 2,5-dimethylfuran in ionic liquids // *Green Chem.* - **2010** - 12(7), 1253-1262.
66. Jae, J., Zheng, W., Lobo, R.F., Vlachos, D.G., Production of Dimethylfuran from Hydroxymethylfurfural through Catalytic Transfer Hydrogenation with Ruthenium Supported on Carbon // *ChemSusChem* - **2013** - 6(7), 1158-1162.
67. Kreppenhofer, S., Frank, O., Hofmann, T., Identification of (furan-2-yl)methylated benzene diols and triols as a novel class of bitter compounds in roasted coffee // *Food Chem.* - **2011** - 126(2), 441-449.
68. Ryabukhin, D.S., Zakusilo, D.N., Kompanets, M.O., A.Tarakanov, A., Boyarskaya, I.A., Artamonova, T.O., Khohodorkovskiy, M.A., Opeida, I.O., Vasilyev, A.V., Superelectrophilic activation of 5-hydroxymethylfurfural and 2,5-diformylfuran: organic synthesis based on biomass-derived products // *Beilstein J. Org. Chem.* - **2016** - 12, 2125-2135.
69. Onorato, A., Pavlik, C., Invernale, M.A., Berghorn, I.D., Sotzing, G.A., Morton, M.D., Smith, M.B., Polymer-mediated cyclodehydration of alditols and ketohexoses // *Carbohydr. Res.* - **2011** - 346(13), 1662-1670.

70. Iovel, I., Mertins, K., Kischel, J., Zapf, A., Beller, M., An Efficient and General Iron-Catalyzed Arylation of Benzyl Alcohols and Benzyl Carboxylates // *Angew. Chem. Int. Ed.* - **2005** - 44(25), 3913-3917.
71. Cukalovic, A., Stevens, C.V., Production of biobased HMF derivatives by reductive amination // *Green Chem.* - **2010** - 12(7), 1201-1206.
72. Wang, E., Zhou, Y., Huang, Q., Pang, L., Qiao, H., Yu, F., Gao, B., Zhang, J., Min, Y., Ma, T., 5-Hydroxymethylfurfural modified rhodamine B dual-function derivative: Highly sensitive and selective optical detection of pH and Cu<sup>2+</sup> // *Spectrochim. Acta A* - **2016** - 152, 327-335.
73. Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique Andrews, M.A., Capillary gas-chromatographic analysis of monosaccharides: Improvements and comparisons using trifluoroacetylation and trimethylsilylation of sugar O-benzyl- and O-methyl-oximes // *Carbohydr. Res.* - **1989** - 194, 1-19.
74. Erdmann, E., Über ω-Oxy-symm.-methyl-furfurol und seine Beziehungen zu Cellulose // *Chem. Ber.* - **1910** - 43(2), 2391-2398.
75. Wilk, W., Nören-Müller, A., Kaiser, M., Waldmann, H., Biology-Oriented Combined Solid- and Solution-Phase Synthesis of a Macroline-Like Compound Collection // *Chem. Eur. J.* - **2009** - 15(44), 11976-11984.
76. Bahta, M., Lountos, G.T., Dyas, B., Kim, S.-E., Ulrich, R.G., Waugh, D.S., Burke, T.R., Utilization of Nitrophenylphosphates and Oxime-Based Ligation for the Development of Nanomolar Affinity Inhibitors of the *Yersinia pestis* Outer Protein H (YopH) Phosphatase // *J. Med. Chem.* - **2011** - 54(8), 2933-2943.
77. Adamska, E., Barciszewski, J., Markiewicz, W.T., Convenient and Efficient Syntheses of N 6- and N 4- Substituted Adenines and Cytosines and their 2'-Deoxyribosides // *Nucleos. Nucleot. Nucl.* - **2012** - 31(12), 861-871.
78. Casanova, O., Iborra, S., Corma, A., Biomass into chemicals: One pot-base free oxidative esterification of 5-hydroxymethyl-2-furfural into 2,5-dimethylfuroate with gold on nanoparticulated ceria // *J. Catal.* - **2009** - 265(1), 109-116.

79. Arias, K.S., Al-Resayes, S.I., Climent, M.J., Corma, A., Iborra, S., From Biomass to Chemicals: Synthesis of Precursors of Biodegradable Surfactants from 5-Hydroxymethylfurfural // *ChemSusChem* - **2013** - 6(1), 123-131.
80. Sacia, E.R., Balakrishnan, M., Bell, A.T., Biomass conversion to diesel via the etherification of furanyl alcohols catalyzed by Amberlyst-15 // *J. Catal.* - **2014** - 313, 70-79.
81. Lewis, J.D., Van de Vyver, S., Crisci, A.J., Gunther, W.R., Michaelis, V.K., Griffin, R.G., Román-Leshkov, Y., A Continuous Flow Strategy for the Coupled Transfer Hydrogenation and Etherification of 5-(Hydroxymethyl)furfural using Lewis Acid Zeolites // *ChemSusChem* - **2014** - 7(8), 2255-2265.
82. Mallesham, B., Sudarsanam, P., Raju, G., Reddy, B.M., Design of highly efficient Mo and W-promoted SnO<sub>2</sub> solid acids for heterogeneous catalysis: acetalization of bio-glycerol // *Green Chem.* - **2013** - 15(2), 478-489.
83. Mallesham, B., Sudarsanam, P., Reddy, B.M., Eco-friendly synthesis of bio-additive fuels from renewable glycerol using nanocrystalline SnO<sub>2</sub>-based solid acids // *Catal. Sci. Technol.* - **2014** - 4(3), 803-813.
84. Urashima, T., Suyama, K., Adachi, S., The formation of 1,6-anhydro-3,4-O-[5-(hydroxymethyl)-2-furfurylidene]-β-d-galactopyranose from lactose during pyrolysis // *Carbohydr. Res.* - **1985** - 135(2), 324-329.
85. Ren, H., Wu, C., Ding, X., Chen, X., Shi, F., Aryne cycloaddition with 3-oxidopyridinium species // *Org. Biomol. Chem.* - **2012** - 10(45), 8975-8984.
86. Villard, R., Robert, F., Blank, I., Bernardinelli, G., Soldo, T., Hofmann, T., Racemic and Enantiopure Synthesis and Physicochemical Characterization of the Novel Taste Enhancer N-(1-Carboxyethyl)-6-(hydroxymethyl)pyridinium-3-ol Inner Salt // *J. Agr. Food Chem.* - **2003** - 51(14), 4040-4045.
87. Niphakis, M.J., Gay, B.C., Hong, K.H., Bleeker, N.P., Georg, G.I., Synthesis and evaluation of the anti-proliferative and NF-κB activities of a library of simplified tylophorine analogs // *Bioorg. Med. Chem.* - **2012** - 20(19), 5893-5900.

88. Xu, Z., Yan, P., Liu, K., Wan, L., Xu, W., Li, H., Liu, X., Zhang, Z.C., Synthesis of Bis(hydroxymethylfurfuryl)amine Monomers from 5-Hydroxymethylfurfural // *ChemSusChem* - **2016** - 9(11), 1255-1258.
89. Xu, Z., Yan, P., Xu, W., Jia, S., Xia, Z., Chung, B., Zhang, Z.C., Direct reductive amination of 5-hydroxymethylfurfural with primary/secondary amines via Ru-complex catalyzed hydrogenation // *RSC Adv.* - **2014** - 4(103), 59083-59087.
90. Zhao, F., Zhao, Q.-J., Zhao, J.-X., Zhang, D.-Z., Wu, Q.-Y., Jin, Y.-S., Synthesis and cdc25B inhibitory activity evaluation of chalcones // *Chem. Nat. Comp.* - **2013** - 49(2), 206-214.
91. Bohre, A., Saha, B., Abu-Omar, M.M., Catalytic Upgrading of 5-Hydroxymethylfurfural to Drop-in Biofuels by Solid Base and Bifunctional Metal–Acid Catalysts // *ChemSusChem* - **2015** - 8(23), 4022-4029.
92. Chatterjee, M., Matsushima, K., Ikushima, Y., Sato, M., Yokoyama, T., Kawanami, H., Suzuki, T., Production of linear alkane via hydrogenative ring opening of a furfural-derived compound in supercritical carbon dioxide // *Green Chem.* - **2010** - 12(5), 779-782.
93. Mugunthan, G., Ramakrishna, K., Sriram, D., Yogeewari, P., Ravindranathan Kartha, K.P., Synthesis and screening of (E)-1-( $\beta$ -D-galactopyranosyl)-4-(aryl)but-3-ene-2-one against *Mycobacterium tuberculosis* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - **2011** - 21(13), 3947-3950.
94. Wang, Q., Guerrero, V.V., Ghosh, A., Yeu, S., Lunn, J.D., Shantz, D.F., Catalytic properties of dendron–OMS hybrids // *J. Catal.* - **2010** - 269(1), 15-25.
95. Xia, Q.-N., Cuan, Q., Liu, X.-H., Gong, X.-Q., Lu, G.-Z., Wang, Y.-Q., Pd/NbOPO<sub>4</sub> Multifunctional Catalyst for the Direct Production of Liquid Alkanes from Aldol Adducts of Furans // *Angew. Chem. Int. Ed.* - **2014** - 53(37), 9755-9760.
96. Lee, R., Vanderveen, J.R., Champagne, P., Jessop, P.G., CO<sub>2</sub>-Catalysed aldol condensation of 5-hydroxymethylfurfural and acetone to a jet fuel precursor // *Green Chem.* - **2016** - 18(19), 5118-5121.

97. Tarleton, M., Dyson, L., Gilbert, J., Sakoff, J.A., McCluskey, A., Focused library development of 2-phenylacrylamides as broad spectrum cytotoxic agents // *Bioorg. Med. Chem.* - **2013** - 21(1), 333-347.
98. Martichonok, V.V., Chiang, P.K., Dornbush, P.J., Land, K.M., On Regioselectivity of Aldol Condensation of Aromatic Aldehydes with Borate Complex of Acetylacetone // *Synth. Comm.* - **2014** - 44(9), 1245-1250.
99. Fumagalli, T., Sello, G., Orsini, F., One-Pot, Fluoride-Promoted Wittig Reaction // *Synth. Comm.* - **2009** - 39(12), 2178-2195.
100. Goodman, S.N., Jacobsen, E.N., A Practical Synthesis of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Imides, Useful Substrates For Asymmetric Conjugate Addition Reactions // *Adv. Synth. Catal.* - **2002** - 344(9), 953-956.
101. Mouloungui, Z., Delmas, M., Gaset, A., Synthesis of  $\alpha,\beta$  Unsaturated Esters Using a Solid-Liquid Phase Transfer in a Slightly Hydrated Aprotic Medium // *Synth. Comm.* - **1984** - 14(8), 701-706.
102. Tan, J.-N., Ahmar, M., Queneau, Y., HMF derivatives as platform molecules: aqueous Baylis-Hillman reaction of glucosyloxymethyl-furfural towards new biobased acrylates // *RSC Adv.* - **2013** - 3(39), 17649-17653.
103. Yu, C., Liu, B., Hu, L., Efficient Baylis-Hillman Reaction Using Stoichiometric Base Catalyst and an Aqueous Medium // *J. Org. Chem.* - **2001** - 66(16), 5413-5418.
104. Tan, J.-N., Ahmar, M., Queneau, Y., Bio-based solvents for the Baylis-Hillman reaction of HMF // *RSC Adv.* - **2015** - 5(85), 69238-69242.
105. Chen, E., Liu, D., Biorefining compounds and organocatalytic upgrading methods // *ПАТЕНТ* - **2014**.
106. Liu, D., Chen, E.Y.X., Diesel and Alkane Fuels From Biomass by Organocatalysis and Metal-Acid Tandem Catalysis // *ChemSusChem* - **2013** - 6(12), 2236-2239.
107. Liu, D., Chen, E.Y.X., Integrated Catalytic Process for Biomass Conversion and Upgrading to C12 Furoin and Alkane Fuel // *ACS Catal.* - **2014** - 4(5), 1302-1310.

108. Wang, L., Chen, E.Y.X., Recyclable Supported Carbene Catalysts for High-Yielding Self-Condensation of Furaldehydes into C10 and C12 Furoins // *ACS Catal.* - **2015** - 5(11), 6907-6917.
109. Gomes, R.F.A., Coelho, J.A.S., Frade, R.F.M., Trindade, A.F., Afonso, C.A.M., Synthesis of Symmetric Bis(N-alkylaniline)triarylmethanes via Friedel–Crafts-Catalyzed Reaction between Secondary Anilines and Aldehydes // *J. Org. Chem.* - **2015** - 80(20), 10404-10411.
110. Corma, A., de la Torre, O., Renz, M., Villandier, N., Production of High-Quality Diesel from Biomass Waste Products // *Angew. Chem. Int. Ed.* - **2011** - 50(10), 2375-2378.
111. Benoit, M., Demassej, J., Demoute, J.P., Pyrethroid esters // Патент - **1995**.
112. Takezawa, H., Hayashi, M., Iwasawa, Y., Hosoi, M., Iida, Y., Tsuchiya, Y., Horie, M., Kamei, T., Substituted alkylamine derivatives // Патент - **1993**.
113. Snyder, D.S., Tradtrantip, L., Yao, C., Kurth, M.J., Verkman, A.S., Potent, Metabolically Stable Benzopyrimido-pyrrolo-oxazine-dione (BPO) CFTR Inhibitors for Polycystic Kidney Disease // *J. Med. Chem.* - **2011** - 54(15), 5468-5477.
114. Sachdeva, N., Dolzhenko, A.V., Lim, S.J., Ong, W.L., Chui, W.K., An efficient synthesis of 2,4,7-trisubstituted pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazin-6-ones // *New J. Chem.* - **2015** - 39(6), 4796-4804.
115. Sattler, L., Zerban, F.W., Clark, G.L., Chu, C.-C., The Reaction of 2-Aminobenzenethiol with Al-doses and with Hydroxymethylfurfural // *J. Am. Chem. Soc.* - **1951** - 73(12), 5908-5910.
116. Andrews, M.A., Metal-mediated decarbonylation and dehydration of ketose sugars // *Organometallics* - **1989** - 8(11), 2703-2708.
117. Geilen, F.M.A., vom Stein, T., Engendahl, B., Winterle, S., Liauw, M.A., Klankermayer, J., Leitner, W., Highly Selective Decarbonylation of 5-(Hydroxymethyl)furfural in the Presence of Compressed Carbon Dioxide // *Angew. Chem. Int. Ed.* - **2011** - 50(30), 6831-6834.

118. Huang, Y.-B., Yang, Z., Chen, M.-Y., Dai, J.-J., Guo, Q.-X., Fu, Y., Heterogeneous Palladium Catalysts for Decarbonylation of Biomass-Derived Molecules under Mild Conditions // *ChemSusChem* - **2013** - 6(8), 1348-1351.
119. Baliani, A., Bueno, G.J., Stewart, M.L., Yardley, V., Brun, R., Barrett, M.P., Gilbert, I.H., Design and Synthesis of a Series of Melamine-based Nitroheterocycles with Activity against Trypanosomatid Parasites // *J. Med. Chem.* - **2005** - 48(17), 5570-5579.
120. Ramonczi, J., Vargha, L., Studies on Furan Compounds. III. A New Synthesis of Furyl Ketones // *J. Am. Chem. Soc.* - **1950** - 72(6), 2737-2737.
121. Gupta, P., Singh, S.K., Pathak, A., Kundu, B., Template-directed approach to solid-phase combinatorial synthesis of furan-based libraries // *Tetrahedron* - **2002** - 58(52), 10469-10474.
122. Weingarten, R., Cho, J., Xing, R., Conner, W.C., Huber, G.W., Kinetics and Reaction Engineering of Levulinic Acid Production from Aqueous Glucose Solutions // *ChemSusChem* - **2012** - 5(7), 1280-1290.
123. van Putten, R.-J., Soetedjo, J.N.M., Pidko, E.A., van der Waal, J.C., Hensen, E.J.M., de Jong, E., Heeres, H.J., Dehydration of Different Ketoses and Aldoses to 5-Hydroxymethylfurfural // *ChemSusChem* - **2013** - 6(9), 1681-1687.
124. Lanzafame, P., Temi, D.M., Perathoner, S., Centi, G., Macario, A., Aloise, A., Giordano, G., Etherification of 5-hydroxymethyl-2-furfural (HMF) with ethanol to biodiesel components using mesoporous solid acidic catalysts // *Catal. Today* - **2011** - 175(1), 435-441.
125. Morales, G., Osatiashtiani, A., Hernandez, B., Iglesias, J., Melero, J.A., Paniagua, M., Robert Brown, D., Granollers, M., Lee, A.F., Wilson, K., Conformal sulfated zirconia monolayer catalysts for the one-pot synthesis of ethyl levulinate from glucose // *Chem. Comm.* - **2014** - 50(79), 11742-11745.
126. Yang, Z., Huang, Y.-B., Guo, Q.-X., Fu, Y., Raney Ni catalyzed transfer hydrogenation of levulinate esters to  $\gamma$ -valerolactone at room temperature // *Chem. Comm.* - **2013** - 49(46), 5328-5330.

127. Saravanamurugan, S., Nguyen Van Buu, O., Riisager, A., Conversion of Mono- and Disaccharides to Ethyl Levulinate and Ethyl Pyranoside with Sulfonic Acid-Functionalized Ionic Liquids // *ChemSusChem* - **2011** - 4(6), 723-726.
128. Heugebaert, T.S.A., Stevens, C.V., Kappe, C.O., Singlet-Oxygen Oxidation of 5-Hydroxymethylfurfural in Continuous Flow // *ChemSusChem* - **2015** - 8(10), 1648-1651.
129. Marisa, C., Ilaria, D.S., Marotta, R., Roberto, A., Vincenzo, C., Production of 5-hydroxy-4-keto-2-pentenoic acid by photo-oxidation of 5-hydroxymethylfurfural with singlet oxygen: A kinetic investigation // *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* - **2010** - 210(1), 69-76.
130. Li, S., Su, K., Li, Z., Cheng, B., Selective oxidation of 5-hydroxymethylfurfural with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> catalyzed by a molybdenum complex // *Green Chem.* - **2016** - 18(7), 2122-2128.
131. Xu, Z., Yan, P., Xu, W., Liu, X., Xia, Z., Chung, B., Jia, S., Zhang, Z.C., Hydrogenation/Hydrolytic Ring Opening of 5-HMF by Cp\*-Iridium(III) Half-Sandwich Complexes for Bioketones Synthesis // *ACS Catal.* - **2015** - 5(2), 788-792.
132. Wu, W.-P., Xu, Y.-J., Zhu, R., Cui, M.-S., Li, X.-L., Deng, J., Fu, Y., Selective Conversion of 5-Hydroxymethylfuraldehyde Using Cp\*Ir Catalysts in Aqueous Formate Buffer Solution // *ChemSusChem* - **2016** - 9(10), 1209-1215.
133. Liu, F., Audemar, M., De Oliveira Vigier, K., Clacens, J.-M., De Campo, F., Jérôme, F., Palladium/Carbon Dioxide Cooperative Catalysis for the Production of Diketone Derivatives from Carbohydrates // *ChemSusChem* - **2014** - 7(8), 2089-2093.
134. Buntara, T., Noel, S., Phua, P.H., Melián-Cabrera, I., de Vries, J.G., Heeres, H.J., Caprolactam from Renewable Resources: Catalytic Conversion of 5-Hydroxymethylfurfural into Caprolactone // *Angew. Chem. Int. Ed.* - **2011** - 50(31), 7083-7087.
135. Schiavo, V., Descotes, G., Mentech, J., Catalytic hydrogenation of 5-Hydroxymethylfurfural in aqueous-medium // *Bull. Soc. Chim. Franc.* - **1991** - (5), 704-711.

136. Chen, J., Lu, F., Zhang, J., Yu, W., Wang, F., Gao, J., Xu, J., Immobilized Ru Clusters in Nanosized Mesoporous Zirconium Silica for the Aqueous Hydrogenation of Furan Derivatives at Room Temperature // *ChemCatChem* - **2013** - 5(10), 2822-2826.
137. Ohyama, J., Kanao, R., Ohira, Y., Satsuma, A., The effect of heterogeneous acid-base catalysis on conversion of 5-hydroxymethylfurfural into a cyclopentanone derivative // *Green Chem.* - **2016** - 18(3), 676-680.
138. Ohyama, J., Kanao, R., Esaki, A., Satsuma, A., Conversion of 5-hydroxymethylfurfural to a cyclopentanone derivative by ring rearrangement over supported Au nanoparticles // *Chem. Comm.* - **2014** - 50(42), 5633-5636.
139. Wang, L., Zhang, J., Yi, X., Zheng, A., Deng, F., Chen, C., Ji, Y., Liu, F., Meng, X., Xiao, F.-S., Mesoporous ZSM-5 Zeolite-Supported Ru Nanoparticles as Highly Efficient Catalysts for Upgrading Phenolic Biomolecules // *ACS Catal.* - **2015** - 5(5), 2727-2734.
140. Sutton, A.D., Waldie, F.D., Wu, R., Schlaf, M., 'Pete' Silks, L.A., Gordon, J.C., The hydrodeoxygenation of bioderived furans into alkanes // *Nat. Chem.* - **2013** - 5(5), 428-432.
141. Li, S., Chen, F., Li, N., Wang, W., Sheng, X., Wang, A., Cong, Y., Wang, X., Zhang, T., Synthesis of Renewable Triketones, Diketones, and Jet-Fuel Range Cycloalkanes with 5-Hydroxymethylfurfural and Ketones // *ChemSusChem* - **2017** - 10(4), 711-719.
142. Du, Z., Ma, J., Wang, F., Liu, J., Xu, J., Oxidation of 5-hydroxymethylfurfural to maleic anhydride with molecular oxygen // *Green Chem.* - **2011** - 13(3), 554-557.
143. Ottinger, H., Soldo, T., Hofmann, T., Discovery and Structure Determination of a Novel Maillard-Derived Sweetness Enhancer by Application of the Comparative Taste Dilution Analysis (cTDA) // *J. Agr. Food Chem.* - **2003** - 51(4), 1035-1041.
144. Soldo, T., Hofmann, T., Application of Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography/Comparative Taste Dilution Analysis for Identification of a

Bitter Inhibitor by a Combinatorial Approach Based on Maillard Reaction Chemistry // *J. Agr. Food Chem.* - **2005** - 53(23), 9165-9171.

145. Koch, J., Pischetsrieder, M., Polborn, K., Severin, T., Formation of pyridinium betaines by reaction of hexoses with primary amines // *Carbohydr. Res.* - **1998** - 313(2), 117-123.
146. Frank, O., Ottinger, H., Hofmann, T., Characterization of an Intense Bitter-Tasting 1H,4H-Quinolizinium-7-olate by Application of the Taste Dilution Analysis, a Novel Bioassay for the Screening and Identification of Taste-Active Compounds in Foods // *J. Agr. Food Chem.* - **2001** - 49(1), 231-238.
147. Müller, C., Diehl, V., Lichtenthaler, F.W., Building blocks from sugars. Part 23. Hydrophilic 3-pyridinols from fructose and isomaltulose // *Tetrahedron* - **1998** - 54(36), 10703-10712.
148. Higson, S., Subrizi, F., Sheppard, T.D., Hailes, H.C., Chemical cascades in water for the synthesis of functionalized aromatics from furfurals // *Green Chem.* - **2016** - 18(7), 1855-1858.
149. Bognár, R., Herczegh, P., Zsély, M., Batta, G., Synthesis of 3,4-dideoxy-dl-hex-3-enopyranosides from 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde // *Carbohydr. Res.* - **1987** - 164, 465-469.
150. Alibés, R., Font, J., Mulá, A., Ortuño, R.M., Studies on Structurally Simple  $\alpha,\beta$ -Butenolides. XI. A New and Convenient Synthesis of Protoanemonin // *Synth. Comm.* - **1990** - 20(17), 2607-2615.
151. Mascal, M., Dutta, S., Synthesis of ranitidine (Zantac) from cellulose-derived 5-(chloromethyl)furfural // *Green Chem.* - **2011** - 13(11), 3101-3102.
152. Mascal, M., Dutta, S., Synthesis of the natural herbicide  $\delta$ -aminolevulinic acid from cellulose-derived 5-(chloromethyl)furfural // *Green Chem.* - **2011** - 13(1), 40-41.
153. Chang, F., Dutta, S., Becnel, J.J., Estep, A.S., Mascal, M., Synthesis of the Insecticide Prothrin and Its Analogues from Biomass-Derived 5-(Chloromethyl)furfural // *J. Agr. Food Chem.* - **2014** - 62(2), 476-480.

154. Koh, P.F., Loh, T.P., Synthesis of biologically active natural products, aspergillides A and B, entirely from biomass derived platform chemicals // *Green Chem.* - **2015** - 17(7), 3746-3750.
155. Chang, F., Hsu, W.-H., Mascali, M., Synthesis of anti-inflammatory furan fatty acids from biomass-derived 5-(chloromethyl)furfural // *Sustain. Chem. Pharm.* - **2015** - 1, 14-18.
156. Ehrlich, L.S., Agresta, B.E., Carter, C.A., Assembly of Recombinant Human-Immunodeficiency-Virus Type-1 Capsid Protein *In vitro* // *J. Virol.* - **1992** - 66(8), 4874-4883.
157. Dorfman, T., Bukovsky, A., Ohagen, A., Hoglund, S., Gottlinger, H.G., Functional Domains of the Capsid Protein of Human-Immunodeficiency-Virus Type-1 // *J. Virol.* - **1994** - 68(12), 8180-8187.
158. Forshey, B.M., von Schwedler, U., Sundquist, W.I., Aiken, C., Formation of a human immunodeficiency virus type 1 core of optimal stability is crucial for viral replication // *J. Virol.* - **2002** - 76(11), 5667-5677.
159. von Schwedler, U.K., Stray, K.M., Garrus, J.E., Sundquist, W.I., Functional surfaces of the human immunodeficiency virus type 1 capsid protein // *J. Virol.* - **2003** - 77(9), 5439-5450.
160. Tang, C., Loeliger, E., Kinde, I., Kyere, S., Mayo, K., Barklis, E., Sun, Y.N., Huang, M.J., Summers, M.F., Antiviral inhibition of the HIV-1 capsid protein // *J. Mol. Biol.* - **2003** - 327(5), 1013-1020.
161. Kelly, B.N., Kyere, S., Kinde, I., Tang, C., Howard, B.R., Robinson, H., Sundquist, W.I., Summers, M.F., Hill, C.P., Structure of the antiviral assembly inhibitor CAP-1 complex with the HIV-1CA protein // *J. Mol. Biol.* - **2007** - 373(2), 355-366.
162. Jin, Y., Tan, Z., He, M., Tian, B., Tang, S., Hewlett, I., Yang, M., SAR and molecular mechanism study of novel acylhydrazone compounds targeting HIV-1 CA // *Bioorg. Med. Chem.* - **2010** - 18(6), 2135-2140.
163. Goudreau, N., Lemke, C.T., Faucher, A.-M., Grand-Maitre, C., Goulet, S., Lacoste, J.-E., Rancourt, J., Malenfant, E., Mercier, J.-F., Titolo, S., Mason, S.W., Novel Inhibitor Binding Site Discovery on HIV-1 Capsid N-Terminal

Domain by NMR and X-ray Crystallography // *ACS Chem. Biol.* - **2013** - 8(5), 1074-1082.

164. Trost, B.M., Li, C.-J., eds. *Modern Alkyne Chemistry*. **2014**, Wiley-VCH Verlag GmbH.
165. Galkin, K.I., Ananikov, V.P., Alkynes as a versatile platform for construction of chemical molecular complexity and realization of molecular 3D printing // *Russ. Chem. Rev.* - **2016** - 85(3), 226.
166. Habrant, D., Rauhala, V., Koskinen, A.M.P., Conversion of carbonyl compounds to alkynes: general overview and recent developments // *Chem. Soc. Rev.* - **2010** - 39(6), 2007-2017.
167. Danilkina, N.A., Gurskaya, L.Y., Vasilyev, A.V., Balova, I.A., Towards Isocoumarin-Fused Ene-diyne Systems through the Electrophilic Cyclization of Methyl *o*-(Buta-1,3-diynyl)benzoates // *Eur. J. Org. Chem.* - **2016** - 2016(4), 739-747.
168. Shi, W., Lei, A., 1,3-Diyne chemistry: synthesis and derivations // *Tetrahedron Lett.* - **2014** - 55(17), 2763-2772.
169. Wei, S., Conjugated Diyne Chemistry: Synthesis, Natural Existence and Applications // *Current Organocatalysis* - **2015** - 2(1), 2-13.
170. Doggrell, S.A., RITA - a small-molecule anticancer drug that targets p53 // *Expert Opin. Inv. Drug.* - **2005** - 14(6), 739-742.
171. Issaeva, N., Bozko, P., Enge, M., Protopopova, M., Verhoef, L.G., Masucci, M., Pramanik, A., Selivanova, G., Small molecule RITA binds to p53, blocks p53-HDM-2 interaction and activates p53 function in tumors // *Nat. Med.* - **2004** - 10(12), 1321-8.
172. Lin, J., Jin, X., Bu, Y., Cao, D., Zhang, N., Li, S., Sun, Q., Tan, C., Gao, C., Jiang, Y., Efficient synthesis of RITA and its analogues: derivation of analogues with improved antiproliferative activity via modulation of p53/miR-34a pathway // *Org. Biomol. Chem.* - **2012** - 10(48), 9734-9746.

173. Lam, S., Lodder, K., Teunisse, A.F.A.S., Rabelink, M.J.W.E., Schutte, M., Jochemsen, A.G., Role of Mdm4 in drug sensitivity of breast cancer cells // *Oncogene* - **2010** - 29(16), 2415-2426.
174. Jiang, J., Ding, C., Li, L., Gao, C., Jiang, Y., Tan, C., Hua, R., Synthesis and antiproliferative activity of RITA and its analogs // *Tetrahedron Lett.* - **2014** - 55(49), 6635-6638.
175. Costanzo, M.J., Yabut, S.C., Zhang, H.-C., White, K.B., de Garavilla, L., Wang, Y., Minor, L.K., Tounge, B.A., Barnakov, A.N., Lewandowski, F., Milligan, C., Spurlino, J.C., Abraham, W.M., Boswell-Smith, V., Page, C.P., Maryanoff, B.E., Potent, nonpeptide inhibitors of human mast cell tryptase. Synthesis and biological evaluation of novel spirocyclic piperidine amide derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - **2008** - 18(6), 2114-2121.
176. Michael, J.C., Stephen, C.Y., Han-Cheng, Z., Kimberley, B.W., Yuanping, W., Lisa, K.M., Brett, A.T., Alexander, N.B., Frank, L., Cynthia, M., John, C.S., Bruce, E.M., Potent, Nonpeptide Inhibitors of Human Mast Cell Tryptase. 2. Investigation of the Carboxamide Portion of Spirocyclic Piperidine Amides // *Lett. Drug Design Disc.* - **2008** - 5(2), 116-121.
177. Lu, I.L., Mahindroo, N., Liang, P.-H., Peng, Y.-H., Kuo, C.-J., Tsai, K.-C., Hsieh, H.-P., Chao, Y.-S., Wu, S.-Y., Structure-Based Drug Design and Structural Biology Study of Novel Nonpeptide Inhibitors of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Main Protease // *J. Med. Chem.* - **2006** - 49(17), 5154-5161.
178. Masuda, T., Substituted Polyacetylenes: Synthesis, Properties, and Functions // *Polym. Rev.* - **2017** - 57(1), 1-14.
179. Romashov, L.V., Rukhovich, G.D., Ananikov, V.P., Analysis of model Pd- and Pt-containing contaminants in aqueous media using ESI-MS and the fragment partitioning approach // *RSC Adv.* - **2015** - 5(130), 107333-107339.