

ФИО соискателя Аверочкин Глеб Михайлович

Название диссертации *Систематическое исследование реакций циклоприсоединения с участием производных 5-гидроксиметилфурфурола*

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института
<http://zioc.ru/>

19 декабря 2022 года

Дата приема к защите

28 декабря 2022 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

29 декабря 2022 года

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

На правах рукописи



АВЕРОЧКИН ГЛЕБ МИХАЙЛОВИЧ

**Систематическое исследование реакций циклоприсоединения с участием
производных 5-гидроксиметилфурфуrolа**

1.4.3 – Органическая химия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов
Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической
химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук» (ИОХ РАН)

Научный руководитель **Анаников Валентин Павлович**, доктор химических наук, академик РАН, заведующий лабораторией металлокомплексных и наноразмерных катализаторов ИОХ РАН.

Официальные оппоненты **Таран Оксана Павловна**, доктор химических наук, доцент, профессор РАН, директор Института Химии и Химической Технологии Сибирского отделения Российской Академии Наук (ИХХТ СО РАН)

Зубков Фёдор Иванович, кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук Российского Университета Дружбы Народов.

Ведущая организация Институт химии Коми НЦ УрО РАН

Защита состоится «1» марта 2023 г. в 11:00 на заседании диссертационного совета 24.1.092.01 в ИОХ РАН по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном сайте института: <http://zioc.ru/>

Автореферат разослан «28» декабря 2022 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

24.1.092.01 ИОХ РАН



д.х.н. Газиева Г.А.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. В последние десятилетия в науке и промышленности большое внимание сосредоточено на снижении зависимости мировой экономики от исчерпаемых ресурсов. Ключевыми вопросами стали их быстрое истощение, экологические проблемы, чрезмерные выбросы углекислого газа. Современный уровень жизни и стремительный технический прогресс до сих пор обеспечиваются производствами, основанными на использовании ископаемых источников углерода. В настоящее время только около 10% химикатов и менее 2% органических материалов генерируются из альтернативного (неископаемого) сырья. В соответствии с концепцией устойчивого развития, необходимы эффективные и надежные методы интеграции возобновляемых источников углерода в технологии химического производства.

Биомасса Земли, состоящая преимущественно из наземных растений, представляет собой крупнейший источник возобновляемого углерода и практически неисчерпаема. Мировое годовое производство оценивается примерно в $1,7 \times 10^{11}$ т, что достаточно для удовлетворения растущих потребностей человечества в органических материалах и топливе. Несмотря на это, современные технологии не позволяют эффективно использовать растительное сырьё. Принципиальное отличие данного подхода от нефтепереработки заключается в необходимости более сложных многокомпонентных процессов.

Для увеличения эффективности переработки растительного сырья в 2010 году американским департаментом энергетики были выбраны 14 «соединений-платформ», призванных стать основой для возобновляемой химической промышленности будущего. В этот список вошли сахара (сорбит, ксилит), спирты (этанол, глицерин), кислоты (молочная, янтарная, 3-гидроксипропановая, леулиновая), фураны (фурфурол, 5-гидрокси метилфурфурол, 2,5-фурандикарбоновая кислота) и углеводороды (изопрен и другие). Среди перечисленных веществ фураны имеют высокий синтетический потенциал, и 5-гидрокси метилфурфурол (ГМФ) воспринимается научным сообществом как ключевой элемент перехода к возобновляемому химическому производству. На сегодняшний день уровень интереса к теме синтеза ГМФ и его химии чрезвычайно высок: по данным Web of Science более 10000 научных статей и патентов были опубликованы за последние 10 лет.

Цель работы – систематическое исследование реакций циклоприсоединения производных ГМФ с алкинами.

- Разработка методики получения аддуктов производных ГМФ с алкинами;
- Определение взаимосвязи структуры и активности производных ГМФ в реакциях Дильса-Альдера;
- Подбор условий ароматизации получаемых аддуктов в производные бензола и фенола;
- Разработка методик каскадных реакций циклоприсоединения для димерных производных ГМФ.

Научная новизна работы. Впервые была систематически изучена связь структуры и активности производных ГМФ в реакциях циклоприсоединения с алкинами. Получена серия ранее неописанных 7-оксанорборнадиенов и разработаны методы их ароматизации в производные бензола и фенола. Впервые производные ГМФ были использованы в двухкомпонентной каскадной реакции $2 \times [4 + 2]$ циклоприсоединения. Разработан новый

подход к функционализации производных ГМФ с использованием их димеров в реакциях каскадного циклоприсоединения с алкинами. Изучен процесс конверсии доступных для получения из растительной биомассы фуранов в ароматические соединения.

Практическая значимость работы. Реакция циклоприсоединения является первым шагом в процессе перехода от доступных из растительной биомассы фуранов к замещенным ароматическим соединениям. Для детального изучения круга пригодных субстратов были протестированы различные типы производных ГМФ. Систематически варьировалось несколько параметров: тип заместителей, симметрия, способность образовывать водородные связи, делокализация электронной плотности, стерическая затрудненность заместителей, количество фурановых колец. Это позволило выявить связь структуры и активности фуранов в реакциях циклоприсоединения. Активные производные ГМФ реагируют с диметил ацетилендикарбоксилатом (ДМАД), образуя 7-оксанорборнадиены с отличными выходами. Показано, что получаемые аддукты легко ароматизируются в производные бензола под действием $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$, сохраняя все функциональные группы. Это открывает новые возможности для синтеза потенциальных мономеров 3,6-бис(гидроксиметил)фталатов. Разработана методика ароматизации 7-оксанорборнадиенов в фенолы, с использованием $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, что расширяет синтетический потенциал изученного подхода.

Применен новый подход к функционализации производных ГМФ с использованием димерных субстратов. Эти соединения открывают новые возможности для синтеза сложных структур из растительного сырья. Показана возможность контроля пути протекания реакции при помощи изменения температуры и растворителя. В условиях термодинамического контроля были получены полициклические продукты каскадных реакций. В реакции без растворителя получены аддукты двух молекул диенофила. Данные каскадные реакции сопровождаются значительным увеличением молекулярной сложности продуктов в сравнении с исходными субстратами и открывают доступ к высокофункционализированным системам.

Личный вклад автора заключается в анализе и систематизации литературных данных, разработке методик синтеза и проведении реакций, выделении и очистке соединений, характеристике продуктов реакций с помощью комплекса физико-химических методов (ЯМР-спектроскопия, ГХ-МС).

Квантово-химическое моделирование и анализ полученных результатов выполнялись совместно с к.х.н. Гордеевым Е. Г.

Структура диссертации. Представленная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Материал диссертации изложен на 136 страницах машинописного текста, включает в себя 4 рисунка, 37 схем, 35 таблиц и 1 страницу приложения. Библиографический список включает в себя 304 наименования.

Апробация работы. Результаты исследований были представлены на международных и российских конференциях: IX Молодёжной конференции ИОХ РАН (Москва 2021), ESOC 2021 European Symposium on Organic Chemistry (Онлайн 2021), Научной конференции-школе «Новые горизонты катализа и органической химии» (Москва 2022), VI Северокавказском симпозиуме по органической химии (Ставрополь 2022), The Sixth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing” (Москва 2022), 2-ом Международном симпозиуме

«Нековалентные взаимодействия в синтезе, катализе и кристаллохимическом дизайне» (Москва 2022).

Публикации. По материалам диссертационного исследования было опубликовано 2 статьи в рецензируемых международных журналах, входящих в перечень ВАК, и 5 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Диссертационное исследование было выполнено при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (№ 20-33-90227).

Благодарности. Автор выражает благодарность научному руководителю, академику РАН Валентину Павловичу Ананикову, за помощь в определении вектора развития в науке, и мотивацию к достижению поставленных целей;

к.х.н. Гордееву Е.Г. за плодотворное сотрудничество в области квантово-химических расчетов;

к.х.н. Кучерову Ф.А. за плодотворное сотрудничество в области органического синтеза; инж.-иссл. Фахрутдинову А.Н., к.х.н. Миняеву М.Е., инж.-иссл. Ильюшенко В.В. за помощь в физико-химических методах идентификации соединений;

к.х.н. Галкину К.И., асп. Вавиной А.В., к.х.н. Ерохину К.С., к.х.н. Карлинскому Б.Я., к.х.н. Ромашову Л.В. за полезные советы и дискуссии; а также всему коллективу лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов № 30 ИОХ РАН за дружелюбную атмосферу, тёплое общение и активное участие в научной работе.

Основное содержание работы

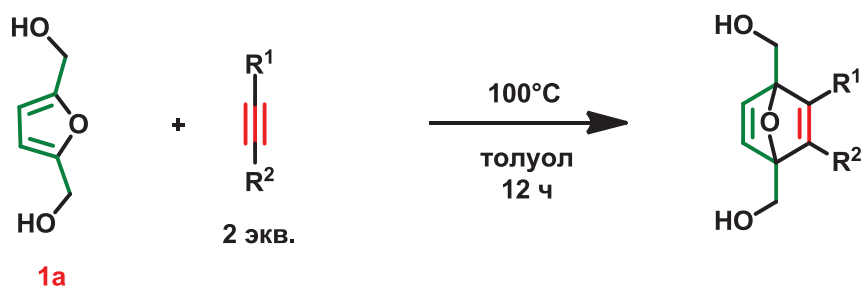
1 Реакции циклоприсоединения производных ГМФ с алкинами, направленные на получение ароматических соединений

1.1 Исследование связи структуры и активности производных ГМФ в реакциях циклоприсоединения с алкинами

Обзор литературы показал, что реакции циклоприсоединения производных 5-гидроксиметилфурфурола (ГМФ) с алкинами мало изучены. Продукты этих реакций, 7-оксанорборнадиены, являются ценными производными для органического синтеза. Кроме того, они могут быть легко превращены в фенолы и бензолы по реакции ароматизации. Для более глубокого понимания процесса перехода от производных ГМФ (С6-фуранов) к ароматическим соединениям проведено систематическое исследование реакций фуранов с алкинами.

На первом этапе было необходимо определить круг наиболее реакционноспособных алкинов для реакций циклоприсоединения с производными ГМФ. Так как ГМФ является недостаточно активным диеном, для тестирования диенофилов был использован 2,5-бис(гидроксиметил)фуран (БГМФ). Протестирован ряд алкинов с различными функциональными группами (Таблица 1). В реакцию циклоприсоединения к БГМФ вступали только активированные алкины с двумя электроноакцепторными заместителями.

Таблица 1. Тестирование различных алкинов в реакции с фурановым производным **1a**.



№	Алкин	ЯМР выход (%)	Выход (%)
1	<chem>MeOOC-C#C-COOMe</chem>	60	58
2	<chem>EtOOC-C#C-COOEt</chem>	56	50
3	<chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)C#CC(=O)C(F)(F)F</chem>	0	0
4	<chem>c1ccccc1C#CC(=O)OCC</chem>	0	0
5	<chem>c1ccccc1C#CC(=O)C</chem>	0	0
6	<chem>c1ccccc1C#CCC</chem>	0	0
7	<chem>CC(O)C#CCC</chem>	0	0
8	<chem>CCC#CCC</chem>	0	0

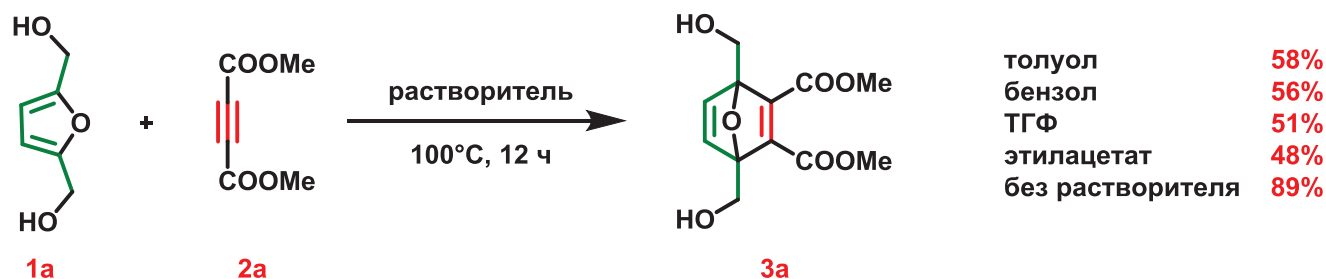


Схема 1. Результаты реакций циклоприсоединения фуранового производного **1a** и алкина **2a** в разных растворителях.

Для исследования связи структура-активность различных производных ГМФ в реакциях циклоприсоединения с алкинами, в качестве активного диенофила выбран диметил ацетилендикарбоксилат (ДМАД).

Один из важнейших компонентов оптимизации условий реакции – это выбор растворителя, так как растворитель вносит значительный вклад в производство химических отходов. Исследовано влияние растворителя на протекание реакции БГМФ и ДМАД (Схема 1). Исходя из литературных данных, были выбраны наиболее часто используемые в подобных реакциях растворители. Реакции проводились при нагревании до 100 °С в герметично закрытых пробирках. Значение выходов оказалось близким, однако, проведение реакции без растворителя увеличило выход 7-оксанорборнадиена **3а** до 89%. Этот положительный эффект, по всей видимости, связан с многократным возрастанием концентрации диенофила, что снижает вклад побочных процессов олигомеризации и разложения исходного фурана.

Чтобы максимально полно представить «реакционное пространство» исследуемой реакции, было исследовано взаимодействие различных производных ГМФ с ДМАД. При этом варьировалось несколько параметров:

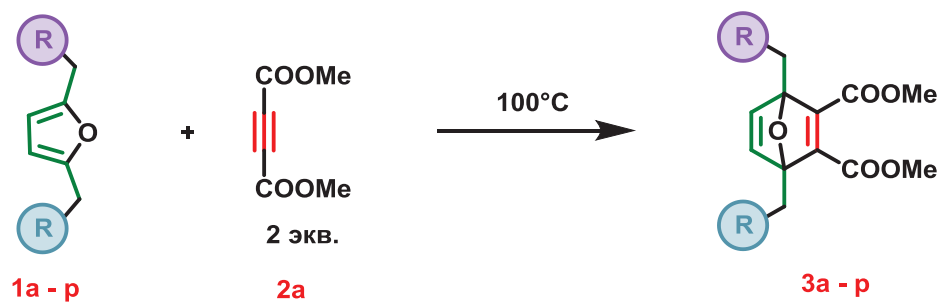
- А) **Тип заместителей**, использовались производные наиболее часто используемых продуктов окисления и восстановления ГМФ, 2,5-бис(гидроксиметил)фурана (БГМФ), 2,5-диформилфурана (ДФФ) и 2,5-фурандикарбоновой кислоты (ФДКК);
- Б) **Симметрия**, сравнивались субстраты с симметричной и несимметричной структурой;
- В) **Возможность формирования водородных связей**, тестировались фураны с гидроксильными группами и без;
- Г) **Делокализация электронной плотности**, были выбраны молекулы с системами сопряженных кратных связей разной природы;
- Д) **Стерические свойства**, в структуре фуранов присутствовали заместители различных размеров;
- Е) **Количество фурановых колец**, димерные производные ГМФ были опробованы в модельной реакции.

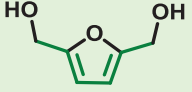
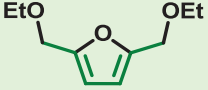
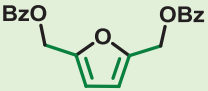
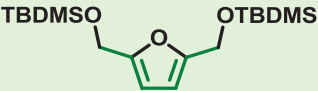
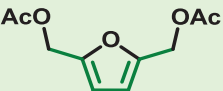
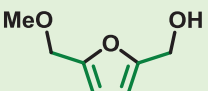
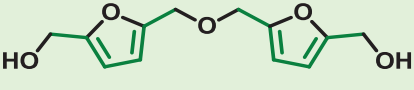
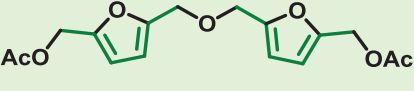
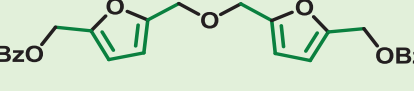
Наблюдение за прохождением реакций осуществлялось с помощью ¹H ЯМР спектроскопии (Таблица 2). Часть диенофила может быть израсходована в побочных реакциях, поэтому в реакциях использовались 2 эквивалента ДМАД, чтобы иметь возможность корректно сравнивать реакционную способность фуранов. Лучшие выходы получены для фуранов **1а** – **1д**, что коррелирует с наличием в структуре гидроксиметильных заместителей с различными защитными группами в положениях 2 и 5. Значение константы Гаммета для гидроксиметила близко к нулю, т.е. эти заместители не проявляют значительных электроноакцепторных свойств и не дезактивируют систему π-электронов диена.

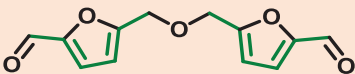
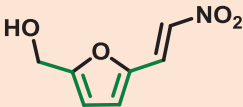
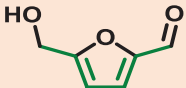
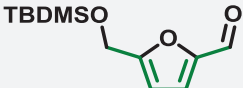
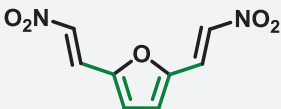
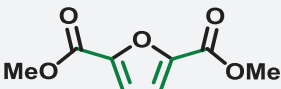
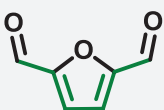
Выход аддукта **3г** немного ниже, чем **3а** и **3б**, что может быть обусловлено большей стерической затрудненностью –CH₂OTBDMS заместителя. В случае субстратов **1в** и **1д**, циклоприсоединение происходило медленнее, для полной конверсии фуранов потребовалось 12 часов.

Димерные производные БГМФ являются интересными субстратами, так как содержат в структуре эфирную и гидроксиметильную группы, обладая при этом двумя диеновыми системами.

Таблица 2. Реакции циклоприсоединения фурановых производных **1a-p** с алкином **2a**.^(a)



№	Фуран	Время (ч)	Конверсия ^(б) (%)	ЯМР выход ^(б) (%)	Выход 3 (%)
1	1a 	6	100	93	90
2	1б 	6	100	95	90
3	1в 	12	100	89	85
4	1г 	6	100	88	82
5	1д 	12	90	75	73
6	1е 	6	100	66	59
7	1ж 	6	100	71	67
8	1з 	12	100	48	42
9	1и 	6	100	40	30

10	1к		12	74	0	-
11	1л		12	47	18	-
12	1м		12	80	0	-
13	1н		24	0	0	-
14	1о		24	0	0	-
15	1п		24	0	0	-
16	1р		24	0	0	-

(а) Цвет фона: зеленый – основным продуктом является ожидаемый аддукт; розовый – побочные процессы преобладают; серый – нет реакции; (б) Конверсии исходного и ЯМР выходы определялись с помощью внутреннего стандарта 1,4-диоксана.

По сравнению с мономерными субстратами, аддукты **3ж**, **3з** и **3и** получены с меньшими выходами, причём в данном ряду наибольший выход наблюдался для **3ж** со свободными $-\text{CH}_2\text{OH}$ группами, как и в случае мономерных фуранов (Таблица 2, № 7-9). Продукты циклоприсоединения **3ж-и** были получены в виде смесей диастереомеров в соотношении 1:1, так как атака второй молекулы диенофила может происходить с обеих сторон фуранового цикла.

ГМФ (**1м**) и его димер **1к** не образовали продуктов циклоприсоединения в реакциях с ДМАД (Таблица 2, № 12 и 10). Наблюдаемые конверсии 80-100% при отсутствии аддуктов свидетельствуют о преобладании побочных процессов. Известно, что ГМФ склонен к олигомеризации путем формирования эфирных связей, особенно легко данный процесс протекает при высоких концентрациях. Кроме того, замена $-\text{CH}_2\text{OH}$ группы на электроноакцепторную группу значительно меняет электронные свойства молекулы, дезактивируя систему π -электронов, что препятствует протеканию циклоприсоединения. Так, TBS-защищенный субстрат **1н** оказался инертным, и был полностью регенерирован из реакционной смеси, так как побочные процессы олигомеризации были блокированы.

Несмотря на присутствие нитровинильной группы в фуране **1л**, ожидаемый продукт циклоприсоединения зафиксирован с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения и ^1H ЯМР, в спектре присутствовал характеристичный сигнал АВ-системы, соответствующий фрагменту CH_2 . Выход **3л**, вычисленный методом внутреннего стандарта, составил 18%, однако **3л** не удалось выделить в индивидуальном виде, так как данное соединение разлагается на силикагеле и алюмогеле.

Субстраты **1о-р** с наиболее электроноакцепторными заместителями, производные ДФФ и ФДКК, также не вступали в реакции в изученных условиях.

Таким образом, среди С6-фуранов наибольшую реакционную способность проявили производные БГМФ, включая димерные производные. При этом, стерическая затрудненность боковых групп не оказывала значительного влияния на активность мономерных диенов.

Результаты экспериментов позволили выделить некоторые корреляции между структурой и активностью фуранов в реакциях циклоприсоединения. Тем не менее, существуют лимитирующие факторы, влияющие на наблюдаемые выходы продуктов (такие как нестабильность продуктов, побочные реакции, олиго/полимеризация и т. д.). Поэтому, были проведены квантово-химические расчеты, чтобы независимо проверить наметившиеся тренды в экспериментальных данных. Расчеты проводил к.х.н. Гордеев Евгений Георгиевич.

Механизм и путь реакции циклоприсоединения представлены на Схеме 2. При сближении реагентов в пространстве, образуется предреакционный π -комплекс **II**. Наличие незащищенных гидроксиметильных заместителей в молекуле фурана может стабилизировать его за счет образования водородных связей с ДМАД. Затем, происходит согласованное формирование связей С-С с образованием аддуктов **IV**, через переходное состояние **III-TS**.

Схема 2. Механизм и энергетическая диаграмма реакции циклоприсоединения

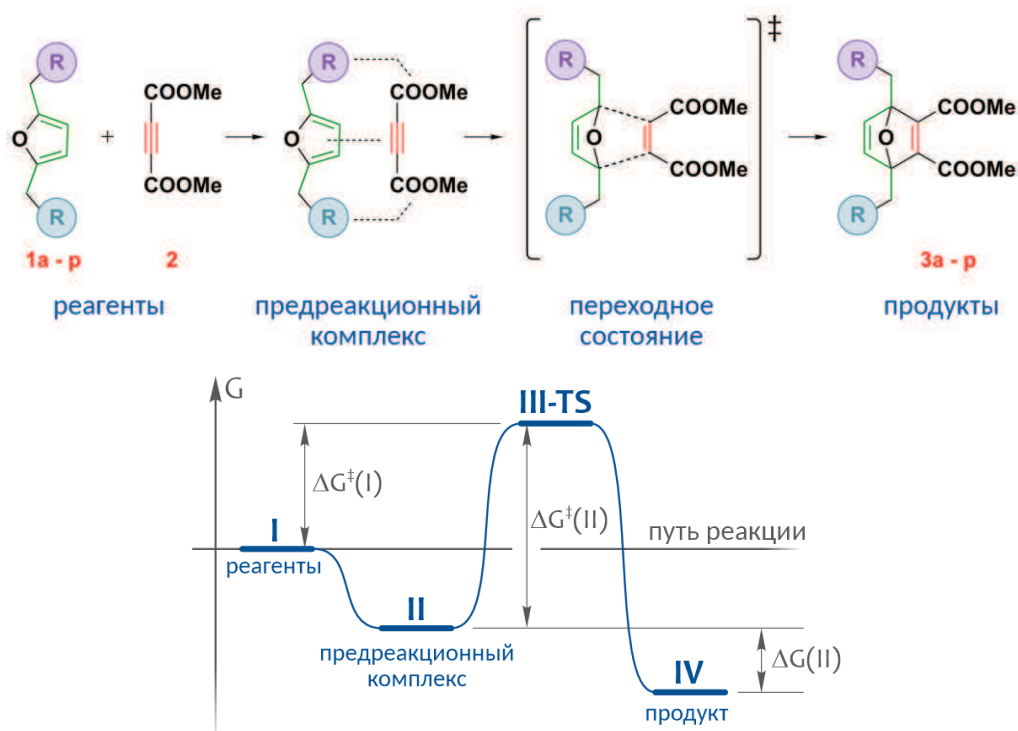


Таблица 3. Рассчитанные методом PBE1PBE/6-311G(d) GD3BJ свободные энергии активации ($\Delta G^\ddagger$), полные энергии активации ($\Delta E^\ddagger$), свободные энергии реакций (ΔG) и полные энергии реакций (ΔE), значения энергий ВЗМО фуранов ($E_{\text{ВЗМО}}$) и экспериментальные выходы. ^(а,б,в)

Фуран	$\Delta G^\ddagger(\text{I})$	$\Delta G^\ddagger(\text{II})$	$\Delta E^\ddagger(\text{I})$	$\Delta E^\ddagger(\text{II})$	$\Delta E(\text{II})$	$\Delta G(\text{II})$	$E_{\text{ВЗМО, eV}}$	Выход, %
1a	12.2	18.1	-5.2	15.9	-21.0	-15.7	-6.32	93
1б	16.9	16.6	0.1	13.4	-21.9	-16.3	-6.34	95
1в	22.4	20.6	7.5	18.6	-20.0	-14.5	-6.69	62
1г	16.4	16.5	1.2	16.0	-23.2	-19.5	-6.55	88
1д	21.0	19.7	4.4	21.0	-21.3	-14.6	-7.07	75
1е	19.7	20.0	4.0	18.1	-19.1	-14.0	-6.45	66
1ж	21.9	19.3	4.5	12.6	-25.0	-17.4	-6.45	71
1з	21.5	19.2	7.5	17.7	-20.7	-15.3	-6.63	47
1и	20.2	18.0	3.5	13.8	-22.4	-17.4	-6.57	40
1к	26.4	25.3	13.1	24.1	-10.4	-5.8	-7.02	0
1л	22.5	24.3	7.0	22.4	-10.2	-5.6	-6.84	7
1м	23.1	23.6	7.9	22.4	-10.9	-6.8	-7.16	0
1н	27.9	26.9	14.4	25.5	-5.7	-1.7	-7.16	0
1о	28.3	28.2	14.2	27.6	-2.1	0.3	-7.27	0
1п	26.6	25.5	11.7	24.2	-7.0	-4.4	-7.29	0
1р	28.9	27.2	15.2	26.1	-3.9	-1.0	-7.66	0

(а) Приведены выходы реакций после 6 часов; (б) цвет фона: зеленый – основным продуктом является ожидаемый аддукт; розовый – побочные процессы преобладают; серый – нет реакции; (в) все значения энергий приведены в ккал/моль.

Для этого процесса методом PBE1PBE/6-311G(d) GD3BJ были рассчитаны свободные и полные энергии активации ($\Delta G^\ddagger$ и $\Delta E^\ddagger$ соответственно), свободные и полные энергии реакции (ΔG и ΔE соответственно), а также энергии ВЗМО фуранов ($E_{\text{ВЗМО}}$, Таблица 3). Все значения энергий хорошо коррелируют с показанной в эксперименте относительной реакционной способностью производных ГМФ. Например, фураны **1б**, **1а** и **1г** характеризуются одними из наибольших экзергонических эффектов в реакции с ДМАД ($\Delta G(\text{II}) = -16.3$; -15.7 ; -19.5 ккал/моль соответственно) и наименьшими среди мономерных субстратов энергетическими потенциальными барьерами реакции $\Delta E^\ddagger(\text{II})$ (13.4, 15.9 и 16.0 ккал/моль, соответственно) и для этих соединений наблюдаются наиболее высокие выходы продуктов (95, 93 и 88%, соответственно).

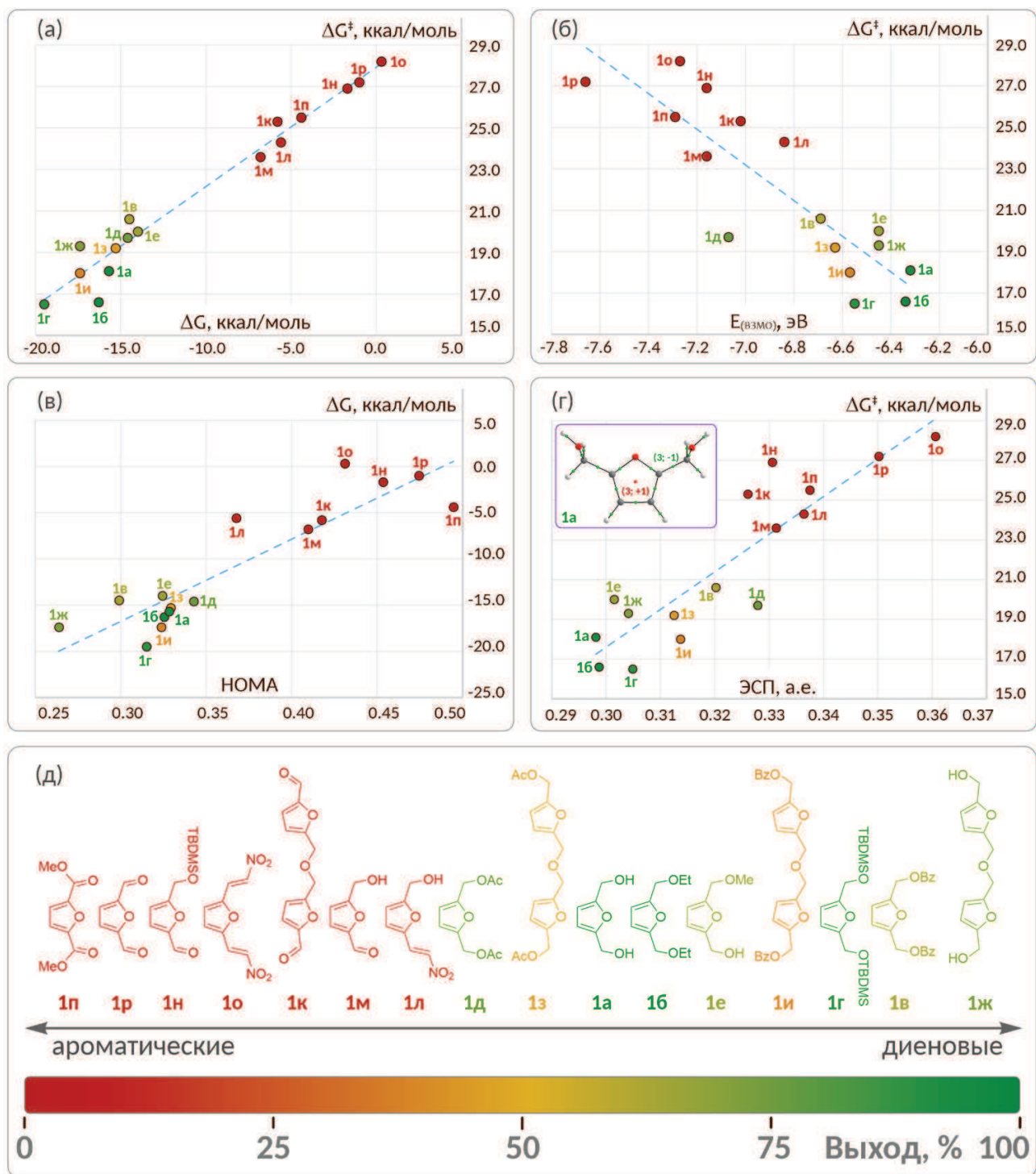


Рисунок 1. (а) Корреляция между свободной энергией активации ($\Delta G^\ddagger$) и свободной энергией (ΔG) циклоприсоединения. (б) Корреляция между $\Delta G^\ddagger$ и энергией ВЗМО фурана. (в) Корреляция между ΔG и индексом ароматичности НОМА молекулы фурана. (г) Корреляция между $\Delta G^\ddagger$ и значением электростатического потенциала в критической точке (3; +1) фуранового цикла. (д) Структурные формулы фурановых производных в порядке уменьшения ароматичности слева направо. Пунктирные голубые линии отображают линейную регрессию. Точки на графиках (а)-(г) и структурные формулы на рисунке (д) окрашены в соответствии с выходом продукта реакции. На графиках приведены энергии активации для переходного состояния III-TS.

Рассчитанные свободные энергии активации и свободные энергии реакции для различных субстратов хорошо коррелируют друг с другом (Рисунок 1а). Реакционноспособные фураны характеризуются низким энергетическим барьером и высоким экзергоническим эффектом реакции.

Показано, что активность диенов коррелирует не только с энергетическими параметрами реакций, но также и с электронными характеристиками молекул диенов. Поиск дескрипторов, позволяющих предсказывать реакционную способность молекул является актуальной задачей, имеющей фундаментальное значение в органической химии.

Классическим параметром для анализа реакционной способности диенов и диенофилов в реакции циклоприсоединения является энергия граничных молекулярных орбиталей. В рассматриваемых реакциях, энергии активации хорошо коррелируют с энергией верхней занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) фуранов (Рисунок 1б). Наиболее активные фураны **1б**, **1а** и **1г** имеют наиболее высокие энергии ВЗМО (-6.34, -6.32 и -6.55 эВ, соответственно). Остальные фураны, для которых получены продукты циклоприсоединения, также характеризуются низкими энергиями активации и высокими энергиями ВЗМО.

Важно отметить, что была найдена корреляция между активностью фуранового цикла в реакции циклоприсоединения и его индексом ароматичности НОМА (Рисунок 1в). Активные фураны характеризуются низкими значениями НОМА, то есть низкой ароматичностью. Возрастание ароматичности, которая стабилизирует молекулу и препятствует ее участию в циклоприсоединении, для неактивных фурановых производных также подтверждается значениями рассчитанных порядков связей. Например, для активного фуранового производного **1а**, порядок двойных связей C=C в цикле равен 1.50, а порядок связи C-C равен 1.24. При переходе к неактивным фуранам, порядки связей постепенно выравниваются. Для **1р**, порядок C=C связи равен 1.41, а порядок C-C связи равен 1.31. Таким образом, изменение заместителей в положениях 2 и 5 фуранового цикла может приводить к значительным изменениям в делокализации электронной плотности в цикле (Рисунок 1д). В случае неактивных фуранов, увеличение делокализации электронов в цикле ведет к стабилизации исходного реагента.

Также установлено, что энергия активации реакции циклоприсоединения согласуется со значением электростатического потенциала в критической точке (3; +1) фуранового цикла (Рисунок 1г). Нереакционноспособные фураны характеризуются более высоким потенциалом, чем фураны, участвующие в реакциях циклоприсоединения.

Таким образом, среди различных параметров электронной структуры молекул фуранов найдены дескрипторы, коррелирующие с энергетическими характеристиками реакций и относительной реакционной способностью фурановых производных. Наиболее перспективными диенофилами среди производных ГМФ являются фураны с двумя гидроксиметильными заместителями. Изменение функциональных групп в положениях 2 и 5 производных ГМФ является эффективным инструментом контроля активности данных соединений в реакциях циклоприсоединения. Найденные дескрипторы реакционной способности могут быть использованы для предварительной оценки активности C6-фуранов в реакциях циклоприсоединения.

1.2 Ароматизация аддуктов в бензолы и фенолы

Для ароматизации полученных продуктов циклоприсоединения было необходимо подобрать методику превращения 7-оксанорборнадиенов в бензол с сохранением всех функциональных групп. Для этого рассмотрено несколько синтетических подходов, каждый из которых имеет свои ограничения. Наиболее распространенный метод – последовательное восстановление незамещенной двойной связи и дегидратация под действием кислоты. Этот метод эффективен, но несовместим с присутствием заместителей, которые чувствительны к действию кислот.

В случае свободных $-\text{CH}_2\text{OH}$ групп взаимодействие с кислотами может привести к побочным процессам разложения и олигомеризации, поэтому в качестве субстрата для разработки методики ароматизации выбран защищённый аддукт **3д**. Восстановление частицами нуль-валентного железа, генерируемыми нагреванием $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$, привело к получению бензола **4д** с выходом 83% (Схема 3). Это удобный одностадийный метод, $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ отличается высокой толерантностью к функциональным группам.

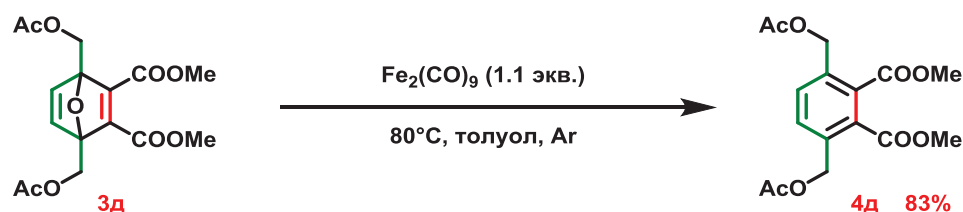


Схема 3. Восстановление **3д** нонакарбонилем железа.

Синтетическая последовательность из циклоприсоединения и ароматизации может быть использована для получения высоко функционализированных бензолов из производных ГМФ.

Оксанорборнадиены могут быть преобразованы в фенолы с помощью кислотнокатализируемых перегруппировок. Присутствие заместителей в 1 и 4 положениях оксанорборнадиенового каркаса усложняет перегруппировку из-за возможных миграций или элиминирования функциональных групп.

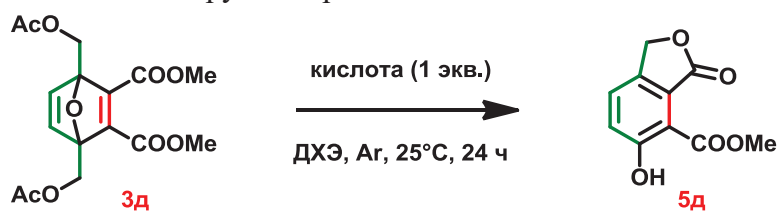
Основываясь на литературных данных, проведен скрининг кислот, подходящих для ароматизации (Таблица 4).

Аддукт **3д** и кислоты перемешивались в течение 24 часов в дихлорэтано, при комнатной температуре и при кипении. Активность проявили четыре кислоты Льюиса: $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, FeCl_3 , $\text{In}(\text{OTf})_3$ и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. В ходе перегруппировки одна $-\text{CH}_2\text{OAc}$ группа отщепляется, а другая образует лактон с соседней сложноэфирной группой.

Для дальнейшей оптимизации условий был выбран эфират трехфтористого бора, так как он активен уже при комнатной температуре, и при этом в реакции с ним наблюдались более высокие конверсия и селективность, чем с $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Следующим этапом оптимизации стал подбор растворителя. В ацетонитриле, метаноле и ТГФ реакция не протекала, в дихлорэтано и толуоле наблюдались низкие конверсии **3д** (Таблица 5).

При этом, обнаружено два возможных пути протекания ароматизации: с образованием лактона **5д**, и сохранением ацетильной защиты и образованием смеси изомерных фенолов **6д**. В качестве растворителя выбран дихлорэтан, так как в нем реакция происходила при комнатной температуре и с образованием одного основного продукта.

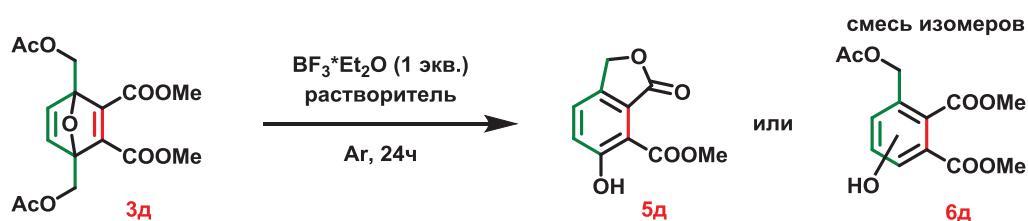
Таблица 4. Кисотно-катализируемая ароматизация 3д.



№	Кислота	ЯМР конверсия 3д (%)	ЯМР выход 5д (%)
1	Mn(OTf) ₂	0	0
2	Dy(OTf) ₃	0	0
3	FeCl ₃	0; 100 ^(а)	0; 28 ^(а)
4	Cu(OTf) ₂	11	5
5	BF ₃ •Et ₂ O	24	20
6	In(OTf) ₃	0; 67 ^(а)	0; 21 ^(а)
7	Sc(OTf) ₃	0	0
8	Al(OTf) ₃	0	0
9	H-BETA Цеолит ^(б)	0	0

(а) Реакция при кипении; (б) 30%масс цеолита H-BETA.

Таблица 5. Реакция ароматизации 3д в различных растворителях.



№	Растворитель	Температура	Конверсия 3д (%)	Выход 5д (%)	Выход 6д (%)
1	ДХМ	к.т.	-	-	-
2		кипение	100	28	-
3	ДХЭ	к.т.	24	16	-
4		кипение	100	31	-
5	Толуол	к.т.	25	-	18
6		кипение	100	-	39
7	MeCN	к.т.	-	-	-
8		кипение	-	-	-
9	MeOH	к.т.	-	-	-
10		кипение	-	-	-
11	ТГФ	к.т.	-	-	-
12		кипение	-	-	-

В дальнейшем в ходе ^1H ЯМР мониторинга реакции установлено, что после 24 часов рост конверсии субстрата останавливался. Поэтому, было добавлено еще два эквивалента кислоты, по одному в сутки. Это позволило получить продукт **5д** с выходом 58% (Схема 4).

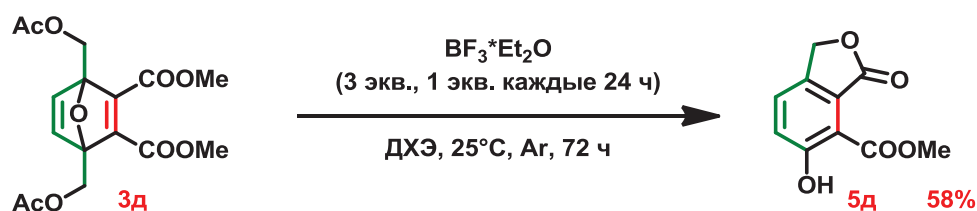


Схема 4. Ароматизация аддукта Дильса-Альдера в фенол.

Таким образом, на примере ароматизации аддукта **3д** показана применимость полученных 7-оксанорборнадиенов в качестве субстратов для синтеза функционализированных бензолов и фенолов в одну стадию. Моноциклические ароматические соединения являются незаменимыми строительными блоками для органического синтеза. Разработка методов получения таких синтонов из растительной биомассы – задача первостепенной важности на пути к химическому производству, основанному на возобновляемых ресурсах.

2. Каскадные реакции циклоприсоединения димерных производных ГМФ

Изученные реакции Дильса-Альдера с участием производных ГМФ включают в себя реакции с алкенами, алкинами и аринами. Все эти пути ведут к образованию одного фрагмента 7-оксанорборнена (Схема 5А), при этом основное внимание сосредоточено на его дальнейшей ароматизации. С другой стороны, для димерных производных ГМФ неизвестны реакции каскадного циклоприсоединения, в которых могут образовываться полициклические структуры высокой молекулярной сложности (Схема 5Б). Эти реакции состоят из двух стадий: циклоприсоединения молекулы диенофила, и затем, внутримолекулярного циклоприсоединения с участием второго фуранового цикла.

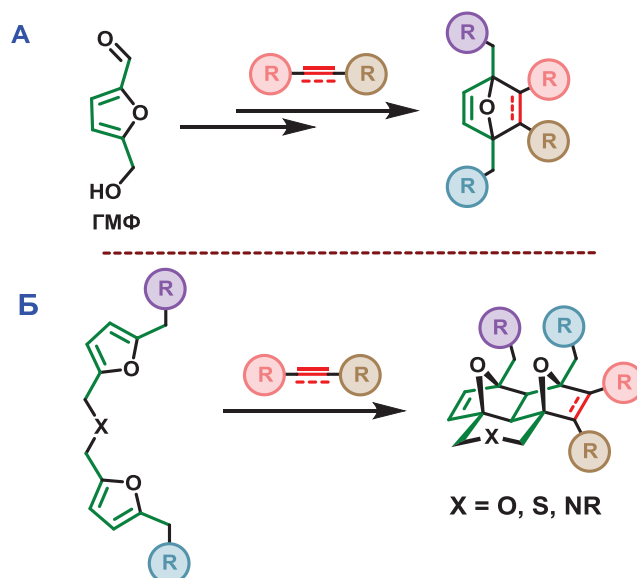


Схема 5. А: реакции циклоприсоединения производных ГМФ. Б: каскадные реакции циклоприсоединения димерных фуранов.

Интересным представляется сравнение реакции димерных производных ГМФ с разными классами диенофилов. Поэтому были проведены реакции **1и** с малеимидом, диметил ацетилендикарбоксилатом (ДМАД) и дегидробензолом. В результате реакции **1и** с малеимидом **2б** образовалась смесь эндо и экзо изомеров продукта каскадной реакции **7иб**, с выходом 26% (Схема 6). Соотношение эндо/экзо изомеров зависело от температуры реакции: 1:10 при 80°C и 7:10 при 100°C.

Также, наблюдалось образование продукта присоединения двух молекул малеимида **3иб**, который был детектирован с помощью ¹H ЯМР и МС-ИЭР. Аддукт **3иб** не был выделен в чистом виде, так как разлагался на силикагеле, низкая стабильность аддуктов фуранов с малеимидом часто отмечается в литературе. В реакции не была достигнута полная конверсия, что свидетельствует об установлении равновесия с ретро реакцией Дильса-Альдера.

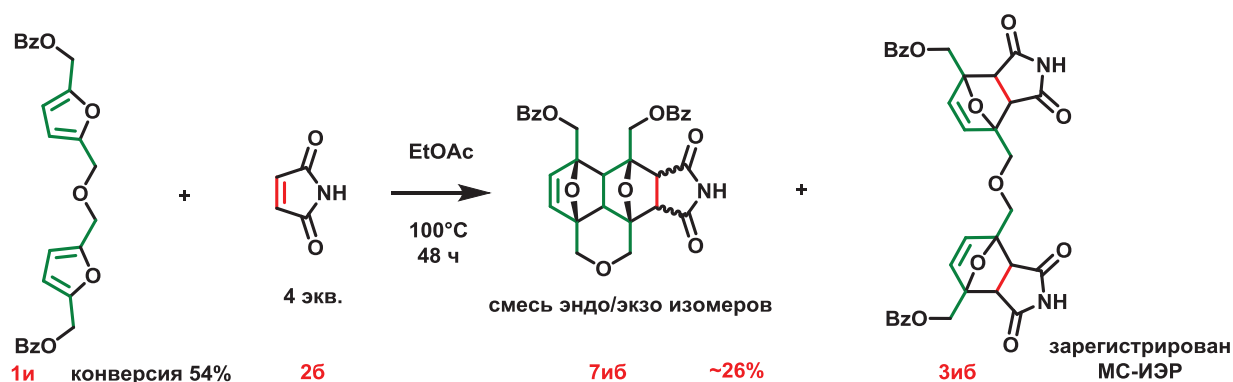


Схема 6. Реакция Дильса-Альдера димерного фуранового производного **1и** с малеимидом **2б**.

Таким образом, в реакции с малеимидом не наблюдалось хемоселективности (образовались продукты присоединения одной и двух молекул малеимида), диастереоселективности (продукт каскадной реакции получен в виде смеси эндо и экзо изомеров), и продукт **3иб** был менее стабилен, чем аддукты с алкинами.

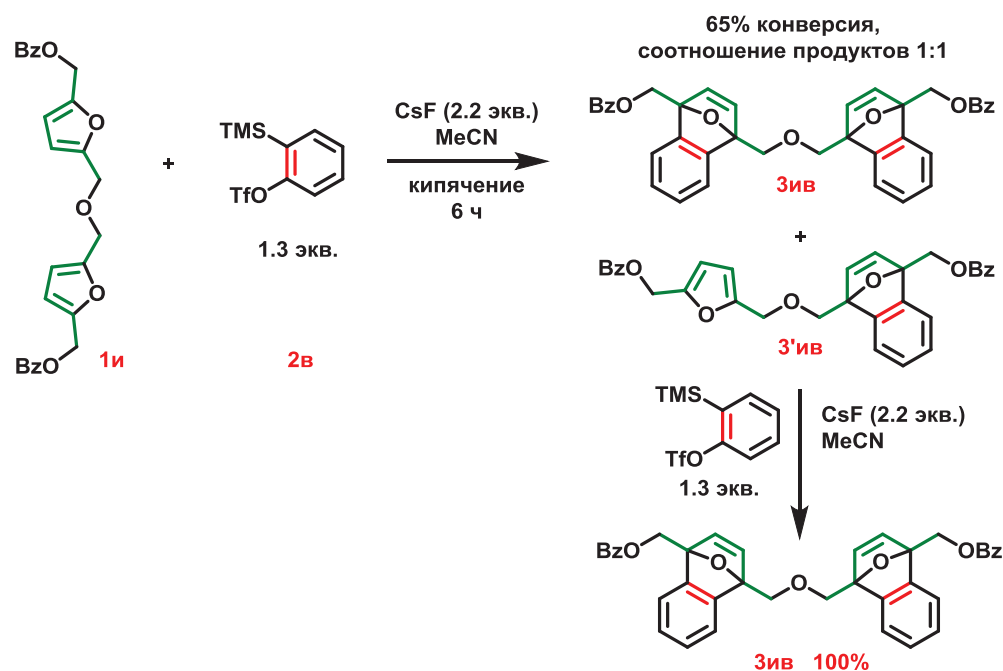


Схема 7. Реакция димерного фуранового производного **1и** с дегидробензолом.

Далее, была проведена реакция **1и** с дегидробензолом, сгенерированным из 2-(триметилсилил)фенилтрифторметансульфоната **2в** (Схема 7). После 6 часов наблюдалась полная конверсия диенофила. При этом, образовалась смесь продуктов присоединения одной и двух молекул дегидробензола при неполной конверсии субстрата **1и**. Попытки разделить продукты реакции **3ив** и **3'ив** с помощью колоночной хроматографии успехом не увенчались. Эксперимент был повторен, а после первого этапа добавлена вторая порция прекурсора диенофила. Это позволило получить продукт присоединения двух молекул дегидробензола **3ив** с количественным выходом. Несмотря на то, что реакция проводилась при нагревании, внутримолекулярное циклоприсоединение не наблюдалось даже при длительном нагревании смеси **3ив** и **3'ив**.

В литературе описаны примеры схожих каскадных реакций с димерными фуранами, однако оба фурановых кольца в них не содержат дополнительных заместителей. Очевидно, в данном случае сказывается влияние $-\text{CH}_2\text{OBz}$ заместителей, так как по сравнению с монозамещенными фуранами С6-фураны в целом менее активны как диены. Для реакций с ними требуются активированные электроноакцепторными заместителями диенофилы, однако, двойная связь, которая образуется после присоединения первой молекулы дегидробензола, не имеет таких групп в своем окружении.

Для сравнения проведена реакция **1и** с ДМАД **2а** в толуоле (Схема 8). В реакции образовался полициклический продукт каскадной реакции **7иа**. Он был выделен с помощью колоночной хроматографии с выходом 72%. В отличие от двух предыдущих экспериментов, не зарегистрировано образование продуктов присоединения двух молекул диенофила. Реакция обладает хемоселективностью, это указывает на то, что путь каскадного циклоприсоединения термодинамически более выгоден. Достигнута полная конверсия субстрата, а продукт оказался стабилен.

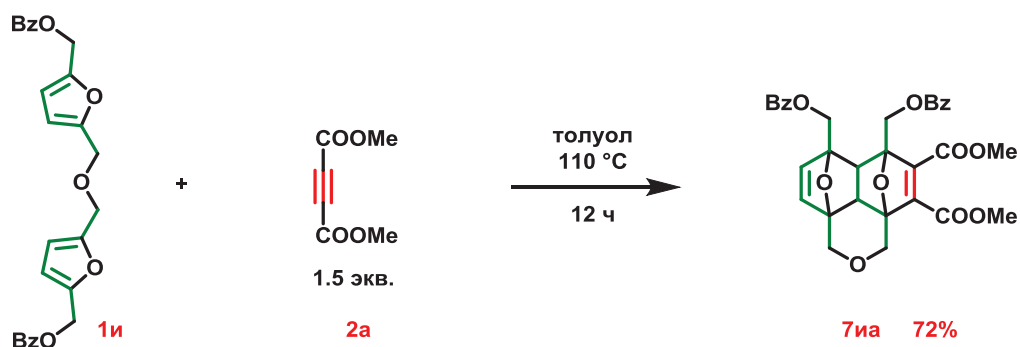


Схема 8. Реакция димерного фуранового производного **1и** с алкином **2а**.

Таким образом, проведено сравнение применимости различных классов диенофилов в каскадных реакциях циклоприсоединения с димерными производными ГМФ. В реакции с малеимидом целевой продукт образуется в виде смеси двух диастереоизомеров, при этом хемоселективность и полная конверсия не достигаются, а продукты разлагаются на силикагеле (Рисунок 2А). Дегидробензол – высокореакционноспособный диенофил, но в случае взаимодействия с субстратом **1и**, каскадная реакция не наблюдается (Рисунок 2Б). ДМАД оказался самым подходящим реагентом для запуска каскадного превращения (Рисунок 2В). При этом достигается полная конверсия, процесс происходит хемоселективно, а продукт стабилен.

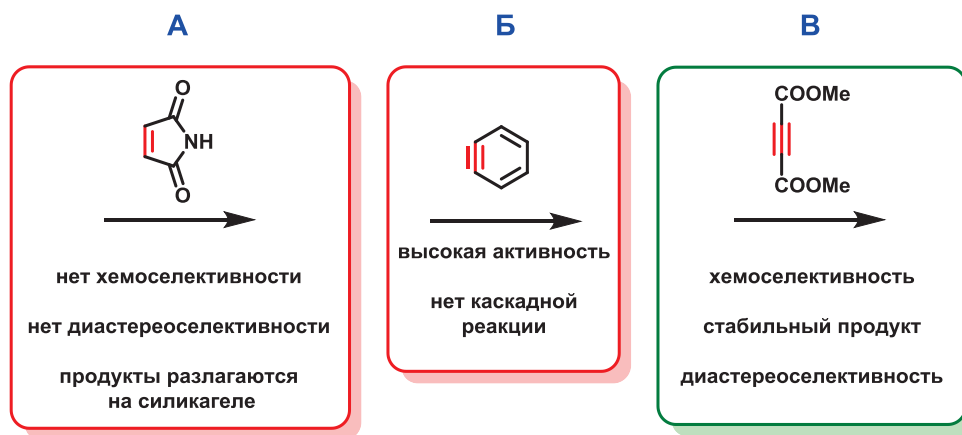


Рисунок 2. Сравнение диенофилов.

Использование димерных производных ГМФ (**1ж-и**, **1с-х**) в реакции с ДМАД (**2а**) позволило получить новые соединения (Схема 9, Таблица 6). В случае субстратов **1и** и **1з**, продукты каскадных реакций выделены с высокими выходами (>70%). Соединение **1ж** также образовывало продукт каскадной реакции **7жа**, что было подтверждено ^1H ЯМР. Продукт разлагался на силикагеле во время хроматографии, однако данная проблема была решена защитой гидроксиметильных групп. Субстрат **1с** с диметоксиметильными заместителями опробован в каскадной реакции, и соответствующий продукт **7са** выделен с хорошим выходом 53%.

Димеры с азот- и серосодержащими линкерами **1т** и **1у** также являются интересными субстратами для изучения каскадных превращений. В случае **1т** продукт каскадной реакции выделен с высоким выходом 79%. В то же время в реакции ДМАД с **1у** преобладали побочные процессы, по всей видимости, из-за незащищенных гидроксиметильных групп.

Несимметричный димер **1ф** наиболее ярко продемонстрировал различие в реакционной способности мономерных и димерных производных ГМФ в реакциях циклоприсоединения. В данной молекуле одно из фурановых колец содержит альдегидную группу (Схема 9). В то время как мономерные С6-фураны, содержащие электроноакцепторные группы, не участвуют в межмолекулярном циклоприсоединении с ДМАД в изученных условиях, каскадное циклоприсоединение ДМАД к **1ф** протекает с выходом 68%. При этом, гидроксиметильная и альдегидная группы в продукте **7фа** образуют циклический полуацеталь.

Можно предположить, что внутримолекулярное образование полуацетала является определяющим этапом реакции, позволяющим произойти второму циклоприсоединению за счет снижения акцепторных свойств заместителя в фурановом кольце. Чтобы внести ясность в механизм данного превращения гидроксиметильная группа в **1ф** была модифицирована ацетильной защитой. Полученный субстрат **1х** успешно вступил в каскадную реакцию с ДМАД, и продукт **7хаI** образовался с 56% (ЯМР выход). Из этого следует, что второе циклоприсоединение термодинамически выгодно, и не обусловлено образованием полуацетала.

Альдегидная группа продукта **7хаI** оказалась крайне активной: реакция с метанолом произошла уже при комнатной температуре с образованием **7ха**. Оба полициклических соединения **7фа** и **7ха** выделены перекристаллизацией из метанола и охарактеризованы с помощью рентгеноструктурного анализа (Схема 9). Обнаружено, что обе молекулы имеют син-экзо конфигурацию, в которой атомы кислорода расположены по одну сторону каркаса.

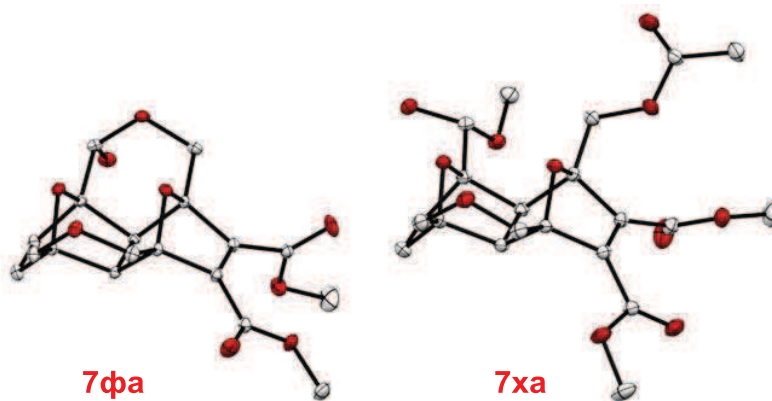
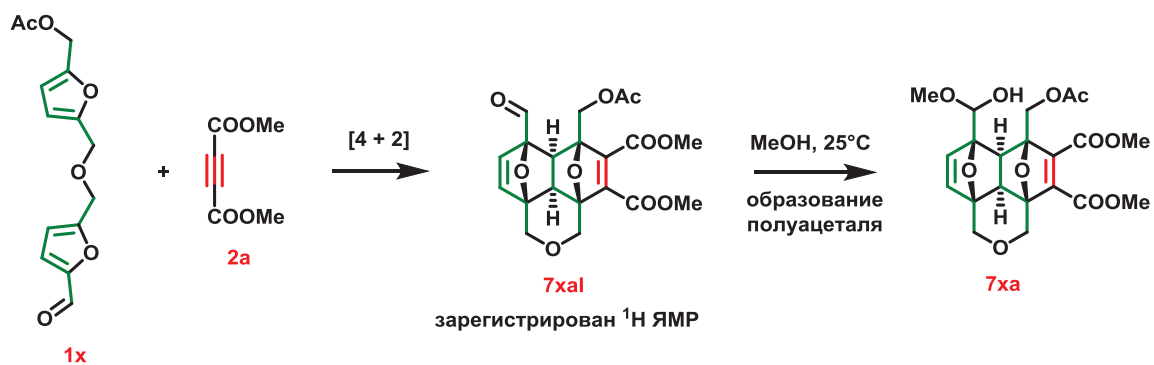
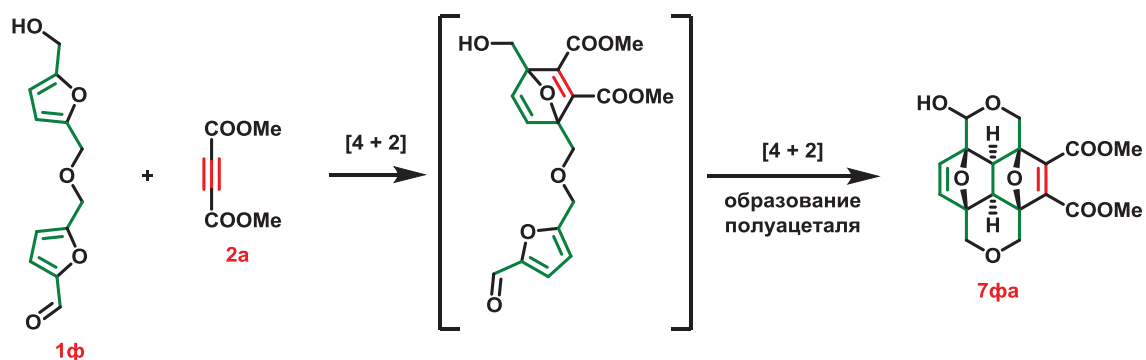
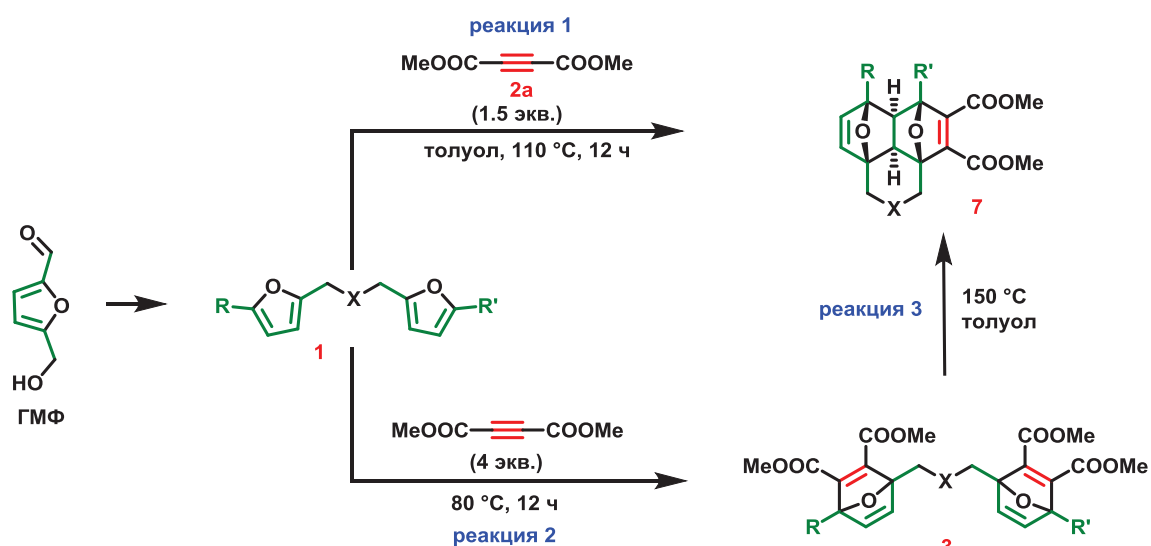
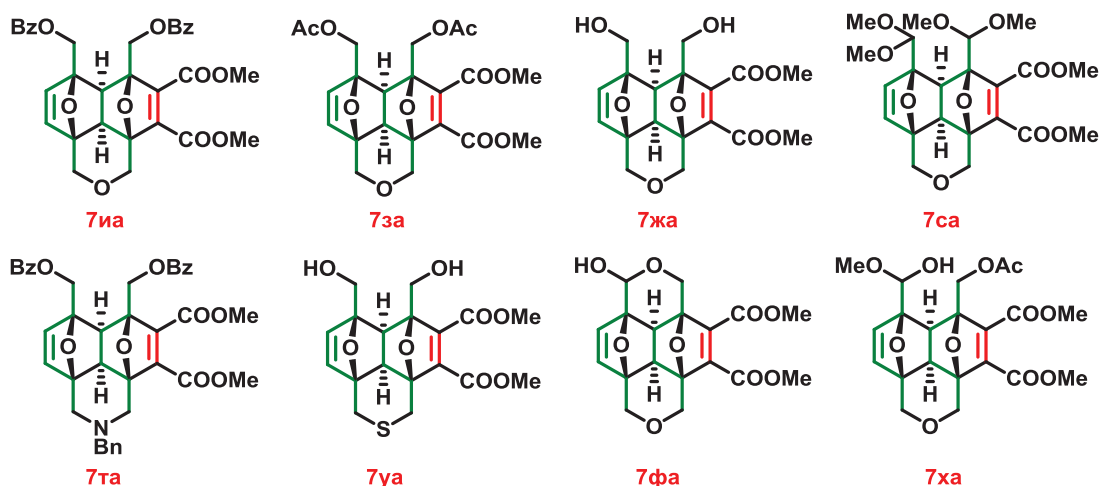


Схема 9. Трансформации в системе [димер + алкин] и результаты рентгеноструктурного анализа продуктов.

Таблица 6. Реакции Дильса-Альдера димерных производных ГМФ с ДМАД.

Субстрат	X	R	R'	Выход 7 в реакции 1 (%)	Выход 3 в реакции 2 (%)	Выход 7 в реакции 3 (%)
1и	O	CH ₂ OBz	CH ₂ OBz	72	30	91 ^(а)
1з	O	CH ₂ OAc	CH ₂ OAc	73	42	87 ^(а)
1ж	O	CH ₂ OH	CH ₂ OH	59 ^(б)	30	90 ^(а,б)
1с	O	CH(OMe) ₂	CH(OMe) ₂	53	71	88 ^(а)
1г	NBn	CH ₂ OBz	CH ₂ OBz	79	(в)	(в)
1у	S	CH ₂ OH	CH ₂ OH	(г)	54	90 ^(а)
1ф	O	CH ₂ OH	CHO	68	(д)	(д)
1х	O	CH ₂ OAc	CHO	54	(д)	(д)

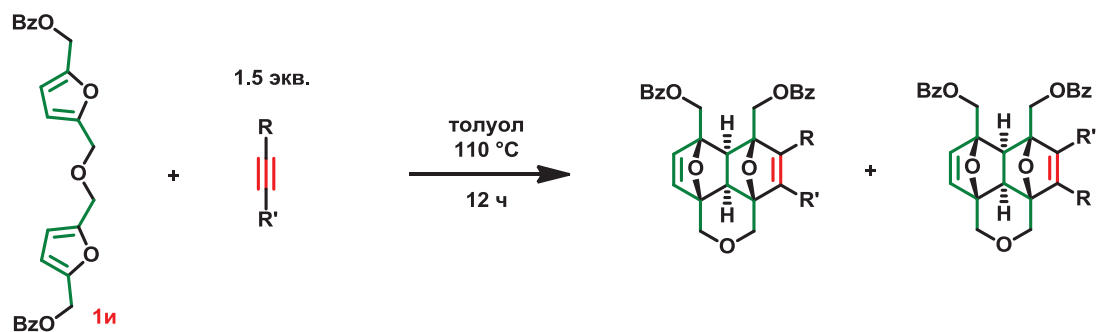


(а) Выходы продуктов **7** в перегруппировках соответствующих продуктов **3**, при нагревании до 150 °С в толуоле. **(б)** ЯМР выход, продукт **7жа** разлагается на силикагеле. **(в)** В реакции без растворителя при 80 °С образуется смесь продуктов **7та** и **3та** в соотношении 1:1.57, соответственно, с суммарным выходом 70%; так как продукты реакции не удалось разделить с помощью колоночной хроматографии, то смесь продуктов была нагрета до 150 °С в толуоле, и был получен чистый продукт **7та** с выходом 69%. **(г)** Сложная смесь продуктов. **(д)** Продукт **3** не образуется.

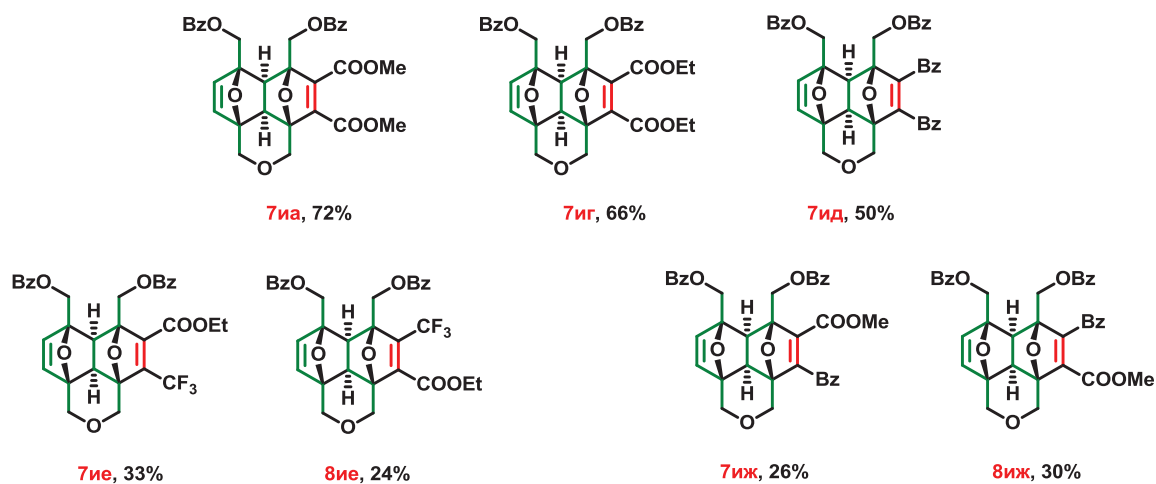
Впоследствии та же конфигурация была установлена для еще двух продуктов: **7та** и **8иж**. Результаты рентгеноструктурного анализа однозначно указывают на диастереоселективное протекание каскадной реакции.

Для C₆-фуранов с карбонильной группой в положении 2 реакция циклоприсоединения с алкеном была реализована только в одном исследовании, при экстремальном нагревании и давлении. Описанная в данной работе внутримолекулярная реакция происходит при более мягких условиях. В данном случае, возможно влияние двух факторов.

Таблица 7. Варьирование алкинов в реакции каскадного циклоприсоединения.



Алкин	Суммарный выход I и II(%)
$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Bu}$	0
$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COOEt}$	0
$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COOMe}$	0
$\text{Pr}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Pr}$	0
$\text{Et}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$	0
$\text{Me}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$	0
$\text{HO}(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	0
$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$	0
$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ac}$	0
$p\text{-tBu-C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$	0
$p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$	0
$\text{MeOOC}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COOMe}$	72
$\text{EtOOC}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COOEt}$	66
$\text{F}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COOEt}$	57
$\text{Bz}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COOMe}$	56
$\text{Bz}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Bz}$	50



С одной стороны, может быть реализована реакция Дильса-Альдера с обращенной полярностью, так как фурановое кольцо обеднено электронами, а при двойной связи (диенофиле) нет акцепторных заместителей. С другой стороны, возможно влияние энтропийного фактора, так как реакция является внутримолекулярной, и реагенты сближены в пространстве.

Также, димерные производные ГМФ были испытаны в реакции без растворителя при 80 °С. В этих условиях образуются продукты присоединения двух молекул диенофила **3** (Схема 9, Таблица 6). В случае субстратов **1ф** и **1х**, двойное циклоприсоединение не происходило, так как в этих молекулах одно из фурановых колец дезактивировано карбонильной группой.

Каскадная реакция происходит при более высокой температуре, чем реакция присоединения двух молекул алкина. Это свидетельствует о том, что продукт каскадной реакции вероятно более термодинамически выгоден, чем и объясняется хемоселективность данного процесса. Для экспериментального подтверждения индивидуальные продукты **3жа-иа** и **3са-3уа** нагрели в толуоле. При 150 °С произошли перегруппировки субстратов в соответствующие продукты каскадного циклоприсоединения с отличными выходами. Это говорит в пользу гипотезы о термодинамическом контроле в каскадной реакции (Схема 9). Также, одна из перегруппировок позволила получить продукт **7уа**, который не удавалось получить напрямую из фуранового димера. В целом, в реакциях получения продуктов **7** из димеров **3** наблюдались отличные 87-91% выходы (Таблица 6).

Для определения круга алкинов, пригодных для каскадной реакции, ацетилены с различными заместителями протестированы в реакции с димером **1и** (Таблица 7). Выбраны алкины с одним и двумя заместителями, с различными электронными и стерическими эффектами. Только активированные двумя электроноакцепторными заместителями алкины вступили в реакцию. Наличие двух сильных электроноакцепторных заместителей необходимо для успешного протекания процесса. В реакциях с этил 4,4,4-трифторбут-2-иноатом **2е** и метил 4-оксо-4-фенилбут-2-иноатом **2ж** образовались два региоизомера, которые были разделены с помощью колоночной хроматографии. Рентгеноструктурный анализ соединения **8иж** показал, что данное соединение имеет син-экзо конфигурацию, как и другие продукты каскадного присоединения. Образования аддуктов двух молекул алкина не наблюдалось. Таким образом, замена заместителей в алкине не повлияла на диастереоселективность и хемоселективность процесса.

В данной диссертационной работе разработан новый подход к функционализации C₆-фуранов, основанный на использовании димерных субстратов. Эти соединения открывают новые возможности для синтеза сложных структур из производных ГМФ, получаемого из растительной биомассы. Каскадное циклоприсоединение с алкинами позволяет получать полициклические структуры заданной конфигурации. В условиях без растворителя, образуются аддукты двух молекул алкина, которые, при нагревании, переходят в продукты каскадной реакции. Была исследована активность различных диенофилов в данной реакции, алкины с двумя электроноакцепторными заместителями оказались наиболее подходящими для осуществления каскадного превращения.

Выводы

1. Исследована взаимосвязь структуры и активности производных ГМФ в реакциях циклоприсоединения с ДМАД. Показано, что среди исследованных замещенных фуранов, наибольшей реакционной способностью обладают производные БГМФ. Разработана и оптимизирована методика получения аддуктов производных ГМФ с ДМАД. Показано, что реакции можно проводить в условиях без растворителя для снижения количества химических отходов.

2. Квантово-химические расчеты показали, что электроноакцепторные заместители во 2 и 5 положениях фуранового цикла повышают энергию активации и снижают экзергонический эффект реакции, что коррелирует с экспериментальными данными. Также наличие электроноакцепторных функциональных групп коррелирует с ароматичностью цикла. Найденные дескрипторы могут быть использованы для предварительной оценки относительной реакционной способности C₆-фуранов в реакциях циклоприсоединения.

3. С целью решения задач устойчивого развития (sustainable development) показано, что исследованная двухстадийная методика циклоприсоединения и ароматизации позволяет синтезировать бензолы и фенолы из производных ГМФ, получаемого из возобновляемой растительной биомассы. Подобраны методики ароматизации полученных 7-оксанорборнадиенов в бензолы и фенолы.

4. Разработан новый подход к функционализации производных ГМФ, основанный на использовании димерных субстратов. Каскадное циклоприсоединение с алкинами происходит хемоселективно и диастереоселективно, что позволяет получать полициклические структуры с заданной конфигурацией. В условиях без растворителя, образуются аддукты двух молекул алкина, которые при нагревании переходят в продукты каскадной реакции. Опробованы различные диенофилы, и показано, что наличие двух электроноакцепторных функциональных групп в алкинах является оптимальным.

Список публикаций

1. **Averochkin G. M.**, Gordeev E. G., Skorobogatko M. K., Kuchеров F. A., Ananikov V. P. Systematic Study of Aromatic-Ring-Targeted Cycloadditions of 5-Hydroxymethylfurfural Platform Chemicals // *ChemSusChem* – 2021. – Т. 14, С. 3110 – 3124 (WoS Q1, IF = 9.14)
2. Kuchеров F. A., Romashov L. V., **Averochkin G. M.**, Ananikov V. P. Biobased C₆-Furans in Organic Synthesis and Industry: Cycloaddition Chemistry as a Key Approach to Aromatic Building Blocks // *ACS Sustain. Chem. Eng.* – 2021. – Т. 9, № 8, С. 3011 – 3042 (WoS Q1, IF = 8.198)
3. **Аверочкин Г. М.**, Кучеров Ф.А., Анаников В. П., Новые методы получения ароматических соединений из производных растительной биомассы // *Сборник Тезисов IX Молодёжной Конференции ИОХ РАН*, Москва, 2021, С. 112.
4. **Averochkin G.M.**, Gordeev E.G., Kuchеров F.A., Ananikov V.P., Renewable furans in cycloaddition reactions // *Book of Abstracts of the VI North Caucasus Organic Chemistry symposium*, Ставрополь, 2022, С. 231.
5. **Averochkin G. M.**, Gordeev E. G., Skorobogatko M. K., Kuchеров F. A., Ananikov V. P., Cycloadditions of HMF platform chemicals leading to aromatic compounds // *Book of Abstracts of the European Symposium on Organic Chemistry*, Online, 2021, С. 72.
6. **Averochkin G.M.**, Gordeev E.G., Kuchеров F.A., Ananikov V.P., Rapid access to molecular complexity from bioderived 5-HMF derivatives via cascade cycloadditions // *Book of Abstracts of the The Sixth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing”*, Москва, 2022, С. 144.
7. **Gleb M. Averochkin**, Evgeniy G. Gordeev, Fedor A. Kuchеров, and Valentine P. Ananikov, Bioderived C₆ furanics in cycloaddition reactions // *Book of Abstracts of the Second International Symposium “Noncovalent Interactions in Synthesis, Catalysis, and Crystal Engineering”*, Москва, 2022, С. 87.