

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

На правах рукописи



КАРЛИНСКИЙ БОГДАН ЯНОВИЧ

**Pd- и Cu-катализируемая функционализация 2,5-дизамещенных фуранов –
ценных продуктов конверсии возобновляемой растительной биомассы**

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель: академик РАН,
д.х.н. Анаников Валентин Павлович

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1. Фураны – ценные продукты из возобновляемой углеводной биомассы	10
1.1.1. Конверсия биомассы в фурановые «соединения-платформы».....	10
1.1.2. Синтез биологически активных соединений из фурановых платформ..	14
1.1.3. Фурановые «соединения-платформы» в материаловедении.....	19
1.2. КАТАЛИТИЧЕСКАЯ С–Н ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ	23
1.2.1. Базовые принципы, краткая история и развитие методологии.....	23
1.2.2. Региоселективность в реакциях С–Н функционализации	32
1.2.3. С–Н функционализация фурановых «соединений-платформ».....	38
1.3. «КЛИК»-РЕАКЦИИ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ	46
1.3.1. Концепция и краткая история методологии.....	46
1.3.2. Азид-алкиновое циклоприсоединение в синтезе новых материалов.....	51
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	57
2.1. С–Н ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ВОЗОБНОВЛЯЕМЫХ ФУРАНОВЫХ ПЛАТФОРМ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАПРАВЛЯЮЩИХ ГРУПП	57
2.2. «КЛИК-РЕАКЦИЯ» КАК СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗ ГМФ НОВЫХ БИС-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ И ВОЗОБНОВЛЯЕМЫХ ПОЛИМЕРОВ.....	73
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	81
ВЫВОДЫ.....	110
БЛАГОДАРНОСТИ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	139

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

асас	ацетилацетонат
Вос	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
BQ	бензохинон
CuAAC	медь(I)-катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение
DG	направляющая группа
DABCO	1,4-диазабцикло[2.2.2]октан
DBU	1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен
EWG	электроноакцепторная группа
HMBC	гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
HSQC	гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия
MS	молекулярные сита
NMP	<i>N</i> -метилпирролидон
NOESY	спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера
PG	защитная группа
TBHP	<i>трет</i> -бутилгидропероксид
TBS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TFA	трифторацетил
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -тетраметилэтилендиамин
АМФ	5-азидометилфурфурол
АМЭФ	2-азидометил-5-этинилфуран
БАМФ	2,5-бис(аминометил)фуран
БГМФ	2,5-бис(гидроксиметил)фуран
ГМФ	5-(гидроксиметил)фурфурол
ГХ-МС	газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием
ГХ-ПВД	газовая хроматография с пламенно-ионизационным детектированием
ДМАА	<i>N,N</i> -диметилацетамид

ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия
ДФФ	2,5-диформилфуран
ИК	инфракрасная спектроскопия
МС-ИЭР	масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
ПЭТ	полиэтилентерефталат
ПЭФ	полиэтиленфураноат
СЭМ	сканирующая электронная микроскопия
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
ФДКК	2,5-фурандикарбоновая кислота
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Ведущими концептуальными направлениями развития фундаментальной и прикладной науки сегодня являются «зелёная химия» и «устойчивое развитие» («green chemistry and sustainable development»), в рамках которых исследователи изучают и создают новые возможности для поступательного развития человечества в условиях сокращения запасов природных ресурсов и постоянного ухудшения экологической обстановки в мире. Ключевым вопросом в этой связи является исследование перспективных химических соединений, способных заменить продукты нефтепереработки в качестве базового сырья для энергетики и химической промышленности будущего. На сегодняшний день наиболее вероятными кандидатами на эту роль представляются вещества, получаемые в ходе химической конверсии возобновляемой растительной биомассы – так называемые «соединения-платформы» («platform chemicals»), особенный интерес среди которых привлекают легко получаемые из природных углеводов фурановые производные: 5-(гидроксиметил)фурфурол и 2,5-фурандикарбоновая кислота.

Однако помимо использования возобновляемых источников сырья, для соответствия принципам «зеленой химии» также необходимо разрабатывать и применять для синтеза желаемых веществ и материалов более совершенные химические подходы. Образование химической связи углерод-углерод является фундаментальной трансформацией в органическом синтезе, позволяющей создавать новые вещества. В классических реакциях органической химии C–C связь образуется в ходе взаимодействия между нуклеофильной и электрофильной частицами, что требует некоторой предварительной функционализации углеводов, изначально являющихся относительно электронейтральными молекулами. Эти дополнительные шаги не укладываются в концепцию «зеленой химии», которая предписывает исследователям достигать желаемых результатов с использованием минимального количества реагентов и стадий синтеза. Более приемлемым методом является использование углеводов в качестве нуклеофилов напрямую, без их предварительной подготовки – например, через

модификацию имеющихся C–H связей. При проведении таких процессов, однако, требуются дополнительные усилия для достижения селективности и эффективности превращения – C–H связи весьма инертны, при этом крайне распространены в органических молекулах. Подобные трансформации принято называть «C–H функционализацией», а образование промежуточной активной частицы при взаимодействии катализатора и исходного углеводорода – «C–H активацией», то есть активацией инертной связи углерод-водород. Разработка более эффективных методик для осуществления подобных превращений откроет новые возможности для создания передовых синтетических методов, в том числе пригодных для пост-модификации сложных органических молекул.

Другим сравнительно новым и бурно развивающимся направлением зелёной химии, также позволяющим сократить образование побочных продуктов, является клик-химия, концепция которой была сформулирована менее двадцати лет назад. Следуя данной идеологии, химики должны стремиться к созданию эффективных и быстрых реакций, протекающих подобно ферментативным процессам в живых организмах. Клик-реакции должны позволять селективно создавать новые фрагменты из имеющихся функциональных групп, объединяя молекулы в более комплексные структуры вне зависимости от сложности исходных соединений. Одним из наиболее известных примеров данного класса превращений является реакция медь(I)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) – каталитическая модификация классической реакции Хьюсгена, позволяющая селективно получать различные 1,4-замещённые 1,2,3-триазолы из огромного разнообразия взаимодействующих азидов и алкинов. Данный подход сегодня широко используется в синтетической и медицинской химии, разработке фармацевтических препаратов, производстве полимеров, в модификации белков, нуклеиновых кислот, углеводов, пептидов и прочих биомолекул.

Разработка современных и эффективных каталитических подходов для химической модификации возобновляемых субстратов является интересным и крайне востребованным направлением исследований в контексте постоянного

сокращения мировых запасов невозобновляемых ресурсов (уголь, нефть, природный газ). Однако несмотря на важность веществ, получаемых путём конверсии растительной биомассы, каталитическая C–H функционализация инертного фуранового кольца «соединений-платформ» в настоящей момент является достаточно малоизученной темой, равно как и применение современных атом-экономичных методов клик-химии для модификации возобновляемых гетероциклов и синтеза «зелёных» материалов на их основе. Актуальность данного диссертационного исследования обусловлена необходимостью в устранении имеющегося методологического пробела.

Цель работы. Создание удобных и практичных методик для каталитической C–H функционализации возобновляемых субстратов фуранового ряда (5-гидроксиметилфурфурол и его производные) без использования направляющих групп. Изучение механизмов протекающих реакций и исследование динамики каталитических систем посредством экспериментальных физико-химических методов. Синтез новых азид- и алкинил-содержащих производных 5-гидроксиметилфурфурола, исследование их реакционной способности в CuAAC-реакциях. Синтез амбивалентного метилазид- и этинил-замещённого фурана и изучение полимеров на его основе, получаемых посредством клик-поликонденсации в различных каталитических системах.

Научная новизна работы. Впервые показана возможность введения ароматического фрагмента в инертное кольцо 2,5-дизамещённых фуранов напрямую, без использования направляющих или защитных групп. Синтезировано и охарактеризовано 14 ранее не описанных арилированных производных 2,5-диформилфурана. Предложен и подтвержден квантовохимическими расчетами неклассический механизм протекания реакции Хека с енолизацией карбонильного фрагмента. Синтезирован ряд из 17 новых бициклических производных 5-(гидроксиметил)фурфурола, содержащих триазольный фрагмент. Впервые получен 2,5-дизамещённый фуран, содержащий

в себе одновременно этинильную и азидную функциональные группы, а также синтезированы полимеры на его основе.

Практическая значимость работы. В ходе работы были изучены и обобщены существующие подходы к каталитической C–N функционализации фуранового ядра. Разработана методика, которая позволяет с использованием доступных реагентов и катализаторов получать в одну стадию широкий ряд арилированных производных 2,5-диформилфурана. Также показана возможность эффективного восстановления/окисления карбонильных групп в полученных продуктах, что открывает широкие возможности для дальнейшего применения соответствующих спиртов и сложных эфиров в синтезе новых перспективных материалов – арилированных аналогов существующих фурановых полиэфиров. Методом азид-алкинового циклоприсоединения получен ряд триазол-содержащих фурфуролов, потенциально обладающих биологической активностью благодаря наличию двух фармакофорных гетероциклических фрагментов. Также синтезированы и изучены методами электронной микроскопии и дифференциальной калориметрии полимеры различной морфологии, полученные поликонденсацией 2-азидометил-5-этинилфурана в различных каталитических системах.

Личный вклад автора заключается в анализе и систематизации литературных данных, проведении экспериментов, синтезе и очистке обсуждаемых в диссертации соединений. Автор участвовал в обсуждении полученных результатов, постановке механистических гипотез и написании статей. Также соискатель принимал участие в исследовании веществ физико-химическими методами анализа и в интерпретации полученных данных (ЯМР- и ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, электронная микроскопия, ДСК-анализ).

Структура диссертации. Представленная работа состоит из списка сокращений, введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, благодарностей, списка литературы и приложения. Материал диссертации изложен на 144 страницах машинописного

текста, включает в себя 12 рисунков, 50 схем, 2 таблицы и 6 страниц приложения. Библиографический список включает в себя 255 наименований.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на российских и международных конференциях и конгрессах:

«CHEMTRENDS. Organic & Hybrid Functional Materials and Additive Technologies» (Москва, Россия, 2018, постерный доклад); «WSOC. Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Красновидово, Россия, 2019, устный доклад); «Markovnikov Congress on Organic Chemistry» (Москва-Казань, Россия, 2019, постерный доклад); «ИНЭОС Open Cup» (Москва, Россия, 2021, устный доклад); «European Symposium on Organic Chemistry» (Интернет, 2021, постерный доклад).

Публикации. По материалам диссертационного исследования было опубликовано 3 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 научного фонда (грант 17-13-01176) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-33-90162).

Список публикаций в журналах:

1. **Karlinskii, B. Y.**; Kostyukovich, A. Y.; Kucherov, F. A.; Galkin, K. I.; Kozlov, K. S.; Ananikov, V. P. Directing-Group-Free, Carbonyl Group-Promoted Catalytic C–H Arylation of Bio-Based Furans. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 11466-11480 (WoS Q1, IF = 13.084)

2. **Karlinskii, B. Y.**; Ananikov, V. P. Catalytic C-H Functionalization of Unreactive Furan Cores in Bio-Derived Platform Chemicals. *ChemSusChem* **2021**, *14*, 558-568 (WoS Q1, IF = 8.928)

3. **Karlinskii, B. Y.**; Romashov, L. V.; Galkin, K. I.; Kislitsyn, P. G.; Ananikov, V. P. Synthesis of 2-Azidomethyl-5-ethynylfuran: A New Bio-Derived Self-Clickable Building Block. *Synthesis* **2019**, *51*, 1235-1242 (WoS Q2, IF = 3.157)

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Фураны – ценные продукты из возобновляемой углеводной биомассы

1.1.1. Конверсия биомассы в фурановые «соединения-платформы»

Бурное развитие промышленности и технологий в XX веке неразрывно сопровождалось колоссальным ростом в потреблении человечеством как возобновляемых, так и невозобновляемых природных ресурсов [1]. Мировая добыча нефти, угля и природного газа постоянно увеличивалась для удовлетворения неизменно растущего спроса на сырьё и топливо, что не могло не привести к истощению значительной части разведанных месторождений [2, 3]. В связи с постоянным сокращением известных человечеству запасов исчерпаемых природных ресурсов проблема поиска подходящей замены для невозобновляемого углеводородного сырья с каждым годом становится всё более актуальной и важной [4, 5]. Одним из наиболее вероятных кандидатов на роль гипотетической «нефти будущего», способной заменить ископаемые углеводороды в качестве сырья для химической и топливной промышленности, является возобновляемая растительная биомасса, постоянный ежегодный прирост которой во всём мире оценивается в 170 миллиардов тонн [6].

К настоящему моменту разработано большое количество подходов, позволяющих превращать различные компоненты биомассы (целлюлозу, гемицеллюлозу, лигнин и др.) в ценные химические вещества и биотоплива [7, 8]. Важнейшие продукты конверсии биомассы, обладающие наибольшим потенциалом с точки зрения их возможного применения в химической и энергетической промышленности, были выделены в отдельную категорию так называемых «соединений-платформ» («platform chemicals») [9, 10]. Среди этих перспективных веществ в рамках данной диссертации наиболее подробно будут рассмотрены «соединения-платформы» фуранового ряда, получаемые из биомассы и природных сахаров: 5-(гидроксиметил)фурфурол (ГМФ), 2,5-фурандикарбоновая кислота (ФДКК) и их производные.

Благодаря наличию сразу нескольких функциональных групп в молекуле фурановые платформы обладают высоким синтетическим потенциалом, а возможность получения данных соединений из распространённых углеводов [11, 12] или непосредственно из возобновляемой биомассы [13, 14] практически с количественным выходом делает их буквально неисчерпаемыми источниками углерода и водорода для нужд органического синтеза. Этими факторами обусловлен взрывной рост количества научных публикаций, посвященных получению фурановых «соединений-платформ» и синтезу их производных, а также поиску направлений для их практического применения (Рисунок 1).

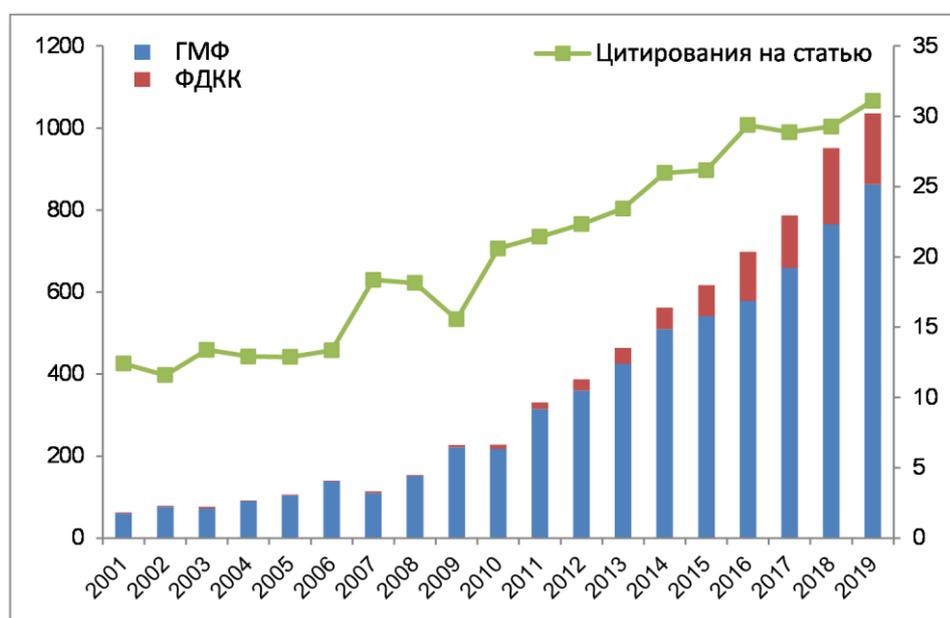


Рисунок 1. Рост количества публикаций (левая ось), посвященных изучению 5-(гидроксиметил)фурфурола и 2,5-фурандикарбоновой кислоты; среднее количество цитирований на статью (правая ось) по данным Web of Science.

Несмотря на то, что возможность получения фуранов с помощью кислотной дегидратации углеводов известна как минимум с конца XIX века [15], настоящий «ренессанс» для данного направления в химии наступил лишь в 2000-х годах [16], что связано с развитием и популяризацией концепций устойчивого развития и зелёной химии [17-21]. Помимо классической кислотнo-катализируемой дегидратации С6-фураноз (Схема 1А), ГМФ может быть получен и при

использовании нуклеофильных добавок (например, галогенидов лития) в качестве катализатора (Схема 1Б) [22]. Получение фуранов из глюкозы и других изомерных С6-углеводов, как правило, протекает менее эффективно в сравнении с дегидратацией фруктозы, однако также приводит к образованию желаемого продукта при использовании в качестве катализатора кислот Льюиса, способных изомеризовать исходные сахара [23, 24]. Различные способы получения ГМФ подробно описаны в литературе [13, 16, 25-27] и не требуют более детального рассмотрения в рамках данного диссертационного исследования.

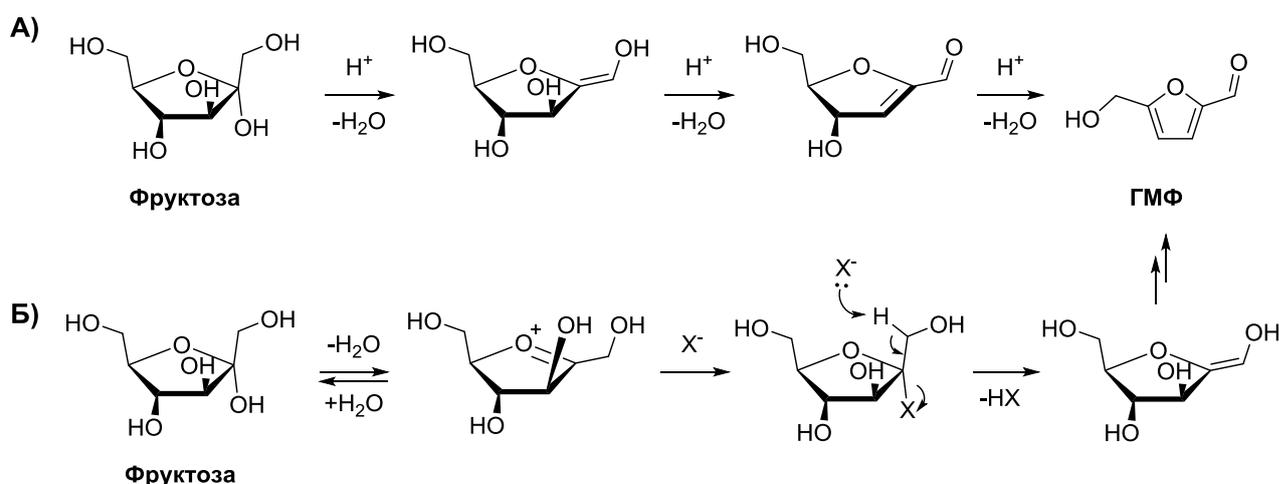


Схема 1. А) Механизм кислотно-катализируемой дегидратации фураноз до 5-(гидроксиметил)фурфурола на примере фруктозы. Б) Дегидратация фруктозы под действием нуклеофильного катализатора.

Полученный 5-(гидроксиметил)фурфурол легко может быть окислен в 2,5-фурандикарбоновую кислоту как с помощью стехиометрических окислителей ($KMnO_4$, HNO_3 , ТВНР) [28, 29], так и каталитически [30]. Следует отметить, что выбор подходящей каталитической системы позволяет останавливать процесс окисления на любой стадии, селективно получая любой из промежуточных продуктов реакции (Схема 2). В соответствии с принципами зеленой химии именно использование кислорода воздуха в качестве окислителя представляется наиболее интересным подходом, поскольку позволяет обойтись без привлечения дополнительных реагентов и минимизирует образование отходов реакции, связывая атомы водорода в наиболее «eco-friendly» побочный продукт – воду [31]. Разработанные методики гетерогенного [32-34] и гомогенного [35-37]

каталитического окисления позволяют получать ФДКК с отличными выходами не только из ГМФ, но и непосредственно из природных углеводов [25]. Реакции окисления фурановых «соединений-платформ» более подробно исследованы и описаны в обзорах [14, 29, 30].



Схема 2. Общая схема получения 2,5-фурандикарбоновой кислоты из возобновляемой растительной биомассы.

Несмотря на высокую реакционную способность и потенциал в сферах тонкого органического синтеза [38-42], медицинской химии [43-46], материаловедения [47-52] и производства биотоплива [53-56], нестабильность 5-(гидроксиметил)фурфуrolа [57] и его относительно высокая стоимость в сравнении с нефтехимическим сырьём на сегодняшний день препятствует широкому внедрению промышленных процессов на основе возобновляемых фуранов в реальное производство. По этой причине ГМФ был заслуженно признан «спящим гигантом» зелёной химии [13, 58] – реальный потенциал фурановых «соединений-платформ» в качестве заменителей ископаемых углеводов для нужд человечества ещё предстоит раскрыть исследователям.

1.1.2. Синтез биологически активных соединений из фурановых платформ

Лекарственные препараты, содержащие в себе фурановый фрагмент, активно применяются в современной медицине. Так, вещества из семейства нитрофуранов более шестидесяти лет используются в борьбе с широким рядом заболеваний, от инфекций мочевыводящих путей до различных видов рака (фуразидин, нитрофурантоин, нитрофураал и пр.) [59]. Фурановые производные применяют также в качестве диуретиков (фуросемид), антибиотиков (цефуроксим), противотревожных (вилазодон) и противогрибковых средств (вортманнин [60]), анти-ВИЧ препаратов (САР-1 [61]), анальгетиков (мирфентанил), миорелаксантов (дантролен) и в других целях [62, 63]. Наличие двух реакционноспособных функциональных групп в молекуле 5-(гидроксиметил)фурфурола и 2,5-фурандикарбоновой кислоты открывает возможности для синтетической модификации и поиска фармацевтических субстанций на их основе [64]. Ниже будут рассмотрены лишь некоторые примеры синтеза подобных веществ, обладающих разнообразной биологической активностью и имеющих потенциал в качестве лекарственных препаратов.

Конденсация ГМФ с кислотой Мельдрума под действием пиперидина приводит к образованию психоактивного вещества, обладающего нейротропными свойствами и потенциально эффективного в борьбе с нарушениями памяти (Схема 3А) [65]. В попытке создать молекулу с комбинированной активностью для лечения бронхиальной астмы было синтезировано вещество, объединяющее фрагмент *N*-гидроксимочевины (потенциальный ингибитор 5-липоксигеназы) и бензгидрилпиперазина (антагонист H_1 -гистаминового рецептора), где фурановое ядро выступало в качестве связующего линкера (Схема 3Б) [66]. Полученный продукт действительно оказался эффективным антагонистом H_1 -гистаминового рецептора, хоть и с умеренной активностью в отношении 5-липоксигеназы.

Введением в молекулу ГМФ карбоксифенильного и *N*-аллилроданинового фрагментов было получено вещество, замедляющее рост бактерий за счет умеренно эффективного ингибирования обратной транскриптазы в их клетках (Схема 3В) [67]. Аналогичное производное ГМФ, содержащее иной роданиновый

фрагмент, представляет интерес как потенциальное средство для предотвращения повреждения глаз и нервов у людей с сахарным диабетом, поскольку проявляет ингибирующее влияние на фермент альдозоредуктазу (Схема 3Г) [68].

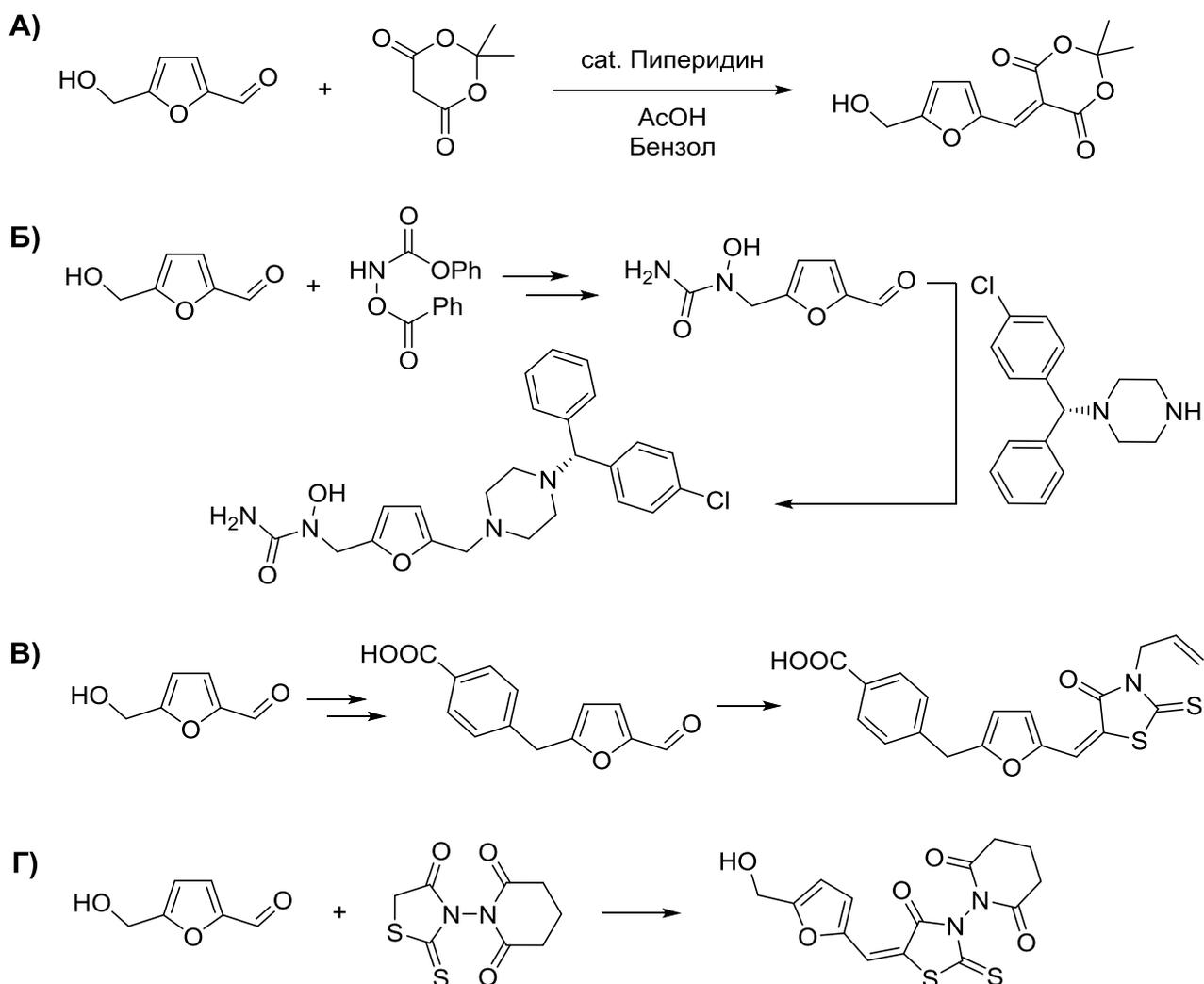


Схема 3. Примеры получения биологически активных соединений из 5-(гидроксиметил)фурфура.

Фурановый аналог эпотилона D – природного вещества, активно исследуемого на предмет возможности подавления роста опухолей, был синтезирован и исследован на наличие биологической активности (Схема 4). Полученное вещество обладало умеренной цитотоксичностью, незначительно уступая широко используемому в медицине препарату паклитакселу [69].

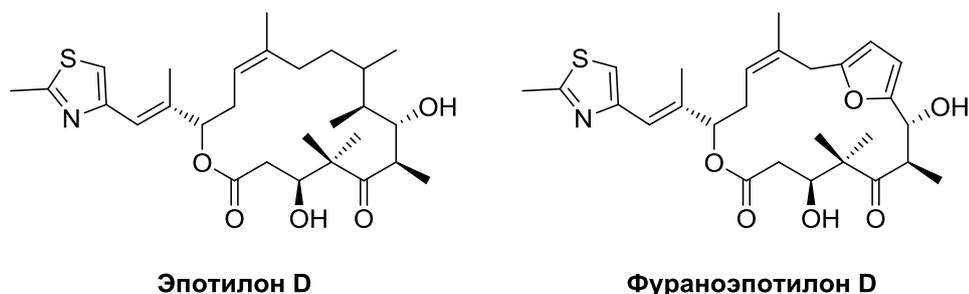


Схема 4. Природное вещество эпотилон D и его фурановый аналог.

5-(гидроксиметил)фурфурол может быть использован в качестве исходного соединения для синтеза перспективного противовирусного вещества CAP-1, активного в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) первого типа (Схема 5). Возможность постадийной сборки молекулы из различных фрагментов («билдинг-блоков») открывает широкие возможности для синтеза аналогов соединения CAP-1, позволяя варьировать алифатический или ароматический концевой заместитель **1**, амидный линкер **2**, сульфидный мостик **3**, а также концевой амин **4** [43].

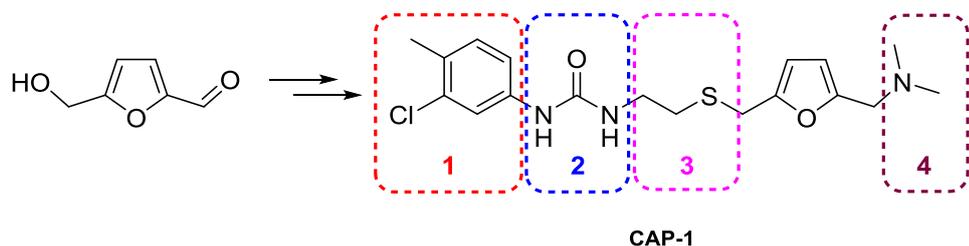


Схема 5. Синтез противовирусного препарата CAP-1 из 5-(гидроксиметил)фурфура и «билдинг-блоков» **1-4**.

Алкилирование ГМФ с помощью реагента Охиры-Бестманна с последующей димеризацией и замыканием тиофенового цикла позволяет получить аналог соединения RITA, имеющего противораковую активность (Схема 6) [70].

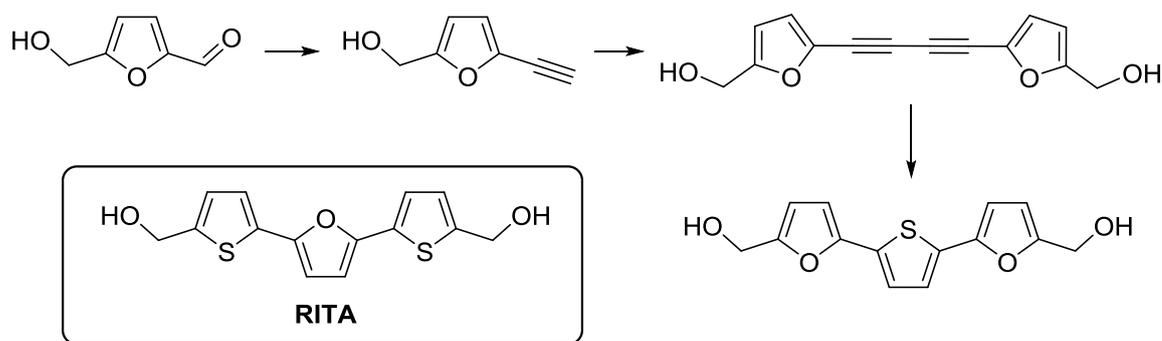


Схема 6. Синтез аналога противоракового препарата RITA из 5-(гидроксиметил)фурфура.

Сопряжение фуранового ядра 2,5-диформилфурана (ДФФ) – окисленного аналога ГМФ – с фармакофорными сульфонамидными фрагментами приводит к образованию продуктов, ингибирующих активность изоферментов карбоангидраз, в том числе связанных с развитием и ростом опухолевых клеток (Схема 7) [46].

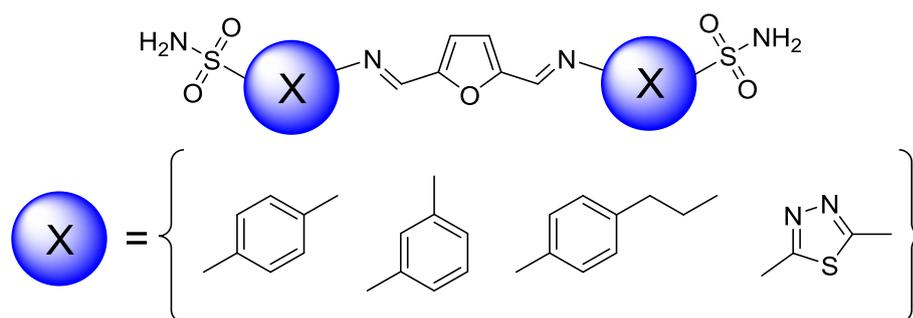


Схема 7. Потенциальные противоопухолевые препараты, получаемые конденсацией ДФФ и ряда сульфаниламидов.

Эфирные производные 5-(гидроксиметил)фурфура способны ингибировать мутантный гемоглобин S, что позволяет рассматривать их как потенциальные препараты в борьбе с серповидноклеточной анемией [45]. Встречающийся в природе *n*-гидроксibenзиловый эфир, который также может быть легко получен из ГМФ, обладает активностью в отношении опухолевых клеток, связанных с раком толстого кишечника (Схема 8) [71].

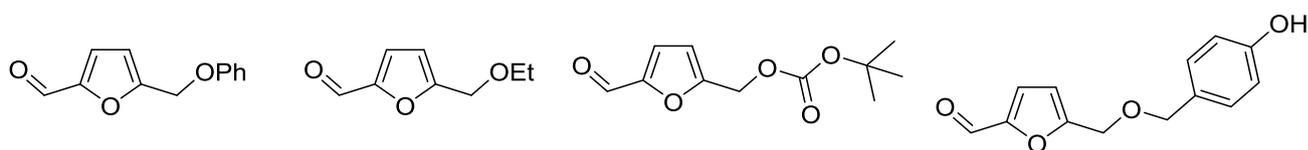
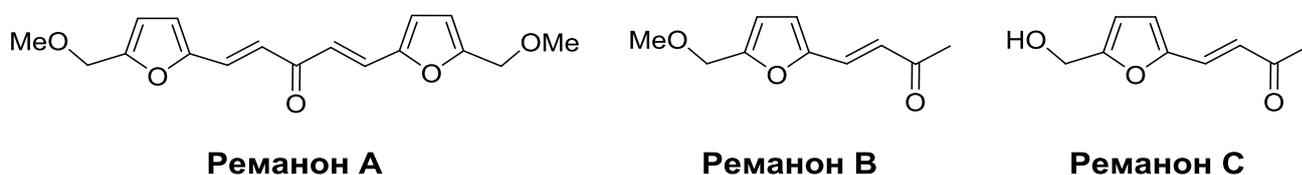


Схема 8. Обладающие биологической активностью эфирные производные 5-(гидроксиметил)фурфузола.

ГМФ может быть использован в качестве исходного реагента в синтезе реманонов А, В и С – природных соединений, стимулирующих иммунный ответ и снижающих свёртываемость крови за счёт подавления агрегации тромбоцитов (Схема 9) [72].



Реманон А

Реманон В

Реманон С

Схема 9. Реманоны А, В и С, которые могут быть получены из ацетона и 5-(гидроксиметил)фурфузола с помощью кротоновой конденсации.

Помимо лекарственного применения, производные 5-(гидроксиметил)фурфузола могут обладать и иной биологической активностью. Например, взаимодействие ГМФ с неоникотиноидом 6-Cl-PMNI, обладающим инсектицидными свойствами, при последующем подкислении приводит к образованию фуранилазолиевой соли, проявляющей высокую активность в отношении некоторых видов тли и сѳвки (Схема 10) [73].

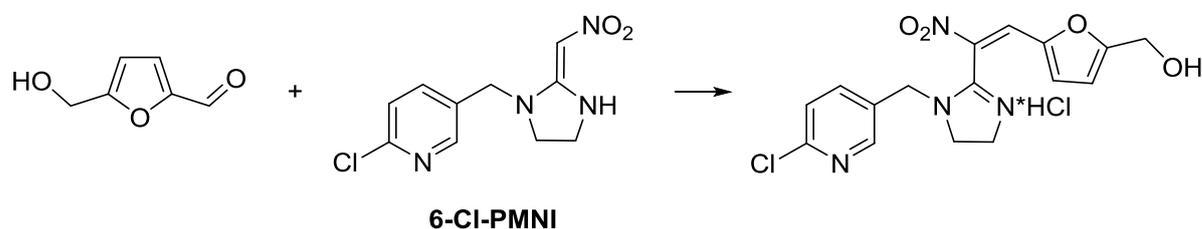


Схема 10. Синтез инсектицида из ГМФ и 6-Cl-PMNI.

Более подробная информация о биологически активных производных фурановых «соединений-платформ», включая клинически одобренные препараты, может быть найдена в обзорах [16, 59].

1.1.3. Фурановые «соединения-платформы» в материаловедении

Поиск новых материалов из возобновляемых источников для замены привычных полимеров, получаемых из природного газа и нефтехимического сырья (полиэтилен, полиэтилентерефталат (ПЭТ), полиамиды и пр.) в настоящий момент является одним из магистральных направлений «зеленой химии» [47, 48, 74]. Сравнительная лёгкость окисления и восстановления функциональных групп, а также замены заместителей в 5-(гидроксиметил)фурфуроле открывает широкие возможности для синтеза возобновляемых мономеров на его основе (Рисунок 2).

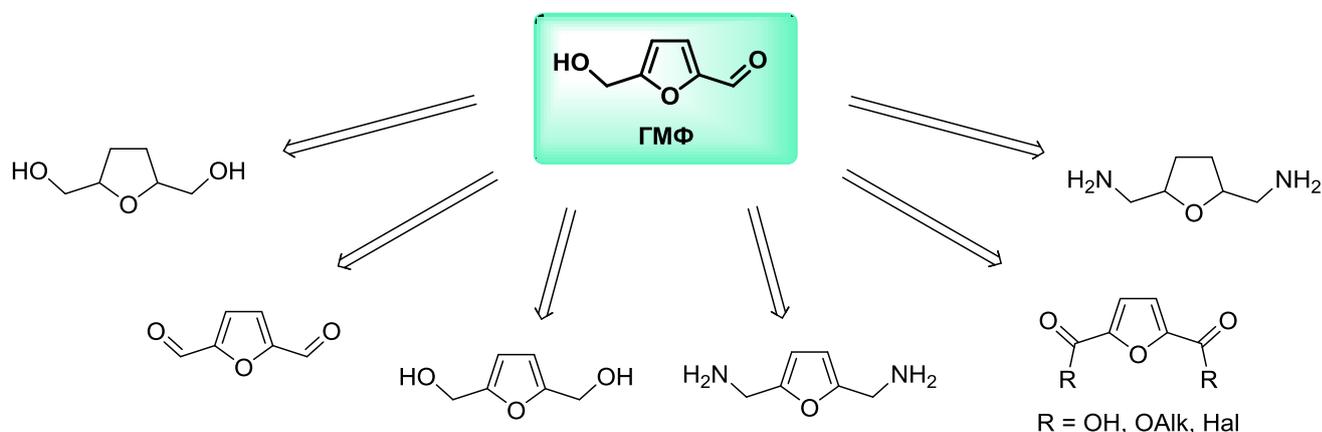


Рисунок 2. Основные мономеры, получаемые из ГМФ.

Эфиры 2,5-фурандикарбоновой кислоты являются удобными исходными веществами в синтезе полиэфиров и полиамидов, наиболее изученными из которых являются возобновляемые аналоги ПЭТ – полиэтилен- и полибутиленфураноаты (ПЭФ и ПБФ; Схема 11) [51]. Исследования показали, что ПЭФ в сравнении с ПЭТ обладает лучшими механическими свойствами, меньшей газопроницаемостью, более высокой температурой стеклования и меньшей подвижностью полимерных цепей [75]. За счёт большей полярности фуранового ядра в сравнении с бензольным кольцом ПЭФ также обладает почти в два раза большей сорбционной ёмкостью по отношению к воде [76]. Полимер обладает подходящим набором параметров для использования в качестве филамента для 3D-печати: оптимальная адгезия, термопластичность, отсутствие склонности к деламинации (расслоению) и низкая степень термоусадки, а также

хорошая термостабильность и относительно низкая температура экструзии для печати расплавленным полимером [50]. В то же время ПЭФ обладает высокой адгезией к стеклу и различным металлам (цинк, алюминий, титан, медь) и их сплавам, что позволяет использовать его в качестве клеящего материала [77]. В отличие от акриловых и эпоксидных смол, данный полимер сохраняет свои свойства после нескольких циклов расплавления и повторного нанесения, что позволяет использовать его многократно.

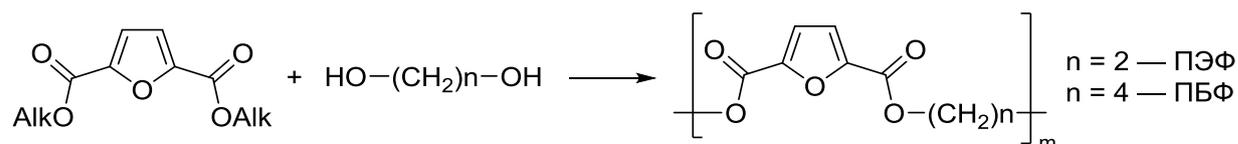


Схема 11. Полиэтерификация эфиров 2,5-фурандикарбоновой кислоты.

Поликонденсация 2,5-диформилфурана с различными диаминами позволяет получать линейные полимеры с заданными свойствами (Схема 12). Так, при использовании ароматических диаминов синтезированные материалы обладают хорошей оптической и электронной проводимостью вследствие образования протяженных систем сопряженных связей [78, 79]. Аналогично, фурановые поливинилены, которые могут быть получены взаимодействием ДФФ в основных условиях с различными дифосфонатами по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса, также обладают подобными свойствами, что позволяет применять их в качестве органических тонкопленочных транзисторов [80].

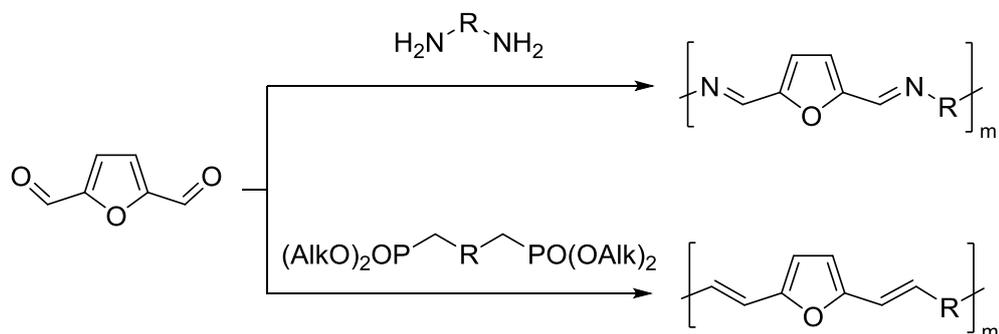


Схема 12. Синтез полимеров на основе 2,5-диформилфурана.

Восстановление карбонильной группы в 5-(гидроксиметил)фурфуроле приводит к образованию 2,5-бис(гидроксиметил)фурана (БГМФ), который выступает мономером в синтезе широкого ряда полимерных материалов [81].

Из БГМФ могут быть получены полиуретаны, обладающие хорошими механическими и теплофизическими свойствами [82, 83] (Схема 13А), а также «самозалечивающиеся» полиэфиры на основе янтарной кислоты (Схема 13Б). Благодаря содержанию в полимере некоторого количества бис-малеимидной «сшивки» эти материалы при повреждении способны перестраивать межмолекулярные связи за счёт обратимой реакции Дильса-Альдера [84, 85]. При использовании в качестве мономеров одновременно БГМФ и 2,5-фурандикарбоновой кислоты (или её хлорангирида) возможно получение полифуранильного «зелёного» материала, полностью основанного на возобновляемом сырье, однако синтезированный полимер отличается сравнительно невысокой молекулярной массой (Схема 13В) [49, 86]. Полиэфиры на основе БГМФ и двухосновных кислот также могут быть получены методами ферментативного катализа, что является преимуществом данных материалов с точки зрения «зеленой химии» [87].

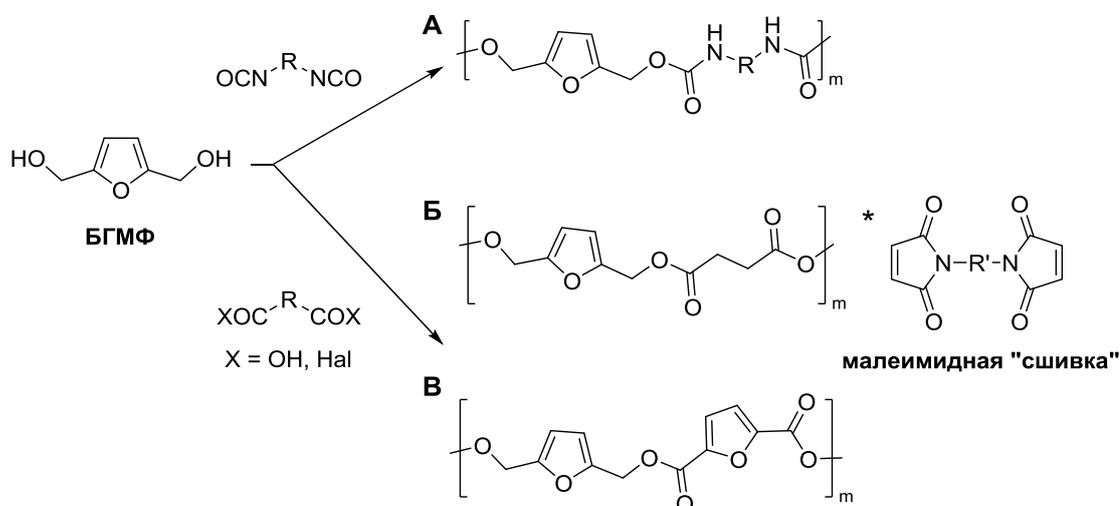


Схема 13. А) Получение возобновляемых полиуретанов из БГМФ и изоцианатов. Б) «Самозалечивающийся» полимер с малеимидной пропиткой. В) Полиэфир, синтезированный из возобновляемых мономеров БГМФ и ФДКК.

Аналогичный «зелёный» полиамид из полностью возобновляемого сырья можно получить взаимодействием хлорангирида ФДКК и 2,5-бис(аминометил)фурана (БАМФ), легко синтезируемого из ГМФ или ДФФ посредством восстановительного аминирования. Полученный полимер также

отличается невысокой молекулярной массой, по всей видимости, вследствие высокой реакционной способности метиленовых фрагментов БАМФ и протекания побочных реакций, снижающих выход продукта и длину полимерной цепи (Схема 14А) [88]. Различные полиамиды могут быть получены и из восстановленного аналога БАМФ – 2,5-бис(аминометил)тетрагидрофурана (Схема 14Б) [48].

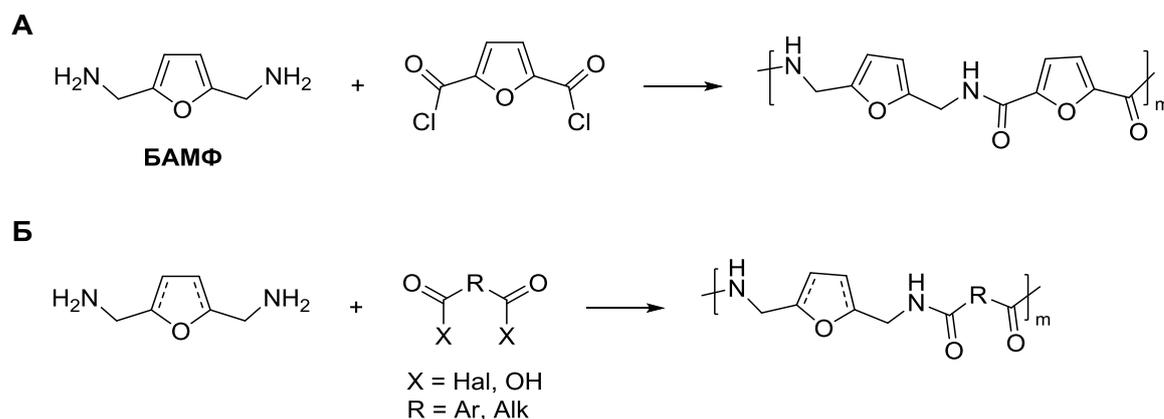


Схема 14. А) Получение полностью возобновляемого полиамида из БАМФ и хлорангидрида ФДКК. Б) Общая схема получения полиамидов из БАМФ и его тетрагидрофуранового аналога.

Помимо рассмотренных примеров, каждая разновидность полимеров на основе возобновляемых фурановых платформ (полиэфиры, полиамиды, полиимины, etc.) включает в себя множество других материалов, которые не могут быть охвачены данным литературным обзором. Более подробно ознакомиться с достижениями в устойчивом материаловедении можно в литературе [89, 90].

1.2. Каталитическая C–H функционализация

1.2.1. Базовые принципы, краткая история и развитие методологии

подавляющее большинство известных реакций в органической химии протекают с участием различных функциональных групп в молекулах (гидроксильных, карбонильных, амино-, карбоксильных и т. д.) и сопровождаются разрывом связей «углерод-гетероатом» или «гетероатом-водород» (Рисунок 3А) [91]. Напротив, разрыв малореакционноспособных связей «углерод-водород» в отсутствие катализатора, как правило, затруднен и возможен лишь в случае «активации» этих связей электроноакцепторным заместителем в соседнем положении (Рисунок 3Б) [92, 93]. Отрыв протонов под действием оснований от α -положения карбонильных или карбоксилатных групп в таких C–H-кислотах активно используется в органическом синтезе (альдольная конденсация, конденсация Клайзена, реакция Перкина и др. [91]).

В отличие от вышеперечисленных концепций, в основе методологии «C–H функционализации» лежит идея о взаимодействии органических соединений друг с другом напрямую [94], без предварительной функционализации и поляризации инертных связей «углерод-водород» путем введения электроноакцепторных заместителей в молекулу (Рисунок 3В). Во многих случаях данный подход позволяет значительно сократить синтетические цепочки, уменьшая количество необходимых для получения продукта стадий синтеза в соответствии с современными концепциями «атом-экономичности» («atom- and step-economy») и «зеленой химии» [95-97]. Особенно важную роль это играет в многостадийном синтезе сложных биологически активных соединений, позволяя значительно упростить получение как аналогов природных веществ, так и потенциальных фармацевтических препаратов [98-100].

Ввиду низкой реакционной способности неактивированных C–H связей проведение и изучение подобных реакций представляет собой непростую химическую задачу [101-103]. Однако к настоящему времени уже известно несколько способов решения данной проблемы с помощью различных подходов,

таких как металлокомплексный [104-106] и органокатализ [107-109], фотохимические превращения [110-112], электрохимическая активация [113, 114]. В рамках данного диссертационного исследования подробно будут рассмотрены лишь методы металлокомплексного катализа.

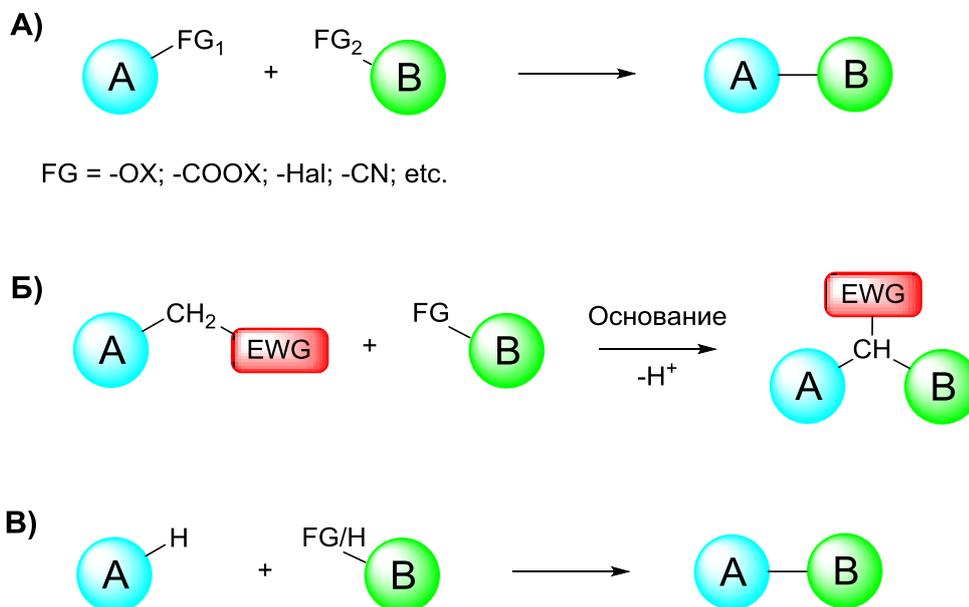


Рисунок 3. А) Классическое взаимодействие функциональных групп (FG) в органических молекулах. Б) Активация и поляризация связи «углерод-водород» с помощью электроноакцепторного заместителя (EWG). В) Прямое взаимодействие молекул без введения дополнительных функциональных групп – С–Н функционализация.

Способность некоторых металлов внедряться по связям «углерод-водород» с образованием металлоорганических соединений известна достаточно давно. Один из первых примеров подобной «С–Н активации», т.е. внедрения атома или иона металла по С–Н связи, был описан в 1898 году Отто Димротом [115], который обнаружил, что при нагревании сухого ацетата ртути(II) в бензоле или толуоле до 110 °С происходит растворение соли и выделение уксусной кислоты (Рисунок 4А). Эта работа, однако, в момент публикации не получила должного внимания, и тематика прямого металлирования органических молекул оставалась малоизученной вплоть до середины XX века. Впоследствии лишь в 1955 году Мурахаша осуществил катализируемую кобальтом С–Н активацию

(*E*)-*N*,1-дифенилметанимина с образованием 2-фенилизоиндолинона-1 (Рисунок 4Б) [116]. Данное карбонилирование-аннелирование стало первым широко известным историческим примером C–H функционализации.

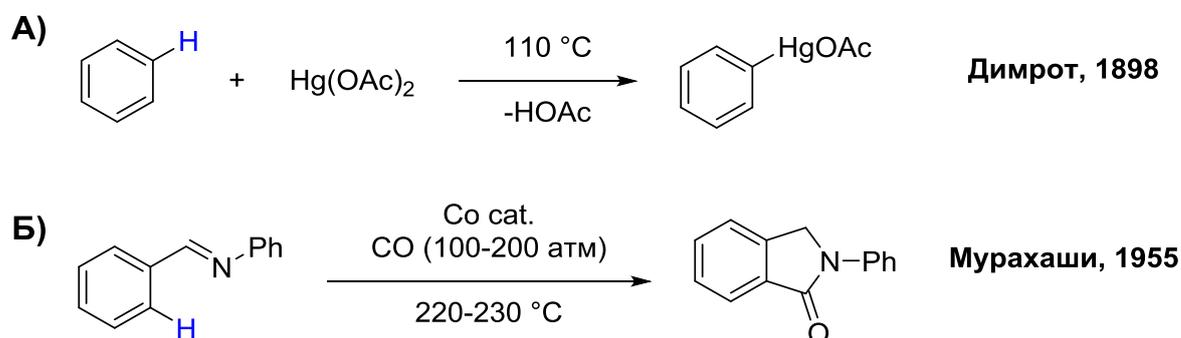


Рисунок 4. Классические примеры C–H активации: А) Меркурирование бензола под действием ацетата ртути. Б) C–H функционализация (*E*)-*N*,1-дифенилметанимина под действием комплексов кобальта.

Важную роль в развитии методологии сыграли работы Джозефа Четта, который в 1965 году сообщил о функционализации нафталина под действием комплексов рутения [117], а также одновременное независимое сообщение в 1982 году группами под руководством Бергмана и Грэхема о фотохимической C–H функционализации неактивированных и полностью насыщенных углеводородов под действием циклопентадиенильных комплексов иридия [118, 119]. За последующие десятки лет были описаны сотни примеров проведения C–H функционализации с использованием солей и комплексов практически всех переходных металлов, используемых в катализе [120-122].

Большой вклад в исследование C–H активации углеводородов комплексами платины внесли сотрудники ИХФ АН СССР Александр Евгеньевич Шилов и Георгий Борисович Шульпин [123-125]. Обнаруженная в 1967 году способность платины обратимо внедряться по связям «углерод-водород» позволила разработать каталитические системы на основе платиновых комплексов для дейтерирования ряда ароматических и алифатических соединений (метан, этан, бензол, толуол, дифенил и пр.; Схема 15А) [126, 127]. Позднее было обнаружено [128], что добавление стехиометрических количеств комплексов Pt(IV) к растворам углеводородов позволяет с высоким выходом получать

их окисленные производные: спирты и алкилхлориды (Схема 15Б). Механизм данного превращения был подробно изучен для подтверждения образования металлоорганических интермедиатов и доказательства протекания реакции через активацию С–Н связи (Схема 15В) [129, 130]. Несмотря на важность открытия о принципиальной возможности каталитического разрыва С–Н связей даже в самых инертных углеводородах, опубликованные в Советском Союзе в годы Холодной войны работы Шилова и соавторов долгое время оставались малоизвестны мировой науке. Лишь много позже эти открытия получили своё признание, после чего за подобными каталитическими системами на основе комплексов Pt(II) и Pt(IV) прочно закрепилось название «системы Шилова» [131-133].

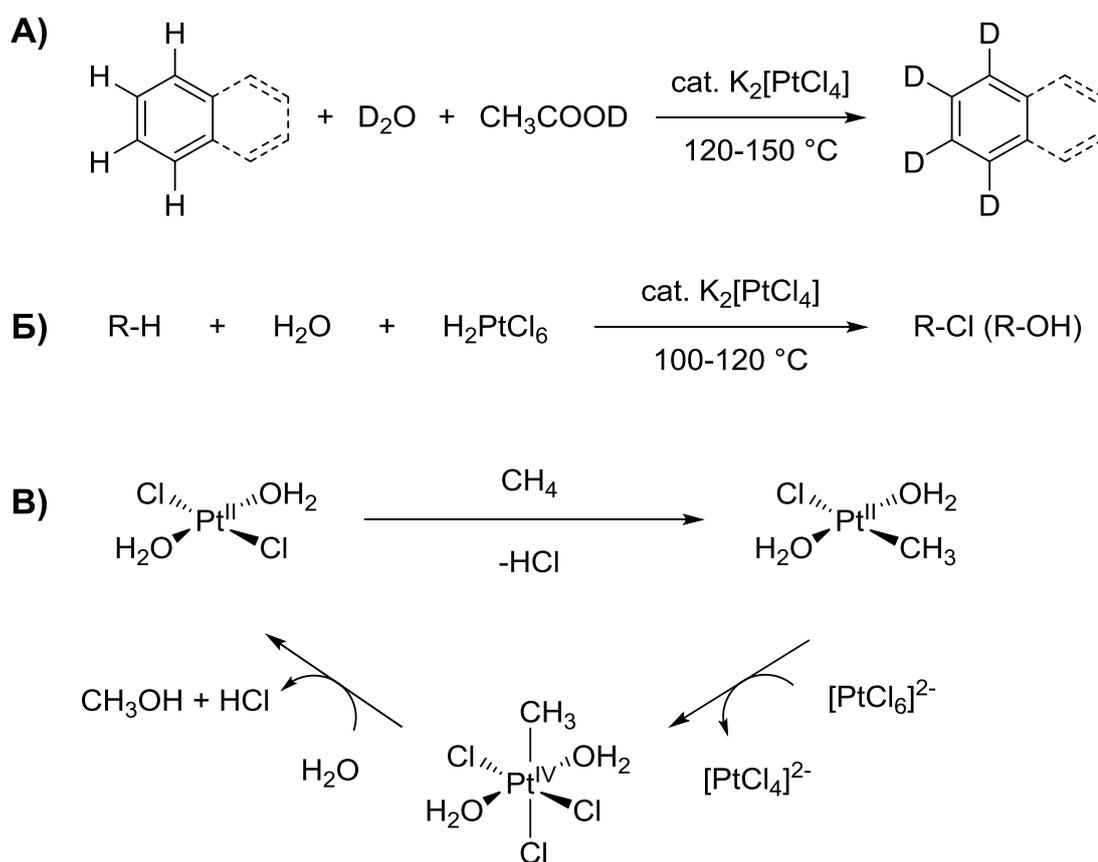


Схема 15. А) Pt-катализируемое дейтерирование углеводородов. Б) Окисление алканов до алкилхлоридов и спиртов в «системах Шилова» на основе солей Pt(II) и Pt(IV). В) Механизм каталитического окисления метана до метанола.

Как и в других областях органического синтеза [134-137], одними из наиболее универсальных и активно применяемых катализаторов в сфере C–H функционализации являются соединения палладия. Толерантность к широкому спектру функциональных групп, лёгкость окислительно-восстановительных переходов, относительная доступность исходных соединений, их способность легко внедряться по связям «углерод-водород» в органических молекулах и устойчивость интермедиатов делает соли и комплексы палладия одними из основных инструментов в арсенале химика-синтетика для создания связей «углерод-углерод» и «углерод-гетероатом» [138, 139].

Примерами Pd-катализируемой C–H функционализации являются реакции Фудживара-Моритани (1967, Схема 16А) [140, 141], Кателлани (1997, Схема 16Б) [142] и множество других реакций алкилирования, алкинилирования, арилирования, ацилирования и прочих каталитических превращений органических молекул [143, 144]. Стоит отметить, что хотя реакция Фудживара-Моритани на первый взгляд может показаться лишь окислительной модификацией реакции Мизороки-Хека (1971; Нобелевская премия по химии, 2010) [145], в которой роль арилиодида выполняет непосредственно арен, реакция C–H активации была открыта на несколько лет раньше своего более известного аналога.

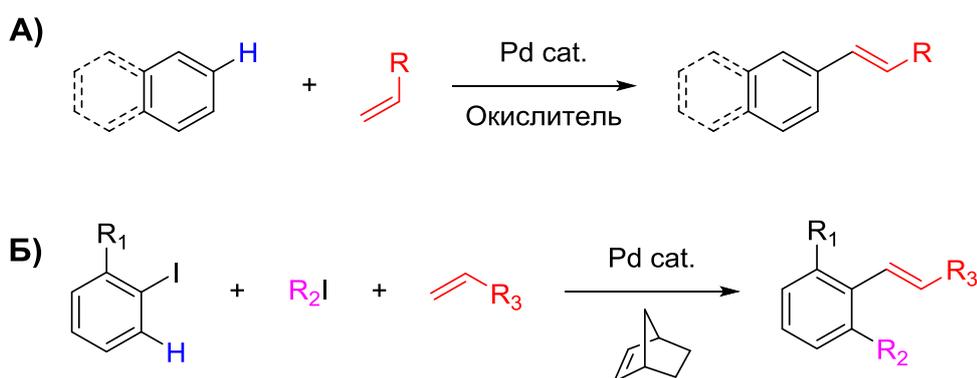


Схема 16. А) Реакция Фудживара-Моритани – Pd-катализируемое окислительное алкенилирование аренов. Б) Реакция Кателлани – каталитическая полифункционализация иодаренов, протекающая в присутствии избытка норборнена.

Поскольку в большинстве реакций C–H функционализации происходит формальное отщепление одного или нескольких атомов водорода, в каталитической системе необходимо присутствие окислителей или других добавок, позволяющих связать выделяющийся водород и замкнуть каталитический цикл [138] (в более редких случаях реакция может протекать и без окислителя – например, с выделением молекулярного водорода [146, 147]). В некоторых системах необходимо использование сразу нескольких окислителей – «окислительно-восстановительного каскада», в котором после окисления катализатора и замыкания каталитического цикла восстановленная форма добавки-сокатализатора окисляется заново терминальным окислителем, присутствующем в над- или стехиометрических количествах (Рисунок 5) [148, 149].

Большое количество возможных сочетаний катализаторов, реагентов и добавок привело к огромному разнообразию и сложности используемых каталитических систем. Зачастую методика функционализации, оптимизированная и эффективная в отношении определенной группы веществ, оказывается совершенно неприменимой в отношении других, немного отличающихся субстратов. Необходимость тонкой настройки каталитической системы путем подбора подходящих для каждой конкретной C–H функционализации добавок (окислителей, оснований, кислот и пр.) существенно затрудняет анализ протекания реакций и описание предполагаемых каталитических механизмов [131, 150]. По этой причине на сегодняшний момент всё ещё не существует общей и универсальной концепции, которая позволила бы обобщить все разработанные подходы к C–H функционализации и описать её наиболее полно и достоверно. Разработка такой «единой теории C–H функционализации» является важной и необходимой задачей, поскольку в дальнейшем позволит объединить изолированные островки различных гипотез, синтетических методик и «предполагаемых механизмов», сформулировав построенную на фундаментальных принципах единую методологию катализа [94, 122].

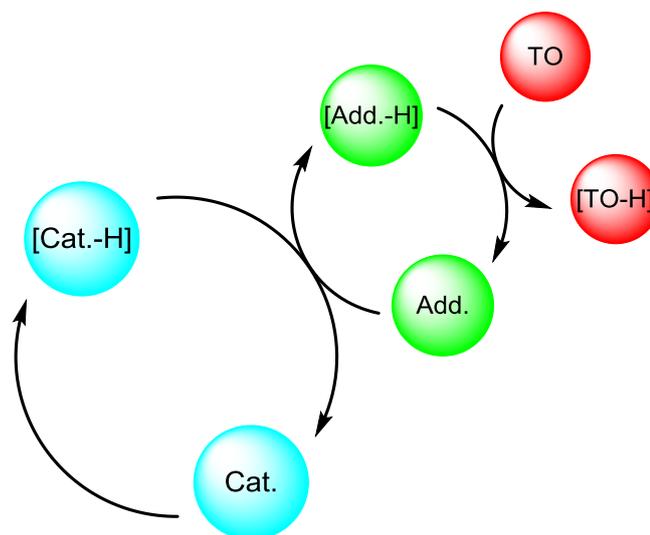


Рисунок 5. Окислительно-восстановительный каскад при использовании нескольких окислителей в каталитической системе. Add. – добавка, непосредственно окисляющая катализатор; TO – терминальный окислитель.

Несмотря на недостаток исследований, подтверждающих и достоверно описывающих механизм реакций C–H функционализации, можно выделить несколько основных общепринятых типов активации связей «углерод-водород»: электрофильное металлизирование, окислительное присоединение, метатезис σ -связей, согласованное металлизирование-депротонирование и реакция Хека [151-153]. Реакции первого типа характерны для ароматических соединений и происходят по классическому механизму образования катионных σ -комплексов. Такие реакции значительно ускоряются при увеличении электрофильности каталитически активных частиц, например, при введении электроноакцепторных лигандов или использовании трифторацетатов вместо ацетатов в качестве предшественников катализатора (Схема 17А). Реакции окислительного присоединения металлов по C–H связи, напротив, обычно протекают легче и быстрее в присутствии электронодонорных лигандов, облегчающих переход катализатора на более высокие степени окисления (Схема 17Б).

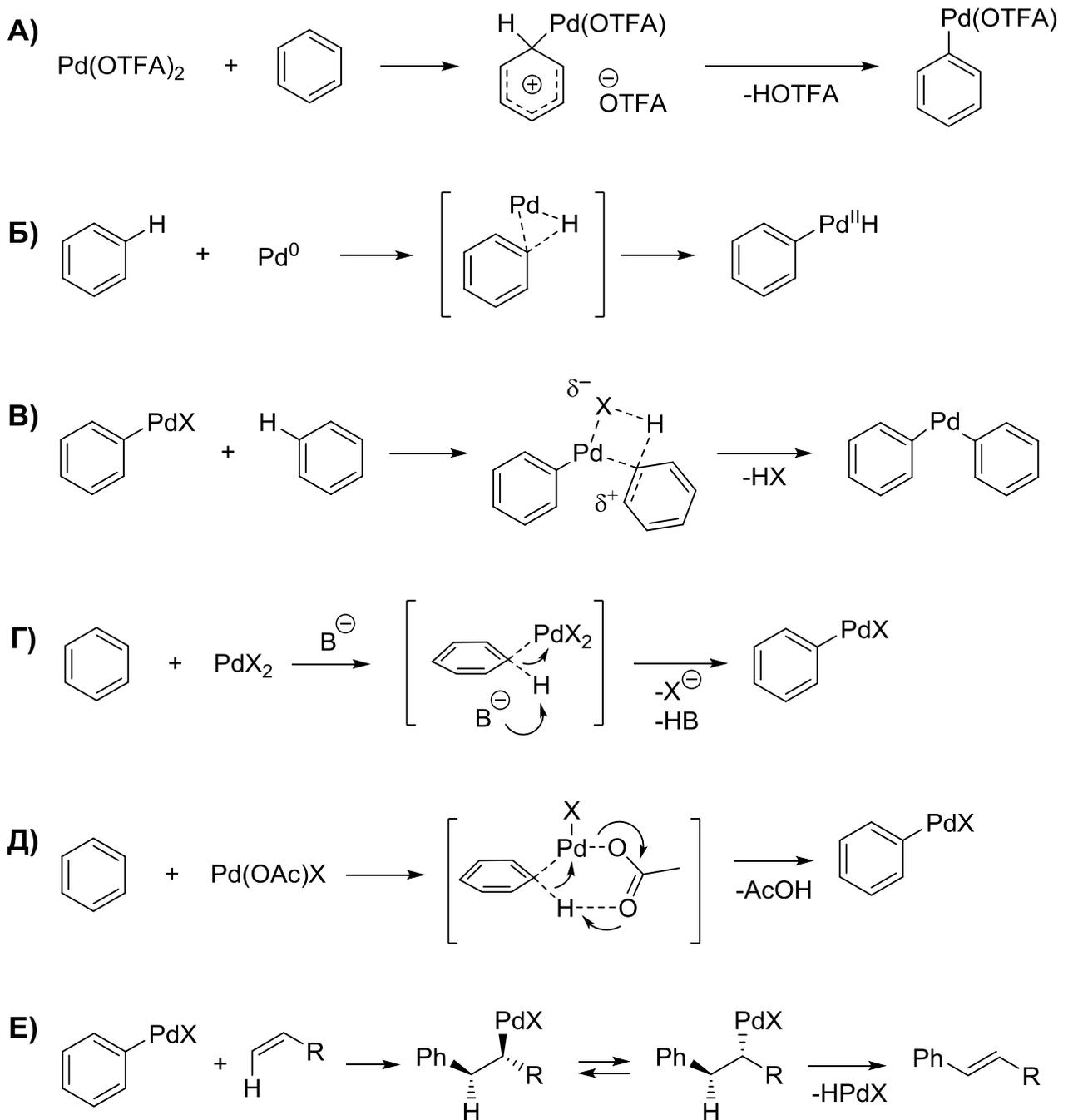


Схема 17. А) Электрофильное металлизирование С–Н связей. Б) Окислительное присоединение по связи «углерод-водород». В) С–Н активация через метатезис σ -связей. Г) Согласованное металлизирование-депротонирование с участием внешнего основания. Д) Согласованное металлизирование-депротонирование с участием карбоксилатного остатка на катализаторе. Е) С–Н функционализация по типу реакции Хека.

В реакциях третьего типа происходит обмен заместителями между металлоорганическим соединением и «активируемым» субстратом – метатезис

σ -связей (Схема 17В) [154]. В случае согласованных процессов металлирования-депротонирования первоначально сформировавшийся π -комплекс быстро отщепляет от себя протон под действием основания, приводя к образованию металлоорганического соединения без формирования σ -комплексов Уиланда (Схема 17Г). Возможен также смешанный случай согласованного метатезиса-депротонирования, когда в качестве основания для связывания протона выступает непосредственно карбоксилатный остаток на катализаторе (Схема 17Д) [155]. Наконец, C–H функционализация по типу реакции Хека характерна для неароматических соединений, поскольку протекает через внедрение палладий-органического интермедиата по двойной связи алкена с нарушением сопряжения π -связей (Схема 17Е). Изомеризация полученного аддукта с последующим β -гидридным элиминированием приводит к получению C–H функционализированного алкена/стирола в транс-конфигурации [156].

1.2.2. Региоселективность в реакциях С–Н функционализации

Достижение желаемой селективности является крайне важной задачей в С–Н функционализации, поскольку реакционным центром и «функциональной группой» в подобных реакциях выступает одна из огромного количества содержащихся в органических молекулах С–Н связей [144, 155, 157]. В том случае, когда реакционная способность одних из этих связей значительно отличается от других (например, α - и β -положения в пятичленных гетероциклах [158], С2- и С4,5-положения в имидазолах [159] и т. д.), проблемы селективности удаётся избежать за счёт правильного подбора каталитической системы (Рисунок 6А,Е) [160, 161]. В исключительных случаях такая тонкая настройка системы даже позволяет активировать более прочные первичные С–Н связи в присутствии менее прочных вторичных [162]. Однако чаще всего желаемая селективность достигается за счёт использования «направляющих групп» (НГ) – особых фрагментов молекулы, способных координировать на себя ионы или атомы металла. Гетероатомы, содержащиеся в направляющих группах, выступают в качестве оснований Льюиса и облегчают внедрение катализатора по определенной связи «углерод-водород» за счёт образования термодинамически устойчивого металлоцикла (Рисунок 6Б,Ж) [163-165].

В том случае, когда исходное соединение уже содержит в себе гетероатомы, способные выступать в качестве направляющих групп (например, азотсодержащие арилтетразины [166], пиридины [167], пурины [168] и пр.), достижение желаемой селективности возможно без дополнительных синтетических процедур. В большинстве случаев, однако, подобные направляющие группы требуется вводить в молекулу дополнительно. В случае введения НГ в ядро молекулы (например, в ароматическое бензольное кольцо), как правило, удаётся достичь эффективной функционализации соседних к НГ связей «углерод-водород» (Рисунок 6В,З) [169-171]. Введение же НГ в боковую цепь молекулы позволяет добиваться различной селективности С–Н функционализации в зависимости от размеров и геометрии полученного «линкера» (Рисунок 6Г,И) [172-174].

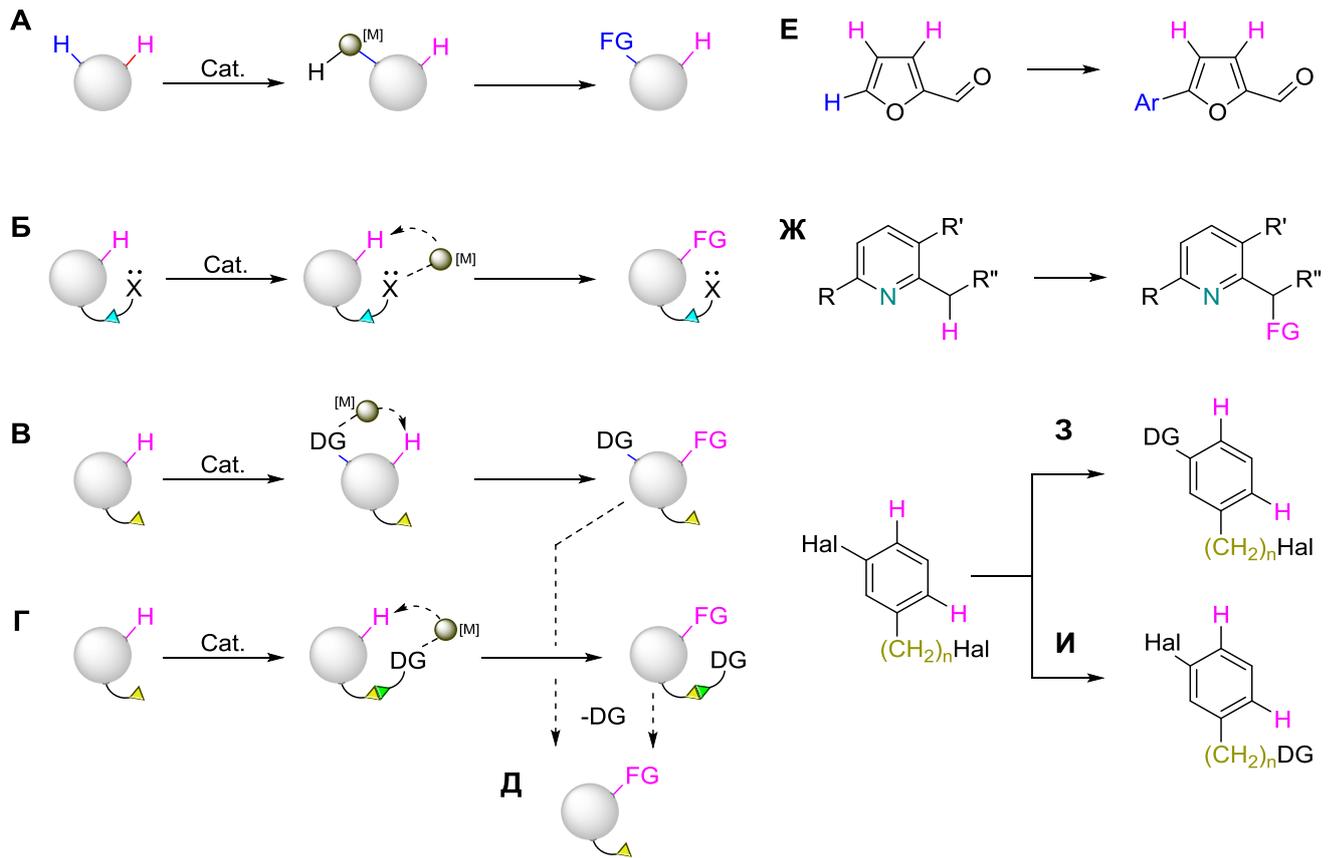


Рисунок 6. А) Ненаправленная С–Н функционализация реакционноспособных связей. Б) Использование изначально содержащихся в молекуле гетероатомов в качестве направляющих групп (DG) для С–Н функционализации инертных связей. В) Введение направляющей группы в ядро молекулы. Г) Введение направляющей группы в боковую цепь молекулы. Д) Использование «временной» направляющей группы, которая обратимо вводится и снимается в ходе реакции. Е) Ненаправленное арилирование реакционноспособного α -положения фурфурола. Ж) С–Н функционализация заместителя в *орто*-положении пиридина. З) Введение направляющей группы в ароматическое кольцо. И) Введение направляющей группы в боковую цепь-«линкер». FG – функциональная группа.

Другим интересным примером направленной С–Н функционализации является использование так называемых «временных» направляющих групп (Рисунок 6Д) [175, 176]. Такие НГ образуются по ходу реакции, направляют функционализацию в желаемое положение, после чего легко снимаются без дополнительных синтетических операций. Например, добавление

субстехиометрических количеств аминокислот в реакциях с карбонильными соединениями приводит к равновесному образованию неустойчивых замещённых иминов, которые способны направлять функционализацию в желаемое положение и гидролизуются после завершения реакции [177, 178].

Упомянутая ранее реакция Кателлани также является примером C–H функционализации с использованием «временной» направляющей группы, роль которой в данном случае исполняет избыток норборнена. Механизм данного превращения начинается с окислительного присоединения палладия(0) к арилгалогениду [179] (Схема 18). Далее, в соответствии с механизмом реакции Хека, полученный интермедиат **A** внедряется по двойной связи норборнена. Вследствие стерически затруднённого бициклического строения интермедиата **B**, изомеризация структуры для последующего β -гидридного элиминирования затруднена, что приводит к невозможности завершения классической реакции Хека в мягких условиях реакции. Вместо этого под действием основания происходит согласованное внедрение палладия по пространственно близкой C–H связи в *орто*-положении, что приводит к образованию термодинамически выгодного палладоцикла **B**. Далее полученный после второго окислительного присоединения неустойчивый интермедиат **Г**, в котором катализатор присутствует в форме Pd^{4+} , в ходе восстановительного элиминирования снова образует характерный для реакции Хека интермедиат **Д**. Как было сказано ранее, завершение реакции Хека для подобных бициклических структур в мягких условиях затруднено, поэтому высвобождение норборнена происходит в неизменном виде с образованием интермедиата **Е**. Если в реакционной смеси отсутствуют другие реагенты, способные вступать в реакцию кросс-сочетания с полученным интермедиатом, то каталитический цикл завершается элиминированием палладия и присоединением атома водорода в *инсо*-положение исходного вещества. Однако в том случае, когда другие реагенты присутствуют в системе (алкены, арилгалогениды, бороновые кислоты и т. д.), реакция может продолжиться в другом каталитическом цикле, приведя в итоге к дважды функционализированным продуктам **Ж** (Схема 18).

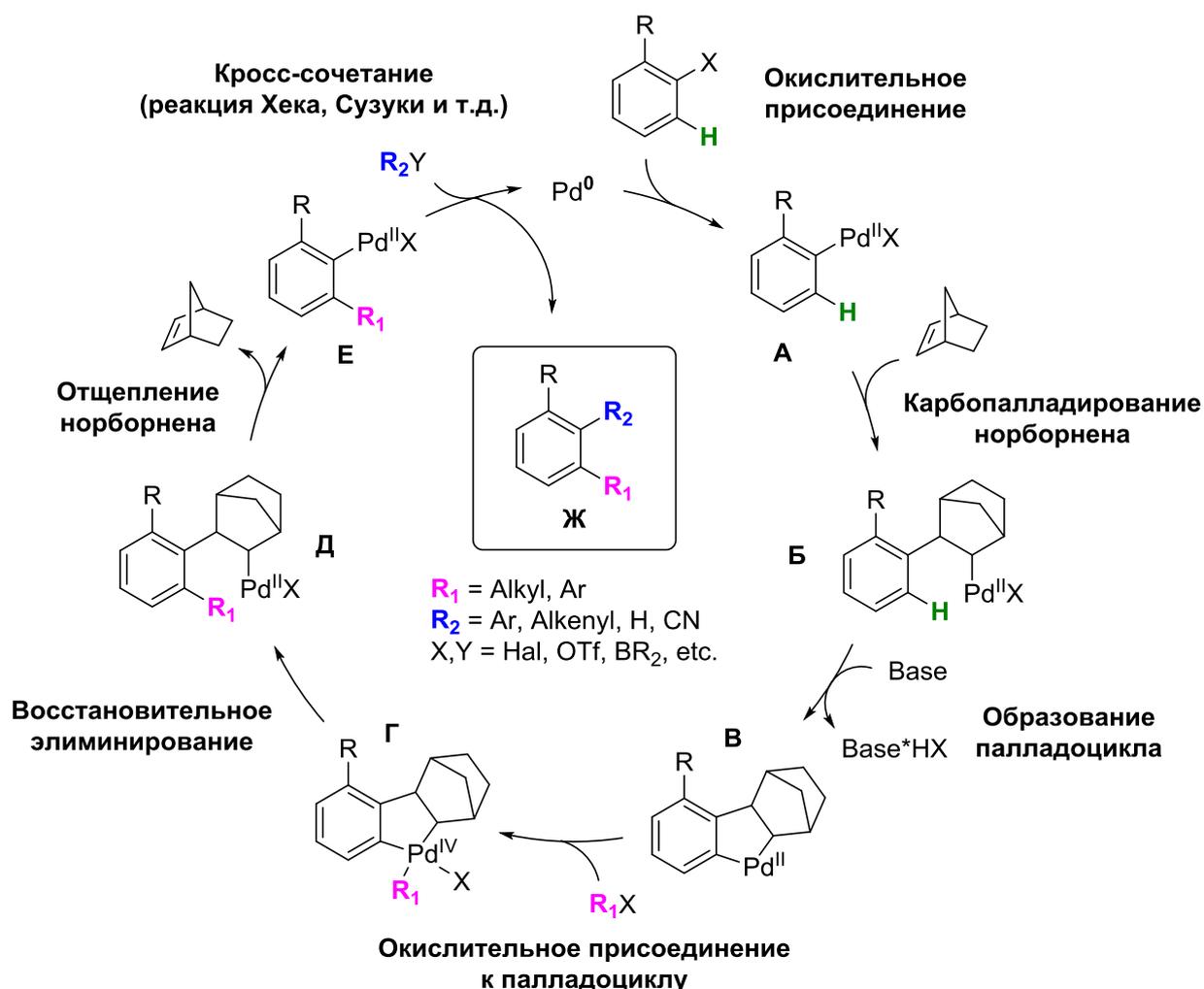


Схема 18. Механизм реакции Кателлани – каталитической C–H функционализации с использованием «временной» направляющей группы.

Использование подходящих направляющих групп позволяет проводить функционализацию инертных связей «углерод-водород» даже в присутствии более реакционноспособных C–H связей. Решающую роль для селективности итоговой функционализации и образования устойчивого металлоцикла играют геометрия НГ и её правильное расположение относительно активируемой C–H связи (Схема 19) [180]. Например, при использовании хинолильного фрагмента в качестве направляющей группы для функционализации фуранового ядра наблюдалась различная картина распределения продуктов в зависимости от геометрии НГ. При использовании 8-хинолильного заместителя **I** основным продуктом реакции был фуран, функционализированный по инертному С3-положению – продукт типа **A**. Несмотря на высокую реакционную

способность α -положения фурана, продукт C5-функционализации (тип **Б**) не был обнаружен в реакционной смеси. Однако при использовании избытка арилирующего реагента в продуктах реакции был обнаружен дважды функционализированный фуран (тип **В**). По всей видимости, энергетическая выгода от образования палладоцикла при использовании данной направляющей группы (8-хинолил) существенно превышает выгоду от внедрения катализатора по более активному и «кислому» α -положению фурана. По этой причине реакция селективно протекает в первую очередь именно по инертному C3-положению. Лишь после полной конверсии исходного фурана оставшийся в системе арилбромид присоединяется к C5-атому образовавшегося продукта **А**.

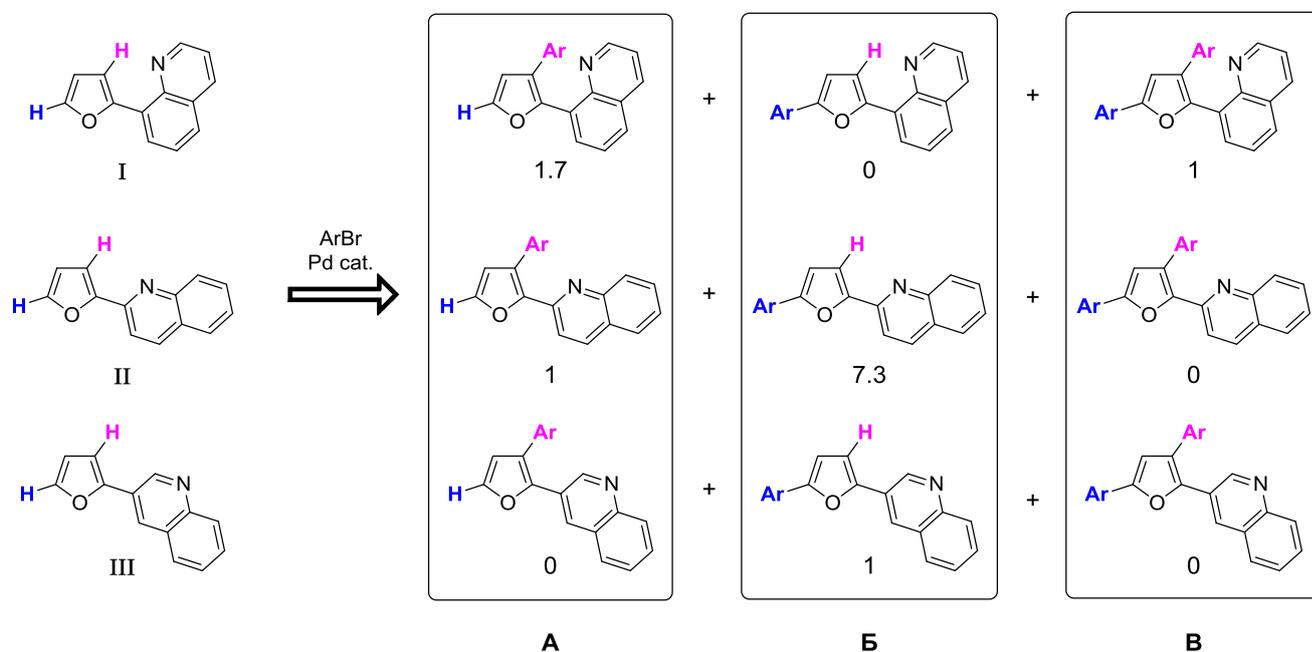


Схема 19. Эксперимент с изомерными направляющими группами в C–H функционализации фуранового ядра и соотношение полученных продуктов разного типа.

При использовании изомерной 2-хинолильной направляющей группы **II** наблюдалось совершенно иное соотношение продуктов реакции: большая часть исходного вещества функционализировалась по наиболее реакционноспособному C5-положению фурана, при этом лишь небольшая доля продукта оказалась функционализирована по ближайшему к направляющей группе положению C3. Можно предположить, что в данном случае геометрия направляющей группы

оказалась неоптимальна: образование палладоцикла и дальнейшее протекание реакции по С3-положению фурана по-прежнему было возможно, однако этот процесс оказывался менее предпочтительным, чем прямая ненаправленная активация реакционноспособного α -положения. Дважды функционализированные продукты не были обнаружены при использовании данной НГ.

В последнем случае был использован 3-хинолильный заместитель **III**, для которого предполагалось полное отсутствие направляющей способности вследствие неблагоприятной геометрии и невозможности образования палладоцикла. Как и ожидалось, при использовании данной НГ не наблюдалось никаких признаков функционализации β -положения фурана, реакция селективно протекала по реакционноспособному С5-положению. Как и в прошлом случае, дважды арилированные продукты типа **B** также не были обнаружены в реакционной смеси (Схема 19).

1.2.3. C–H функционализация фурановых «соединений-платформ»

Все известные на сегодняшний день примеры каталитической C–H функционализации инертного фуранового ядра ГМФ и его производных основаны на применении направляющих групп [181]. Дополнительно вводимый в боковую цепь или уже имеющийся в молекуле гетероатом-содержащий заместитель (имин, амин, амид или карбоксильная группа) направляет функционализацию в ближайшее β -положение фурана, за счёт чего достигается селективность и эффективность протекания процесса. Также описано несколько примеров C–H функционализации для 5-метильных аналогов ГМФ и ФДКК: 5-метилфурфурола, 5-метил-2-фурановой кислоты, её эфиров и амидов [182-188]. Эти соединения, однако, имеют значительно меньший синтетический потенциал в сравнении с фурановыми «соединениями-платформами», поскольку содержат лишь одну реакционноспособную функциональную группу. Стоит отметить, что единственный известный пример ненаправленной C–H функционализации 5-метильных аналогов ГМФ приведён в самой ранней из подобных работ, где описывалось катализируемое димерным аллильным комплексом палладия присоединение двух электронодефицитных арилбромидов к 5-метилфурфуролу (Схема 20) [189].

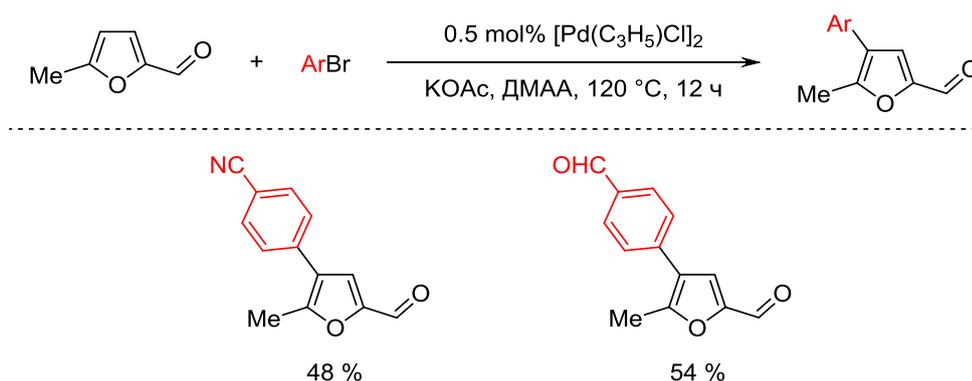


Схема 20. Ненаправленное C–H арилирование 5-метилфурфурола.

При использовании других неорганических оснований (карбонатов или фосфатов калия и цезия) происходит полное обращение селективности функционализации – вместо чистого C4-продукта получается фуран, арилированный по ближайшему к карбонильной группе C3-положению.

Авторами было выдвинуто предположение, что причиной этому являются различные механизмы протекания реакции в присутствии различных оснований. Ацетат калия способен стабилизировать в растворе ионные комплексы $[\text{ArPd}^+ \text{OAc}^-]$, тем самым способствуя электрофильному ароматическому замещению атома водорода в более нуклеофильном С4-положении фурана (Схема 21, верхняя часть). В отсутствие подобной стабилизации реакция протекает по механизму реакции Хека с внедрением металлоорганического интермедиата по активированной электронодефицитной двойной связи фурана (Схема 21, нижняя часть).

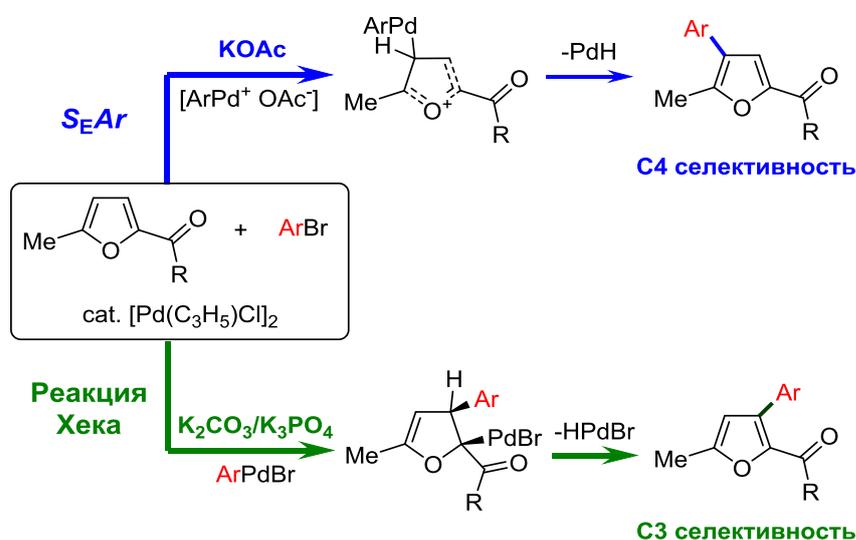


Схема 21. Различная селективность арилирования 5-метилфурфура в зависимости от используемого основания.

До настоящего времени не были описаны подходы, позволяющие осуществить каталитическую C–H функционализацию инертных С3- и С4-положений ГМФ напрямую, без дополнительных синтетических стадий. Вследствие достаточно жёстких реакционных условий в большинстве разработанных для C–H активации каталитических систем, необходима установка защитной группы (PG) с целью предотвращения побочных процессов по реакционноспособному гидроксильному фрагменту ГМФ. Также требуется введение в молекулу дополнительного гетероатом-содержащего заместителя, поскольку карбонильный фрагмент в ГМФ является сравнительно «слабой» направляющей группой вследствие своей низкой нуклеофильности [190].

В самой ранней работе, посвященной проведению реакции Мураи для алкилирования фуранового ядра производного ГМФ, в качестве подобной направляющей группы использовался иминовый фрагмент, вводимый в предварительно защищённую молекулу через конденсацию с несимметричным *N,N*-диэтилэтилендиамином [191]. Использование карбонильного комплекса рутения в качестве катализатора позволило получить ряд силилалкильных производных ГМФ с низким и средним выходом (Схема 22). Квантовохимическими расчетами было подтверждено, что данная реакция протекает через окислительное присоединение рутения(0) по C–H связи фурана с образованием металлоцикла, который стабилизирован координацией Ru(II) с иминовой направляющей группой [191]. Особенностью направляющей группы в данном примере является возможность её лёгкого гидролиза – высвобождение карбонильной группы происходит в ходе хроматографического выделения продуктов на силикагеле.

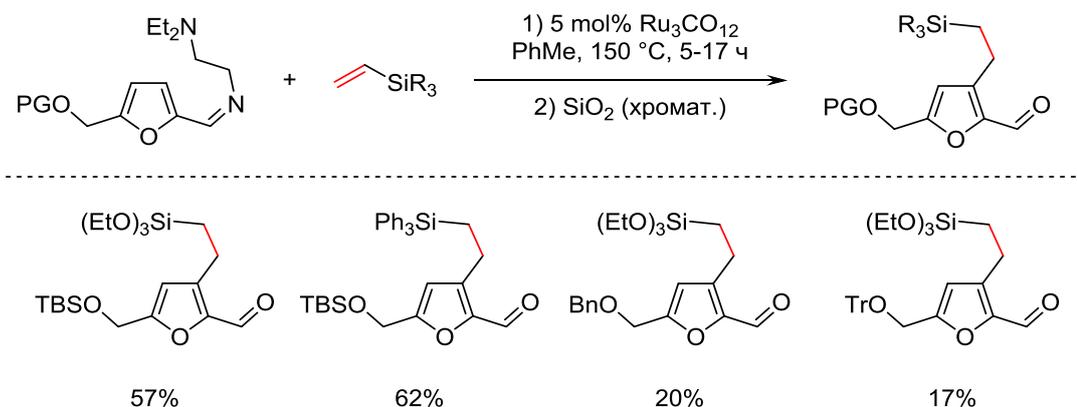


Схема 22. Алкилирование фуранового кольца ГМФ винилсиланами через реакцию Мураи с использованием иминовой направляющей группы.

Позднее методика была модифицирована для получения ацилированных производных ГМФ [192]. При проведении реакции Мураи в растворе, насыщенном монооксидом углерода, происходит карбонилирование металлоорганических интермедиатов, облегчающее последующее восстановительное элиминирование Ru(II), что было подтверждено квантовохимическими расчётами. Это позволяет проводить реакцию в более мягких условиях, получая ацилированные производные ГМФ с хорошими

и средними выходами (Схема 23). Использование стабильного *p*-метоксифенил-имины (PMP-имины) в качестве направляющей группы позволяет получать продукты, устойчивые к гидролизу на силикагеле, однако при желании данные имины могут быть с отличным выходом гидролизованы раствором соляной кислоты в диэтиловом эфире.

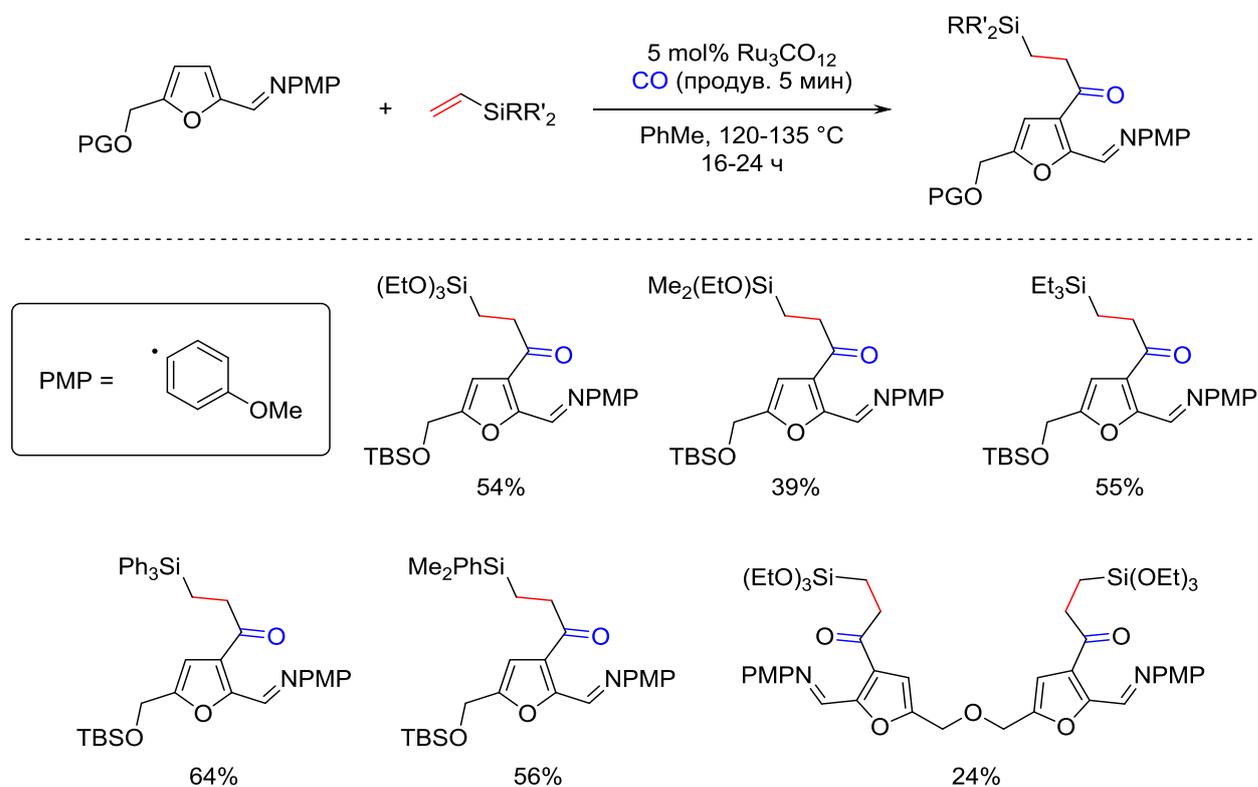


Схема 23. Ацилирование фуранового кольца ГМФ через карбонилирующую модификацию реакцию Мураи с использованием PMP-иминовой направляющей группы.

Стоит отметить, что в рассмотренных выше работах, как и в классической реакции Мураи [101, 193], не требуется использование оснований или окислителей для связывания водорода, поскольку образовавшийся после окислительного присоединения $\text{Ru}(0)$ по C–H связи гидрид впоследствии переносится на молекулу винилсилана. В других методиках для связывания и переноса водорода от каталитического интермедиата используется так называемый «жертвенный акцептор» гидрида («sacrificial acceptor») – бензилиденацетон (ВА), который после завершения реакции и последующей обработки реакционной смеси гидролизуется в фенилацетон. На основе ВА была

разработана методика для каталитической C–H функционализации фуранового кольца с использованием различных арилбороновых эфиров по типу реакции Сузуки (Схема 24) [194]. В качестве направляющей группы применялся *n*-диметиламинофенил-имин, устойчивый к гидролизу на силикагеле.

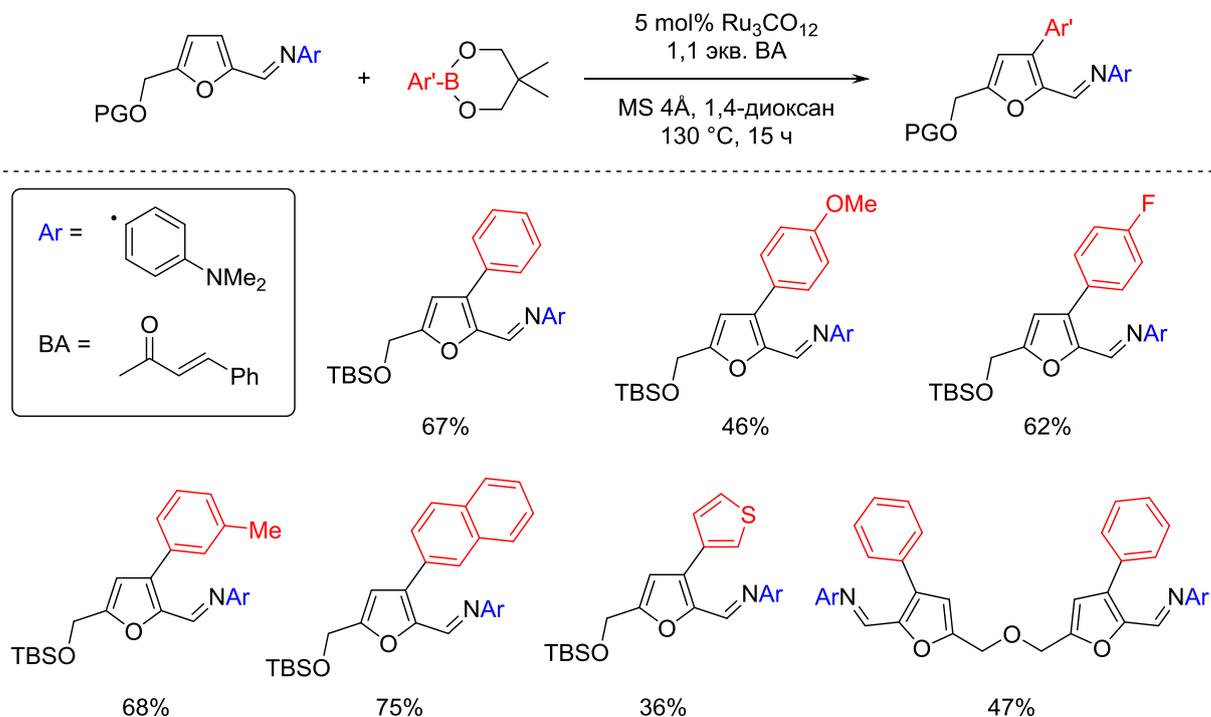


Схема 24. C–H функционализация фуранового ядра через окислительный аналог реакции Сузуки с использованием бензилиденацетона в качестве «жертвенного акцептора» гидрида.

В другом примере арилирования фурановых платформ с помощью эфиров бороновых кислот в качестве начального субстрата выступали эфиры 2,5-фурандикарбоновой кислоты [195]. С помощью ферментативного катализа ферментом CAL В (одна из нескольких разновидностей липаз, получаемых из дрожжей вида *Candida Antarctica*) в молекулу вводился амидный фрагмент, выступавший впоследствии как направляющая группа для арилирования фуранового кольца. Поскольку замещение второй карбоксилатной группы происходит существенно медленнее, это позволяет получать несимметричные диамиды с различным набором заместителей (Схема 25).

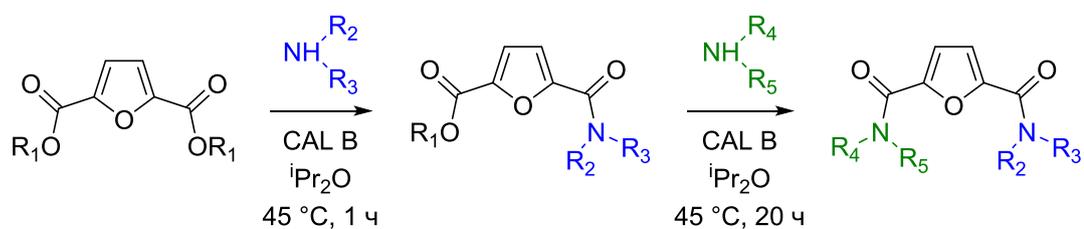


Схема 25. Замещение карбоксилатных фрагментов на амидную группу методами ферментативного катализа.

Наиболее эффективной направляющей группой в данном случае оказался пирролидиновый фрагмент. Описанная методика позволяет вовлекать в реакцию не только арил-, но и силилбороновые эфиры, приводя к образованию арилированных и силилированных фуранов с высокими выходами, несмотря на достаточно жёсткие условия, необходимые для функционализации фурановых амидов (Схема 26А). В рамках данного подхода также возможно, хоть и с меньшей эффективностью, получение несимметричных дважды арилированных амидов с помощью двух последовательных реакций С–Н функционализации (Схема 26Б).

В следующем примере каталитической функционализации фурановых платформ описывается классическая реакция Фудживара-Моритани, где в качестве направляющего фрагмента используется свободная карбоксильная группа. Следует отметить, что карбоксильный фрагмент позволяет селективно провести реакцию по ближайшему к нему положению фуранового ядра даже в присутствии других кислород-содержащих заместителей в С5-положении фурана, таких как эфирная, сложноэфирная, карбонильная и гидроксильная группы (Схема 27) [196].

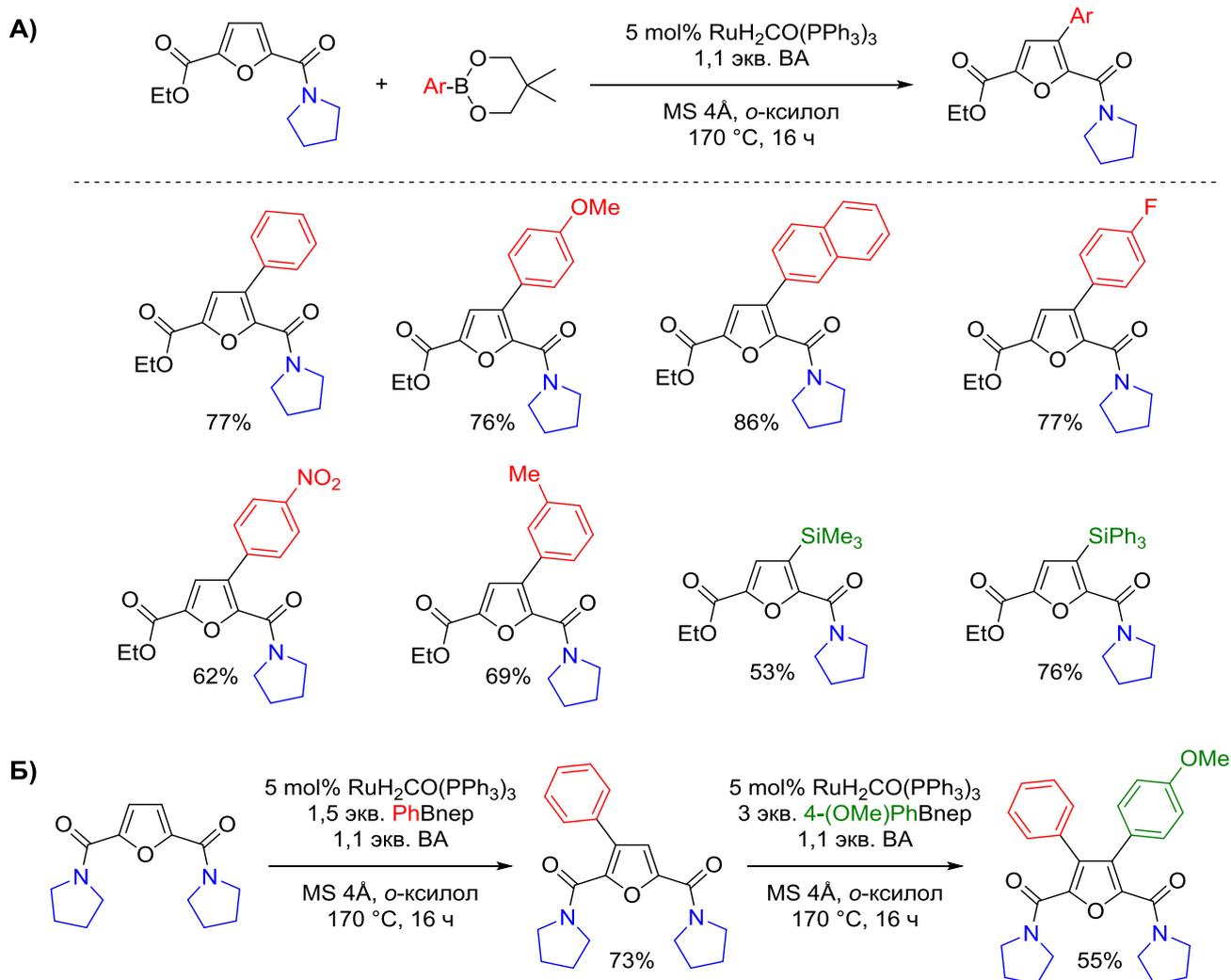
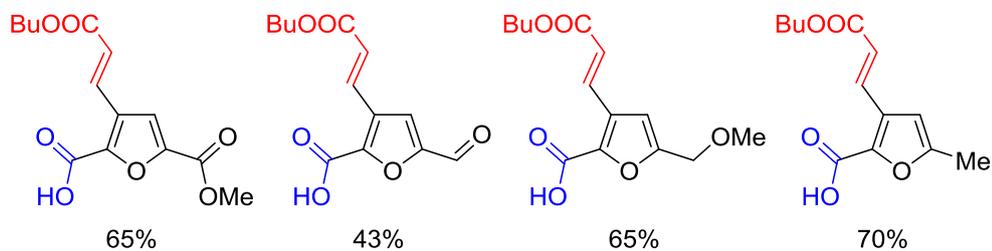
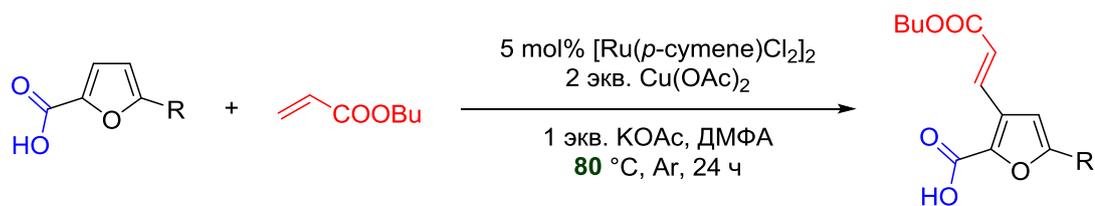


Схема 26. А) Амид-направленная С–Н функционализация фуранового ядра арил- и силилбороновыми эфирами. Б) Последовательное арирование амида ФДКК эфирами различных бороновых кислот.

В зависимости от температуры протекания реакции процесс может протекать как с сохранением кислотной направляющей группы, так и с декарбоксилированием, что позволяет получать продукты с различным набором функциональных групп. Данная методика также является редким примером возможности проведения С–Н функционализации в присутствии незащищенного гидроксильного фрагмента (Схема 27).

Условия без декарбосилирования



Декарбосилирующие условия

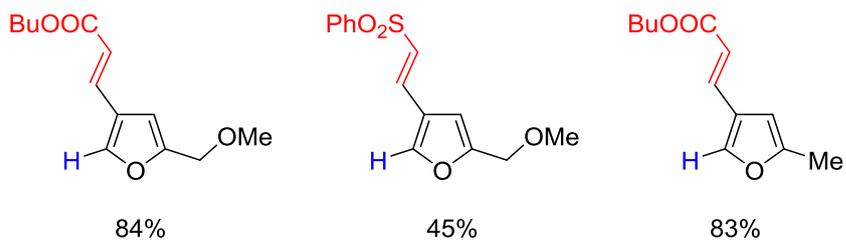
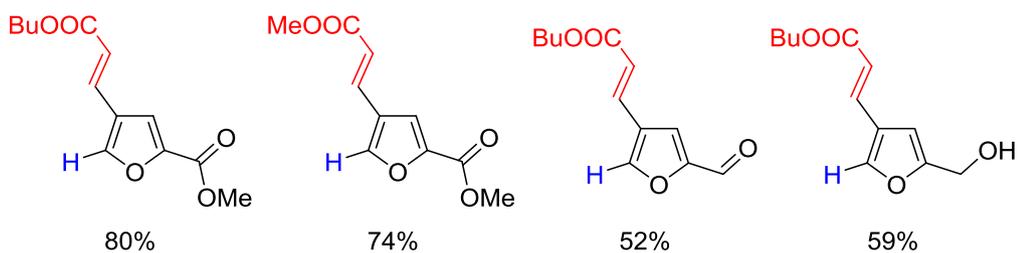


Схема 27. Реакция Фудживара-Моритани с различными карбоксил-содержащими производными ГМФ и ФДКК.

1.3. «Клик»-реакции в органическом синтезе

1.3.1. Концепция и краткая история методологии

Концепция «клик»-химии была сформулирована исследовательской группой Барри Шарплесса в 2001 году [197], и за прошедшие 20 лет эта идея развилась в одно из магистральных направлений современной химии, найдя широкое применение в поиске новых лекарственных препаратов [198-200], модификации природных соединений и биомолекул [201-203], получении синтетических материалов [204-206] и в других практически значимых областях [207]. По задумке авторов данной концепции, химики должны стремиться к созданию эффективных и быстрых реакций, протекающих подобно энзиматическим процессам в живых организмах. В рамках данного литературного обзора будут рассмотрены лишь краткие базовые принципы «клик»-химии, необходимые для понимания изложенного экспериментального материала.

В идеале, «клик»-реакции должны соответствовать определенному ряду критериев:

- 1) позволять объединять различные молекулы-«блоки» в молекулы-«модули», то есть вовлекать во взаимодействие целые группы атомов, создавая новые функциональные группы;
- 2) быть универсальными – эффективными для широкого круга взаимодействующих субстратов;
- 3) протекать с очень высоким выходом продуктов реакции;
- 4) образовывать только нетоксичные побочные продукты;
- 5) протекать стереоспецифично (но необязательно энантиоселективно);
- 6) не требовать строгих условий – в идеале присутствие воды и кислорода воздуха не должно влиять на ход реакции;
- 7) использовать доступные и простые в приготовлении реагенты;
- 8) протекать в нетоксичных или легко отделяемых растворителях или вовсе без них;

9) целевой продукт реакции должен легко выделяться без использования хроматографии (перекристаллизацией, перегонкой) и быть стабильным в физиологических условиях.

Среди нескольких выделенных обширных категорий «клик»-реакций, таких как установка и снятие защитных групп, нуклеофильное раскрытие напряженных циклов и различные реакции циклоприсоединения, последнюю категорию следует рассмотреть особенно подробно. Менее, чем через год после зарождения «клик»-химии исследовательские группы Мортена Мелдаля [208] и Барри Шарплесса [209] независимо друг от друга сообщили об открытии медь(I)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) – региоселективной модификации классической реакции Хьюсгена [210, 211]. В отличие от некаталитического варианта реакции, который протекает крайне медленно и неселективно, приводя к нескольким изомерным продуктам (Схема 28А), использование соединений меди(I) позволяет увеличить скорость реакции на 7-8 порядков и провести её региоселективно, с образованием единственного изомера – 1,4-замещённого триазола (Схема 28Б) [212].

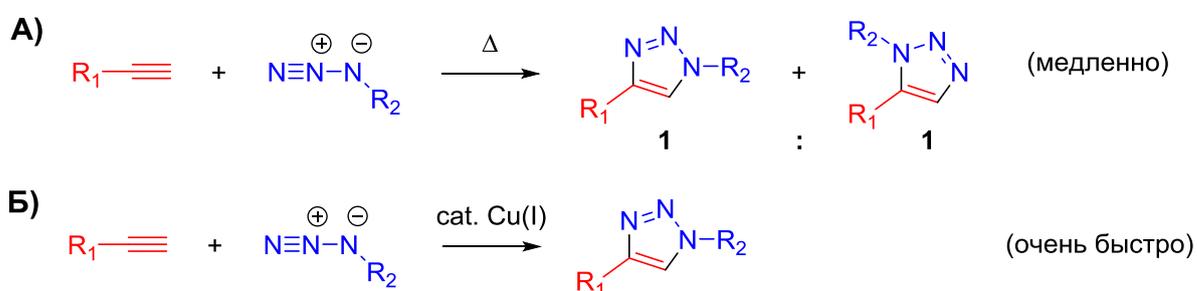


Схема 28. А) Азид-алкиновое циклоприсоединение – реакция Хьюсгена.
Б) Медь-катализируемый региоселективный вариант реакции.

Эффективность и потенциал данной реакции невозможно переоценить, что подтверждается огромным количеством последующих исследований CuAAC-методологии, более подробно разрабатывающих и совершенствующих её подходы [207, 213-215]. В качестве катализатора данной реакции могут быть использованы практически любые доступные соединения меди(II), которые легко восстанавливаются до меди(I) аскорбиновой кислотой или её солями; позднее было описано множество примеров азид-алкинового циклоприсоединения (AAC)

и на других металлах, таких как Ru [216], Ag [217], Au [218], Ir [219], Ni [220], Zn [221] и прочих [212, 222]. Поскольку каталитическое циклоприсоединение протекает с большой скоростью даже на поверхности раздела фаз, отсутствует необходимость растворения всех компонентов реакции. Это позволяет использовать в качестве растворителя воду или экологически нейтральные водно-спиртовые смеси, а также облегчает выделение нерастворимых продуктов реакции [223]. Толерантность каталитических систем к широкому ряду функциональных групп позволяет вовлекать в ААС-реакцию алкины и азиды с практически любым набором заместителей. В совокупности все эти преимущества позволяют рассматривать данную «клик»-методологию в качестве универсального инструмента для создания новых органических молекул из различных «билдинг-блоков», в том числе и для пост-модификации сложных соединений на поздних этапах синтеза [224].

Механизм CuAAC реакции позднее был подробно исследован и описан исследовательской группой Валерия Фокина [225]. Хотя изначально предполагалось, что реакция протекает через классическое депротонирование алкина, образование ацетиленида меди(I) и последующую координацию азидов с замыканием триазольного кольца, по результатам дальнейших экспериментов было выдвинуто предположение об участии сразу двух атомов меди в каталитическом цикле (Схема 29). Общепринятый на сегодняшний день механизм CuAAC-реакций начинается с координации алкина на «первый» атом меди, благодаря которой существенно облегчается последующее внедрение «второго» атома по C–H связи с образованием ацетиленида. Координация наиболее нуклеофильного N1-атома азидов на полученный медный комплекс приводит к перераспределению электронной плотности между алкином и азидом с образованием циклического интермедиата, в котором «первый» и «второй» атомы меди становятся химически эквивалентными, что подтверждается экспериментами с изотопно меченым катализатором. Результатом элиминирования одного из атомов меди является формирование металл-замещённого ароматического триазольного кольца, отщепление от которого

оставшегося атома меди приводит к образованию единственного целевого продукта реакции – 1,4-дизамещенного 1,2,3-триазола.

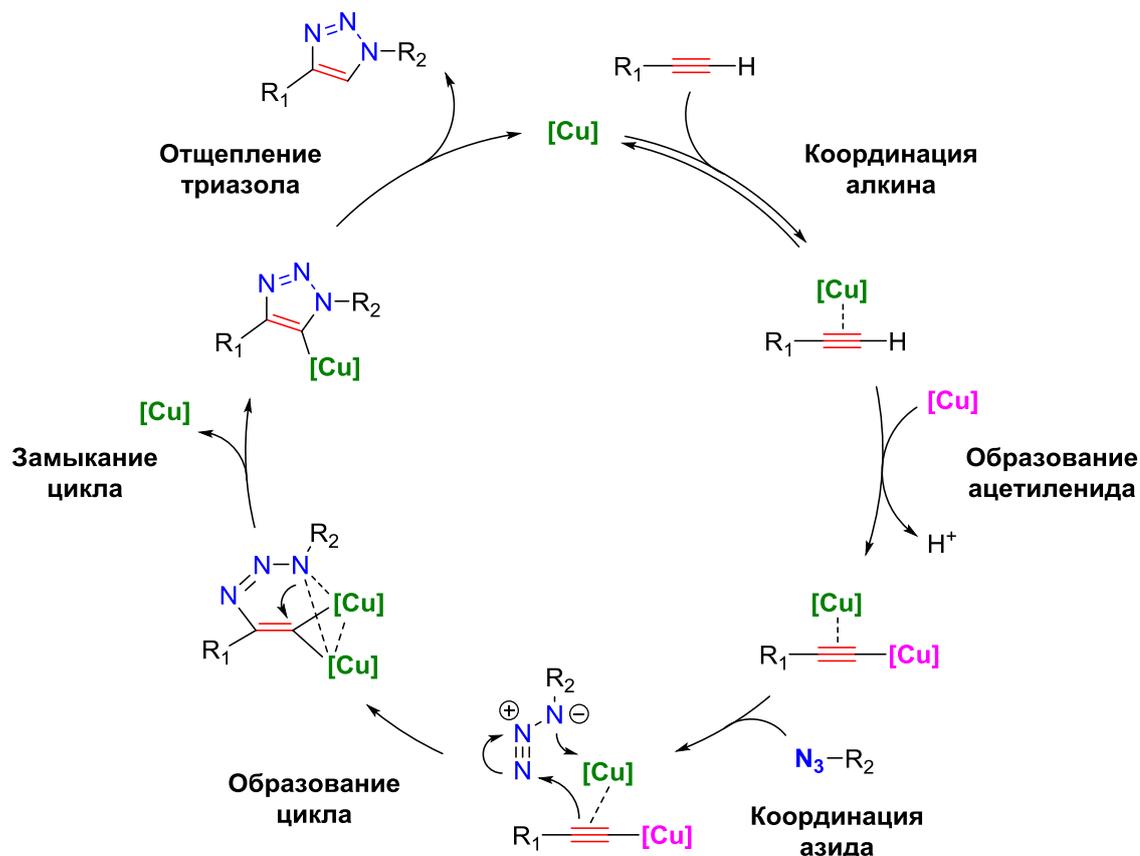


Схема 29. Механизм реакции медь(I)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения.

Стоит отметить, что использование других металлов (например, Ru или Ni), а также специфических стерически загруженных лигандов позволяет получать изомерные 1,5-дизамещённые триазолы, а также вовлекать в реакцию интернальные алкины, малоактивные в медь-катализируемых реакциях (Схема 30А) [212]. Также была разработана органокаталитическая модификация «клик»-реакции, в которой роль ацетиленовой компоненты играют карбонильные соединения, имеющие α -метиленовый фрагмент (Схема 30Б) [226, 227]. В качестве катализаторов применяются органические азот-содержащие основания (DBU, DABCO, пролин и др.). Предполагаемый механизм реакции включает в себя стадию енолизации карбонильного соединения под действием основания, присоединение азиды к образованному еноляту и последующую ароматизацию дигидротриазольного интермедиата посредством дегидратации (Схема 30В).

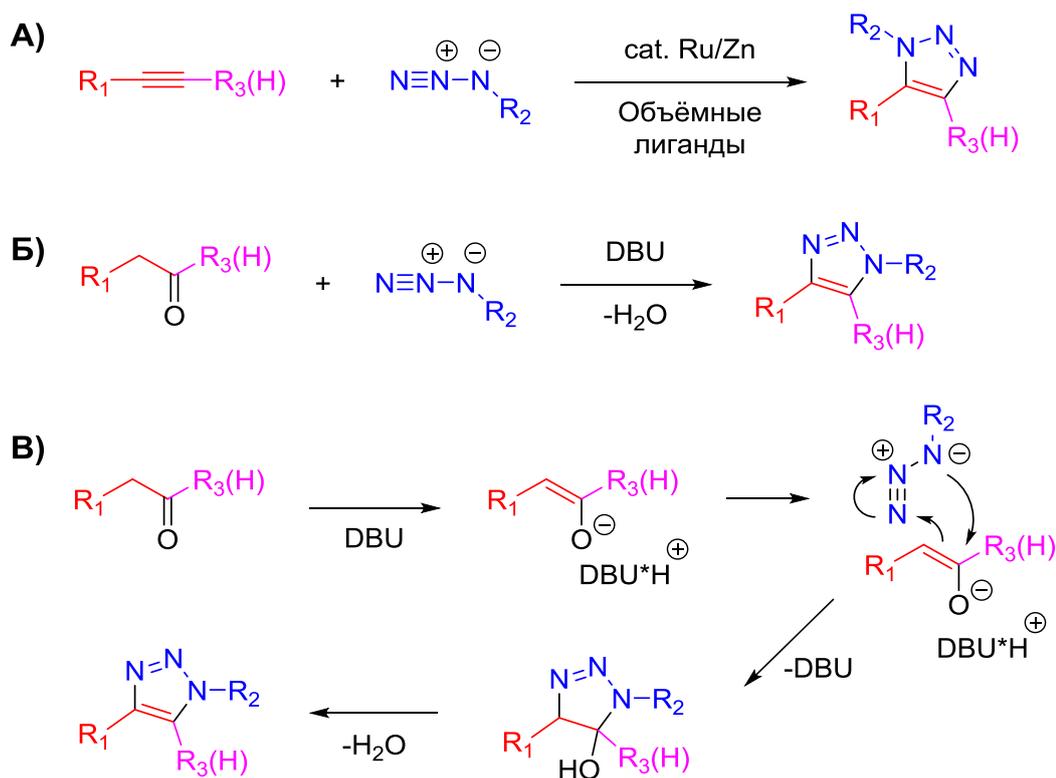


Схема 30. А) Получение 1,5- и 1,4,5-замещённых триазолов через металл-катализируемые «клик»-реакции. Б) Органокаталитическое циклоприсоединение альдегидов и кетонов к азидам. В) Механизм органокаталитической «клик»-реакции.

Помимо ААС-реакций, «клик»-химия включает в себя и другие важные и хорошо изученные направления, например, металл- и фотокатализируемое присоединение тиолов и дисульфидов по кратным связям алкенов и алкинов [228-230]. Однако ввиду большого числа примеров таких быстрых и эффективных превращений, а также разнообразия лежащих в их основе реакционных механизмов, рассмотреть их все в рамках данной диссертационной работы не представляется возможным.

1.3.2. Азид-алкиновое циклоприсоединение в синтезе новых материалов

Поскольку первый пример CuAAC-реакции, описанный Мортеном Мелдалем в 2002 году, был посвящен синтезу пептидотриазолов [208], огромный потенциал данной реакции в синтезе полимерных (био)молекул с различными функциональными группами был сразу же оценён научным сообществом. Ниже будут рассмотрены лишь некоторые примеры использования «клик»-реакции для получения высокомолекулярных продуктов.

В одной из ранних работ по данной теме изучалась поликонденсация тозиламид-содержащих диазидов и диалкинов, приводящая к образованию растворимого в ДМСО политриазольного материала (Схема 31). Данный полимер с молекулярной массой порядка 12500 г/моль может быть использован в качестве адгезивного материала или лакокрасочного покрытия [231].

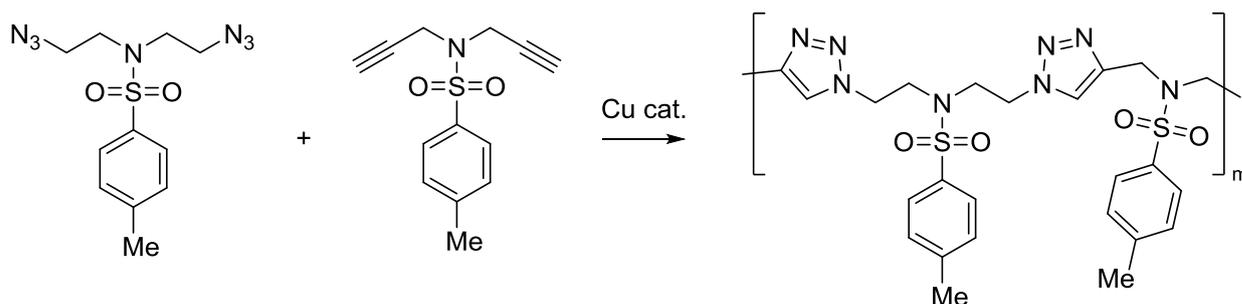


Схема 31. «Клик»-синтез тозиламид-содержащего полимера.

В дальнейшем была сделана попытка получить разветвленный полимер на основе вещества, содержащего в себе одновременно азидную и ацетиленовую компоненту (Схема 32А) [232]. К сожалению, полученный из такого «амбивалентного» мономера полисшитый материал оказался практически нерастворимым в полярных органических растворителях (ДМФА, ДМСО). Сам исходный азидоалкин является сложным в получении и неустойчивым веществом, склонным к самополимеризации даже в отсутствие катализатора. Последующие попытки получения разветвленного полимера из более стабильных исходных веществ – димерных пропиолатов и 1,3,5-триазидометилмезитилена – также приводили к образованию материала, нерастворимого ни в одном из широко распространённых органических растворителей (Схема 32Б) [233].

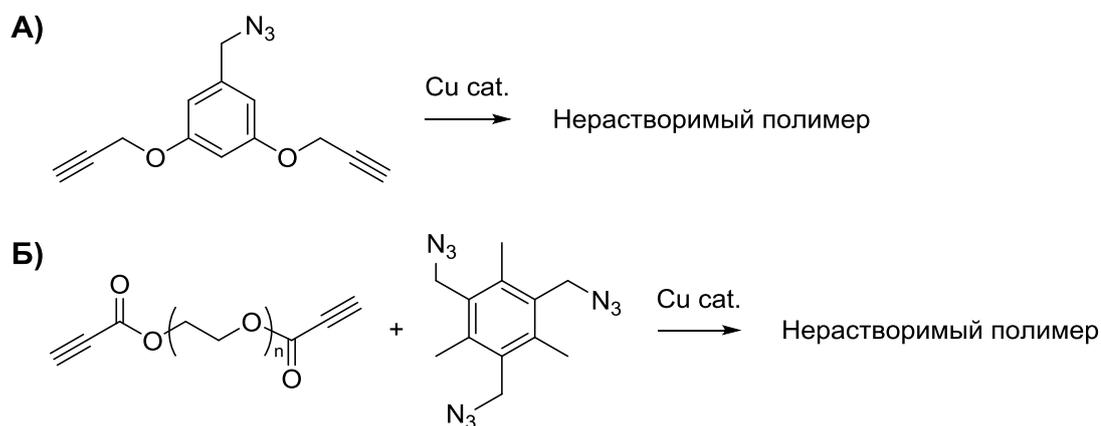


Схема 32. Ранние попытки получения разветвлённых полимеров с помощью CuAAC-реакции.

Каталитическая поликонденсация диазида на основе флуорена с сопряженными ароматическими диалкинами, в том числе также содержащими флуореновый фрагмент, позволяет получить полимеры с высокой молекулярной массой (~ 400000 г/моль), обладающие фото- и электропроводимостью, а также люминесцентными свойствами (Схема 33) [234]. Стоит отметить, что вследствие экзотермической природы «клик»-поликонденсации, проведение реакции при температуре порядка -10 °С позволяло достигать значительно более высокой степени полимеризации, чем в стандартных условиях.

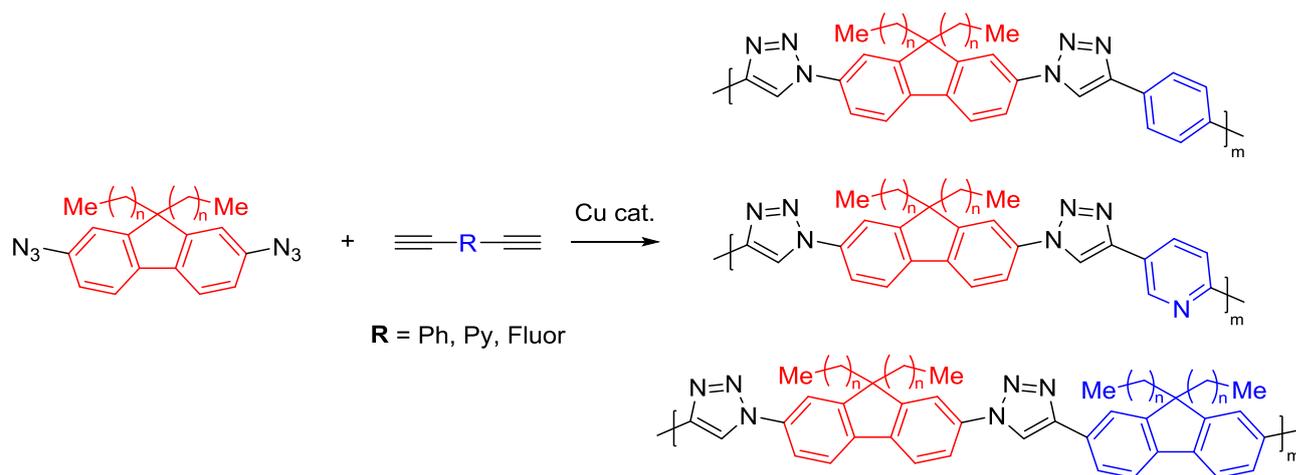


Схема 33. «Клик»-синтез проводящих полимеров из диазид-производных флуорена и сопряженных ароматических диенов.

Политриазолы, полученные циклоприсоединением диазенилдиазидов к бис- и трис(пропаргилокси)бензолу, обладают нелинейными оптическими свойствами

(Схема 34) [235]. У разветвлённого полимера данные свойства выражены в большей степени, чем у его линейного аналога, который обладает большей молекулярной массой, но значительно хуже растворяется в органических растворителях вследствие сильных взаимодействий между полимерными цепями.

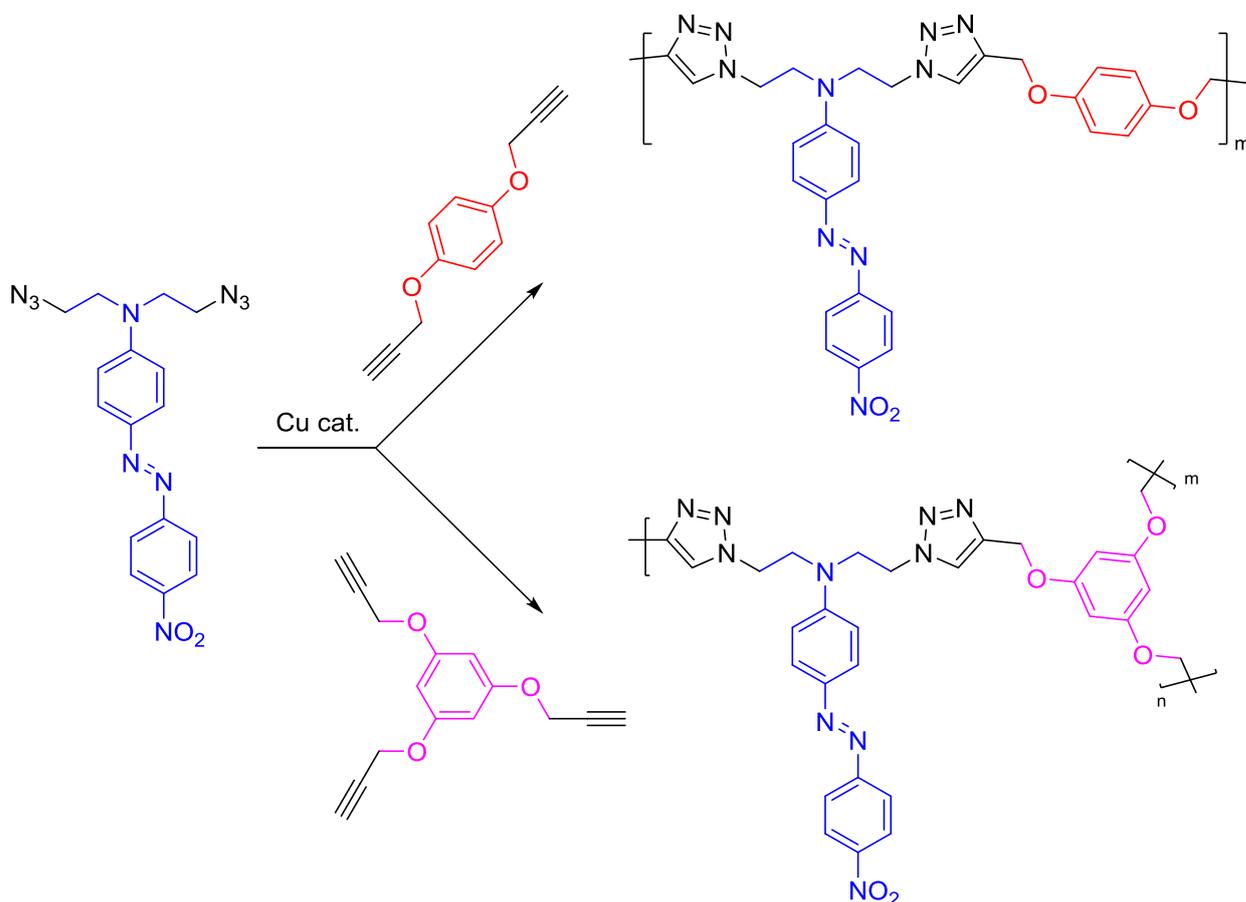


Схема 34. Получение линейного и разветвлённого полимеров, обладающих нелинейными оптическими свойствами.

Политриазол из возобновляемого сырья был получен с помощью поликонденсации пропаргилового эфира псевдоароматической 2-пирон-4,6-дикарбоновой кислоты (ПДК), получаемой из бактерий в качестве метаболического продукта гидролиза лигнина, и диазид-замещённого тримера этиленгликоля (Схема 35) [236]. В качестве мономера ПДК обладает интересными свойствами: проявляет сольватохромный эффект, легко возгоняется и обладает высоким сродством к ионам переходных металлов. Полимер на её основе проявляет флуоресцентные свойства, обладая Стоксовским сдвигом, значительно превышающим аналогичный у ПДК, а также имеет крайне высокую

молекулярную массу, нехарактерную для продуктов поликонденсации (свыше 10^6 г/моль).

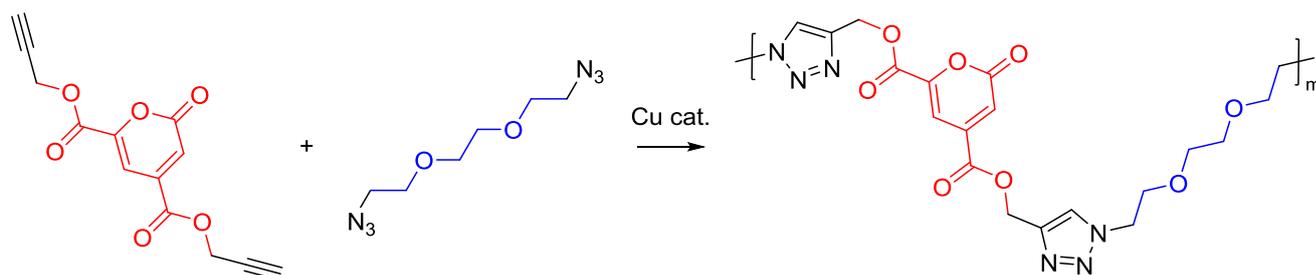


Схема 35. Получение флуоресцирующего полимера из продукта гидролиза возобновляемого лигнина – 2-пирон-4,6-дикарбоновой кислоты.

Для получения перспективного материала с необычными оптическими свойствами в качестве мономера были выбраны диазидные производные тетрафенилэтена (ТФЭ) – вещества, обладающего свойством «агрегационно-зависимой эмиссии» (aggregation-induced emission) [237]. В отличие от большинства других органических люминофоров, проявляющих свои флуоресцентные свойства лишь в растворах, квантовый выход флуоресценции в разбавленном растворе тетрафенилэтена практически равен нулю, но стабильно растёт с повышением его концентрации и достигает максимума в твёрдой фазе. «Клик»-поликонденсация производных ТФЭ с дипропаргильовым эфиром гидрохинона приводит к образованию материалов с хорошим выходом и высокой молекулярной массой – 36500 г/моль (Схема 36) [238]. Полученные полимеры стабильны при высоких температурах и обладают вышеописанными «аномальными» оптическими свойствами, что позволяет использовать их, например, в качестве «хемосенсоров» для детектирования взрывчатых веществ в твёрдой фазе.

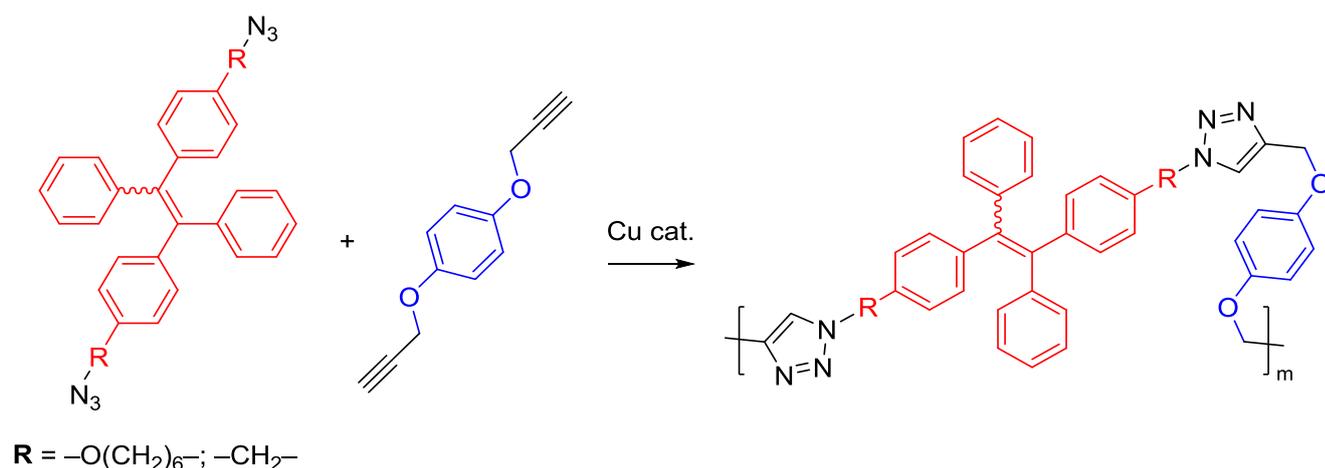


Схема 36. Получение флуоресцирующего в твёрдой фазе полимера, обладающего свойством «агрегационно-зависимой эмиссии».

Как видно из рассмотренных выше работ, а также множества аналогичных примеров CuAAC-поликонденсации [204, 239-242], «клик»-реакция открывает возможность получения большого количества различных полимеров, которые могут обладать электропроводностью, интересными оптическими свойствами, флуоресценцией, а также хорошими механическими свойствами. К сожалению, большинство из описанных полимеров также имеют и схожие недостатки: низкая растворимость в малополярных органических растворителях (хлороформ, хлористый метилен, циклогексанон, ТГФ) и сравнительно невысокая степень полимеризации и молекулярная масса. Первый недостаток проистекает из способности небольшого и весьма полярного триазольного кольца к чрезвычайно плотной упаковке полимерных цепей, и отчасти решается уменьшением «концентрации» триазольных фрагментов в полимерах – введением в молекулы протяженных алифатических линкеров или созданием более разветвленных продуктов. Низкая степень полимеризации, к сожалению, характерна для самого метода поликонденсации – большинство веществ, получаемых взаимодействием функциональных групп, обладает сравнительно низкой молекулярной массой менее 50000 г/моль. Плохая растворимость большинства политриазолов лишь усугубляет данную проблему, что требует разработки новых подходов для создания перспективных «клик»-полимерных материалов.

Таким образом, по результатам рассмотрения литературы можно сделать вывод о недостаточной разработанности тематики каталитической C–H функционализации фуранового кольца. Основным недостатком описанных подходов является необходимость использования дополнительных направляющих групп в молекуле, что ограничивает потенциал данных реакций с позиций устойчивого развития. Использование соединений Ru(0) в качестве предшественника катализатора также предъявляет повышенные требования к условиям проведения реакций (инертная атмосфера, молекулярные сита). По этим причинам разработка удобного метода с использованием доступных реагентов для введения заместителей в инертное фурановое кольцо «соединений-платформ» представляется весьма актуальной задачей. В качестве отправной точки может быть использована литературная методика, позволяющая в жёстких условиях функционализировать 2,3,5-тризамещенные фураны, содержащие карбонильную группу и карбоксилатные фрагменты (Схема 37) [243].

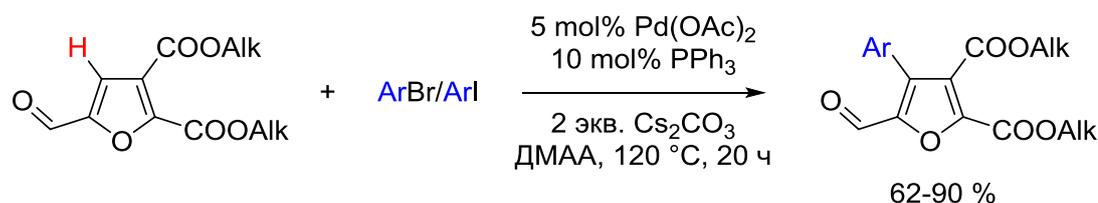


Схема 37. Методика C–H функционализации 2,3,5-тризамещённых фуранов.

Также, несмотря на большое количество опубликованных работ, посвященных функционализации боковых заместителей ГМФ и его производных, описано лишь по одному примеру введения в данную фурановую платформу азидных [44] или алкиновых [70] фрагментов. При этом прежде не предпринимались попытки объединения этих двух взаимно реакционноспособных функциональных групп в одной молекуле на основе возобновляемого фуранового «соединения-платформы». Данное обстоятельство побуждает к более глубокому изучению этого вопроса, поскольку амбивалентное азид-алкиновое производное на основе ГМФ в перспективе может стать многообещающим «самокликающимся» мономером для синтеза возобновляемых фуранил-триазольных материалов.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. С–Н функционализация возобновляемых фурановых платформ без использования направляющих групп

Поскольку ранее были описаны лишь примеры направленной модификации С6-фурановых «соединений-платформ» и их производных (см. п. 1.2.3), разработка новых подходов для С–Н функционализации без использования направляющих групп представляет значительный интерес в качестве метода усложнения фуранового углеродного скелета. Попытки провести в литературных условиях [243] арилирование нескольких модельных 2,5-дизамещённых фуранов **1-3**, не содержащих реакционноспособных гидроксильных или карбоксильных групп, оказались безуспешными (Схема 38). По всей видимости, именно сочетание трёх электроноакцепторных заместителей оказывает положительное комбинированное воздействие на молекулу, стабилизируя электроноизбыточную ароматическую систему фуранового кольца и препятствуя его разложению, при этом в достаточной степени поляризуя связь «углерод-водород» в С4-положении (Схема 37). Ни в одной из трёх проведенных реакций не были обнаружены продукты фенилирования фуранового ядра.

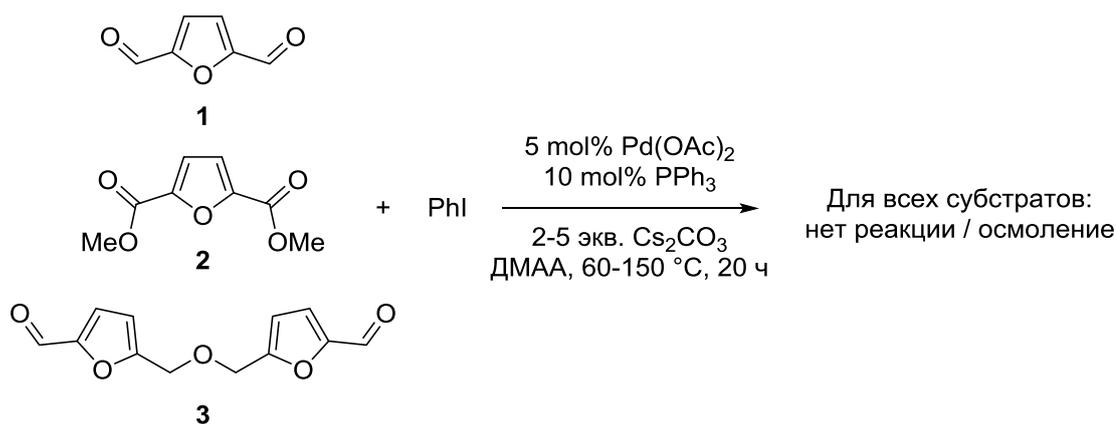


Схема 38. Попытки арилирования фуранов **1-3** по методике [243].

Попытки повышения/понижения температуры реакции и использование более сильного основания (*трет*-бутилата калия) в реакциях с **1-3** не привели к желаемому результату. Однако обнаружилось, что при использовании более мягких неорганических оснований происходило образование фенилированного

производного 2,5-диформилфурана (ДФФ) – продукта **4** с выходом порядка 5-10 %. Для оптимизации данной реакции была проведена масштабная работа по варьированию широкого спектра предшественников катализатора, оснований, растворителей, лигандов и добавок к каталитической системе. Важнейшие из данных дополнительных экспериментов будут рассмотрены далее (Схема 39, Таблица 1).

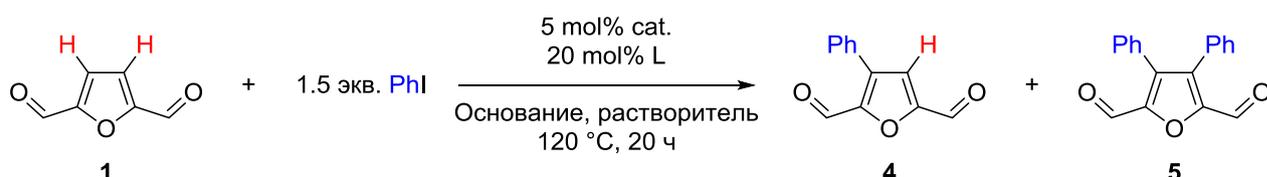


Схема 39. Модельные условия фенилирования ДФФ.

Как уже было упомянуто выше, использование как сильных неорганических, так и мягких органических оснований не приводило к желаемому результату (Эксп. 1; здесь и далее – ссылки на Таблицу 1), в то время как использование карбонатов натрия или калия позволило зафиксировать образование продукта реакции **4** (Эксп. 2). Использование в качестве предшественника катализатора других солей и комплексов Pd(0), Pd(II) или Rh(I) не привело к увеличению выхода реакции (Эксп. 3-6), как и смена растворителя на ацетонитрил, изопропанол или двухфазные системы толуол/вода и ТГФ/вода (Эксп. 7). Смена лиганда с трифенилфосфина на *N*-гетероциклическую азолиевую соль – 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-имидазолий гидрохлорид (IMes*HCl) – привела к полному осмолению ДФФ, по всей видимости, вследствие активного присоединения данного карбеноида по карбонильной группе в основных условиях, с последующим протеканием полибензоиновой конденсации (Эксп. 8).

Использование других азотсодержащих основных лигандов показало себя с лучшей стороны, позволяя достигнуть выхода реакции в 16 % при использовании DABCO (Эксп. 9). Добавление в каталитическую систему различных окислительных добавок не оказывало значительно эффекта на выход реакции (Эксп. 10-12). Тем не менее, существенный прогресс в повышении эффективности протекания процесса был достигнут при использовании ацетата

меди(II) в качестве содействующей добавки (Эксп. 13). В данном эксперименте впервые был получен дважды фенилированный побочный продукт **5**, образующийся при вторичном арилировании продукта **4**.

Впоследствии обнаружилось, что несмотря на первоначально замеченное увеличение выхода реакции при использовании азотных лигандов вместо фосфиновых, фенилирование в безлигандных условиях протекает даже более эффективно (Эксп. 14). Использование других соединений меди(I) и меди(II) не привело к повышению выхода на данном этапе (Эксп. 15, 16), однако замена карбоната калия на ацетат натрия или калия в качестве более мягкого основания привела к значительному уменьшению осмоления и возрастанию эффективности арилирования (Эксп. 17). Контрольный опыт без использования добавок показал, что несмотря на значительную роль мягких оснований, использование соединений меди также крайне важно для достижения хорошего выхода реакции (Эксп. 18).

Замена ДМАА на другие апротонные полярные растворители, широко применяющиеся в C–H функционализации (DMCO, NMP), не оказала положительного влияния на протекание процесса (Эксп. 19, 20). Однако обнаружилось, что при использовании оксида меди(I) в качестве неокисляющей добавки вместо $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, выход реакции немного возрастает вследствие уменьшения осмоления реакционной смеси (Эксп. 21).

Таблица 1. Оптимизация реакции арилирования с указанием степени конверсии ДФФ и ЯМР-выходами продуктов **4** и **5**.

№	Катализатор	Лиганд	Основание	Добавка	Растворитель	Степень конверсии, %	Выход 4; 5
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	PPh_3	Cs_2CO_3 , $^t\text{BuOK}$, Et_3N , DBU	-	ДМАА	Осмоление	0; 0
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	PPh_3	Na_2CO_3 или K_2CO_3	-	ДМАА	4÷8	4÷8; 0

Продолжение Таблицы 1.

3	Pd_2dba_3	PPh_3	K_2CO_3	-	ДМАА	2	2; 0
4	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	PPh_3	K_2CO_3	-	ДМАА	Осмоление	0; 0
5	PdCl_2 или $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	PPh_3	K_2CO_3	-	ДМАА	5	5; 0
6	$\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$	PPh_3	K_2CO_3	-	ДМАА	Осмоление	0; 0
7	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	PPh_3	K_2CO_3	-	MeCN , $^i\text{PrOH}$, толуол/вода, ТГФ/вода	Осмоление	0; 0
8	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	IMes^*HCl	K_2CO_3	-	ДМАА	Осмоление	0; 0
9	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	DABCO	K_2CO_3	-	ДМАА	16	16; 0
10	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	DABCO	K_2CO_3	1 экв. BQ	ДМАА	Осмоление	0; 0
11	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	DABCO	K_2CO_3	1 экв. AgNO_3	ДМАА	10	10; 0
12	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	DABCO	K_2CO_3	1 экв. $\text{Mn}(\text{acac})_3$	ДМАА	Осмоление	0; 0
13	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	DABCO	K_2CO_3	1 экв. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$	ДМАА	50	35; 15
14	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	K_2CO_3	1 экв. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$	ДМАА	53	36; 17
15	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	K_2CO_3	1 экв. CuI	ДМАА	29	25; 4
16	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	K_2CO_3	1 экв. CuCl_2	ДМАА	29	23; 6
17	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	NaOAc или KOAc	1 экв. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$	ДМАА	72	36; 36
18	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	NaOAc	-	ДМАА	26	23; 3
19	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	NaOAc	1 экв. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$	NMP	60	32; 28

Продолжение **Таблицы 1.**

20	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	NaOAc	1 экв. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$	ДМСО	45	36; 9
21	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	NaOAc	1 экв. Cu_2O	ДМАА	75	38; 37
22	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	NaOAc	0,25 экв. Cu_2O	ДМАА	>99 ¹	49; 16
23	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	NaOAc	0,25 экв. Cu_2O	ДМАА	>99 ¹	74; 6

¹Конверсия иодбензола по ГХ-МС, %

На данном этапе избыточное арилирование ДФФ с образованием продукта **5** стало представлять заметную проблему, поскольку данный процесс снижает выход монофенилированного вещества **4**, к тому же хроматографическое разделение данных продуктов является достаточно непростой задачей. Одновременно с этим достичь полного селективного дифенилирования путём увеличения избытка иодбензола в системе не удалось – при использовании двух и более эквивалентов арилирующего агента в смеси, реакция прекращалась на низких степенях конверсии обоих субстратов и не завершалась даже при увеличении времени нагревания до 48-72 часов. К тому же, в данных условиях в реакционной смеси в существенных количествах начинал накапливаться другой побочный продукт реакции – бифенил. По всей видимости, многократный избыток иодид-анионов в системе является губительным для палладиевого катализатора и переводит его в неактивное состояние, чему не может помешать даже увеличение концентраций соединений меди, используемых в качестве поглотителей галогенидов.

Для решения данной проблемы был проделан эксперимент с обращением соотношения ДФФ и иодбензола в реакционной смеси, что привело к неожиданным результатам. При использовании избытка возобновляемого субстрата скорость протекания реакции значительно возрастала, приводя

к полной конверсии иодбензола в течение 3-4 часов вместо 15-20 часов в предшествующих экспериментах. Также удалось значительно подавить образование побочного продукта избыточного фенилирования ДФФ. Дальнейшая оптимизация каталитической системы с уменьшением загрузок катализатора, основания и оксида меди(I) позволила за 3 часа добиться полной конверсии иодбензола и мольного соотношения продуктов реакции **4** и **5** в 49 : 16 (при 3-кратном избытке ДФФ, Эксп. 22) и 74 : 6 (при 5-кратном избытке ДФФ, Эксп. 23). Вследствие значительно лучшей растворимости фенилированного продукта в холодном диэтиловом эфире, избыток исходного вещества может быть отделен из реакционной смеси обычным промыванием, после чего использован повторно – таким образом удаётся регенерировать до 50% непрореагировавшего ДФФ.

Кинетическая кривая реакции была построена с помощью ГХ-ПИД детектирования концентраций продуктов и реагирующих веществ, в качестве внутреннего стандарта был использован пентадекан (Рисунок 7). Поскольку на начальных степенях конверсии график оказался практически прямолинейным в координатах $\ln C = f(t)$, было выдвинуто предположение, что реакция имеет первый порядок по иодбензолу.

Проведение реакции в оптимизированных условиях позволило с хорошими и умеренными выходами получить ряд арилированных производных ДФФ с различными заместителями (Схема 40). Было обнаружено, что все изомерные иодтолуолы вступают реакцию с практически одинаковой эффективностью и выходом в 66–73 %, однако в случае акцепторных заместителей в фенильном кольце существенную роль играет их размер и ориентация относительно расположения иодида. Наличие карбоксилатного заместителя в *пара*-положении бензольного кольца ощутимо снижает выход реакции, однако при *орто*- и *мета*-ориентации данный эффект практически незаметен и сравним с влиянием электронейтральной метильной группы.

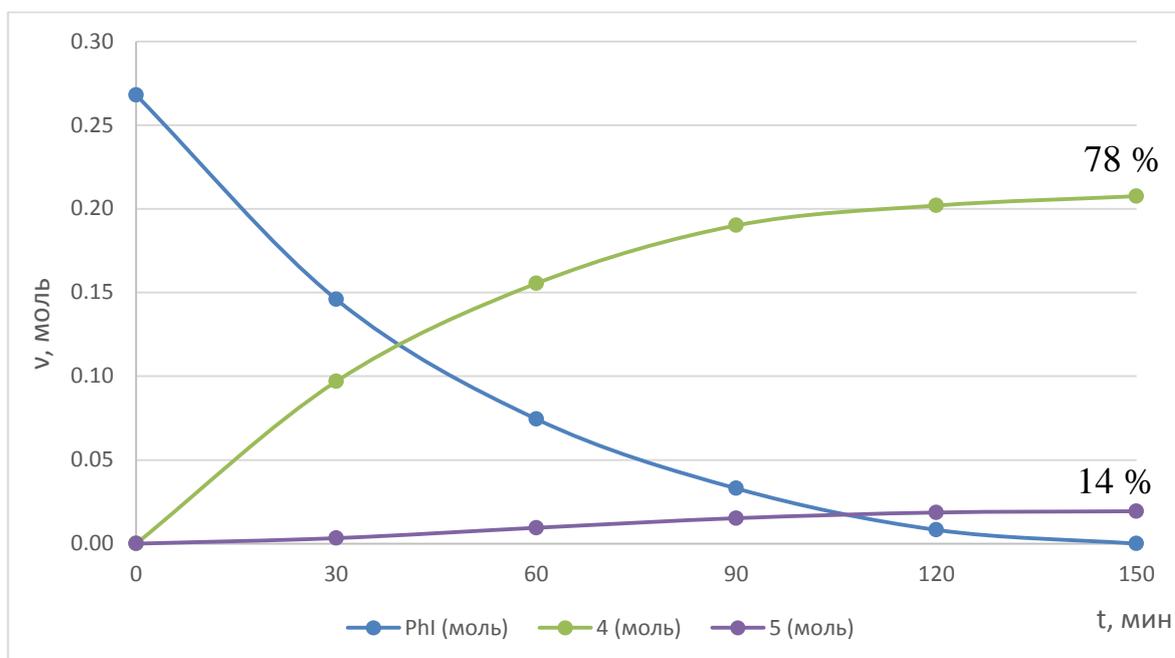


Рисунок 7. Кинетическая кривая реакции фенилирования: количество иодбензола, моно- и диариллированного продукта в зависимости от времени протекания реакции (мин); цифры над графиками обозначают выход каждого из продуктов по иодбензолу (мольное соотношение **4** и **5** в смеси – 78 : 7).

По всей видимости, расположение заместителя в непосредственной близости от фуранового ядра нарушает возможность сопряжения ароматических колец вследствие стерических затруднений, снижая негативное воздействие акцепторного фрагмента на протекание реакции. Это подтверждается ростом выхода с увеличением объема заместителя в ряду *орто*-замещенных фтор-, хлор- и диоксанил-производных арилфуранов **12-14** – 59, 66 и 72 % соответственно. Создаваемых маленьким атомом фтора стерических затруднений недостаточно для разрушения сопряжения ароматических колец, в отличие от значительно более загруженной ацетальной группы. В то же время с увеличением акцепторности заместителя в *п*-положении (метокси-, бром-, трифторметильная группа) также снижается и выход продуктов реакции **15-17** – 71, 55, 47 % соответственно. Возможная причина влияния заместителей на эффективность арилирования будет рассмотрена позже в механистической части работы.

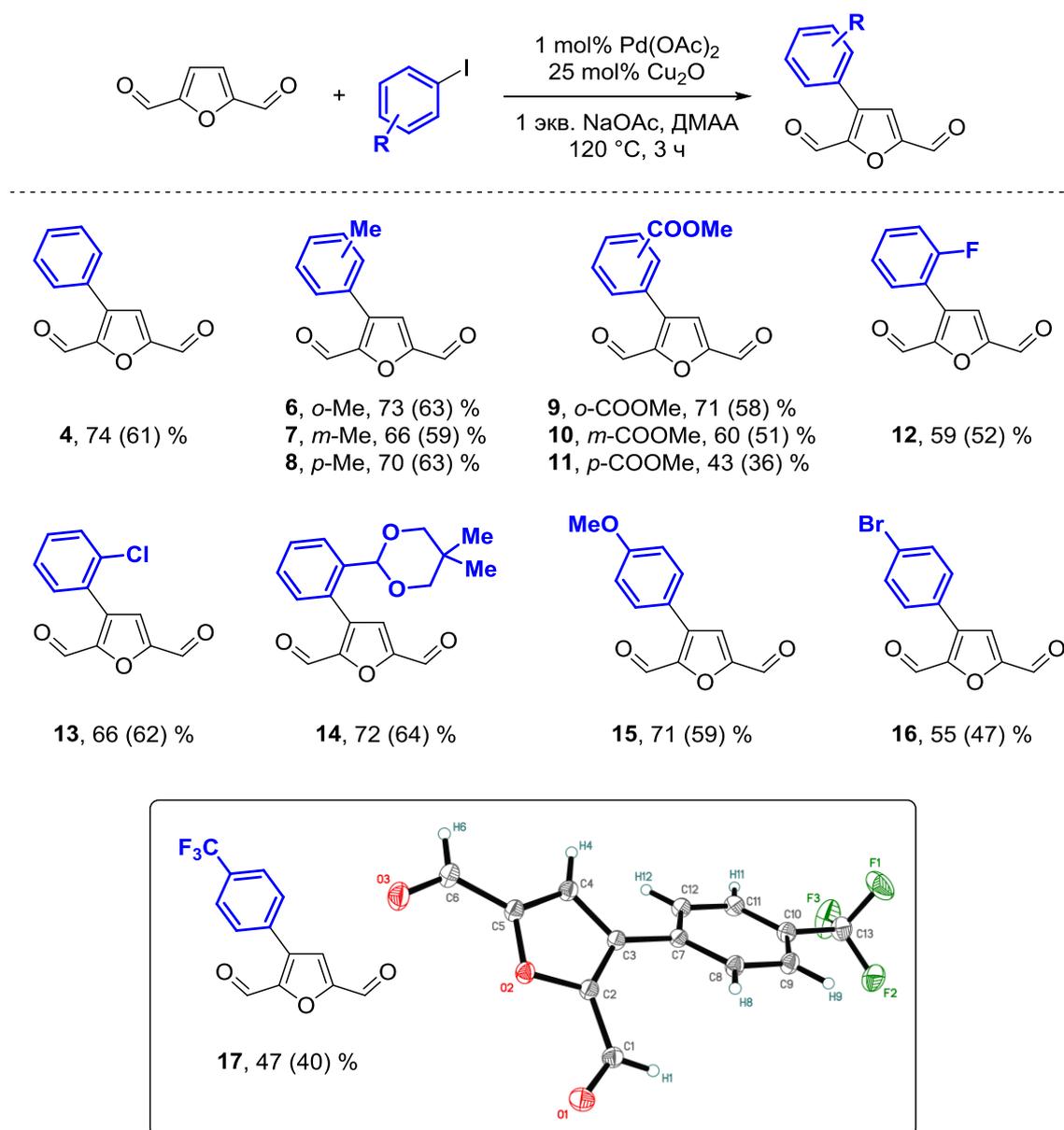


Схема 40. C–H функционализация ДФФ в оптимизированных условиях без использования направляющих групп; кристаллическая структура продукта **17**. Выходы определены по ЯМР, изолированные выходы приведены в круглых скобках.

Для изучения механизма протекания реакции был проделан ранее описанный в литературе «сплит»-тест – разделение реакционной смеси на гомогенную и гетерогенную фазы при низких степенях конверсии реагентов [244]. После разделения к обеим фазам были повторно добавлены все компоненты реакции, за исключением предшественника катализатора, полученные смеси затем снова помещались в условия реакции. Несмотря на наличие некоторых

признаков, характерных для гетерогенного катализа (высокая температура, отсутствие положительного влияния стабилизирующих лигандов, быстрое потемнение реакционной смеси) [245, 246], образующийся в ходе реакции осадок (отделённая гетерогенная фаза) не обладал каталитической активностью, в то время как в гомогенной фазе конверсия иодбензола после разделения была успешно доведена с 30 % до 73 % за три часа. Данные результаты свидетельствуют о протекании каталитического цикла в растворе через образование галогенидных комплексов палладия(II), как и в большинстве других подобных реакций с использованием арилиодидов [247].

Для изучения реакционной способности карбонильных группДФФ в присутствии ароматического заместителя и для перехода от фурановых альдегидов к другим классам органических соединений были проведены реакции по восстановлению и окислению фенилированного продукта **4** (Схема 41). Диол **18** был получен с высоким выходом в 91 % классической реакцией восстановления альдегидов боргидридом натрия в метаноле [248], а сложный эфир **19** – с помощью органокаталитического окисления карбонильных групп в присутствии цианида натрия и диоксида марганца [249]. Дикарбоксилат **19** также был охарактеризован методом рентгеноструктурного анализа.

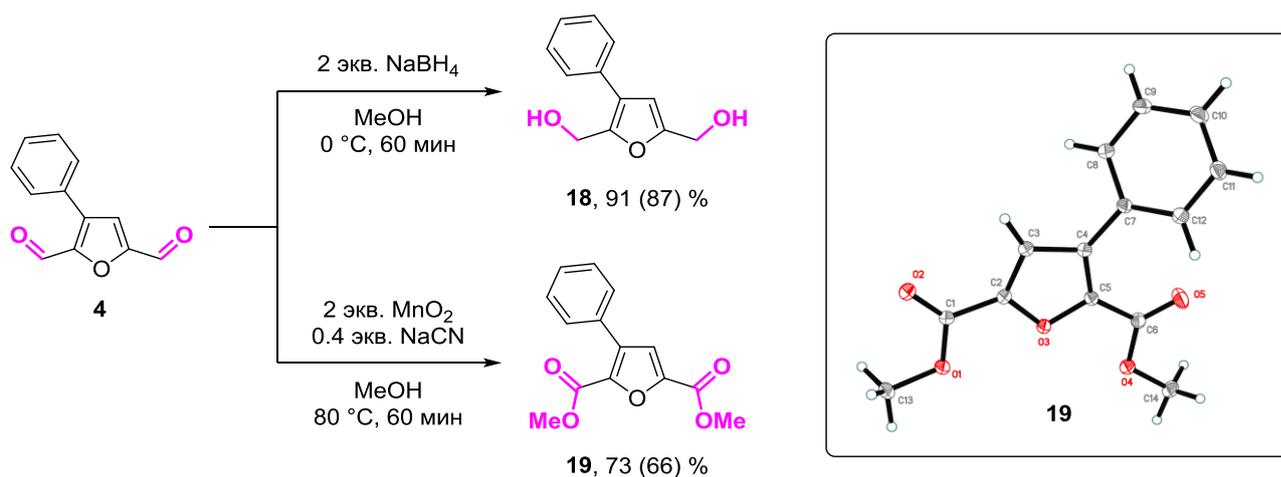


Схема 41. Восстановление и окисление карбонильных групп продукта фенилированияДФФ; кристаллическая структура продукта **19**. Выходы определены по ЯМР, изолированные выходы приведены в круглых скобках.

Попытка получения данного фенилированного сложного эфира **19** не в две стадии из ДФФ, а напрямую из диметил 2,5-фурандикарбоксилата **2** в оптимизированных условиях не привела к желаемому результату, несмотря на схожесть строения данных фурановых платформ. Помимо образования незначительного количества желаемого продукта арилирования, в данной реакции наблюдалось декарбоксилирование эфира **2** с последующей функционализацией освободившегося α -положения фурана. Степень конверсии иодбензола в данной реакции не превышала 30-40 % даже при увеличении продолжительности реакции до 15-20 часов. Для определения причин настолько различных результатов фенилирования для двух субстратов, весьма близких с точки зрения электронного строения, был проведен ряд дополнительных экспериментов с фурфуролом **20** и различными 2,5-дизамещёнными фуранами **1-3** и **21-30** в условиях, оптимизированных для C–N функционализации ДФФ (Схема 42).

Как и ожидалось, основным продуктом C–N активации в случае фурфуrolа оказался гетероцикл, замещённый по активному α -положению фуранового ядра. Данный продукт впоследствии подвергается вторичному арилированию с образованием смеси изомерных дифенилированных фурфуролов. Остальные фураны, изученные в данной реакции, не имеют свободного атома водорода при C5-положении кольца и могут быть разделены на три условных группы: активно вступающие в реакцию фенилирования ароматического кольца (полная или почти полная конверсия иодбензола), обладающие умеренной активностью (конверсия менее 70%) и малоактивные в реакциях C–N функционализации (конверсия менее 30%). Помимо ДФФ, ни один из изученных 2,5-дизамещённых фуранов не может быть отнесён к первой группе «активных» субстратов.

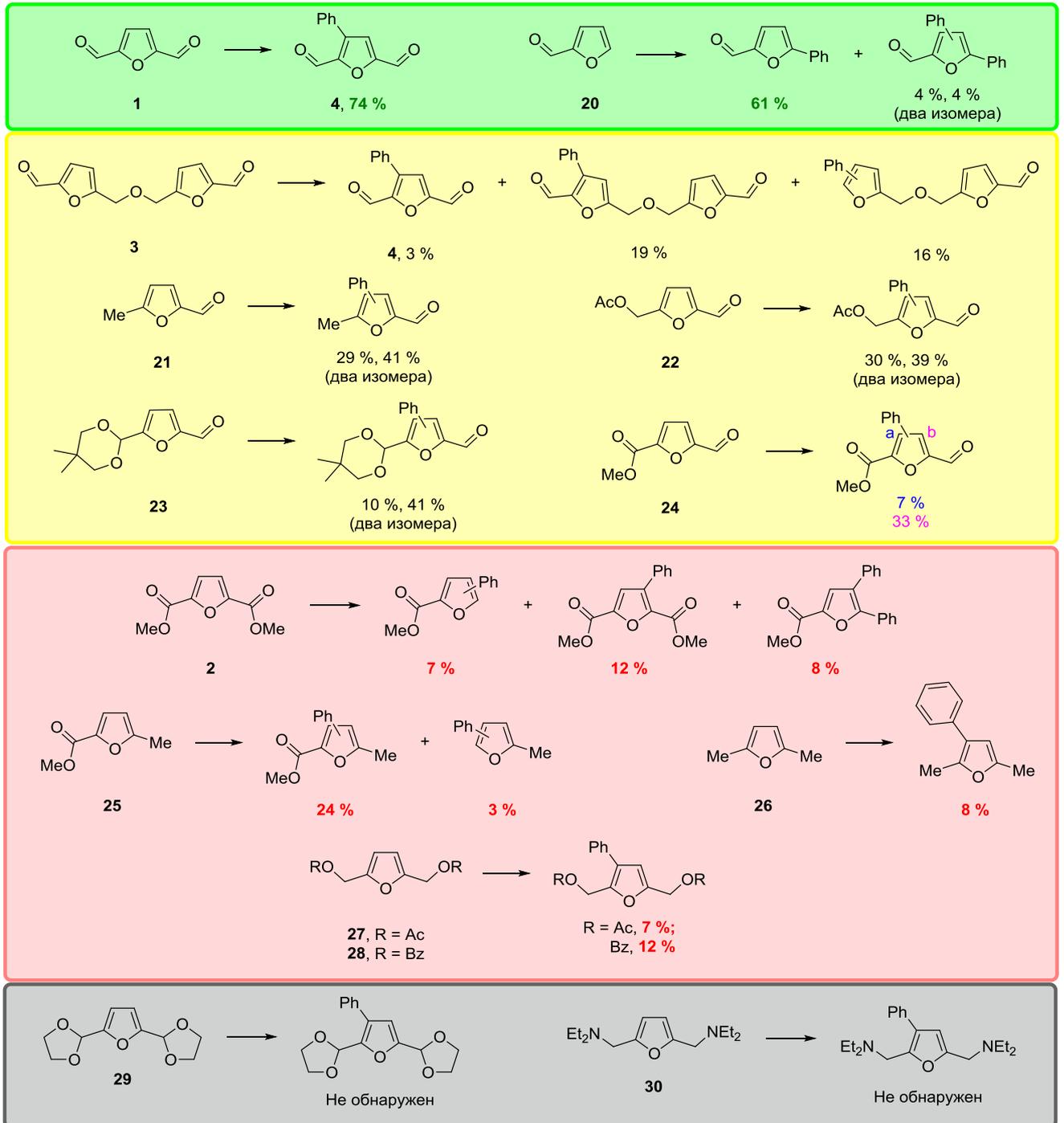
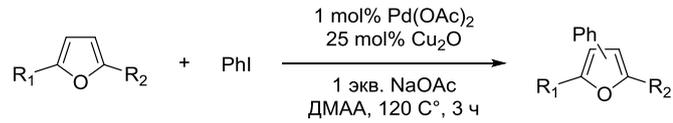


Схема 42. Исследование влияния заместителей на реакционную способность 2- и 2,5-замещённых фуранов в условиях, оптимизированных для каталитического фенилирования ДФФ; выходы определены по ГХ-МС.

Несмотря на высокую стабильность простого эфира **3** в других реакциях [250], в наших условиях данное вещество проявляет неожиданную склонность

к декарбонилированию с образованием нескольких побочных продуктов. Несимметричные фураны **21-24** достаточно эффективно вступают в реакцию, однако образуют смеси изомеров, крайне трудно поддающиеся разделению. Нельзя не отметить, что как «активные», так и «умеренно активные» в реакциях C–H функционализации фураны имеют в составе молекулы как минимум одну карбонильную группу, в отличие от субстратов из последней категории, значительно менее эффективно вступающих во взаимодействие с иодбензолом.

Как уже говорилось выше, содержащие сложноэфирные группы фураны **2** и **25** в той или иной степени подвергаются декарбоксилированию в ходе реакции, при этом C–H функционализация тормозится на низких степенях конверсии. 2,5-диметилфуран **26** и ацилированные производные БГМФ **27** и **28** также весьма малоактивны в данных реакционных условиях, в то время как диацетальный аналог ДФФ **29** и тетраэтилзамещённый БАМФ **30** совершенно инертны и не вступают в реакцию с иодбензолом (Схема 41). Реакция с субстратом **24**, содержащим одновременно карбонильную и карбоксилатную группу, была изучена дополнительно. Продукты реакции были выделены хроматографически в виде трудноразделимой смеси изомерных веществ с мольным соотношением порядка 4,5 : 1, где преобладающим компонентом выступал фуран **31**, функционализированный по ближайшему к карбонильной группе положению. Это было подтверждено ЯМР-исследованием смеси посредством регистрации одномерных NOE-спектров с селективным облучением образца на частотах ядер метильных и формильного атомов водорода. Исследование показало наличие NOE-эффекта между формильным атомом водорода ($\delta = 9,88$ м.д.) и атомами в *орто*-положениях бензольного кольца ($\delta = 7,62-7,58$ м.д.) (Рисунок 8, верхний спектр), а также пространственную близость метильного заместителя в сложноэфирной группе ($\delta = 3,97$ м.д.) и атома водорода в C3-положении фурана ($\delta = 7,42$ м.д.) (Рисунок 8, нижний спектр).

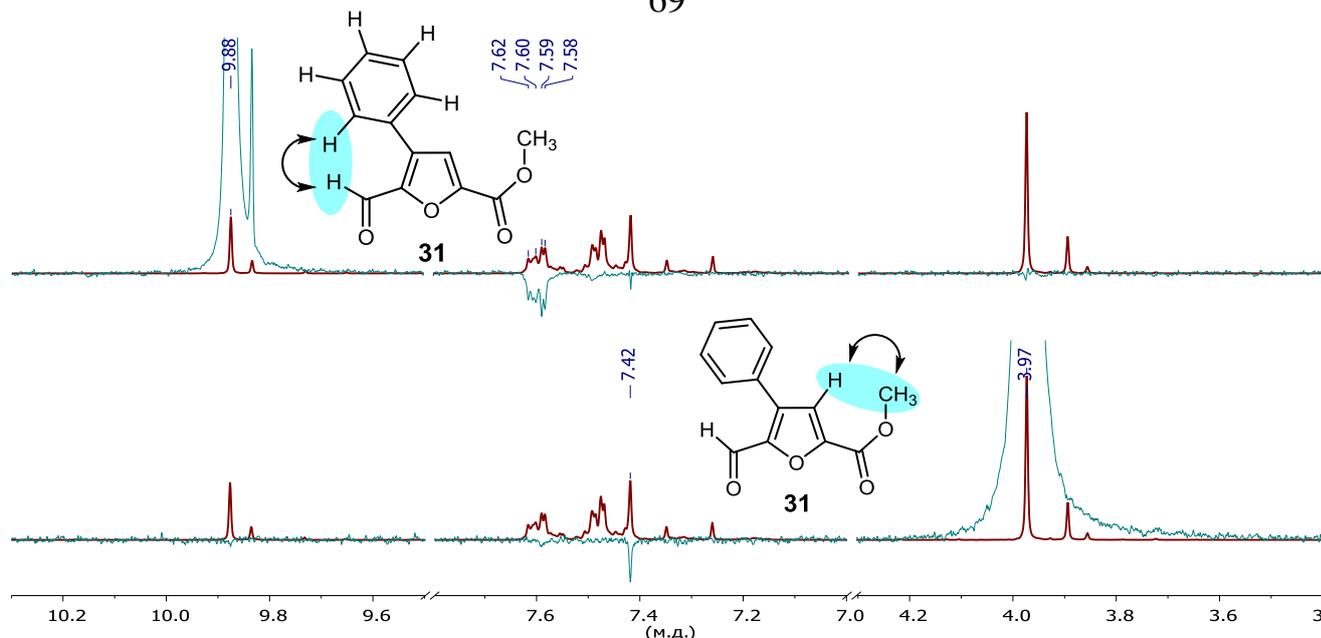


Рисунок 8. Селективные одномерные NOE-спектры смеси продуктов фенилирования фурана **24** (300 МГц, CDCl_3). Неинформативная часть спектра не показана для большей наглядности.

Было выдвинуто предположение, что фактором, значительно облегчающим C–H функционализацию карбонил-содержащих фуранов по сравнению с другими замещенными гетероциклами, является возможность внедрения катализатора по связи «углерод-водород» в альдегидном фрагменте (Схема 43А). Формильные атомы водорода являются достаточно подвижными и реакционноспособными, что часто используется для получения из альдегидов различных алифатических и ароматических кетонов методами металлокомплексного катализа [251, 252]. В нашем случае подобное внедрение могло бы облегчить протекание дальнейшей каталитической реакции через последовательные сигматропные перегруппировки атома палладия в другие положения фуранового кольца. Для проверки данной гипотезы было синтезировано изотопно-меченое производное ДФФ, содержащее атомы дейтерия в карбонильных группах (Схема 43Б).

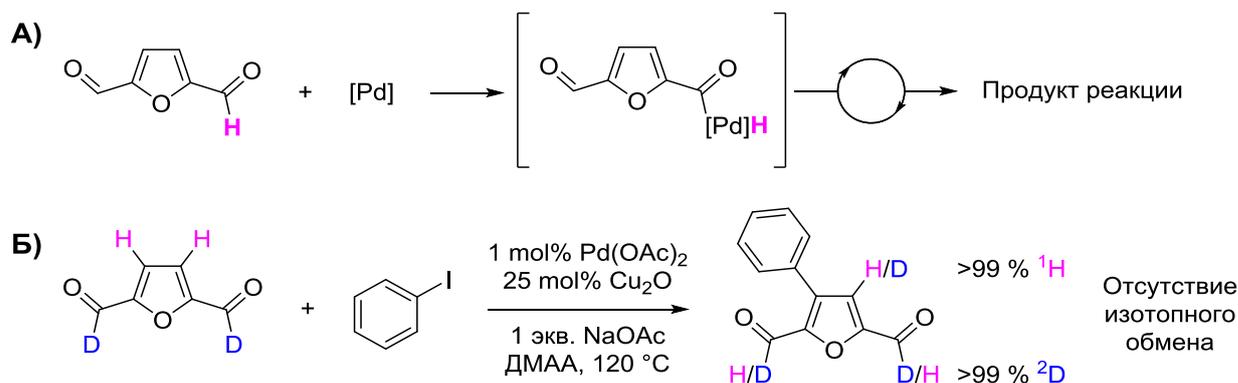


Схема 43. А) Предположенный механизм внедрения катализатора по карбонильной группе. Б) Эксперимент для выявления изотопного обмена между атомами водорода в формильных заместителях и фурановом ядре в ходе реакции.

ЯМР-спектроскопическое и масс-спектрометрическое исследование продуктов данной реакции показало полное отсутствие изотопного обмена между карбонильными группами и атомами водорода при С3,С4-положениях фуранового кольца (Рисунок 9). Исследование кинетики двух параллельных реакций фенилирования ДФФ и ДФФ- d_2 также не выявило разницу в реакционной способности двух субстратов. Таким образом, было установлено, что металлизирование карбонильной группы не является ключевым этапом каталитического цикла и, по всей видимости, не реализуется в данных реакционных условиях. На основе полученных экспериментальных данных был предложен механизм реакции, который позволил объяснить наблюдаемую существенную разницу в реакционной способности карбонил- и карбоксил-замещённых фуранов (Схема 44).

Предполагается, что арилирование ДФФ протекает по механизму, родственному классической реакции Хека [134] с окислительным присоединением палладия(0) к арилгалогениду на первой стадии и последующим внедрением интермедиата по двойной связи алкена. Для завершения реакции путем β -гидридного элиминирования образовавшийся интермедиат **D** должен изомеризоваться и принять конфигурацию, в которой палладий и соседний атом водорода при С3-атоме фурана находятся в *син*-положении. Однако поскольку

син-анти изомеризация в любых циклических структурах крайне затруднена, важнейшую роль для успешного завершения реакции играет возможность енолизации карбонильной группы ДФФ. Поскольку енолизация протекает через разрыв и образование новых σ -связей «углерод-палладий», снижение выхода реакции при использовании электроноакцепторных иодбензолов может быть объяснено бóльшей энергией связи Pd-C в электронодефицитных интермедиатах.

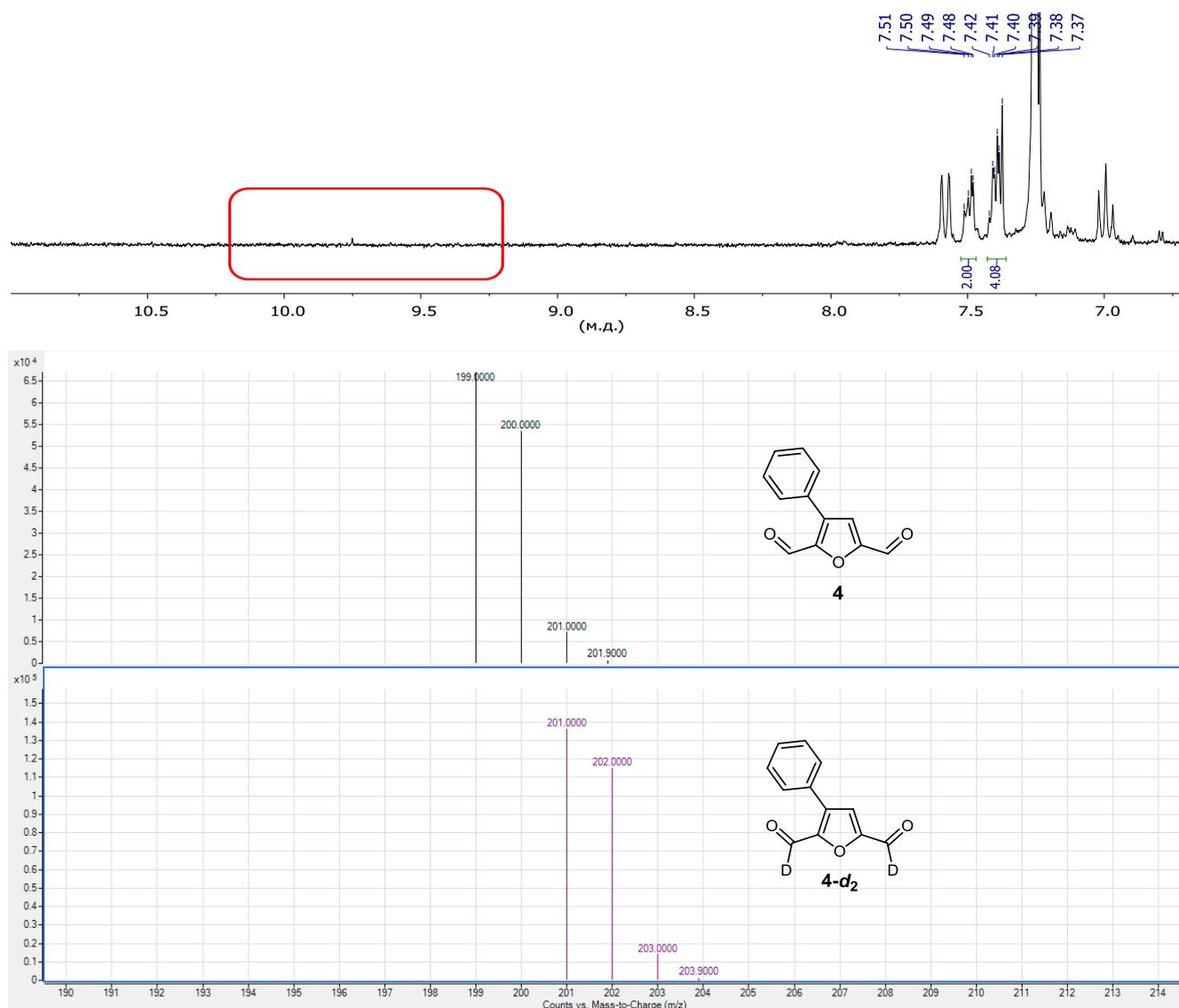


Рисунок 9. Верхняя часть – фрагмент ^1H ЯМР спектра реакционной смеси, полученной в ходе C–H функционализации ДФФ- d_2 (300 МГц, CDCl_3). Красным отмечена область, в которой ожидалось появление сигналов формильных атомов водорода. Нижняя часть – сравнение масс-спектров продуктов **4** и **4-d₂**, демонстрирующее отсутствие изотопного обмена в ходе реакции.

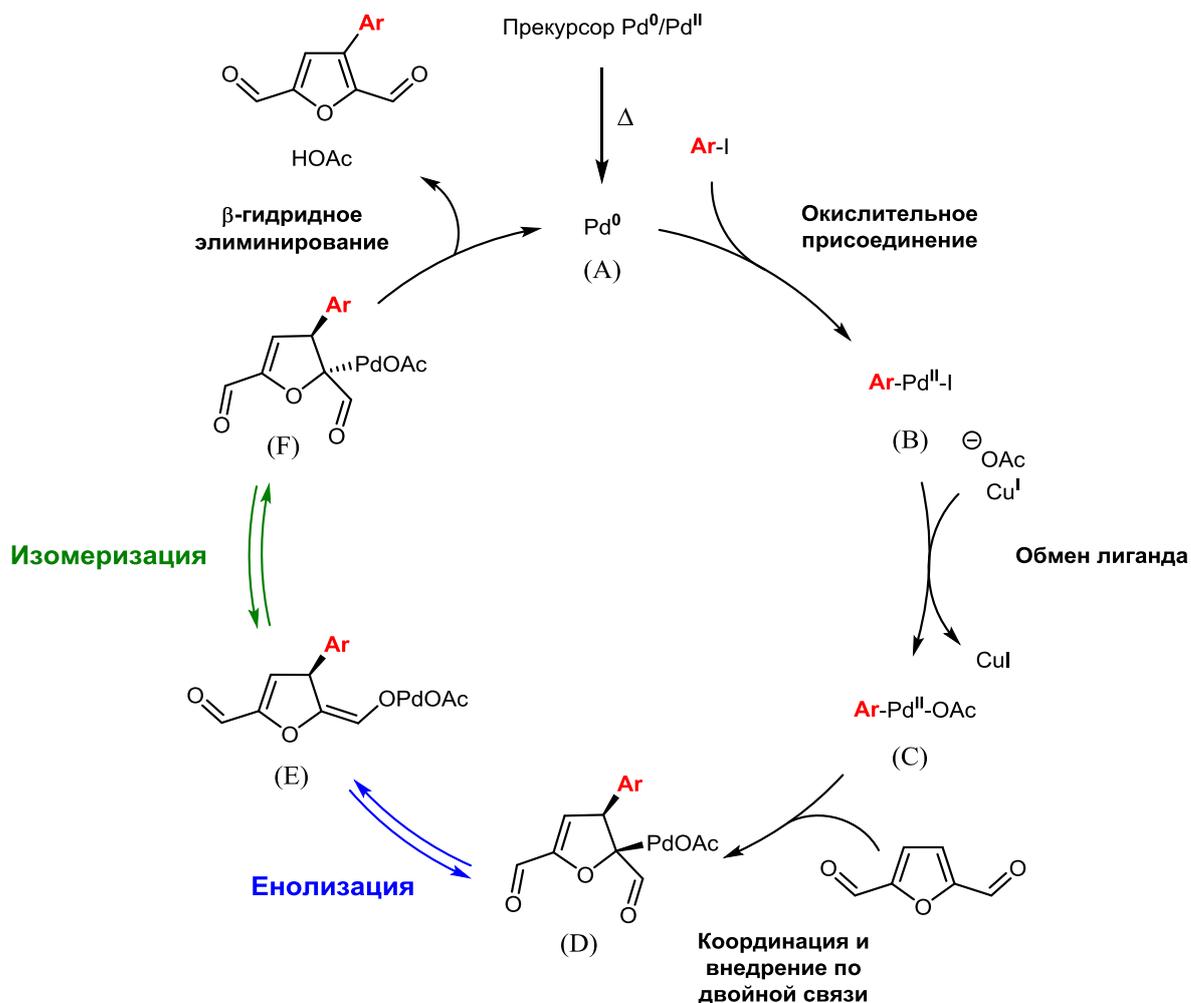


Схема 44. Предложенный механизм C–H функционализации ДФФ.

Обратимое образование плоского комплекса палладия с енолизованной формой ДФФ (интермедиат **E**) и его последующая изомеризация в *анти*-форму **F**, позволяет существенно снизить термодинамический барьер β-гидридного элиминирования и получить желаемый арилированный фуран. В свою очередь, енолизация карбоксилатной группы представляется гораздо менее энергетически выгодным процессом, что приводит к существенно меньшему выходу продуктов реакций фенилирования сложных эфиров в сравнении с арилированием альдегидов. Данные предположения о механизме протекания каталитической реакции также были подтверждены квантовохимическими расчётами, которые продемонстрировали существенную разницу в энергиях активации для карбонильных и карбоксилатных субстратов на стадии енолизации и β-гидридного элиминирования (см. Приложение А).

2.2. «Клик-реакция» как способ получения из ГМФ новых бис-гетероциклических производных и возобновляемых полимеров

Для получения фурана, имеющего в составе одновременно азидный и ацетиленовый фрагменты, было предложено две синтетических стратегии. Первая схема синтеза начинается с нуклеофильного замещения гидроксильной группы в ГМФ на более удобный нуклеофуг, которым может быть атом хлора или брома. Реакция проводилась в двухфазной системе «хлористый метилен-кислота», что позволило избежать излишнего осмоления ацидофобного фурана и добиться высокого выхода продукта реакции **32** (Схема 45). Последующее замещение галогенида на азидный фрагмент протекает в ацетонитриле при комнатной температуре за несколько часов с использованием избытка азидата натрия, приводя к практически количественному выходу 5-азидометилфуфура (АМФ, **33**).

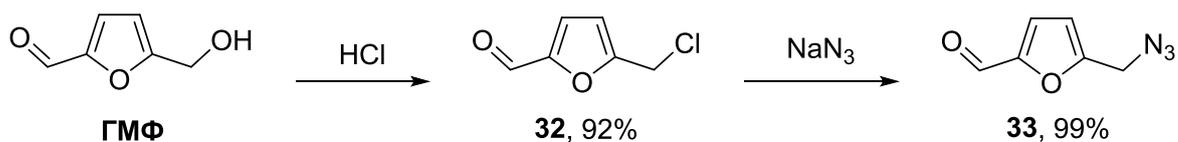


Схема 45. Синтез 5-азидометилфуфура **33**.

Полученный промежуточный продукт был исследован в реакциях медь(I)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения с рядом различных терминальных алкинов и диенов (Схема 46). Поскольку «клик»-реакция во всех рассмотренных случаях протекала исключительно селективно, с высоким выходом и образованием минимального количества побочных продуктов, полученные триазолы выделялись простыми нехроматографическими методами. Продукты, нерастворимые в водном этаноле (**35**, **38**, **43**, **49**, **50**), высаживали водой, отфильтровывали и промывали водным этанолом. Остальные реакционные смеси упаривали досуха, растворяли в хлороформе и фильтровали через диатомит. Последний метод выделения продуктов привел к наблюдению интересного эффекта: для некоторых из полученных веществ (**34**, **36**, **39**, **42**, **44**, **46**, **47**) было обнаружено уширение одного из сигналов в ^1H ЯМР-спектре, а также исчезновение двух сигналов в спектре ^{13}C .

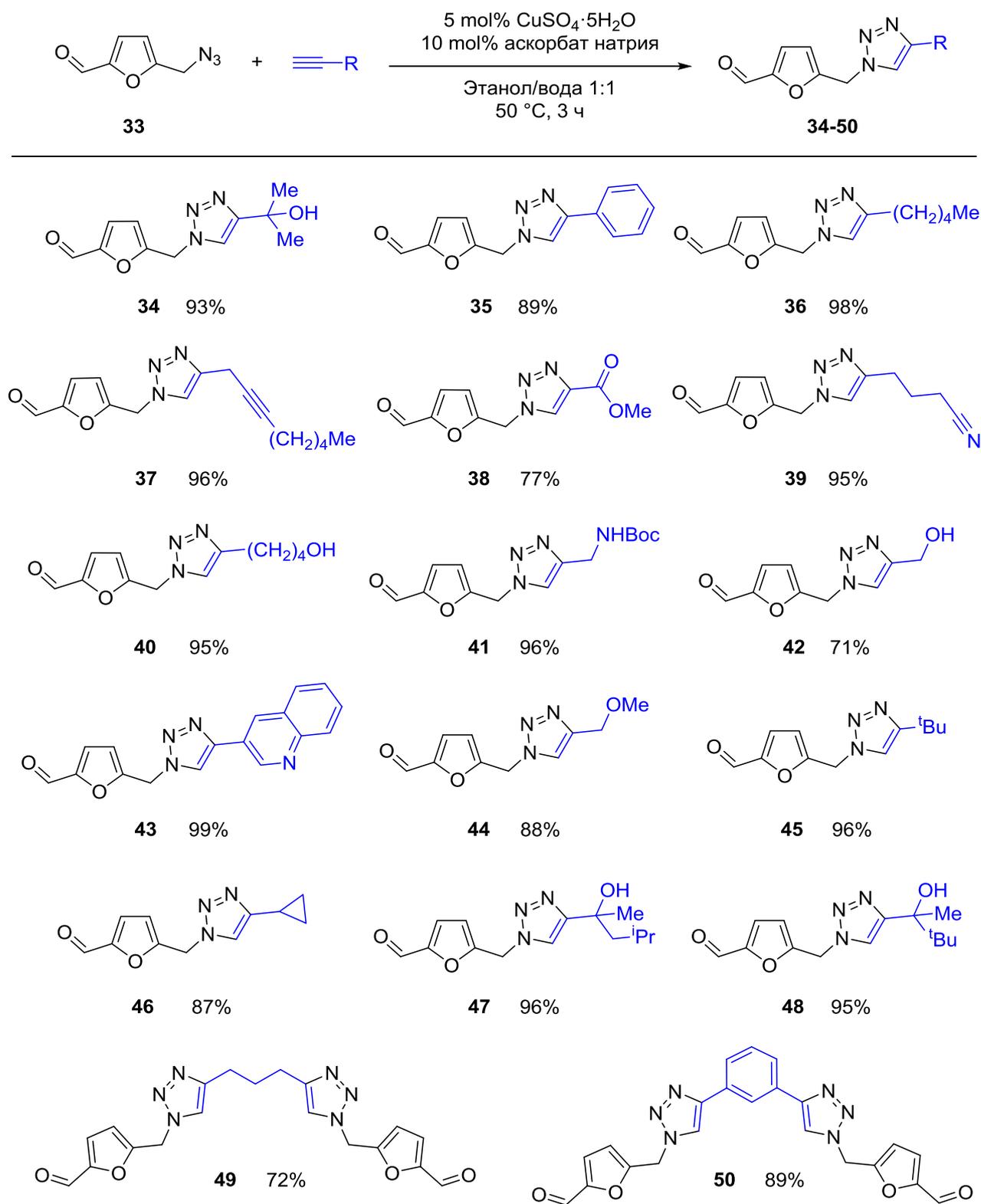


Схема 46. Синтез фурфурол-содержащих триазолов из АМФ.

Позднее было установлено [253], что данный эффект возникал вследствие загрязнения продуктов реакции парамагнитными примесями меди(II), которая может участвовать в динамических процессах комплексообразования с триазолами в растворе. Полный набор сигналов в углеродном спектре для

указанных продуктов может быть записан при охлаждении образцов до $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ – предположительно, при данной температуре обменные процессы в растворе замедляются в достаточной степени для регистрации ЯМР спектра.

Следующей стадией в синтезе азид/алкин-содержащего фурана является замещение карбонильной группы в АМФ на ацетиленовый фрагмент в условиях реакции Охиры-Бестманна, ранее успешно опробованной в синтезе алкинил-замещенных производных ГМФ и ДФФ [70]. Реагент Охиры-Бестманна был синтезирован с высоким выходом из диметил 2-оксопропилфосфоната и тозилазида по известной методике [254]. Несмотря на высокую эффективность алкинилирования других фурановых субстратов, реакция с АМФ протекала с невысоким выходом в 41 % (Схема 47), что приводит к необходимости разработки другого, более эффективного пути синтеза 2-азидометил-5-этинилфурана **51** (АМЭФ).

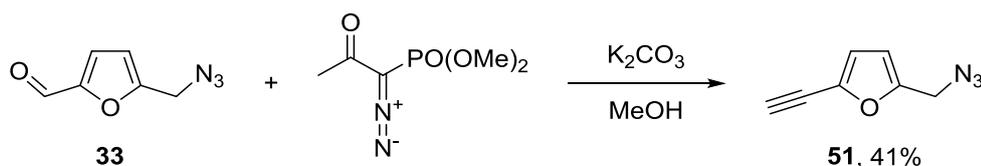


Схема 47. Синтез 2-азидометил-5-этинилфурана **51** из АМФ.

Вторая предложенная схема с обратным порядком введения заместителей начинается с алкинилирования ГМФ реагентом Охиры-Бестманна (Схема 48). Реакция протекает с высоким выходом в 97 % и приводит к образованию стабильного алкина **52**.

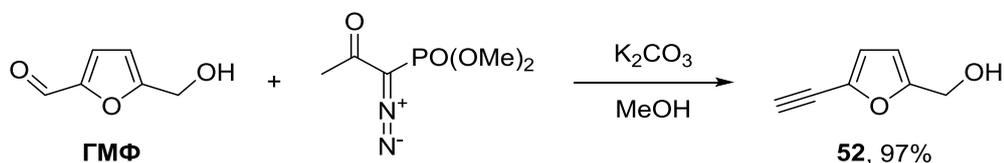


Схема 48. Алкинилирование 5-(гидроксиметил)фурфура.

Следующим этапом стало азидирование гидроксильной группы фурана **52** дифенилфосфилазидом с использованием DBU в качестве основания (Схема 49). В отличие от описанного выше подхода, данная схема позволяет

получить АМЭФ с высоким итоговым выходом в 83 % (в первоначальном протоколе – 37 %).

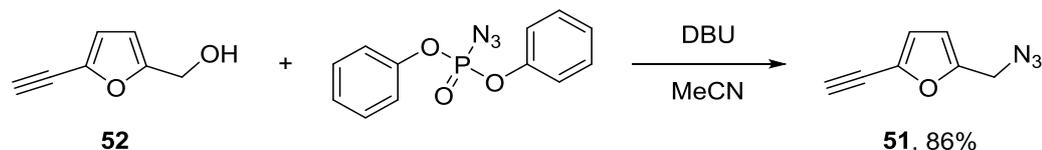


Схема 49. Синтез 2-азидометил-5-этинилфурана **51** из спирта **52**.

Полученное вещество представляет собой желтую подвижную жидкость, медленно темнеющую при комнатной температуре вследствие постоянной реакции самоконденсации. Склонность к полимеризации даже в отсутствие катализатора вынуждает хранить синтезированный мономер в морозильной камере, либо получать АМЭФ непосредственно перед использованием для проведения дальнейших реакций с максимальной чистотой. Поскольку данный фуран является весьма летучим соединением и содержит в себе сразу две высокоэнергетические функциональные группы, с веществом требуется обращаться с повышенной осторожностью и по возможности избегать нагревания реакционных смесей свыше 50 °С без использования защитного экрана.

«Клик»-полимеризация АМЭФ была изучена в различных каталитических системах на основе соединений меди(I). В качестве растворителя были выбраны ДМФА и смесь этанол/вода 1:1 (по объему), ранее успешно использованная в синтезе триазолофуруролов из АМФ (Схема 50).

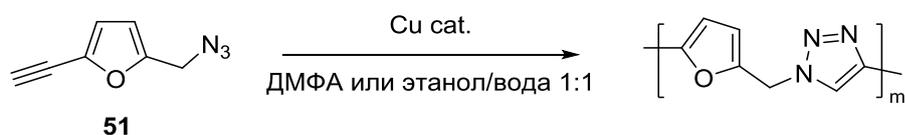


Схема 50. «Клик»-полимеризация АМЭФ.

При проведении реакции в ДМФА в качестве катализатора был выбран бромид меди(I) в сочетании с различными лигандами: *N,N,N',N'',N''*-пентаметилдиэтилентриамин (ПМДЭТА), *N,N,N',N''*-тетраэтилэтилендиамин (ТЭЭДА), 2,2'-бипиридин (bipy), фенантролин (phen) (Таблица 2). В водно-спиртовой каталитической системе был использован классический метод

получения каталитических частиц меди(I) *in situ* непосредственно перед реакцией, путём восстановления медного купороса избытком аскорбата натрия. Наибольший выход полимера был достигнут при проведении поликонденсации в ДМФА с использованием катализатора CuBr и ПМДЭТА в качестве лиганда.

Таблица 2. Поликонденсация АМЭФ в различных каталитических системах.

№	Катализатор	Лиганд	Растворитель	Выход полимера, %
1	CuBr	ПМДЭТА	ДМФА	91
2		ТЭЭДА		84
3		bipy		76
4		phen		79
5	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ аскорбат натрия	–	этанол/вода 1:1	70

Полученные материалы представляли собой окрашенные порошки от оранжевого до желтого цвета, нерастворимые в большинстве органических растворителей (хлороформ, ацетон, спирты, ТГФ). Для определения молекулярной массы полимеров по методу концевых групп [255] небольшие навески образцов растворялись в горячем ДМСО-*d*₆, после чего производилось сравнение интенсивности сигнала от повторяющейся метиленовой группы у триазольного кольца и концевого азидометильного фрагмента в ¹H ЯМР спектрах (Рисунок 10). Полученная таким образом приблизительная оценка среднечисловой молекулярной массы составила порядка 4000-4100 г/моль для материалов, синтезированных в ДМФА, и порядка 1500 г/моль для продукта из водно-спиртовой каталитической системы.

Микроструктура и морфология полученных материалов были изучены посредством сканирующей электронной микроскопии. Олигомеры, полученные при использовании бромида меди(I) в ДМФА, представляют собой частицы размером ~5-10 мкм с острыми краями и имеют сходную структуру независимо от

лиганда, использованного в каталитической системе (Таблица 2, Рисунок 11А-Г). Продукт поликонденсации в водном этаноле обладает более аморфной структурой со сглаженными краями без определенных размеров индивидуальных частиц (Рисунок 11Д,Е).

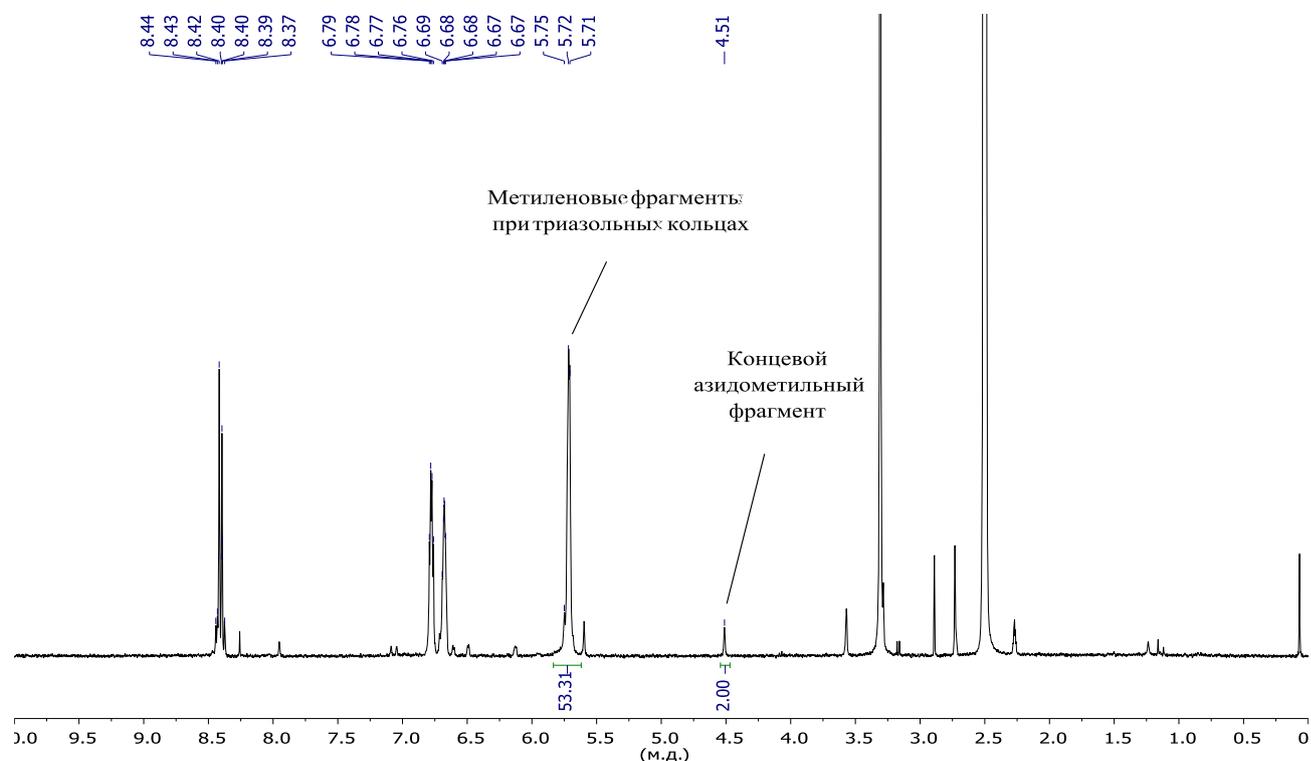


Рисунок 10. ЯМР-спектр полимера, синтезированного в ДМФА с использованием CuBr и ПМДЭТА (300 МГц, ДМСО- d_6).

Термостабильность полученных материалов была исследована с помощью ДСК-анализа, который выявил наличие интенсивных экзотермических эффектов при нагревании образцов свыше 200 °С (Рисунок 12). Вероятно, это связано с наличием в олигомерах заметного количества высокоэнергетических азидсодержащих концевых групп, которые начинают активно разлагаться при высоких температурах. Поглощение тепла при первом цикле нагревании материалов до 150 °С (красные термограммы) вызвано испарением воды из исследуемых образцов, а высокотемпературные эндотермические эффекты в диапазоне 220÷280 °С, по всей видимости, связаны с фазовыми переходами полученных материалов. Релаксационные эффекты, такие как стеклование, не были обнаружены в исследуемых образцах.

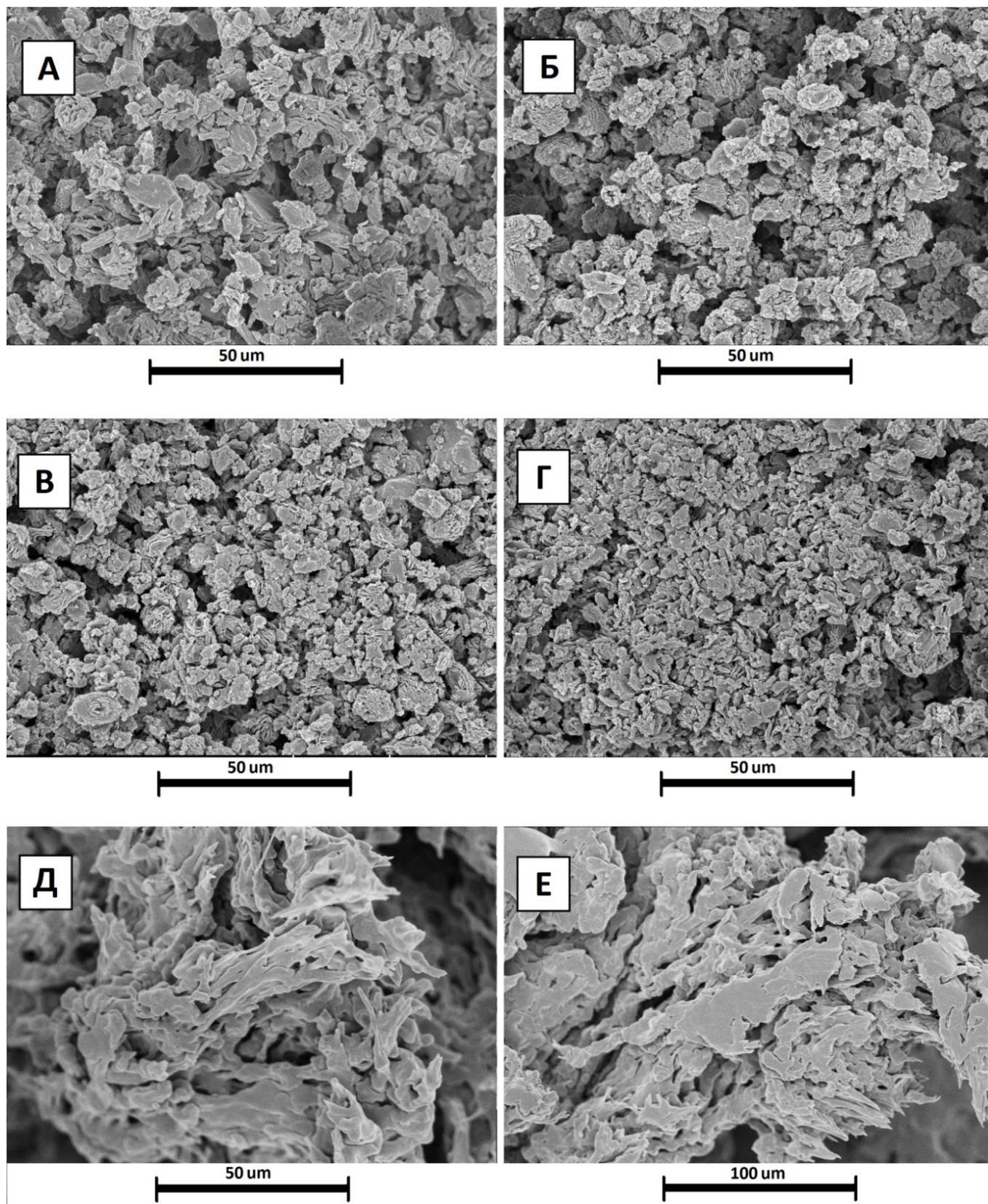


Рисунок 11. СЭМ-изображения морфологии поверхности олигомеров, полученных в каталитических системах **1-4** (Таблица 2) на основе ДМФА (А-Г, соответственно) и в системе **5** на основе водного этанола (Д, Е). Шкала под изображениями А-Д соответствует 50 мкм, под изображением Е – 100 мкм.

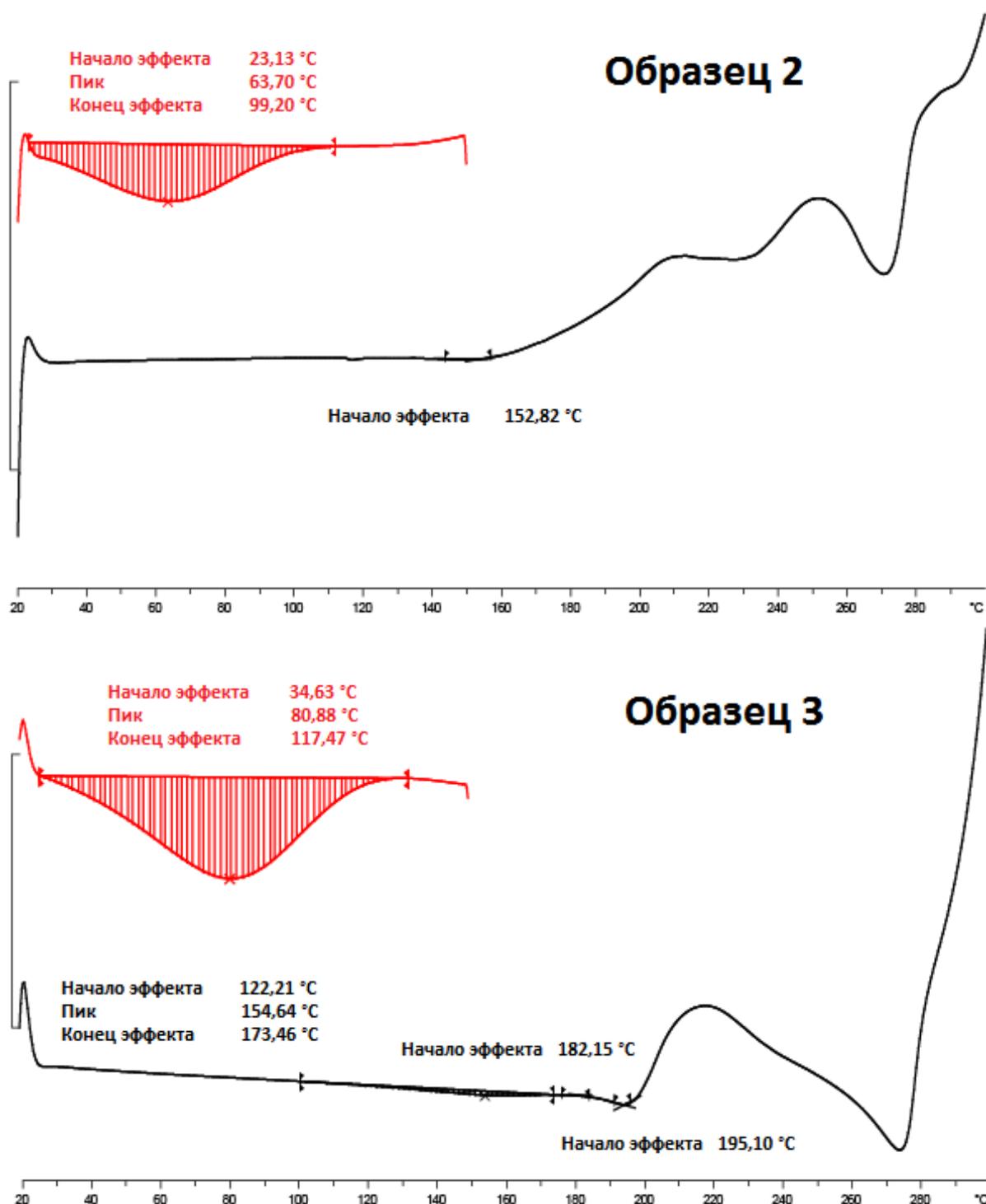


Рисунок 12. ДСК-термограммы на примере олигомеров, полученных в каталитических системах **2** и **3** (Таблица 2). Температурная программа эксперимента: А) нагрев от 20 до 150 °С (красные термограммы); Б) охлаждение от 150 до 20 °С; В) нагрев от 20 до 300 °С. Постоянная скорость для всех процессов – 20 К/мин.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все эксперименты проводились в посуде, высушенной при 120 °С в сушильном шкафу. Посуда для проведения каталитических реакций предварительно промывалась концентрированной азотной кислотой или выдерживалась в хромовой смеси в течение суток. Растворители категории «HPLC-grade» (пригодные для использования в ВЭЖХ) и коммерчески доступные реактивы (Sigma-Aldrich, ABCR, Acros Organics) проверялись с помощью ГХ-МС и ЯМР-спектроскопии и использовались без дополнительной очистки. Абсолютные растворители для каталитических реакций, хранящиеся в герметичных емкостях (ДМСО, ДМФА, ДМАА), отбирались через септу длинной иглой в атмосфере аргона. Другие растворители очищались путём перегонки в соответствии с известными методиками очистки над указанными реагентами: хлористый метилен (гидрид кальция), ацетон (перманганат калия), хлороформ (серная кислота, затем карбонат кальция), диэтиловый эфир (натрий), ТГФ (натрий, бензофенон), метанол (магний, иод), этилацетат и петролейный эфир для хроматографии (молекулярные сита).

Для проведения тонкослойной хроматографии использовались пластины с флуоресцирующим покрытием Merck TLC Silica 60 F₂₅₄, визуализация пятен на ТСХ-хроматограммах осуществлялась с использованием ультрафиолетовой лампы с длиной волны 254 нм или путём помещения пластины в иодную камеру. Для проведения колоночной хроматографии использовался силикагель Roth Kieselgel 60 (0,04-0,063 мм).

Регистрация одномерных и двумерных ЯМР спектров проводилась в коммерчески доступных дейтерированных растворителях на приборах Bruker Fourier 300 HD и Bruker Avance-600 (ядра ¹H и ¹³C) и Bruker Avance-400 (ядра ¹⁹F). В качестве внутреннего стандарта использовались остаточные сигналы растворителя. Обработка ЯМР спектров проводилась с использованием программного обеспечения MestReNova 12.0.0, в описании сигналов используются следующие сокращения: s – синглет, d – дублет, dd – дублет

дублетов, t – триплет, td – триплет дублетов, q – квартет, m – мультиплет, br – уширенный, J – константа спин-спинового взаимодействия.

Для проведения ГХ-МС исследования использовался газовый хроматограф 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 нанесённого слоя 0,25 мкм). Анализ и обработка хроматограмм и масс-спектров осуществлялись с использованием пакета приложений Agilent MassHunter Workstation Software и Qualitative Analysis B06.00.

Кинетические исследования были выполнены на газовом хроматографе SCIION 436-GC с пламенно-ионизационным детектором на капиллярной колонке HP-5ms (длина колонки 30 м, диаметр 250 мкм, толщина нанесённого слоя 0,25 мкм). Условия хроматографического разделения: температурный градиент колонки: 60 – 300 °С (со скоростью нагрева 20 °С/мин), температура детектора – 230 °С, температура испарителя – 300 °С, расход газа-носителя (гелий) – 10 мл/мин, расход водорода в ПИД – 0,5 мл/мин, расход воздуха в ПИД – 10 мл/мин.

Регистрация ИК-спектров проводилась на спектрофотометре Bruker Alpha-T через сравнение поглощения исследуемых образцов с поглощением прессованной таблетки из бромида калия.

Масс-спектры высокого разрешения были получены на времяпролётном масс-спектрометре Bruker Maxis с ионизацией электрораспылением. Измерения проводились в режиме регистрации положительных ионов при напряжении на капилляре 4,5 кВ в диапазоне сканируемых 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/с, скорость пропускания газа-осушителя (азот) – 4 л/мин, температура интерфейса – 180 °С. Обработка и анализ хроматограмм и масс-спектров проводилась с использованием программного обеспечения Bruker Data Analysis 4.0.

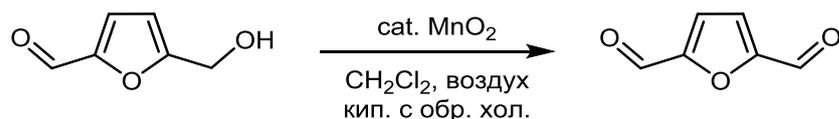
Температура плавления образцов была определена с использованием прибора для автоматизированного измерения точки плавления 1101D Mel-Temp и не была скорректирована. Измерения производились двукратно, стартовая температура – 50 °С, скорость нагревания образцов – 10 °С/мин.

Рентгеноструктурные исследования кристаллов были проведены при температуре 100 К на дифрактометре Bruker Quest D8, оборудованном детектором Photon-III (графитовый монохроматор, φ - and ω -сканирование в режиме беззатворной съемки), с использованием излучения Mo K α (0,71073 Å). Данные по интенсивности были проинтегрированы с помощью приложения SAINT и скорректированы программой SADABS с учётом поглощения рентгеновского излучения кристаллом. Решение и уточнение структур осуществлялось прямыми методами с использованием приложений SHELXS и SHELXL-2018. Для построения молекулярной графики использовалась программа SHELXTL.

ДСК-анализ проводился на калориметре DSC 823e фирмы Mettler Toledo, снабженном сенсором FSR 5 и блоком охлаждения на жидком азоте. Навески исследуемых образцов помещались в алюминиевые тигли объемом 40 мкл и закрывались перфорированной крышкой. Перфорация крышки тигля обеспечивала свободный обмен с атмосферой печи прибора и получение результатов при постоянном давлении. Нагрев образцов осуществлялся в атмосфере аргона при его подаче 70 мл/мин. Обработка результатов измерения проводилась с помощью сервисной программы STARe, поставляемой в комплекте с прибором. Точность измерения составляла для определения температуры $\pm 0,3$ К, а для определения энтальпии ± 1 Дж/г.

Морфология синтезированных олигомеров исследовалась на сканирующем электронном микроскопе Hitachi SU8000 в режиме регистрации вторичных электронов при ускоряющем напряжении 2 кВ.

Синтез 2,5-диформилфурана (1)



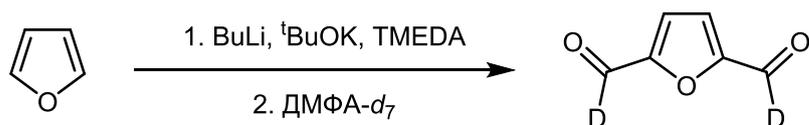
5-(гидроксиметил)фурфурол (10,0 г, 79,3 ммоль) растворяли в хлористом метиле (300 мл), после чего к раствору добавляли MnO_2 (34,5 г, 396,5 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником при интенсивном перемешивании с обязательным доступом воздуха в течение 24 часов (полнота протекания окисления контролировали по ТСХ). После завершения реакции диоксид марганца отфильтровывали и промывали хлористым метилом (2 x 75 мл). Органические фракции объединяли и упаривали растворитель при низком давлении до минимального объема, после чего раствор пропускали через 3 мм слой силикагеля. Упаривание остатков растворителя под вакуумом приводит к образованию продукта в виде бледно-жёлтых кристаллов (8,12 г, 83 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 9.85$ (s, 2H), 7.33 (s, 2H).

^{13}C { ^1H } ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 179.3$, 154.4, 119.3.

МС-ИЭР: m/z [$\text{M} + \text{K}$] $^+$ рассчитано для $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_3$: 162.9792, Найдено: 162.9789.

Синтез 2,5-диформилфурана- d_2 (1- d_2)



$^t\text{BuOK}$ (1,46 г, 13 ммоль), TMEDA (1,51 г, 13 ммоль) и 10 мл пентана загружали в трёхгорлую колбу на 100 мл в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до -65 °С (хлороформ/сухой лёд), после чего 2,0 М раствор $^n\text{BuLi}$ в циклогексане (6,5 мл) медленно прикапывали через септу к суспензии при перемешивании так, чтобы температура смеси не поднималась выше -40 °С. Перемешивание продолжали в течение 10 мин, добавили к смеси раствор фурана (340,0 мг, 5 ммоль) в 2 мл пентана, после чего систему перемешивали при температуре порядка -25 °С в течение часа и 30 минут при -15 °С. Затем в колбу добавили 10 мл диэтилового эфира, охладили до -65 °С и медленно прикапывали

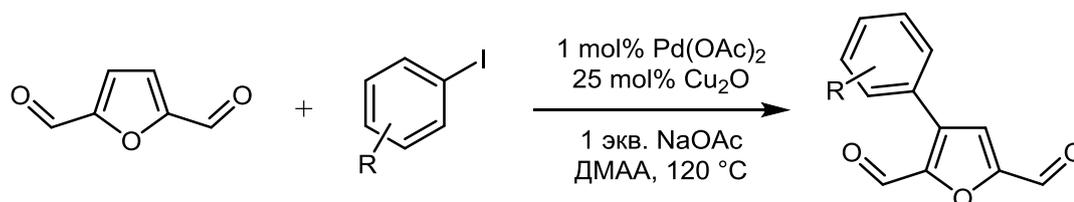
ДМФА-*d*₇ (1,165 мл, 15 ммоль) в течение 10 мин. Температуру реакционной смеси медленно повысили до 15 °С. В другой колбе на 500 мл приготовили смесь 11 мл 36% раствора HCl и 20 мл воды, которую охладили до -20 °С при интенсивном перемешивании в среде аргона. Реакционная смесь аккуратно переместили в солянокислый раствор через шприц, после чего температуру смеси подняли до 0 °С и отделили органический слой от воды. Органический слой промыли водой (2 x 2 мл), комбинированные водные слои экстрагировали хлороформом (6 x 15 мл). Органические фазы объединили и высушили над безводным сульфатом магния, после чего растворитель упарили под вакуумом и получили тёмно-оранжевый порошок продукта **1-d**₂ (487 мг, 77 %).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ = 7.33 (s, 2H).

¹³C {¹H} ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ = 179.0 (t, *J* = 28.2 Гц), 154.4 (t, *J* = 4.3 Гц), 119.3.

МС-ИЭР: *m/z* [M + Na]⁺ рассчитано для C₆H₂D₂O₃: 149.0178, Найдено: 149.0183.

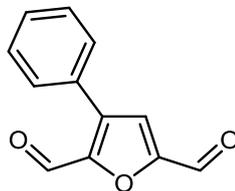
Общая методика C–H функционализации для получения C3-арилированных производных 2,5-диформилфурана (4-17)



Смесь ацетата палладия (0,6 мг, 3 мкмоль), ацетата натрия (22,0 мг, 0,27 ммоль), 2,5-диформилфурана (166,1 мг, 1,34 ммоль), оксида меди(I) (9,6 мг, 0,07 ммоль) и соответствующего арилиодида (0,27 ммоль) растворяли в 3 мл ДМАА и помещали в стеклянную пробирку на 7 мл, после чего закрывали крышкой и перемешивали при 120 °С в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 15 мл дистиллированной воды и экстрагировали хлористым метиленом (3 x 15 мл). Органические фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении до минимального

объема, после чего продукты арилирования выделяли с помощью колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир/этилацетат).

3-фенил-2,5-диформилфуран (4)



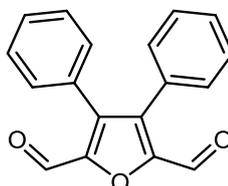
Желтое масло (33 мг, 61 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 9.93$ (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 3H), 7.44 (s, 1H).

^{13}C { ^1H } ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 179.9$, 179.1, 153.4, 148.8, 138.1, 130.0, 129.33, 129.32, 129.1, 119.1.

МС-ИЭР: m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_3$: 201.0546, Найдено: 201.0546.

3,4-дифенил-2,5-диформилфуран (5)



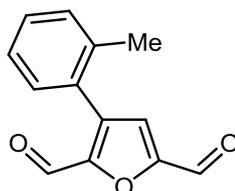
Бледно-желтые кристаллы (3 мг, 4 %), побочный продукт синтеза 4.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 9.82$ (s, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 6H), 7.25 – 7.21 (m, 4H).

^{13}C { ^1H } ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 179.4$, 148.7, 137.3, 130.3, 129.5, 128.9, 127.9.

МС-ИЭР: m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_3$: 277.0859, Найдено: 277.0870.

3-(*o*-толил)-2,5-диформилфуран (6)



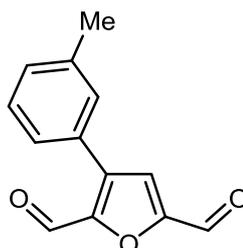
Желтые кристаллы (36 мг, 63 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 9.89$ (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 179.9$, 178.8, 153.0, 149.4, 137.7, 136.6, 131.0, 130.6, 129.8, 128.6, 126.3, 120.4, 20.3.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$: 237.0522, Найдено: 237.0522.

3-(*m*-толил)-2,5-диформилфуран (7)



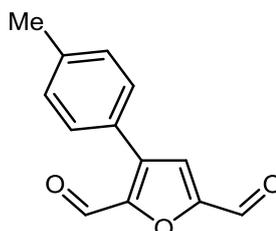
Коричневые кристаллы (34 мг, 59 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 9.894$ (s, 1H), 9.888 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 3H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 179.9$, 179.0, 153.3, 148.7, 139.2, 138.5, 130.7, 129.7, 129.2, 126.2, 119.2, 21.5.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$: 237.0522, Найдено: 237.0522.

3-(*p*-толил)-2,5-диформилфуран (8)

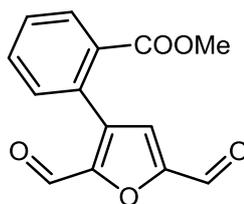


Коричневые кристаллы (36 мг, 63 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 9.90$ (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.42 (s, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 179.9$, 179.1, 153.3, 148.6, 140.3, 138.2, 130.0, 129.0, 126.3, 119.2, 21.5.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$: 237.0522, Найдено: 237.0519.

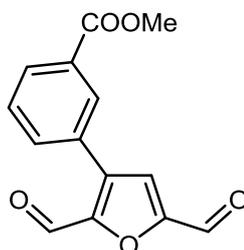
3-(2-(метоксикарбонил)фенил)-2,5-диформилфуран (9)

Бледно-желтые кристаллы (40 мг, 58 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 9.88$ (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Гц, 1H), 7.62 (td, $J = 7.5, 1.7$ Гц, 1H), 7.55 (td, $J = 7.6, 1.6$ Гц, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.3, 1.6$ Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.77 (s, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 179.7, 178.9, 166.7, 152.6, 149.1, 136.5, 132.3, 131.9, 131.2, 130.38, 130.36, 129.7, 121.2, 52.5$.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_5$: 281.0420, Найдено: 281.0415.

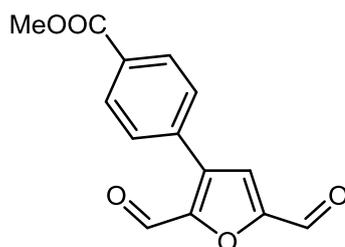
3-(3-(метоксикарбонил)фенил)-2,5-диформилфуран (10)

Белые кристаллы (36 мг, 51 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 9.94$ (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.84 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 179.6, 179.0, 166.3, 153.4, 148.8, 136.4, 133.4, 131.3, 130.9, 130.1, 129.7, 129.4, 119.3, 52.6$.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_5$: 281.0420, Найдено: 281.0418.

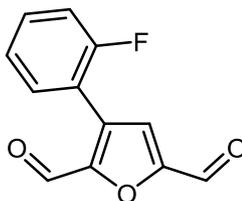
3-(4-(метоксикарбонил)фенил)-2,5-диформилфуран (11)

Белые кристаллы (25 мг, 36 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 9.95$ (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.48 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 179.6$, 179.0, 166.4, 153.5, 148.9, 136.3, 133.6, 131.5, 130.4, 129.2, 119.2, 52.6.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_5$: 281.0420, Найдено: 281.0419.

3-(2-фторфенил)-2,5-диформилфуран (12)

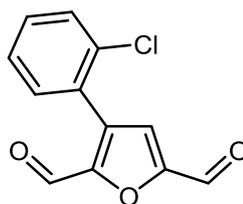
Бледно-желтые кристаллы (31 мг, 52 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 9.91$ (s, 1H), 9.87 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.31 – 7.21 (m, 2H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 179.6$, 178.9 (d, $J = 2.8$ Гц), 159.8 (d, $J = 250.0$ Гц), 153.3, 149.1, 131.9 (d, $J = 8.4$ Гц), 131.5 (d, $J = 2.0$ Гц), 130.8, 124.9 (d, $J = 3.7$ Гц), 120.4 (d, $J = 2.9$ Гц), 117.3 (d, $J = 14.2$ Гц), 116.6 (d, $J = 21.8$ Гц).

^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 376.5 МГц): $\delta = -114.26$ – -114.32 (m).

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{FO}_3$: 241.0271, Найдено: 241.0269.

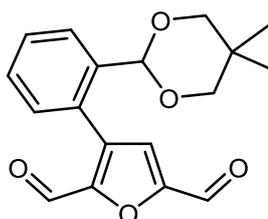
3-(2-хлорофенил)-2,5-диформилфуран (13)

Желтые кристаллы (39 мг, 62 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 9.92$ (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 4H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 179.7$, 178.7, 152.9, 149.4, 134.5, 133.4, 132.0, 131.1, 130.5, 128.2, 127.3, 120.9.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClO}_3$: 256.9976, Найдено: 256.9981.

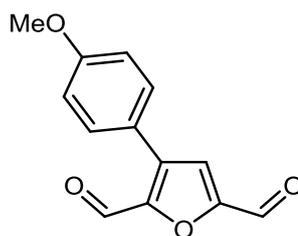
3-(2-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)фенил)-2,5-диформилфуран (14)

Бледно-желтые кристаллы (54 мг, 64 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 9.92$ (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.8$, 1.4 Гц, 1H), 7.54 (td, $J = 7.6$, 1.4 Гц, 1H), 7.45 (td, $J = 7.5$, 1.5 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.5$, 1.4 Гц, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.68 (d, $J = 11.2$ Гц, 2H), 3.44 (d, $J = 10.9$ Гц, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.73 (s, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 180.0$, 178.9, 152.7, 149.8, 137.3, 136.3, 130.7, 130.1, 129.2, 127.5, 127.3, 120.7, 99.8, 77.7, 30.2, 23.1, 21.8.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$: 337.1046, Найдено: 337.1049.

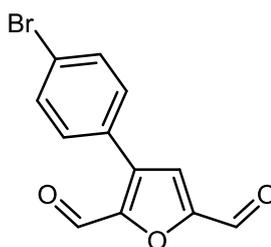
3-(4-метоксифенил)-2,5-диформилфуран (15)

Желтые кристаллы (37 мг, 59 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 9.91$ (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.04 – 6.99 (m, 2H), 3.87 (s, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 179.9$, 179.2, 161.1, 153.4, 148.4, 137.8, 130.5, 121.6, 119.1, 114.8, 55.6.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$: 253.0471, Найдено: 253.0473.

3-(4-бромфенил)-2,5-диформилфуран (16)

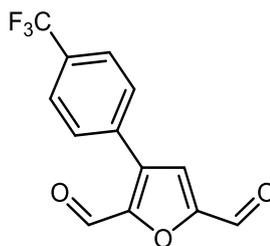
Бледно-желтые кристаллы (35 мг, 47 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 9.92$ (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (s, 1H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 179.6$, 179.1, 153.4, 148.6, 136.2, 132.5, 130.6, 128.2, 124.5, 119.1.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{BrO}_3$: 300.9471, Найдено: 300.9472.

3-(4-(трифторметил)фенил)-2,5-диформилфуран (17)



Бледно-желтые кристаллы (29 мг, 40 %).

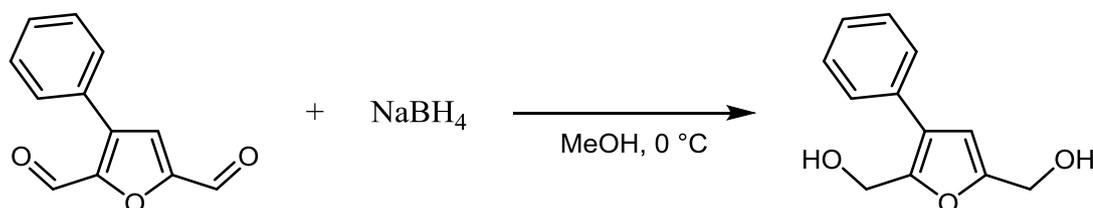
^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 9.95$ (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.76 (s, 4H), 7.47 (s, 1H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 179.4$, 179.1, 153.5, 148.9, 132.9, 131.9 (q, $J = 32.9$ Гц), 130.7, 129.5, 126.2 (q, $J = 3.7$ Гц), 123.9 (q, $J = 272.4$ Гц), 119.3.

^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 376.5 МГц): $\delta = -62.9$.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_3$: 291.0239, Найдено: 291.0245.

Синтез 3-фенил-2,5-бис(гидроксиметил)фурана (18)



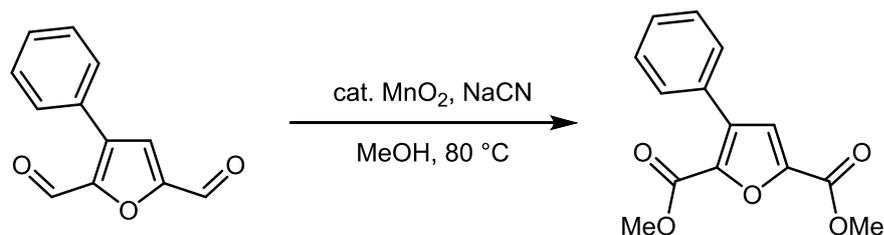
К раствору 3-фенил-2,5-диформилфурана **4** (60 мг, 0,3 ммоль) в 3 мл метанола при охлаждении в ледяной бане тремя равными порциями добавили NaBH_4 (22,7 мг, 0,6 ммоль). После завершения выделения водорода (приблизительно 45 мин) раствор разогрели до комнатной температуры и разбавили 5 мл дистиллированной воды. рН полученной суспензии довели до ≈ 12 путём прикапывания 25% раствора водного NH_3 , после чего смесь экстрагировали хлористым метиленом (5 x 15 мл). Органические слои объединили, промыли концентрированным раствором NaCl , после чего раствор отсушили над сульфатом магния и досуха упарили под вакуумом. Чистый продукт выделили с помощью колоночной хроматографии (элюент – хлористый метилен/изопропанол, 30 : 1 по объему) в виде желтого масла (53 мг, 87 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 7.44 - 7.30$ (m, 5H), 6.45 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.47 (br s, 2H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 153.5, 149.3, 133.0, 128.9, 128.0, 127.4, 125.3, 109.6, 57.6, 56.3$.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$: 227.0679, Найдено: 227.0680.

Синтез диметил 3-фенилфуран-2,5-дикарбоксилата (19)



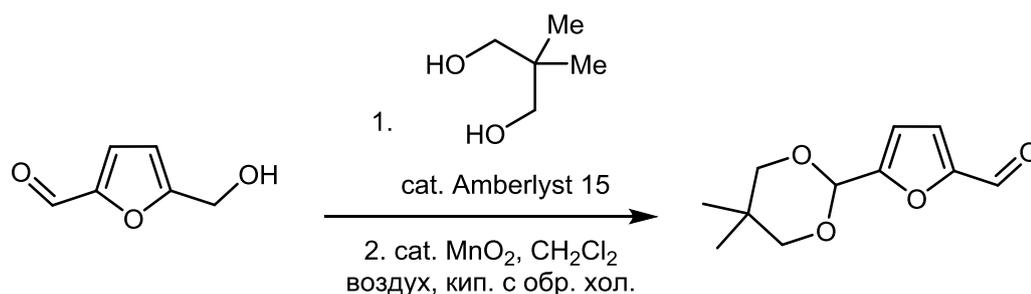
К раствору 3-фенил-2,5-диформилфурана **4** (100 мг, 0,5 ммоль) в 1 мл метанола добавили цианид натрия (9,8 мг, 0,2 ммоль). Смесь перемешивали в пробирке на 7 мл при комнатной температуре в течение 5 минут, затем в систему добавили MnO_2 (86,9 мг, 1,0 ммоль), после чего реакцию перемешивали при 80 °С в течение часа. Затем к суспензии добавили 10 мл хлористого метилена и смесь отфильтровали через диатомит от нерастворимых неорганических компонентов. Фильтрат упарили досуха, после чего продукт реакции выделили с помощью колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир/этилацетат, 10 : 1 по объему) в виде бесцветных кристаллов (86 мг, 66 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 7.59 - 7.56$ (m, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 159.0, 158.5, 145.2, 140.8, 135.4, 130.6, 129.3, 128.9, 128.3, 120.5, 52.6, 52.3$.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5$: 283.0577, Найдено: 283.0580.

Синтез 5-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)фурфурола (23)



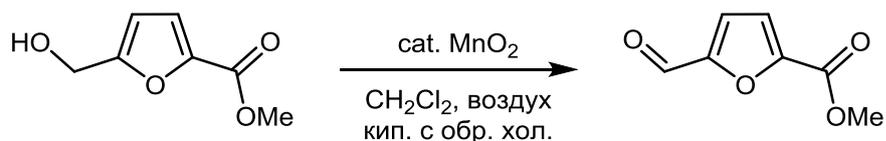
5-(гидроксиметил)фурфурол (0,60 г, 4,8 ммоль), 2,2-диметилпропан-1,3-диол (1,24 г, 11,9 ммоль), кислотный катализатор Amberlyst[®] 15 (100 мг) в 20 мл хлористого метилена поместили в колбу на 50 мл и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции смесь сушили над сульфатом магния и отфильтровали через 3 мм слой силикагеля. Упаривание растворителя привело к получению соответствующего ацетала ГМФ в виде желтого масла (0,89 г, 88 %). Выделенный продукт растворяли в 20 мл хлористого метилена, после чего добавили MnO_2 (1,82 г, 20,9 ммоль) и смесь интенсивно перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 часов (полноту протекания окисления контролировали по ТСХ). После завершения реакции диоксид марганца отфильтровали и промыли хлористым метиленом (2 x 5 мл). Органические фракции объединили и упарили под вакуумом. Продукт выделили с помощью колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир/этилацетат, 15 : 1 по объему) в виде белого порошка (643 мг, 73 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ = 9.67 (s, 1H), 7.21 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 6.66 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.77 (d, J = 11.3 Гц, 2H), 3.63 (d, J = 11.0, 2H), 1.27 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ = 178.3, 156.8, 152.6, 120.8, 110.1, 95.7, 77.6, 30.6, 23.1, 22.0.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{K}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$: 249.0524, Найдено: 249.0520.

Синтез 5-(метоксикарбонил)фурфура (24)



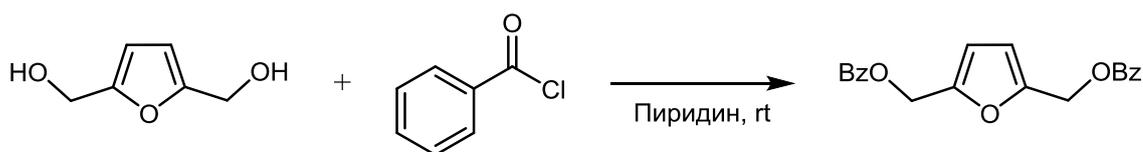
Метил 5-(гидроксиметил)фуран-2-карбоксилат (0,80 г, 5,1 ммоль) растворили в 20 мл хлористого метилена, после чего добавили MnO_2 (2,23 г, 25,6 ммоль) и смесь интенсивно перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 часов (полноту протекания окисления контролировали по ТСХ). После завершения реакции диоксид марганца отфильтровали и промыли хлористым метиленом (2 x 5 мл). Органические фракции объединили и упарили под вакуумом. Продукт выделили с помощью колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир/этилацетат, 7 : 1 по объему) в виде белого порошка (602 мг, 76 %).

^1H ЯМР (ацетон- d_6 , 300 МГц): $\delta = 9.80$ (s, 1H), 7.51 (d, $J = 3.7$ Гц, 1H), 7.39 (d, $J = 3.7$ Гц, 1H), 3.92 (s, 3H).

^{13}C { ^1H } ЯМР (ацетон- d_6 , 75 МГц): $\delta = 179.8, 159.0, 155.0, 148.4, 121.6, 119.5, 52.7$.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$: 177.0158, Найдено: 177.0159.

Синтез 2,5-бис(бензоилоксиметил)фурана (28)



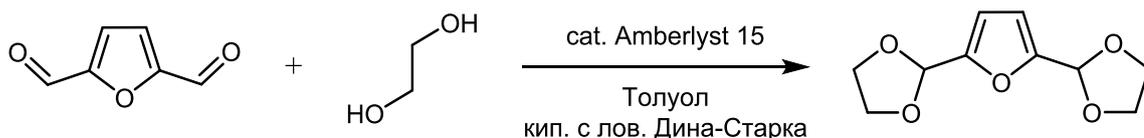
2,5-бис(гидроксиметил)фуран (1,0 г, 7,8 ммоль) растворили в 15 мл сухого пиридина, после чего к раствору медленно прикапывали бензоилхлорид (2,26 мл, 19,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов, после чего упарили растворитель под вакуумом. К остатку добавили 15 мл 1М раствора HCl , продукт экстрагировали хлороформом (3 x 8 мл). Органические фазы объединили, промыли водой и высушили над сульфатом магния, после чего растворитель упарили под вакуумом. Продукт **28** получили в виде белого порошка (2,3 г, 89 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 8.07 - 8.04$ (m, 4H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 4H), 6.48 (s, 2H), 5.31 (s, 4H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 166.2, 150.3, 133.1, 129.9, 129.8, 128.4, 111.8, 58.6$.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{K}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5$: 375.0629, Найдено: 375.0625.

Синтез 2,5-ди(1,3-диоксолан-2-ил)фурана (29)



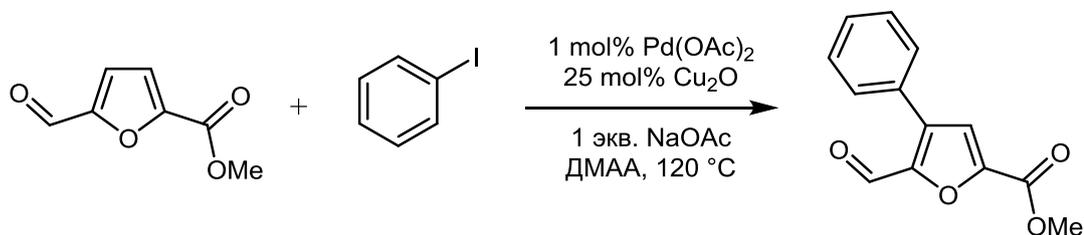
2,5-диформилфуран (350 мг, 2,8 ммоль), этиленгликоль (0,94 мл, 16,9 ммоль) и кислотный катализатор Amberlyst[®] 15 (15 мг) в 5 мл толуола поместили в колбу на 10 мл, после чего реакционную смесь кипятили с ловушкой Дина-Старка в течение 12 часов. Реакционную смесь сушили над сульфатом магния и пропустили через 3 мл слой силикагеля. Упаривание растворителя под вакуумом привело к получению продукта **29** в виде коричневого порошка (469 мг, 78 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 6.39$ (s, 2H), 5.92 (s, 2H), 4.15 – 3.94 (m, 8H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 152.0, 109.0, 97.8, 65.2$.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_5$: 213.0757, Найдено: 213.0754.

Синтез 4-фенил-2-метоксикарбонилфуран-5-карбальдегида (31)



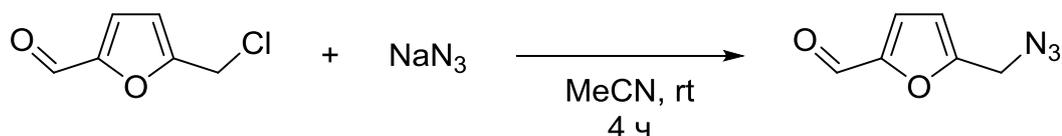
Смесь ацетата палладия (0,6 мг, 3 мкмоль), ацетата натрия (22,0 мг, 0,27 ммоль), 5-(метоксикарбонил)фурфурола (206,5 мг, 1,34 ммоль), оксида меди(I) (9,6 мг, 0,07 ммоль) и иодбензола (30 мкл, 0,27 ммоль) растворяли в 3 мл ДМАА и помещали в стеклянную пробирку на 7 мл, после чего закрывали крышкой

и перемешивали при 120 °С в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 15 мл дистиллированной воды и экстрагировали хлористым метиленом (3 x 15 мл). Органические фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении до минимального объема, после чего продукт арилирования выделили с помощью колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир/этилацетат, 5 : 1 по объему) в смеси с изомерным побочным продуктом – 3-фенил-2-метоксикарбонилфуран-5-карбальдегидом. Смесь представляет собой оранжевое масло (17 мг, 28 %) с мольным соотношением продуктов 4,5 : 1. Основной продукт охарактеризовали с помощью двумерных HSQC и HMBC ЯМР экспериментов, что позволило достоверно определить ^1H и ^{13}C сигналы, относящиеся к основному продукту реакции.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 9.88$ (s, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.51 – 7.47 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 178.8$ (C-1), 158.6 (C-6), 148.3 (C-2), 147.0 (C-5), 137.6 (C-3), 129.8 (C-11), 129.2 (C-9 или C-10), 129.1 (C-10 или C-9), 119.5 (C-4), 52.8 (C-7) (атом C-8 не может быть точно идентифицирован в смеси продуктов)

Синтез 5-(азидометил)фурфузола (33)



Азид натрия (4,5 г, 69,2 ммоль) добавили к раствору 5-(хлорометил)фурфузола (5,0 г, 34,6 ммоль) в 100 мл ацетонитрила. Смесь интенсивно перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, после чего фильтровали через диатомит и упаривали при пониженном давлении (температура бани здесь и ниже – не выше 30 °С). Полученную суспензию растворили в 30 мл диэтилового эфира и повторно отфильтровали через диатомит

от оставшихся неорганических примесей. После упаривания растворителя продукт **33** получили в виде подвижной желтой жидкости (5,18 г, 99 %).

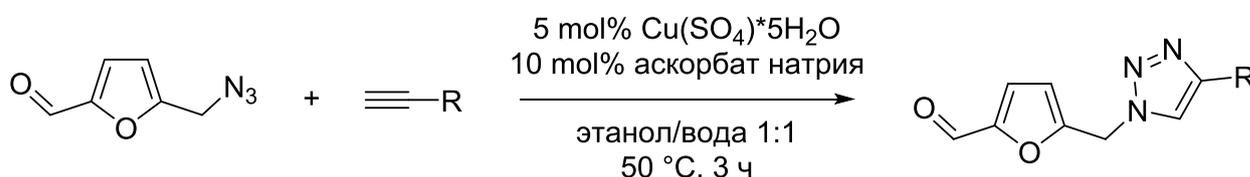
ИК (KBr): 3123, 2838, 2101, 1678, 1522, 1402, 1275, 1024, 810 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ = 4.40 (s, 2 H), 6.54 (d, J = 3.5 Гц, 1 H), 7.21 (d, J = 3.5 Гц, 1 H), 9.62 (s, 1 H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ = 47.1, 111.5, 121.9, 153.1, 155.4, 177.7.

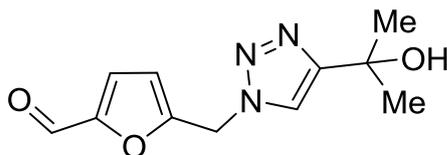
МС-ИЭР: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$: 174.0274, найдено: 174.0279.

Общая методика медь(II)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения 5-(азидометил)фурфурола (33**) к алкинам**



5-(азидометил)фурфурол (200 мг, 1,32 ммоль) растворяли в 3 мл 50% водного этанола и помещали в пробирку на 7 мл, после чего к раствору добавляли пентагидрат сульфата меди(II) (16 мг, 0,07 ммоль) и аскорбат натрия (26 мг, 0,13 ммоль). Затем в пробирку помещали 1,58 ммоль алкина (1,38 ммоль для *N*-Вос-пропаргиламина; 1,98 ммоль для 3,3-диметилбут-1-ина) и реакционную смесь интенсивно перемешивали при 50 °С в течение 3 ч. Для триазолов, нерастворимых в водном этаноле (**35**, **38**, **43**): реакционная смесь разбавляли 10 мл дистиллированной воды, собранный осадок промывали водой и сушили над оксидом фосфора(V) при пониженном давлении. Для остальных триазолов (**34**, **36**, **37**, **39-42**, **44-48**): реакционная смесь упаривали досуха при пониженном давлении, после чего полученный остаток растворяли в хлороформе и фильтровали через 3 мм слой силикагеля. Последующее упаривание растворителя под вакуумом приводило к получению продукта реакции.

5-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фурфурол (34)



Коричнево-желтые кристаллы (288 мг, 93 %); т. пл. 85-88 °С.

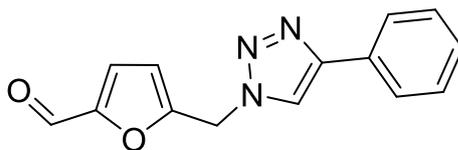
ИК (KBr): 3322, 3139, 1668, 1527, 1403, 1019, 977, 792 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CD_2Cl_2 , 300 МГц): $\delta = 1.58$ (s, 6 H), 5.62 (s, 2 H), 6.63 (d, $J = 3.5$ Гц, 1 H), 7.22 (d, $J = 3.5$ Гц, 1 H), 7.68 (br s, 1 H), 9.58 (s, 1 H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц, -60 °С): $\delta = 29.9$, 46.3, 67.8, 112.9, 120.0, 125.6, 152.1, 153.6, 156.1, 177.8.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$: 258.0849; найдено: 258.0845.

5-((4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фурфурол (35)



Желтые кристаллы (298 мг, 89 %); т. пл. 122-125 °С.

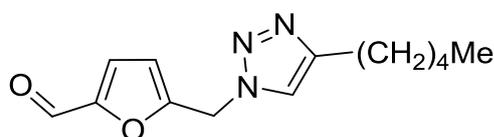
ИК (KBr): 3116, 1676, 1525, 1195, 1027, 765, 693 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 5.68$ (s, 2 H), 6.63 (d, $J = 3.6$ Гц, 1 H), 7.23 (d, $J = 3.6$ Гц, 1 H), 7.32 – 7.37 (m, 1 H), 7.41 – 7.46 (m, 2 H), 7.81 – 7.84 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 46.9$, 112.5, 120.0, 122.1, 126.0, 128.6, 129.1, 130.2, 148.7, 153.3, 153.5, 177.7.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$: 254.0924; найдено: 254.0930.

5-((4-пентил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фурфурол (36)



Желто-зеленые кристаллы (320 мг, 98 %); т. пл. 63-66 °С.

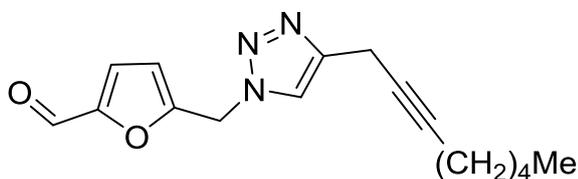
ИК (KBr): 3065, 2927, 1674, 1532, 1266, 1018, 977, 799 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.6$ Гц, 3 H), 1.32 – 1.34 (m, 4 H), 1.67 - 1.71 (m, 2 H), 2.70 (br s, 2 H), 5.60 (s, 2 H), 6.56 (d, $J = 3.5$ Гц, 1 H), 7.20 (d, $J = 3.5$ Гц, 1 H), 7.49 (br s, 1 H), 9.62 (s, 1 H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц, -60 °C): $\delta = 14.3, 22.5, 25.5, 29.1, 31.4, 46.3, 112.5, 121.3, 125.5, 149.2, 152.0, 153.9, 177.6$.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$: 248.1394; найдено: 248.1392.

5-((4-(окт-2-ин-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фурфурол (37)



Коричневое масло (362 мг, 96 %).

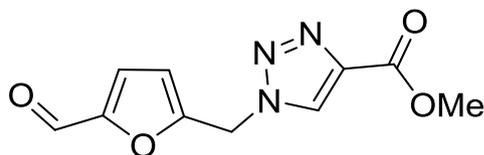
ИК (KBr): 3128, 2930, 1681, 1523, 1403, 1024, 790 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 0.88$ (t, $J = 7.0$ Гц, 3 H), 1.29 – 1.36 (m, 4 H), 1.45 - 1.54 (m, 2 H), 2.14 – 2.20 (m, 2 H), 3.67 (s, 2 H), 5.60 (s, 2 H), 6.58 (d, $J = 3.5$ Гц, 1 H), 7.20 (d, $J = 3.5$ Гц, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 9.62 (s, 1 H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 14.1, 16.8, 18.9, 22.3, 28.6, 31.2, 46.8, 75.6, 82.7, 112.4, 122.0, 146.1, 153.2, 153.6, 177.7$.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$: 286.1550; найдено: 286.1551.

5-((4-метоксикарбонил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фурфурол (38)



Красные кристаллы (240 мг, 77 %); т. пл. 125-127 °C.

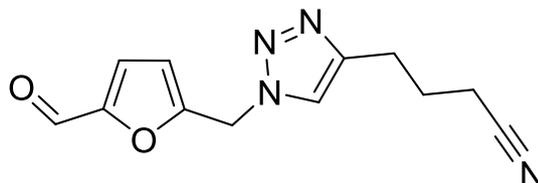
ИК (KBr): 3123, 2838, 1727, 1674, 1548, 1333, 1241, 1017, 813 cm^{-1} .

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): $\delta = 3.84$ (s, 3 H), 5.88 (s, 2 H), 6.83 (d, $J = 3.6$ Гц, 1 H), 7.53 (d, $J = 3.6$ Гц, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 9.57 (s, 1 H).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 75 МГц): $\delta = 46.1, 51.8, 112.6, 123.9, 129.5, 138.8, 152.5, 153.9, 160.5, 178.4$.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_4$: 236.0666; найдено: 236.0667.

5-((4-(3-цианопропил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фурфурол (39)



Коричневые кристаллы (306 мг, 95 %); т. пл. 70-74 °С.

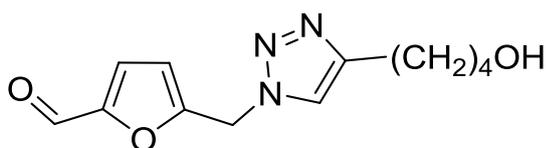
ИК (KBr): 3113, 2243, 1675, 1530, 1270, 972, 795 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 2.06$ (br s, 2 H), 2.40 – 2.44 (m, 2 H), 2.86 (br s, 2 H), 5.61 (s, 2 H), 6.58 (d, $J = 3.5$ Гц, 1 H), 7.20 (d, $J = 3.5$ Гц, 1 H), 7.61 (br s, 1 H), 9.59 (s, 1 H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц, -60 °С): $\delta = 16.6, 24.0, 24.5, 46.4, 112.7, 119.9, 122.0, 125.5, 146.2, 152.1, 153.5, 177.7$.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2$: 245.1033; найдено: 245.1037.

5-((4-(4-гидроксибутил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фурфурол (40)



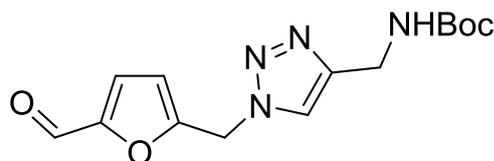
Желтые кристаллы (314 мг, 95 %); т. пл. 60-63 °С.

ИК (KBr): 3344, 3118, 2934, 1681, 1525, 1264, 1027, 774 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 1.57 - 1.66$ (m, 2 H), 1.70 – 1.80 (m, 2 H), 1.95 (br s, 1 H), 2.74 (t, $J = 7.4$ Гц, 2 H), 3.65 (t, $J = 6.3$ Гц, 2 H), 5.58 (s, 2 H), 6.55 (d, $J = 3.6$ Гц, 1 H), 7.20 (d, $J = 3.6$ Гц, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 25.4, 25.6, 32.2, 46.7, 62.4, 112.3, 121.2, 122.2, 148.9, 153.1, 153.8, 177.7$.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$: 250.1186; найдено: 250.1186.

5-((4-(*N*-Вос-аминометил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фурфурол (41)

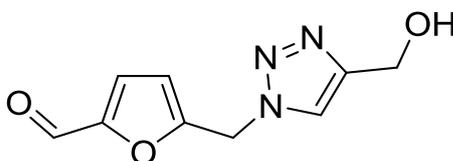
Жёлтые кристаллы (388 мг, 96 %); т. пл. 106-110 °С.

ИК (KBr): 3403, 1683, 1512, 1272, 1169, 793 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ = 1.41 (s, 9 H), 4.38 (d, J = 5.9 Гц, 2 H), 5.15 (br s, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 6.56 (d, J = 3.2 Гц, 1 H), 7.20 (d, J = 3.4 Гц, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 9.62 (s, 1 H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): δ = 28.5, 36.2, 46.8, 79.9, 112.5, 121.8, 122.3, 146.5, 153.3, 153.4, 155.9, 177.7.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4$: 307.1401; найдено: 307.1401.

5-((4-гидроксиметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фурфурол (42)

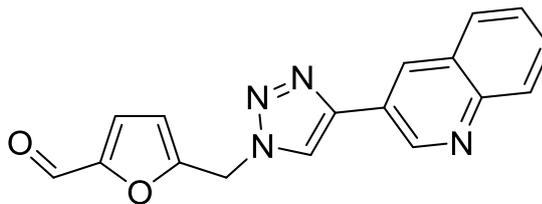
Жёлтые кристаллы (195 мг, 71 %); т. пл. 75-79 °С.

ИК (KBr): 3370, 1662, 1528, 1267, 1133, 1013, 795 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ = 2.59 (br s, 1 H), 4.79 (br s, 2 H), 5.61 (s, 2 H), 6.59 (d, J = 3.5 Гц, 1 H), 7.20 (d, J = 3.5 Гц, 1 H), 7.77 (br s, 1 H), 9.60 (s, 1 H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц, -60 °С): δ = 46.5, 54.9, 112.9, 122.9, 125.5, 148.2, 152.1, 153.4, 177.7.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3$: 208.0717; найдено: 208.0715.

5-((4-(хинолин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фурфурол (43)

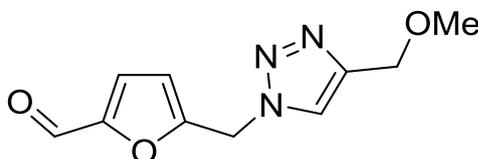
Оранжевые кристаллы (398 мг, 99 %); т. пл. 179-183 °С.

ИК (KBr): 3424, 3130, 1680, 1497, 1030, 827, 786, 759 cm^{-1} .

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ = 5.94 (s, 2 H), 6.90 (d, J = 3.5 Гц, 1 H), 7.57 (d, J = 3.5 Гц, 1 H), 7.61 – 7.66 (m, 1 H), 7.77 (t, J = 7.3 Гц, 1 H), 8.06 (d, J = 8.0 Гц, 2 H), 8.82 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 9.44 (br s, 1 H), 9.59 (s, 1 H).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 75 МГц): δ = 46.2, 112.7, 122.7, 123.9, 127.2, 127.6, 128.3, 128.8, 129.6, 131.1, 144.1, 145.5, 147.1, 148.1, 152.6, 154.3, 178.5.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2$: 305.1033; найдено: 305.1032.

5-((4-метоксиметил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фурфурол (44)

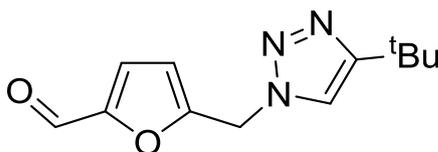
Коричневое масло (257 мг, 88 %).

ИК (KBr): 3126, 2932, 1681, 1524, 1402, 1274, 1195, 1094, 793 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ = 3.40 (s, 3 H), 4.54 (s, 2 H), 5.61 (s, 2 H), 6.56 (d, J = 3.5 Гц, 1 H), 7.19 (d, J = 3.5 Гц, 1 H), 7.78 (br s, 1 H), 9.60 (s, 1 H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц, -60 °С): δ = 29.9, 46.3, 67.8, 112.9, 120.0, 125.6, 152.1, 153.6, 156.1, 177.8.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$: 222.0873; найдено: 222.0876.

5-((4-(*tert*-бутил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фурфурол (45)

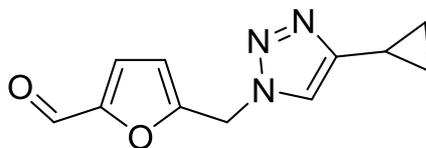
Желто-зелёные кристаллы (298 мг, 96 %); т. пл. 98-101 °С.

ИК (KBr): 3123, 2966, 1674, 1526, 1221, 1050, 763 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 1.33$ (s, 9 H), 5.57 (s, 2 H), 6.55 (d, $J = 3.5$ Гц, 1 H), 7.20 (d, $J = 3.5$ Гц, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 9.62 (s, 1 H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 30.4, 30.9, 46.6, 112.3, 118.9, 122.2, 153.1, 154.0, 158.6, 177.7$.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$: 234.1237; найдено: 234.1235.

5-((4-циклопропил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фурфурол (46)

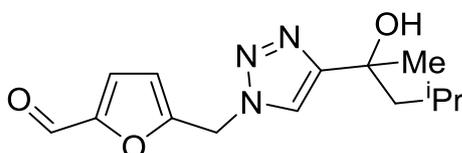
Желтые кристаллы (250 мг, 87 %); т. пл. 99-102 °С.

ИК (KBr): 3088, 1673, 1525, 1016, 976, 765 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 0.83 - 0.94$ (m, 4 H), 1.93 (br s, 1 H), 5.55 (s, 2 H), 6.54 (d, $J = 3.5$ Гц, 1 H), 7.19 (d, $J = 3.5$ Гц, 1 H), 7.45 (br s, 1 H), 9.60 (s, 1 H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц, -60 °С): $\delta = 6.7, 8.3, 46.3, 112.5, 120.3, 125.6, 151.0, 152.0, 153.9, 177.7$.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$: 218.0924; найдено: 218.0927.

5-((4-(2-гидрокси-4-метилпентан-2-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил)фурфурол (47)

Коричневое масло (352 мг, 96 %).

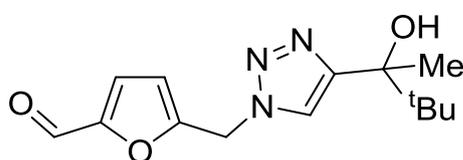
ИК (KBr): 3409, 2956, 1681, 1523, 1195, 1049, 789 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 0.80$ (d, $J = 5.5$ Гц, 3 H), 0.85 (d, $J = 5.5$ Гц, 3 H), 1.58 (s, 3 H), 1.68 – 1.80 (m, 3 H), 2.61 (br s, 1 H), 5.60 (s, 2 H), 6.55 (d, $J = 1.6$ Гц, 1 H), 7.20 (d, $J = 2.1$ Гц, 1 H), 7.60 (br s, 1 H), 9.60 (s, 1 H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц, -60 °C): $\delta = 24.28, 24.29, 24.34, 28.4, 46.4, 50.8, 71.1, 112.7, 120.4, 125.6, 152.1, 153.7, 155.9, 177.7$.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$: 278.1499; найдено: 278.1501.

5-((4-(2-гидрокси-3,3-диметилбутан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-фурфурол (48)



Коричневые кристаллы (349 мг, 95 %); т. пл. 96-99 °C.

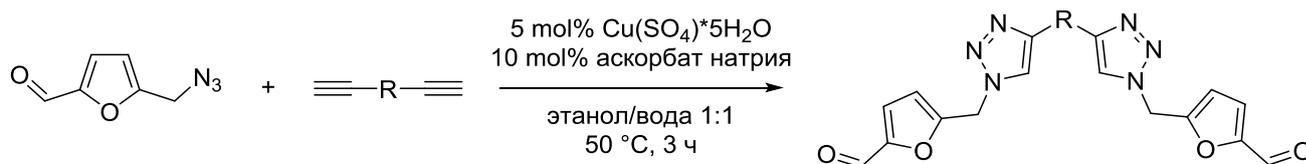
ИК (KBr): 3426, 2965, 1681, 1523, 1376, 1210, 1071, 774 cm^{-1} .

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц): $\delta = 0.85$ (s, 9 H), 1.44 (s, 3 H), 4.88 (br s, 1 H), 5.76 (s, 2 H), 6.74 (d, $J = 3.5$ Гц, 1 H), 7.52 (d, $J = 3.5$ Гц, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 9.56 (s, 1 H).

^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 75 МГц): $\delta = 23.6, 25.3, 37.3, 45.6, 74.0, 112.1, 123.0, 124.1, 152.3, 154.4, 155.0, 178.3$.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$: 278.1499; найдено: 278.1495.

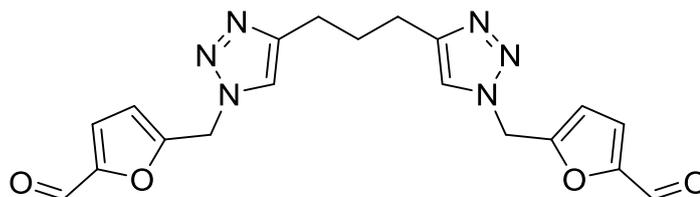
Общая методика медь(II)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения 5-(азидометил)фурфуrolа (33) к диинам



5-(азидометил)фурфуrol (200 мг, 1,32 ммоль) растворяли в 3 мл 50% водного этанола и помещали в пробирку на 7 мл, после чего к раствору добавляли пентагидрат сульфата меди(II) (16 мг, 0,07 ммоль) и аскорбат натрия (26 мг,

0,13 ммоль). Затем в пробирку помещали 0,60 ммоль диина и реакционную смесь интенсивно перемешивали при 50 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли 10 мл дистиллированной воды, собранный осадок промывали водой и сушили над оксидом фосфора(V) при пониженном давлении.

**5,5'-((пропан-1,3-диилбис(1*H*-1,2,3-триазол-4,1-диил))бис(метилен))бис-
(фурфурол) (49)**



Белые кристаллы (171 мг, 72 %); т. пл. 141-144 °С.

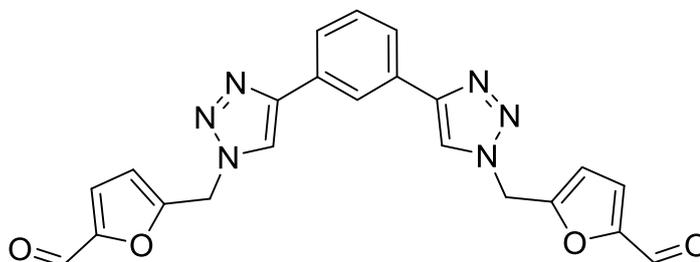
ИК (KBr): 3063, 1673, 1532, 1221, 1018, 797 cm^{-1} .

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ = 1.91 (p, J = 7.7 Гц, 2 H), 2.66 (t, J = 7.6 Гц, 4 H), 5.75 (s, 4 H), 6.76 (d, J = 3.6 Гц, 2 H), 7.51 (d, J = 3.6 Гц, 2 H), 7.95 (s, 2 H), 9.56 (s, 2 H).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 75 МГц): δ = 24.4, 28.6, 45.7, 112.2, 122.4, 124.0, 146.9, 152.4, 154.9, 178.4.

МС-ИЭР: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_4$: 395.1462; найдено: 395.1461.

**5,5'-((1,3-фениленбис(1*H*-1,2,3-триазол-4,1-диил))бис(метилен))бис-
(фурфурол) (50)**



Бледно-жёлтые кристаллы (229 мг, 89 %); т. пл. 136-139 °С.

ИК (KBr): 3449, 3122, 1685, 1655, 1524, 1193, 1025, 787 cm^{-1} .

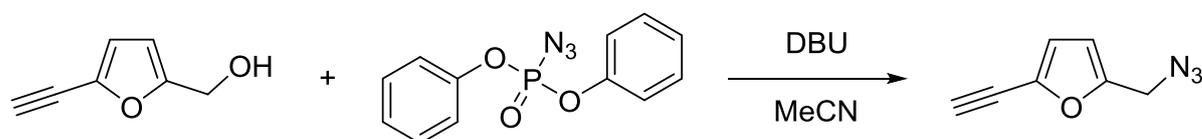
^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): $\delta = 5.88$ (s, 4 H), 6.86 (d, $J = 3.5$ Гц, 2 H), 7.50 - 7.56 (m, 3 H), 7.84 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Гц, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.73 (s, 2 H), 9.58 (s, 2 H).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 75 МГц): $\delta = 46.1, 112.5, 121.9, 122.0, 123.9, 124.8, 129.6, 131.0, 146.4, 152.5, 154.4, 178.4$.

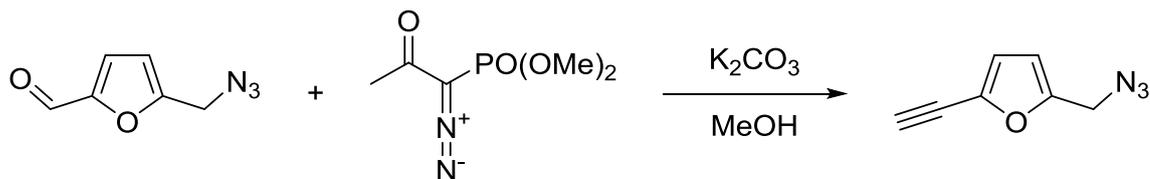
МС-ИЭР: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_4$: 429.1306; найдено: 429.1303.

Синтез 2-азидометил-5-этинилфурана (51):

А) из 2-гидроксиметил-5-этинилфурана 52



Раствор 2-гидроксиметил-5-этинилфурана (0,25 г, 2,0 ммоль) в 10 мл ацетонитрила поместили в колбу на 50 мл, заполнили колбу аргоном и охладили до 0 °С в ледяной бане. Далее к смеси добавили дифенилфосфорилазид (0,84 г, 3,0 ммоль) и DBU (0,45 мл, 3,0 ммоль). Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 часов, после чего упарили при пониженном давлении до минимального объема (температуре бани здесь и далее – не выше 30 °С). К остатку добавили 10 мл хлористого метилена и 10 мл воды, подкислили небольшим количеством разбавленной соляной кислоты. Водный слой отделили и экстрагировали хлористым метиленом (2 x 10 мл), органические слои объединили, высушили над сульфатом магния и упарили при пониженном давлении. Продукт выделили с помощью колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир/этилацетат, 4 : 1 по объему) в виде желтого масла (0,26 г, 86 %).

Б) из 5-(азидометил)фурфуурола 33

Карбонат калия (1,8 г, 13,2 ммоль) поместили в колбу Шленка на 100 мл, сосуд последовательно вакуумировали и наполнили аргоном (3 раза). Затем в колбу через септу добавили раствор 5-(азидометил)фурфуурола (1,0 г, 6,6 ммоль) в 50 мл абсолютизированного метанола, после чего смесь перемешивалась в инертной атмосфере в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем раствор охладили до 0 °С в водяной бане и по каплям добавляли реактив Охиры-Бестманна (1,2 мл, 7,9 ммоль) в течение 3 минут. Смесь перемешивали 12 часов при комнатной температуре, разбавляли хлористым метиленом и промывали водой (100 мл) и концентрированным раствором NaCl (2 x 50 мл). Далее раствор сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении и температуре бани не выше 30 °С. Продукт выделили с помощью колоночной хроматографии (элюент – петролейный эфир/этилацетат, 4 : 1 по объему) в виде желтого масла (0,40 г, 41%).

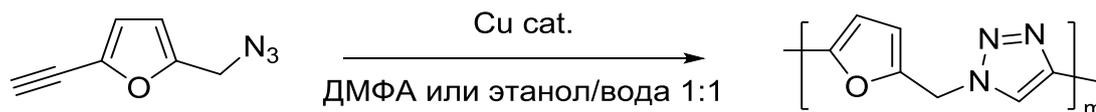
ИК (KBr): 3290, 3127, 2098, 1404, 1203, 1019, 798 cm^{-1} .

1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ = 3.41 (s, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 6.34 (d, J = 3.4 Гц, 1 H), 6.62 (d, J = 3.4 Гц, 1 H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 75 МГц): δ = 47.1, 73.7, 82.5, 110.4, 117.1, 137.0, 150.5.

МС-ИЭР: m/z $[M+H]^+$ рассчитано для $C_7H_6N_3O$: 148.0505; найдено: 148.0511.

Методика поликонденсации 2-азидометил-5-этинилфурана



В ДМФА: бромид меди(I) (7,2 мг, 0,05 ммоль) добавили в пробирку на 7 мл, растворили в 2 мл ДМФА, добавили 0.10 ммоль соответствующего лиганда (см. Таблица 2) и заполнили сосуд аргоном. После 5 мин перемешивания в раствор поместили 2-азидометил-5-этинилфуран (74,0 мг, 0,50 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 12 часов при комнатной температуре. Олигомер высаживался из раствора добавлением 7 мл метанола, отфильтровывался и промывался диэтиловым эфиром, после чего сушился под вакуумом. Выход продукта варьировался от 76 до 91% в зависимости от использованного лиганда (см. Таблица 2 в п. 2.2).

В водном этаноле: пентагидрат сульфата меди(II) (20,4 мг, 0,08 ммоль) и аскорбат натрия (20,2 мг, 0,10 ммоль) последовательно добавили к раствору 2-азидометил-5-этинилфурана (100,0 мг, 0,68 ммоль) в 10 мл 50% водного этанола, после чего смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Осадок отфильтровали, промыли 50% водным этанолом и сушили над оксидом фосфора(V) при пониженном давлении. Выход продукта составил 70,3 мг, 70%.

ИК (KBr): 3424, 3144, 1655, 1449, 1343, 1229, 1047, 769 см⁻¹.

СЭМ: см. Рисунок 11.

ВЫВОДЫ

1. Разработана и оптимизирована удобная и доступная каталитическая система C–H функционализации 2,5-диформилфурана – ключевого производного фурановых соединений-платформ ГМФ и ФДКК. Предлагаемая каталитическая система не требует добавления внешних лигандов, использования защитных или направляющих групп, инертной атмосферы.

2. С использованием разработанной каталитической системы синтезирован ряд арилированных производных ДФФ, содержащих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в бензольном кольце. Исследована реакционная способность карбонильных групп в полученных соединениях.

3. Каталитическая система подробно изучена современными экспериментальными физико-химическими методами, а также квантовохимическими расчетами. Обнаружено, что енолизация карбонильной группы 2,5-диформилфурана в реакции Хека существенно снижает термодинамический барьер стадии β -элиминирования водорода, которая зачастую является лимитирующей при функционализации ароматических гетероциклов. Таким образом, полученные в изученной каталитической системе результаты подчеркивают принципиальную важность карбонильной группы для эффективного протекания реакции арирования исследованных фурановых гетероциклов.

4. Разработаны две методики синтеза 2-азидометил-5-этинилфурана – нового производного ГМФ, содержащего реакционноспособные азидный и ацетиленовый фрагменты, активно взаимодействующие друг с другом в условиях медь-катализируемой «клик»-реакции. Поликонденсацией данного амбивалентного мономера в различных каталитических системах на основе соединений меди(I) получены фуранил-триазольные олигомеры.

5. На основе 5-азидометилфурфурола – промежуточного вещества в получении амбивалентного мономера – проведён синтез ряда фуранил-содержащих триазолов методом азид-алкинового циклоприсоединения к различным терминальным алкинам и диинам.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность научному руководителю, академику РАН Валентину Павловичу Ананикову за поддержку в научной работе и мотивацию к преодолению возникающих трудностей;

к.х.н. Галкину К. И., к.х.н. Костюковичу А. Ю., к.х.н. Ромашову Л. В., к.х.н. Кучерову Ф. А., инж.-иссл. Фахрутдинову А. Н., к.х.н. Миняеву М. Е. за помощь в диссертационном исследовании;

к.х.н. Якухнову С. А., к.х.н. Галушко А. С., к.х.н. Пенцаку Е. О., к.х.н. Прима Д. О., к.х.н. Ерёмину Д. Б. за плодотворные дискуссии и ценные советы;

асп. Денисовой Е. А., асп. Сахаровой Л. Т., асп. Патиль Е. Д. за совместное преодоление аспирантских трудностей;

к.х.н. Чуйковой Т. В., д.х.н. Альтшулеру Г. Н. за первый опыт в научной работе;

своим учителям: Волковой Л. В., Тивановой Л. Г., к.х.н. Ткаченко Т. Б.;

а также всему коллективу лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов (№ 30) ИОХ РАН за дружелюбную атмосферу, тёплое общение и активное участие в научной работе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tomabechi K. Energy Resources in the Future // *Energies*. – 2010. – Т. 3, № 4. – С. 686-695.
2. Hallock Jr. J. L., Tharakan P. J., Hall C. A. S., Jefferson M., Wu W. Forecasting the limits to the availability and diversity of global conventional oil supply // *Energy*. – 2004. – Т. 29, № 11. – С. 1673-1696.
3. Mohr S. H., Wang J., Ellem G., Ward J., Giurco D. Projection of world fossil fuels by country // *Fuel*. – 2015. – Т. 141. – С. 120-135.
4. Sheldon R. A. Green and sustainable manufacture of chemicals from biomass: state of the art // *Green Chem.* – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 950-963.
5. Dusselier M., Mascal M., Sels B. F. Top chemical opportunities from carbohydrate biomass: a chemist's view of the Biorefinery // *Top. Curr. Chem.* – 2014. – Т. 353. – С. 1-40.
6. Rinaldi R., Schüth F. Design of solid catalysts for the conversion of biomass // *Energy Environ. Sci.* – 2009. – Т. 2, № 6. – С. 610.
7. Ragauskas A. J., Williams C. K., Davison B. H., Britovsek G., Cairney J., Eckert C. A., Frederick Jr. W. J., Hallett J. P., Leak D. J., Liotta C. L., Mielenz J. R., Murphy R., Templer R., Tschaplinski T. The path forward for biofuels and biomaterials // *Science*. – 2006. – Т. 311, № 5760. – С. 484-489.
8. Corma A., Iborra S., Velty A. Chemical routes for the transformation of biomass into chemicals // *Chem. Rev.* – 2007. – Т. 107, № 6. – С. 2411-2502.
9. Top Value Added Chemicals from Biomass. Vol. 1: Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas. / Werpy T., Petersen G.: US Department of Energy, 2004.
10. Bozell J. J., Petersen G. R. Technology development for the production of biobased products from biorefinery carbohydrates—the US Department of Energy’s “Top 10” revisited // *Green Chem.* – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 539-554.

11. Hu L., Zhao G., Hao W., Tang X., Sun Y., Lin L., Liu S. Catalytic conversion of biomass-derived carbohydrates into fuels and chemicals via furanic aldehydes // RSC Adv. – 2012. – T. 2, № 30. – C. 11184.
12. Zhang Z., Huber G. W. Catalytic oxidation of carbohydrates into organic acids and furan chemicals // Chem. Soc. Rev. – 2018. – T. 47, № 4. – C. 1351-1390.
13. Tong X., Ma Y., Li Y. Biomass into chemicals: Conversion of sugars to furan derivatives by catalytic processes // Appl. Catal., A. – 2010. – T. 385, № 1-2. – C. 1-13.
14. Zhang J., Li J., Tang Y., Lin L., Long M. Advances in catalytic production of bio-based polyester monomer 2,5-furandicarboxylic acid derived from lignocellulosic biomass // Carbohydr. Polym. – 2015. – T. 130. – C. 420-428.
15. Newth F. H. The Formation of Furan Compounds from Hexoses // Adv. Carbohydr. Chem. – 1951. – T. 6. – C. 83-106.
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. – T. 113, № 3. – C. 1499-1597.
17. Tundo P., Anastas P., Black D. S., Breen J., Collins T. J., Memoli S., Miyamoto J., Polyakoff M., Tumas W. Synthetic pathways and processes in green chemistry. Introductory overview // Pure Appl. Chem. – 2000. – T. 72, № 7. – C. 1207-1228.
18. Anastas P. T., Kirchhoff M. M. Origins, current status, and future challenges of green chemistry // Acc. Chem. Res. – 2002. – T. 35, № 9. – C. 686-694.
19. Polyakoff M., Fitzpatrick J. M., Farren T. R., Anastas P. T. Green chemistry: science and politics of change // Science. – 2002. – T. 297, № 5582. – C. 807-810.
20. Anastas P. T., Zimmerman J. B. Design through the 12 principles of green engineering // Environ. Sci. Technol. – 2003. – T. 37, № 5. – C. 94A-101A.
21. Anastas P., Eghbali N. Green chemistry: principles and practice // Chem. Soc. Rev. – 2010. – T. 39, № 1. – C. 301-312.

22. Binder J. B., Raines R. T. Simple chemical transformation of lignocellulosic biomass into furans for fuels and chemicals // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – T. 131, № 5. – C. 1979-1985.
23. Zhao H., Holladay J. E., Brown H., Zhang Z. C. Metal chlorides in ionic liquid solvents convert sugars to 5-hydroxymethylfurfural // *Science*. – 2007. – T. 316, № 5831. – C. 1597-1600.
24. Pidko E. A., Degirmenci V., van Santen R. A., Hensen E. J. Glucose activation by transient Cr^{2+} dimers // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2010. – T. 49, № 14. – C. 2530-2534.
25. Besson M., Gallezot P., Pinel C. Conversion of Biomass into Chemicals over Metal Catalysts // *Chem. Rev.* – 2013. – T. 114, № 3. – C. 1827-1870.
26. Wang T., Nolte M. W., Shanks B. H. Catalytic dehydration of C6 carbohydrates for the production of hydroxymethylfurfural (HMF) as a versatile platform chemical // *Green Chem.* – 2014. – T. 16, № 2. – C. 548-572.
27. Yu I. K. M., Tsang D. C. W. Conversion of biomass to hydroxymethylfurfural: A review of catalytic systems and underlying mechanisms // *Bioresour. Technol.* – 2017. – T. 238. – C. 716-732.
28. Jacquel N., Saint-Loup R., Pascault J.-P., Rousseau A., Fenouillot F. Bio-based alternatives in the synthesis of aliphatic–aromatic polyesters dedicated to biodegradable film applications // *Polymer*. – 2015. – T. 59. – C. 234-242.
29. Wang S., Zhang Z., Liu B. Catalytic Conversion of Fructose and 5-Hydroxymethylfurfural into 2,5-Furandicarboxylic Acid over a Recyclable Fe_3O_4 – CoO_x Magnetite Nanocatalyst // *ACS Sustainable Chem. Eng.* – 2015. – T. 3, № 3. – C. 406-412.
30. Zhang Z., Deng K. Recent Advances in the Catalytic Synthesis of 2,5-Furandicarboxylic Acid and Its Derivatives // *ACS Catal.* – 2015. – T. 5, № 11. – C. 6529-6544.

31. Wang F., Yuan Z., Liu B., Chen S., Zhang Z. Catalytic oxidation of biomass derived 5-hydroxymethylfurfural (HMF) over Ru^{III}-incorporated zirconium phosphate catalyst // *J. Ind. Eng. Chem.* – 2016. – T. 38. – C. 181-185.
32. Casanova O., Iborra S., Corma A. Biomass into chemicals: aerobic oxidation of 5-hydroxymethyl-2-furfural into 2,5-furandicarboxylic acid with gold nanoparticle catalysts // *ChemSusChem.* – 2009. – T. 2, № 12. – C. 1138-1144.
33. Ait Rass H., Essayem N., Besson M. Selective aqueous phase oxidation of 5-hydroxymethylfurfural to 2,5-furandicarboxylic acid over Pt/C catalysts: influence of the base and effect of bismuth promotion // *Green Chem.* – 2013. – T. 15, № 8. – C. 2240.
34. Ait Rass H., Essayem N., Besson M. Selective aerobic oxidation of 5-HMF into 2,5-furandicarboxylic acid with Pt catalysts supported on TiO₂ - and ZrO₂ -based supports // *ChemSusChem.* – 2015. – T. 8, № 7. – C. 1206-1217.
35. Partenheimer W., Grushin Vladimir V. Synthesis of 2,5-Diformylfuran and Furan-2,5-Dicarboxylic Acid by Catalytic Air-Oxidation of 5-Hydroxymethylfurfural. Unexpectedly Selective Aerobic Oxidation of Benzyl Alcohol to Benzaldehyde with Metal/Bromide Catalysts // *Adv. Synth. Catal.* – 2001. – T. 343, № 1. – C. 102-111.
36. Zuo X., Venkitasubramanian P., Busch D. H., Subramaniam B. Optimization of Co/Mn/Br-Catalyzed Oxidation of 5-Hydroxymethylfurfural to Enhance 2,5-Furandicarboxylic Acid Yield and Minimize Substrate Burning // *ACS Sustainable Chem. Eng.* – 2016. – T. 4, № 7. – C. 3659-3668.
37. Chen S., Cheng Y., Ban H., Zhang Y., Zheng L., Wang L., Li X. Liquid-Phase Aerobic Oxidation of 5-Hydroxymethylfurfural to 2,5-Furandicarboxylic Acid over Co/Mn/Br Catalyst // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2020. – T. 59, № 39. – C. 17076-17084.
38. Nakagawa Y., Tamura M., Tomishige K. Catalytic Reduction of Biomass-Derived Furanic Compounds with Hydrogen // *ACS Catal.* – 2013. – T. 3, № 12. – C. 2655-2668.

39. Herbst A., Janiak C. MOF catalysts in biomass upgrading towards value-added fine chemicals // *CrystEngComm*. – 2017. – T. 19, № 29. – C. 4092-4117.
40. Fang R., Tian P., Yang X., Luque R., Li Y. Encapsulation of ultrafine metal-oxide nanoparticles within mesopores for biomass-derived catalytic applications // *Chem. Sci.* – 2018. – T. 9, № 7. – C. 1854-1859.
41. Rojas-Buzo S., García-García P., Corma A. Hf-based metal–organic frameworks as acid–base catalysts for the transformation of biomass-derived furanic compounds into chemicals // *Green Chem.* – 2018. – T. 20, № 13. – C. 3081-3091.
42. Xia H., Xu S., Hu H., An J., Li C. Efficient conversion of 5-hydroxymethylfurfural to high-value chemicals by chemo- and bio-catalysis // *RSC Adv.* – 2018. – T. 8, № 54. – C. 30875-30886.
43. Romashov L. V., Ananikov V. P. Synthesis of HIV-1 capsid protein assembly inhibitor (CAP-1) and its analogues based on a biomass approach // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – T. 14, № 45. – C. 10593-10598.
44. Dunbabin A., Subrizi F., Ward J. M., Sheppard T. D., Hailes H. C. Furfurylamines from biomass: transaminase catalysed upgrading of furfurals // *Green Chem.* – 2017. – T. 19, № 2. – C. 397-404.
45. Xu G. G., Pagare P. P., Ghatge M. S., Safo R. P., Gazi A., Chen Q., David T., Alabbas A. B., Musayev F. N., Venitz J., Zhang Y., Safo M. K., Abdulmalik O. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Ester and Ether Derivatives of Antisickling Agent 5-HMF for the Treatment of Sickle Cell Disease // *Mol. Pharmaceutics.* – 2017. – T. 14, № 10. – C. 3499-3511.
46. Akocak S., Lolak N., Nocentini A., Karakoc G., Tufan A., Supuran C. T. Synthesis and biological evaluation of novel aromatic and heterocyclic bis-sulfonamide Schiff bases as carbonic anhydrase I, II, VII and IX inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – T. 25, № 12. – C. 3093-3097.
47. Davis M. E. Heterogeneous Catalysis for the Conversion of Sugars into Polymers // *Top. Catal.* – 2015. – T. 58, № 7-9. – C. 405-409.

48. Delidovich I., Hausoul P. J., Deng L., Pfitzenreuter R., Rose M., Palkovits R. Alternative Monomers Based on Lignocellulose and Their Use for Polymer Production // *Chem. Rev.* – 2016. – T. 116, № 3. – C. 1540-1599.
49. Papageorgiou G. Z., Papageorgiou D. G., Terzopoulou Z., Bikiaris D. N. Production of bio-based 2,5-furan dicarboxylate polyesters: Recent progress and critical aspects in their synthesis and thermal properties // *Eur. Polym. J.* – 2016. – T. 83. – C. 202-229.
50. Kucherov F. A., Gordeev E. G., Kashin A. S., Ananikov V. P. Three-Dimensional Printing with Biomass-Derived PEF for Carbon-Neutral Manufacturing // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2017. – T. 56, № 50. – C. 15931-15935.
51. Hwang K.-R., Jeon W., Lee S. Y., Kim M.-S., Park Y.-K. Sustainable bioplastics: Recent progress in the production of bio-building blocks for the bio-based next-generation polymer PEF // *Chem. Eng. J.* – 2020. – T. 390. – C. 124636.
52. Thoma C., Konnerth J., Sailer-Kronlachner W., Rosenau T., Potthast A., Solt P., van Herwijnen H. W. G. Hydroxymethylfurfural and its Derivatives: Potential Key Reactants in Adhesives // *ChemSusChem.* – 2020. – T. 13, № 20. – C. 5408-5422.
53. Roman-Leshkov Y., Barrett C. J., Liu Z. Y., Dumesic J. A. Production of dimethylfuran for liquid fuels from biomass-derived carbohydrates // *Nature.* – 2007. – T. 447, № 7147. – C. 982-985.
54. Hu L., Zhao G., Hao W., Tang X., Sun Y., Lin L., Liu S. Catalytic conversion of biomass-derived carbohydrates into fuels and chemicals via furanic aldehydes // *RSC Adv.* – 2012. – T. 2, № 30. – C. 11184-11206.
55. Saha B., Bohn C. M., Abu-Omar M. M. Zinc-assisted hydrodeoxygenation of biomass-derived 5-hydroxymethylfurfural to 2,5-dimethylfuran // *ChemSusChem.* – 2014. – T. 7, № 11. – C. 3095-3101.
56. Yang P., Xia Q., Liu X., Wang Y. Catalytic transfer hydrogenation/hydrogenolysis of 5-hydroxymethylfurfural to 2,5-dimethylfuran over Ni-Co/C catalyst // *Fuel.* – 2017. – T. 187. – C. 159-166.

57. Galkin K. I., Krivodaeva E. A., Romashov L. V., Zalesskiy S. S., Kachala V. V., Burykina J. V., Ananikov V. P. Critical Influence of 5-Hydroxymethylfurfural Aging and Decomposition on the Utility of Biomass Conversion in Organic Synthesis // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2016. – T. 55, № 29. – C. 8338-8342.
58. Galkin K. I., Ananikov V. P. When Will 5-Hydroxymethylfurfural, the "Sleeping Giant" of Sustainable Chemistry, Awaken? // *ChemSusChem.* – 2019. – T. 12. – C. 2976-2982.
59. Zuma N. H., Aucamp J., N'Da D. D. An update on derivatisation and repurposing of clinical nitrofurans // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2019. – T. 140. – C. 105092.
60. Wipf P., Halter R. J. Chemistry and biology of wortmannin // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – T. 3, № 11. – C. 2053-2061.
61. 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-1 CA protein // *J. Mol. Biol.* – 2007. – T. 373, № 2. – C. 355-366.
62. Lukevits É., Demicheva L. Biological activity of furan derivatives (review) // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1993. – T. 29, № 3. – C. 243-267.
63. Banerjee R., Kumar H. K. S., Banerjee M. Medicinal significance of furan derivatives: A Review // *Int. J. Rev. Life. Sci.* – 2012. – T. 2, № 1. – C. 7-16.
64. Sperry J. B., Wright D. L. Furans, thiophenes and related heterocycles in drug discovery // *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* – 2005. – T. 8, № 6. – C. 723-740.
65. Lukevics E., Ignatovich L., Shestakova I. Synthesis, psychotropic and anticancer activity of 2,2-dimethyl-5-[5'-trialkylgermyl(silyl)-2'-hetarylidene]-1,3-dioxane-4,6-diones and their analogues // *Appl. Organomet. Chem.* – 2003. – T. 17, № 12. – C. 898-905.
66. Lewis T. A., Bayless L., Eckman J. B., Ellis J. L., Grewal G., Libertine L., Marie Nicolas J., Scannell R. T., Wels B. F., Wenberg K., Wypij D. M. 5-lipoxygenase

inhibitors with histamine H₁ receptor antagonist activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – T. 14, № 9. – C. 2265-2268.

67. 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. – T. 50, № 17. – C. 4195-4204.

68. Hanefeld W., Schlitzer M., Debski N., Euler H. 3-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl), 3-(2,6-dioxopiperidin-1-yl), and 3-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)rhodanines. a novel type of rhodanine derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* – 1996. – T. 33, № 4. – C. 1143-1146.

69. Schinzer D., Bourguet E., Ducki S. Synthesis of furano-epothilone D // *Chem. - Eur. J.* – 2004. – T. 10, № 13. – C. 3217-3224.

70. Romashov L. V., Ananikov V. P. Alkynylation of Bio-Based 5-Hydroxymethylfurfural to Connect Biomass Processing with Conjugated Polymers and Furanic Pharmaceuticals // *Chem. - Asian J.* – 2017. – T. 12, № 20. – C. 2652-2655.

71. Tamariz J., Quiroz-Florentino H., Hernández-Benitez R., Aviña J., Burgueño-Tapia E. Total Synthesis of Naturally Occurring Furan Compounds 5-[[4-Hydroxybenzyl)oxy]methyl]-2-furaldehyde and Pichiafuran C // *Synthesis.* – 2011. – T. 2011, № 07. – C. 1106-1112.

72. Tamariz J., Quiroz-Florentino H., Aguilar R., Santoyo B., Díaz F. Total Syntheses of Natural Furan Derivatives Rehmanones A, B, and C // *Synthesis.* – 2008. – T. 2008, № 07. – C. 1023-1028.

73. Shao X., Li Z., Qian X., Xu X. Design, synthesis, and insecticidal activities of novel analogues of neonicotinoids: replacement of nitromethylene with nitroconjugated system // *J. Agric. Food. Chem.* – 2009. – T. 57, № 3. – C. 951-957.

74. Кашпарова В. П., Чернышева Д. В., Клушин В. А., Андреева В. Е., Кравченко О. А., Смирнова Н. В. Фурановые мономеры и полимеры из возобновляемого растительного сырья // *Успехи химии.* – 2021. – Т. 90, № 6. – С. 750-784.

75. Burgess S. K., Leisen J. E., Kraftschik B. E., Mubarak C. R., Kriegel R. M., Koros W. J. Chain Mobility, Thermal, and Mechanical Properties of Poly(ethylene furanoate) Compared to Poly(ethylene terephthalate) // *Macromolecules*. – 2014. – T. 47, № 4. – C. 1383-1391.
76. Burgess S. K., Mikkilineni D. S., Yu D. B., Kim D. J., Mubarak C. R., Kriegel R. M., Koros W. J. Water sorption in poly(ethylene furanoate) compared to poly(ethylene terephthalate). Part 1: Equilibrium sorption // *Polymer*. – 2014. – T. 55, № 26. – C. 6861-6869.
77. Kucherov F. A., Gordeev E. G., Kashin A. S., Ananikov V. P. Controlled Natural Biomass Deoxygenation Allows the Design of Reusable Hot-Melt Adhesives Acting in a Multiple Oxygen Binding Mode // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. – 2020. – T. 12, № 40. – C. 45394-45403.
78. Hui Z., Gandini A. Polymeric schiff bases bearing furan moieties // *Eur. Polym. J.* – 1992. – T. 28, № 12. – C. 1461-1469.
79. Liu C.-L., Tsai F.-C., Chang C.-C., Hsieh K.-H., Lin J.-L., Chen W.-C. Theoretical analysis on the geometries and electronic structures of coplanar conjugated poly(azomethine)s // *Polymer*. – 2005. – T. 46, № 13. – C. 4950-4957.
80. Choi T.-L., Han K.-M., Park J.-I., Kim D. H., Park J.-M., Lee S. High Performance Organic Thin-Film Transistor based on Amorphous A,B-Alternating Poly(arylenevinylene) Copolymers // *Macromolecules*. – 2010. – T. 43, № 14. – C. 6045-6049.
81. Zhang J., Wang T., Tang X., Peng L., Wei J., Lin L. Methods in the synthesis and conversion of 2,5-Bis-(hydroxymethyl)furan from bio-derived 5-hydroxymethylfurfural and its great potential in polymerization // *BioResources*. – 2018. – T. 13, № 3. – C. 7137-7154.
82. Boufi S., Belgacem M. N., Quillerou J., Gandini A. Urethanes and polyurethanes bearing furan moieties. 4. Synthesis, kinetics and characterization of linear polymers // *Macromolecules*. – 1993. – T. 26, № 25. – C. 6706–6717.

83. Boufi S., Gandini A., Belgacem M. N. Urethanes and polyurethanes bearing furan moieties: 5. Thermoplastic elastomers based on sequenced structures // *Polymer*. – 1995. – Т. 36, № 8. – С. 1689-1696.
84. Zeng C., Seino H., Ren J., Hatanaka K., Yoshie N. Bio-Based Furan Polymers with Self-Healing Ability // *Macromolecules*. – 2013. – Т. 46, № 5. – С. 1794–1802.
85. Zeng C., Seino H., Ren J., Hatanaka K., Yoshie N. Self-healing bio-based furan polymers cross-linked with various bis-maleimides // *Polymer*. – 2013. – Т. 54, № 20. – С. 5351-5357.
86. Gomes M., Gandini A., Silvestre A. J. D., Reis B. Synthesis and characterization of poly(2,5-furan dicarboxylate)s based on a variety of diols // *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* – 2011. – Т. 49, № 17. – С. 3759-3768.
87. Jiang Y., Woortman A. J., Alberda van Ekenstein G. O., Petrovic D. M., Loos K. Enzymatic synthesis of biobased polyesters using 2,5-bis(hydroxymethyl)furan as the building block // *Biomacromolecules*. – 2014. – Т. 15, № 7. – С. 2482-2493.
88. Mitiakoudis A., Gandini A. Synthesis and characterization of furanic polyamides // *Macromolecules*. – 1991. – Т. 24, № 4. – С. 830-835.
89. Gandini A. The irruption of polymers from renewable resources on the scene of macromolecular science and technology // *Green Chem.* – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 1061.
90. Zhang Q., Song M., Xu Y., Wang W., Wang Z., Zhang L. Bio-based polyesters: Recent progress and future prospects // *Prog. Polym. Sci.* – 2021. – Т. 120. – С. 101430.
91. Органическая химия. / Моррисон Р., Бойд Р. – М.: Мир, 1974. – 1134 с.
92. Ткачев Р. П., Битюкова О. С., Дяченко В. Д., Ткачева В. П., Дяченко А. Д. Конкурирующие процессы в конденсации этоксиметиленпроизводных малонового эфира и малондинитрила с СН-кислотами, содержащими тиоамидную группу // *Ж. Общ. Химии*. – 2007. – Т. 77, № 1. – С. 125-132.

93. Раскильдина Г. З., Борисова Ю. Г., Яковенко Е. А., Спирихин Л. В., Злотский С. С. Конденсация СН-кислот с *цис*-1,4-дихлорбут-2-еном // Ж. Общ. Химии. – 2017. – Т. 87, № 1. – С. 157-159.
94. Sezen B., Sames D. What is C–H Bond Activation? // Handbook of C–H Transformations / Dyker G. – Weinheim: Wiley-WCH, 2005. – С. 3-10.
95. Trost B. M. The atom economy--a search for synthetic efficiency // Science. – 1991. – Т. 254, № 5037. – С. 1471-1477.
96. Li C. J., Trost B. M. Green chemistry for chemical synthesis // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2008. – Т. 105, № 36. – С. 13197-13202.
97. Li C. J. Cross-dehydrogenative coupling (CDC): exploring C-C bond formations beyond functional group transformations // Acc. Chem. Res. – 2009. – Т. 42, № 2. – С. 335-344.
98. Yamaguchi J., Yamaguchi A. D., Itami K. C-H bond functionalization: emerging synthetic tools for natural products and pharmaceuticals // Angew. Chem., Int. Ed. – 2012. – Т. 51, № 36. – С. 8960-9009.
99. Abrams D. J., Provencher P. A., Sorensen E. J. Recent applications of C-H functionalization in complex natural product synthesis // Chem. Soc. Rev. – 2018. – Т. 47, № 23. – С. 8925-8967.
100. Li F., Zhang X., Renata H. Enzymatic CH functionalizations for natural product synthesis // Curr. Opin. Chem. Biol. – 2019. – Т. 49. – С. 25-32.
101. Murai S., Kakiuchi F., Sekine S., Tanaka Y., Kamatani A., Sonoda M., Chatani N. Efficient catalytic addition of aromatic carbon-hydrogen bonds to olefins // Nature. – 1993. – Т. 366, № 6455. – С. 529-531.
102. Jones W. D. Conquering the Carbon-Hydrogen Bond // Science. – 2000. – Т. 287, № 5460. – С. 1942-1943.
103. Chen H., Schlecht S., Semple T. C., Hartwig J. F. Thermal, catalytic, regiospecific functionalization of alkanes // Science. – 2000. – Т. 287, № 5460. – С. 1995-1997.

104. Seregin I. V., Gevorgyan V. Direct transition metal-catalyzed functionalization of heteroaromatic compounds // *Chem. Soc. Rev.* – 2007. – T. 36, № 7. – C. 1173-1193.
105. Ackermann L. Carboxylate-assisted transition-metal-catalyzed C-H bond functionalizations: mechanism and scope // *Chem. Rev.* – 2011. – T. 111, № 3. – C. 1315-1345.
106. Carrow B. P., Sampson J., Wang L. Base-Assisted C–H Bond Cleavage in Cross-Coupling: Recent Insights into Mechanism, Speciation, and Cooperativity // *Isr. J. Chem.* – 2019. – T. 60, № 3-4. – C. 230-258.
107. Qin Y., Zhu L., Luo S. Organocatalysis in Inert C-H Bond Functionalization // *Chem. Rev.* – 2017. – T. 117, № 13. – C. 9433-9520.
108. Wang Q., Gu Q., You S. L. Enantioselective Carbonyl Catalysis Enabled by Chiral Aldehydes // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2019. – T. 58, № 21. – C. 6818-6825.
109. Bhattacharjee P., Bora U. Organocatalytic dimensions to the C–H functionalization of the carbocyclic core in indoles: a review update // *Org. Chem. Front.* – 2021. – T. 8, № 10. – C. 2343-2365.
110. Zhang Y., Schilling W., Das S. Metal-Free Photocatalysts for C-H Bond Oxygenation Reactions with Oxygen as the Oxidant // *ChemSusChem.* – 2019. – T. 12, № 13. – C. 2898-2910.
111. Chen J. Y., Wu W., Li Q., Wei W. T. Visible-Light Induced C(sp³)-H Functionalization for the Formation of C–N Bonds under Metal Catalyst-Free Conditions // *Adv. Synth. Catal.* – 2020. – T. 362, № 14. – C. 2770-2777.
112. Natarajan P., König B. Excited-State 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ*) Initiated Organic Synthetic Transformations under Visible-Light Irradiation // *Eur. J. Org. Chem.* – 2021. – T. 2021, № 15. – C. 2145-2161.
113. Wang H., Gao X., Lv Z., Abdelilah T., Lei A. Recent Advances in Oxidative R(1)-H/R(2)-H Cross-Coupling with Hydrogen Evolution via Photo-/Electrochemistry // *Chem. Rev.* – 2019. – T. 119, № 12. – C. 6769-6787.

114. Dagar N., Sen P. P., Roy S. R. Electrifying Sustainability on Transition Metal-Free Modes: An Eco-Friendly Approach for the Formation of C-N Bonds // *ChemSusChem*. – 2021. – T. 14, № 5. – C. 1229-1257.
115. Dimroth O. Directe Einführung von Quecksilber in aromatische Verbindungen // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1898. – T. 31, № 2. – C. 2154-2156.
116. Murahashi S. Synthesis of Phthalimidines from Schiff Bases and Carbon Monoxide // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – T. 77, № 23. – C. 6403-6404.
117. Chatt J., Davidson J. M. 154. The tautomerism of arene and ditertiary phosphine complexes of ruthenium(0), and the preparation of new types of hydrido-complexes of ruthenium(II) // *J. Chem. Soc.* – 1965. – C. 843-855.
118. Janowicz A. H., Bergman R. G. Carbon-hydrogen activation in completely saturated hydrocarbons: direct observation of $M + R-H \rightarrow M(R)(H)$ // *J. Am. Chem. Soc.* – 1982. – T. 104, № 1. – C. 352-354.
119. Hoyano J. K., Graham W. A. G. Oxidative addition of the carbon-hydrogen bonds of neopentane and cyclohexane to a photochemically generated iridium(I) complex // *J. Am. Chem. Soc.* – 1982. – T. 104, № 13. – C. 3723-3725.
120. Kharasch M. S., Isbell H. S. The Chemistry of Organic Gold Compounds. III. Direct Introduction of Gold into the Aromatic Nucleus (Preliminary Communication) // *J. Am. Chem. Soc.* – 1931. – T. 53, № 8. – C. 3053-3059.
121. Erker G. The reaction of intermediate zirconocene-aryne complexes with C-H bonds in the thermolysis of diarylzirconocenes // *J. Organomet. Chem.* – 1977. – T. 134, № 2. – C. 189-202.
122. Roudesly F., Oble J., Poli G. Metal-catalyzed C-H activation/functionalization: The fundamentals // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2017. – T. 426. – C. 275-296.
123. Shilov A. E., Shteinman A. A. Activation of saturated hydrocarbons by metal complexes in solution // *Coord. Chem. Rev.* – 1977. – T. 24, № 2-3. – C. 97-143.

124. Shilov A. E., Shul'pin G. B. Activation of the C–H bond by metal complexes // Russ. Chem. Rev. – 1990. – Т. 59, № 9. – С. 853-866.
125. Shilov A. E., Shul'pin G. B. Activation of C-H Bonds by Metal Complexes // Chem. Rev. – 1997. – Т. 97, № 8. – С. 2879-2932.
126. Garnett J. L., Hodges R. J. Homogeneous metal-catalyzed exchange of aromatic compounds. Isotopic hydrogen labeling procedure // J. Am. Chem. Soc. – 1967. – Т. 89, № 17. – С. 4546-4547.
127. Гольдшлегер Н. Ф., Тябин М. Б., Шилов А. Е., Штейнман А. А. Активация насыщенных углеводородов. Дейтериевый обмен в растворах комплексов переходных металлов // Ж. Физ. Химии. – 1969. – Т. 43, № 8. – С. 2174-2176.
128. Гольдшлегер Н. Ф., Еськова В. В., Шилов А. Е., Штейнман А. А. Реакции алканов в растворах хлоридных комплексов платины // Ж. Физ. Химии. – 1972. – Т. 46, № 5. – С. 1353-1354.
129. Luinstra G. A., Wang L., Stahl S. S., Labinger J. A., Bercaw J. E. C–H activation by aqueous platinum complexes: A mechanistic study // J. Organomet. Chem. – 1995. – Т. 504, № 1-2. – С. 75-91.
130. Shteinman A. A. Activation and selective oxy-functionalization of alkanes with metal complexes: Shilov reaction and some new aspects // J. Mol. Catal. A: Chem. – 2017. – Т. 426. – С. 305-315.
131. Labinger J. A., Bercaw J. E. Understanding and exploiting C-H bond activation // Nature. – 2002. – Т. 417, № 6888. – С. 507-514.
132. Gunsalus N. J., Konnick M. M., Hashiguchi B. G., Periana R. A. Discrete Molecular Catalysts for Methane Functionalization // Isr. J. Chem. – 2014. – Т. 54, № 10. – С. 1467-1480.
133. Labinger J. A. Platinum-Catalyzed C-H Functionalization // Chem. Rev. – 2017. – Т. 117, № 13. – С. 8483-8496.

134. Beletskaya I. P., Cheprakov A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis // *Chem. Rev.* – 2000. – T. 100, № 8. – C. 3009-3066.
135. Littke A. F., Fu G. C. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Chlorides // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2002. – T. 41, № 22. – C. 4176-4211.
136. Bej A., Ghosh K., Sarkar A., Knight D. W. Palladium nanoparticles in the catalysis of coupling reactions // *RSC Adv.* – 2016. – T. 6, № 14. – C. 11446-11453.
137. Roy D., Uozumi Y. Recent Advances in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions at ppm to ppb Molar Catalyst Loadings // *Adv. Synth. Catal.* – 2018. – T. 360, № 4. – C. 602-625.
138. Liu C., Yuan J., Gao M., Tang S., Li W., Shi R., Lei A. Oxidative Coupling between Two Hydrocarbons: An Update of Recent C-H Functionalizations // *Chem. Rev.* – 2015. – T. 115, № 22. – C. 12138-12204.
139. Fernández-Ibáñez M., Jørgensen K., Kancherla S. Recent Developments in Palladium-Catalysed Non-Directed C–H Bond Activation in Arenes // *Synthesis.* – 2019. – T. 51, № 03. – C. 643-663.
140. Moritani I., Fujiwara Y. Aromatic substitution of styrene-palladium chloride complex // *Tetrahedron Lett.* – 1967. – T. 8, № 12. – C. 1119-1122.
141. Fujiwara Y., Moritani I., Matsuda M., Teranishi S. Aromatic substitution of styrene-palladium chloride complex. II Effect of metal acetate // *Tetrahedron Lett.* – 1968. – T. 9, № 5. – C. 633-636.
142. Catellani M., Frignani F., Rangoni A. A Complex Catalytic Cycle Leading to a Regioselective Synthesis of *o,o'*-Disubstituted Vinylarenes // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1997. – T. 36, № 12. – C. 119-122.
143. Chen X., Engle K. M., Wang D. H., Yu J. Q. Palladium(II)-catalyzed C-H activation/C-C cross-coupling reactions: versatility and practicality // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2009. – T. 48, № 28. – C. 5094-5115.

144. He J., Wasa M., Chan K. S. L., Shao Q., Yu J. Q. Palladium-Catalyzed Transformations of Alkyl C-H Bonds // *Chem. Rev.* – 2017. – T. 117, № 13. – C. 8754-8786.
145. Mizoroki T., Mori K., Ozaki A. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1971. – T. 44, № 2. – C. 581-581.
146. Shi L., Zhong X., She H., Lei Z., Li F. Manganese catalyzed C-H functionalization of indoles with alkynes to synthesize bis/trisubstituted indolylalkenes and carbazoles: the acid is the key to control selectivity // *Chem. Commun.* – 2015. – T. 51, № 33. – C. 7136-7139.
147. Lv N., Liu Y., Xiong C., Liu Z., Zhang Y. Cobalt-Catalyzed Oxidant-Free Spirocycle Synthesis by Liberation of Hydrogen // *Org. Lett.* – 2017. – T. 19, № 17. – C. 4640-4643.
148. Wu C., Li P., Fang Y., Zhao J., Xue W., Li Y., Larock R. C., Shi F. Pd-catalyzed oxidative coupling of monosubstituted sydnones and terminal alkynes // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – T. 52, № 29. – C. 3797-3801.
149. Wu G., Zhou J., Zhang M., Hu P., Su W. Palladium-catalyzed direct arylation of benzoxazoles with unactivated simple arenes // *Chem. Commun.* – 2012. – T. 48, № 71. – C. 8964-8966.
150. Ackermann L. Carboxylate-Assisted Transition-Metal-Catalyzed C-H Bond Functionalizations: Mechanism and Scope // *Chem. Rev.* – 2011. – T. 111, № 3. – C. 1315-1345.
151. Shilov A. E., Shul'pin G. B. Activation and Catalytic Reactions of Alkanes in Solutions of Metal Complexes // *Russ. Chem. Rev.* – 1987. – T. 56, № 5. – C. 442-464.
152. Wencel-Delord J., Droge T., Liu F., Glorius F. Towards mild metal-catalyzed C-H bond activation // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – T. 40, № 9. – C. 4740-4761.
153. Hartwig J. F. Evolution of C-H Bond Functionalization from Methane to Methodology // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – T. 138, № 1. – C. 2-24.

154. Alberico D., Scott M. E., Lautens M. Aryl-aryl bond formation by transition-metal-catalyzed direct arylation // *Chem. Rev.* – 2007. – T. 107, № 1. – C. 174-238.
155. Bheeter C. B., Chen L., Soulé J.-F., Doucet H. Regioselectivity in palladium-catalysed direct arylation of 5-membered ring heteroaromatics // *Catal. Sci. Technol.* – 2016. – T. 6, № 7. – C. 2005-2049.
156. Beletskaya I. P., Cheprakov A. V. Modern Heck Reactions // *New Trends in Cross-Coupling: Theory and Applications* / Colacot T. – Cambridge, U.K.: Royal Society of Chemistry, 2014. – C. 355-478.
157. Neufeldt S. R., Sanford M. S. Controlling site selectivity in palladium-catalyzed C-H bond functionalization // *Acc. Chem. Res.* – 2012. – T. 45, № 6. – C. 936-946.
158. Glover B., Harvey K. A., Liu B., Sharp M. J., Tymoschenko M. F. Regioselective palladium-catalyzed arylation of 3-carboalkoxy furan and thiophene // *Org. Lett.* – 2003. – T. 5, № 3. – C. 301-304.
159. Li S., Tang J., Zhao Y., Jiang R., Wang T., Gao G., You J. Cu-catalyzed controllable C-H mono-/di-/triarylations of imidazolium salts for ionic functional materials // *Chem. Commun.* – 2017. – T. 53, № 24. – C. 3489-3492.
160. Gorelsky S. I., Lapointe D., Fagnou K. Analysis of the Palladium-Catalyzed (Aromatic)C-H Bond Metalation-Deprotonation Mechanism Spanning the Entire Spectrum of Arenes // *J. Org. Chem.* – 2012. – T. 77, № 1. – C. 658-668.
161. Gorelsky S. I. Origins of regioselectivity of the palladium-catalyzed (aromatic)C-H bond metalation–deprotonation // *Coord. Chem. Rev.* – 2013. – T. 257, № 1. – C. 153-164.
162. Oeschger R., Su B., Yu I., Ehinger C., Romero E., He S., Hartwig J. Diverse functionalization of strong alkyl C-H bonds by undirected borylation // *Science.* – 2020. – T. 368, № 6492. – C. 736-741.
163. Colby D. A., Bergman R. G., Ellman J. A. Rhodium-catalyzed C-C bond formation via heteroatom-directed C-H bond activation // *Chem. Rev.* – 2010. – T. 110, № 2. – C. 624-655.

164. Lyons T. W., Sanford M. S. Palladium-catalyzed ligand-directed C-H functionalization reactions // *Chem. Rev.* – 2010. – T. 110, № 2. – C. 1147-1169.
165. Sambiagio C., Schonbauer D., Blicek R., Dao-Huy T., Pototschnig G., Schaaf P., Wiesinger T., Zia M. F., Wencel-Delord J., Besset T., Maes B. U. W., Schnurch M. A comprehensive overview of directing groups applied in metal-catalysed C-H functionalisation chemistry // *Chem. Soc. Rev.* – 2018. – T. 47, № 17. – C. 6603-6743.
166. Testa C., Gigot E., Genc S., Decreau R., Roger J., Hierso J. C. *Ortho*-Functionalized Aryltetrazines by Direct Palladium-Catalyzed C-H Halogenation: Application to Fast Electrophilic Fluorination Reactions // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2016. – T. 55, № 18. – C. 5555-5559.
167. Lewis J. C., Bergman R. G., Ellman J. A. Direct functionalization of nitrogen heterocycles via Rh-catalyzed C-H bond activation // *Acc. Chem. Res.* – 2008. – T. 41, № 8. – C. 1013-1025.
168. Mondal M., Begum T., Bharali P. Regioselective C–H and N–H functionalization of purine derivatives and analogues: a synthetic and mechanistic perspective // *Catal. Sci. Technol.* – 2018. – T. 8, № 23. – C. 6029-6056.
169. Ros A., Fernandez R., Lassaletta J. M. Functional group directed C-H borylation // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – T. 43, № 10. – C. 3229-3243.
170. Zhu R. Y., Farmer M. E., Chen Y. Q., Yu J. Q. A Simple and Versatile Amide Directing Group for C-H Functionalizations // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2016. – T. 55, № 36. – C. 10578-10599.
171. Parasram M., Gevorgyan V. Silicon-Tethered Strategies for C-H Functionalization Reactions // *Acc. Chem. Res.* – 2017. – T. 50, № 8. – C. 2038-2053.
172. Schwarz H. Remote functionalization of C-H and C-C bonds by "naked" transition-metal ions (Cosi Fan Tutte) // *Acc. Chem. Res.* – 2002. – T. 22, № 8. – C. 282-287.
173. Leow D., Li G., Mei T. S., Yu J. Q. Activation of remote meta-C-H bonds assisted by an end-on template // *Nature.* – 2012. – T. 486, № 7404. – C. 518-522.

174. Dey A., Maity S., Maiti D. Reaching the south: metal-catalyzed transformation of the aromatic para-position // *Chem. Commun.* – 2016. – T. 52, № 84. – C. 12398-12414.
175. Gandeepan P., Ackermann L. Transient Directing Groups for Transformative C–H Activation by Synergistic Metal Catalysis // *Chem.* – 2018. – T. 4, № 2. – C. 199-222.
176. Li B., Seth K., Niu B., Pan L., Yang H., Ge H. Transient-Ligand-Enabled *ortho*-Arylation of Five-Membered Heterocycles: Facile Access to Mechanochromic Materials // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2018. – T. 57, № 13. – C. 3401-3405.
177. Yang K., Li Q., Liu Y., Li G., Ge H. Catalytic C-H Arylation of Aliphatic Aldehydes Enabled by a Transient Ligand // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – T. 138, № 39. – C. 12775-12778.
178. Wang D. Y., Guo S. H., Pan G. F., Zhu X. Q., Gao Y. R., Wang Y. Q. Direct Dehydrogenative Arylation of Benzaldehydes with Arenes Using Transient Directing Groups // *Org. Lett.* – 2018. – T. 20, № 7. – C. 1794-1797.
179. Martins A., Mariampillai B., Lautens M. Synthesis in the key of Catellani: norbornene-mediated *ortho* C-H functionalization // *Top. Curr. Chem.* – 2010. – T. 292. – C. 1-33.
180. Štefane B., Grošelj U., Svete J., Požgan F., Kočar D., Brodnik Žugelj H. The Influence of the Quinoline Moiety on Direct Pd-Catalyzed Arylation of Five-Membered Heterocycles // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – T. 2019, № 2-3. – C. 432-441.
181. Karlinskii B. Y., Ananikov V. P. Catalytic C-H Functionalization of Unreactive Furan Cores in Bio-Derived Platform Chemicals // *ChemSusChem.* – 2021. – T. 14, № 2. – C. 558-568.
182. Cui S., Zhang Y., Wu Q. Rh(III)-catalyzed C–H activation/cycloaddition of benzamides and methylenecyclopropanes: divergence in ring formation // *Chem. Sci.* – 2013. – T. 4, № 9. – C. 3421.

183. Ishiyama T., Ito H., Sasaki I., Ikeda T., Amou T., Taguchi J. Regioselective C–H Borylation of Heteroaromatic Aldimines with Iridium Complexes // *Synlett.* – 2016. – T. 27, № 10. – C. 1582-1586.
184. Khan B., Khan A. A., Kant R., Koley D. Directing Group-Assisted Copper(II)-Catalyzed *ortho*-Carbonylation to Benzamide using 2,2'-Azobisisobutyronitrile (AIBN) // *Adv. Synth. Catal.* – 2016. – T. 358, № 23. – C. 3753-3758.
185. Liu J., Peng H., Yang Y., Jiang H., Yin B. Regioselective and Stereoselective Pd-Catalyzed Intramolecular Arylation of Furans: Access to Spirooxindoles and 5*H*-Furo[2,3-*c*]quinolin-4-ones // *J. Org. Chem.* – 2016. – T. 81, № 20. – C. 9695-9706.
186. Li H., Jiang Q., Jie X., Shang Y., Zhang Y., Goossen L. J., Su W. Rh/Cu-Catalyzed Ketone β -Functionalization by Merging Ketone Dehydrogenation and Carboxyl-Directed C–H Alkylation // *ACS Catal.* – 2018. – T. 8, № 6. – C. 4777-4782.
187. Tan E., Quinonero O., Elena de Orbe M., Echavarren A. M. Broad-Scope Rh-Catalyzed Inverse-Sonogashira Reaction Directed by Weakly Coordinating Groups // *ACS Catal.* – 2018. – T. 8, № 3. – C. 2166-2172.
188. Zhang T., Shen H. C., Xu J. C., Fan T., Han Z. Y., Gong L. Z. Pd(II)-Catalyzed Asymmetric Oxidative Annulation of N-Alkoxyheteroaryl Amides and 1,3-Dienes // *Org. Lett.* – 2019. – T. 21, № 7. – C. 2048-2051.
189. Gottumukkala A. L., Doucet H. Palladium-Catalyzed Direct C-4 Arylation of 2,5-Disubstituted Furans with Aryl Bromides // *Adv. Synth. Catal.* – 2008. – T. 350, № 14-15. – C. 2183-2188.
190. Valero M., Kruissink T., Blass J., Weck R., Gussregen S., Plowright A. T., Derdau V. C-H Functionalization-Prediction of Selectivity in Iridium(I)-Catalyzed Hydrogen Isotope Exchange Competition Reactions // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2020. – T. 59, № 14. – C. 5626-5631.
191. Pezzetta C., Veiros L. F., Oble J., Poli G. Murai Reaction on Furfural Derivatives Enabled by Removable N,N'-Bidentate Directing Groups // *Chem. - Eur. J.* – 2017. – T. 23, № 35. – C. 8385-8389.

192. Sala R., Roudesly F., Veiros L. F., Broggini G., Oble J., Poli G. Ru-Catalyzed Carbonylative Murai Reaction: Directed C3-Acylation of Biomass-Derived 2-Formyl Heteroaromatics // *Adv. Synth. Catal.* – 2020. – T. 362, № 12. – C. 2486-2493.
193. Murai S., Chatani N., Kakiuchi F. Catalytic addition of C-H bonds to multiple bonds // *Pure Appl. Chem.* – 1997. – T. 69, № 3. – C. 589-594.
194. Siopa F., Cladera V.-A. R., Afonso C. A. M., Oble J., Poli G. Ruthenium-Catalyzed C-H Arylation and Alkenylation of Furfural Imines with Boronates // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – T. 2018, № 44. – C. 6101-6106.
195. Ravasco J. M. J. M., Monteiro C. M., Siopa F., Trindade A. F., Oble J., Poli G., Simeonov S. P., Afonso C. A. M. Creating Diversity from Biomass: A Tandem Bio/Metal-Catalysis towards Chemoselective Synthesis of Densely Substituted Furans // *ChemSusChem.* – 2019. – T. 12, № 20. – C. 4629-4635.
196. Li F., Li X., Gong T., Fu Y. Selective Conversion of Furoic Acid Derivatives to Multi-Substituted Furanacrylate by a Ruthenium Catalyst // *ChemCatChem.* – 2019. – T. 11, № 20. – C. 5124-5130.
197. Kolb H. C., Finn M. G., Sharpless K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2001. – T. 40, № 11. – C. 2004-2021.
198. Kolb H. C., Sharpless K. B. The growing impact of click chemistry on drug discovery // *Drug Discovery Today.* – 2003. – T. 8, № 24. – C. 1128-1137.
199. Agalave S. G., Maujan S. R., Pore V. S. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores // *Chem. - Asian J.* – 2011. – T. 6, № 10. – C. 2696-2718.
200. Thirumurugan P., Matosiuk D., Jozwiak K. Click chemistry for drug development and diverse chemical-biology applications // *Chem. Rev.* – 2013. – T. 113, № 7. – C. 4905-4979.
201. Agard N. J., Prescher J. A., Bertozzi C. R. A strain-promoted [3 + 2] azide-alkyne cycloaddition for covalent modification of biomolecules in living systems // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – T. 126, № 46. – C. 15046-15047.

202. Baskin J. M., Prescher J. A., Laughlin S. T., Agard N. J., Chang P. V., Miller I. A., Lo A., Codelli J. A., Bertozzi C. R. Copper-free click chemistry for dynamic in vivo imaging // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2007. – T. 104, № 43. – C. 16793-16797.
203. Tiwari V. K., Mishra B. B., Mishra K. B., Mishra N., Singh A. S., Chen X. Cu-Catalyzed Click Reaction in Carbohydrate Chemistry // *Chem. Rev.* – 2016. – T. 116, № 5. – C. 3086-3240.
204. Lutz J. F. 1,3-dipolar cycloadditions of azides and alkynes: a universal ligation tool in polymer and materials science // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2007. – T. 46, № 7. – C. 1018-1025.
205. Binder W. H., Sachsenhofer R. ‘Click’ Chemistry in Polymer and Materials Science // *Macromol. Rapid Commun.* – 2007. – T. 28, № 1. – C. 15-54.
206. Hoyle C. E., Lowe A. B., Bowman C. N. Thiol-click chemistry: a multifaceted toolbox for small molecule and polymer synthesis // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – T. 39, № 4. – C. 1355-1387.
207. Moses J. E., Moorhouse A. D. The growing applications of click chemistry // *Chem. Soc. Rev.* – 2007. – T. 36, № 8. – C. 1249-1262.
208. Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides // *J. Org. Chem.* – 2002. – T. 67, № 9. – C. 3057-3064.
209. Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2002. – T. 41, № 14. – C. 2596-2599.
210. Huisgen R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1963. – T. 2, № 10. – C. 565-598.
211. Huisgen R. Cycloadditions— Definition, Classification, and Characterization // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1968. – T. 7, № 5. – C. 321-328.

212. Wang C., Ikhlef D., Kahlal S., Saillard J.-Y., Astruc D. Metal-catalyzed azide-alkyne “click” reactions: Mechanistic overview and recent trends // *Coord. Chem. Rev.* – 2016. – T. 316. – C. 1-20.
213. Meldal M., Tornøe C. W. Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition // *Chem. Rev.* – 2008. – T. 108, № 8. – C. 2952-3015.
214. Hein J. E., Fokin V. V. Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – T. 39, № 4. – C. 1302-1315.
215. Fantoni N. Z., El-Sagheer A. H., Brown T. A Hitchhiker's Guide to Click-Chemistry with Nucleic Acids // *Chem. Rev.* – 2021. – T. 121, № 12. – C. 7122-7154.
216. Boren B. C., Narayan S., Rasmussen L. K., Zhang L., Zhao H., Lin Z., Jia G., Fokin V. V. Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: scope and mechanism // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – T. 130, № 28. – C. 8923-8930.
217. Sultana J., Sarma D. Ag-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: copper free approaches for synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles // *Catal. Rev.: Sci. Eng.* – 2019. – T. 62, № 1. – C. 96-117.
218. Diaz Arado O., Monig H., Wagner H., Franke J. H., Langewisch G., Held P. A., Studer A., Fuchs H. On-surface azide-alkyne cycloaddition on Au(111) // *ACS Nano.* – 2013. – T. 7, № 10. – C. 8509-8515.
219. Ding S., Jia G., Sun J. Iridium-catalyzed intermolecular azide-alkyne cycloaddition of internal thioalkynes under mild conditions // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2014. – T. 53, № 7. – C. 1877-1880.
220. Kim W. G., Baek S. Y., Jeong S. Y., Nam D., Jeon J. H., Choe W., Baik M. H., Hong S. Y. Chemo- and regioselective click reactions through nickel-catalyzed azide-alkyne cycloaddition // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – T. 18, № 17. – C. 3374-3381.
221. Smith C. D., Greaney M. F. Zinc mediated azide-alkyne ligation to 1,5- and 1,4,5-substituted 1,2,3-triazoles // *Org. Lett.* – 2013. – T. 15, № 18. – C. 4826-4829.

222. Ma J., Ding S. Transition Metal-Catalyzed Cycloaddition of Azides with Internal Alkynes // *Asian J. Org. Chem.* – 2020. – T. 9, № 12. – C. 1872-1888.
223. Narayan S., Muldoon J., Finn M. G., Fokin V. V., Kolb H. C., Sharpless K. B. "On water": unique reactivity of organic compounds in aqueous suspension // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2005. – T. 44, № 21. – C. 3275-3279.
224. Bock V. D., Hiemstra H., van Maarseveen J. H. Cu^I-Catalyzed Alkyne–Azide “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006. – T. 2006, № 1. – C. 51-68.
225. Worrell B. T., Malik J. A., Fokin V. V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions // *Science.* – 2013. – T. 340, № 6131. – C. 457-460.
226. Belkheira M., El Abed D., Pons J. M., Bressy C. Organocatalytic synthesis of 1,2,3-triazoles from unactivated ketones and arylazides // *Chem. - Eur. J.* – 2011. – T. 17, № 46. – C. 12917-12921.
227. Ramachary D. B., Shashank A. B., Karthik S. An organocatalytic azide-aldehyde [3+2] cycloaddition: high-yielding regioselective synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2014. – T. 53, № 39. – C. 10420-10424.
228. Zalesskiy S. S., Shlapakov N. S., Ananikov V. P. Visible light mediated metal-free thiol-yne click reaction // *Chem. Sci.* – 2016. – T. 7, № 11. – C. 6740-6745.
229. Burykina J. V., Shlapakov N. S., Gordeev E. G., König B., Ananikov V. P. Selectivity control in thiol-yne click reactions via visible light induced associative electron upconversion // *Chem. Sci.* – 2020. – T. 11, № 37. – C. 10061-10070.
230. Degtyareva E. S., Burykina J. V., Ananikov V. P. ESI-MS Analysis of Thiol-yne Click Reaction in Petroleum Medium // *Molecules.* – 2021. – T. 26, № 10. – C. 2896.
231. Díaz D. D., Punna S., Holzer P., McPherson A. K., Sharpless K. B., Fokin V. V., Finn M. G. Click chemistry in materials synthesis. 1. Adhesive polymers from copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition // *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* – 2004. – T. 42, № 17. – C. 4392-4403.

232. Scheel A. J., Komber H., Voit B. I. Novel Hyperbranched Poly([1,2,3]-triazole)s Derived from AB₂ Monomers by a 1,3-Dipolar Cycloaddition // *Macromol. Rapid Commun.* – 2004. – T. 25, № 12. – C. 1175-1180.
233. Katritzky A. R., Meher N. K., Hanci S., Gyanda R., Tala S. R., Mathai S., Duran R. S., Bernard S., Sabri F., Singh S. K., Doskocz J., Ciaramitaro D. A. Preparation and characterization of 1,2,3-triazole-cured polymers from endcapped azides and alkynes // *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* – 2008. – T. 46, № 1. – C. 238-256.
234. van Steenis D. J., David O. R., van Strijdonck G. P., van Maarseveen J. H., Reek J. N. Click-chemistry as an efficient synthetic tool for the preparation of novel conjugated polymers // *Chem. Commun.* – 2005. – T. 2005, № 34. – C. 4333-4335.
235. Xie J., Hu L., Shi W., Deng X., Cao Z., Shen Q. Synthesis and nonlinear optical properties of hyperbranched polytriazole containing second-order nonlinear optical chromophore // *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* – 2008. – T. 46, № 12. – C. 1140-1148.
236. Michinobu T., Inazawa Y., Hiraki K., Katayama Y., Masai E., Nakamura M., Ohara S., Shigehara K. A Novel Biomass-based Polymer Prepared from Lignin-derived Stable Metabolic Intermediate by Copper(I)-catalyzed Azide–Alkyne Click Reaction // *Chem. Lett.* – 2008. – T. 37, № 2. – C. 154-155.
237. Hong Y., Lam J. W., Tang B. Z. Aggregation-induced emission // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – T. 40, № 11. – C. 5361-5388.
238. Qin A., Lam J. W. Y., Tang L., Jim C. K. W., Zhao H., Sun J., Tang B. Z. Polytriazoles with Aggregation-Induced Emission Characteristics: Synthesis by Click Polymerization and Application as Explosive Chemosensors // *Macromolecules.* – 2009. – T. 42, № 5. – C. 1421-1424.
239. Qin A., Lam J. W., Tang B. Z. Click polymerization // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – T. 39, № 7. – C. 2522-2544.

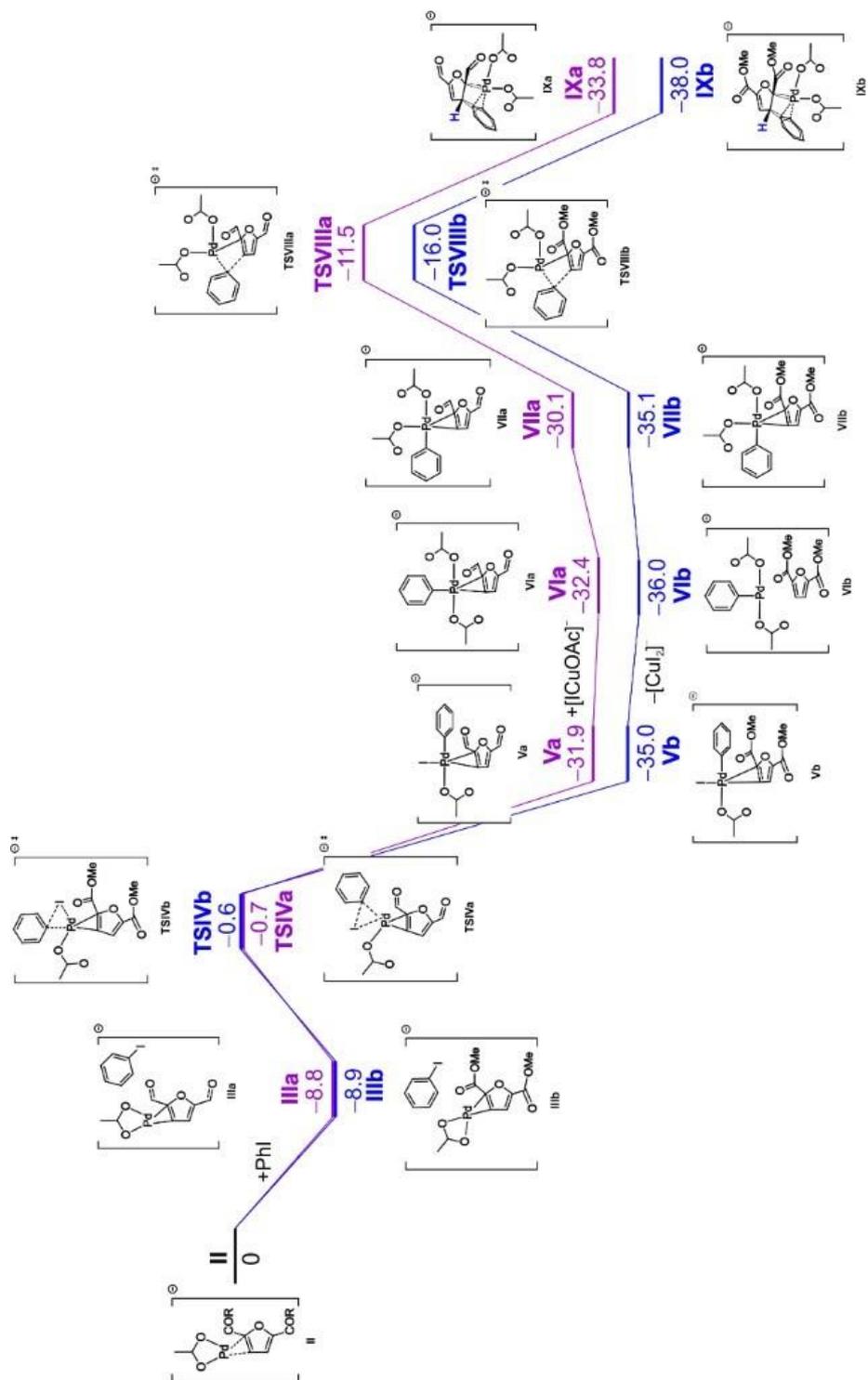
240. Qin A., Lam J. W. Y., Tang B. Z. Click Polymerization: Progresses, Challenges, and Opportunities // *Macromolecules*. – 2010. – T. 43, № 21. – C. 8693-8702.
241. Li H.-k., Sun J.-z., Qin A.-j., Tang B. Z. Azide-alkyne click polymerization: An update // *Chin. J. Polym. Sci.* – 2011. – T. 30, № 1. – C. 1-15.
242. Click Polymerization. Под ред. Qin A., Tang B. Z. – London: The Royal Society of Chemistry, 2018. – Т. 30: Polymer Chemistry. – 248 с.
243. Cao H., Shen D., Zhan H., Yang L. Palladium-Catalyzed Direct Arylation Reaction of 2,3,5-Trisubstituted Furans with Aryl Iodides or Aryl Bromides // *Synlett*. – 2011. – T. 2011, № 10. – C. 1472-1476.
244. Degtyareva E. S., Erokhin K. S., Kashin A. S., Ananikov V. P. Switchable Ni-catalyzed bis-thiolation of acetylene with aryl disulfides as an access to functionalized alkenes and 1,3-dienes // *Appl. Catal., A*. – 2019. – T. 571. – C. 170-179.
245. Crabtree R. H. Resolving heterogeneity problems and impurity artifacts in operationally homogeneous transition metal catalysts // *Chem. Rev.* – 2012. – T. 112, № 3. – C. 1536-1554.
246. Eremin D. B., Ananikov V. P. Understanding active species in catalytic transformations: From molecular catalysis to nanoparticles, leaching, “Cocktails” of catalysts and dynamic systems // *Coord. Chem. Rev.* – 2017. – T. 346. – C. 2-19.
247. de Vries J. G. A unifying mechanism for all high-temperature Heck reactions. The role of palladium colloids and anionic species // *Dalton Trans.* – 2006. – T. 2006, № 3. – C. 421-429.
248. Kucherov F. A., Galkin K. I., Gordeev E. G., Ananikov V. P. Efficient route for the construction of polycyclic systems from bioderived HMF // *Green Chem.* – 2017. – T. 19, № 20. – C. 4858-4864.
249. Kozlov K. S., Romashov L. V., Ananikov V. P. A tunable precious metal-free system for selective oxidative esterification of biobased 5-(hydroxymethyl)furfural // *Green Chem.* – 2019. – T. 21, № 12. – C. 3464-3468.

250. Kucherov F. A., Romashov L. V., Galkin K. I., Ananikov V. P. Chemical Transformations of Biomass-Derived C₆-Furanic Platform Chemicals for Sustainable Energy Research, Materials Science, and Synthetic Building Blocks // *ACS Sustainable Chem. Eng.* – 2018. – T. 6, № 7. – C. 8064-8092.
251. Wu X.-F., Shen C. Selective Preparation of Xanthenes from 2-Bromofluorobenzenes and Salicylaldehydes via Palladium-Catalyzed Acylation–S_NAr Approach // *Synlett.* – 2016. – T. 27, № 08. – C. 1269-1273.
252. Swyka R. A., Zhang W., Richardson J., Ruble J. C., Krische M. J. Rhodium-Catalyzed Aldehyde Arylation via Formate-Mediated Transfer Hydrogenation: Beyond Metallic Reductants in Grignard/Nozaki-Hiyami-Kishi-Type Addition // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – T. 141, № 5. – C. 1828-1832.
253. Fakhrutdinov A. N., Karlinskii B. Y., Minyaev M. E., Ananikov V. P. Unusual Effect of Impurities on the Spectral Characterization of 1,2,3-Triazoles Synthesized by the Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Click Reaction // *J. Org. Chem.* – 2021. – T. 86, № 17. – C. 11456-11463.
254. Wijtmans M., de Graaf C., de Kloe G., Istyastono E. P., Smit J., Lim H., Boonnak R., Nijmeijer S., Smits R. A., Jongejan A., Zuiderveld O., de Esch I. J. P., Leurs R. Triazole Ligands Reveal Distinct Molecular Features That Induce Histamine H₄ Receptor Affinity and Subtly Govern H₄/H₃ Subtype Selectivity // *J. Med. Chem.* – 2011. – T. 54, № 6. – C. 1693-1703.
255. Izunobi J. U., Higginbotham C. L. Polymer Molecular Weight Analysis by ¹H NMR Spectroscopy // *J. Chem. Educ.* – 2011. – T. 88, № 8. – C. 1098-1104.

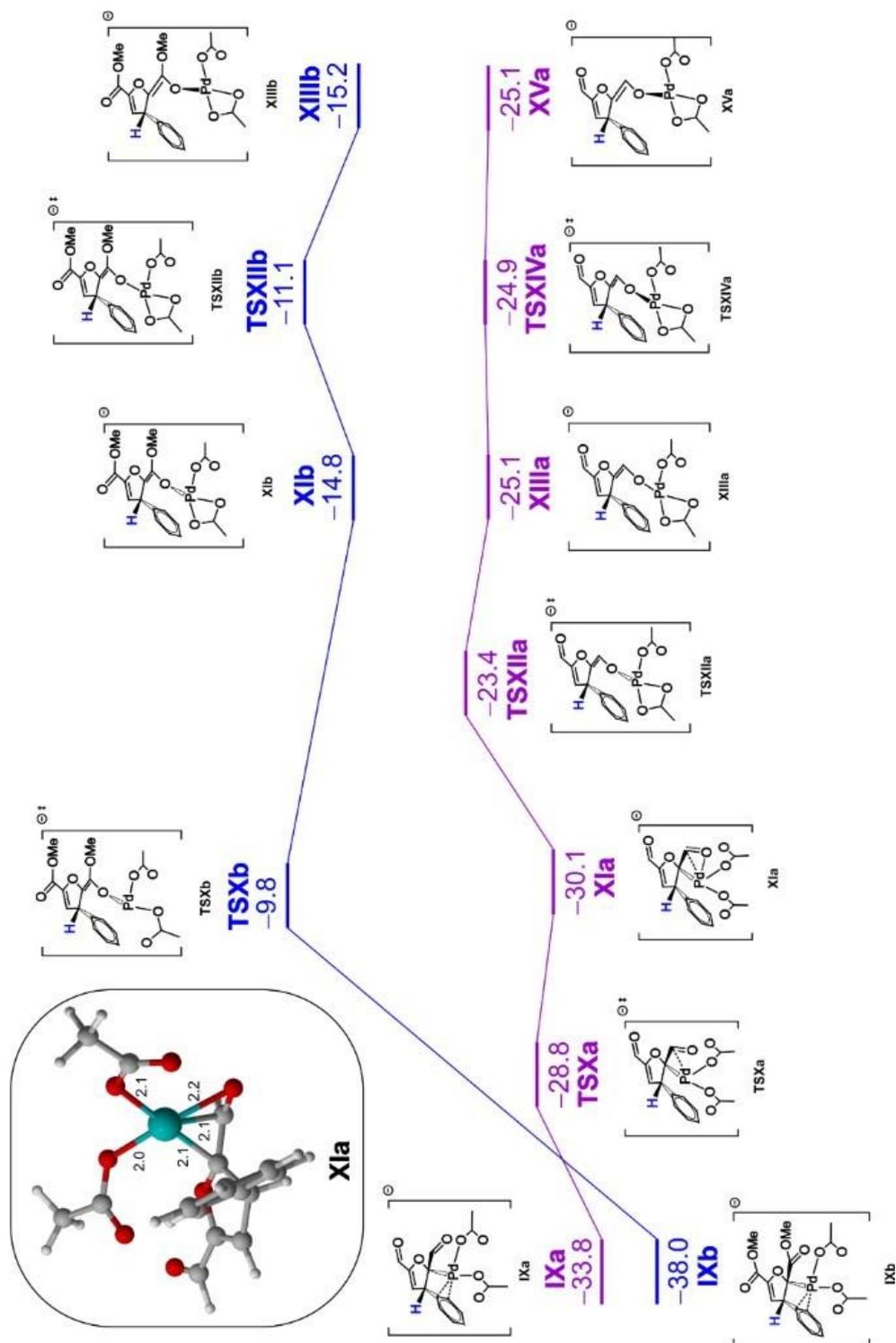
ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А. Энергетические профили реакции фенилирования 2,5-диформилфурана **1** (пурпурный цвет) и диметил 2,5-фурандикарбоксилата **2** (синий цвет).

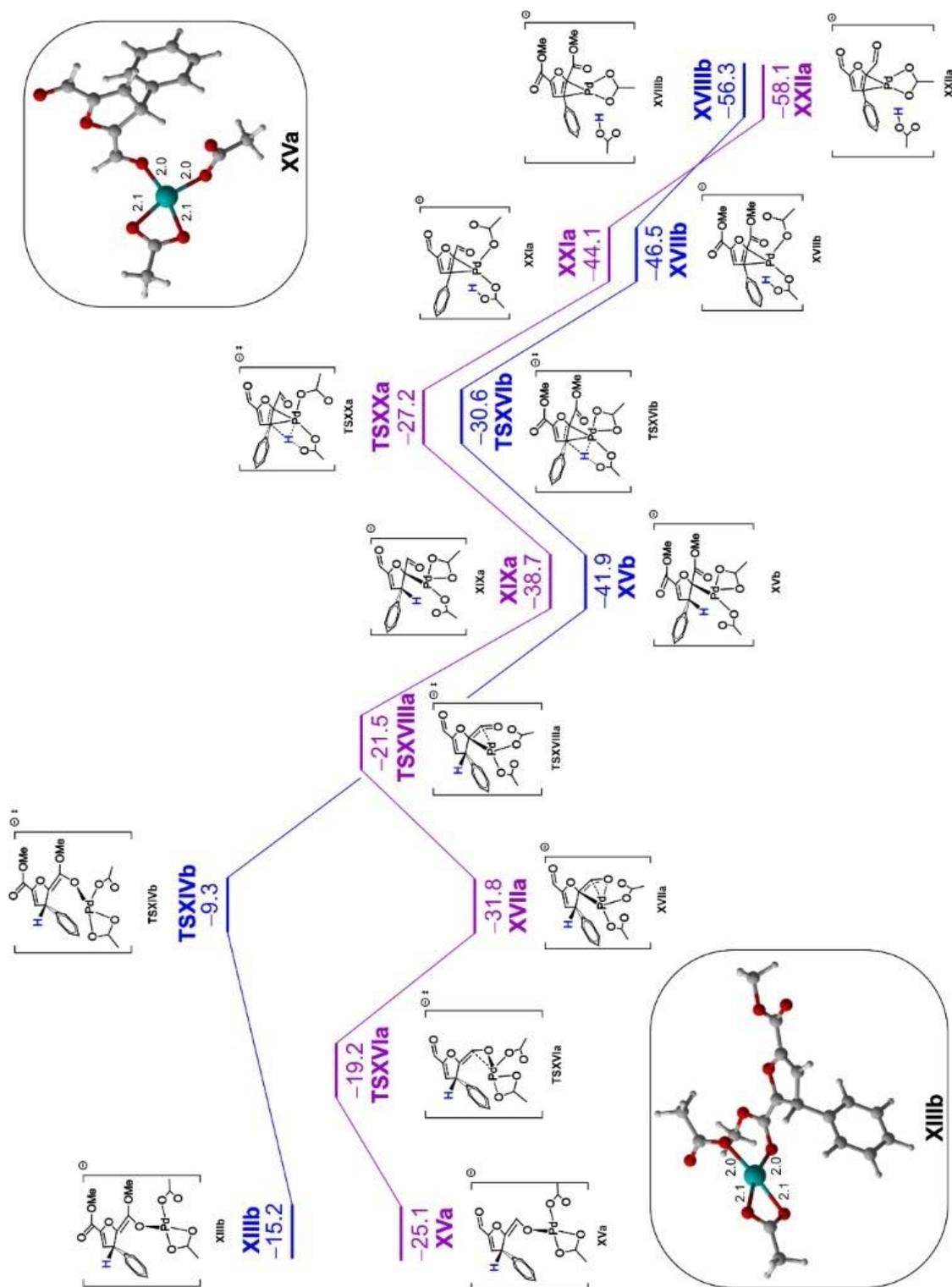
Все расчёты выполнены к.х.н. Костюковичем А. Ю. в рамках теории функционала плотности (DFT) Кона-Шэма с использованием программного пакета Gaussian 16. Оптимизация геометрии и расчеты частот колебаний выполнены с использованием функционала PBE1PBE. Для всех атомов, кроме Pd и I, использовался базисный набор 6-311G(d,p). Трехэкспоненциальный базис Def2-TZVP с одним набором поляризационных функций и псевдопотенциалом использовался для атомов Pd и I. D3 версия дисперсии Grimme с демпфированием Беке-Джонсона (GD3BJ) была добавлена для лучшего описания нековалентных взаимодействий. Все геометрические формы оптимизированы без каких-либо ограничений. Колебательный анализ выполнен в гармоническом приближении при 298 К и 1 атм. Модель SMD (модель сольватации, основанная на плотности заряда в молекулах растворенного вещества) использовалась в качестве континуальной модели среды растворителя. Все рассчитанные структуры основных состояний не имели мнимых колебаний, все структуры промежуточных состояний имели одну мнимую частоту. Энергии представлены в ккал/моль относительно наиболее стабильного комплекса палладия(0): [Pd(DFF)OAc]⁻.



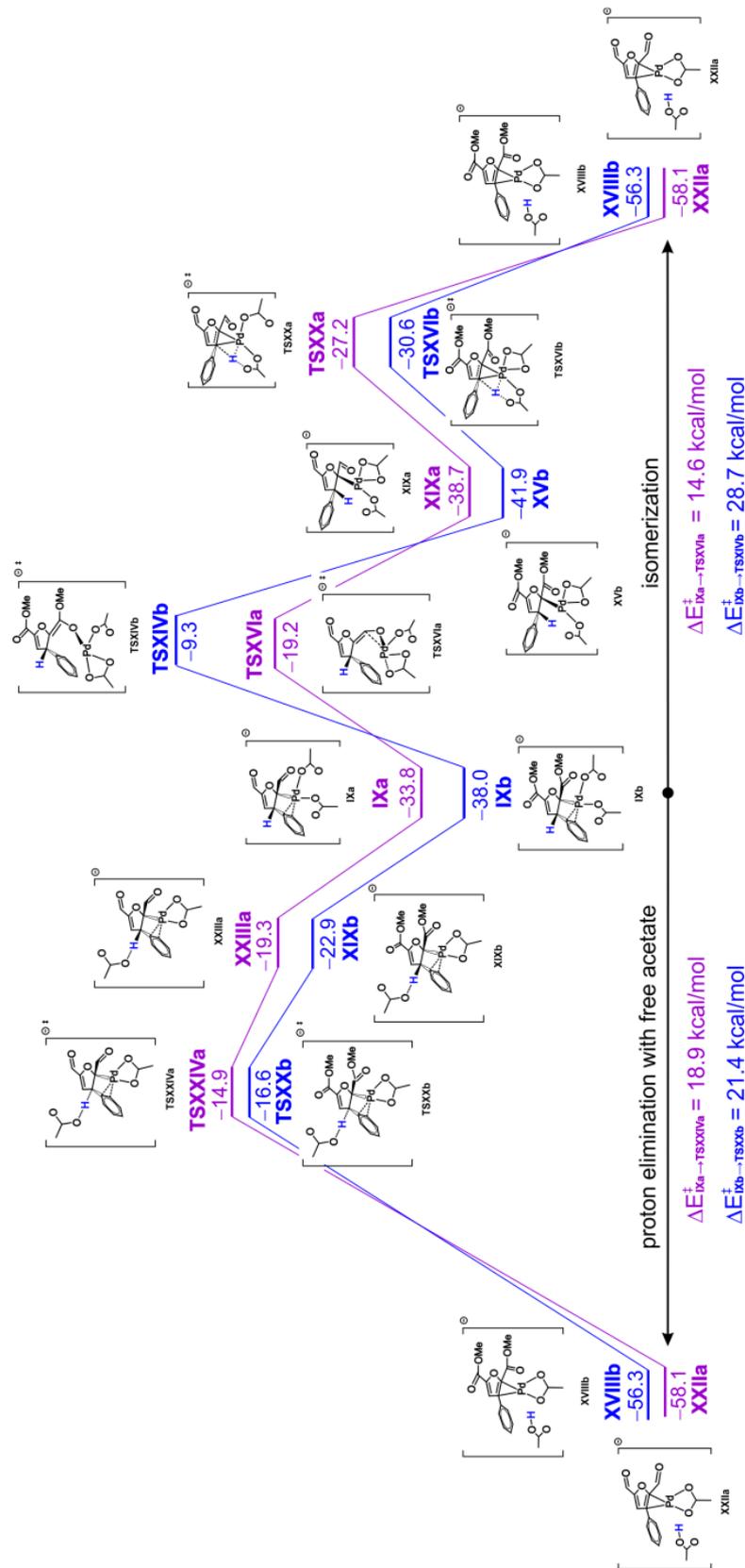
Часть 1: окислительное присоединение, обмен лигандов между Pd и Cu, внедрение по двойной связи (общая энергия, ккал/моль).



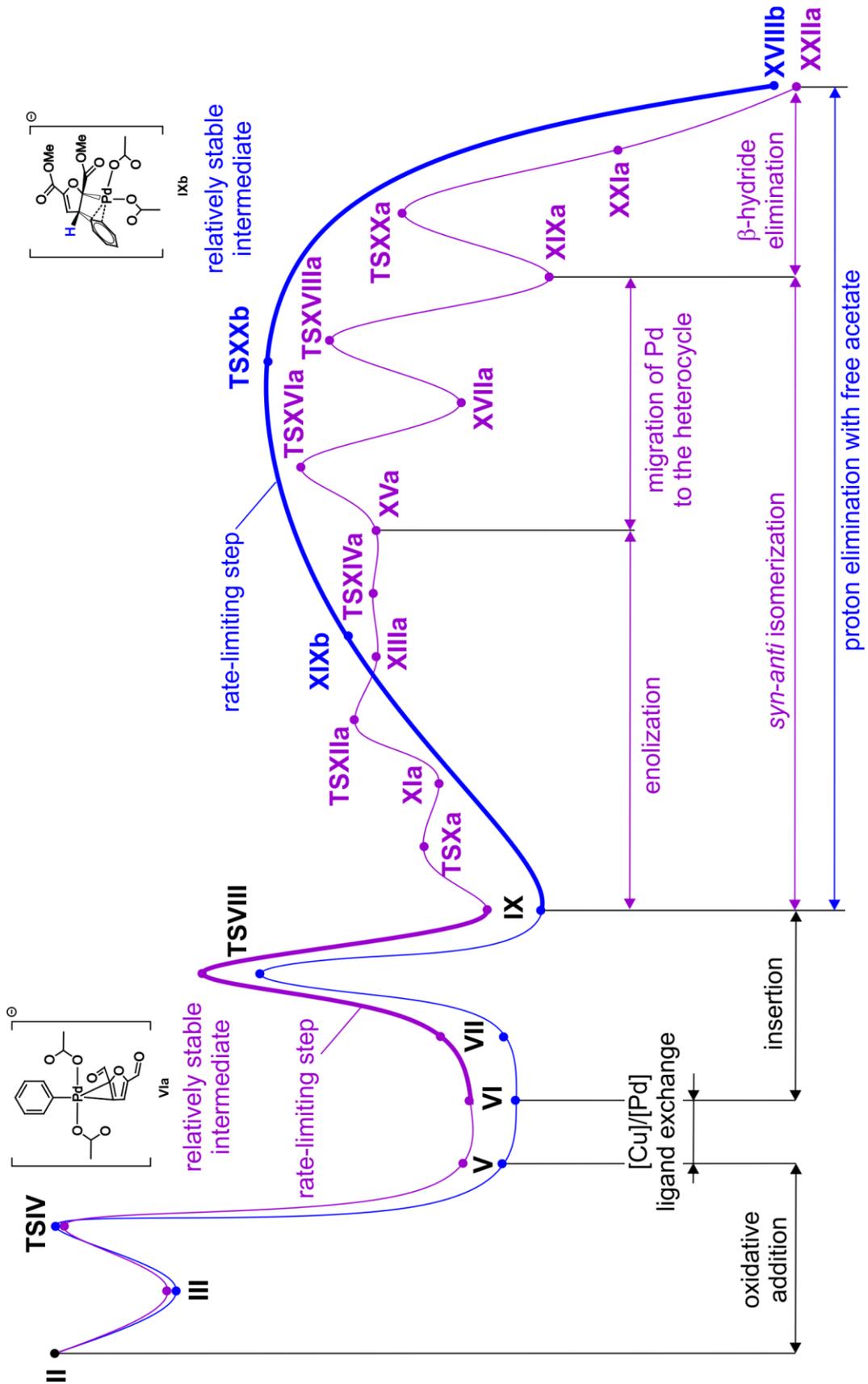
Часть 2: образование енолятов (общая энергия, ккал/моль). Структура интермедиата **XIa** приведена с указанием межатомных расстояний (Å).



Часть 3: образование интермедиатов с *син*-расположением атомов водорода и палладия с последующим отрывом водорода от гетероцикла (общая энергия, ккал/моль). Структуры енолятных комплексов **XVa** и **XIIIb** приведены с указанием межатомных расстояний (Å).



Часть 4: сравнение энергетических профилей двух возможных путей элиминирования водорода: через отрыв протона внешним основанием (левый путь) и через енолизацию (правый путь) (общая энергия, ккал/моль). Для наглядности сравнения приведены лишь ключевые интермедиаты.



Часть 5: сравнение полных энергетических профилей реакции фенилирования 2,5-диформилфурана **1** (пурпурный цвет) и диметил 2,5-фурандикарбоксилата **2** (синий цвет) с указанием этапов каталитического цикла.