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

На правах рукописи

АВЕРОЧКИН ГЛЕБ МИХАЙЛОВИЧ

СИСТЕМАТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИЙ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ С УЧАСТИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ГИДРОКСИМЕТИЛФУРФУРОЛА

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

Академик РАН, д.х.н. В.П. Анаников

Москва - 2022

Оглавление

CI	ИС	ОК СОКРАЩЕНИЙ	3
BE	ведн	ЕНИЕ	5
1.	Л	ИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	8
	1.1 хими	Конверсия растительной биомассы в С6-фураны: возобновляемая альтернатива для ического производства	8
	1.2	Конверсия возобновляемых С6 фуранов в производные бензола	.12
	1.2	2.1 Реакции [4+2] циклоприсоединения С ₆ фуранов с алкенами	.14
	1.2	2.2 Реакции [4+2] циклоприсоединения C ₆ фуранов с алкинами	.20
	1.2	2.3 Реакции [4+2] циклоприсоединения С ₆ фуранов с аринами	.23
	1.2	2.4 Методы ароматизации аддуктов Дильса-Альдера	.33
	1.3	Тандемные реакции циклоприсоединения фуранов	.42
	1.3	3.1 Тандемные реакции циклоприсоединения/ароматизации производных ГМФ	.42
	1.3	3.2 Реакции внутримолекулярного циклоприсоединения С ₆ фуранов	.50
	1.3	3.3 Реакции каскадного циклоприсоединения фуранов	.54
2.	OI	БСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	.60
	2.1	Реакции циклоприсоединения производных ГМФ с алкинами	.60
	2.1 ци	1.1 Исследование связи структуры и активности производных ГМФ в реакциях клоприсоединения с алкинами	.60
	2.1	1.2 Ароматизация аддуктов в бензолы и фенолы	.70
	2.2	Каскадные реакции циклоприсоединения димерных производных ГМФ	.73
3.	Эŀ	КСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	.83
	3.1	Общая информация	.83
	3.2	Синтез производных ГМФ	.84
	3.3	Реакции циклоприсоединения производных ГМФ с алкинами	.95
	3.4	Реакции циклоприсоединения производных ГМФ с прочими диенофилами1	107
	3.5	Реакции ароматизации1	108
BF	JBO	рды1	10
БЛ	ΙАΓ(ОДАРНОСТИ1	111
CI	ИС	ОК ПУБЛИКАЦИЙ1	12
CI	ис	ОК ЛИТЕРАТУРЫ1	13
Πŀ	РИЛ	ОЖЕНИЕ1	137

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 2,5-ДМФ 2,5-диметилфуран
- БАМФ 2,5-бис(аминометил)фуран
- БГМФ 2,5-бис(гидроксиметил)фуран
- ВЗМО высшая занятая молекулярная орбиталь
- ГМФ 5-гидроксиметилфурфурол
- ГМФКК 5-гидроксиметилфуран-2-карбоновая кислота
- ГХ-МС газовая хромато-масс-спектрометрия
- ДМСО диметилсульфоксид
- ДМФ диметилформамид
- ДФФ 2,5-диформилфуран
- ДХЭ дихлорэтан
- ДХМ дихлорметан
- кат. катализатор
- к.т. комнатная температура
- МС-ИЭР масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
- ТГФ тетрагидрофуран
- ФДКК фуран-2,5-дикарбоновая кислота
- экв. химический эквивалент
- ЯМР ядерный магнитный резонанс
- Beta бета цеолит
- ВІNАР 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
- bmim 1-бутил-3-метилимидазолий
- DMAP 4-диметиламинопиридин
- EDC 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

- emim 1-этил-3-метилимидазолий
- НУ кислотный фожазит
- HMDS гексаметилдисилазан
- МW микроволновое излучение
- MS молекулярные сита
- Ру пиридин
- SBA-15 мезопористый материал на основе SiO₂
- SAPO цеолит (SiO₂)_x(Al₂O₃)_y(P₂O₅)_z
- TBDMS трет-бутилдиметилсилил
- TBS трет-бутилдиметилсилил
- ТНР тетрагидропиран
- ТFA трифторуксусная кислота
- TIPS триизопропил силан
- STAВ триацетокси борогидрид натрия
- USY деалюминированный ультрастабильный фожазит
- ZSM-5 цеолит Na_nAl_nSi_{96-n}O₁₉₂·16H₂O

ВВЕДЕНИЕ

<u>Актуальность темы</u>. В последние десятилетия в науке и промышленности большое внимание сосредоточено на снижении зависимости мировой экономики от исчерпаемых ресурсов. Ключевыми вопросами стали их быстрое истощение, экологические проблемы, чрезмерные выбросы углекислого газа. Современный уровень жизни и стремительный технический прогресс до сих пор обеспечиваются производствами, основанными на использовании ископаемых источников углерода. В настоящее время только около 10% химикатов и менее 2% органических материалов генерируются из альтернативного (неископаемого) сырья [1, 2]. В соответствии с концепцией устойчивого развития [3-8], необходимы эффективные и надежные методы интеграции возобновляемых источников углерода в технологии химического производства.

Биомасса Земли, состоящая преимущественно из наземных растений, представляет собой крупнейший источник возобновляемого углерода и практически неисчерпаема. Мировое годовое производство оценивается примерно в 1,7×10¹¹ т [9], что достаточно для удовлетворения растущих потребностей человечества в органических материалах и топливе. Несмотря на это, современные технологии не позволяют эффективно использовать растительное сырьё. Принципиальное отличие данного подхода от нефтепереработки заключается в необходимости более сложных многокомпонентных процессов.

Для увеличения эффективности переработки растительного сырья, в 2010 году американским департаментом энергетики были выбраны 14 «соединений-платформ», призванных стать основой для возобновляемой химической промышленности будущего. В этот список вошли спирты (сорбит, ксилит), сахара (этанол, глицерин), кислоты (молочная, янтарная, 3-гидроксипропановая, левулиновая), фураны (фурфурол, 5-гидроксиметилфурфурол, 2,5фурандикарбоновая кислота) и углеводороды (изопрен и другие) [10]. Среди перечисленных веществ фураны имеют высокий синтетический потенциал, и 5-гидроксиметилфурфурол (ГМФ) воспринимается научным сообществом как ключевой элемент перехода к возобновляемому химическому производству [11-15]. На сегодняшний день уровень интереса к теме синтеза ГМФ и его химии чрезвычайно высок: по данным Web of Science более 10000 научных статей и патентов были опубликованы за последние 10 лет.

Цели и задачи:

• Разработка методики получения аддуктов производных ГМФ с алкинами;

• Определение взаимосвязи структуры и активности производных ГМФ в реакциях Дильса-Альдера;

• Подбор условий ароматизации получаемых аддуктов в производные бензола и фенола;

• Разработка методик каскадных реакций циклоприсоединения для димерных производных ГМФ.

Научная новизна работы. Впервые была систематически изучена связь структуры и активности производных ГМФ в реакциях циклоприсоединения с алкинами. Получена серия ранее неописанных 7-оксанорборнадиенов и разработаны методы их ароматизации в производные бензола и фенола. Впервые производные ГМФ были использованы в двухкомпонентной каскадной реакции $2 \times [4 + 2]$ циклоприсоединения. Разработан новый подход к функционализации производных ГМФ с использованием их димеров в реакциях каскадного циклоприсоединения с алкинами. Изучен процесс конверсии доступных для получения из растительной биомассы фуранов в ароматические соединения.

Практическая значимость работы. Реакция циклоприсоединения является первым шагом в процессе перехода от доступных из растительной биомассы фуранов к замещенным ароматическим соединениям. Для детального изучения круга пригодных субстратов были протестированы различные типы производных ГМФ. Систематически варьировалось несколько параметров: тип заместителей, симметрия, способность образовывать водородные связи, делокализация электронной плотности, стерическая затрудненность заместителей, количество фурановых колец. Это позволило выявить связь структуры и активности фуранов в реакциях производные ΓΜΦ циклоприсоединения. Активные реагируют с лиметил ацетилендикарбоксилатом (ДМАД), образуя 7-оксанорборнадиены с отличными выходами. Показано, что получаемые аддукты легко ароматизуются в производные бензола под действием Fe₂(CO)₉, сохраняя все функциональные группы. Это открывает новые возможности для синтеза потенциальных мономеров 3,6-бис(гидроксиметил)фталатов. Разработана методика ароматизации 7-оксанорборнадиенов в фенолы, с использованием BF₃·Et₂O, что расширяет синтетический потенциал изученного подхода.

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

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

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

<u>Апробация работы.</u> Результаты исследований были представлены на международных и российских конференциях: IX Молодёжной конференции ИОХ РАН (Москва 2021), ESOC 2021 European Symposium on Organic Chemistry (Онлайн 2021), Научной конференции-школе «Новые горизонты катализа и органической химии» (Москва 2022), VI Северокавказском симпозиуме по органической химии (Ставрополь 2022), The Sixth International Scientific Conference "Advances in Synthesis and Complexing" (Москва 2022), 2-й Международный симпозиум «Нековалентные взаимодействия в синтезе, катализе и кристаллохимическом дизайне» (Москва 2022).

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

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

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Конверсия растительной биомассы в C₆-фураны: возобновляемая альтернатива для химического производства

Ha сегодняшний день растительная биомасса воспринимается наиболее как перспективный возобновляемый источник углерода, представляющий реальную альтернативу нефти и природному газу [16-19]. Каждый год на Земле воспроизводится ≈1,7·10¹¹ тонн растительной биомассы, при этом только 3-4% используется человечеством [20]. По некоторым оценкам, через 10 лет, до 30% химикатов будет производиться из растительного сырья [21, 22]. Около 75% растительной биомассы состоит из углеводов [23]. Главный недостаток, который не позволяет использовать углеводы напрямую как сырье для химической промышленности - это высокое содержание атомов кислорода. Более того, большая часть углеводной составляющей биомассы (60-80%) – это целлюлоза: плохо растворимый биополимер, который не может быть использован напрямую в органическом синтезе [24]. Таким образом, появляется необходимость в преобразовании биомассы в соединения с более низким содержанием кислорода, пригодные для использования в химической индустрии. Развитие эффективных методов переработки целлюлозы и других углеводов в ценные химические соединения – это один из главных вызовов для сегодняшней химии и химической инженерии. На сегодняшний день эта область химии бурно развивается, и основой для многих подходов стала дегидратация углеводов в фураны [25]. Одним из этих соединений является ГМФ, ценное «соединение-платформа» [12, 26], которое может стать ключевым звеном для синтеза разнообразных практически важных продуктов, таких как полимеры, фармацевтические препараты, растворители и топливо.

Основные пути синтеза ГМФ основаны на дегидратации гексоз, катализируемой кислотами или соединениями металлов [27, 28]. В качестве сырья используются моносахариды, дисахариды и полисахариды, такие как фруктоза, глюкоза, сахароза, инулин, крахмал, целлюлоза и т. д. В большинстве публикаций, синтез ГМФ из полисахаридов начинается с гидролиза до глюкозы и/или фруктозы.



Схема 1. Общая схема синтеза ГМФ из целлюлозы.

Глюкоза обратимо изомеризуется во фруктозу, которая превращается в ГМФ при отщеплении трех молекул воды (Схема 1).

Таким образом, фруктоза считается ключевым прекурсором ГМФ [12, 21, 27]. Дегидратация фруктозы может следовать разным механизмам в зависимости от условий реакции и катализатора. В литературе обсуждались механизмы, включающие циклические и ациклические интермедиаты [12, 29]. Несмотря на то что циклическая и ациклическая формы фруктозы находятся в равновесии в растворах, более вероятно последовательное отщепление трех молекул воды через циклические интермедиаты (Схема 2) [21, 27]. Помимо классической кислотно-катализируемой дегидратации углеводов, в качестве катализаторов широко используются нуклеофильные добавки [30], кислоты Льюиса [31, 32] и ионные жидкости в качестве растворителей [11, 33]. В литературе подробно описаны различные способы получения ГМФ [12, 33-36], и в рамках данного диссертационного исследования, более подробное их рассмотрение не требуется.



Схема 2. Механизм дегидратации фруктозы.

После того как масштабное производство ГМФ будет развито, появится возможность хотя бы частично заменить используемые сегодня мономеры, получаемые из нефтепродуктов, на некоторые производные ГМФ (Схема 3) [12, 37]. Наиболее перспективные мономеры для синтеза полимеров в реакциях поликонденсации – это 2,5-бис(гидроксиметил)фуран (БГМФ), 2,5диформилфуран (ДФФ), фуран-2,5-дикарбоновая кислота (ФДКК), 5-гидроксиметилфуран-2карбоновая кислота (ГМФКК) и 2,5-бис(аминометил)фуран (БАМФ) [37, 38]. Предполагается, что в будущем эти соединения смогут заменить терефталевую и адипиновую кислоты, алкандиолы и гексаметилендиамин в производстве полимеров.





Переход от нефтехимии к переработке биомассы может быть реализован с помощью двух разных подходов: инновационного и заместительного. Инновационный подход подразумевает

формирование принципиально новой химической индустрии для производства новых топлив, химикатов и материалов, полученных из биомассы и содержащих больше атомов кислорода, чем содержат активно используемые сегодня нефтепродукты (Рисунок 1А). Этот подход сопряжен с множеством сложностей. Использование новых химических строительных блоков вместо базовых продуктов переработки нефти ведет к необходимости заново изобретать пути синтеза фармацевтических препаратов, удобрений, материалов и т. д. В результате производство большого количества химикатов усложнится и перестанет быть экономически выгодным. А некоторые продукты так и не удастся синтезировать из новых источников, и потребуется разработка их аналогов. Второй, заместительный, подход – это доступ к ключевым продуктам нефтепереработки из другого, возобновляемого, сырья (Рисунок 1Б). Современная химическая индустрия основана на нескольких получаемых из нефти С₂-С₈ строительных блоках. В их число входят олефины (этилен, пропилен, бутадиен) и ароматические соединения (бензол, толуол, ксилолы) [39, 40]. Дальнейшая модификация этих базовых химикатов позволяет получать современные материалы и ценные органические соединения. В рамках заместительного подхода, требуется разработка методов получения базовых продуктов нефтехимии, содержащих мало атомов кислорода, из богатых атомами кислорода продуктов переработки биомассы (Рисунок 1В) [41-43]. Следуя этой концепции, наиболее важными представляются технологии, которые позволят эффективно получать из биомассы базовые строительные блоки для современного органического синтеза, в настоящее время получаемые из нефтепродуктов. В случае реализации заместительного подхода, дальнейшие производство ценных материалов и химикатов не потребует изменения лежащих в основе химических процессов, что значительно снизит издержки перехода к возобновляемой экономике.

Большая часть исследований вокруг ГМФ следует по инновационному пути (Рисунок 1А). Самые успешные направления – это синтез потенциального биотоплива и фуран-содержащих полимерных материалов. При этом присутствие атомов кислорода в конечных продуктах накладывает существенные ограничения. По сравнению с современными аналогами, биотопливо обладает худшими характеристиками, а фуран-содержащие полимеры – более низкой химической и термической стойкостью [44-46]. Заместительный подход к переработке биомассы - это новая концепция, и она обладает своими преимуществами и применениями. Производство базовых С₂-С₄ строительных блоков из ГМФ вряд ли может стать эффективным, так как процесс разрушения фуранового кольца сложен и неатомэкономичен. Более перспективным подходом может стать использование ΓΜΦ как возобновляемого прекурсора лля синтеза функционализированных ароматических соединений, особенно содержащих атомы кислорода, например, фенолов (Рисунок 1Г).



Рисунок 1. Два подхода к переработке растительной биомассы [47].

В настоящий момент, разработаны методы получения ограниченного набора соединений: *пара*-ксилола и производных терефталиевой кислоты [48-50]. Общим подходом к синтезу ароматических соединений из ГМФ является реакция Дильса-Альдера с диенофилами (предпочтительно тоже полученными из биомассы) и последующая реакция ароматизации [51-54]. На сегодняшний день не разработаны эффективные методы синтеза из ГМФ важных ароматических соединений: бензола, этилбензола, стирола, фенола и т. д. Одними из главных

11

препятствий на этом пути являются побочные процессы поликонденсации на стадии циклоприсоединения и низкая селективность на стадии ароматизации. Процессы перехода от возобновляемых фуранов к бензолам – это актуальная и активно исследуемая область органической химии, связанная с множеством областей: реакциями циклоприсоединения и ароматизации, кислотно-катализируемыми перегруппировками, катализом и другими. Этой проблеме посвящена часть данной диссертационной работы.

1.2 Конверсия возобновляемых С₆ фуранов в производные бензола

С самого начала развития химических производств, ароматические соединения были незаменимы для получения базовых химикатов (Рисунок 2). С этого исторического периода и до наших дней, ископаемые источники углерода (нефть, уголь и природный газ) оставались основным сырьем для синтеза ароматических соединений (Рисунок 2Б). Химическая переработка ископаемых ресурсов в производные бензола позволяет получать разнообразные растворители, материалы, топливо, красители, удобрения, фармацевтические препараты и многое другое [55]. Бензол, толуол и ксилолы – одни из наиболее важных продуктов химической индустрии, глубоко интегрированные в производство базовых продуктов, что делает эти вещества незаменимыми для современного общества.



Рисунок 2. Пути производства ароматических соединений из возобновляемой растительной биомассы (А) и из нефти (Б).

В то же время, один из главных вызовов для науки и техники сегодня – это переход к возобновляемой экономике. И с этой точки зрения, наиболее подходящим источником углерода для химической индустрии будущего является растительная биомасса. Одним из потенциальных возобновляемых источников ароматических соединений является лигнин – полимер сложного строения, состоящий из фенолов. Действительно, лигнин начинает находить применение в производстве материалов, клеев и топлива [56-58]. Несмотря на это, нерегулярность структуры лигнина значительно затрудняет селективную трансформацию в индивидуальные соединения

[59]. Конверсия углеводов (прежде всего целлюлозы) в производные фурана воспринимается научным сообществом как наиболее рациональный подход среди существующих методов получения C_6 строительных блоков из возобновляемых источников. Путь от растительной биомассы к функционализированным ароматическим соединениям (Рисунок 2A) начинается с конверсии целлюлозы в C_6 «соединения-платформы», такие как ГМФ, ФДКК, ДФФ и 5-(хлорметил)фурфурол. Эти процессы были подробно изучены и на сегодняшний день разработано множество разнообразных каталитических систем, которые используются как в лабораторных, так и в промышленных масштабах. Фураны в качестве ароматических фрагментов могут быть включены в некоторые материалы (например, ФДКК взамен терефталевой кислоты) [44, 60-63] или в биологически активные соединения [64-67]. Тем не менее, в большинстве случаев именно бензольное кольцо необходимо в структуре ценных продуктов химической индустрии.

Трансформация фуранов в производные бензолов может стать основой для нового способа производства функционализированных ароматических соединений [47]. Это новое направление переработки биомассы неразрывно связано с исследованием реакций циклоприсоединения и ароматизации, а также с разработкой каталитических систем для этих процессов. Продемонстрировано, что реакционная способность замещенных фуранов в реакциях Дильса-Альдера сильно зависит от природы заместителей во 2 и 5 положениях, а значит реакционная способность различных «соединений-платформ» значительно отличается от хорошо изученного поведения простейших фуранов [68-71]. Например, даже появление одной карбонильной группы во 2 положении полностью блокирует циклоприсоединение в стандартных условиях. В зависимости от природы и положения заместителей в фурановом кольце и природы диенофила, сильно варьируются выходы, условия, времена и селективности реакций [71]. Все получаемые из гексоз фураны замещены по 2 и 5 положениям. Заместители создают стерические затруднения для подхода диенофила, что снижает их реакционную способность в сравнении с незамещенными аналогами. С другой стороны, наличие заместителей способствует стереоселективности циклоприсоединения. Для разработки эффективных путей синтеза бензолов из «соединений-платформ» необходимо систематическое исследование взаимосвязи их структуры с реакционной способностью. В данном литературном обзоре будут описаны реакции С₆ фуранов с алкенами, алкинами и аринами (Схема 4А), а также существующие методы ароматизации получаемых на первой стадии аддуктов (Схема 4Б).



Схема 4. Двухстадийный синтез функционализированных ароматических соединений из C₆ фуранов, состоящий из [4+2] циклоприсоединения (А) и последующей ароматизации аддуктов Дильса-Альдера (Б).

1.2.1 Реакции [4+2] циклоприсоединения С₆ фуранов с алкенами

Среди возобновляемых С₆ фуранов, 2,5-диметилфуран (2,5-ДМФ) получил наибольшее распространение в качестве диена в реакциях Дильса-Альдера. Метильные группы донируют электронную плотность, повышая энергию ВЗМО диена, и при этом, обладая сравнительно небольшими размерами, не создают стерических затруднений для циклоприсоединения. Малеиновый ангидрид и *N*-замещенные малеимиды зарекомендовали себя как наиболее подходящие субстраты для реакций Дильса-Альдера с 2,5-ДМФ (Таблица 1). Реакции характеризуются высокими выходами и диастереоселективностью, при этом не нуждаясь в катализаторе. Получаемые трициклические аддукты служат субстратами не только для синтеза разветвленных структур, но и для получения производных 3,6-диметил фталевой кислоты (Таблица 1, №2-6, 11, 12). 2,5-ДМФ реагирует и с ациклическими алкенами, такими как фумаровая и акриловая кислоты (Таблица 2). В этих случаях необходим катализ кислотами Льюиса, и HfCl4 продемонстрировал наибольшую эффективность.

14

Таблица 1. Реакции циклоприсоединения 2,5-диметилфурана с малеиновым ангидридом и малеимидами.







2,5-диметилфуран

ангидрид или малеимиды

Nº	Алкен Условия реакции		Аддукт Дильса- Альдера	эндо / экзо	Выход (%)	Продукт был ароматизован ^а	Ссылка
1		22°C 16 H		> 1/00	б	4.0	[72]
1 2		22 C, 10 4		>1/99 6	-° 96	×	[72]
2	o	Et ₂ O, 22 C		6	76		[73]
4		10°C 3 ч		- >1/99	б		[75]
5		кт 3ч		6	- 96		[76]
6	Ň	Кл., 5 Т Еt ₂ О 25°С 25 ч	Me O	-	83		[70]
7		ТГФ кт 21 ч		- >1/99	a	*	[77]
		(00G 2 1		1/00	-		
8		60°C, 3 h		>1/99	30-94	×	[79-81]
9		94°C, 1 ч или муу 140°C		5/95	25-60	×	[82]
	0	ми, 140 С, 5 мин	Me o				
10	N–Ar	$\mathbf{Ar} = \mathbf{Ph}$	lo N-Ar	1.3/1	100	×	[83]
11	Å	$\mathbf{Ar} = \mathbf{p} \cdot \mathbf{Tolyl}$	Me	>1/99	60	\checkmark	[84]
12		Ar = p - Tolyl Et ₂ O, κ.τ., 72 ч		4/1	_6	✓	[84]
13		Alk = - CH ₂ CH ₂ OH		78/22	100	×	[85, 86]
14		ДХМ, 16 ч, к.т. Alk = - CH ₂ CH ₂ OH MeCN 60°C 6 ч	Me O IO N-Alk	22/78	100	×	[85, 86]
15	Ľ	Alk = -Et BOA. K.T., 2.5 4		3/2	100	×	[83]
16		Alk = -<i>t</i>Bu вода, к.т., 51 ч		1/8	61	×	[83]

^{*а*} В этой и во всех последующих таблицах, зелёная метка означает, что соответствующий аддукт Дильса-Альдера был ароматизован, а красная – обратное (что не значит, что это невозможно). ⁶ Продут реакции использовался на следующей стадии синтеза без выделения в чистом виде. ^в Информация отсутствует.

	2 5-лимет	Ме	[4 + 2]	 →		Me R Me	
Nº	Алкен	Условия реакции	Аддукт Дильса- Альдера	эндо / экзо	Выход (%)	Продукт был ароматизован	Ссылка
1		HfCl4, ДХМ, - 20°С, 10 ч			N/A ^a	×	[72]
2	COOEt	1.1 экв. HfCl4, ДХМ, -20°С, 11 ч			81	×	[87]
3	COOEt	ДХМ, -40°С, 24 ч, оксазаборолидин- AlBr ₃ кат.	Me COOEt	_	72	×	[88]
4		F-оксазаборолидин кат., -40°С, 16 ч		ee 99%	71	×	[89]
5	MeOOCCOOMe	0.2 экв. HfCl4, ДХМ, -30°С, 11 ч		>98/2	97	×	[87]
6	NC	MW, 120°C, 45 мин, Ti(Si) кат.		_	60	×	[90]
7	O₂N∕∕CCI₃	к.т., 21 день		100/0	70	×	[91]
8	COOMe	к.т., 24 ч, Al(Si) кат.		75/25	32 ⁶	×	[90]
9	_	ZnI2, к.т., 48 ч	Me	—	45	×	[76]
10	COOBn	0.2 экв. HfCl4, ДХМ, -20°С, 16 ч	Me COOBn Me	80/20	98	×	[87]
11		ДХМ, -78°С, 12 ч, оксазаборолидин- AlBr ₃ кат.	Me Me Me	90/10 ee 94%	99	×	[88, 89]
12	 /=0	0.1мол.% Sc(OTf) ₃ MS 4Å, -60°C, 68.5 ч, CDCl ₃		6/5	84	~	[92]

Таблица 2. Реакции циклоприсоединения 2,5-диметилфурана с ациклическими алкенами.



17

^{*а*} Продут реакции использовался на следующей стадии синтеза без выделения в чистом виде. ^{*б*} Выход основного изомера.

Более того, при использовании каталитических количеств HfCl₄, наблюдалась высокая эндо/экзо селективность (Таблица 2, №5, 10).

Также были проведены реакции с объемными полициклическими алкенами, такими как 1,5-дегидроквадрициклан и пентацикло[$4.3.0.0^{2,4}.0^{3,8}.0^{5,7}$]нон-4-ен (Таблица 3, №1-2). Эти напряженные структуры могут генерироваться *in situ* из соответствующих дигалоген производных в реакции с *н*-бутиллитием. В этом случае, 2,5-ДМФ служит ловушкой для формирующегося алкена. Была проведена реакция с высокореакционноспособным тииреном, и в этом случае 2,5-ДМФ был использован и как растворитель (Таблица 3, №3).

Таблица 3. Реакции циклоприсоединения 2,5-диметилфурана с генерируемыми *in situ* полициклическими алкенами.

	2,5-ди	Ме + Ме иметилфуран	R R алкен	[4 + 2]	► [Me R R R R	
N⁰	Алкен	Условия реакции	Аддукт Дильса- Альдера	эндо / экзо	Выход (%)	Продукт был ароматизован	Ссылка
1		ТГФ/пентан, -78°С → к.т.	Me	1/3	23	×	[93]
2		Et ₂ O/пентан, -78°C \rightarrow 0°C	Me Me	_	22	×	[94]
3	offer	2,5-ДМФ, hv	Me Ho	>1/99	12	×	[95]

Сохранение реакционноспособных функциональных групп в боковых цепях C₆ фуранов повышает разнообразие последующих стадий синтеза. В то же время, электроноакцепторные фрагменты значительно снижают реакционную способность фуранов в реакциях

Дильса-Альдера. Среди производных 5-ГМФ, БГМФ имеет наибольший синтетический потенциал, так как содержит гидроксильные группы в боковых цепях, при этом являясь активным диеном. Действительно, производные БГМФ легко вступают в реакции циклоприсоединения с малеимидами, с высокими выходами аддуктов (Таблица 4).

Таблица 4. Реакции циклоприсоединения производных БГМФ с малеимидами.



Nº	Алкен	Условия реакции	Аддукт Дильса- Альдера	эндо / экзо	Выход (%)	Продукт был ароматизован	Ссылка
1		R = H, R1 = H EtOAc, 24°С, 16 ч		>99/1	83	×	[68]
2		R = Et, R1 = H EtOAc, 24°С, 24 ч		>99/1	N/A ^a	×	[68]
3	0	R = Ac, R1 = H EtOAc, 24°C, 24 ч	R ^O	>99/1	N/A ^a	×	[68]
4	N-RI	R = оксиран-2- илметил, R1 = Hex CHCl ₃ , 30°С, 12 ч		N/A ^ő	96	×	[96]
5		R = H, R1 = Ме ДМСО- <i>d</i> ₆ , 40°С, 20 ч		N/A ⁶	76	×	[97]
6		R = H, R1 = CH(CH₂OH) ₂ ДМСО- <i>d</i> ₆ , 40°С, 20 ч		N/A ^ő	83	×	[97]

^{*а*} Продут реакции использовался на следующей стадии синтеза без выделения в чистом виде. ^{*6*} Информация отсутствует.

При этом опубликовано неожиданно малое количество статей на эту тему, и круг диенофилов сводится к малеимидам. Тем не менее, среди синтезов с малеимидами, есть интересные примеры задействования всех функциональных групп. Например, использование бифункциональных алкенов делает возможным получение димерных аддуктов, открывая интересные возможности для дизайна новых структур (Схема 5) [97]. Обратимость реакции Дильса-Альдера была также использована для контролируемого сшивания цепей в полимере, содержащем фрагменты БГМФ. Это позволило создать самовосстанавливающиеся полиуретаны с обратимым сшиванием цепей [98].



Схема 5. Использование реакции Дильса-Альдера для сшивания полимера на основе БГМФ.

Бис(N,N-диалкилметиламин)фураны демонстрируют схожую с БГМФ активность в реакциях с малеимидом (Схема 6) [68]. Тем не менее, из-за обратимости циклоприсоединения оксанорборнены не были выделены в индивидуальной форме. Дальнейшее восстановление двойной связи позволило выделить соответствующие оксанорборнаны.





Запатентован путь синтеза производных бензола, начинающийся с реакции диацеталя 2,5диформилфурана с акрилонитрилом. Аддукт Дильса-Альдера был получен в виде смеси *эндо/экзо* изомеров с хорошим выходом, и далее был ароматизован (Схема 7) [99].



Схема 7. Реакция 2,5-ди(1,3-диоксолан-2-ил)фурана с акрилонитрилом.

1.2.2 Реакции [4+2] циклоприсоединения С₆ фуранов с алкинами

Алкины являются менее реакционноспособными диенофилами, чем соответствующие алкены ввиду более высокой энергии π-связи [100]. Поэтому, в большинстве случаев, только алкины с двумя электроноакцепторными группами (COOR, CF₃ и т. д.) и алкины с напряженными тройными связями реагируют с C₆ фуранами.

Также как в случае алкенов, в реакциях Дильса-Альдера с алкинами в качестве диена чаще всего встречается 2,5-диметилфуран (Таблица 5). В то время как [4+2] циклоприсоединение с алкинами обычно требует жестких условий, реакции с напряженными производными циклооктина происходит при комнатной температуре (Таблица 5, № 17-19).



Таблица 5. Реакции циклоприсоединения 2,5-диметилфурана с алкинами.

8		Alk = nPr		N/A ^a	×	[107]
9		Alk = nBu		N/A ^a	×	[107]
10		ДXM, Δ, 6 Ч Alk = Et 0.07 экв. AlCl ₃ , ДXM, MW 100 сек		95	×	[101]
11	III	Alk = Et		N/A ^a	×	[107]
12	OTOAlk	Alk = Et 2% K ₂ PtCl ₄ , 8% AgOTf,	И II Me O	30	×	[108]
13		AcOH, 30°С, 45 ч Alk = CH₂CH₂C≡CH ∆, 60°С, 10 ч		87	×	[109]
14	R	$\mathbf{R} = -\mathbf{C}\mathbf{F}_3$	Ме	51	\checkmark	[110]
14 15	R	$R = -CF_3$ TΓΦ, 100°C, 2 Ψ R = -COOEt		51 91	✓ ×	[110] [111]
14 15 16		$R = -CF_3$ $T\Gamma \Phi$, 100°C, 2 ч $R = -COOEt$ Диоксан, Δ $R = -COOEt$ Диоксан, Δ , 16 ч	Me IO Me CF ₃	51 91 91	✓ × ×	[110] [111] [104]
14 15 16 17	CF3	R = - CF ₃ TΓΦ, 100°С, 2 ч R = - COOEt Диоксан, Δ R = - COOEt Диоксан, Δ, 16 ч TΓΦ, к.т., 24 ч	Me CF3 Me	51 91 91 63	✓ × ×	[110] [111] [104] [112]
14 15 16 17 18	CF ₃	$\mathbf{R} = -\mathbf{CF}_3$ $T\Gamma \Phi$, 100°C, 2 ч $\mathbf{R} = -\mathbf{COOEt}$ Диоксан, Δ $\mathbf{R} = -\mathbf{COOEt}$ Диоксан, Δ , 16 ч $T\Gamma \Phi$, к.т., 24 ч $T\Gamma \Phi$, к.т., 24 ч	Me CF ₃	51 91 91 63 55	✓ × × ✓	[110] [111] [104] [112] [113]

^{*а*} Нет информации.

2-(Гидроксиметил)-5-метилфуран по своей реакционной способности занимает промежуточное положение между более распространенными 2,5-диметилфураном и 2,5бис(гидроксиметил)фураном. Реакция с диметил ацетилендикарбоксилатом проходит с хорошим выходом (Схема 8, выход 91%) [115].





2,5-Бис(гидроксиметил)фуран и его дибензиловый эфир взаимодействет с активированными алкинами, образуя соответствующие циклоаддукты (Таблица 6).

	БГМФ		[4 	+ 2]		
Nº	Алкин	Условия	Аддукт Дильса- Альдера	Выход (%)	Аддукт был использован для ароматизации	Ссылка
1	0 _∕ ∽OMe	R = H	ноло	35	×	[116]
2	O OMe	Толуол, ∆, 8 ч R = Bn Толуол, ∆, 10 ч		83	×	[117]
3	CF ₃	R = H ТГФ, 100°С, 24 ч	HO CF ₃ HO CF ₃	87	×	[118]

Таблица 6. Реакции циклоприсоединения 2,5-бис(гидроксиметил) фурана и его эфира с алкинами

С₆ фурановый фрагмент может участвовать в синтезе структурно сложных коньюгатов и иметь объемные заместители в боковых цепях. Например, стероидный антагонист глюкокортикоидов мифепристон был присоединен с помощью линкера к 2-аминометил-5метилфурану (Таблица 7, №4). В структуру алкина тоже входил линкер. Полученный в ходе реакции оксанорборнадиен был использован как центральный фрагмент линкера со способностью к контролируемому расщеплению с помощью реакции ретро-Дильса-Альдера. **Таблица** 7. Реакции циклоприсоединения аминометил-С₆-фуранов

метил-С₆-фуранов с эфирами

ацетилендикарбоксилата.



N≌	Алкин	Условия	Выход (%)	Аддукт был использован для ароматизации	Ссылка
1	R = дансил; R1 = R2 = CH ₂ C=CH	80°С, 5 ч	40	×	[119, 120]
2	R = п-NO ₂ -бензоил; R1 = R2 = Me	толуол, 70 °C, 10 ч	N/A ^a	×	[119, 120]
3	$R = -C(O)(CH_2)_3C(O)$ -; R1 = R2 = Me	толуол, аргон, 60°С 36 ч	45	×	[121]
4	$R = C(O)(CH_2)_2$ -мифепристон; R1 = Me, R2 = -(CH_2)_5 N-CH (O-CH_2CECH)_2	толуол, 60°С, 48 ч	44	×	[122]

^а Нет информации.

1.2.3 Реакции [4+2] циклоприсоединения С₆ фуранов с аринами

Арины – одни из самых реакционноспособных диенофилов для реакции Дильса-Альдера [123-126]. Более того, фураны часто используются как ловушки для детектирования этих активных молекул. Ввиду их высокой реакционной способности, циклоприсоединение аринов зачастую происходит в мягких условиях. Основные методы генерации аринов представлены на Схеме 9. Методы генерации полициклических аринов и диаринов собраны на Схеме 10. В данном разделе собрана информация о свойствах аринов, непосредственно связанных с реакциями циклоприсоединения с С₆ фуранами. Более развернутая информация представлена в обзорах [123-126].



Схема 9. Основные методы генерации аринов для последующей реакции Дильса-Альдера.



Схема 10. Дополнительные случаи генерации аринов для последующей реакции Дильса-Альдера.

ΓΜΦ, наибольшее Среди производных распространение В реакциях [4+2]циклоприсоединения получил 2,5-диметилфуран (2,5-ДМФ). И реакции с аринами здесь не являются исключением (Таблицы 8-11). Широкий набор бензоаннелированных 7-оксанорборненов был получен с помощью этого подхода. Использование диаринов (Таблица 10) и полициклических аринов (Таблица 11) ведет к образованию конденсированных полициклических каркасов.

24

[4 + 2]

Me

			Ne 🗸	↓ ~ Me							
	2,	5-димети	лфуран арин								
Nº	Метод генерации арина ^а	Арин	Условия	Аддукт Дильса- Альдера	Выход (%)	Аддукт был ароматизован	Ссылка				
1	Г		Et ₂ O, -70°C, 90 мин	Ме			45	✓	[127]		
2	В		60°С, 1 ч			65	×	[128]			
3	Γ		толуол, ТГФ, -20°С → к.т., 0.5 ч			68	\checkmark	[129]			
4	Б		MeCN, к.т., 16 ч			97	√	[130]			
5	В		ДХМ, Δ, 1.5 ч		85	\checkmark	[53]				
7	Б		PhCN, 80°С, 24 ч		77	x	[131]				
8	Б		MeCN, 120°С, MW, 2 ч		Ме	Ме	Ме	Ме	Ме	84	×
9	Б		ТГФ, -78°С, 10 мин		79	×	[133]				
10	Б		ТГФ, 60°С, 24 ч		82	×	[134]				
11	Б		MeCN, 60°C	Ме	99	×	[135]				
12	Б		ТГФ, 25°С, 24 ч		87	×	[136]				
13	Б		Еt₂O, -78 → к.т., 0.5 ч		95	×	[137]				
14	Б		ТГФ, MW, 80°С, 0.5 ч		89	×	[138]				
15	A		Толуол, -78 → к.т., 1.5 ч		N/Aő	\checkmark	[139]				
16	Be		ДХМ, 0°С → к.т., 1 ч		52	×	[140]				

Таблица 8. Циклоприсоединение 2,5-диметилфурана к моноциклическим аринам.

Me

+

^{*а*} Методы представлены на Схеме 9; ^{*б*} Нет информации;

^{*в*} Арин генерировался из *N*-(2-борониларил)-*N*'-тозилдиазена с помощью Rh-катализируемой каскадной реакции.

В реакциях 2,5-ДМФ с функционализированными аринами было получено большое разнообразие аддуктов. А с помощью их ароматизации были получены полизамещенные нафталины. В одном из примеров (Таблица 9, №19) было наглядно продемонстрировано различие в реакционной способности двух конкурирующих диенофилов: дегидробензола и алкена. Произошло циклоприсоединение с дегидробензолом, а менее реакционноспособная двойная связь осталась незатронутой.

Таблица 9. Реакции циклоприсоединения 2,5-диметилфурана с функционализированными аринами.

[4 + 2]







2,5-диметилфуран

уран ари

арин

Nº	Метод генерации арина"	Арин	Условия	Аддукт Дильса- Альдера	Выход (%)	Аддукт был ароматизован	Ссылка
1	Г		R1 = H , R2 = R3 = Me Et ₂ 0, -70°С, 1.5 ч		25	~	[127]
2	Г		R1 = H, R2 = R3 = Br $N/A^{\tilde{\theta}}$		56	\checkmark	[141]
3	В		R1 = R2 = H , R3 = ОМе ТГФ, -78°С		58	~	[142]
4	Б		R1 = R2 = H , R3 = ОМе ТГФ, -78°С		100	×	[143]
5	В		R1 = R2 = H, R3 = Br ТГФ, 95°С, 1-2 ч		44	~	[142]
6	Б		R1 = R2 = H , R3 = Br MeCN, 120°C, MW 2 Ψ		82	×	[132]
7	В	Ŭ	R1 = R2 = H , R3 = CF ₃ TΓΦ, -78°C	Ме	25	✓	[142]
8	В		R1 = R3 = ОМе, R2 = H ТГФ, -78°С		20	~	[142]
9	В		R1 = Ме, R2 = R3= Н ТГФ, 95°С, 1-2 ч		50	\checkmark	[142]
10	Б		R1=R2= H , R3 = Ac MeCN, 120°C, MW 2 μ		77	×	[132]
11	Б		R1 = R2 = H, R3 = CN		70	×	[132]

			МеСN, 120°С, MW, 2 ч				
12	Б		R1 = R2 = H , R3 = NH ₂ MeCN, 120°C, MW, 2 ч		65	×	[132]
13	Б		R1 = ОМе, R2 = R3 = H Et ₂ O, -78→25°C, 30 мин		81	×	[137]
14	Б		R1 = TMS , R2 = H , R3 = Me Et ₂ O, -78→25°C, 30 мин		81	×	[137]
15	Б		R1 = OTf , R2 = H , R3 = Br н-гексан, -30°С, 1 ч		65	√	[144]
16	Г		R1 = H R2 = R3 = F Et ₂ O, -78°C →□25°C		40	✓	[145]
17	A	(CH ₂) ₆	ΤΓΦ	Me (CH ₂) ₆ dr 3/4	28	✓	[146]
18 ⁶	A		ТГФ, -78°С, ночь		29	×	[147]
		Y Y			38	×	[1.,]
19	Б	Qi	MeCN, к.т., 12 ч		. 89	×	[148]

^{*а*} Методы представлены на Схеме 9; ^{*б*} Нет информации; ^{*в*} Смесь аринов генерировалась из 1,2,4трихлорбензола; ^{*г*} Арин генерировался из соответствующего бензоциклобутанола

Используя в качестве диенофилов диарины, были получены разнообразные полиароматические соединения (Таблица 10), а также продукт, содержащий два фрагмента нафталина, соединенные метиленовым мостиком (Таблица 10, №6). При этом реакции не отличались диастереоселективностью: в большинстве случаев были получены смеси син- и антидиастереомеров.

Таблица 10. Реакции циклоприсоединения 2,5-диметилфурана с диаринами.

27



^{*а*} Методы представлены на Схемах 9 и 10;

Ме

⁶ Получена смесь *син/анти* изомеров, и соотношение не было приведено.

Осуществлены реакции 2,5-ДМФ с полициклическими аринами (Таблица 11). При этом последовательность циклоприсоединения и ароматизации стала способом «наращивания» полиароматического каркаса на еще один фрагмент *пара*-ксилола (Таблица 11, № 3,4,7).

[4 + 2]

Ме

Me

		Me • + Me		[4 + 2]	Me IO Me		
	2,5	-диметилфуран	полициклические арины	Аддукт Дильса-	Выход	Аддукт был	
Nº	генерации арина ^а	Арин	Условия	Альдера	(%)	ароматизован	Ссылка
1	Б	O O Ph	ТГФ, к.т., 1 ч		n 87 h	×	[155]
2	Д		СНСl ₃ , N ₂ , 130°С, 40 ч		85 5	×	[156]
3	Α		ТГФ, Δ, ночь	Me Me Me	33	✓	[157]
4	Б	$\bigcirc \bigcirc$	ТГФ, -78°С → к.т., бч	Me	75	\checkmark	[158]
5	Б		Et₂O, -78°C → 25°C, 30 мин		76	×	[137]
6	Д		M = C (COOMe) ₂ CDCl ₃ , к.т., 9 ч	Me Me	77	×	[159]
7	Б	Mes O SMe	TMSCH₂MgCl TΓΦ, −78 °C	Me of Me	SMe76	\checkmark	[160]
8	Б	ROOC Re-CH(CH ₂ OBn) ₂	TMSCH2MgCl Et2O, 0 °C	$R = -CH(CH_2OBn)_2$	81	×	[161]

Таблица 11. Реакции циклоприсоединения 2,5-диметилфурана с полициклическими аринами.

^{*а*} Методы представлены на Схемах 9 и 10.

Несколько О-замещенных 1-гидроксиметил-1,4-эпокси-1,4-дигидронафталинов было получено в реакциях соответствующих (2-гидроксиметил)-5-метилфуранов с аринами (Схема 11, [162]).



R2 = H, Br

Схема 11. Реакции циклоприсоединения О-замещенных 2-(гидроксиметил)-5-метилфуранов с аринами.

Также в этой работе в качестве субстратов были использованы силилированные производные БГМФ (Таблица 12, № 3-4, 7).

Таблица 12. Реакции циклоприсоединения производных БГМФ с аринами.



БГМФ

Nº	Метод генераци и арина ^а	Условия	Аддукт Дильса- Альдера	Выход (%)	Аддукт был ароматизован	Ссылка
1	В	R1=R2=R3=R4= H ДХЭ, -20 → 60°С		48	×	[163]
2	В	R1=R2=R3=R4= H ДХЭ, 60°С, 0.5 ч		74	×	[164]
3	Г	R = TPS, $R1 = R2 = BrTΓΦ, -78°C$		$\mathrm{N/A}^{ ilde{ ho}}$	\checkmark	[162]
4	Г	R = TPS , R1 = H , R2 = OMe TΓΦ, -78°C		$\mathrm{N/A}^{ ilde{ ho}}$	\checkmark	[162]
5	Б	R = Bz , R1 = R2 = H MeCN, 70°С, 16 ч	Ū	91	\checkmark	[130]
6	В	R = Ac , R1 = R2 = H ДХМ, Δ, 90 мин		92	\checkmark	[165]
7	В	R = TBS , R1 = R2 = H ТГФ, к.т., 1 ч		88	×	[128]
8	В	R1=R2= Ac, R3=R4= H $\exists X\Im, -20 \rightarrow 60^{\circ}C$		80	×	[163]



^{*а*} Методы ароматизации представлены на Схемах 9 и 10;

⁶ Информация отсутсвует; ⁶ 2,5-Бис-[гидрокси(дидейтерометил)]-фуран был использован в качестве исходного соединения.

Высокая реакционная способность аринов делает возможными реакции Дильса-Альдера с деактивированными диенами, такими как метил 5-(гидроксиметил)фуран-2-карбоксилат (Таблица 13), диметил фуран-2,5-дикарбоксилат (Таблица 14) и фуран-2,5-дикарбонитрил (Схема 13). Даже наличие двух электроноакцепторных групп не предотвращает образование соответствующих 1,4-эпоксинафталинов с хорошими выходами.

Таблица 13. Реакции циклоприсоединения производных 5-(гидроксиметил)фуран-2-карбоновой кислоты с аринами.



4	В	R1 = Me, $P2 = OTHP$	 95		[165]
		К2 – ОТНГ ДХМ, Δ, 90 мин	83	•	[103]

^{*а*} Методы ароматизации приведены на Схеме 9.

Таблица 14. Реакции циклоприсоединения производных 2,5-фурандикарбоновой кислоты с аринами.



^{*а*} Методы ароматизации приведены на Схеме 9;

⁶ Информация отсутствует.



Схема 12. Реакция Дильса-Альдера между арином и фуран-2,5-дикарбонитрилом.

С₆ фураны могут использоваться для создания сложных структур, в том числе, служить мостиковыми фрагментами (Схема 13). И было показано, что такие фураны тоже легко вступают в циклоприсоединение с аринами [168].



Схема 13. Реакции аринов с С₆ фураном, входящим в состав линкера.

1.2.4 Методы ароматизации аддуктов Дильса-Альдера

Трансформация аддуктов Дильса-Альдера в ароматические соединения – это ключевой этап преобразования производных ГМФ в ароматические соединения. Циклоаддукты с разными степенями ненасыщенности могут быть ароматизованы в высокофункционализированные производные бензола. Методы ароматизации продуктов реакции Дильса-Альдера С₆ фуранов с алкенами и алкинами приведены на Схеме 14. Они поделены на четыре группы (А-Г) в зависимости от степени ненасыщенности субстрата и структуры продукта.



Схема 14. Возможные пути перехода от аддуктов C₆ фуранов с диенофилами к ароматическим соединениям.

P

	R		R		
			► ()		
	R		R		
Nº	Аддукт Дильса-Альдера	Условия	Продукт	Выход (%)	Ссылка
1		конц. H ₂ SO ₄		56	[73]
2	Me o	H ₂ SO ₄ (90%), -10 - 0°С, 2.5 ч	Me o	52	[74]
3	le Lo	конц. H2SO4, -6 - 0°С		48	[169]
4	Ύ (∖ Me Ο	конц. H2SO4, -6 - 0°С	Y ∥ Me o	58	[77]
5		конц. Н ₂ SO ₄		52	[170]
6	Ме ОН	конц. Н ₂ SO ₄ , 0°С, 15 мин	Ме О ОН Ме	48	[92]
7		р-ТsOH, толуол, 80°С, 16 ч		100	[84]
8		р-ТsOH, толуол, ∆, 0.5 ч		51	[171]
9		КОН, ДМСО, к.т., 2ч		91	[99]
10	Me	Ac ₂ O, H ₂ SO ₄ , $0 \rightarrow 60^{\circ}$ C, 2 ч	Me	99	[172]
11	Me O N-Ph	BF ₃ •Et ₂ O-Ac ₂ O, 25°С, 24 ч	Me N-Ph	41	[173]
12	CI COOH Me CI CI O N-Bn	Zn, AcOH, 70°С, 2 ч	Me N-Bn	40	[174]

Таблица 15. Ароматизация 7-оксанорборненов в бензолы (Метод А).

Циклоаддукты 2,5-диметилфурана с малеиновым ангидридом (Таблица 15, № 1-5) и с акриловой кислотой (Таблица 15, №6) могут быть ароматизованы с помощью концентрированной серной кислоты с умеренными выходами. Циклоаддукт 2,5-ДМФ с *N*-толилмалеимидом (Таблица 15, №7) был ароматизован в присутствии TsOH с количественным выходом. Также, для аддукта диацеталя ДФФ с акрилонитрилом, был реализован редкий пример ароматизации в основной среде (Таблица 15, №9).

7-Оксанорборнаны могут быть получены восстановлением циклоаддуктов фуранов с алкенами (Схема 14). Для трансформации 7-оксанорборнанов в бензолы требуется и дегидрирование, и дегидратация субстратов. Для этого, цеолит НҮ был применен для катализа дегидратации, а Pd/C – для катализа дегидрирования (Таблица 16). При этом, в одном исследовании описано, что дегидрирование может происходить без добавления Pd/C (Таблица 16, № 2).

Таблица 16. Ароматизация 7-оксанорборнанов в бензолы (Метод Б).

	R R R)	R	R	
N⁰	Аддукт Дильса- Альдера	Условия	Продукт	Выход (%)	Ссылка
1	Me	цеолит НҮ, Рd/С, толуол, 200°С, 24 ч	Me	67	[75]
2	Me G	цеолит НҮ, N ₂ , 200°С, 2-3 ч	Me	72	[76]
3		цеолит НҮ, Pd/C, толуол, N ₂ , 200°C, 2 ч	Me OMe Me	20	[76]

Циклоаддукты 2,5-диметилфурана и алкинов могут быть ароматизованы с помощью системы TiCl₄/LiAlH₄ (Таблица 17, № 2-4). Также, комбинация NH₄ReO₄/P(OPh)₃ была предложена для этой трансформации (Таблица 17, № 1).



Таблица 17. Ароматизация 7-оксанорборнадиенов в бензолы.

Продукт циклоприсоединения 2,5-диметилфурана к диметил ацетилендикарбоксилату был преобразован в фенол (Схема 15) [106]. Данная реакция проходит в кислой среде, и нагрев осуществлялся с помощью микроволнового излучения. В результате происходит кислотнокатализируемая перегруппировка, и образуются два изомерных фенола.



Схема 15. Ароматизация диметил 1,4-диметил-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2,3дикарбоксилата [106].


Схема 16. Возможные пути перехода от C₆ фуранов к полиароматическим соединениям через последовательные реакции Дильса-Альдера и ароматизации.

Так как арины – наиболее реакционноспособные из рассмотренных диенофилов, их циклоаддукты с С₆ фуранами довольно разнообразны. Ароматизация реализуема как для самих циклоаддуктов (Методы Д, Ж, З, Схема 16), так и для их восстановленных производных (Метод Е, Схема 16).

1,4-Дигидро-1,4-эпоксинафталины, полученные в реакциях Дильса-Альдера между С₆ фуранами и аринами, могут быть трансформированы в соответствующие полиароматические соединения (Схема 16, Метод Д) с помощью комбинации кислот Льюиса с восстановителями (Таблица 18). Системы Me₃SiCl/NaI и TiCl₄/LiAlH₄ наиболее типичны для этих процессов. Также описаны методы: ароматизация с помощью избытка реагента Гриньяра (Таблица 18, № 3), и восстановление с помощью Fe₂(CO)₉ (Таблица 18, № 7).



Таблица 18. Ароматизация 1,4-дигидро-1,4-эпоксинафталинов (Метод Д).

Аннелированные 7-оксанорборнаны, получаемые восстановлением циклоаддуктов С₆ фуранов и аринов, могут быть ароматизованы в полиароматические соединения (Схема 16, Метод Е) с помощью кислот Бренстеда (Таблица 19). Следует отметить, что этод метод был применен для ароматизации аддуктов 2,5-диметилфурана с диаринами (Таблица 19, № 8-12).

Таблица 19. Ароматизация аннелированных 7-оксанорборнанов в полиароматические соединения (Метод Е).

	R		R R		
Nº	Аддукт Дильса- Альдера	Условия	Продукт	Выход (%)	Ссылка
1		R = Me; ДХЭ, Amberlyst 15, Δ, 1.5 ч	•	95	[53]
2		R = COOMe; ДХЭ, Amberlyst 15, Δ, 1.5 ч	R	17	[53]
3	R	R = COOMe; Amberlyst 15, ДХЭ, 1.5 ч	R	21	[165]
4		R = CH₂OAc; Amberlyst 15, ДХЭ, 1.5 ч		70	[165]
5	RI	R1 = COOMe; R2 = CH₂OAc Amberlyst 15, ДХЭ, 1.5 ч	R1	52	[165]
6	R2	R1 = COOEt; R2 = CH₂OAc Ac ₂ O, MeSO ₃ H, 100°C, 90 мин	R2	80	[165]
7	Me Me	HCl, MeOH, Δ, 2.5 ч	Me Me	87	[157]
8	Me Me Me Me Me Me	EtOH, HCl, Δ, 2 ч	Me Me Me Me	22	[150]
9		ТFA, CHCl ₃ , Δ, 2.5 ч	Me Me Me	27	[152]
10		HCl, EtOH	Me Me Me Me	N/A ^a	[149]
11		HCl, Ac ₂ O, к.т., 1 ч		27	[151]



^а Информация отсутствует.

1,4-Дигидро-1,4-эпоксинафталины были преобразованы в нафтолы (Схема 16, Метод Ж) с помощью разнообразных каталитических систем (Таблица 20). Важно отметить, что эти трансформации могут сопровождаться перегруппировками, ведущими к образованию α- и β- нафтолов (Таблица 20, № 1, 5, 6).

Таблица 20. Ароматизация аддуктов Дильса-Альдера в нафтолы.



Nº	Аддукт Дильса- Альдера	Условия	Продукт	Выход (%)	Ссылка
1	Me Ho Me	In(OTf) ₃ , allylTMS, ДХМ, -40 – 0°С	Me OH	30	[179]
2		HCl, H ₂ O, 90 – 100°С, 5 мин		69	[180]
3		[RhCl(COD)] ₂ , AgBF ₄ , BINAP, ДХЭ, 60°С, 1 ч	HOME	86	[181]
4		[RuCl ₂ (CO) ₃] ₂ , ДХЭ, 60°С, 18 ч		85	[182]
5		ArH, FeCl ₃ , ДХЭ, к.т., 30 мин	Ar OH	34-90	[183]
6		R = H, Me, Br Cu(OTf) ₂ , ДХЭ, к.т., 15 – 60 мин	Me Me OH	87-90	[184]

Ароматизация 1,4-дигидро-1,4-эпоксинафталинов может сопровождаться введением дополнительного заместителя в β-положение нафталинового кольца (Схема 16, Метод 3).

Примеры этого типа ароматизации собраны в Таблице 21. Используя этот подход, были введены дополнительные ароматические и гетероароматические фрагменты, а также аллильные заместители.

Таблица 21. Ароматизация 1,4-дигидро-1,4-эпоксинафталинов с дополнительной функционализацией.



1.3 Тандемные реакции циклоприсоединения фуранов

1.3.1 Тандемные реакции циклоприсоединения/ароматизации производных ГМФ

Наиболее прямой подход к трансформации C₆ фуранов в ароматические соединения – это однореакторные реакции тандемного циклоприсоединения/ароматизации. Среди них наиболее подробно изучено взаимодействие между 2,5-диметилфураном и этиленом. Эти реакции проходят при высоких температурах и давлениях и ведут к образованию п-ксилола с хорошими выходами (Таблица 22). Процесс состоит из двух последовательных стадий: [4+2] циклоприсоединения и дегидратации. Наиболее часто в качестве катализаторов используются цеолиты. Механизм данного процесса был подробно изучен экспериментально и теоретически [189]. Несмотря на жесткие условия реакции, данная трансформация является большим прорывом в области ароматизации производных биомассы, так как *n*-ксилол – это очень важное соединение для химической индустрии.

Таблица 22. Получение *n*-ксилола с помощью циклоприсоединения 2,5-диметилфурана к этилену и последующей ароматизации.

	Ме ме 4 + H H H H H H (4 + 2) ароматизация - H ₂ O 2,5-диметилфуран этилен	► Ме Ме л-ксил	н н
N⁰	Условия	Выход (%) ^{аб}	Ссылка
1	Этилен (57 Бар), НҮ цеолит, <i>н</i> -гептан, 300°С Этилен (54 Бар), WO ₂ /SBA-15, <i>н</i> -гептан, 250°С	71	[190]
3	Этилен (30 Бар), HSiW/SiO ₂ , <i>н</i> -гептан, 250°С	80	[191]
4	Этилен (55 Бар), H-ZSM-5, <i>н</i> -октан, 250°С	63	[193]
5	Этилен (40 Бар), Au-Pd/t-ZrO ₂ , <i>н</i> -гептан, 275°C	90	[194]
6	Этилен (20 Бар), WO _x -ZrO ₂ , гексадекан, 250°С	46	[195]
7	Этилен (62 Бар), Zr-Beta, <i>н</i> -гептан, 250°С	82	[196]
8	Этилен (156 Бар), Cu(OTf) ₂ , 1,4-диоксан, 250°C	98	[197, 198]
9	Этилен (14 Бар), Н-Веtа цеолит, н-гептан, 250°С	89	[199]
10	Этилен (33-40 Бар), активированный уголь, <i>н</i> -гептан, 200-335°C	_6	[200]
11	Этилен (34 Бар), Cu(OTf) ₂ , 4Å молекулярные сита, 1,4-диоксан, 220°C	95	[197]

12	Этилен (40 Бар), AcOH, BzOBz, 150°С	92	[201]
13	Этилен (38 Бар), Р-Веtа, н-гептан, 250°С	96	[202]
14	Этилен (40 Бар), Al ₂ O ₃ /H-Beta, 300°C	97	[203]
15	Этилен (50 Бар), MFI цеолит, н-гептан, 250°С	76	[204]
16	Этилен (35 Бар), Sc(OTf) ₃ , 1,4-диоксан, 200°С	70	[205]
17	Этилен (20 Бар), ZrP-SBA/KIT, н-гептан, 250°С	87	[206]
18	Этилен (60 Бар), К-фожазит, <i>н</i> -гептан, 230°С	6	[207]
19	Этилен (55 Бар), H/Zr/Sn-Beta, 427°C	26	[208]
20	Этилен (40 Бар), H-Beta, н-гептан, 300°С	99	[209]
21	Этилен (54 Бар), WO ₃ /SBA-15, <i>н</i> -гептан, 300°С	46	[210]
22	Этилен (50 Бар), WO _x -ZrO ₂ , <i>н</i> -гептан, 250°С	85	[211]
23	Этилен (20 Бар), H-SAPO, <i>н</i> -гексан, 250°C	50	[212]
24	Этилен (20 Бар), Веtа, <i>н</i> -гексан, 230°С	69	[213]
25	Этилен (30 Бар), H-Beta, н-гептан, 300°С	97	[214]
26	Этилен (20 Бар), Sn-P/H-Beta, н-гептан, 250°С	93	[215]
27	Этилен (30 Бар), SiO ₂ -Al ₂ O ₃ аэрогель, 1,4-диоксан, 250°С	60	[216]
28	Этилен (54 Бар), NbO _x , <i>н</i> -гептан, 250°С	81	[217]
29	Этилен (15 Бар), SiO ₂ -SO ₃ H, <i>н</i> -гептан, 250°C	84	[218]
30	Этилен (46.9 Бар), НҮ-цеолит, 255°С	89	[219]

^{*а*} Если выход не был приведен в статье, то он рассчитывался умножением конверсии на селективность.

⁶ Если была проведена серия экспериментов, то приведен наибольший выход. ^с Информация отсутствует.

Трансформация 2,5-диметилфурана в *n*-ксилол может быть осуществлена с использованием альтернативных С₂ диенофилов (Таблица 23). Этанол и диэтиловый эфир могут служить источниками этилена (Таблица 23, № 1-4). А при использовании акриловой кислоты в среде ионной жидкости синтез *n*-ксилола возможен при комнатной температуре и без повышенного давления (Таблица 23, №5,7). В данном случае, необходим дополнительный этап декарбоксилирования, и основной побочный продукт – 2,5-диметилбензойная кислота. Декарбоксилирование может быть усилено с помощью добавки Cu₂O, при этом выход составил 57% [220]. Механизм этого процесса был исследован с помощью квантово-химических расчетов [221]. Также, катализируемая цеолитом реакция была реализована в проточном реакторе с выходом 83% (Таблица 23, №6). На данный момент, методы синтеза *n*-ксилола с использованием альтернативных источников этилена уступают в эффективности системам с газообразным

этиленом. При этом, использование получаемых из биомассы диенофилов (биоэтанола и акриловой кислоты) позволяет получать *n*-ксилол исключительно из возобновляемого сырья.

Таблица 23. Получение *n*-ксилола в реакциях 2,5-диметилфурана с альтернативными источниками этилена.



^{*а*} Если выход не был приведен в статье, то он расчитывался умножением конверсии на селективность. ^{*б*} Если была проведена серия экспериментов, то приведен наибольший выход.

С помощью реакции Дильса-Альдера с этиленом также могут быть получены функионализированные бензолы, в частности, производные терефталиевой кислоты, что является ключевым шагом к синтезу полиэтилен терефталата из возобновляемых источников. На сегодняшний день несколько замещенных 2-карбоксифуранов были задействованы в реакциях [4+2] циклоприсоединения/ароматизации с этиленом (Таблица 24).

Проведено систематическое исследование, в котором серия С₆ фуранов была протестирована в реакциях с этиленом в присутствии модифицированных кислотами Льюиса цеолитов (Таблица 24, № 1,3,6-10,13). Максимальный выход в 24% достигнут в реакции получения метил 4-(метоксиметил)бензоата (Таблица 24, №6).

Таблица 24. Реакции циклоприсоединения-дегидратации функционализированных фуранов с этиленом.

	R1 0 R2 +	Н Н [4 + 2] / аром Н Н	атизация	н
Nº	Условия	Бензол	Выход (%)	Ссылка
1	R1 = Me, R2 = COOH Sn-Beta кат., диоксан, 69 Бар, 6 ч, 225°С	HOOC	12	[227, 228]
2	R1 = COOMe, R2 = Me Zr-β, диоксан, 70 Бар 190°С, 70 ч	MeOOC	81	[229]
3	R1 = COOMe, R2 = Me Sn-Beta кат., диоксан, 69 Бар, 6 ч, 225°С	Me	12	[227, 228]
4	R1 = COOMe, R2 = CH₂OMe цинкосиликат CIT-6, 35 Бар, 170°С		28.4	[230]
5	R1 = COOMe, R2 = CH₂OMe Zr-β, диоксан, 70 Бар 190°С, 70 ч	MeOOC OMe	53	[229]
6	R1 = COOMe, R2 = CH₂OMe Sn-Beta кат., диоксан, 69 Бар, 12 ч, 190°С		24	[227, 228]
7	R1 = COOH, R2 = CH₂OH Sn-Beta кат., диоксан 69 Бар, 190°С, 12 ч	ноос	19	[227, 228]
8	R1 = COOH, R2 = CH₂OMe Sn-Beta кат., диоксан, 69 Бар, 6 ч, 190°С	HOOC	9	[227, 228]
9	R1 = COOMe, R2 = CH₂OH Sn-Beta кат., диоксан, 69 Бар, 6 ч, 190°С	MeOOC OH	5	[227, 228]
10	R1=R2= СООН Sn-Beta кат., диоксан, 69 Бар, 16 ч, 225°С	ноос	3	[228]
11	R1=R2= СООМе цинкосиликат, СІТ-6-re-Zn-pH=6.9, 35 Бар, 230°С	MeOOC	15 <i>ª</i>	[230]
12	R1=R2= COOMe 25%-HPW/SiO ₂ 35 Бар, 225°С, 6 ч	COOMe	60	[231]

13	R1=R2= COOMe Sn-Beta кат., диоксан, 58 Бар, 6 ч, 300°С		0.4	[228]
14	R1=R2= COOEt Al-P-MC кат., 60 Бар 250°С, 24 ч	EtOOC	59	[232]
15	R1=R2= СООМе WO _x /ZrO _x , 225°С <i>н</i> -гептан, 100 Бар	MeOOC (Et) COOMe (Et)	22 ő	[233]
16	R1 = CNNMe₂, R2 = CH₂OMe Cu(OTf) ₂ , диоксан 250°С, 7 ч	MeO	17	[234]

^{*а*} Выход расчитан из графической информации.

⁶Получен в виде смеси этил- и метил-терефталатов.

Производные фуранкарбоновой были подвергнуты однореакторному кислоты циклоприсоединению/ароматизации с этиленом, катализируемому микропористыми И мезопористыми цинкосиликатами (Таблица 24, № 4,11). Получены только низкие выходы соответствующих бензолов. Значительно увеличить выходы этих реакций удалось, применив молекулярные сита со структурой в-цеолита, содержащие активные фрагменты связанной кислоты Льюиса (Таблица 24, № 2, 5). Фосфорно-вольфрамовая кислота, нанесенная на SiO₂, оказалась эффективным катализатором для получения эфиров терефталиевой кислоты (Таблица 24, № 12). Разработан метод синтеза диэтил терефталата, катализируемый монтмориллонитовой глиной (Таблица 24, № 14). Этот способ позволяет получать терефталат исключительно из возобновляемых источников.

Описан интересный пример конверсии 2,5-бис(алкоксиметил)фуранов в соответствующие фталонитрилы без выделения промежуточных аддуктов Дильса-Альдера (Схема 17). Стадии циклоприсоединения и ароматизации происходили в одном реакторе, выходы составили 4-23% [235].



Схема 17. Однореакторный синтез замещенных фталонитрилов из 2,5-бис(алкоксиметил)фуранов.

Присутствие электроноакцепторных групп в α-положении фуранового кольца значительно снижает реакционную способность диена в циклоприсоединении. Одним из решений этой проблемы является трансформация альдегидной группы в гидразон. Таким образом, диен активируется с помощью изменения электронных свойств функциональной группы. Действительно, ГМФ и его производные были введены в реакции Дильса-Альдера с малеиновым ангидридом и малеимидами после их конверсии в гидразоны с помощью *N*,*N*-диметилгидразина. Три последовательные стадии формирования гидразона, реакции Дильса-Альдера и дегидратации проходят в однореакторном режиме, в результате образуя фталимиды (Таблица 25).

Таблица 25. Однореакторные трехстадийные трансформации О-функционализированных производных ГМФ в производные фталевой кислоты.



Nº	Условия	Бензол	Выход (%)	Ссылка
1				
1	$K_1 = K_2 = H, A = N$ $H_2O(nH = 6), 60°C$		87	[236]
2	$R_{1} = R_{2} = Et. A = N$			
	$H_2O (pH = 6), 60^{\circ}C$	N-R2	72	[236]
3	R1 = H, R2 = Et, A = N	Me ₂ N O	95	[236]
	$H_2O (pH = 6), 60^{\circ}C$	² N ²))	[230]
4	R1 = H, A = O		13 ^a	[234]
	EtOAc, TFA, 1 ч		15	[234]
5	R1 = Me, A = O			
	EtOAc, 60°С, 150 мин		41	[234]
	затем 20°С 40 ч	Me ₂ N N		

^{*а*} Более двух стадий, начиная от ГМФ

Разработанный подход позволяет получать даже производные фталевой кислоты, содержащие две 2,2-(диметилгидразоно)метильные группы, из низкореакционноспособного 2,5диформилфурана (Таблица 26, №5). Аналогичный О-бензилоксим проявляет меньшую реакционную способность как диен, в этом случае каскадная реакция проходит с выходом 20% (Таблица 26, №4).

Таблица 26. Однореакторные двухстадийные синтезы бензолов из производных ГМФ.



^а Нет информации;

^{*b*} Более двух стадий, начиная от ГМФ.

Существует еще несколько примеров мультикомпонентных реакций, где однореакторное циклоприсоединение/ароматизация происходят вместе со сложной функционализацией. Например, тандемный процесс, состоящий из четырехкомпонентной конденсации Уги, внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера, и последующих деселенирования и ароматизации, ведущий к образованию изоиндолинонов (Схема 18).



Схема 18. Однореакторный синтез замещенных изоиндолинонов с помощью последовательности четырехкомпонентная конденсация Уги/реакция Дильса-Альдера/Деселенирование-Ароматизация [240].

Также, фенолы могут быть получены с помощью реакции Хашми: это катализируемая комплексными соединениями золота реакция фуранов с монозамещенными алкинами. Формально, это реакции Дильса-Альдера/ароматизации, но на самом деле это каталитическая циклоизомеризация (Схема 19) [241-243]



Схема 19. Получение фенолов в Au(I)-катализируемой циклоизомеризации фуранов с алкинами.

1.3.2 Реакции внутримолекулярного циклоприсоединения С₆ фуранов

Внутримолекулярные реакции Дильса-Альдера также зарекомендовали себя как ценный метод создания объемных полициклических структур. В большинстве случаев, они проходят при меньших температурах, чем межмолекулярные циклоприсоединения, а также зачастую позволяют использовать неактивированные кратные связи в качестве диенофилов [244, 245].



Схема 20. Реакции внутримолекулярного [4 + 2] циклоприсоединения С₆ фуранов.

Не активированные электроакцепторными функциональными группами двойные связи с трудом вступают в реакцию Дильса-Альдера. Для осуществления реакции фрагментов 2-аминометил-5-метилфурана и бут-2-ена потребовалось кипячение в бензоле в течение 120 часов, при этом удалось достигнуть умеренного выхода в 35% (Схема 20А) [246]. В случае более стерически нагруженного фрагмента-диенофила сходная реакция затруднена в большей степени, 20Б) [247]. требует повышенного давления (Схема Введение фрагмента И (фенилсульфонил)акрилата в боковую цепь производного БГМФ позволило провести реакцию в мягких условиях (Схема 20В) [248]. Было показано, что в ходе взаимодействия 2-(гидроксиметил)-5-метилфурана с малеиновым ангидридом, сложный эфир образуется раньше, чем [4+2] циклоприсоединение (Схема 20Г) [249]. Гексафторизопропилакрилат схожим образом реагирует с C₆ фуранами (Схема 20Д) [172, 250]. В случае N-акрилоил производного аминометилфурана внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера обратима (Схема 20Е). Полученная смесь изомеров выводилась из реакции с помощью реакции гидроборирования [251]. Фурановое кольцо также может работать как ловушка для формируемых in situ реакционноспособных двойных связей в боковой цепи (Схема 20Ж) [252].

Другой метод синтеза полициклических структур состоит из двух последовательных реакций [4+2] циклоприсоединения и амидирования фрагмента вторичного амина. Эти две стадии могут протекать в различном порядке: в случае акрилоил хлорида первой стадией было амидирование (Таблица 27, №7), а в случае малеинового ангидрида – циклоприсоединение (Таблица 27, №1-5).

					R = -H, -C R1 = Ar, <i>I</i> R2 = -CO	DAC Alk OH, -H	
Nº	Алкен	Условия реакции	Аддукт Дильса-Альдера	эндо / экзо	Выход (%)	Продукт был ароматизован	Ссылка
1		бензол, к.т., 48 ч	R = Me, R1 = Ph, R2 = -COOH	>1/99	85	×	[253]
2	Å	бензол, к.т., 48 ч	R = Me, R1 = Bn, R2 = -COOH	>1/99	89	×	[253]
3	L K	Ру/ДМФ, к.т., 24 ч	$\begin{split} R &= CH_2H_2NC(O)(CH_2)_2COO-\\ R1 &= Cy, R2 = -COOH \end{split}$	N/A ^a	45	×	[254]
4		Ру/ДМФ, к.т., 24 ч	$R = CH_2H_2NC(O)(CH_2)_2COO-$ R1 = Bn, R2 = -COOH	N/A ^a	40	×	[254]

Таблица 27. Трициклические соединения, полученные из 5-метилфурфурола и ГМФ.

5		бензол, к.т.	A: R = Me, R1 = фурфурил, R2 = COOH B: R = H, R1 = 5-Me-фурфурил R2 = COOH	N/A ^a	79 A/B 3/7	×	[174]
6	CI CI CI	бензол, 72 ч, к.т.	Me O N-Bn	N/A ^a	55	✓	[174]
7	OCI CI	толуол, Δ, 10 ч	R = Me, R1 = Ph, R2 = H	>1/99	45	✓	[173, 253]

^а Нет информации.

С помощью данной стратегии, еще более сложные структуры могут быть получены, используя в качестве диенов 2-фурил-1,3-оксазинаны, 1,3-оксазолидины и 1,3-тиазолидины (Таблица 28).

Таблица 28. Полициклические соединения, полученные из 5-метилфурфурола с помощью последовательной реакции Дильса-Альдера и последующей внутримолекулярной циклизации.



Nº	Алкен	Условия реакции	Аддукт Дильса-Альдера	Выход (%)	Ссылка
1	_	ДХМ, 24 ч, 48 ч	A = O, x = 3, R = -COOH	19-58	[255, 256]
T	°,		3 примера		
-		СНСl ₃ , 22°С, 16 ч	A = S, x = 2-3, R = -COOH	33-48	[255, 256]
2			3 примера		
_	<i>II</i>	толуол. Д. 2 ч	A = N, x = 3, R = -COOH	39-95	[256, 257]
3	0) , ,	5 примеров		
4		толуол, ТЕА, Δ, 2 ч	A = O, x = 3, R = H	20	[255, 256]
	•	τοπνοπ ΤΕΔ Δ			
5	. 11	30 H	A = S, x = 2, R = H	57	[255, 256]
	<mark>∕∼</mark> cı		A = N = 2 P = H	28 18	[257]
6		TOJIYOJI, TEA, Δ , 2-	$A = IN, X = S, K \equiv \Pi$	30-40	[237]
		4 4	2 примера		

В целом, тандемные реакции с функционализированными C₆ фуранами являются эффективным методом быстрого конструирования сложных полициклических молекул, и стадия

циклоприсоединения может происходить на разных этапах синтетической цепи. Например, описан трехстадийный процесс, состоящий из *N*-ацилиминирования, реакции Пикте-Шпенглера и реакции Дильса-Альдера (Схема 21, R = H или OAc, 2 примера, выходы 76-80%) [258].



Схема 21. Реакция тандемного N-ацилиминирования/Пикте-Шпенглера/Дильса-Альдера

Другой пример – четырехкомпонентная реакция Уги/Дильса-Альдера (Схема 22). При взаимодействии 5-метилфурфурола, алкиламина, бензил изоцианида и активированного диенофила образуется полициклический продукт в виде смеси диастереомеров (Схема 22, R = H, 6 примеров, выходы 72-95%) [259].



R = H, OH; R1 = H, COOMe, C(O)NHAr, C(O)NHAlk; R2 = Alk, Ar; R3 = Alk, Ar. Схема 22. Четырехкомпонентная тандемная реакция Уги/Дильса-Альдера.

Этот подход успешно применен в другой работе, используя 5-метилфурфурол, алкил/арил аминов, изонитрил и моноамиды малеиновой кислоты. Все продукты получены в виде чистых экзо-диастереомеров после перекристаллизации (Схема 22, R = H, 7 примеров, выходы 68-92%) [260]. Также в качестве диенофила использована акриловая кислота (Схема 22, R1 = H, R2 = 4-(MeO)C₆H₄CH₂, R3 = t-Bu, выход 44%) [171]. В качестве диена использован и ГМФ, при этом гидроксиметильный заместитель не изменил ход реакции (Схема 22, R = OH, 23 примера, выход 35-55%) [261]. Более того, гидроксиметильная группа ГМФ может быть использована как линкер для соединения с полимером в твердофазном синтезе. Таким образом, реакция Уги/Дильса-Альдера осуществлена с использованием ГМФ, иммобилизованного на полимерной подложке, и получена общирная библиотека соединений (Схема 22, R = OH, 96 примеров, выходы 41-99%) [262].

1.3.3 Реакции каскадного циклоприсоединения фуранов

Каскадные реакции, включающие несколько последовательных стадий [4+2] циклоприсоединения получили широкое распространение в синтезе природных соединений, так как они позволяют создавать 4 или более оптических центров с заданной конфигурацией [263-266]. Одним из интересных методов создания сложных полициклических структур являются реакции Дильса-Альдера субстратов, содержащих два фрагмента фурана. В этом случае происходит каскадная реакция, состоящая из двух актов циклоприсоединения, один или два из которых являются внутримолекулярными. Этот подход не был применен к производным ГМФ, поэтому в данном разделе будут рассмотрены имеющиеся литературные данные, не имеющие отношения к переработке растительной биомассы.

Одним из первых примеров каскадного циклоприсоединения фуранов является работа Лаутенса и Филлиона, в которой была продемонстрирована реакция бис-фурил диенов с диметил ацетилендикарбоксилатом (ДМАД) и другими активированными алкинами, ведущая к образованию каркасных продуктов (Схема 23) [267]. Согласно сложившейся в данной тематике терминологии, каркасными называются продукты, в которых оба фурановых фрагмента присоединяются к одной кратной связи. Впоследствии была разработана методология превращения этих аддуктов в цис-декалины с помощью раскрытия циклов под действием нуклеофилов [268]. Позднее, были проведены квантово-химические расчеты, которые объяснили хемоселективность и диастереоселективность процесса [269]. Образование каркасных *син-экзо* аддуктов обусловлено кинетическим контролем реакции, а высокий энергетический барьер ретро реакции Дильса-Альдера делает процесс необратимым.



E = COOMe, COOH, COMe, SO₂Ph; X = CH₂, O, S, NPMP, NPMB, NBn

Схема 23. Реакции циклоприсоединения алкинов к бис-фурил диенам.

Группа Зубкова Ф.И. продолжила исследования каскадных реакций бис-фуранов с алкинами. В реакции с активированными электроноакцепторными группами алкинами был реализован термодинамический и кинетический контроль реакции (Схема 24) [270]. В зависимости от растворителя и температуры, в ходе реакции образовывался каркасный продукт (Схема 24, А) или домино продукт (Схема 24, Б). В рамках сложившейся терминологии, домино

реакцией называется альтернативный путь, в котором два фурановых кольца присоединяются к разным кратным связям. Проведены квантово-химические расчеты, и показано, что в данном случае каркасный продукт **A** является продуктом кинетического контроля, а домино продукт **Б** – продуктом термодинамического контроля. Также, при нагреве каркасного продукта **A**, он перегруппировывался в домино продукт **Б**. Таким образом, в данном случае, ретро реакция Дильса-Альдера не препятствовала синтезу, а расширила функционал метода.



E = COOMe; X = CH₂, O, S, NBn, NC(O)R, NCOOR

Схема 24. Каскадная реакция циклоприсоединения с ДМАД.

В аналогичной реакции опробован гексафторбутин в качестве диенофила. Реакция образования каркасного продукта **A** происходила при более низких температурах, а при их нагреве происходила изомеризация в домино продукт **Б** (Схема 25) [271].



E = CF₃; X = CH₂, O, S, NBn, NAc, NC(O)R, NCOOR

Схема 25. Каскадная реакция циклоприсоединения с гексафторбутином.

Также, описана схожая реакция с производными малеиновой кислоты [272]. При замене алкина на алкен, единственным продуктом реакции стал домино продукт (Схема 26). Процесс проходит диастереоселективно и состоит из двух стадий экзо-[4+2] циклоприсоединения.



X = NAc, NBoc, NCOOMe, NCOCF₃, NBz, O, S, SO₂, NCOCCI₃ Y = O, NMe

Схема 26. Каскадная реакция циклоприсоединения с алкенами.

В синтезе производных перилена применена реакция каскадного циклоприсоединения ДМАД и аринов (генерированных по методу Б, Схема 9) к 1,8-дифурилнафталину (Схема 27) [273, 274]. Реакции происходили диастереоселективно, с образованием *син-экзо* продуктов. В реакции с ДМАД получен каркасный продукт. Рассчитав энтальпии реакции и активации для различных путей протекания циклоприсоединения, авторы выдвинули предположение, что в этом случае реализуется кинетический контроль реакции, и процесс является необратимым.



 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 = H, F, OMe, сопряженные ароматические фрагменты

Схема 27. Реакции 1,8-дифуранилнафталина с аринами.

В отличие от реакции с алкином, на первой стадии циклоприсоединения образуется бензольное кольцо, и второе циклоприсоединение происходит с другой, несопряженной двойной связью, т.е. образуется домино продукт.

Также, в этой работе была проведена аналогичная реакция с субстратом, содержащим три фурановых цикла. При этом, все мостиковые атомы кислорода в продукте оказались по одну

сторону от центрального фрагмента (Схема 28). Аддукты, полученные в реакциях с аринами, были ароматизованы.



Схема 28. Реакция тройного каскадного циклоприсоединения с арином.

Описан подход к синтезу биологически активных соединений афлавининов, ключевой стадией которого является каскадное внутримолекулярное циклоприсоединение двух фурановых колец к алкиновому фрагменту, с образованием каркасного продукта (Схема 29) [275]. Это редкий пример полностью внутримолекулярной реакции такого рода. При этом, реакция происходит диастереоселективно, с образованием *анти-эндо* формы гексагидродиэпоксинафталина.



Схема 29. Внутримолекулярное двойное циклоприсоединение в синтезе афлавининов.

Для того чтобы реализовать каскадное циклоприсоединение фуранов, не обязательно иметь субстрат, содержащий оба фурановых фрагмента. Предложен полностью межмолекулярный метод такой трансформации [276]. Две молекулы 2-метилфурана последовательно присоединялись к алкину-диенофилу, с образованием каркасного продукта (Схема 30). При этом реакция происходила диастерео- и хемоселективно: образовывались *син-экзо* продукты с метильными заместителями по разные стороны центрального полицикла.



Схема 30. Межмолекулярная каскадная реакция циклоприсоединения 2-метилфурана с алкинами.

Реакции каскадного циклоприсоединения открывают доступ к каркасным структурам, которые впоследствии могут быть использованы по ряду направлений: как источники функционализированных полиароматических соединений [274], источники цис-декалинов [268], или центральные фрагменты массивных макромолекул [277].

Таким образом, анализ литературных данных показал, что несмотря на практическую важность темы, трансформация C₆ фуранов в бензолы остается малоизученной задачей. Подробнее всего изучены реакции Дильса-Альдера симметричных активированных фуранов: 2,5-диметилфурана и производных 2,5-бис(гидроксиметил)фурана. Реакции с данными фурановыми диенами обычно проходят с хорошими выходами соответствующих циклоаддуктов. В то же время, фураны с электроноакцепторными заместителями менее реакционноспособны, и для успешных реакций циклоприсоединения с ними требуются высокоактивные диенофилы или высокая температура и давление.

Даже восстановленные производные ГМФ вступают в реакции циклоприсоединения только с активированными электроноакцепторными группами диенофилами. Среди диенофилов наибольшее распространение получили производные малеиновой кислоты, акриловой кислоты и ацетилендикарбоновой кислоты. Такие ограничения серьезно сужают область применения ароматизованных продуктов ЭТИХ реакций из-за присутствия большого количества функциональных групп. Высокие выходы были достигнуты для реакции Дильса-Альдера/ароматизации 2,5-диметилфурана с этиленом. Практическая важность этой трансформации стимулировала обширные исследования реакций циклоприсоединения/ароматизации с этиленом, были достигнуты практически количественные выходы.

Арины – самые активные диенофилы, а значит, наиболее широкий круг фурановых диенов участвует в реакциях Дильса-Альдера с ними. Даже деактивированные фураны с электроноакцепторными группами взаимодействуют с аринами с хорошими выходами. Ароматизация получаемых в этих реакциях циклоаддуктов зачастую тоже происходит с выходами. С помощью этих трансформаций могут быть отличными получены высокофункционализированные нафталины. Эти соединения труднодоступны с помощью других синтетических цепочек, но сложная структура делает их применимыми лишь в узких областях.

Внутримолекулярные реакции циклоприсоединения фуранов – это один из самых эффективных способов создания полициклических каркасов с заданной конфигурацией стереоцентров. Он был применен для синтеза множества биологически активных молекул. При

этом реакции во внутримолекулярном режиме идут значительно легче, чем в межмолекулярном, возможно, вследствие энтропийного фактора. Неактивированные электроноакцепторными заместителями кратные связи вступают в реакции внутримолекулярного циклоприсоединения. Эти реакции встречаются на разных этапах тандемных процессов синтеза гетероциклов.

Один из подвидов таких тандемных процессов – каскадные реакции циклоприсоединения, в которых участвуют больше одного фрагмента фурана. Эти реакции были использованы в синтезе полиароматических соединений, биологически активных соединений и макромолекул. Для каскадных реакций циклоприсоединения фуранов характерны диастереоселективность и хемоспецифичность, а также возможность управлять процессом с помощью термодинамического или кинетического контроля.

В качестве субстратов этих каскадных реакций ранее не были использованы производные ГМФ. При этом молекулярное разнообразие и молекулярная сложность продуктов функционализации C₆ фуранов значительно ограничены. В данном исследовании была поставлена задача реализации методологии каскадных реакций циклоприсоединения для производных ГМФ.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Реакции циклоприсоединения производных ГМФ с алкинами

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

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

На первом этапе было необходимо определить круг наиболее реакционноспособных алкинов для реакций циклоприсоединения с производными ГМФ. Так как ГМФ является недостаточно активным диеном, для тестирования диенофилов был использован 2,5-бис(гидроксиметил)фуран (БГМФ). Протестирован ряд алкинов с различным содержанием электроноакцепторных групп (Таблица 29). В реакцию циклоприсоединения к БГМФ вступали только активированные алкины с двумя электроноакцепторными заместителями.

Для исследования связи структура-активность различных производных ГМФ в реакциях циклоприсоединения с алкинами в качестве активного диенофила был выбран диметил ацетилендикарбоксилат (ДМАД). Данный алкин может быть получен из возобновляемых источников сырья: ацетилена, диоксида углерода и метанола [278, 279], следовательно реакции с ДМАД будут в большей степени соответствовать принципам устойчивого развития.

Один из важнейших компонентов оптимизации условий реакции – это выбор растворителя, так как растворитель вносит значительный вклад в производство химических отходов. Исследовано влияние растворителя на протекание реакции БГМФ и ДМАД (Схема 31). Значение выходов оказалось близким, однако, проведение реакции без растворителя увеличило выход 7-оксанорборнадиена **За** до 89%.





HO, HO **58%** COOMe толуол COOMe растворитель бензол 56% τгφ 51% 100°С, 12 ч COOMe этилацетат 48% ĊOOMe без растворителя **89%** HO HO 2a 3a 1a

Схема 31. Результаты реакций циклоприсоединения фуранового производного 1а и алкина 2а в разных растворителях.

Для максимально полного представления «реакционного пространства» исследуемой реакции, было исследовано взаимодействие различных производных ГМФ с ДМАД. При этом варьировалось несколько параметров:

А) Тип заместителей, использовались производные наиболее часто используемых продуктов окисления и восстановления ГМФ, 2,5-бис(гидроксиметил)фурана (БГМФ), 2,5-диформилфурана (ДФФ) и 2,5-фурандикарбоновой кислоты (ФДКК);

Б) Симметрия, сравнивались субстраты с симметричной и несимметричной структурой;

В) Возможность формирования водородных связей, тестировались фураны с гидроксильными группами и без;

Г) **Делокализация электронной плотности**, были выбраны молекулы с системами сопряженных кратных связей разной длины;

Д) **Стерические свойства**, в структуре фуранов присутствовали заместители различных размеров;

Е) Количество фурановых колец, димерные производные ГМФ были опробованы в модельной реакции.

Проведены реакции выбранных производных ГМФ с ДМАД. Наблюдение за течением реакций осуществлялось с помощью ¹Н ЯМР спектроскопии. Конверсии **1** и выходы **3** определялись с помощью внутреннего стандарта 1,4-диоксана (Таблица 30). В реакциях использовались 2 эквивалента ДМАД, чтобы иметь возможность корректно сравнивать реакционную способность фуранов. В случае одного эквивалента, часть алкина может израсходоваться на побочные процессы, и выход продукта **3** будет менее информативным. Избыток ДМАД может быть отделен вакуумной перегонкой и использован повторно.

Лучшие выходы были получены для фуранов 1a - 1d, что коррелирует с наличием у них гидроксиметильных заместителей (с различными защитными группами) во 2 и 5 положениях. Значение константы Гаммета для гидроксиметила близко к 0 [280], т.е. эти заместители не проявляют значительных электроноакцепторных свойств и не дезактивируют систему π -электронов диена. Выход аддукта **3**г немного ниже, чем **3a** и **36**, что может быть обусловлено большей стерической затрудненностью –CH₂OTBDMS заместителя. В случае субстратов **1b** и **1d**, циклоприсоединение происходило медленнее: для полной конверсии фуранов потребовалось 12 часов. Защитные ацетильная и бензоильная группы увеличивают размер заместителей, а также обладают электроноакцепторными свойствами. Асимметричный фуран **1e** содержит гидроксиметильный и метоксиметильный заместители, но выход аддукта составил только 66%, при полной конверсии (Таблица 30, № 6). По всей видимости, такая комбинация заместителей стимулирует протекание побочных процессов.



Таблица 30. Реакции циклоприсоединения различных производных ГМФ с ДМАД. ^а

Nº		Фуран	Время (ч)	Конверсия ⁽⁶⁾ (%)	ЯМР выход ^(б) (%)	Выход 3 (%)
1	1a	но он	6	100	93	90
2	1б	Eto OEt	6	100	95	90
3	1в	BzO OBz	12	100	89	85
4	1г		6	100	88	82
5	1д	Aco OAc	12	90	75	73
6	1e	MeOOH	6	100	66	59
7	1ж	но от от от он	6	100	71	67
8	13	Aco O O O OAc	12	100	48	42
9	1и	BzO O O OBz	6	100	40	30

10	1к	of of of the	12	74	0	-
11	1л	HO NO ₂	12	47	18	-
12	1м	HO	12	80	0	-
13	1н		24	0	0	-
14	10		24	0	0	-
15	1п		24	0	0	-
16	1p		24	0	0	-

^а Цвет фона: Зеленый – основным продуктом является ожидаемый аддукт; розовый –побочные процессы преобладают; серый – нет реакции. ⁶ Конверсии исходного и ЯМР выходы определялись с помощью внутреннего стандарта.

Димерные производные БГМФ являются интересными субстратами, так как комбинируют эфирную и гидроксиметильную функциональные группы и имеют две диеновые системы. Аддукты субстратов **1ж**, **1з** и **1и** с ДМАД были получены с меньшими выходами, чем в случае мономерных субстратов. После 6 часов, достигнута полная конверсия, и получены только продукты присоединения двух молекул алкина. Среди димерных фуранов наибольший выход реакции получен для субстрата **1ж** с незащищенными гидроксиметильными группами, как и в случае мономерных фуранов (Таблица 30, № 7-9). Продукты циклоприсоединения димерных производных ГМФ с ДМАД были получены в виде смесей диастереомеров в соотношении 1:1, так как атака второй молекулы диенофила может происходить с обеих сторон фуранового цикла.

ГМФ 1м и его димер 1к не образовали продуктов циклоприсоединения в реакциях с ДМАД (Таблица 30, № 12 и 10). Наблюдаемые конверсии 80-100% в отсутствии аддуктов

64

свидетельствуют о преобладании побочных процессов. ГМФ склонен к олигомеризации путем формирования эфирных связей даже при комнатной температуре [281]. Формирование водородных связей между молекулами ГМФ способствует этому процессу, в особенности при высоких концентрациях в растворе. Замена гидроксиметильной группы на электроноакцепторную карбонильную группу значительно меняет электронные свойства молекулы, дезактивируя систему π-электронов, и реакция циклоприсоединения не происходит. Эта тенденция была отмечена ранее при сравнении активности ГМФ и БГМФ в реакциях с алкенами [68].

Несмотря на присутствие нитровинильной группы в фуране **1**л, ожидаемый продукт циклоприсоединения образовался в реакции с ДМАД, и был зафиксирован с помощью массспектрометрии высокого разрешения и спектрам ¹Н ЯМР, об этом свидетельствовал характеристичный сигнал АБ системы, соответствующий фрагменту CH₂. Максимальный выход **3**л, вычисленный по спектрам ¹Н ЯМР методом внутреннего стандарта, составил 18%. Все попытки выделить продукт **3**л в чистом виде оказались неудачными, так как данное соединение разлагается на силикагеле и алюмогеле.

В отличие от ГМФ, TBDMS-защищенный субстрат **1н** не участвовал ни в каких реакциях и был полностью регенерирован из реакционной смеси. Реакция Дильса-Альдера, по всей видимости, не происходила из-за присутствия в структуре молекулы дезактивирующей карбонильной группы. Побочные процессы разложения и олигомеризации были блокированы, так как гидроксиметильная группа была защищена и не образовывала сеть водородных связей между молекулами **1н** [281]. Субстраты **1 о-р** с наиболее электроноакцепторными заместителями, производные ДФФ и ФДКК, также не вступали в реакции (в поставленных условиях).

Таким образом, по экспериментальным данным, можно судить о наиболее значительных факторах, определяющих реакционную способность субстратов. Для успешного циклоприсоединения алкинам необходимо иметь две активирующие электроноакцепторные функциональные группы. Фураны, напротив, не вступают в реакцию Дильса-Альдера с алкинами при наличии электроноакцепторных заместителей во 2 и 5 положениях. При этом, стерическая затрудненность защитных групп не вносит кардинальных изменений в реакционную способность. Димерные производные БГМФ тоже вступают в реакцию Дильса-Альдера с алкинами, но более склонны к побочным процессам, чем мономеры. При снижении активности π -системы электронов фурана на первый план выходят побочные процессы разрушения и олигомеризаци, которые можно остановить с помощью защиты гидроксиметильных групп.

Результаты экспериментов позволили выделить некоторые корреляции между структурой и активностью фуранов в реакциях циклоприсоединения. Тем не менее, существуют

лимитирующие факторы, влияющие на наблюдаемые выходы продуктов (такие как нестабильность продуктов, побочные реакции, олиго/полимеризация и т. д.). Поэтому были проведены квантово-химические расчеты, чтобы независимо проверить наметившиеся корреляции в экспериментальных данных. Расчеты проводил к.х.н. Гордеев Евгений Георгиевич.

Механизм и путь реакции циклоприсоединения представлены на Схеме 32. Для этого процесса методом PBE1PBE/6-311G(d) GD3BJ были рассчитаны свободные и полные энергии активации (ΔG^{\ddagger} и ΔE^{\ddagger} соответственно), свободные и полные энергии реакции (ΔG и ΔE соответственно), а также энергии B3MO фуранов (Евзмо, Таблица 31).

Все значения энергий хорошо коррелируют с показанной в эксперименте относительной реакционной способностью производных ГМФ. Например, фураны **16**, **1a** и **1г** характеризуются одними из наибольших экзергонических эффектов в реакции с ДМАД ($\Delta G(II) = -16.3; -15.7; -19.5$ ккал/моль соотвественно) и наименьшими среди мономерных субстратов энергетическими потенциальными барьерами реакции $\Delta E^{\ddagger}(II)$ (13.4, 15.9 и 16.0 ккал/моль, соответственно) и для этих соединений наблюдаются наиболее высокие выходы продуктов (95, 93 и 88%, соответственно).

Схема 32. Механизм и энергетическая диаграмма реакции циклоприсоединения.



Таблица 31. Рассчитанные свободные энергии активации (ΔG^{\ddagger}), полные энергии активации (ΔE^{\ddagger}), свободные энергии реакции (ΔG), энергии ВЗМО фуранов (E_{B3MO}) в приближении РВЕ1РВЕ/6-311G(d) GD3BJ, и экспериментальные выходы. ^(а,б,в,г)

Фуран	∆G [‡] (I)	∆G [‡] (II)	∆E [‡] (I)	∆E [‡] (II)	∆E(II)	∆G(II)	Е _{взмо} , eV	Выход, %
1a	12.2	18.1	-5.2	15.9	-21.0	-15.7	-6.32	93
16	16.9	16.6	0.1	13.4	-21.9	-16.3	-6.34	95
1в	22.4	20.6	7.5	18.6	-20.0	-14.5	-6.69	62
1r	16.4	16.5	1.2	16.0	-23.2	-19.5	-6.55	88
1д	21.0	19.7	4.4	21.0	-21.3	-14.6	-7.07	75
1e	19.7	20.0	4.0	18.1	-19.1	-14.0	-6.45	66
1ж	21.9	19.3	4.5	12.6	-25.0	-17.4	-6.45	71
13	21.5	19.2	7.5	17.7	-20.7	-15.3	-6.63	47
1и	20.2	18.0	3.5	13.8	-22.4	-17.4	-6.57	40
1к	26.4	25.3	13.1	24.1	-10.4	-5.8	-7.02	0
1л	22.5	24.3	7.0	22.4	-10.2	-5.6	-6.84	7
1м	23.1	23.6	7.9	22.4	-10.9	-6.8	-7.16	0
1н	27.9	26.9	14.4	25.5	-5.7	-1.7	-7.16	0
10	28.3	28.2	14.2	27.6	-2.1	0.3	-7.27	0
1п	26.6	25.5	11.7	24.2	-7.0	-4.4	-7.29	0
1p	28.9	27.2	15.2	26.1	-3.9	-1.0	-7.66	0

(а) Приведены выходы реакций через 6 часов после начала реакции; (б) Для фуранов 1ж, 1з, 1и и 1к приведены параметры циклоприсоединения к первому (') и второму (") фурановому кольцу;
(в) Цвет фона: зеленый – основным продуктом является ожидаемый аддукт; оранжевый – побочные процессы преобладают; серый – нет реакции; (г) Все значения энергий приведены в ккал/моль.

Рассчитанные свободные энергии активации и свободные энергии реакции для различных субстратов хорошо коррелируют друг с другом (Рисунок 3а). Реакционноспособные фураны характеризуются низким энергетическим барьером и высоким экзергоническим эффектом реакции.

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

Классическим параметром для анализа реакционной способности диенов и диенофилов в реакции циклоприсоединения является энергия граничных молекулярных орбиталей. В рассматриваемых реакциях, энергии активации хорошо коррелируют с энергией верхней занятой молекулярной орбитали (B3MO) фуранов (Рисунок 3б). Наиболее активные фураны **16**, **1а** и **1г** имеют наиболее высокие энергии B3MO (-6.34, -6.32 и -6.55 эВ, соответственно). Остальные фураны, для которых были получены продукты циклоприсоединения, также характеризуются низкими энергиями активации и высокими энергиями B3MO.

Важно отметить, что была найдена корреляция между активностью фуранового цикла в реакции циклоприсоединения и его индексом ароматичности НОМА (Рисунок 3в). Активные фураны характеризуются низкими значениями НОМА, то есть низкой ароматичностью. Возрастание ароматичности, которая стабилизирует молекулу и препятствует ее участию в циклоприсоединении, для неактивных фурановых производных также подтверждается значениями рассчитанных порядков связей. Например, для активного фуранового производного 1а, порядок двойных связей С=С в цикле равен 1.50, а порядок связи С-С равен 1.24. При переходе к неактивным фуранам, порядки связей постепенно выравниваются. Для 1р, порядок С=С связи равен 1.41, а порядок С-С связи равен 1.31. Таким образом, изменение заместителей в положениях 2 и 5 фуранового цикла может приводить к значительным изменениям в делокализации электронной плотности в цикле (Рисунок 3д). В случае неактивных фуранов, увеличение делокализации электронов в цикле ведет к стабилизации исходного реагента.

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

Таким образом, среди различных параметров электронной структуры молекул фуранов найдены дескрипторы, коррелирующие с энергетическими характеристиками реакций и относительной реакционной способностью фурановых производных. Наиболее перспективными диенофилами среди производных ГМФ являются фураны с двумя гидроксиметильными заместителями.

68



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

69

Изменение функциональных групп в положениях 2 и 5 производных ГМФ является активности данных эффективным инструментом контроля соединений В реакциях циклоприсоединения. Найденные дескрипторы реакционной способности могут быть использованы для предварительной оценки активности С₆-фуранов реакциях В циклоприсоединения.

2.1.2 Ароматизация аддуктов в бензолы и фенолы

Для ароматизации полученных продуктов циклоприсоединения было необходимо подобрать методику превращения 7-оксанорборнадиенов в бензол с сохранением всех функциональных групп. Для этого было рассмотрено несколько синтетических подходов, каждый из которых имеет свои ограничения. Наиболее распространенный метод – последовательное восстановление двойной связи и дегидратация под действием кислоты. Этот метод эффективен, но несовместим с присутствием заместителей, которые чувствительны к действию кислот [282].

В случае свободных -CH₂OH групп взаимодействие с кислотами может привести к побочным процессам, поэтому в качестве субстрата для разработки методики ароматизации был выбран защищённый аддукт **3**д. Восстановление частицами нуль-валентного железа, генерируемыми нагреванием Fe₂(CO)₉, привело к получению бензола **4**д с выходом 83% (Схема 33). Это удобный одностадийный метод, а Fe₂(CO)₉ отличается высокой толерантностью к функциональным группам [282].



Схема 33. Восстановление 3д нонакарбонилом железа.

Бензол 4д был получен с хорошим выходом 83%. Это новое, ранее неописанное в литературе соединение. Предложенная синтетическая цепь, состоящая из последовательных циклоприсоединения и ароматизации, может быть использована для получения бензолов из производных ГМФ с высокой степенью контроля над заместителями в конечном продукте.

Оксанорборнадиены могут быть преобразованы в фенолы с помощью катализируемых кислотами перегруппировок [283-285]. Присутствие заместителей в 1 и 4 положениях оксанорборнадиенового каркаса усложняет перегруппировку из-за возможных миграций или элиминирования функциональных групп. В начале, основываясь на литературных данных, был проведен скрининг подходящих для ароматизации кислот (Таблица 32). Аддукт **3**д и кислоты перемешивались в течение 24 часов в дихлорэтане, при комнатной температуре и при кипячении.

При ЭТОМ образовывался основной продукт 5д. В ходе перегруппировки одна ацетилоксиметильная группа элиминируется, а другая образует лактон с соседней сложноэфирной группой. Активность проявили три кислоты Льюиса: FeCl₃, In(OTf)₃ и BF₃·Et₂O. Несмотря на сравнительно низкую конверсию, для дальнейшей оптимизации условий был выбран эфират трехфтористого бора, так как в реакции с ним наблюдалась лучшая активность и селективность реакции при комнатной температуре. Выходы и конверсии определялись с помощью ¹Н ЯМР спектроскопии с внутренним стандартом 1,4-диоксаном.

Таблица 32. Реакция ароматизации аддукта 3д, катализируемая различными кислотами.



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

Условия реакции: фуран **3**д (0.5 ммоль), ДХЭ (1 мл), кислота (0.5 ммоль), Аг, к.т., 24 ч. ^аРеакция при кипении; ⁶50 мг цеолита H-BETA.

Следующим этапом оптимизации условий реакции стал подбор растворителя. В ацетонитриле, метаноле и ТГФ реакции не произошло, а в дихлорэтане и толуоле наблюдались низкие конверсии **3**д (Таблица 33). При этом было найдено два пути протекания ароматизации **3**д. В дихлорэтане ароматизация происходила с образованием лактона **5**д.



Таблица 33. Реакция ароматизации 3д в различных растворителях.

Nº	Растворитель	Температура	Конверсия Зд, (%)	Выход 5д, (%)	Выход 6д, (%)
1	пум	К.Т.	-	-	-
2	ДЛМ	кипение	100	28	-
3	ДХЭ	К.Т.	24	16	-
4		кипение	100	31	-
5	Тотиот	К.Т.	25	-	18
6	толуол	кипение	100	-	39
7	MaCN	К.Т.	-	-	-
8	MeCh	кипение	-	-	-
9	MaOU	К.Т.	-	-	-
10	MeOII	кипение	-	-	-
11	ТГФ	К.Т.	-	-	-
12	$\Pi \Psi$	кипение	-	-	-

Условия реакции: аддукт 3д (0.5 ммоль), растворитель (1 мл), BF₃•Et₂O (0.5 ммоль), Ar, 24 ч.

В толуоле, согласно данным ГХ-МС, образовывалась смесь изомерных фенолов **6**д, в структуре которых сохранялся один из фрагментов ацетильной защиты.

Увеличение температуры реакции позволило достичь полной конверсии, однако, наблюдался умеренный 31% выход лактона 5д. Дальнейшая оптимизация условий реакции велась в дихлорэтане при комнатной температуре, так как эти условия обеспечили наибольшую селективность. С помощью ¹Н ЯМР мониторинга реакции обнаружено, что после 24 часов конверсия 3д переставала расти, и поэтому был добавлен еще один эквивалент BF₃•Et₂O, что позволило запустить реакцию. В итоге, после 72 часов реакции с добавлением 1 эквивалента эфирата трехфтористого бора каждые 24 часа был получен выход фенола 5д 58 % (Схема 34).

Ранее описано получение фенола 5д из фурфурилового спирта, однако разработанный новый подход расширяет круг исходных субстратов, включая в него С₆-фураны, получаемые из природного возобновляемого сырья [283].




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

2.2 Каскадные реакции циклоприсоединения димерных производных ГМФ

Быстрое достижение молекулярного разнообразия из простых и доступных молекул – востребованная цель органического синтеза [286-290]. Следуя этой стратегии, были созданы новые хемотипы и полициклические структуры, необходимые для синтеза природных соединений и их аналогов, а также поиска новых фармацевтических препаратов [252, 291-294]. На сегодняшний день, молекулярное разнообразие соединений, доступных для синтеза из ГМФ, невелико. Большая часть методов функционализации приходится на трансформации заместителей в положениях 2 и 5, а также на восстановительное или окислительное раскрытие фуранового цикла. Способность фуранов участвовать в реакциях циклоприсоединения позволяет пополнить библиотеку доступных веществ более сложными структурами.

Изученные реакции Дильса-Альдера производных ГМФ включают в себя реакции с алкенами [73, 87, 295, 296], алкинами [117, 118, 297] и аринами [53, 162, 165]. Все эти изученные пути ведут к образованию одного фрагмента 7-оксанорборнена (Схема 35А), при этом основное внимание сосредоточено на дальнейшей его ароматизации [297, 298]. С другой стороны, для димерных производных фурана известны реакции каскадного циклоприсоединения, ведущие к образованию полициклических структур высокой молекулярной сложности (Схема 35Б) [267, 270, 271, 273]. В данном диссертационном исследовании эти два подхода были объединены. Было решено исследовать реакции димерных ГМФ с различными диенофилами.



Схема 35. А: реакции циклоприсоединения производных ГМФ. Б: каскадные реакции циклоприсоединения димерных фуранов.

Димерные субстраты были синтезированы из ГМФ с хорошими выходами с использованием простых синтетических методик (См. Экспериментальную часть). Затем было решено сравнить реакции димеров с разными классами диенофилов. Для этого были проведены реакции **1и** с малеимидом, диметил ацетилендикарбоксилатом (ДМАД) и дегидробензолом. Соединение **1и** было выбрано, поскольку оно является активным диеном, и его гидроксиметильные группы защищены (что снижает количество возможных побочных процессов).

В начале была опробована реакция **1и** с малеимидом **26** (Схема 36). В результате реакции образовалась смесь эндо- и экзо- изомеров продукта каскадной реакции **7иб**, с выходом 26%. Соотношение эндо/экзо изомеров зависело от температуры реакции: 1:10 при 80°С и 7:10 при 100°С. Продукты каскадной реакции выпали в осадок в процессе реакции и были выделены фильтрацией. Также образовался продукт присоединения двух молекул малеимида **3иб** (он был детектирован с помощью ¹Н ЯМР спектроскопии и МС-ИЭР), но он не был выделен, так как разлагался на силикагеле. Низкая стабильность аддуктов фуранов с малеимидом часто отмечается в литературе [68]. В этой реакции не была достигнута полная конверсия, что свидетельствует о том, что установилось равновесие с ретро реакцией Дильса-Альдера. Таким образом, в реакции с малеимидом не наблюдалось хемоселективности (образовались продукты присоединения одной и двух молекул малеимида), диастереоселективности (продукт каскадной реакции был получен в виде смеси эндо- и экзо- изомеров), и продукт **3иб** был менее стабилен, чем аддукты с алкинами.



Схема 36. Реакция циклоприсоединения субстрата 1и с малеимидом 26.

Далее была проведена реакция **1и** с дегидробензолом, сгенерированным из 2-(триметилсилил)фенилтрифторметансульфоната **2в** (Схема 37). Через 6 часов после начала реакции наблюдалась полная конверсия диенофила. При этом образовалась смесь продуктов присоединения одной и двух молекул дегидробензола при неполной конверсии субстрата **1и**. Попытки разделить продукты реакции **3ив** и **3'ив** с помощью колоночной хроматографии успехом не увенчались. Эксперимент был повторен, и затем к реакционной смеси была добавлена вторая порция прекурсора диенофила. Это позволило получить продукт присоединения двух молекул дегидробензола **1и** выходом. Несмотря на то что реакция проводилась при нагревании, внутримолекулярное циклоприсоединение не наблюдалось даже при длительном нагревании смеси **3ив** и **3'ив**.



Схема 37. Реакция циклоприсоединения субстрата 1и с дегидробензолом.

В литературе описаны примеры схожих каскадных реакций с димерными фуранами, однако оба фурановых кольца в них не содержат дополнительных заместителей [274, 299]. По всей видимости, в данном случае сказывается влияние -CH₂OBz заместителей, так как по сравнению с монозамещенными фуранами C₆-фураны в целом менее активны как диены. Для реакций с ними требуются активированные электроноакцепторными заместителями диенофилы, однако двойная связь, которая образуется после присоединения первой молекулы дегидробензола, не имеет таких групп в своем окружении.

Для сравнения проведена реакция **1и** с ДМАД **26** в толуоле (Схема 38). В реакции образовался полициклический продукт каскадной реакции **7иа**. Он был выделен с помощью колоночной хроматографии с выходом 72%. В отличие от двух предыдущих экспериментов не зарегистрировано образование продуктов присоединения двух молекул диенофила. Реакция обладает хемоселективностью, что указывает на то, что путь каскадного циклоприсоединения термодинамически более выгоден. Достигнута полная конверсия субстрата, и продукт оказался стабилен. Также реакция масштабирована до граммовых загрузок реагентов (См. Экспериментальную часть).



Схема 38. Реакция циклоприсоединения субстрата 1и с ДМАД.

Таким образом, проведено сравнение применимости различных классов диенофилов в каскадных реакциях циклоприсоединения с димерными производными ГМФ. В реакции с малеимидом нужный продукт образуется в виде смеси двух диастереоизомеров, при этом хемоселективность и полная конверсия не достигаются, а продукты разлагаются на силикагеле (Рисунок 4А). Дегидробензол – это очень реакционноспособный диенофил, но в случае реакции с субстратом **1и**, каскадная реакция не наблюдается (Рисунок 4Б). ДМАД оказался самым подходящим реагентом (Рисунок 4В). В реакции с ним достигнута полная конверсия, процесс происходил хемоселективно, продукт стабилен при хроматографии. Также показано, что реакция с ДМАД и другими алкинами диастереоселективна (См. стр. 78).



Рисунок 4. Сравнение диенофилов.

Использование димерных производных ГМФ (1ж-и, 1с-х) в реакции с ДМАД (2а) позволило получить новые соединения (Схема 39, Таблица 36), отличающиеся от изученных аддуктов мономерных производных ГМФ с диенофилами (Схема 35). В случае субстратов 1и и 13, продукты каскадных реакций были выделены с высокими выходами (>70%). Соединение 1ж также образовывало продукт каскадной реакции 7жа, что было подтверждено с помощью спектроскопии ¹Н ЯМР. Продукт разлагался на силикагеле во время хроматографии, однако данная проблема была решена защитой гидроксиметильных групп. Субстрат 1с с диметоксиметильными заместителями был опробован в каскадной реакции, и соответствующий продукт 7са был выделен с хорошим выходом 53%.

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

Несимметричный димер **1ф** наиболее ярко продемонстрировал различие в реакционной способности мономерных и димерных производных ГМФ в реакциях циклоприсоединения. В данной молекуле одно из фурановых колец содержит альдегидную группу (Схема 39). В то время как мономерные C_6 -фураны, содержащие электроноакцепторные группы, не участвуют в межмолекулярном циклоприсоединении с ДМАД [297], каскадное циклоприсоединение ДМАД к **1ф** протекает с выходом 68%. При этом гидроксиметильная и альдегидная группы в продукте **7фа** образуют циклический полуацеталь.

Можно предположить, что внутримолекулярное образование полуацеталя является определяющим этапом реакции, позволяющим произойти второму циклоприсоединению за счет снижения акцепторных свойств заместителя в фурановом кольце. Чтобы внести ясность в механизм данного превращения гидроксиметильная группа в **1ф** была модифицирована ацетильной защитой. Полученный субстрат **1x** успешно вступил в каскадную реакцию с ДМАД,

и продукт **7xaI** образовался с 56% выходом (определен с помощью ¹Н ЯМР спектроскопии). Из этого следует, что второе циклоприсоединение термодинамически выгодно, и не обусловлено образованием полуацеталя.

Альдегидная группа продукта **7xal** оказалась крайне активной: реакция с метанолом произошла уже при комнатной температуре с образованием **7xa**. Оба полициклических соединения **7фa** и **7xa** были выделены перекристаллизацией из метанола и охарактеризованы с помощью рентгеноструктурного анализа (Схема 39). Обнаружено, что обе молекулы имеют *син-экзо* конфигурацию, в которой атомы кислорода расположены по одну сторону каркаса. Впоследствии, та же конфигурация была установлена для еще двух продуктов: **7та** и **8иж**. Результаты рентгеноструктурного анализа однозначно указывают на диастереоселективное протекание каскадной реакции.

Для С₆-фуранов с карбонильной группой в положении 2 реакция циклоприсоединения с алкеном была реализована только в одном исследовании, при экстремальном нагревании и давлении. Описанная в данной работе внутримолекулярная реакция происходит при более мягких условиях. В данном случае, возможно влияние двух факторов. С одной стороны, может быть реализована реакция Дильса-Альдера с обращенной полярностью, так как фурановое кольцо обеднено электронами, а при двойной связи (диенофиле) нет акцепторных заместителей. С другой стороны, возможно влияние энтропийного фактора, так как реакция является внутримолекулярной, и реагенты сближены в пространстве.

Также димерные производные ГМФ испытаны в реакции без растворителя при 80 °С. В этих условиях образуются продукты присоединения двух молекул диенофила **3** (Схема 39, Таблица 36). В случае субстратов **1ф** и **1**х, двойное циклоприсоединение не происходило, так как в этих молекулах одно из фурановых колец дезактивировано карбонильной группой.

Каскадная реакция происходит при более высокой температуре, чем реакция присоединения двух молекул алкина. Это позволило предположить, что продукт каскадной реакции может быть термодинамически более выгоден, и этим фактором может объясняться хемоселективность данного процесса. Чтобы подтвердить это экспериментально продукты 3жаиа и 3са-3уа были выделены в чистом виде, растворены в толуоле и нагреты. При 150 °С произошли перегруппировки субстратов В соответствующие продукты каскадного циклоприсоединения с отличными выходами. Это говорит в пользу гипотезы о термодинамическом контроле в каскадной реакции (Схема 39, Таблица 36). Также, одна из этих перегруппировок позволила получить продукт 7уа, который не удавалось получить напрямую с помощью каскадной реакции. В целом, в реакциях получения продуктов 7 из продуктов 3 наблюдались отличные 87-91% выходы (Таблица 36).



Схема 39. Трансформации в системе [димер + алкин] и результаты рентгеноструктурного анализа продуктов.

7xa

7фа

Субстрат	х	R	R'	Выход 7 (%)	Выход 3 (%)	Выход 7 из 3 (%)
1и	0	CH ₂ OBz	CH ₂ OBz	72	30	91 ^(a)
13	0	CH ₂ OAc	CH ₂ OAc	73	42	87 ^(a)
1ж	0	CH ₂ OH	CH ₂ OH	59 ⁽⁶⁾	30	90 ⁽⁶⁾
1c	0	CH(OMe) ₂	CH(OMe) ₂	53	71	88 ^(a)
1т	NBn	CH ₂ OBz	CH ₂ OBz	79	(B)	(B)
1 y	S	CH ₂ OH	CH ₂ OH	(г)	54	90 ^(a)
1ф	0	CH ₂ OH	СНО	68	(д)	(д)
1x	0	CH ₂ OAc	СНО	54	(д)	(д)

Таблица 36. Реакции Дильса-Альдера димерных производных ГМФ 1 с ДМАД 2а.



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

Чтобы определить круг алкинов, пригодных для каскадной реакции, ацетилены с различными заместителями протестированы в реакции с димером **1и** (Таблица 37). Выбраны алкины с одним и двумя заместителями, с различными электронными и стерическими эффектами.



Таблица 37. Варьирование алкинов в реакции каскадного циклоприсоединения.

В реакциях с этил 4,4,4-трифторбут-2-иноатом **2e** и метил 4-оксо-4-фенилбут-2-иноатом **2ж** образовались два региоизомера, которые были разделены с помощью колоночной хроматографии. Рентгеноструктурный анализ соединения **8иж** показал, что данное соединение имеет *син-экзо* конфигурацию, как и другие продукты каскадного присоединения. Образования аддуктов двух молекул алкина не наблюдалось. Таким образом, замена заместителей в алкине не повлияла на диастереоселективность и хемоселективность процесса.

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

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Общая информация

Все эксперименты проводились в химической 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. 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 TCX-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. 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.

Масс-спектры высокого разрешения были получены на времяпролётном массспектрометре 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 калибрант – 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 °C. Обработка и анализ хроматограмм и масс-спектров проводилась с использованием программного обеспечения Bruker Data Analysis 4.0.

Рентгеноструктурные исследования кристаллов роведены 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 Мо Ка (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.

3.2 Синтез производных ГМФ

Синтез 2,5-бис(гидроксиметил)фурана, 1а [300]



ГМФ (29.5 г, 0.23 моль) был растворен в воде (500 мл). Раствор был охлажден до 0 °С в ледяной бане, и затем к нему был прикапан раствор борогидрида натрия (9 г, 0.24 моль) в воде (100 мл). Реакционная смесь перемешивалась в течение ночи, затем была насыщена NaCl, и экстрагировалась EtOAc (5 х 100 мл). Объединенная органическая фаза была промыта насыщенным раствором NaCl и высушена над сульфатом натрия. После упаривания растворителя, был получен БГМФ (26.8 г, 90%) в виде белых кристаллов.

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 6.27 (s, 2H), 4.63 (s, 4H). Идентифицировано сравнением с опубликованными спектральными данными.



БГМФ (2 г, 15.6 ммоль) помещен в 100 мл круглодонную колбу. Сосуд вакуумирован и заполнен аргоном (3 повторения). Добавлен диметилформамид (20 мл), и раствор охлажден до 0°С в ледяной бане. Затем, добавлен гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (1.31 г, 32.75 ммоль). Смесь перемешивалась в течение часа, и затем прикаповался раствор бромэтана (2.566 мл, 34.0 ммоль) в диметилформамиде (10 мл). Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упарен, и добавлена вода (200 мл). Водная фаза экстрагировалась этилацетатом (3 х 30 мл), и объединенная органическая фаза промыта водой (3 х 75 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (1 х 75 мл) и высушена над Na₂SO₄. После упаривания растворителя, получен 2,5-бис(этоксиметил)фуран (2.4 г, 83%) в виде коричневого масла.

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 6.28 (s, 2H), 4.44 (s, 4H), 3.56 (q, *J* = 7.0 Гц, 4H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Гц, 6H). Идентифицировано сравнением с опубликованными спектральными данными.

Синтез 2,5-бис(бензоилоксиметил)фурана, 1в [301]



К раствору БГМФ (1 г, 7.8 ммоль) в сухом пиридине (15 мл), прикапан бензоилхлорид (2.28 мл, 19.7 ммоль, 2.5 экв.). Реакционная смесь перемешивалась при 24 °C в течение 6 ч, после чего растворитель упарен, и к остатку был добавлен 1 М водный раствор HCl (15 мл). Продукт экстрагировался хлороформом (3 × 8 мл). Объединенная органическая фаза промыта водой, высушена над сульфатом натрия. После упаривания растворителя, получен 2,5-бис(бензоилоксиметил)фуран в виде белого порошка, с выходом 98% (2.57 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.98 – 7.91 (m, 4H), 7.73 – 7.60 (m, 2H), 7.55 – 7.47 (m, 4H), 6.63 (s, 2H), 5.33 (s, 4H). Идентифицировано сравнением с опубликованными спектральными данными.

Синтез 2,5-бис(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)фурана, 1г



БГМФ (1.5 г, 11.7 ммоль) и имидазол (1.755 г, 25.8 ммоль, 2.2 экв.) помещены в 50 мл круглодонную колбу. Сосуд вакуумирован и заполнен аргоном (3 повторения). Добавлен дихлорметан (25 мл), и реакционная смесь была охлаждена до 0 °C в ледяной бане. Затем, прикапан раствор трет-бутилдиметилсилил хлорида (3.71 г, 24.7 ммоль, 2.1 экв.) в дихлорметане (10 мл). Полученная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем, добавлен дихлорметан (100 мл), и реакционная смесь промыта водой (3 х 100 мл) и насыщенным раствором NaCl (100 мл). Органическая фаза высушена над Na₂SO₄, и, после упаривания растворителя, был получен 2,5-бис(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)фуран (3.75 г, 90%) в виде безцветного масла.

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 6.17 (s, 2H), 4.63 (s, 4H), 0.93 (s, 18H), 0.11 (s, 12H). ¹³С ЯМР (75 МГц, хлороформ-*d*) δ 153.9, 107.9, 58.3, 25.9, 18.4, -5.2. МС-ИЭР: вычислено для C₁₈H₃₆O₃Si₂ [M + Na⁺]: 379.2095, найдено: 379.2092.

Синтез 2,5-бис(ацетоксиметил)фурана, 1д [300]



К раствору БГМФ (1 г, 7.8 ммоль) в сухом пиридине (15 мл) прикапан уксусный ангидрид (1.85 мл, 19.6 ммоль, 2.5 экв.). Реакционная смесь перемешивалась при 24 °C в течение 6 ч, после чего растворитель был упарен, и к остатку добавлен 1 М водный раствор HCl (15 мл). Продукт был эктрагирован хлороформом (3 × 8 мл). Объединенная органическая фаза промыта водой, высушена над сульфатом натрия. После упаривания растворителя, получен 2,5-бис(ацетоксиметил)фуран в виде желтого порошка, с выходом 98% (1.62 г).

¹Н ЯМР (300 МНz, хлороформ-*d*) δ 6.37 (s, 2H), 5.03 (s, 4H), 2.09 (s, 6H). Идентифицировано сравнением с опубликованными спектральными данными.



К суспензии гидрида натрия (60% в минеральном масле, 0.28 г, 7.0 ммоль) в 10 мл сухого ТГФ в атмосфере аргона добавлен раствор БГМФ (1.1 г, 8.6 ммоль) в 5 мл сухого ТГФ. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин, добавлен метил иодид (1 г, 7.0 ммоль), и смесь перемешивалась 2 ч. Добавлена вода (15 мл), и упарен ТГФ. Оставшаяся водная фаза экстрагировалась этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенная органическая фаза высушена над Na₂SO₄, и растворитель упарен. Продукт выделен с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc =2:1) в виде безцветного масла (0.75 г, 75%).

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6.22 (d, *J* = 3.1 Гц, 1H), 6.18 (d, *J* = 3.1 Гц, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.04 (br, 1H). ¹³С ЯМР (100 МГц, хлороформ-*d*) δ 154.7, 151.3, 110.2, 108.2, 66.4, 57.8, 57.3. МС-ИЭР: вычислено для C₇H₁₀NaO₃ [M+Na⁺] : 165.0528, найдено: 165.0522

Синтез ((оксибис(метилен))бис(фуран-5,2-диил))диметанола, 1ж



5,5'-(Окси(метилен))бис(фуран-2-карбальдегид) **1**к (7 г, 29.8 ммоль) растворен в метаноле (120 мл). Полученный раствор охлажден до 5 °С в ледяной бане, и затем добавлен борогидрид натрия (1.131 г, 29.8 ммоль). Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение ночи, разбавлена этилацетатом (100 мл), промыта водой (3 х 50 мл) и насыщенным раствором NaCl (1 х 50 мл), и высушена над сульфатом натрия. После упаривания растворителя, получен ((оксибис(метилен))бис(фуран-5,2-диил))диметанол (5.3 г, 74%) в виде желтого порошка.

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 6.36 (d, *J* = 3.1 Гц, 2H), 6.23 (d, *J* = 3.1 Гц, 2H), 5.21 (t, *J* = 5.8 Гц, 2H), 4.39 (s, 4H), 4.37 (d, *J* = 5.8 Гц, 4H). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 155.7, 150.5, 110.3, 107.5, 63.0, 55.7. МС-ИЭР: вычислено для C₁₂H₁₄O₅ [M + Na⁺]: 261.0733, найдено: 261.0745.

Синтез ((оксибис(метилен))бис(фуран-5,2-диил))бис(метилен) диацетата, 13



((Оксибис(метилен))бис(фуран-5,2-диил))диметанол **1ж** (1.00 г, 4.2 ммоль) растворен в сухом пиридине (15 мл). Раствор был охлажден до 0 °С в ледяной бане, и прикапан уксусный ангидрид (990 мкл, 10.5 ммоль, 2.5 экв.). Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 24 часов, после чего растворитель был упарен. Затем, 1 М водный раствор HCl (15 мл) добавлен к остатку, и смесь промыта дихлорметаном (3 х 15 мл). Объединенная органическая фаза промыта насыщенным водным раствором NaCl (2 х 15 мл) и высушена над Na₂SO₄. После упаривания растворителя, получен ((оксибис(метилен))бис(фуран-5,2-диил))бис(метилен) диацетат (1.17 г, 86%) в виде коричневого масла.

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 6.38 (d, *J* = 3.2 Гц, 2H), 6.33 (d, *J* = 3.2 Гц, 2H), 5.05 (s, 4H), 4.50 (s, 4H), 2.10 (s, 6H). ¹³С ЯМР (75 МГц, хлороформ-*d*) δ 170.6, 152.1, 149.9, 111.4, 110.63, 63.8, 58.1, 20.9. МС-ИЭР: вычислено для C₁₆H₁₈O₇ [M + K⁺]: 361.0684, найдено: 361.0684.

Синтез ((оксибис(метилен))бис(фуран-5,2-диил))бис(метилен) дибензоата, 1и



((Оксибис(метилен))бис(фуран-5,2-диил))диметанол 1ж (1.00 г, 4.2 ммоль) растворен в ТГФ (20 мл) в атмосфере аргона, и добавлен триэтиламин (1.38 мл, 9.90 ммоль, 2.36 экв.). Реакционная смесь охлаждена до 0 °С в ледяной бане и перемешивалась 5 минут, после чего был прикапан раствор бензоилхлорида (1.15 мл, 9.90 ммоль, 2.36 экв.) в абсолютном ТГФ (25 мл) в течение 30 минут. Реакционная смесь перемешивалась в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем, добавлена вода (100 мл), и реакционная смесь экстрагировалась диэтиловым эфиром (3 x 50 мл). Объединенная органическая фаза промыта насыщенным раствором NaCl (1 х 50 мл) и высушена над Na₂SO₄. Растворитель упарен. Остаток перекристаллизован из этилацетата. отфильтрован, промыт гексаном И высушен. Получен ((оксибис(метилен))бис(фуран-5,2-диил))бис(метилен) дибензоат (780 мг, 41%) в виде белого порошка.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.99 – 7.92 (m, 4H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 4H), 6.57 (d, *J* = 3.2 Гц, 2H), 6.46 (d, *J* = 3.2 Гц, 2H), 5.31 (s, 4H), 4.45 (s, 4H). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 165.8, 152.6, 150.0, 134.0, 129.8, 129.7, 129.3, 112.3, 111.2, 63.6, 58.8. МС-ИЭР: вычислено для C₂₆H₂₂O₇ [M + Na⁺]: 469.1258, найдено: 469.1259.

Синтез 5,5'-(оксибис(метилен))бис(фуран-2-карбальдегида), 1к [302]



В круглодонную 250 мл колбу с магнитной мешалкой и насадкой Дина-Старка помещен ГМФ (15 г, 0.12 моль), Amberlyst-15 (3.57 г), и сухой бензол (180 мл). Система продувалась аргоном. Реакционная смесь нагревалась до кипения в течение 7 часов, и затем быстро профильтрована через Celite. Бензол упарен, остаток растворен в диэтиловом эфире (200 мл). Раствор промыт водой (2 х 100 мл) и насыщенным раствором NaCl (1 х 100 мл). Органическая фаза высушена над сульфатом натрия, и после упаривания растворителя получен продукт (11.481 г, 82%) в виде оранжевого порошка.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9.58 (s, 2H), 7.50 (d, *J* = 3.5 Гц, 2H), 6.75 (d, *J* = 3.5 Гц, 2H), 4.62 (s, 4H). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 178.3, 157.2, 152.3, 123.7, 112.3, 63.7. МС-ИЭР: вычислено для C₁₂H₁₀O₅ [M + H⁺]: 235.0601, найдено: 235.0609

Синтез (Е)-(5-(2-нитровинил)фуран-2-ил)метанола, 1л [303]



ГМФ (630 мг, 5 ммоль) и ацетат аммония (96 мг, 1.25 ммоль) растворены в 2.5 мл нитрометана. Реакционная смесь перемешивалась и нагревалась до 70 °C в течение часа, после чего вылита в воду и экстрагирована диэтиловым эфиром (3 х 20 мл). Органическая фаза высушена над сульфатом натрия и упарена. Продукт получен с помощью перекристаллизации из этанола в виде желтых кристаллов (718 мг, 85%).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.99 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.48 (s, 2H). Идентифицировано сравнением с опубликованными спектральными данными.

Синтез 5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)фуран-2-карбальдегида, 1н [304]



ГМФ (2.32 г, 20 ммоль) растворен в ДХМ (44 мл). Добавлен имидазол (1.5 г, 22 ммоль, 1.1 экв.), и смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем, добавлен третбутилдиметилсилилхлорид (3.22 г, 21.5 ммоль, 1.07 экв.). Реакционная смесь перемешивалась в течение 24 часов. После окончания реакции, добавлена вода, и смесь экстрагировалась ДХМ. Органическая фаза высушена над сульфатом натрия. После упаривания растворителя, получен продукт (3.24 г, выход 90%) в виде желтого масла.

¹Н-ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*): δ 9.59 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.6 Гц, 1H), 6.47 (d, *J* = 3.5 Гц, 1H), 4.74 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 6H). Идентифицировано сравнением с опубликованными спектральными данными.

Синтез 2,5-бис((Е)-2-нитровинил)фурана, 10



Фуран-2,5-дикарбальдегид (0.62 г, 5 ммоль) растворен в метаноле (20 мл). Затем, добавлен нитрометан (0.64 г, 10.5 ммоль, 2.04 экв.). Реакционная смесь охлаждена до 0°С, и добавлен раствор гидроксида натрия (0.6 г, 15 ммоль, 3 экв.) в воде (10 мл). Реакционная смесь перемешивалась 15 минут, после чего вылита в 1 М HCl и экстрагирована EtOAc (3 х 20 мл). Органическая фаза высушена над сульфатом натрия и упарена. Продукт получен с помощью перекристаллизации из этанола в виде оранжевого порошка (0.955 г, 91%).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.21 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 7.34 (s, 2H). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 149.8, 137.7, 125.0, 122.7. МС-ИЭР: вычислено для C₈H₆N₂O₅ [M - H]: 209.0193, найдено: 209.0186.

Синтез 5,5'-(оксибис(метилен))бис(2-(диметоксиметил)фурана), 1с



5,5'-(Оксибис(метилен))бис(фуран-2-карбальдегид) **1**к (3.00 г, 12.82 ммоль) растворен в метаноле (100 мл), и были добавлены Amberlyst-15 (100 мг) и триметил ортоформиат (4.2 мл, 38.46 ммоль, 3 экв.). Реакционная смесь перемешивалась в течение 24 часов. Затем, смесь профильтрована через Celite. Растворитель упарен, и остаток растворен в EtOAc (100 мл) и промыт водой (3 х 50 мл). Органическая фаза высушена над Na₂SO₄. После упаривания растворителя, получен продукт (3.97 г, 95%) в виде коричневого масла.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6.43 – 6.38 (m, 4H), 5.42 (s, 2H), 4.40 (s, 4H), 3.25 (s, 12H). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 151.1, 151.0, 110.2, 109.0, 97.3, 62.9, 52.6. МС-ИЭР: вычислено для C₁₆H₂₂O₇ [M + Na⁺]: 349.1258, вычислено: 349.1260

Синтез (((бензилазандиил)бис(метилен))бис(фуран-5,2-диил))бис(метилен) дибензоата, 1т



Субстрат **1ч** (335 мг, 1.02 ммоль) растворен в сухом пиридине (10 мл), раствор охлажден до 5°С, и был прикапан бензоил хлорид (275 мкл, 2.37 ммоль). Реакционная смесь перемешивалась при 24 °С в течение 16 часов, растворитель упарен, после чего к остатку добавлен водный 1 М раствор HCl (20 мл), и продукт экстрагировался этилацетатом (3 × 8 мл). Объединенная органическая фаза промывалась насыщенным раствором NaCl, высушена над сульфатом натрия. После упаривания растворителя, получен продукт (415 мг, 76%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 8.05 – 7.99 (m, 4H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 4H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.30 – 7.17 (m, 3H), 6.52 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 6.33 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 5.33 (s, 4H), 3.67

(s, 4H), 3.62 (s, 2H). ¹³С ЯМР (75 МНz, ацетон-*d*₆) δ 166.4, 154.4, 150.1, 140.0, 134.0, 131.0, 130.2, 129.6, 129.4, 129.0, 127.7, 112.2, 110.5, 59.2, 57.7, 50.1. МС-ИЭР: вычислено для C₃₃H₂₉NO₆ [M + H⁺]: 536.2068, найдено: 536.2066

Синтез ((тиобис(метилен))бис(фуран-5,2-диил))диметанол, 1у



Субстрат **1ц** (410 мг, 1.64 ммоль) растворен в метаноле (10 мл), и добавлен NaBH₄ (186 мг, 4.92 ммоль). Смесь перемешивалась при 24°С в течение 16 часов, вылита в насыщенный раствор NaCl, и экстрагирована этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенная органическая фаза высушена над сульфатом натрия, и растворитель упарен. Продукт выделен с помощью перекристаллизации из смеси хлороформа и гексана в виде желтых кристаллов (330 мг, 79%).

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 6.20 (d, *J* = 3.2 Гц, 2H), 6.12 (d, *J* = 3.2 Гц, 2H), 4.55 (s, 4H), 3.68 (s, 4H). ¹³С ЯМР (75 МГц, хлороформ-*d*) δ 153.9, 151.5, 108.8, 108.7, 57.5, 28.2. МС-ИЭР: вычислено для C₁₂H₁₄O₄S [M + Na⁺]: 277.0505, найдено: 277.0508

Синтез 5-(((5-(гидроксиметил)фуран-2-ил)метокси)метил)фуран-2-карбальдегида, 1ф



((Оксибис(метилен))бис(фуран-5,2-диил))диметанол **1ж** (1 г, 4.2 ммоль) растворен в сухом ДХМ (75 мл). МпО₂ (2.19 г, 25.2 ммоль, 6 экв.) добавлен в раствор. Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 24 часов, и была профильрована через Celite. Растворитель упарен. С помощью колоночной хроматографии выделен продукт (0.694 г, 70%) в виде желтого порошка.

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 9.59 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.5 Гц, 1H), 6.52 (d, J = 3.5 Гц, 1H), 6.29 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 6.23 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.51 (s, 2H). ¹³С ЯМР (75 МГц, хлороформ-*d*) δ 177.9, 158.2, 154.9, 152.7, 150.8, 122.2, 111.6, 111.0, 108.6, 64.7, 63.9, 57.6. МС-ИЭР: вычислено для C₁₂H₁₂O₅ [M + Na⁺]: 259.0577, найдено: 259.0573 Синтез (5-(((5-формилфуран-2-ил)метокси)метил)фуран-2-ил)метил ацетата, 1х



5-(((5-(Гидроксиметил)фуран-2-ил)метокси)метил)фуран-2-карбальдегид **1ф** (500 мг, 2.12 ммоль) растворен в пиридине (5 мл). Раствор охлажден до 0 °С, и добавлен ацетил хлорид (189 мкл, 2.65 ммоль, 1.25 экв.). Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем, она была вылита в воду (100 мл), и экстрагировалась ДХМ (3 х 30 мл). Объединенная органическая фаза высушена над Na₂SO₄, и растворитель упарен. С помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат) получен продукт (498 мг, 97%) в виде коричневого масла.

¹Н ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 9.63 (s, 1H), 7.38 (d, J = 3.5 Гц, 1H), 6.67 (d, J = 3.5 Гц, 1H), 6.45 – 6.41 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.02 (s, 3H). ¹³С ЯМР (75 МГц, ацетон- d_6) δ 177.4, 169.7, 158.0, 153.0, 152.2, 150.4, 122.3, 111.6, 111.1, 110.7, 63.9, 63.4, 57.5, 19.8. МС-ИЭР: вычислено для C₁₄H₁₄O₆ [M + Na⁺]: 301.0683, найдено: 301.0682

Синтез 5,5'-(тиобис(метилен))бис(фуран-2-карбальдегида), 1ц



5-(Бромметил)фуран-2-карбальдегид (3.5 г, 18.5 ммоль) растворен в сухом ДМФ (25 мл) в атмосфере аргона, после чего добавлен Na₂CO₃ (1.4 г, 13.2 ммоль). Смесь охлаждена до 5°С, и добавлен сухой NaSH (0.52 г, 9.3 ммоль). Реакционная смесь перемешивалась при 24°С в течение 16 ч, вылита в водный раствор хлорида аммония, и экстрагировалась этилацетатом (3 × 15 мл). Объединенная орагническая фаза промыта насыщенным раствором NaCl и высушена над NaSO₄. После упаривания растворителя, остаток очищался с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/гексан, 1:1). Полученная смесь была дополнительно перекристаллизована из смеси ацетона и диэтилового эфира, что позволило выделить продукт в виде желтых кристаллов (495 мг, 51%).

¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 9.56 (s, 2H), 7.16 (d, *J* = 3.5 Гц, 2H), 6.48 – 6.43 (d, *J* = 3.5 Гц, 2H), 3.78 (s, 4H). ¹³С NMR (75 МГц, хлороформ -*d*) δ 177.3, 158.2, 152.6, 122.7, 110.9, 28.3. МС-ИЭР: вычислено для C₁₂H₁₀O₄S [M + H⁺]: 251.0373, найдено: 251.0382.

Синтез (((бензилазандиил)бис(метилен))бис(фуран-5,2-диил))диметанола, 1ч



ГМФ (3 г, 23.8 ммоль) растворен в хлороформе (50 мл), добавлен бензиламин (1.37 мл, 12.6 ммоль), и затем STAB (12.6 г, 59.4 ммоль). Смесь перемешивалась при 24°C в течение 16 часов, и затем вылита в насыщенный раствор NaCl. Органическая фаза отделена, вода дополнительно экстрагировалась хлороформом (3×10 мл), и объединенная органическая фаза была высушена над сульфатом натрия. После упаривания растворителя, получен продукт в виде желтого масла (0.645 г, 47%).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДХМ -*d*₂) δ 7.40 – 7.21 (m, 5H), 6.26 – 6.16 (m, 4H), 4.54 (s, 4H), 3.63 (s, 6H), 2.12 (s, 2H). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДХМ -*d*₂) δ 154.5, 153.1, 139.6, 129.5, 128.8, 127.5, 110.0, 108.7, 58.0, 57.9, 50.3. МС-ИЭР: вычислено для C₁₉H₂₁NO₄ [M + H⁺]: 328.1543, найдено: 328.1547.

3.3 Реакции циклоприсоединения производных ГМФ с алкинами

Метод А:

Производное ГМФ (39 ммоль) и алкин (58 ммоль, 2 экв.) помещены в 25 мл круглодонную колбу с магнитной мешалкой. Реакционная смесь нагревалась до 100 °C в течение 12 ч. Продукт выделен с помощью флеш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат).

Метод Б:

Димерное производное ГМФ (0.5 ммоль), алкин (0.75 ммоль) и толуол (2 мл) помещены в пробирку с герметичной крышкой и магнитной мешалкой. Реакционная смесь нагревалась до 110°С и перемешивалась в течение 12 ч. Продукт выделен с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат).

Метод В:

Димерное производное ГМФ (0.5 ммоль), алкин (0.75 ммоль) и толуол (2 мл) помещены в пробирку с герметичной крышкой и магнитной мешалкой. Реакционная смесь нагревалась до 110°С и перемешивалась в течение 12 ч. Продукт выделен с помощью перекристаллизации из метанола.

Метод Г:

Димерное производное ГМФ (0.5 ммоль), алкин (0.75 ммоль) и толуол (2 мл) помещены в пробирку с герметичной крышкой и магнитной мешалкой. Реакционная смесь нагревалась до 110°С и перемешивалась в течение 12 ч. Толуол упарен, добавлен метанол (1 мл), после чего раствор перемешивался при комнатной температуре 6 ч. Продукт выделен с помощью перекристаллизации из метанола.

Метод Д:

Димерное производное ГМФ (0.5 ммоль), алкин (0.75 ммоль) и толуол (2 мл) помещены в пробирку с герметичной крышкой и магнитной мешалкой. Реакционная смесь нагревалась до 140°С и перемешивалась в течение 24 ч. Продукт выделен с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат).

Метод Е:

Производное ГМФ (17.65 ммоль), алкин (52.95 ммоль, 3 экв.) и толуол (40 мл) помещены в круглодонную колбу с магнитной мешалкой и обратным холодильником. Реакционная смесь кипятилась и перемешивалась в течение 24 часов. Продукт выделен с помощью флэшхроматографии (петролейный эфир/этилацетат). **Метод Ж** (реакция перегруппировки продуктов двойного циклоприсоединения в продукты каскадного циклоприсоединения)

Продукт присоединения двух молекул алкина (0.5 ммоль) и толуол (2 мл) помещены в пробирку с герметичной крышкой и магнитной мешалкой. Реакционная смесь нагревалась до 150°С и перемешивалась в течение 24 ч. Продукт каскадного циклоприсоединения выделен с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат).

Диметил 1,4-бис(гидроксиметил)-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2,3-дикарбоксилат, **За** (метод А: выход 90%)



¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) *δ* 7.09 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.17 – 3.94 (m, 4H), 3.69 (s, 6H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) *δ* 163.8, 153.0, 144.5, 97.1, 58.2, 52.0.

МС-ИЭР: вычислено для C₁₂H₁₄O₇ [М+Н]: 271.0812; найдено 271.0813.

Диметил 1,4-бис(этоксиметил)-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2,3-дикарбоксилат, **36** (метод А: выход 90%)



¹H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 7.07 (s, 2H), 4.13 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.54 (m, J = 9.4, 7.0 Hz, 4H), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

¹³С ЯМР (75 МГц, ацетон- d_6) δ 164.8, 153.6, 145.2, 97.0, 68.0, 67.5, 52.2, 15.4.

МС-ИЭР: вычислено для C₁₆H₂₂O₇ [М+Н]: 327.1438; найдено 327.1441.

Диметил 1,4-бис((бензоилокси)метил)-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2,3-дикарбоксилат, **Зв** (Метод А: выход 85%)



¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.09 – 7.95 (m, 4H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.36 (m, 4H), 7.18 (s, 2H), 5.16 – 4.99 (m, 4H), 3.75 (s, 6H).

¹³С ЯМР (75 МНz, хлороформ-*d*) *δ* 166.0, 163.5, 153.0, 144.4, 133.4, 129.9, 129.5, 128.5, 94.9, 61.5, 52.6.

МС-ИЭР: вычислено для C₂₆H₂₂O₉ [М+Н]: 479.1337; найдено 479.1329.

Диметил 1,4-бис(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2,3-дикарбоксилат, **3**г (Метод А: выход 82%)



¹H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 7.05 (s, 2H), 4.38 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 0.89 (s, 18H), 0.10 (s, 6H), 0.09 (s, 6H).

¹³С ЯМР (75 МГц, ацетон-*d*₆) δ 164.8, 153.5, 145.0, 98.2, 61.3, 52.2, 26.2, 18.8, -5.1, -5.3.

МС-ИЭР: вычислено для C₂₄H₄₂O₇Si₂ [M+H]: 499.2542; найдено 499.2539.

Диметил 1,4-бис(ацетоксиметил)-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2,3-дикарбоксилат, **3**д (Метод А: выход 73%)



¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) *δ* 7.04 (s, 2H), 4.82 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.74 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.05 (s, 6H).

¹³С ЯМР (75 МГц, хлороформ-*d*) *δ* 170.5, 163.3, 152.7, 144.2, 94.6, 60.8, 52.6, 20.7.

МС-ИЭР: вычислено для C₁₆H₁₈O₉ [М+Н]: 355.1024; найдено 355.1012.

Диметил 1-(гидроксиметил)-4-(метоксиметил)-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2,3дикарбоксилат, **3e** (Метод А: выход 59%)



¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) *δ* 7.10 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.16 – 3.88 (m, 4H), 3.70 (s, 6H), 3.30 (s, 3H).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) *δ* 164.3, 163.9, 153.9, 152.5, 144.9, 144.8, 97.9, 95.8, 69.2, 59.4, 58.6, 52.5, 52.5.

МС-ИЭР: вычислено для C₁₃H₁₆O₇ [М+Н]: 285.0969; найдено 285.0961.

Тетраметил 4,4'-(оксибис(метилен))бис(1-(гидроксиметил)-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-

2,3-дикарбоксилат), 3ж, смесь двух диастереомеров 1:1 (Метод А: выход 59%)



¹Н ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 7.09 (m, J = 5.2, 1.3 Hz, 4H), 4.33 – 4.06 (m, 10H), 3.76 (s, 6H), 3.75 (s, 6H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ацетон-*d*₆) *δ* 164.9, 164.7, 164.6, 154.1, 154.1, 153.7, 153.6, 145.2, 98.6, 98.5, 96.7, 96.6, 69.3, 69.2, 60.0, 52.4, 52.4, 52.4.

МС-ИЭР: вычислено для C₂₄H₂₆O₁₃ [М+Н]: 523.1446; найдено 523.1445.

Тетраметил 4,4'-(оксибис(метилен))бис(1-(ацетоксиметил)-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-

диен-2,3-дикарбоксилат), 33, смесь двух диастереомеров 1:1 (Метод А: выход 42%)



¹H ЯМР (300 МГц, ацетон-*d*₆) δ 7.19 – 7.12 (m, 4H), 4.86 – 4.69 (m, 4H), 4.35 – 4.15 (m, 4H), 3.78 (s, 6H), 3.751 (s, 3H), 3.748 (s, 3H), 2.02 (s, 6H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ацетон-*d*₆) *δ* 170.6, 164.6, 164.6, 164.1, 164.0, 155.1, 154.9, 151.9, 151.8, 145.5, 145.4, 144.7, 144.7, 97.0, 96.8, 95.3, 95.3, 69.1, 69.0, 61.5, 52.6, 52.5, 52.5, 20.5.

МС-ИЭР: вычислено для C₂₈H₃₀O₁₅ [M+Na]: 629.1477; найдено 629.1478.

Тетраметил 4,4'-(оксибис(метилен))бис(1-((бензоилокси)метил)-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5диен-2,3-дикарбоксилат), **3н**, смесь двух диастереомеров 1:1 (Метод А: выход 30%)



¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) *δ* 7.95 – 7.89 (m, 4H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 4H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 5.11 – 4.91 (m, 4H), 4.34 – 4.08 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.653 (s, 3H), 3.652 (s, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) *δ* 165.2, 163.3, 163.3, 163.1, 153.5, 153.4, 151.3, 151.2, 144.5, 143.9, 143.9, 133.6, 129.2, 129.0, 128.8, 95.9, 95.8, 94.2, 94.2, 67.9, 67.8, 61.2, 52.3, 52.2.

МС-ИЭР: вычислено для C₃₈H₃₄O₁₅ [M+Na]: 753.1790; найдено 753.1813.

Тетраметил 4,4'-(оксибис(метилен))бис(1-(диметоксиметил)-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5диен-2,3-дикарбоксилат) **3с** (Метод А: выход 71%)



¹H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 7.14 (d, J = 5.2 Гц, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 5.02 – 4.95 (m, 2H), 4.40 – 4.18 (m, 4H), 3.78 – 3.70 (m, 12H), 3.48 – 3.41 (m, 12H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ацетон-*d*₆) δ 165.3, 163.8, 157.1, 157.0, 150.3, 150.2, 144.7, 144.3, 101.7, 101.7, 98.0, 97.9, 97.0, 96.8, 69.3, 69.2, 56.1, 56.1, 56.0, 52.4.

МС-ИЭР: вычислено для C₂₈H₃₄O₁₅ [M + Na⁺]: 633.1790, найдено: 633.1791

Тетраметил 4,4'-(*тиобис*(*метилен*))*бис*(1-(*гидроксиметил*)-7-*оксабицикло*[2.2.1]*гепта*-2,5*диен*-2,3-*дикарбоксилат*) **Зу** (54%)



¹H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 7.16 – 7.05 (m, 4H), 4.28 – 4.10 (m, 4H), 3.96 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 12H), 3.59 – 3.43 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, ацетон-*d*₆) δ 164.2, 163.6, 154.3, 154.2, 152.6, 152.4, 145.7, 145.6, 144.2, 144.2, 97.6, 97.5, 97.0, 97.0, 59.1, 51.6, 32.1, 31.9.

МС-ИЭР: вычислено для C₂₄H₂₆O₁₂S [M + H⁺]: 539.1218, найдено: 539.1219 Диметил 1-(гидроксиметил)-4-(2-нитровинил)-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2,3дикарбоксилат, **3**л (Метод А: выход 18% определен с помощью ¹Н ЯМР спектроскопии с внутренним стандартом 1,4-диоксаном)



МС-ИЭР: вычислено для C₁₃H₁₃NO₈ [M+H]: 312.0714; найдено 312.0709.

Диэтил 1,4-бис(гидроксиметил)-7-оксабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2,3-дикарбоксилат, **Заг** (Метод Б: выход 50%)



¹Н ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 7.10 (s, 2H), 4.34 – 4.02 (m, 10H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

¹³С ЯМР (75 МГц, ацетон-*d*₆) δ 164.5, 153.9, 145.1, 98.1, 61.6, 59.9, 14.2.

МС-ИЭР: вычислено для C₁₄H₁₈O₇ [М+Н]: 299.1125; найдено 299.1123.

Диметил 6,7-бис((бензоилокси)метил)-3a¹,6а-дигидро-1H,3H,6H,7H-3a,6:7,9адиэпоксибензо[де]ихохромен-4,5-дикарбоксилат **7иа** (Метод Б: 72%, Метод Е: 70%, Метод Ж: 91%)



¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.04 – 7.95 (m, 2H), 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.74 – 7.64 (m, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 4H), 6.65 – 6.54 (m, 2H), 5.12 – 4.84 (m, 4H), 4.30 – 3.92 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.64 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 2.42 (d, J = 6.1 Гц, 1H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) *δ* 165.2, 164.8, 163.4, 161.9, 147.0, 146.7, 139.6, 139.4, 133.7, 133.6, 129.2, 129.1, 128.8, 91.5, 89.6, 84.7, 83.7, 65.1, 63.7, 62.8, 61.5, 54.1, 52.6, 52.1, 52.1.

МС-ИЭР: вычислено для C₃₂H₂₈O₁₁ [M + Na⁺]: 611.1524, найдено: 611.1515

Диметил 6,7-бис(ацетоксиметил)-3a¹,6а-дигидро-1H,3H,6H,7H-3a,6:7,9адиэпоксибензо[де]изохромен-4,5-дикарбоксилат **7за** (Метод Б: 73%, Метод Ж: 87%)



¹H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 6.55 – 6.45 (m, 2H), 4.84 (d, J = 12.2 Гц, 1H), 4.65 (d, J = 12.1 Гц, 1H), 4.60 – 4.52 (m, 2H), 4.28 – 4.09 (m, 3H), 3.97 (d, J = 13.0 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.55 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 2.39 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

¹³С ЯМР (75 МГц, ацетон-*d*₆) δ 169.8, 169.3, 163.6, 162.3, 147.5, 146.6, 139.8, 139.3, 91.7, 89.8, 85.0,

83.9, 65.5, 64.1, 62.4, 61.2, 54.8, 52.5, 51.8, 51.6, 19.7, 19.5.

МС-ИЭР: вычислено для C₂₂H₂₄O₁₁ [M + Na⁺]: 487.1211, найдено: 487.1215

Диметил 6,7-бис(гидроксиметил)-3а1,6а-дигидро-1H,3H,6H,7H-3а,6:7,9адиэпоксибензо[де]изохромен-4,5-дикарбоксилат **7жа** (Метод Б: 59%)



МС-ИЭР: вычислено для C₁₈H₂₀O₉ [M + Na⁺]: 403.1000, найдено: 403.1011

Диметил 6,7-бис(диметоксиметил)-3a¹,6а-дигидро-1H,3H,6H,7H-3a,6:7,9а-

диэпоксибензо[де]изохромен-4,5-дикарбоксилат 7са (Метод Б: 53%, Метод Ж: 88%)



¹H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 6.49 – 6.37 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 3H), 3.94 (d, J = 13.0 Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.51 (d, J = 6.1 Γц, 1H), 2.19 (d, J = 6.1 Γц, 1H).

¹³C ЯМР (75 MHz, ацетон-*d*₆) δ 165.4, 162.8, 153.0, 143.4, 140.8, 138.9, 104.4, 102.0, 96.4, 94.4, 85.4, 84.4, 66.6, 65.3, 57.3, 56.1, 55.6, 55.2, 54.9, 52.6, 52.5, 52.2.

МС-ИЭР: вычислено для $C_{22}H_{28}O_{11}$ [M + Na⁺]: 491.1524, найдено: 491.1522

Диметил 6,7-бис((бензоилокси)метил)-2-бензил-2,3,3a¹,6а-тетрагидро-1H,6H,7H-3a,6:7,9адиэпоксибензо[де]изохинолин-4,5-дикарбоксилат **7та** (Метод Б: 79%)



¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.99 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 7.85 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 7.73 – 7.62 (m, 2H), 7.54 (q, J = 7.1 Гц, 4H), 7.39 – 7.18 (m, 5H), 6.54 (s, 2H), 5.15 – 4.83 (m, 4H), 3.78 – 3.68 (m, 5H), 3.57 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.82 (d, J = 13.4 Гц, 1H), 2.71 (d, J = 13.2 Гц, 1H), 2.60 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 2.23 (d, J = 6.1 Гц, 1H).

¹³C NMR (75 MΓ_μ, ДМСО-*d*₆) δ 165.7, 165.4, 163.7, 163.1, 149.0, 145.8, 141.2, 139.7, 138.1, 134.1, 134.1, 129.7, 129.5, 129.3, 128.7, 127.5, 91.6, 89.7, 86.4, 85.1, 63.5, 62.1, 61.6, 55.4, 53.0, 52.6, 51.8, 50.4.

МС-ИЭР: вычислено для C₃₉H₃₅NO₁₀ [M + H⁺]: 678.2334, вычислено: 678.2346

Диметил 6,7-бис(гидроксиметил)-3a¹,6а-дигидро-1H,3H,6H,7H-3a,6:7,9адиэпоксибензо[де]изотиохромен-4,5-дикарбоксилат **7уа** (Метод Ж: 90%)



¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 6.52 (d, J = 5.5 Гц, 1H), 6.35 (d, J = 5.5 Гц, 1H), 5.20 – 5.09 (m, 2H), 4.17 – 3.93 (m, 2H), 3.83 (d, J = 5.5 Гц, 2H), 3.75 – 3.63 (m, 7H), 3.46 (d, J = 14.6 Гц, 1H), 3.39 – 3.28 (m, 8H), 2.95 – 2.78 (m, 2H), 2.30 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 2.04 (d, J = 6.1 Гц, 1H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) *δ* 163.8, 162.8, 148.7, 146.5, 141.3, 140.5, 94.4, 91.1, 83.9, 82.5, 60.4, 58.5, 54.7, 53.0, 52.3, 51.9, 27.7, 26.4.

МС-ИЭР: вычислено для C₁₈H₂₀O₈S [M + H⁺]: 397.0952, вычислено: 397.0952

Диметил

1-гидрокси-1,3,3а,3а¹,5а,5а¹,6,8,8а,10а-декагидро-3а,5а:8а,10а-

диэпоксиизохромено[6,5,4-деф]изохромен-4,5-дикарбоксилат 7фа (Метод В: 68%)



¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.06 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 6.48 – 6.43 (m, 2H), 5.22 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 4.47 (d, J = 12.7 Гц, 1H), 4.16 – 4.04 (m, 3H), 3.99 (d, J = 12.7 Гц, 1H), 3.85 (d, J = 12.8 Гц, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.19 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 2.10 (d, J = 6.2 Гц, 1H).

¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 162.8, 162.5, 146.8, 146.4, 139.0, 138.7, 89.0, 86.1, 85.8, 85.7, 84.7, 65.0, 63.5, 55.8, 52.4, 52.4, 48.4, 46.6.

МС-ИЭР: вычислено для C₁₈H₁₈O₉ [M + H⁺]: 379.1024, метод: 379.1031

Диметил 6-(ацетоксиметил)-7-(гидрокси(метокси)метил)-3a¹,6а-дегидро-1H,3H,6H,7H-3a,6:7,9а-диэпоксибензо[де]изохромен-4,5-дикарбоксилат **7xa** (Метод Г: 54%)



¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 6.60 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 6.47 – 6.40 (m, 2H), 4.87 – 4.79 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.41 (d, J = 12.6 Гц, 1H), 4.17 (d, J = 13.1 Гц, 1H), 4.13 – 3.98 (m, 2H), 3.91 (d, J = 12.9 Гц, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.30 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 2.24 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 1.96 (s, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) *δ* 170.2, 163.9, 162.6, 147.2, 147.1, 139.5, 138.8, 95.7, 93.9, 91.9, 85.0, 83.6, 65.6, 64.2, 62.0, 54.8, 53.8, 53.0, 52.7, 52.0, 20.7.

МС-ИЭР: вычислено для C₂₁H₂₄O₁₁ [M + Na⁺]: 475.1211, найдено: 475.1209

Диэтил 6,7-бис((бензоилокси)метил)-3a¹,6а-дигидро-1H,3H,6H,7H-3a,6:7,9адиэпоксибензо[де]изохромен-4,5-дикарбоксилат **7и**г (Метод Б: 66%)



¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.10 – 8.02 (m, 2H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.34 (m, 4H), 6.52 (d, *J* = 5.6 Гц, 1H), 6.44 (d, *J* = 5.6 Гц, 1H), 5.18 – 4.90 (m, 4H), 4.55 – 4.42 (m, 2H), 4.32 – 4.18 (m, 3H), 4.18 – 3.98 (m, 2H), 3.94 (d, *J* = 13.1 Гц, 1H), 2.78 (d, *J* = 6.1 Гц, 1H), 2.38 (d, *J* = 6.0 Гц, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.1 Гц, 3H).

¹³С ЯМР (75 МГц, хлороформ-*d*) *δ* 166.0, 165.6, 163.6, 162.1, 148.5, 145.4, 140.3, 139.1, 133.4, 133.3, 129.9, 129.5, 129.3, 128.6, 128.4, 92.1, 90.2, 85.2, 84.2, 66.3, 65.0, 63.0, 62.1, 61.9, 61.7, 55.2, 52.9, 14.1, 13.9.

МС-ИЭР: вычислено для C₃₄H₃₂O₁₁ [M + Na⁺]: 639.1837, найдено: 639.1826

(4,5-Дибензоил-За¹,6а-дигидро-1H,3H,6H,7H-За,6:7,9а-диэпоксибензо[де]изохромен-6,7-

диил)бис(метилен) дибензоат 7ид (Метод Д: 50%)



¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.23 – 8.12 (m, 2H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.42 (m, 6H), 7.27 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 5.6 Гц, 1H), 6.49 (d, *J* = 5.6 Гц, 1H), 5.36 – 5.18 (m, 2H), 5.17 – 5.02 (m, 2H), 4.78 (d, *J* = 13.4 Гц, 1H), 4.52 (d, *J* = 13.0 Гц, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.21 (d, *J* = 6.1 Гц, 1H), 2.51 (d, *J* = 6.1 Гц, 1H).

¹³С ЯМР (75 МГц, хлороформ-*d*) *δ* 192.8, 190.8, 166.1, 165.5, 151.7, 151.1, 140.6, 139.0, 137.3, 136.6, 134.1, 133.5, 133.5, 132.9, 130.1, 129.7, 129.6, 129.3, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.2, 128.1, 93.9, 90.5, 86.2, 84.1, 66.2, 65.7, 63.1, 61.6, 55.1, 53.0.

МС-ИЭР: вычислено для C₄₂H₃₂O₉ [M + Na⁺]: 703.1939, найдено: 703.1940

(5-(Этоксикарбонил)-4-(трифторметил)-3а¹,6а-дигидро-1H,3H,6H,7H-3a,6:7,9а-

диэпоксибензо[де]изохромен-6,7-диил)бис(метилен) дибензоат 7ие (Метод Б: 33%)



¹H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 8.14 – 8.08 (m, 2H), 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.60 – 7.48 (m, 4H), 6.71 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 6.65 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.06 – 4.91 (m, 2H), 4.41 – 4.00 (m, 6H), 2.93 (d, J = 6.1 Γц, 1H), 2.58 (d, J = 6.1 Γц, 1H), 1.13 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

¹³С ЯМР (75 МГц, ацетон-*d*₆) δ 165.4, 165.0, 162.5 (q, *J* = 1.5 Гц), 148.4 (q, *J* = 4.4 Гц), 141.8 (q, *J* = 35.8 Гц), 140.0, 139.5, 133.5, 133.4, 129.8, 129.5, 129.5, 129.3, 128.6, 128.6, 121.4 (q, *J* = 270.3 Гц), 93.0, 89.8, 85.0, 84.1, 65.6, 63.5 (q, *J* = 1.9 Гц), 63.1, 61.7, 54.9, 52.7 (q, *J* = 1.1 Гц), 13.2.
МС-ИЭР: вычислено для C₃₂H₂₇F₃O₉ [M + Na⁺]: 635.1499, найдено: 635.1494
(4-(Этоксикарбонил)-5-(трифторметил)-3a¹,6а-дигидро-1H,3H,6H,7H-3a,6:7,9a-диэлоксибензо[де]изохромен-6,7-диил)бис(метилен) дибензоат **8ие** (Метод Б: 24%)



¹H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 8.11 – 7.99 (m, 4H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 7.60 – 7.48 (m, 4H), 6.72 – 6.61 (m, 2H), 5.25 – 4.96 (m, 4H), 4.45 – 4.18 (m, 5H), 4.07 (d, J = 13.0 Гц, 1H), 2.81 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 2.61 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 1.32 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ацетон-*d*₆) δ 165.4, 165.1, 161.8, 149.4 (q, *J* = 4.4 Гц), 143.4 (q, *J* = 35.3 Гц), 140.0, 139.5, 133.4, 133.3, 129.9, 129.5, 129.5, 129.5, 128.6, 128.6, 121.6 (q, *J* = 271.1 Γц), 91.9, 90.0, 85.7, 84.2, 65.5, 63.5, 63.1, 61.9, 61.9, 61.9, 54.8, 53.4, 13.2.

МС-ИЭР: вычислено для C₃₂H₂₇F₃O₉ [M + Na⁺]: 635.1499, найдено: 635.1498

(4-Бензоил-5-(метоксикарбонил)-За¹,6а-дигидро-1H,3H,6H,7H-За,6:7,9а-

диэпоксибензо[де]изохромен-6,7-диил)бис(метилен) дибензоат 7иж (Метод Б: 26%)



¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.06 – 8.00 (m, 2H), 7.91 – 7.84 (m, 2H), 7.81 – 7.64 (m, 5H), 7.62 – 7.50 (m, 6H), 6.66 – 6.57 (m, 2H), 5.23 (d, *J* = 12.1 Γц, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.1 Γц, 1H), 5.02 – 4.90 (m, 2H), 4.21 – 4.11 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 13.0 Γц, 1H), 3.77 (d, *J* = 12.9 Γц, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.78 (d, *J* = 6.1 Γц, 1H), 2.61 (d, *J* = 6.1 Γц, 1H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 192.2, 165.7, 165.3, 162.9, 157.7, 142.8, 140.2, 139.8, 136.1, 135.1, 134.2, 134.2, 129.8, 129.6, 129.5, 129.4, 129.4, 129.1, 92.1, 90.0, 86.4, 84.4, 65.4, 63.7, 63.4, 62.4, 55.1, 52.3, 52.2.

МС-ИЭР: вычислено для C₃₇H₃₀O₁₀ [M + Na⁺]: 657.1731, найдено: 657.1726

(5-Бензоил-4-(метоксикарбонил)-За¹,6а-дигидро-1H,3H,6H,7H-За,6:7,9адиэпоксибензо[де]изохромен-6,7-диил)бис(метилен) дибензоат **8иж** (Метод Б: 30%)



¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.01 – 7.96 (m, 2H), 7.75 – 7.66 (m, 3H), 7.59 – 7.51 (m, 6H), 7.39 (t, J = 7.7 Гц, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 6.62 (q, J = 5.5 Гц, 2H), 5.03 – 4.88 (m, 4H), 4.42 – 4.18 (m, 3H), 4.01 (d, J = 13.0 Гц, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 2.54 (d, J = 6.1 Гц, 1H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 193.1, 165.7, 165.2, 161.8, 155.6, 144.6, 140.1, 140.0, 135.7, 134.4, 134.1, 133.9, 129.7, 129.6, 129.3, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7, 93.3, 90.3, 85.6, 84.2, 65.7, 64.6, 63.3, 61.5, 54.5, 53.1, 52.4.

МС-ИЭР: вычислено для C₃₇H₃₀O₁₀ [M + Na⁺]: 657.1731, найдено: 657.1737

3.4 Реакции циклоприсоединения производных ГМФ с прочими диенофилами

Реакция циклоприсоединения с малеимидом

((Оксибис(метилен))бис(фуран-5,2-диил))бис(метилен) дибензоат **1и** (223 мг, 0.5 ммоль), малеимид (194 мг, 2 ммоль) и EtOAc (2 мл) помещены в пробирку с герметичной крышкой и магнитной мешалкой. Реакционная смесь перемешивалась при 80°C в течение 48 ч. В ходе реакции образовался белый осадок продукта каскадной реакции **7иб**. Реакционная смесь охлаждена до комнатной температуры, и осадок отфильтрован, промыт 1 мл EtOAc и высушен в роторном испарителе.

(8,10-Диоксо-3а¹,6а,8,9,10,10а-гексагидро-1H,3H,6H-3а,6:7,10b-диэпоксиизохромено[4,5-

еф]изоиндол-6,7(7аН)-диил)бис(метилен) дибензоат **7иб** получен в виде смеси *экзо-* и *эндо-*изомеров в соотношении 10:1 с выходом 10%. По той же методике с нагреванием до 100°С получен **7иб** с соотношением *экзо/эндо* изомеров 10:7, с выходом 26%.

Спектр экзо-изомера:



¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.12 – 8.07 (m, 2H), 7.93 – 7.88 (m, 2H), 7.71 – 7.61 (m, 2H), 7.57 – 7.47 (m, 4H), 6.52 – 6.46 (m, 2H), 5.01 – 4.87 (m, 3H), 4.70 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 12.9 Γц, 2H), 3.97 (d, *J* = 13.1 Γц, 1H), 3.80 (d, *J* = 9.5 Γц, 1H), 3.74 (d, *J* = 13.2 Γц, 1H), 3.23 (d, *J* = 9.6 Γц, 1H), 2.47 (d, *J* = 6.4 Γц, 1H), 1.96 (d, *J* = 6.4 Γц, 1H).

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 176.3, 175.8, 165.2, 165.1, 138.5, 138.4, 133.6, 133.5, 129.5, 129.3, 129.2, 129.2, 128.8, 128.7, 90.6, 87.7, 83.8, 81.8, 65.2, 63.3, 62.7, 56.2, 54.0, 49.1, 46.4.

МС-ИЭР: вычислено для C₃₀H₂₅NO₉ [M + H⁺]: 544.1602, найдено: 544.1587.

Реакция циклоприсоединения с дегидробензолом

((Оксибис(метилен))бис(фуран-5,2-диил))бис(метилен) дибензоат **1и** (223 мг, 0.5 ммоль), CsF (167 мг, 1.1 ммоль) и MeCN (10 мл) помещены в двугорлую круглодонную колбу с магнитной мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой. Реакционная смесь нагрета до кипения. Раствор 2-(триметилсилил)фенилтрифторметансульфоната (316 мкл, 2.6 экв.) в MeCN (10 мл) прикапывался 6 ч. Затем, реакционная смесь охлаждена до комнатной температуры, вылита в 100 мл H₂O и экстрагирована ДХМ (3 х 30 мл). Органическая фаза высушена над Na₂SO₄. После упаривания растворителя, получен ((*оксибис(метилен))бис(1,4-эпоксинафталин-4,1(4H)-диил))бис(метилен) дибензоат* **3ив** с выходом 100%.



¹H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6) δ 8.08 – 8.00 (m, 4H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.37 – 7.28 (m, 4H), 7.08 (d, J = 4.0 Гц, 4H), 7.03 – 6.92 (m, 4H), 5.31 – 5.08 (m, 4H), 4.68 – 4.38 (m, 4H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ацетон- d_6) δ 166.5, 151.3, 150.5, 145.6, 144.1, 144.1, 134.0, 130.7, 130.3, 129.4, 125.8, 125.6, 120.7, 120.7, 120.0, 93.1, 91.7, 69.7, 62.5.

МС-ИЭР: вычислено для C₃₈H₃₀O₇ [M + K⁺]: 637.1623, найдено: 637.1628.

3.5 Реакции ароматизации

Ароматизация в бензол

К перемешиваемому раствору **3**д (0.282 ммоль) в сухом толуоле (2.5 мл), в атмосфере аргона, добавлена суспензия Fe₂(CO)₉ (0.31 ммоль) в толуоле (2.5 мл), и затем реакционная смесь нагревалась до 80 °C в течение часа. Затем, она была охлаждена до комнатной температуры, профильтрована через Celite, и фильтр был промыт EtOAc. Растворители упарены, и остаток растворен в ацетонитриле (5 мл). Затем, добавлен (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ (0.31 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин, добавлена вода (20 мл), и реакционная смесь экстрагировалась EtOAc (3 x 5 мл). Объединенная органическая фаза промыта насыщенным раствором NaCl (10 мл) и высушена над Na₂SO₄, после чего растворитель упарен. Продукт **4**д выделен с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат) в виде желтого масла, с выходом 83%.

Диметил 3,6-бис (ацетоксиметил)фталат, 4д



¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.53 (s, 2H), 5.25 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 2.07 (s, 6H).
¹³С ЯМР (75 МГц, хлороформ-*d*) δ 170.5, 167.6, 135.2, 132.1, 131.2, 63.7, 52.9, 20.9.
МС-ИЭР: вычислено для C₁₆H₁₈O₁₈ [M+H]: 339.1074; найдено 339.1070.
Ароматизация в фенол

К перемешиваемому раствору **3**д (0.5 ммоль) в сухом дихлорэтане (1 мл), в атмосфере аргона, добавлен BF₃*Et₂O (1 экв., 48% BF₃). Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 72 ч. Добавление BF₃*Et₂O (1 экв., 48% BF₃) повторялось еще два раза, с интервалами в 24 ч. Затем, добавлен насыщенный раствор NaCl, и реакционная смесь экстрагировалась EtOAc (3 x 20 мл). Органическая фаза высушена над Na₂SO₄, и растворитель упарен. Фенол **5**д выделен с помощью перекристаллизации из хлороформа в виде светло-коричневых кристаллов, с выходом 58%.

Метил 5-гидрокси-3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-4-карбоксилат, 5д



¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10.54 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 169.4, 165.8, 154.9, 138.3, 125.3, 123.4, 123.1, 117.9, 70.0, 52.7. МС-ИЭР: вычислено для С₁₀Н₈О₅ [M+H]: 209.0444; найдено 209.0444.

выводы

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

2. Квантово-химические расчеты показали, что электроноакцепторные заместители во 2 и 5 положениях фуранового цикла повышают энергию активации и снижают экзергонический эффект реакции, что коррелирует с экспериментальными данными. Также наличие электроноакцепторных функциональных групп коррелирует с ароматичностью цикла. Найденные дескрипторы могут быть использованы для предварительной оценки относительной реакционной способности С₆-фуранов в реакциях циклоприсоединения.

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

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

БЛАГОДАРНОСТИ

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

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

к.х.н Кучерову Ф.А. за плодотворное сотрудничество в области органического синтеза;

инж.-иссл. Фахрутдинову А.Н., к.х.н. Миняеву М.Е., к.х.н. Ильюшенковой В.В. за помощь в физико-химических методах идентификации соединений;

к.х.н. Галкину К.И., асп. Вавиной А.В., к.х.н. Ерохину К.С., к.х.н. Карлинскому Б.Я., к.х.н. Ромашову Л.В. за полезные советы и дискуссии;

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

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

 De Clercq R., Dusselier M., Sels B. F. Heterogeneous catalysis for bio-based polyester monomers from cellulosic biomass: advances, challenges and prospects // Green Chem. – 2017. – T. 19, № 21. – C. 5012-5040.

2. Introduction to Chemicals from Biomass. / Clark J. H., Deswarte F. E. I. - 2008. Wiley.

3. Ragauskas A. J., Williams C. K., Davison B. H., Britovsek G., Cairney J., Eckert C. A., Frederick 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. – T. 311, № 5760. – C. 484-489.

4. Bozell J. J. Connecting Biomass and Petroleum Processing with a Chemical Bridge // Science. – 2010. – T. 329, № 5991. – C. 522-523.

5. Bender T. A., Dabrowski J. A., Gagné M. R. Homogeneous catalysis for the production of low-volume, high-value chemicals from biomass // Nat. Rev. Chem. – 2018. – T. 2, № 5. – C. 35-46.

6. Leitner W., Klankermayer J., Pischinger S., Pitsch H., Kohse-Höinghaus K. Advanced Biofuels and Beyond: Chemistry Solutions for Propulsion and Production // Angew. Chem. Int. Ed. – 2017. – T. 56, № 20. – C. 5412-5452.

7. Artz J., Müller T. E., Thenert K., Kleinekorte J., Meys R., Sternberg A., Bardow A., Leitner W. Sustainable Conversion of Carbon Dioxide: An Integrated Review of Catalysis and Life Cycle Assessment // Chem. Rev. – 2018. – T. 118, № 2. – C. 434-504.

8. Rubin E. M. Genomics of cellulosic biofuels // Nature. - 2008. - T. 454, № 7206. - C. 841-845.

9. Rinaldi R., Schüth F. Design of solid catalysts for the conversion of biomass // Energy Environ. Sci.
2009. – T. 2, № 6. – C. 610-626.

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. – T. 12, N_{0} 4. – C. 539-554.

11. Teong S. P., Yi G., Zhang Y. Hydroxymethylfurfural production from bioresources: past, present and future // Green Chem. – 2014. – T. 16, № 4. – C. 2015-2026.

12. 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.

13. Kong X., Zhu Y., Fang Z., Kozinski J. A., Butler I. S., Xu L., Song H., Wei X. Catalytic conversion of 5-hydroxymethylfurfural to some value-added derivatives // Green Chem. – 2018. – T. 20, № 16. – C. 3657-3682.

14. Rosatella A. A., Simeonov S. P., Frade R. F. M., Afonso C. A. M. 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) as a building block platform: Biological properties, synthesis and synthetic applications // Green Chem. – 2011. – T. 13, № 4. – C. 754-793.

15. 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 Sustain. Chem. & Eng. – 2018. – T. 6, № 7. – C. 8064-8092.

16. Wu L., Moteki T., Gokhale Amit A., Flaherty David W., Toste F. D. Production of Fuels and Chemicals from Biomass: Condensation Reactions and Beyond // Chem. – 2016. – T. 1, № 1. – C. 32-58.

17. Grande P. M., Viell J., Theyssen N., Marquardt W., Domínguez de María P., Leitner W. Fractionation of lignocellulosic biomass using the OrganoCat process // Green Chem. – 2015. – T. 17, N_{2} 6. – C. 3533-3539.

18. Luska K. L., Migowski P., Leitner W. Ionic liquid-stabilized nanoparticles as catalysts for the conversion of biomass // Green Chem. – 2015. – T. 17, № 6. – C. 3195-3206.

19. Román-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.

20. Maity S. K. Opportunities, recent trends and challenges of integrated biorefinery: Part I // Renew. Sust. Energ. Rev. – 2015. – T. 43. – C. 1427-1445.

21. Dutta S., De S., Saha B. Advances in biomass transformation to 5-hydroxymethylfurfural and mechanistic aspects // Biomass Bioenerg. – 2013. – T. 55. – C. 355-369.

22. Van de Vyver S., Geboers J., Jacobs P. A., Sels B. F. Recent Advances in the Catalytic Conversion of Cellulose // ChemCatChem. – 2011. – T. 3, № 1. – C. 82-94.

23. Li H., Bhadury P. S., Riisager A., Yang S. One-pot transformation of polysaccharides via multicatalytic processes // Catal. Sci. Technol. – 2014. – T. 4, № 12. – C. 4138-4168.

24. Esposito D., Antonietti M. Redefining biorefinery: the search for unconventional building blocks for materials // Chem. Soc. Rev. – 2015. – T. 44, № 16. – C. 5821-5835.

25. Zhou P., Zhang Z. One-pot catalytic conversion of carbohydrates into furfural and 5-hydroxymethylfurfural // Catal. Sci. Technol. – 2016. – T. 6, № 11. – C. 3694-3712.

26. Saha B., Abu-Omar M. M. Advances in 5-hydroxymethylfurfural production from biomass in biphasic solvents // Green Chem. – 2014. – T. 16, № 1. – C. 24-38.

27. Caes B. R., Teixeira R. E., Knapp K. G., Raines R. T. Biomass to Furanics: Renewable Routes to Chemicals and Fuels // ACS Sustain. Chem. & Eng. – 2015. – T. 3, № 11. – C. 2591-2605.

28. Dutta S., De S., Alam M. I., Abu-Omar M. M., Saha B. Direct conversion of cellulose and lignocellulosic biomass into chemicals and biofuel with metal chloride catalysts // J. Catal. – 2012. – T. 288. – C. 8-15.

29. Deng W., Zhang Q., Wang Y. Catalytic transformations of cellulose and its derived carbohydrates into 5-hydroxymethylfurfural, levulinic acid, and lactic acid // Sci. China Chem. – 2015. – T. 58, № 1. – C. 29-46.

30. 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.

31. Pidko E. A., Degirmenci V., van Santen R. A., Hensen E. J. M. Glucose Activation by Transient Cr²⁺ Dimers // Angew. Chem. Int. Ed. – 2010. – T. 49, № 14. – C. 2530-2534.

32. 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.

33. 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, N 2. – C. 548-572.

34. Tong X., Ma Y., Li Y. Biomass into chemicals: Conversion of sugars to furan derivatives by catalytic processes // Appl. Catal. – 2010. – T. 385. – C. 1-13.

35. Besson M., Gallezot P., Pinel C. Conversion of Biomass into Chemicals over Metal Catalysts // Chem. Rev. – 2014. – T. 114, № 3. – C. 1827-1870.

36. 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.

37. Delidovich I., Hausoul P. J. C., Deng L., Pfützenreuter R., Rose M., Palkovits R. Alternative Monomers Based on Lignocellulose and Their Use for Polymer Production // Chem. Rev. – 2016. – T. 116, N_{2} 3. – C. 1540-1599.

38. Gandini A., Lacerda T. M., Carvalho A. J. F., Trovatti E. Progress of Polymers from Renewable Resources: Furans, Vegetable Oils, and Polysaccharides // Chem. Rev. – 2016. – T. 116, № 3. – C. 1637-1669.

39. Cherubini F., Strømman A. H. Chemicals from lignocellulosic biomass: opportunities, perspectives, and potential of biorefinery systems // Biofuel Bioprod Biorefin. – 2011. – T. 5, № 5. – C. 548-561.

40. Introduction to Chemicals from Biomass. / Farmer T. J., Mascal M.; Под ред. Clark J. H., Deswarte F. E. I. – Chichester: Wiley, 2014.

41. Straathof A. J. J., Bampouli A. Potential of commodity chemicals to become bio-based according to maximum yields and petrochemical prices // Biofuel Bioprod Biorefin. – 2017. – T. 11, N_{2} 5. – C. 798-810.

42. Wagemann K. Production of Basic Chemicals on the Basis of Renewable Resources as an Alternative to Petrochemistry? // ChemBioEng Rev. – 2015. – T. 2, № 5. – C. 315-334.

43. Spevacek J. A change is gonna come // Nat. Rev. Chem. – 2017. – T. 1, № 1. – C. 0008.

44. Knoop R. J. I., Vogelzang W., van Haveren J., van Es D. S. High molecular weight poly(ethylene-2,5-furanoate); critical aspects in synthesis and mechanical property determination // J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. – 2013. – T. 51, No 19. – C. 4191-4199.

45. Straathof A. J. J., Bampouli A. Potential of commodity chemicals to become bio-based according to maximum yields and petrochemical prices // Biofuel Bioprod Biorefin. – 2017. – T. 11, $N \ge 5$. – C. 798-810.

46. Rosenboom J.-G., Hohl D. K., Fleckenstein P., Storti G., Morbidelli M. Bottle-grade polyethylene furanoate from ring-opening polymerisation of cyclic oligomers // Nat. Commun. – 2018. – T. 9, № 1. – C. 2701.

47. Galkin K. I., Ananikov V. P. When Will 5-Hydroxymethylfurfural, the "Sleeping Giant" of Sustainable Chemistry, Awaken? // ChemSusChem. – 2019. – T. 12, № 13. – C. 2976-2982.

48. Teixeira I. F., Lo B. T. W., Kostetskyy P., Stamatakis M., Ye L., Tang C. C., Mpourmpakis G., Tsang S. C. E. From Biomass-Derived Furans to Aromatics with Ethanol over Zeolite // Angew. Chem. Int. Ed. -2016. - T.55, No 42. - C.13061-13066.

49. Pacheco J. J., Davis M. E. Synthesis of terephthalic acid via Diels-Alder reactions with ethylene and oxidized variants of 5-hydroxymethylfurfural // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2014. – T. 111, $N_{23.}$ – C. 8363-7.

50. Buntara T., Noel S., Phua P. H., Melián-Cabrera I., de Vries J. G., Heeres H. J. Caprolactam from Renewable Resources: Catalytic Conversion of 5-Hydroxymethylfurfural into Caprolactone // Angew. Chem. Int. Ed. – 2011. – T. 50, № 31. – C. 7083-7087.

51. Scodeller I., Mansouri S., Morvan D., Muller E., de Oliveira Vigier K. Synthesis of Renewable meta-Xylylenediamine from Biomass-Derived Furfural // Angew. Chem. Int. Ed. – 2018. – T. 57, № 33. – C. 10510-10514.

52. Thiyagarajan S., Genuino H. C., van der Waal J. C., de Jong E., Weckhuysen B. M., van Haveren J., Bruijnincx P. C. A., van Es D. S. A Facile Solid-Phase Route to Renewable Aromatic Chemicals from Biobased Furanics // Angew. Chem. Int. Ed. – 2016. – T. 55, № 4. – C. 1368-1371.

53. Serum E. M., Selvakumar S., Zimmermann N., Sibi M. P. Valorization of 2,5-furandicarboxylic acid. Diels–Alder reactions with benzyne // Green Chem. – 2018. – T. 20, № 7. – C. 1448-1454.

54. Settle A. E., Berstis L., Rorrer N. A., Roman-Leshkóv Y., Beckham G. T., Richards R. M., Vardon D. R. Heterogeneous Diels–Alder catalysis for biomass-derived aromatic compounds // Green Chem. – 2017. – T. 19, № 15. – C. 3468-3492.

55. Industrial Aromatic Chemistry / Franck H.-G., Stadelhofer J. W. - 1988 - Springer-Verlag.

56. Lignin Chemistry / Serrano L., Luque R., Sels B. F. - 2018. - Springer International Publishing.

57. Lignin Chemistry and Applications. / Huang J., Fu S., Gan L. - 2019 - Elsevier Science.

58. Graglia M., Kanna N., Esposito D. Lignin Refinery: Towards the Preparation of Renewable Aromatic Building Blocks // ChemBioEng Rev. – 2015. – T. 2, № 6. – C. 377-392.

59. Argyropoulos D. S., Crestini C. A Perspective on Lignin Refining, Functionalization, and Utilization // ACS Sustain. Chem. & Eng. – 2016. – T. 4, № 10. – C. 5089-5089.

60. 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.

61. 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, N_{0} 40. – C. 45394-45403.

62. Thiyagarajan S., Vogelzang W., J. I. Knoop R., Frissen A. E., van Haveren J., van Es D. S. Biobased furandicarboxylic acids (FDCAs): effects of isomeric substitution on polyester synthesis and properties // Green Chem. – 2014. – T. 16, N 4. – C. 1957-1966.

63. van der Waal J. C., Mazoyer E., Baars H. J., Gruter G. J. M. From Terephthalic Acid to 2,5-Furandicarboxylic Acid: An Industrial Perspective // Liquid Phase Aerobic Oxidation Catalysis: Industrial Applications and Academic Perspectives, 2016. – C. 311-329.

64. 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.

65. 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.

66. 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, N_{2} 45. – C. 10593-10598.

67. Mascal M., Dutta S. Synthesis of ranitidine (Zantac) from cellulose-derived 5-(chloromethyl)furfural // Green Chem. – 2011. – T. 13, № 11. – C. 3101-3102.

68. 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.

69. Foster R. W., Benhamou L., Porter M. J., Bučar D.-K., Hailes H. C., Tame C. J., Sheppard T. D. Irreversible endo-selective diels-alder reactions of substituted alkoxyfurans: a general synthesis of endo-cantharimides // Chemistry. -2015. - T. 21, No 16. - C. 6107-6114.

70. Bur S., Padwa A. [4+2] Cycloaddition Chemistry of Substituted Furans // Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses, 2014. – C. 355-406.

71. Oliver Kappe C., Shaun Murphree S., Padwa A. Synthetic applications of furan Diels-Alder chemistry // Tetrahedron. – 1997. – T. 53, № 42. – C. 14179-14233.

72. Sanford M. J., Peña Carrodeguas L., Van Zee N. J., Kleij A. W., Coates G. W. Alternating Copolymerization of Propylene Oxide and Cyclohexene Oxide with Tricyclic Anhydrides: Access to Partially Renewable Aliphatic Polyesters with High Glass Transition Temperatures // Macromolecules. -2016. - T. 49, No 17. - C. 6394-6400.

73. Kotha S., Stoodley R. J. Enantioselective synthesis of (+)-4-Demethoxy-1,4-Dimethyldaunomycinone // Bioorg. Med. Chem. – 2002. – T. 10, № 3. – C. 621-624.

74. Kirchwehm Y., Damme A., Kupfer T., Braunschweig H., Krueger A. Ortho-methylated tribenzotriquinacenes—paving the way to curved carbon networks // Chem. Commun. – 2012. – T. 48, N_{2} 10. – C. 1502-1504.

75. Thiyagarajan S., Genuino H. C., Śliwa M., van der Waal J. C., de Jong E., van Haveren J., Weckhuysen B. M., Bruijnincx P. C. A., van Es D. S. Substituted Phthalic Anhydrides from Biobased Furanics: A New Approach to Renewable Aromatics // ChemSusChem. – 2015. – T. 8, № 18. – C. 3052-3056.

76. Van der Waal J. C., De Jong E., Van Haveren J., Thiyagarajan S. Improved process for the preparation of a benzene compound // WO2016099274A1. – 2016.

77. Chan T.-L., Mak T. C. W., Poon C.-D., Wong H. N. C., Jia J. H., Wang L. L. A stable derivative of cyclooctatrienyne: Synthesis and crystal structures of 1,4,7,10-tetramethyl-5,6-didehydrodibenzo[a,e]cyclooctene and 1,4,7,10-tetramethyldibenzo[a,e]cyclooctene // Tetrahedron. – 1986. – T. 42, No 2. – C. 655-661.

78. Yamashita S., Iijima N., Shida T. Stereoselective synthesis of Caribbean ciguatoxin M-ring using
[2+2] photocyclization // Heterocycles. – 2010. – T. 82, № 1. – C. 761-774.

79. Salvati M. E., Balog A., Shan W., Rampulla R., Giese S., Mitt T., Furch J. A., Vite G. D., Attar R. M., Jure-Kunkel M., Geng J., Rizzo C. A., Gottardis M. M., Krystek S. R., Gougoutas J., Galella M. A., Obermeier M., Fura A., Chandrasena G. Identification and optimization of a novel series of [2.2.1]-oxabicyclo imide-based androgen receptor antagonists // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – T. 18, $N \ge 6. - C.$ 1910-1915.

80. Xiao H.-Y., Balog A., Attar R. M., Fairfax D., Fleming L. B., Holst C. L., Martin G. S., Rossiter L.
M., Chen J., Cvjic M.-E., Dell-John J., Geng J., Gottardis M. M., Han W.-C., Nation A., Obermeier M.,
Rizzo C. A., Schweizer L., Spires T., Shan W., Gavai A., Salvati M. E., Vite G. Design and synthesis of
4-[3,5-dioxo-11-oxa-4,9-diazatricyclo[5.3.1.02,6]undec-4-yl]-2-trifluoromethyl-benzonitriles as
androgen receptor antagonists // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – T. 20, № 15. – C. 4491-4495.

81. Salvati M. E., Balog J. A., Pickering D. A., Giese S., Fura A. Fused heterocyclic succinimide compounds and analogs thereof, modulators of nuclear hormone receptor function // US-7655689-B2. – 2016.

82. Bastin L. D., Nigam M., Martinus S., Maloney J. E., Benyack L. L., Gainer B. Synthesis of substituted N-phenylmaleimides and use in a Diels–Alder reaction: a green multi-step synthesis for an undergraduate organic chemistry laboratory // Green Chem. Lett. Rev. – 2019. – T. 12, № 2. – C. 127-135.

83. Gil M. V., Luque-Agudo V., Román E., Serrano J. A. Expeditious 'On-Water' Cycloaddition between N-Substituted Maleimides and Furans // Synlett. – 2014. – T. 25, № 15. – C. 2179-2183.

84. Ding X., Nguyen S. T., Williams J. D., Peet N. P. Diels–Alder reactions of five-membered heterocycles containing one heteroatom // Tetrahedron Lett. – 2014. – T. 55, № 51. – C. 7002-7006.

85. Sanchez A., Pedroso E., Grandas A. Maleimide-dimethylfuran exo adducts: effective maleimide protection in the synthesis of oligonucleotide conjugates // Org. Lett. – 2011. – T. 13, № 16. – C. 4364-4367.

86. Sagarra A. M. G., Gonzalez A. S., Muller E. P. Maleimide-furanyl compounds that can be used in a general method for preparing maleimide-oligonucleotide derivatives // US8816062B2. – 2014.

87. Hayashi Y., Nakamura M., Nakao S., Inoue T., Shoji M. The HfCl4-Mediated Diels–Alder Reaction of Furan // Angew. Chem. Int. Ed. – 2002. – T. 41, № 21. – C. 4079-4082.

88. Liu D., Canales E., Corey E. J. Chiral Oxazaborolidine–Aluminum Bromide Complexes Are Unusually Powerful and Effective Catalysts for Enantioselective Diels–Alder Reactions // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – T. 129, № 6. – C. 1498-1499.

89. Mahender Reddy K., Bhimireddy E., Thirupathi B., Breitler S., Yu S., Corey E. J. Cationic Chiral Fluorinated Oxazaborolidines. More Potent, Second-Generation Catalysts for Highly Enantioselective Cycloaddition Reactions // J. Am. Chem. Soc. – 2016. – T. 138, № 7. – C. 2443-2453.

90. Fraile José M., García José I., Gómez María A., de la Hoz A., Mayoral José A., Moreno A., Prieto P., Salvatella L., Vázquez E. Tandem Diels–Alder Aromatization Reactions of Furans under Unconventional Reaction Conditions – Experimental and Theoretical Studies // Eur. J. Org. Chem. – 2001. – T. 2001, № 15. – C. 2891-2899.

91. Balthazor T. M., Gaede B., Korte D. E., Shieh H. S. Reaction of 1,1,1-trichloro-3-nitro-2-propene with furans: a reexamination // J. Org. Chem. – 1984. – T. 49, № 23. – C. 4547-4549.

92. Shiramizu M., Toste F. D. On the Diels–Alder Approach to Solely Biomass-Derived Polyethylene Terephthalate (PET): Conversion of 2,5-Dimethylfuran and Acrolein into p-Xylene // Chem. Eur. J. – 2011. – T. 17, № 44. – C. 12452-12457.

93. Kenndoff J., Polborn K., Szeimies G. Generation and trapping of 1,5-dehydroquadricyclane // J. Am. Chem. Soc. – 1990. – T. 112, № 16. – C. 6117-6118.

94. Forman M. A., Moran C., Herres J. P., Stairs J., Chopko E., Pozzessere A., Kerrigan M., Kelly C., Lowchyj L., Salandria K., Gallo A., Loutzenhiser E. Generation and Reactions of Pentacyclo[4.3.0.02,4.03,8.05,7]non-4-ene // J. Org. Chem. – 2007. – T. 72, № 8. – C. 2996-3005.

95. Ando W., Kumamoto Y., Tokitoh N. Formation of a stable selenirane via cycloaddition of selenirene // Tetrahedron Lett. – 1987. – T. 28, № 25. – C. 2867-2870.

96. Shen X., Liu X., Wang J., Dai J., Zhu J. Synthesis of an Epoxy Monomer from Bio-Based 2,5-Furandimethanol and Its Toughening via Diels–Alder Reaction // Ind. Eng. Chem. Res. – 2017. – T. 56, № 30. – C. 8508-8516.

97. Truong T. T., Nguyen H. T., Phan M. N., Nguyen L.-T. T. Study of Diels–Alder reactions between furan and maleimide model compounds and the preparation of a healable thermo-reversible polyurethane // J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. – 2018. – T. 56, N 16. – C. 1806-1814.

98. Tremblay-Parrado K.-K., Bordin C., Nicholls S., Heinrich B., Donnio B., Avérous L. Renewable and Responsive Cross-Linked Systems Based on Polyurethane Backbones from Clickable Biobased Bismaleimide Architecture // Macromolecules. – 2020. – T. 53, № 14. – C. 5869-5880.

99. Muller E., Thota B. Production of tri-methyl benzene derivatives // WO2018229237A1. - 2018.

100. Saha S., Roy R. K., Pal S. CDASE—A reliable scheme to explain the reactivity sequence between Diels–Alder pairs // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2010. – T. 12, № 32. – C. 9328-9338.

101. Safaei-Ghomi J., Tajbakhsh M., Kazemi-Kani Z. Diels-Alder Cycloadditions Of Dimethyl Acetylenedicarboxylate And Diethyl Acetylenedicarboxylate With Some Dienes Under Microwave Irradiation Using AlCl₃/CH₂Cl₂ // Acta Chim. Slov. -2004. -T. 51. -C. 545-550.

102. O'Malley D. P., Li K., Maue M., Zografos A. L., Baran P. S. Total synthesis of dimeric pyrroleimidazole alkaloids: sceptrin, ageliferin, nagelamide e, oxysceptrin, nakamuric acid, and the axinellamine carbon skeleton // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – T. 129, No 15. – C. 4762-4775.

103. Xing Y. D., Huang N. Z. Deoxygenation of 7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene systems to substituted benzenes by titanium tetrachloride-lithium aluminum hydride // J. Org. Chem. – 1982. – T. 47, N_{2} 1. – C. 140-142.

104. Rutjes F. P. J. T., Cornellisen J. J. L. M., Van Berkel S. S., Dirks A. J. Process for the preparation of 1,4,5-trisubstituted triazoles and 3,4,5-trisubstituted triazoles // WO2008075955A2. – 2008.

105. Lv W., Wen S., Yu J., Cheng G. Palladium-Catalyzed Ortho-Silylation of Aryl Iodides with Concomitant Arylsilylation of Oxanorbornadiene: Accessing Functionalized (Z)- β -Substituted Vinylsilanes and Their Analogues // Org. Lett. – 2018. – T. 20, No 16. – C. 4984-4987.

106. Crockatt M., Urbanus J. H., Konst P. M., De Koning M. C. Method to prepare phenolics from biomass // WO2016114668A1. – 2016.

107. Gesing E. R. F., Erdelen C., Hanbler G., Kuck K.-H., Losel P., Andersch W., Xu Y.-M., Chen L., Tang Q., Cao J. Use of oxabicyclo[2.2.1]heptadiene derivatives as pesticidal agents // WO2002053567.
– 2002.

108. Oyamada J., Kitamura T. Pt(II)-catalyzed hydroarylation reaction of alkynes with pyrroles and furans // Tetrahedron. -2009. - T. 65, No 19. - C. 3842-3847.

109. Kislukhin A. A., Higginson C. J., Finn M. G. Aqueous-Phase Deactivation and Intramolecular [2 +

2 + 2] Cycloaddition of Oxanorbornadiene Esters // Org. Lett. - 2011. - T. 13, № 7. - C. 1832-1835.

110. Wong H. N. C., Xing Y. I. D., Zhou Y. F., Gong Q. Q., Zhang C. Synthesis of Benzene Derivatives via Deoxygenation by Low Valent Titanium // Synthesis. – 1984. – T. 1984, № 09. – C. 787-790.

111. van Berkel S. S., Dirks A., Meeuwissen S. A., Pingen D. L., Boerman O. C., Laverman P., van Delft F. L., Cornelissen J. J., Rutjes F. P. Application of metal-free triazole formation in the synthesis of cyclic RGD-DTPA conjugates // Chembiochem. – 2008. – T. 9, № 11. – C. 1805-1815.

112. Hou X., Wong H. N. C. Arene synthesis by extrusion reaction. 9. Presumably planar derivatives of tribenzo[a,c,e]cyclooctene: synthesis of 10,11-methano-1H-benzo[5,6]cycloocta[1,2,3,4-def]fluorene-1,14-dione and 1,1,14,14-tetramethyl-10,11-methano-1H-benzo[5,6]cycloocta[1,2,3,4-def]fluorene // J. Am. Chem. Soc. – 1987. – T. 109, N = 6. - C. 1868-1869.

113. Wang X. M., Hou X., Zhou Z., Mak T. C. W., Wong H. N. C. Arene synthesis by extrusion reaction. 16. Coplanar and stable derivatives of 13,14-didehydro-tribenzo[a,c,e]cyclooctene: synthesis of 5,6-didehydro-1,1,14,14-tetramethyl-10,11-methano-1H-benzo[5,6]cycloocta[1,2,3,4-def]fluorene and 5,6-didehydro-10,11-methano-1H-benzo[5,6]cycloocta[1,2,3,4-def]fluorene-1,14-dione and x-ray crystal structures of 1,1,14,14-tetramethyl-10,11-methano-1H-benzo[5,6-cycloocta[1,2,3,4-def]fluorene and 1,12-dihydro-1,1,12,12-tetramethyldicyclopenta[def,jkl]tetraphenylene // J. Org. Chem. – 1993. – T. 58, $N \ge 26. - C. 7498-7506.$

114. Wong H. N. C., Long Hou X. U. E. 1-Substituted and 1,4-Disubstituted Tribenzo [a,c,e]cyclooctenes // Synthesis. – 1985. – T. 1985, No 12. – C. 1111-1115.

115. Tekkam S., Finn M. G. Synthesis and Reactivity of 5-Substituted Furfuryl Carbamates via Oxanorbornadienes // Org. Lett. – 2017. – T. 19, № 11. – C. 2833-2836.

116. Andreu C., Villarroya J.-P., García-Gastaldi A., Medio-Simón M., Server-Carrió J., Varea T. Enzymatic esterification of bicyclic meso-diols derived from 1,4-bis(hydroxymethyl)furan. An enantioselective Diels–Alder reaction equivalent // Tetrahedron: Asymmetry. – 1998. – T. 9, № 17. – C. 3105-3114.

117. Koshimizu H., Baba T., Yoshimitsu T., Nagaoka H. A new synthetic route for construction of the core of zaragozic acids // Tetrahedron Lett. – 1999. – T. 40, № 14. – C. 2777-2780.

118. Chambers R. D., Roche A. J., Rock M. H. Polyhalogenated heterocyclic compounds. Part 41. Cycloaddition reactions involving hexafluorobut-2-yne and 1,1,1,2,4,4,4-heptafluorobut-2-ene // J. Chem. Soc., Perkin Trans. – N_{2} 11. – C. 1095-1100.

119. Hong V., Kislukhin A. A., Finn M. G. Thiol-Selective Fluorogenic Probes for Labeling and Release
// J. Am. Chem. Soc. – 2009. – T. 131, № 29. – C. 9986-9994.

120. Kislukhin A. A., Higginson C. J., Hong V. P., Finn M. G. Degradable Conjugates from Oxanorbornadiene Reagents // J. Am. Chem. Soc. – 2012. – T. 134, № 14. – C. 6491-6497.

121. Higginson C. J., Kim S. Y., Peláez-Fernández M., Fernández-Nieves A., Finn M. G. Modular Degradable Hydrogels Based on Thiol-Reactive Oxanorbornadiene Linkers // J. Am. Chem. Soc. – 2015.
– T. 137, № 15. – C. 4984-4987.

122. Sanhueza C. A., Baksh M. M., Thuma B., Roy M. D., Dutta S., Préville C., Chrunyk B. A., Beaumont K., Dullea R., Ammirati M., Liu S., Gebhard D., Finley J. E., Salatto C. T., King-Ahmad A., Stock I., Atkinson K., Reidich B., Lin W., Kumar R., Tu M., Menhaji-Klotz E., Price D. A., Liras S., Finn M. G., Mascitti V. Efficient Liver Targeting by Polyvalent Display of a Compact Ligand for the Asialoglycoprotein Receptor // J. Am. Chem. Soc. – 2017. – T. 139, № 9. – C. 3528-3536.

123. Pellissier H., Santelli M. The use of arynes in organic synthesis // Tetrahedron. – 2003. – T. 59, №
6. – C. 701-730.

124. Tadross P. M., Stoltz B. M. A Comprehensive History of Arynes in Natural Product Total Synthesis // Chem. Rev. – 2012. – T. 112, № 6. – C. 3550-3577.

125. Wenk H. H., Winkler M., Sander W. One Century of Aryne Chemistry // Angew. Chem. Int. Ed. - 2003. - T. 42, № 5. - C. 502-528.

126. Pérez D., Peña D., Guitián E. Aryne Cycloaddition Reactions in the Synthesis of Large Polycyclic Aromatic Compounds // Eur. J. Org. Chem. – 2013. – T. 2013, № 27. – C. 5981-6013.

127. Wolthuis E. Synthesis of Some Methyl-Substituted Anthracenes // J. Org. Chem. – 1961. – T. 26, № 7. – C. 2215-2220.

128. Chuang S.-C., Sander M., Jarrosson T., James S., Rozumov E., Khan S. I., Rubin Y. Approaches to Open Fullerenes: Synthesis and Kinetic Stability of Diels–Alder Adducts of Substituted Isobenzofurans and C60 // J. Org. Chem. – 2007. – T. 72, № 8. – C. 2716-2723.

129. Zhou H., Li J., Yang H., Xia C., Jiang G. Triarylphosphines as Aryl Donors for Pd(II)-Catalyzed Aromatic Coupling of Oxabenzonorbornadienes // Org. Lett. – 2015. – T. 17, № 18. – C. 4628-4631.

130. Sibi M. P., Sermadurai S., Zimmermann N., Serum E., Ma G., Moorthy R., Kalliokoski K. Novel monomers from biomass // WO2016022943A2. – 2016.

131. Muraca A. C. A., Raminelli C. Exploring Possible Surrogates for Kobayashi's Aryne Precursors //
 ACS Omega. – 2020. – T. 5, № 5. – C. 2440-2457.

132. Ikawa T., Yamamoto R., Takagi A., Ito T., Shimizu K., Goto M., Hamashima Y., Akai S. 2-[(Neopentyl glycolato)boryl]phenyl Triflates and Halides for Fluoride Ion-Mediated Generation of Functionalized Benzynes // Adv. Synth. Catal. – 2015. – T. 357, № 10. – C. 2287-2300.

133. Yoshida S., Uchida K., Hosoya T. Generation of Arynes Triggered by Sulfoxide–Metal Exchange Reaction of ortho-Sulfinylaryl Triflates // Chem. Lett. – 2014. – T. 43, № 1. – C. 116-118.

134. Ikawa T., Sun J., Takagi A., Akai S. One-Pot Generation of Functionalized Benzynes from Readily Available 2-Hydroxyphenylboronic Acids // J. Org. Chem. – 2020. – T. 85, № 5. – C. 3383-3392.

135. Medina J. M., Ko J. H., Maynard H. D., Garg N. K. Expanding the ROMP Toolbox: Synthesis of Air-Stable Benzonorbornadiene Polymers by Aryne Chemistry // Macromolecules. – 2017. – T. 50, № 2. – C. 580-586.

136. Yoshida S., Hazama Y., Sumida Y., Yano T., Hosoya T. An Alternative Method for Generating Arynes from ortho-Silylaryl Triflates: Activation by Cesium Carbonate in the Presence of a Crown Ether // Molecules. -2015. - T. 20, No 6. - C. 10131-10140.

137. Sumida Y., Kato T., Hosoya T. Generation of Arynes via Ate Complexes of Arylboronic Esters with an ortho-Leaving Group // Org. Lett. – 2013. – T. 15, № 11. – C. 2806-2809.

138. Michel B., Greaney M. F. Continuous-Flow Synthesis of Trimethylsilylphenyl Perfluorosulfonate Benzyne Precursors // Org. Lett. – 2014. – T. 16, № 10. – C. 2684-2687.

139. Qiu S., Zhai S., Wang H., Chen X., Zhai H. One-pot synthesis of benzo[b]fluorenones via a cobaltcatalyzed MHP-directed [3+2] annulation/ring-opening/dehydration sequence // Chem. Commun. – 2019. – T. 55, № 29. – C. 4206-4209.

140. Ito M., Tanaka A., Hatakeyama K., Kano E., Higuchi K., Sugiyama S. One-pot generation of benzynes from 2-aminophenylboronates via a Rh(ii)-catalyzed N–H amination/oxidation/elimination cascade process // Org. Chem. Front. – 2020. – T. 7, N_{0} 1. – C. 64-68.

141. Ng D. K. P., Yeung Y.-O., Chan W. K., Yu S.-C. Columnar Liquid Crystals Based on 2,3-Naphthalocyanine Core // Tetrahedron Lett. – 1997. – T. 38, № 38. – C. 6701-6704.

142. Sawama Y., Kawamoto K., Satake H., Krause N., Kita Y. Regioselective Gold-Catalyzed Allylative Ring Opening of 1,4-Epoxy-1,4-dihydronaphthalenes // Synlett. – 2010. – T. 2010, № 14. – C. 2151-2155.

143. Werner G., Butenschön H. Attempts Directed towards the Synthesis of Intermediate (Aryne)chromium Complexes from Aryl Triflates and from (Haloarene)chromium Complexes // Eur. J. Org. Chem. – 2012. – T. 2012, № 16. – C. 3132-3141.

144. Uchida K., Yoshida S., Hosoya T. Controlled Generation of 3-Triflyloxyarynes // Synthesis. – 2016.
- T. 48, № 23. - C. 4099-4109.

145. Jin Z., Yao Z. F., Barker K. P., Pei J., Xia Y. Dinaphthobenzo[1,2:4,5]dicyclobutadiene:
Antiaromatic and Orthogonally Tunable Electronics and Packing // Angew. Chem. Int. Ed. – 2019. – T. 58, № 7. – C. 2034-2039.

146. Yoshito T., Shinji S., Hirokazu M., Koichiro N. Synthesis and Structure of [6](1,4)Naphthalenophane and [6](1,4)Anthracenophane and Their Peri-Substituted Derivatives // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1997. – T. 70, No 8. – C. 1935-1942.

147. Enríquez-Figueroa R. A., Pineda-Contreras A., Barragán-Mares O., Pineda-Urbina K., Magaña-Vergara N. E., Gómez-Sandoval Z., Tlenkopatchev M. A. Synthesis, X-ray and complete assignments of 1H and 13C nuclear magnetic resonance data for novel dichloro-1,4-dihydro-1,4-epoxynaphtalene derivatives // J. Molec. Struct. – 2021. – T. 1224. – C. 129287.

148. Uchida K., Minami Y., Yoshida S., Hosoya T. Synthesis of Diverse γ-Aryl-β-ketoesters via Aryne Intermediates Generated by C–C Bond Cleavage // Org. Lett. – 2019. – T. 21, № 22. – C. 9019-9023.

149. Hart H., Ok D. Synthesis of 1,5-diamino-1,5-dihydrobenzo[1,2-d:4,5-d']bistriazole (DABT) and its use as a 1,4-benzadiyne equivalent // J. Org. Chem. – 1986. – T. 51, № 7. – C. 979-986.

150. Hart H., Shamouilian S. New phenanthrene synthesis via ortho bis(aryne) equivalents. Application to permethylphenanthrene // J. Org. Chem. – 1981. – T. 46, № 24. – C. 4874-4876.

151. Kitamura C., Abe Y., Ohara T., Yoneda A., Kawase T., Kobayashi T., Naito H., Komatsu T. Synthesis and Crystallochromy of 1,4,7,10-Tetraalkyltetracenes: Tuning of Solid-State Optical Properties of Tetracenes by Alkyl Side-Chain Length // Chem. Eur. J. – 2010. – T. 16, № 3. – C. 890-898.

152. Gribble G. W., Perni R. B., Onan K. D. Twin benzannulation of naphthalene via 1,3-, 1,6-, and 2,6naphthodiyne synthetic equivalents. New syntheses of triphenylene, benz[a]anthracene, and naphthacene // J. Org. Chem. – 1985. – T. 50, N_{2} 16. – C. 2934-2939.

153. Ashton P. R., Brown G. R., Smith D. R., Stoddart J. F., Williams D. J. Stereoselectivity in the synthesis of polyacene derivatives by repetitive Diels-Alder reactions // Tetrahedron Lett. – 1993. – T. 34, N_{2} 51. – C. 8337-8340.

154. Nakayama J., Sakai A., Hoshino M. 4,4'-Methylenebis(benzyne) [4,4'-methylenebis(1,2-didehydrobenzene)] equivalent // J. Org. Chem. – 1984. – T. 49, № 26. – C. 5084-5087.

155. Morita T., Nishiyama Y., Yoshida S., Hosoya T. Facile Synthesis of Multisubstituted Benzo[b]furans via 2,3-Disubstituted 6,7-Furanobenzynes Generated from ortho-Iodoaryl Triflate-type Precursors // Chem. Lett. – 2017. – T. 46, N_{2} 1. – C. 118-121.

156. Xiao X., Hoye T. R. The domino hexadehydro-Diels–Alder reaction transforms polyynes to benzynes to naphthynes to anthracynes to tetracynes (and beyond?) // Nat. Chem. – 2018. – T. 10, N_{2} 8. – C. 838-844.

157. Newman M. S., Kumar S. A new synthesis of benzo[a]pyrene. 7,10-Dimethylbenzo[a]pyrene // J. Org. Chem. – 1977. – T. 42, № 20. – C. 3284-3286.

158. Jung K. Y., Koreeda M. Synthesis of 1,4-, 2,4-, and 3,4-dimethylphenanthrenes: a novel deoxygenation of arene 1,4-endoxides with trimethylsilyl iodide // J. Org. Chem. – 1989. – T. 54, № 24. – C. 5667-5675.

159. Xu F., Xiao X., Hoye T. R. Photochemical Hexadehydro-Diels–Alder Reaction // J. Am. Chem. Soc. – 2017. – T. 139, № 25. – C. 8400-8403.

160. Ikeda M., Matsuzawa T., Morita T., Hosoya T., Yoshida S. Synthesis of Diverse Aromatic Ketones through C–F Cleavage of Trifluoromethyl Group // Chem. Eur. J. – 2020. – T. 26, № 54. – C. 12333-12337.

161. ChemBioEng ReviewsJournal of Molecular StructureWei Y.-L., Dauvergne G., Rodriguez J., Coquerel Y. Enantiospecific Generation and Trapping Reactions of Aryne Atropisomers // J. Am. Chem. Soc. – 2020. – T. 142, № 40. – C. 16921-16925.

162. Sawama Y., Shishido Y., Yanase T., Kawamoto K., Goto R., Monguchi Y., Kita Y., Sajiki H. Efficient Generation of ortho-Naphthoquinone Methides from 1,4-Epoxy-1,4-dihydronaphthalenes and Their Annulation with Allyl Silanes // Angew. Chem. Int. Ed. -2013. - T. 52, No 5. - C. 1515-1519.

163. Boyer A., Lautens M. Rhodium-Catalyzed Domino Enantioselective Synthesis of Bicyclo[2.2.2]lactones // Angew. Chem. Int. Ed. – 2011. – T. 50, № 32. – C. 7346-7349.

164. Yen A., Choo K.-L., Yazdi S. K., Franke P. T., Webster R., Franzoni I., Loh C. C. J., Poblador-Bahamonde A. I., Lautens M. Rhodium-Catalyzed Enantioselective Isomerization of meso-Oxabenzonorbornadienes to 1,2-Naphthalene Oxides // Angew. Chem. Int. Ed. -2017. - T. 56, $N \ge 22. - C. 6307-6311$.

165. Serum E. M., Sutton C. A., Renner A. C., Dawn D., Sibi M. P. New AB type monomers from lignocellulosic biomass // Pure Appl. Chem. – 2019. – T. 91, № 3. – C. 389-396.

166. Sander M., Jarrosson T., Chuang S.-C., Khan S. I., Rubin Y. Approaches to Open Fullerenes: Synthesis and Thermal Stability of cis-1 Bis(isobenzofuran) Diels–Alder Adducts of C60 // J. Org. Chem. – 2007. – T. 72, N \otimes 8. – C. 2724-2731.

167. Li Y., Zhang P., Liu Y.-J., Yu Z.-X., Shi B.-F. Remote γ-C(sp3)–H Alkylation of Aliphatic Carboxamides via an Unexpected Regiodetermining Pd Migration Process: Reaction Development and Mechanistic Study // ACS Catal. – 2020. – T. 10, № 15. – C. 8212-8222.

168. Warrener R. N., Shang M., Butler D. N. A new stabilised form of isobenzofuran, rack-mounted on an alicyclophane // Chem. Commun. – 2001.10.1039/B104383H № 17. – C. 1550-1551.

169. Yu X., Jia J., Xu S., Lao K. U., Sanford M. J., Ramakrishnan R. K., Nazarenko S. I., Hoye T. R., Coates G. W., DiStasio R. A., Jr. Unraveling substituent effects on the glass transition temperatures of biorenewable polyesters // Nat Commun. – 2018. – T. 9, N_{2} 1. – C. 2880, 1-9.

170. Kitamura C., Naito T., Yoneda A., Kawase T., Komatsu T. Synthesis and Crystal Structures of 1,4,8,11-Tetraalkyl-6,13-diphenylpentacenes // Chem. Lett. – 2010. – T. 39, № 7. – C. 771-773.

171. Caillot G., Hegde S., Gras E. A mild entry to isoindolinones from furfural as renewable resource // New J. Chem. – 2013. – T. 37, № 4. – C. 1195-1200.

172. Crockatt M., Urbanus J., Bruijnincx P. C. A., Lancefield C. S., Folker B. Diels-alder reaction with furanics to obtain aromatics // WO2020046124A1. – 2020.

173. Zubkov F. I., Zaytsev V. P., Puzikova E. S., Nikitina E. V., Khrustalev V. N., Novikov R. A., Varlamov A. V. Opening of the epoxide bridge in 3a,6-epoxyisoindol-1-ones by the action of BF3·Et2O in acetic anhydride // Chem. Heterocycl. Compounds. -2012. -T. 48, No 3. -C. 514-524.

174. Zaytsev V. P., Mikhailova N. M., Airiyan I. K., Galkina E. V., Golubev V. D., Nikitina E. V., Zubkov F. I., Varlamov A. V. Cycloaddition of furfurylamines to maleic anhydride and its substituted derivatives // Chem. Heterocycl. Compounds. – 2012. – T. 48, N_{2} 3. – C. 505-513.

175. Murai M., Ogita T., Takai K. Regioselective arene homologation through rhenium-catalyzed deoxygenative aromatization of 7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dienes // Chem. Commun. – 2019. – T. 55, No 16. – C. 2332-2335.

176. Wong T., Yuen M. S. M., Mak T. C. W., Wong H. N. C. Arene synthesis by extrusion reaction. 15. Synthesis and conformational behavior of benzo[2.2]metaparacyclophan-9-ene, dibenzo[2.2]metaparacyclophane and 1,4-dimethyldibenzo[2.2]metaparacyclophane. X-ray crystal structure of dibenzo[2.2]metaparacyclophane // J. Org. Chem. – 1993. – T. 58, № 11. – C. 3118-3122.

177. Blank D. H., Gribble G. W. Deoxygenation of 1,4-epoxides by Grignard reagents // Tetrahedron Lett. – 1997. – T. 38, № 27. – C. 4761-4764.

178. Ashton P. R., Brown G. R., Foubister A. J., Smith D. R., Spencer N., Stoddart J. F., Williams D. J. Bent aromatic rings in naphthalene derivatives // Tetrahedron Lett. – 1993. – T. 34, № 51. – C. 8333-8336.

179. Sawama Y., Ogata Y., Kawamoto K., Satake H., Shibata K., Monguchi Y., Sajiki H., Kita Y. Lewis Acid-Catalyzed Ring-Opening Functionalizations of 1,4-Epoxy-1,4-dihydronaphthalenes // Adv. Synth. Catal. – 2013. – T. 355, № 2-3. – C. 517-528.

180. Wolthuis E., Bossenbroek B., DeWall G., Geels E., Leegwater A. Reactions of Methyl-substituted 1,4-Epoxy-1,4-dihydronaphthalenes // J. Org. Chem. – 1963. – T. 28, № 1. – C. 148-152.

181. Allen A., Le Marquand P., Burton R., Villeneuve K., Tam W. Rhodium-Catalyzed Asymmetric Cyclodimerization of Oxabenzonorbornadienes and Azabenzonorbornadienes: Scope and Limitations // J. Org. Chem. – 2007. – T. 72, № 21. – C. 7849-7857.

182. Ballantine M., Menard M. L., Tam W. Isomerization of 7-Oxabenzonorbornadienes into Naphthols Catalyzed by [RuCl2(CO)3]2 // J. Org. Chem. – 2009. – T. 74, № 19. – C. 7570-7573.

183. Sawama Y., Kawajiri T., Asai S., Yasukawa N., Shishido Y., Monguchi Y., Sajiki H. Biarylmethane and Fused Heterocyclic Arene Synthesis via in Situ Generated o- and/or p-Naphthoquinone Methides // J. Org. Chem. – 2015. – T. 80, № 11. – C. 5556-5565.

184. Peng F., Fan B., Shao Z., Pu X., Li P., Zhang H. Cu(OTf)2-Catalyzed Isomerization of 7-Oxabicyclic Alkenes: A Practical Route to the Synthesis of 1-Naphthol Derivatives // Synthesis. – 2008.
– T. 2008, № 19. – C. 3043-3046.

185. Sawama Y., Asai S., Kawajiri T., Monguchi Y., Sajiki H. Biaryl Synthesis by Ring-Opening Friedel–Crafts Arylation of 1,4-Epoxy-1,4-dihydronaphthalenes Catalyzed by Iron Trichloride // Chem. Eur. J. – 2015. – T. 21, № 5. – C. 2222-2229.

186. Shih H.-T., Shih H.-H., Cheng C.-H. Synthesis of Biaryls via Unusual Deoxygenative Dimerization of 1,4-Epoxy-1,4-dihydroarenes Catalyzed by Palladium Complexes // Org. Lett. – 2001. – T. 3, № 6. – C. 811-814.

187. Koh S., Pounder A., Brown E., Tam W. Intramolecular Palladium-Catalyzed Ring Opening of Oxabenzonorbornadienes with C1-Tethered Aryl Halides // Org. Lett. – 2020. – T. 22, № 9. – C. 3433-3437.

188. Koh S., Pounder A., Brown E., Tam W. Intramolecular Nickel-Catalyzed Ring-Opening Reactions of Oxabenzonorbornadienes with C1-tethered Aryl Halides: An Improvement of Method // Eur. J. Org. Chem. – 2020. – T. 2020, № 29. – C. 4558-4562.

189. Williams C. L., Vinter K. P., Chang C.-C., Xiong R., Green S. K., Sandler S. I., Vlachos D. G., Fan W., Dauenhauer P. J. Kinetic regimes in the tandem reactions of H-BEA catalyzed formation of p-xylene from dimethylfuran // Catal. Sci. Technol. – 2016. – T. 6, No 1. – C. 178-187.

190. Williams C. L., Chang C.-C., Do P., Nikbin N., Caratzoulas S., Vlachos D. G., Lobo R. F., Fan W., Dauenhauer P. J. Cycloaddition of Biomass-Derived Furans for Catalytic Production of Renewable p-Xylene // ACS Catal. – 2012. – T. 2, N_{2} 6. – C. 935-939.

191. Feng X., Shen C., Ji K., Yin J., Tan T. Production of p-xylene from bio-based 2,5-dimethylfuran over high performance catalyst WO3/SBA-15 // Catal. Sci. Technol. – 2017. – T. 7, № 23. – C. 5540-5549.

192. Wijaya Y. P., Winoto H. P., Park Y.-K., Suh D. J., Lee H., Ha J.-M., Jae J. Heteropolyacid catalysts for Diels-Alder cycloaddition of 2,5-dimethylfuran and ethylene to renewable p-xylene // Catal. Today. – 2017. – T. 293-294. – C. 167-175.

193. McGlone J., Priecel P., Da Vià L., Majdal L., Lopez-Sanchez J. A. Desilicated ZSM-5 Zeolites for the Production of Renewable p-Xylene via Diels–Alder Cycloaddition of Dimethylfuran and Ethylene // Catalysts. – 2018.

194. Tao L., Yan T.-H., Li W., Zhao Y., Zhang Q., Liu Y.-M., Wright M. M., Li Z.-H., He H.-Y., Cao Y. Toward an Integrated Conversion of 5-Hydroxymethylfurfural and Ethylene for the Production of Renewable p-Xylene // Chem. – 2018. – T. 4, № 9. – C. 2212-2227.

195. Wang D., Osmundsen C. M., Taarning E., Dumesic J. A. Selective Production of Aromatics from Alkylfurans over Solid Acid Catalysts // ChemCatChem. – 2013. – T. 5, № 7. – C. 2044-2050.

196. Chang C.-C., Je Cho H., Yu J., Gorte R. J., Gulbinski J., Dauenhauer P., Fan W. Lewis acid zeolites for tandem Diels–Alder cycloaddition and dehydration of biomass-derived dimethylfuran and ethylene to renewable p-xylene // Green Chem. – 2016. – T. 18, N_{2} 5. – C. 1368-1376.

197. Masuno M. N., Cannon D., Bissell J., Smith R. L., Foster M., Wood A. B., B. S. P., A. H. D. Methods of producing para-xylene and terephthalic acid // WO2013040514A1. – 2013.

198. Masuno M. N., Cannon D., Bissell J., Smith R. L., Wood A. B., Smith P. B., Hucul D. A., Brune K. Methods of producing para-xylene and terephthalic acid // US9890101B2. – 2018.

199. Dauenhauer P. J., Williams C. L., Vlachos D. G., Lobo R. F., Chang C.-C., Fan W. Production of para-xylene by catalytically reacting 2,5-dimethylfuran and ethylene in a solvent // US20140296600A1. – 2014.

200. Brandvold T. A. Carbohydrate route to para-xylene and terephthalic acid // WO2010151346A1. – 2010.

201. Wang B., Gruter G. J. M., Dam M. A., Michael K. R. Process for the preparation of benzene derivatives from furan derivatives // US9637437B2. – 2017.

202. Cho H. J., Fan W., Tsapatsis M., Dauenhauer P. J., Ren L., Lobo R. F. Phosphorus-containing solid catalysts and reactions catalyzed thereby, including synthesis of p-xylene // WO2018064604A1. – 2018. 203. Zhao R., Xu L., Huang S., Zhang W. Highly selective production of renewable p-xylene from biobased 2,5-dimethylfuran and ethylene over Al-modified H-Beta zeolites // Catal. Sci. Technol. – 2019. – T. 9, No 20. – C. 5676-5685.

204. Kim J.-C., Kim T.-W., Kim Y., Ryoo R., Jeong S.-Y., Kim C.-U. Mesoporous MFI zeolites as high performance catalysts for Diels-Alder cycloaddition of bio-derived dimethylfuran and ethylene to renewable p-xylene // Appl. Catal. B. – 2017. – T. 206. – C. 490-500.

205. Song S., Wu G., Dai W., Guan N., Li L. Diels-Alder and dehydration reactions of furan derivatives with ethylene catalyzed by liquid Brønsted acids and Lewis acids // J. Mol. Catal. A Chem. -2016. - T.420. -C. 134-141.

206. Kasipandi S., Cho J. M., Park K. S., Shin C.-H., Wook Bae J. Unprecedented activity and stability on zirconium phosphates grafted mesoporous silicas for renewable aromatics production from furans // J. Catal. – 2020. – T. 385. – C. 10-20.

207. Rohling R. Y., Uslamin E., Zijlstra B., Tranca I. C., Filot I. A. W., Hensen E. J. M., Pidko E. A. An Active Alkali-Exchanged Faujasite Catalyst for p-Xylene Production via the One-Pot Diels–Alder

Cycloaddition/Dehydration Reaction of 2,5-Dimethylfuran with Ethylene // ACS Catal. – 2017. – T. 8, $N \ge 2. - C.$ 760-769.

208. Yu J., Zhu S., Dauenhauer P. J., Cho H. J., Fan W., Gorte R. J. Adsorption and reaction properties of SnBEA, ZrBEA and H-BEA for the formation of p-xylene from DMF and ethylene // Catal. Sci. Technol. – 2016. – T. 6, N_{2} 14. – C. 5729-5736.

209. Parvulescu A.-N., Mueller U., Zhang W. Process for preparation of aromatic compound from biomass // WO2019228132. – 2019.

210. Cui Z., Feng X., Li H., Tan T. Interconversion of Lewis acid and Brønsted acid catalysts in biomassderived paraxylene synthesis // Chem. Eng. Sci.. – 2020. – T. 227. – C. 115942.

211. Lee J. S., Kim S. Y., Kwon S. J., Kim T. W., Jeong S. Y., Kim C. U., Lee K. Y. Selective Production of p-Xylene from Dimethylfuran and Ethylene Over Tungstated Zirconia Catalysts // J. Nanosci. Nanotechnol. – 2018. – T. 18, № 2. – C. 1419-1422.

212. Gao Z., Feng Y., Zhang L., Zeng X., Sun Y., Tang X., Lei T., Lin L. Catalytic Conversion of Biomass-Derived 2, 5-Dimethylfuran into Renewable p-Xylene over SAPO-34 Catalyst // ChemistrySelect. – 2020. – T. 5, № 8. – C. 2449-2454.

213. Patet R. E., Koehle M., Lobo R. F., Caratzoulas S., Vlachos D. G. General Acid-Type Catalysis in the Dehydrative Aromatization of Furans to Aromatics in H-[Al]-BEA, H-[Fe]-BEA, H-[Ga]-BEA, and H-[B]-BEA Zeolites // J. Phys. Chem. C. -2017. - T. 121, No 25. -C. 13666-13679.

214. Zhao R., Zhao Z., Li S., Parvulescu A. N., Muller U., Zhang W. Excellent Performances of Dealuminated H-Beta Zeolites from Organotemplate-Free Synthesis in Conversion of Biomass-derived 2,5-Dimethylfuran to Renewable p-Xylene // ChemSusChem. – 2018. – T. 11, № 21. – C. 3803-3811.

215. Feng X., Cui Z., Ji K., Shen C., Tan T. Ultra-selective p-xylene production through cycloaddition and dehydration of 2,5-dimethylfuran and ethylene over tin phosphate // Appl. Catal. B: Environmental. – 2019. – T. 259. – C. 118108.

216. Wijaya Y. P., Suh D. J., Jae J. Production of renewable p-xylene from 2,5-dimethylfuran via Diels– Alder cycloaddition and dehydrative aromatization reactions over silica–alumina aerogel catalysts // Catal. Commun. – 2015. – T. 70. – C. 12-16.

217. Yin J., Shen C., Feng X., Ji K., Du L. Highly Selective Production of p-Xylene from 2,5-Dimethylfuran over Hierarchical NbOx-Based Catalyst // ACS Sustain. Chem. & Eng. – 2017. – T. 6, N 2. – C. 1891-1899.

218. Feng X., Shen C., Tian C., Tan T. Highly Selective Production of Biobased p-Xylene from 2,5-Dimethylfuran over SiO2–SO3H Catalysts // Ind. Eng. Chem. Res. – 2017. – T. 56, № 20. – C. 5852-5859.

219. Do P. T., McAtee J. R., Watson D. A., Lobo R. F. Elucidation of Diels-Alder Reaction Network of 2,5-Dimethylfuran and Ethylene on HY Zeolite Catalyst // ACS Catal. – 2013. – T. 3, № 1. – C. 41-46.

220. Ni L., Xin J., Dong H., Lu X., Liu X., Zhang S. A Simple and Mild Approach for the Synthesis of p-Xylene from Bio-Based 2,5-Dimethyfuran by Using Metal Triflates // ChemSusChem. – 2017. – T. 10, № 11. – C. 2394-2401.

221. Ju Z., Yao X., Liu X., Ni L., Xin J., Xiao W. Theoretical Study on the Conversion Mechanism of Biobased 2,5-Dimethylfuran and Acrylic Acid into Aromatics Catalyzed by Brønsted Acid Ionic Liquids // Ind. Eng. Chem. Res.. – 2019. – T. 58, № 25. – C. 11111-11120.

222. Teixeira I. F., Lo B. T. W., Kostetskyy P., Stamatakis M., Ye L., Tang C. C., Mpourmpakis G., Tsang S. C. E. From Biomass-Derived Furans to Aromatics with Ethanol over Zeolite // Angew. Chem. Int. Ed. – 2016. – T. 55, N 42. – C. 13061-13066.

223. Kong D., Tsang E., Teixeria I., Song Q. Process for the production of aromatic hydrocarbon, pxylene and terephthalic acid // DE102016219809A1. – 2017.

224. Berard S., Vallee C., Maury S., Delcroix D., Jacquin M. New methods for obtaining aromatic compounds from furan compounds and ethanol // WO-2018015112-A1. – 2018.

225. Ni L., Xin J., Jiang K., Chen L., Yan D., Lu X., Zhang S. One-Step Conversion of Biomass-Derived Furanics into Aromatics by Brønsted Acid Ionic Liquids at Room Temperature // ACS Sustain. Chem. & Eng. – 2018. – T. 6, № 2. – C. 2541-2551.

226. Mendoza Mesa J. A., Brandi F., Shekova I., Antonietti M., Al-Naji M. p-Xylene from 2,5dimethylfuran and acrylic acid using zeolite in a continuous flow system // Green Chem. – 2020. – T. 22, N_{2} 21. – C. 7398-7405.

227. Pacheco J. J., Davis M. E. Synthesis of terephthalic acid via Diels-Alder reactions with ethylene and oxidized variants of 5-hydroxymethylfurfural // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2014. – T. 111, $N_{23.}$ – C. 8363-8367.

228. Davis M. E., Pacheco J. J. Diels-alder reactions catalyzed by lewis acid containing solids: renewable production of bio-plastics // US9108982B2. – 2015.

229. Pacheco J. J., Labinger J. A., Sessions A. L., Davis M. E. Route to Renewable PET: Reaction Pathways and Energetics of Diels–Alder and Dehydrative Aromatization Reactions Between Ethylene and Biomass-Derived Furans Catalyzed by Lewis Acid Molecular Sieves // ACS Catal. – 2015. – T. 5, N 10. – C. 5904-5913.

230. Orazov M., Davis M. E. Catalysis by framework zinc in silica-based molecular sieves // Chem. Sci. – 2016. – T. 7, № 3. – C. 2264-2274.

231. Fikri Z. A., Ha J.-M., Park Y.-K., Lee H., Suh D. J., Jae J. Diels-Alder cycloaddition of oxidized furans and ethylene over supported heteropolyacid catalysts for renewable terephthalic acid // Catal. Today. – 2020. – T. 351. – C. 37-43.

232. Ogunjobi J. K., Farmer T. J., McElroy C. R., Breeden S. W., Macquarrie D. J., Thornthwaite D., Clark J. H. Synthesis of Biobased Diethyl Terephthalate via Diels–Alder Addition of Ethylene to 2,5-

Furandicarboxylic Acid Diethyl Ester: An Alternative Route to 100% Biobased Poly(ethylene terephthalate) // ACS Sustain. Chem. & Eng. – 2019. – T. 7, № 9. – C. 8183-8194.

233. Brandvold T. A., Buchbinder A. M., Iwamoto N., Abrevaya H., Do P. T. M. Processes and catalysts for conversion of 2,5-dimethylfuran derivatives to terephthalate // US9321714B1. – 2016.

234. Crockatt M., Urbanus J. H. Aromatic compounds from furanics // WO2017146581A1. - 2017.

235. Cammidge A. N., Cook M. J., Harrison K. J., McKeown N. B. Synthesis and characterisation of some 1,4,8,11,15,18,22,25-octa(alkoxymethyl)phthalocyanines; a new series of discotic liquid crystals // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1991.10.1039/P19910003053 № 12. – C. 3053-3058.

236. Higson S., Subrizi F., Sheppard T. D., Hailes H. C. Chemical cascades in water for the synthesis of functionalized aromatics from furfurals // Green Chem. – 2016. – T. 18, N_{2} 7. – C. 1855-1858.

237. Karaluka V., Murata K., Masuda S., Shiramatsu Y., Kawamoto T., Hailes H. C., Sheppard T. D., Kamimura A. Development of a microwave-assisted sustainable conversion of furfural hydrazones to functionalised phthalimides in ionic liquids // RSC Adv. – 2018. – T. 8, N_{2} 40. – C. 22617-22624.

238. Potts K. T., Walsh E. B. Furan-2-carboxyaldehyde N,N-dimethylhydrazones in Diels-Alder cycloadditions // J. Org. Chem. – 1988. – T. 53, № 6. – C. 1199-1202.

239. Potts K. T., Walsh E. B. Furfural dimethylhydrazone: a versatile diene for arene cycloaromatization // J. Org. Chem. – 1984. – T. 49, № 21. – C. 4099-4101.

240. Huang X., Xu J. One-Pot Facile Synthesis of Substituted Isoindolinones via an Ugi Four-Component Condensation/Diels-Alder Cycloaddition/ Deselenization-Aromatization Sequence // J. Org. Chem. – 2009. – T. 74, № 22. – C. 8859-8861.

241. Tšupova S., Rominger F., Rudolph M., Hashmi A. S. K. Synthesis of phenols from hydroxymethylfurfural (HMF) // Green Chem. – 2016. – T. 18, № 21. – C. 5800-5805.

242. Huguet N., Lebœuf D., Echavarren A. M. Intermolecular Gold(I)-Catalyzed Cyclization of Furans with Alkynes: Formation of Phenols and Indenes // Chem. Eur. J. – 2013. – T. 19, № 21. – C. 6581-6585.

243. Hashmi A. S. K. Gold-Catalyzed Organic Reactions // Chem. Rev. – 2007. – T. 107, № 7. – C. 3180-3211.

244. Kappe C. O., Murphree S. S., Padwa A. Synthetic applications of furan Diels-Alder chemistry // Tetrahedron. – 1997. – T. 53, № 42. – C. 14179-14233.

245. Lipshutz B. H. Five-membered heteroaromatic rings as intermediates in organic synthesis // Chem. Rev. – 1986. – T. 86, № 5. – C. 795-819.

246. Mance A. D., Šindler-Kulyk M., Jakopčić K. I., Hergold-Brundić A., Nagl A. New epoxyisoindolines by intramolecular diels-alder reactions of some methyl-substituted allylaryl-2-furfurylamines // J. Heterocycl. Chem. – 1997. – T. 34, № 4. – C. 1315-1322.

247. Heiner T., Michalski S., Gerke K., Kuchta G., Buback M., Meijere A. d. High Pressure Mediated Intramolecular Diels-Alder Reactions of Furans with Unactivated Methylenecyclopropane Terminators // Synlett. – 1995. – T. 1995, № 04. – C. 355-357.

248. Buser S., Vasella A. 7-Oxanorbornane and Norbornane Mimics of a Distorted β -D-Mannopyranoside: Synthesis and Evaluation as β -Mannosidase Inhibitors // Helv. Chim. Acta. – 2005. – T. 88, No 12. – C. 3151-3173.

249. Imagawa T., Nakagawa T., Matsuura K., Akiyama T., Kawanisi M. A Synthetic Method For Novel
1,2,3-Trisubstituted Cyclopentane Derivatives, 1-Hydroxymethyl-3-Methoxy-2Oxabicyclo[2.2.1]Heptane-7-Carboxylic Lactones // Chem. Lett. – 1981. – T. 10, № 7. – C. 903-904.

250. Lancefield C. S., Fölker B., Cioc R. C., Stanciakova K., Bulo R. E., Lutz M., Crockatt M., Bruijnincx P. C. A. Dynamic Trapping as a Selective Route to Renewable Phthalide from Biomass-Derived Furfuryl Alcohol // Angew. Chem. Int. Ed. – 2020. – T. 59, № 52. – C. 23480-23484.

251. Fulgheri T., Cornwall P., Turner A. R., Sweeney J. B., Gill D. M. Parallel Kinetic Resolution of Intramolecular Furan Diels-Alder Cycloadducts via Asymmetric Hydroboration // Eur. J. Org. Chem. – 2019. – T. 2019, № 43. – C. 7223-7227.

252. Bos P. H., Antalek M. T., Porco J. A., Stephenson C. R. J. Tandem Dienone Photorearrangement– Cycloaddition for the Rapid Generation of Molecular Complexity // J. Am. Chem. Soc. – 2013. – T. 135, N 47. – C. 17978-17982.

253. Zubkov F. I., Zaytsev V. P., Nikitina E. V., Khrustalev V. N., Gozun S. V., Boltukhina E. V., Varlamov A. V. Skeletal Wagner–Meerwein rearrangement of perhydro-3a,6;4,5-diepoxyisoindoles // Tetrahedron. – 2011. – T. 67, № 47. – C. 9148-9163.

254. Gupta P., Singh S. K., Pathak A., Kundu B. Template-directed approach to solid-phase combinatorial synthesis of furan-based libraries // Tetrahedron. – 2002. – T. 58, № 52. – C. 10469-10474.

255. Zubkov F., Galeev T., Nikitina E., Lazenkova I., Zaytsev V., Varlamov A. A Simple Preparative Synthesis of Epoxy[1,3]oxazino(or oxazolo)[2,3-a]-isoindoles and Their Thia Analogues via IMDAF // Synlett. – 2010. – T. 2010, № 14. – C. 2063-2066.

256. Zubkov F. I., Nikitina E. V., Galeev T. R., Zaytsev V. P., Khrustalev V. N., Novikov R. A., Orlova D. N., Varlamov A. V. General synthetic approach towards annelated 3a,6-epoxyisoindoles by tandem acylation/IMDAF reaction of furylazaheterocycles. Scope and limitations // Tetrahedron. – 2014. – T. 70, No 8. – C. 1659-1690.

257. Zaytsev V. P., Revutskaya E. L., Nikanorova T. V., Nikitina E. V., Dorovatovskii P. V., Khrustalev V. N., Yagafarov N. Z., Zubkov F. I., Varlamov A. V. An Intramolecular Diels–Alder Furan (IMDAF) Approach towards the Synthesis of Isoindolo [2, 1-a] quinazolines and Isoindolo [1, 2-b] quinazolines // Synthesis. – 2017. – T. 49, № 16. – C. 3749-3767.

258. Paulvannan K., Hale R., Mesis R., Chen T. Tandem N-acyliminium/Pictet–Spengler/intramolecular Diels–Alder reaction: an expedient route to hexacyclic tetrahydro-β-carbolines // Tetrahedron Lett. – 2002. – T. 43, No 2. – C. 203-207.

259. Paulvannan K. Preparation of tricyclic nitrogen heterocycles via tandem four-component condensation/intramolecular Diels-Alder reaction // Tetrahedron Lett. – 1999. – T. 40, № 10. – C. 1851-1854.

260. Ilyin A., Kysil V., Krasavin M., Kurashvili I., Ivachtchenko A. V. Complexity-Enhancing Acid-Promoted Rearrangement of Tricyclic Products of Tandem Ugi 4CC/Intramolecular Diels-Alder Reaction // J. Org. Chem. – 2006. – T. 71, № 25. – C. 9544-9547.

261. Golubev P., Pankova A., Krasavin M. "Isocyanide-less" Ugi/Intramolecular Diels-Alder reaction of 5-hydroxymethylfurfural // Tetrahedron Lett. – 2019. – T. 60, № 24. – C. 1578-1581.

262. Oikawa M., Ikoma M., Sasaki M. Parallel synthesis of tandem Ugi/Diels–Alder reaction products on a soluble polymer support directed toward split-pool realization of a small molecule library // Tetrahedron Lett. – 2005. – T. 46, N_{2} 3. – C. 415-418.

263. Parvatkar P. T., Kadam H. K., Tilve S. G. Intramolecular Diels–Alder reaction as a key step in tandem or sequential processes: a versatile tool for the synthesis of fused and bridged bicyclic or polycyclic compounds // Tetrahedron. – 2014. – T. 70, N_{2} 18. – C. 2857-2888.

264. Jinlong W., Sun L., Dai W.-M. Microwave-Assisted Tandem Wittig—Intramolecular Diels—Alder Cycloaddition. Product Distribution and Stereochemical Assignment // Tetrahedron. – 2006. – T. 62. – C. 8360–8372.

265. Sears J. E., Boger D. L. Tandem Intramolecular Diels–Alder/1,3-Dipolar Cycloaddition Cascade of 1,3,4-Oxadiazoles: Initial Scope and Applications // Acc. Chem. Res.. – 2016. – T. 49, № 2. – C. 241-251.

266. Padwa A., Bur S. K. The Domino Way to Heterocycles // Tetrahedron. – 2007. – T. 63, № 25. – C. 5341-5378.

267. Lautens M., Fillion E. An Expedient Route for the Stereoselective Construction of Bridged Polyheterocyclic Ring Systems Using the Tandem "Pincer" Diels–Alder Reaction // J. Org. Chem. – 1997. – T. 62, № 13. – C. 4418-4427.

268. Lautens M., Fillion E. Exploring the Reactivity of Dioxacyclic Compounds as a Route to Polysubstituted Decalins and Fused Polycycles // J. Org. Chem. – 1998. – T. 63, № 3. – C. 647-656.

269. Domingo L. R., Picher M. T., Andrés J. Toward an Understanding of the Selectivity in Domino Reactions. A DFT Study of the Reaction between Acetylenedicarboxylic Acid and 1,3-Bis(2-furyl)propane // J. Org. Chem. – 2000. – T. 65, № 11. – C. 3473-3477.

270. Borisova K. K., Kvyatkovskaya E. A., Nikitina E. V., Aysin R. R., Novikov R. A., Zubkov F. I. Classical Example of Total Kinetic and Thermodynamic Control: The Diels–Alder Reaction between DMAD and Bis-furyl Dienes // J. Org. Chem. – 2018. – T. 83, N_{2} 8. – C. 4840-4850.

271. Borisova K. K., Nikitina E. V., Novikov R. A., Khrustalev V. N., Dorovatovskii P. V., Zubavichus Y. V., Kuznetsov M. L., Zaytsev V. P., Varlamov A. V., Zubkov F. I. Diels–Alder reactions between hexafluoro-2-butyne and bis-furyl dienes: kinetic versus thermodynamic control // Chem. Commun. – 2018. - T. 54, No 23. – C. 2850-2853.

272. Kvyatkovskaya E. A., Epifanova P. P., Nikitina E. V., Senin A. A., Khrustalev V. N., Polyanskii K. B., Zubkov F. I. Synthesis and ethylene-promoted metathesis of adducts of tandem [4+2]/[4+2] cycloaddition between bis-furyl dienes and maleic acid derivatives // New J. Chem. – 2021. – T. 45, N_{2} 7. – C. 3400-3407.

273. Criado A., Peña D., Cobas A., Guitián E. Domino Diels–Alder Cycloadditions of Arynes: New Approach to Elusive Perylene Derivatives // Chem. Eur. J. – 2010. – T. 16, № 32. – C. 9736-9740.

274. Criado A., Vilas-Varela M., Cobas A., Pérez D., Peña D., Guitián E. Stereoselective Tandem Cascade Furan Cycloadditions // J. Org. Chem. – 2013. – T. 78, № 24. – C. 12637-12649.

275. Jo M., Lee D., Kwak Y.-S. Rapid Access to the Structural Core of Aflavinines via Stereoselective Tandem Intramolecular Diels–Alder Cycloaddition Controlled by the Allylic 1,3-Strain // Org. Lett. – 2019. – T. 21, № 16. – C. 6529-6533.

276. Lautens M., Fillion E. New Strategy for the Stereocontrolled Construction of Decalins and Fused Polycycles via a Tandem Diels–Alder Ring-Opening Sequence // J. Org. Chem. – 1996. – T. 61, № 23. – C. 7994-7995.

277. Chou T.-C., Lin K.-C., Wu C.-A. Quinoxaline-based U-shaped septuple-bridged [7,7]orthocyclophanes: synthesis, solid-state structure, and self-assembly // Tetrahedron. – 2009. – T. 65, No 49. – C. 10243-10257.

278. Arndt M., Goossen L. J. Method for producing acetylenedicarboxylic acid from acetylene and carbon dioxide //. - 2014. - C. US 2014/0058132 A1.

279. Nador F., Mancebo-Aracil J., Zanotto D., Ruiz-Molina D., Radivoy G. Thiol-yne click reaction: an interesting way to derive thiol-provided catechols // RSC Adv. – 2021. – T. 11, № 4. – C. 2074-2082.

280. Girault J.-P., Dana G. A re-evaluation of the hammett σ values for the hydroxymethyl and formyl groups // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – No 7. – C. 993-993.

281. 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. 8338-42. 282. Bozzo C., Pujol M. D. Deoxygenation of 5,12-Epoxy-5,12-dihydro-5,12-dimethyl-1,4benzodioxino[2,3-g]isoquinoline with Iron Compounds. Synthesis of Antitumour Agents // Synlett. – 2000. – T. 2000, № 04. – C. 550-552.

283. Shinohara H., Sonoda M., Atobe S., Masuno H., Ogawa A. IrCl3 or FeCl3-catalyzed convenient synthesis of 3-hydroxyphthalates // Tetrahedron Lett. – 2011. – T. 52, № 47. – C. 6238-6241.

284. Sawama Y., Kawajiri T., Asai S., Yasukawa N., Shishido Y., Monguchi Y., Sajiki H. Biarylmethane and Fused Heterocyclic Arene Synthesis via in Situ Generated o- and/or p-Naphthoquinone Methides // J. Org. Chem. – 2015. – T. 80, № 11. – C. 5556-5565.

285. Sawama Y., Ogata Y., Kawamoto K., Satake H., Shibata K., Monguchi Y., Sajiki H., Kita Y. Lewis Acid-Catalyzed Ring-Opening Functionalizations of 1,4-Epoxy-1,4-dihydronaphthalenes // Adv. Synth. Cat. – 2013. – T. 355, № 2-3. – C. 517-528.

286. Hudlicky T., Reed J. W. Applications of biotransformations and biocatalysis to complexity generation in organic synthesis // Chem Soc Rev. – 2009. – T. 38, № 11. – C. 3117-32.

287. Ruijter E., Scheffelaar R., Orru R. V. Multicomponent reaction design in the quest for molecular complexity and diversity // Angew Chem Int Ed – 2011. – T. 50, № 28. – C. 6234-46.

288. Kramer P., Manolikakes G. Rapid Assembly of Molecular Complexity from Simple Enamides // Synlett. – 2020. – T. 31, № 11. – C. 1027-1032.

289. Schnitzer T., Vantomme G. Synthesis of Complex Molecular Systems—The Foreseen Role of Organic Chemists // ACS Cent. Sci. – 2020. – T. 6, № 11. – C. 2060-2070.

290. Ospina F., Schülke K. H., Hammer S. C. Biocatalytic Alkylation Chemistry: Building Molecular Complexity with High Selectivity // ChemPlusChem. – 2022. – T. 87, № 1. – C. e202100454.

291. Grigg R., Sridharan V. Heterocycles via Pd catalysed molecular queuing processes. Relay switches and the maximisation of molecular complexity // Pure Appl. Chem. – 1998. – T. 70, $N \ge 5$. – C. 1047-1057.

292. Nicolaou K. C., Hale C. R. H., Nilewski C., Ioannidou H. A. Constructing molecular complexity and diversity: total synthesis of natural products of biological and medicinal importance // Chem. Soc. Rev. -2012. - T. 41, No 15. - C. 5185-5238.

293. Bhunia S., Liu R.-S. Access to molecular complexity via gold- and platinum-catalyzed cascade reactions // Pure Appl. Chem. – 2012. – T. 84, № 8. – C. 1749-1757.

294. Lanzi M., Ali Abdine R. A., De Abreu M., Wencel-Delord J. Cyclic Diaryl λ3-Bromanes: A Rapid Access to Molecular Complexity via Cycloaddition Reactions // Org. Lett. – 2021. – T. 23, № 23. – C. 9047-9052.

295. Salvati M. E., Balog A., Shan W., Rampulla R., Giese S., Mitt T., Furch J. A., Vite G. D., Attar R. M., Jure-Kunkel M., Geng J., Rizzo C. A., Gottardis M. M., Krystek S. R., Gougoutas J., Galella M. A., Obermeier M., Fura A., Chandrasena G. Identification and optimization of a novel series of [2.2.1]-

oxabicyclo imide-based androgen receptor antagonists // Bioorg Med Chem Lett. – 2008. – T. 18, № 6. – C. 1910-5.

296. Sánchez A., Pedroso E., Grandas A. Maleimide-Dimethylfuran exo Adducts: Effective Maleimide Protection in the Synthesis of Oligonucleotide Conjugates // Org. Lett. – 2011. – T. 13, № 16. – C. 4364-4367.

297. Averochkin G. M., Gordeev E. G., Skorobogatko M. K., Kucherov F. A., Ananikov V. P. Systematic Study of Aromatic-Ring-Targeted Cycloadditions of 5-Hydroxymethylfurfural Platform Chemicals // ChemSusChem. – 2021. – T. 14, N_{2} 15. – C. 3110-3123.

298. Kucherov F. A., Romashov L. V., Averochkin G. M., Ananikov V. P. Biobased C6-Furans in Organic Synthesis and Industry: Cycloaddition Chemistry as a Key Approach to Aromatic Building Blocks // ACS Sustain. Chem. & Eng. – 2021. – T. 9, N_{2} 8. – C. 3011-3042.

299. Kvyatkovskaya E. A., Epifanova P. P., Borisova K. K., Borovkova S. I., Grigoriev M. S., Zubkov F. I. Dehydrobenzene in the Reaction of a Tandem [4+2]/[4+2] Cycloaddition with Linear bis-furyldienes // Chem. Heterocycl. Compounds. – 2021. – T. 57, No 9. – C. 949-961.

300. 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.

301. 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. – T. 10, № 19. – C. 11466-11480.

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

303. Rajmohan R., Gayathri S., Vairaprakash P. Facile synthesis of 5-hydroxymethylfurfural: a sustainable raw material for the synthesis of key intermediates toward 21,23-dioxaporphyrins // RSC Adv. -2015. - T. 5, No 121. - C. 100401-100407.

304. Subbiah S., Simeonov S. P., Esperança J. M. S. S., Rebelo L. P. N., Afonso C. A. M. Direct transformation of 5-hydroxymethylfurfural to the building blocks 2,5-dihydroxymethylfurfural (DHMF) and 5-hydroxymethyl furanoic acid (HMFA) via Cannizzaro reaction // Green Chem. – 2013. – T. 15, $N_{\rm P}$ 10. – C. 2849-2853.

ПРИЛОЖЕНИЕ



Рисунок 1. Результат рентгеноструктурного анализа диметил 6,7-бис((бензоилокси)метил)-2бензил-2,3,3а¹,6а-тетрагидро-1H,6H,7H-3a,6:7,9а-диэпоксибензо[де]изохинолин-4,5дикарбоксилата **7та**.



Рисунок 2. Результат рентгеноструктурного анализа (5-Бензоил-4-(метоксикарбонил)-3a¹,6адигидро-1H,3H,6H,7H-3a,6:7,9а-диэпоксибензо[де]изохромен-6,7-диил)бис(метилен) дибензоата **8иж.**