

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Самарский государственный технический университет»

На правах рукописи

Иванова Наталья Алексеевна

**Новые подходы к синтезу аналогов ГАМК на базе превращений
фурановых соединений-платформ**

1.4.3. Органическая химия

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Научный руководитель
доктор химических наук, профессор
Климочкин Юрий Николаевич

Самара, 2026 г

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	13
1.1. Алкилирование фуранов по Фриделю-Крафтсу	13
1.1.1. Алкилирование незамещённого фурана	16
1.1.2. Алкилирование фуранов с донорными заместителями в цикле	24
1.1.3. Алкилирование фуранов с акцепторными заместителями в цикле	43
1.2. Окисление фуранов	49
1.3. Синтез γ -замещенных аналогов ГАМК	63
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	85
2.1. Алкилирование фуранов, катализируемое кислотами Бренстеда	86
2.1.1. Синтез 5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот	86
2.1.2. Синтез адамантилзамещенных карбонилфуранов	107
2.2. Исследование синтетического потенциала адамантилфуранов	110
2.3. Окислительное расщепление замещенных фуранов	114
2.4. Исследование химических превращений 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановых кислот	123
2.4.1. Восстановительное аминирование 4-оксобутановых кислот	123
2.4.2. Иные трансформации 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты	128
2.5. Изучение химических превращений 5-(адамантан-1-ил)пирролидин-2-онов	130
2.6. Синтез γ -адамантилзамещенных аналогов ГАМК	132
2.7. Исследование биологической активности полученных соединений	134
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	143
3.1. Реагенты и оборудование	143
3.2. Синтез вспомогательных реагентов и исходных соединений	144
3.3. Алкилирование фуранов	145
3.4. Химические превращения адамантилфуранов	166

3.5. Окислительное расщепление алкил(арилметил)замещенных фуранов	170
3.6. Химические превращения	175
4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты	
3.7. Изучение химических превращений	183
5-(адамантан-1-ил)пирролидин-2-она	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	190
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	192

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

NHC – *N*-гетероциклический карбен
DTBP – ди-*трет*-бутилпероксид
in situ – в реакционной смеси
ДХЭ – 1,2-дихлорэтан
Ar – ароматический заместитель
Ni-Ra – никель Ренея
TMS – триметилсилил-
CSA – камфорсульфоновая кислота
Ts –толуолсульфонил-
kat – катализатор
HFIP – 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол
MeCN – ацетонитрил
TFA – трифторуксусная кислота
Pg – защитная группа
n-TCK – *пара*-толуолсульфоновая кислота
TBAF – фторид тетрабутиламмония
TBS – *трет*-бутилдиметилсилил-
Bz – бензоил-
TBABF₄ – тетрафторборат тетрабутиламмония
Cbz – бензилоксикарбонил-
Boc – *трет*-бутоксикарбонил-
LA – кислота Льюиса
BA – кислота Бренстеда
NBS – *N*-бромсукцинимид
CAN – церий(IV)-аммоний нитрат
PCC – хлорхромат пиридиния
THF – тетрагидрофуран
Ac – ацетил-

Phth – фталоил-

EDG – электронодонорная группа

TFE – трифторэтанол

PIDA – (диацетоксиiodo)бензол

PIFA – (бис(трифторацетокси)iodo)бензол

Ms – метансульфонил-

NFTB – нонафтор-*трет*-бутиловый спирт

Piv – пивалоил-

Cy – циклогексил-

PMHS – полиметилгидросилоксан

Ad – адамантан-1-ил-

ДМФА – диметилформамид

мольн.% – мольные проценты

ee – энантиомерный избыток

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. В различных областях химической науки и промышленности наблюдается устойчивая тенденция к постепенному переходу на возобновляемое сырье, что отвечает принципам зеленой химии и особенно актуально для синтеза биологически активных соединений. В этом контексте такие фурановые производные, как фурфурол и пироглизиновая кислота, получаемые из биомассы, являются перспективным сырьем для медицинской и фармацевтической химии ввиду их коммерческой доступности и низкой себестоимости.

Фурановый цикл может рассматриваться в качестве синтетического эквивалента 1,4-дикарбонильного фрагмента как ключевого предшественника в синтезе аналогов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). ГАМК – это непотеиногенная аминокислота, широко распространенная как в клетках прокариотических, так и эукариотических живых организмов. Она образуется в процессе метаболизма из *L*-глутаминовой кислоты в клетках нервной системы позвоночных, в частности человека [1]. ГАМК является основным ингибирующим нейромедиатором центральной нервной системы (ЦНС), а также оказывает влияние на работу некоторых других систем организма [2, 3]. В современных реалиях синтетические аналоги ГАМК повсеместно используются в терапии и симптоматическом лечении широкого спектра нарушений деятельности ЦНС [4-8], что обуславливает необходимость постоянного поиска новых эффективных производных. Например, фенибут [9] и толибут [10] обладают анксиолитическим и ноотропным действием, баклофен является миорелаксантом центрального действия [11], противосудорожный препарат габапентин применяется в терапии эпилепсии [12], как и другое противоэпилептическое средство – вигабатрин [13]. Рацетамы (циклические аналоги ГАМК) также повсеместно применяются в терапии заболеваний ЦНС, в частности, используемый при лечении нарушений памяти пирацетам [14], противоэпилептический препарат

бриварацетам [15], потенциальный ноотропный препарат фазорацетам [16] (рисунок 1).

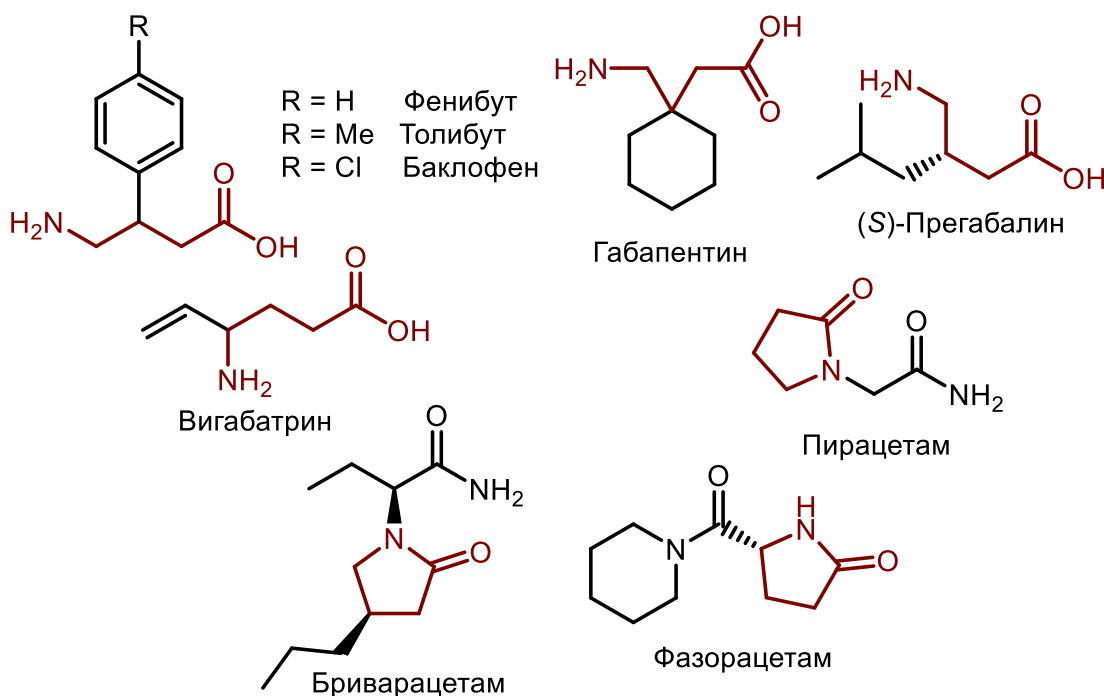


Рисунок 1. Аналоги ГАМК

Особый интерес представляет возможность введения в структуру молекулы ГАМК фармакофорного адамантанового фрагмента, уникальные структурные и физико-химические свойства которого оказывают значительное влияние на свойства и биологическую активность соединения [17-21]. Не прекращающиеся исследования в этой области открывают доступ к новым потенциальным лекарственным препаратам или изучению новых областей применения уже зарегистрированных лекарств [22-27]. В современной фармации также применяется группа препаратов, содержащих адамантановый фрагмент, например, противовирусный препарат римантадин [28], применяемый при лечении болезни Альцгеймера и деменции антагонист NMDA-рецепторов мемантин [29], обладающий противогерпетическим действием тромантадин [30], используемый при лечении рака легких меклинертант [31], применяемый в терапии сахарного диабета 2-го типа ингибиторы дипептидилпептидазы-4 саксаглиптин [32].

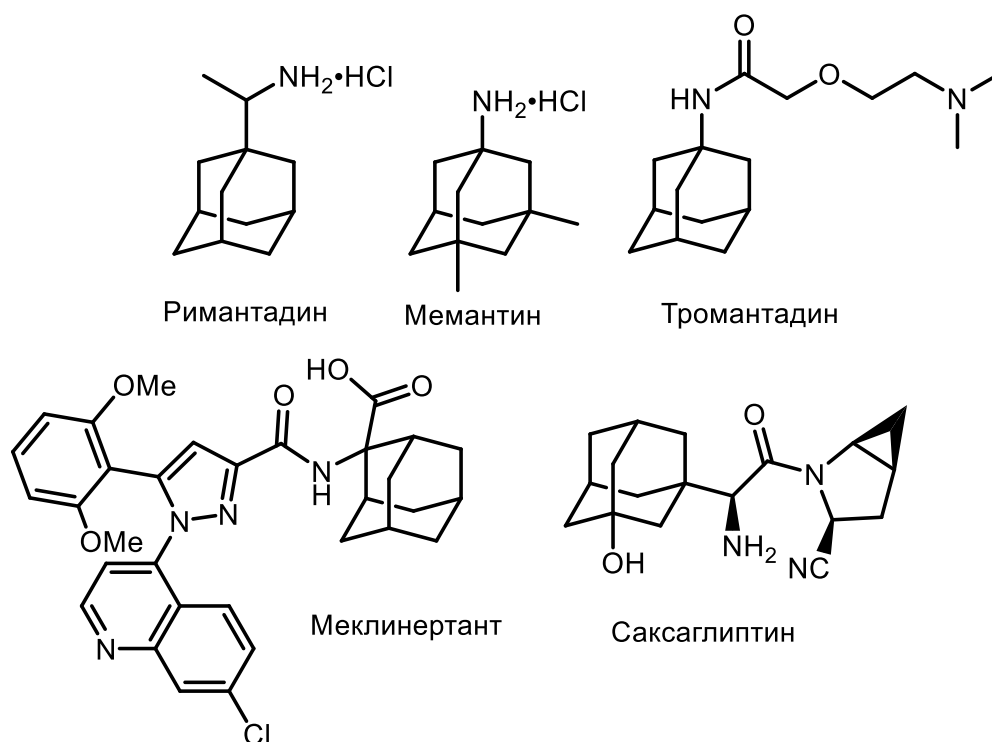


Рисунок 2. Лекарственные препараты адамантанового ряда

В литературе описан ряд адамантилсодержащих аналогов γ -аминомасляной кислоты (рисунок 3). Соединение GZ4 проявило антиноцицептивное (подавляющее болевой стимул) действие в ходе испытаний на крысах [33], AdGABA обладает выраженной противосудорожной активностью [34], тогда как разработанный нашими коллегами ВКМ-22 показал выраженное антидепрессантное и анксиолитическое действие в ходе биологических исследований на мышах [35].

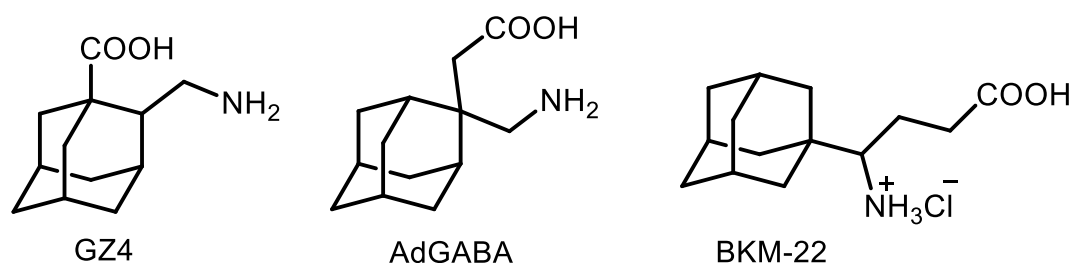


Рисунок 3. Адамантилсодержащие аналоги ГАМК

При рассмотрении возможности синтеза адамантилсодержащих аналогов ГАМК исходя из доступного фуранового сырья значимым является

подход к их получению. Несмотря на очевидный потенциал, существующие синтетические стратегии функционализации фуранового цикла имеют ряд существенных ограничений. В литературе описано крайне мало эффективных и селективных методов алкилирования фуранов, содержащих электроноакцепторные заместители. Ограниченность таких подходов существенно сужает возможность создания структурного разнообразия за счет введения в молекулу различных алкильных заместителей. Кроме того, практически отсутствуют работы, описывающие прямое одностадийное окисление подобных субстратов в насыщенные 1,4-дикарбонильные соединения – ключевые промежуточные соединения в синтезе аналогов ГАМК.

Совокупность вышеупомянутых факторов обуславливает необходимость и актуальность разработки последовательного и эффективного синтетического подхода к синтезу аналогов ГАМК исходя из коммерчески доступных фурановых субстратов. При этом работа направлена на разработку методологии, позволяющей решить указанные проблемы.

Цели и задачи научного исследования.

Цель работы – получение γ -замещенных аналогов ГАМК на основе окислительных трансформаций карбонилфуранов.

Для достижения цели решались следующие задачи:

- разработка метода прямого введения заместителей в содержащий электроноакцепторную группу цикл фурана;
- исследование окислительных трансформаций полученных фуранов с целью получения ряда оксобутановых кислот;
- исследование возможности получения ряда новых γ -адамантилзамещенных пирролидин-2-онов и аналогов ГАМК;
- первичная оценка биологической активности некоторых из полученных соединений.

Научная новизна. Разработан метод алкилирования фуранов, содержащих электроноакцепторный заместитель в цикле, соединениями

каркасного строения в среде серной кислоты. Процесс может сопровождаться перегруппировкой адамантанового цикла в гомоадамантановый и межмолекулярным гидридным переносом, приводящим к формальной изомеризации 2-адамантильного катиона в 1-адамантильный, для 3-(гидроксиалкил)адамантанов – к 3-алкил-1-замещенным адамантилфуран-2-карбоновым кислотам, а также продуктам дизамещения полициклического каркаса. Показана возможность введения в молекулу пироксизеовой кислоты алифатических или арилсодержащих заместителей, а также адамантирования других карбонилфуранов. Впервые предложен селективный подход к одностадийному окислительному расщеплению 5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот и других карбонилфуранов в 4-оксобутановые кислоты с использованием пероксодисульфата аммония в среде муравьиной кислоты. Синтетический потенциал продемонстрирован на примере трансформаций адамантилзамещенных фуранкарбоновых кислот, γ -кетобутановых кислот и γ -адамантилбутиролактамов. Посредством восстановительного аминирования полученных кетокислот синтезированы новые адамантилзамещенные пирролидин-2-оны, а также путем кислотного гидролиза последних – гидрохлориды соответствующих γ -аминокислот.

Практическая значимость определяется разработкой и демонстрацией на широком круге субстратов эффективного подхода к преобразованию фурановых производных, в частности, полученных из возобновляемого сырья, в новые аналоги ГАМК. Среди полученных промежуточных соединений были обнаружены вещества, проявляющие умеренную активность против вирусов гриппа H1N1, SARS-CoV-2 и осповакцины. Некоторые из полученных аналогов ГАМК способствовали снижению тревожности и повышению двигательной-исследовательской активности мышей в тесте «открытое поле».

Личный вклад автора. Автором работы был осуществлен поиск и анализ литературных данных с написанием литературного обзора по теме исследования, выполнены экспериментальные исследования, все полученные промежуточные и целевые соединения охарактеризованы современными

физико-химическими методами анализа. Подготовка публикаций по теме диссертационного исследования выполнена при непосредственном участии автора.

На защиту выносятся следующие положения:

- методы синтеза замещенных карбонилфуранов;
- особенности окислительного расщепления гетероароматического цикла;
- получение насыщенных 4-оксобутановых кислот в одну стадию;
- получение адамантилсодержащих аналогов ГАМК и их циклических предшественников;
- биологическая активность некоторых из полученных соединений.

Достоверность полученных данных обеспечена применением совокупности современных физико-химических методов установления структуры и индивидуальности синтезированных соединений: данных ИК-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа, ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , включая двумерные корреляционные гетеро- и гомоядерные эксперименты.

Методология и методы диссертационного исследования. В данной работе применялись общепринятые методы органического синтеза, а также современные физико-химические методы установления структуры полученных соединений.

Объекты исследования: 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновая кислота и её аналоги, 2,5-ди(адамантан-1-ил)фуран-3-карбальдегид, 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановая кислота и её производные, 5-адамантилпирролидин-2-он и его адамантилзамещенные аналоги, а также γ -адамантилзамещенные аналоги ГАМК.

Апробация работы и публикации. Результаты диссертационной работы опубликованы в 1 обзорной и 2 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых в Web of Science и Scopus, а также 7 тезисах докладов всероссийских и международных конференций:

XXXIII-ая Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (г. Екатеринбург, 2023 г.); Седьмой Северо-Кавказский симпозиум по органической химии (г. Ставрополь, 2024 г.); 6-ая Российская конференция по медицинской химии (Нижний Новгород, 2024 г.); XXII-ой Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Федеральная территория «Сириус», 2024 г.); Марковниковские чтения «Органическая химия от Марковникова до наших дней» (г. Красновидово, 2024 г.); Седьмая Международная научная конференция «Advances in Synthesis and Complexing» (г. Москва, 2025 г.); IX-ая Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (г. Пермь, 2025 г.).

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 228 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц, 8 рисунков, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы, включающего 256 наименований.

Диссертация выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках базовой части государственного задания (№ FSSE-2026-0003) и финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-20103).

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Фурановые производные, которые могут быть получены из биомассы, можно рассматривать как перспективные строительные блоки для разработки эффективных и экономически доступных стратегий получения различной химической продукции. Несмотря на значительный прогресс в методах функционализации фуранового кольца, все еще актуальными остаются проблемы, связанные с контролем региоселективности, склонности гетероароматического цикла к осмолению в присутствии кислот, а также ограниченной применимостью существующих подходов для синтеза сложных биологически активных молекул. В частности, создание на основе фуранового фрагмента гетерофункциональных алифатических соединений, таких как структурные аналоги γ -аминомасляной кислоты, требует разработки последовательных и высокоселективных синтетических подходов.

Настоящий обзор литературы ставит целью систематизировать и критически проанализировать достижения в трех ключевых областях, образующих концептуальную основу данного диссертационного исследования.

1.1. Алкилирование фуранов по Фриделю-Крафтсу

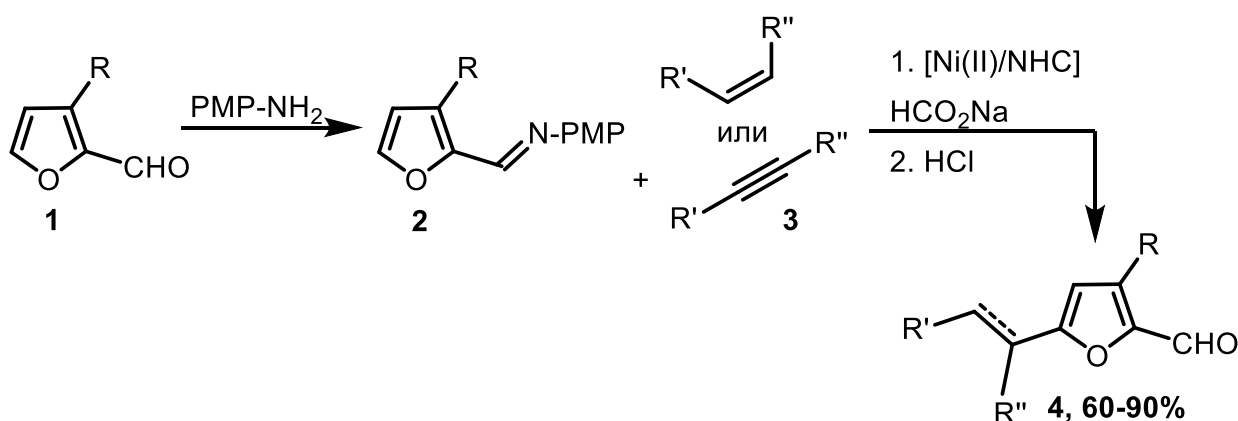
Содержащие фурановый фрагмент гетероциклы, которые могут быть получены из отходов сельскохозяйственной или древоперерабатывающей промышленности, представляют большой интерес как потенциально доступное и экономически выгодное сырье. Актуальность исследований в данной области обусловлена также широкой распространенностью фуранового остова в структурах природных соединений и активных фармацевтических ингредиентов многих лекарственных препаратов.

Несмотря на широкую распространенность таких производных, как фурфурол, пироглизиновая кислота, гидроксиметилфурфурол и т.п.,

целенаправленный синтез замещенных фуранов часто оказывается сопряжен с рядом затруднений, зависящих от выбранного способа функционализации. В настоящее время разработан широкий ряд стратегий введения алкильных или арильных заместителей в фурановое ядро, включая катализ переходными металлами [36], литиирование [37] и т.д. В качестве примера можно привести несколько относительно недавних исследований, позволяющих продемонстрировать широкий спектр разрабатываемых подходов, а также их эффективность. Однако, несмотря на успехи, поиск более универсальных и селективных стратегий функционализации фуранового цикла остается актуальной задачей.

Представленное недавно Ni/NHC-катализируемое C₅-H алкилирование фуранового цикла соединениями **3**, содержащими непредельную связь, демонстрирует высокую селективность, достигаемую за счет введения в молекулу субстрата *N*-PMP ((*n*-метоксифенил)иминной) защитной группы (схема 1.1.1). Такой подход не только обеспечивает подавление побочной бензоиновой конденсации реакционноспособной карбонильной группы, но и делает возможным использование в качестве алкилирующих агентов алкинов [36].

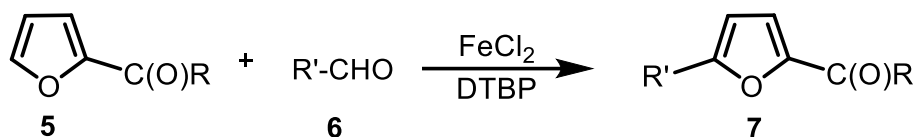
Схема 1.1.1.



Окислительное декарбонилативное алкилирование с применением в качестве алкилирующих агентов альдегидов алифатического ряда **6** обеспечивает эффективный подход к получению α-замещенных ацилфуранов **7**. Использование ди-*трет*-бутилпероксида и каталитических количеств FeCl₂

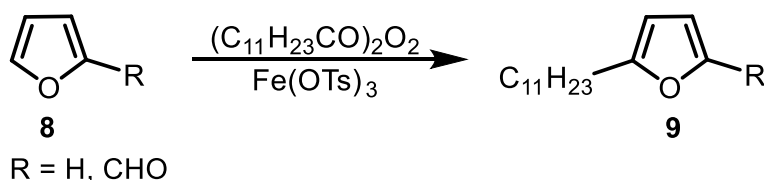
позволяет вводить различного рода заместители с достаточно высокими выходами (схема 1.1.2) [38].

Схема 1.1.2.



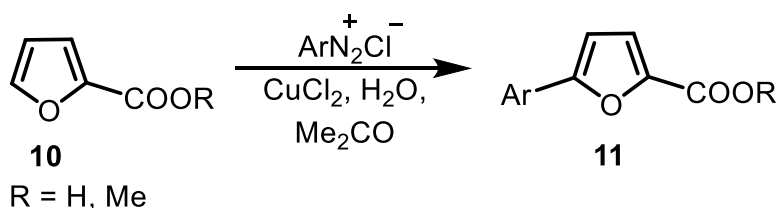
Радикальное алкилирование соединений фуранового ряда, реализующееся в присутствии каталитических количеств тозилата железа(III), позволяет получать продукты α -замещения ароматического кольца **9** с умеренным выходом (схема 1.1.3). Двойную роль алкилирующего агента и окислителя в данном случае выполняет лаурилпероксид [39].

Схема 1.1.3.



Радикальный вариант арилирования замещённых фуранов **10** в условиях реакции Меервейна при участии соответствующих солей диазония позволяет получать целевые продукты **11** с умеренными выходами (схема 1.1.4). Процесс проводится в присутствии каталитических количеств хлористой меди в водных растворах [40].

Схема 1.1.4.



Каждый из методов имеет свои преимущества, однако и обладает рядом определенных недостатков, такими как использование дорогостоящих катализаторов, необходимость защиты чувствительных функциональных групп, узко ограниченный круг субстратов, низкая региоселективность и т.п. В этом отношении прямое алкилирование фуранового цикла по реакции Фриделя-Крафтса несколько выигрывает за счет использования доступных

реагентов и катализаторов, относительно мягких условий. Тем не менее, его применение к фурановым субстратам остается ограниченным по сравнению с другими гетероциклами и гомологами бензола, главным образом из-за ацидофобности фурана в присутствии сильных минеральных кислот или кислот Льюиса. Однако подбор подходящих условий, алкилирующих агентов и катализаторов позволил значительно расширить синтетический потенциал подхода.

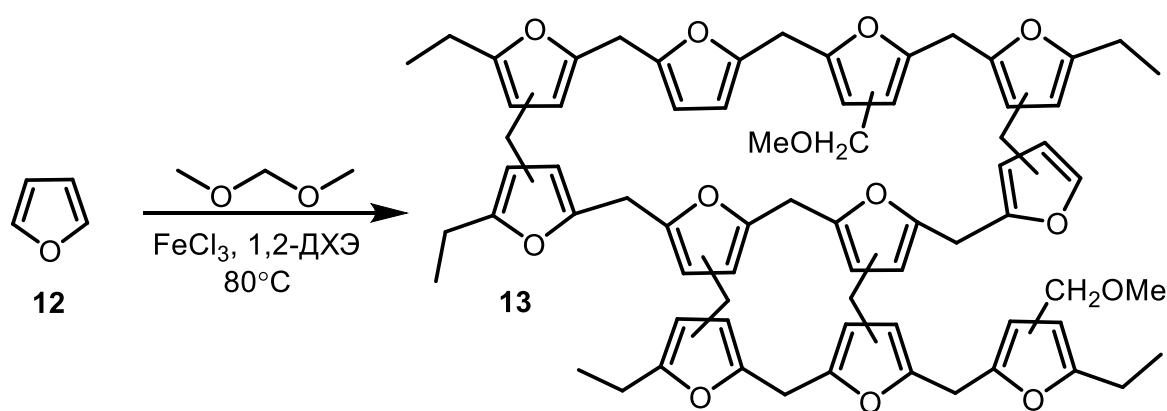
Ключевым фактором, определяющим реакционную способность фуранового субстрата в ходе реакции, является электронная природа заместителя в цикле фурана. В связи с существенными различиями в их поведении, фураны целесообразно классифицировать на три отдельные группы: незамещенный фуран, фураны с электронодонорными или электроноакцепторными заместителями в цикле.

1.1.1. Алкилирование незамещённого фурана

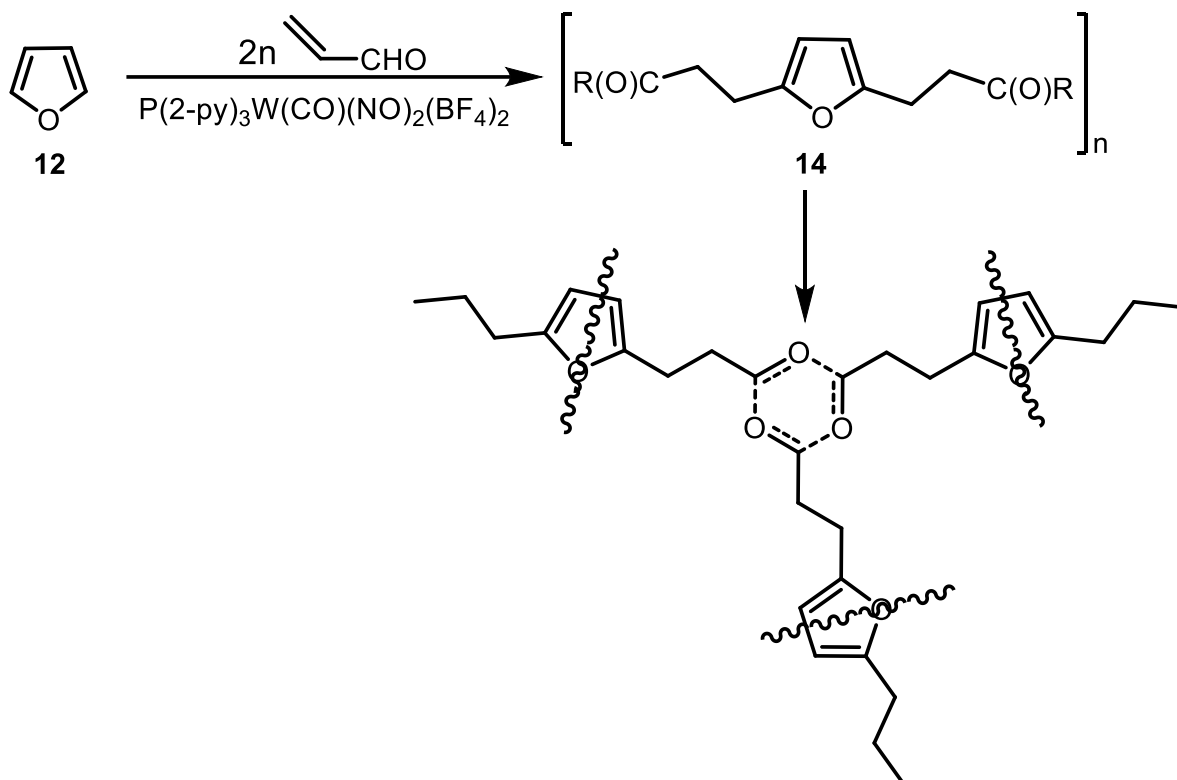
В литературе преобладает точка зрения, согласно которой прямое алкилирование фуранов в условиях электрофильного ароматического замещения малоперспективно ввиду их низкой стабильности и склонности к полимеризации в кислой среде. Тем не менее в ряде случаев синтез алкилфуранов может быть осуществлен при использовании в качестве алкилирующих агентов алкилгалогенидов, спиртов или алкенов. В отношении незамещенного фурана чаще используют сравнительно слабые кислоты Льюиса, такие как хлорид или оксид железа(III). При этом реакция протекает преимущественно по α -положению ароматического цикла, однако может сопровождаться побочными процессами полиалкилирования или полимеризации. Ввиду значительного объема литературных данных, посвященных реакциям замещения в ряду фурана, представленный анализ ограничивается рассмотрением примеров ключевых работ, опубликованных за последние 20-25 лет.

Реакция Фриделя-Крафтса может иметь промышленное значение для создания новых полимерных пористых материалов с определенными функциональными свойствами на основе фуранового сырья, например, как потенциального материала-поглотителя CO_2 или основы для электрохимических сенсоров [41]. В качестве «сшивающего» (алкилирующего) агента использовался метилаль (диметоксиметан) в присутствии FeCl_3 для создания метиленовых мостиков между фурановыми звеньями цепи полимера **13** (схема 1.1.1.1).

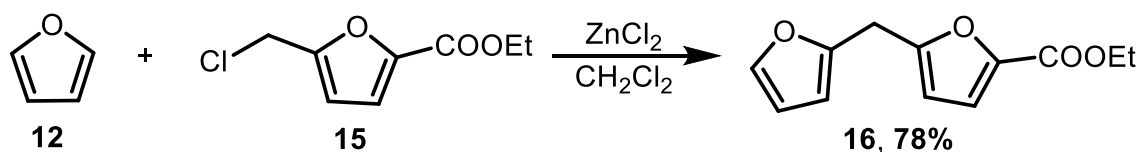
Схема 1.1.1.1.



Каталитический комплекс на основе трис(2-пиридил)фосфина $[\text{P}(2\text{-py})_3\text{W}(\text{CO})(\text{NO})_2](\text{BF}_4)_2$ (схема 1.1.1.2) выступает в качестве предшественника катализатора – кислоты Льюиса в тандемной реакции, приводящей к образованию разветвленных звездообразных полимеров на основе фурановых звеньев [42]. Высвобождаемая кислота оказывается сравнима по силе с AlCl_3 или BF_3 и участвует в одностадийном акте двойного алкилирования фурана (**12**) с акролеином с последующей циклотримеризацией продуктов алкилирования **14**.

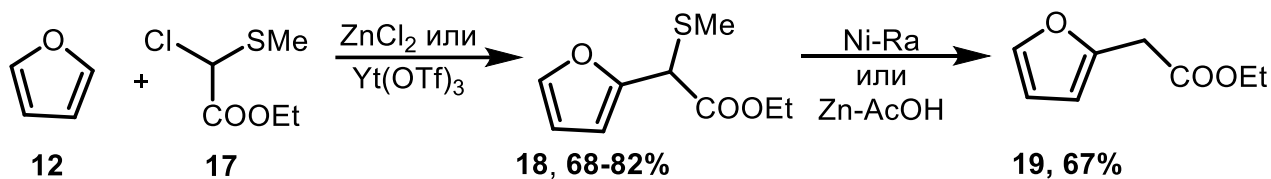
Схема 1.1.1.2.

При использовании фурана (**12**) в качестве растворителя реакция с этил-5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилатом (**15**) в присутствии хлористого цинка приводила к дифурилметану **16** в качестве основного продукта (схема 1.1.1.3) [43].

Схема 1.1.1.3.

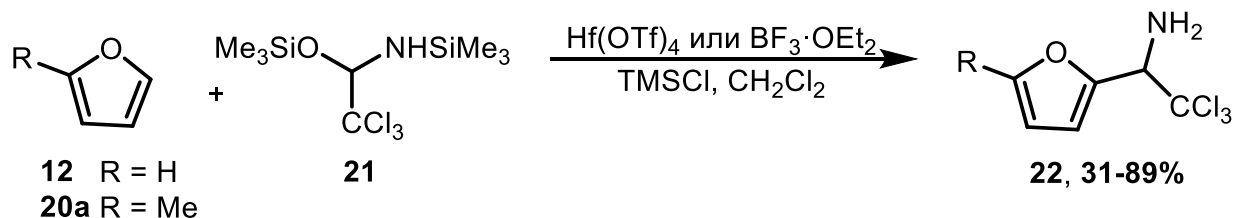
Реакция фурана (**12**) с α -хлор- α -(метилтио)ацетатом (**17**) в присутствии ZnCl_2 сопровождалась образованием этил-2-(фуран-2-ил)-2-(метилтио)ацетата (**18**), который может быть далее превращен в эфир фурилуксусной кислоты **19** (схема 1.1.1.4). Использование двукратного избытка фурана (**12**) позволяет свести к минимуму образование минорного продукта дизамещения [44]. Более современные исследования показали, что замена катализатора на трифлат иттербия позволяет сделать процесс алкилирования более селективным [45].

Схема 1.1.1.4.



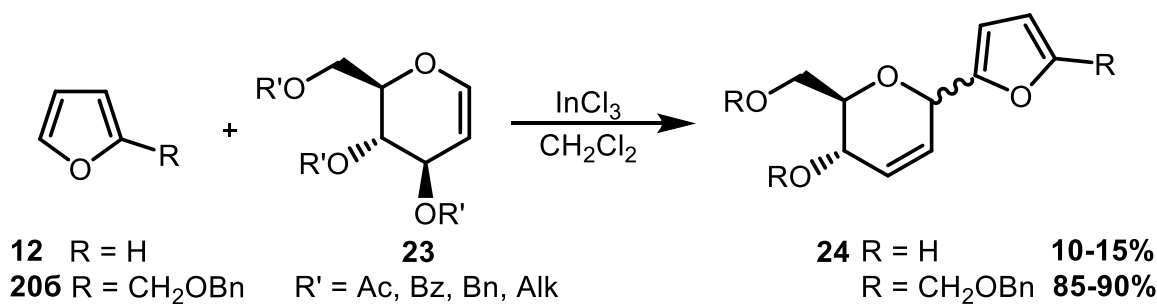
Производные аминометилфуранов **22** могут быть получены прямой реакцией фуранов **12**, **20a** с *N*-силил-*N,O*-ацеталем хлораля (**21**) в присутствии трифлата гафния или эфирата трехфтористого бора (схема 1.1.1.5). Добавление в реакционную смесь 1 экв. TMSCl облегчает протекание реакции и позволяет повысить выход соответствующего амина, причём для 2-метилфурана (**20a**) выход оказывался несколько выше [46].

Схема 1.1.1.5.



Фураны **24** являются предшественниками в синтезе многих С-гликозидных антибиотиков [47]. Описаны методы, позволяющие получать такие соединения при гликозидировании фуранов **12** или **20b** гликалями **23** в присутствии хлорида индия(III) (схема 1.1.1.6). При этом в случае фурана **20b** выходы оказываются значительно выше, чем в реакции с незамещенным фураном (**12**) [48].

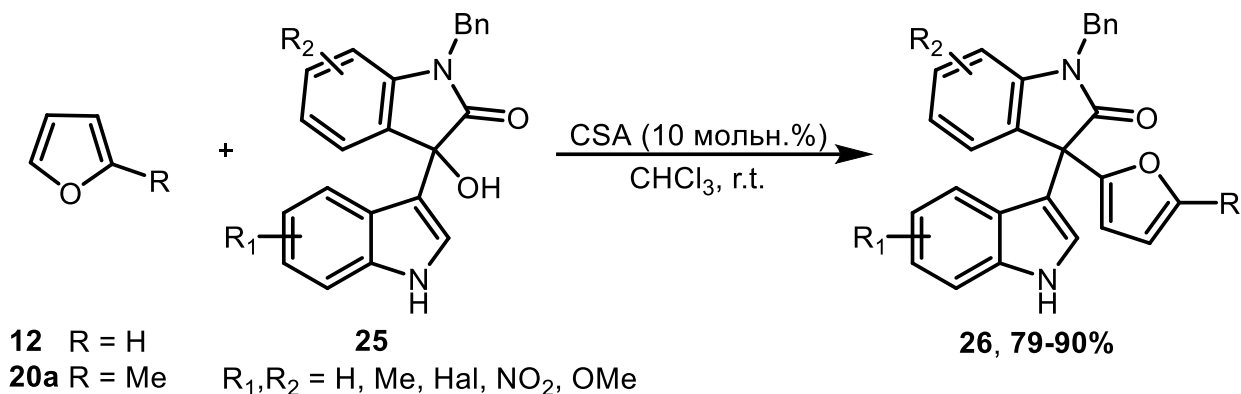
Схема 1.1.1.6.



Гидроксипроизводные оксиндолов **25** могут быть введены в кислотно-катализируемую реакцию с фуранами **12**, **20a** в достаточно мягких условиях при комнатной температуре (схема 1.1.1.7). Катализируемый

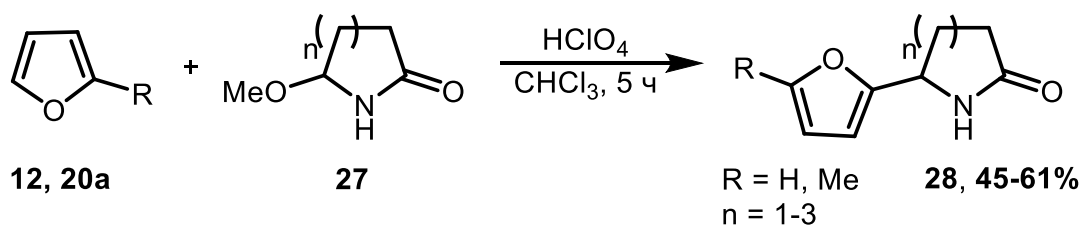
камфорсульфоновой кислотой (CSA) процесс протекает селективно по пути алкилирования фуранового цикла с получением 3,3-дизамещенных оксиндолов **26** без образования побочных продуктов [4+3]-циклоприсоединения [49].

Схема 1.1.1.7.



На основе фуранов могут быть получены производные с потенциальной биологической активностью, сочетающие в структуре несколько гетероциклических фрагментов. Для этого фуран (**12**) или сальван (**20a**) в присутствии каталитических количеств 30%-ной HClO_4 [50] или другого кислотного катализатора, например, *p*-TsOH [51] вводили в реакцию с 2-метоксилактамом **27** (схема 1.1.1.8). В случае $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ в реакции с фураном (**14**) наблюдалось также образование смеси продуктов моно- и дизамещения ароматического цикла в соотношении 1:1 (19% к 17%) [52].

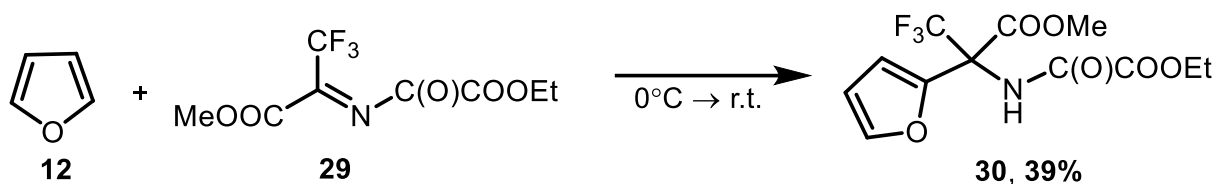
Схема 1.1.1.8.



Имины, являясь достаточно сильными электрофилами, способны алкилировать такие π -донорные ароматические соединения, как фураны. В качестве алкилирующего агента используют имины метилтрифторпирувата **29** без кислотного катализатора при нагреве от 0°C до комнатной температуры

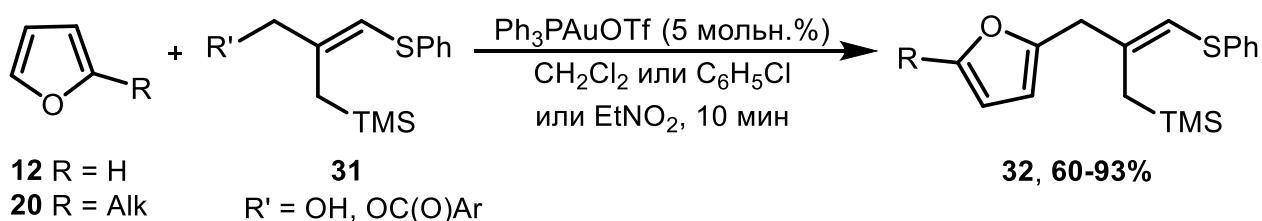
(схема 1.1.1.9). α -Замещенный фуран **30** при этом образуется в качестве единственного продукта [53].

Схема 1.1.1.9.



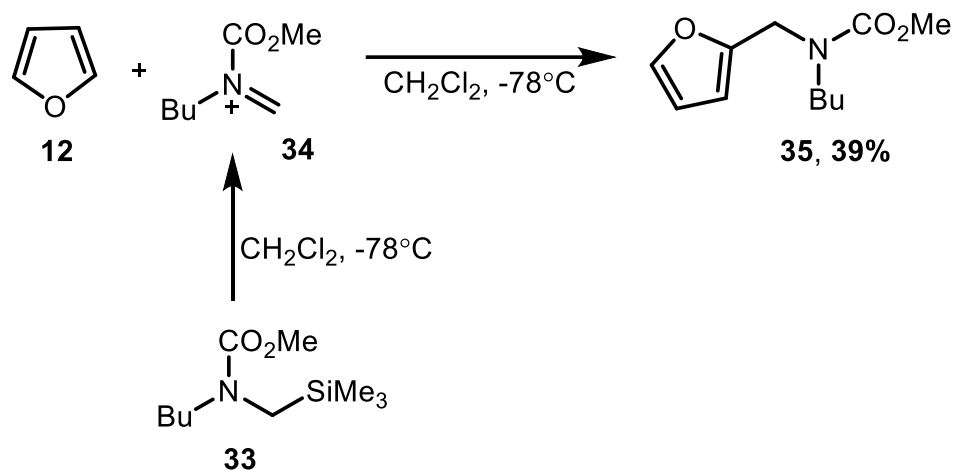
Конкуренция между процессами алкилирования и циклоприсоединения во многом зависит от строения самого фуранового субстрата. 2,5-Дизамещенные фураны вступают в качестве диенов в реакцию [3+4]-циклоприсоединения с алкенами **31**, однако в случае незамещенного фурана (**12**) или монозамещенных алкилфуранов **20** катализ Ph_3PAuOTf обуславливает образование исключительно продуктов алкилирования по Фриделю-Крафтсу **32** (схема 1.1.1.10) [54].

Схема 1.1.1.10.



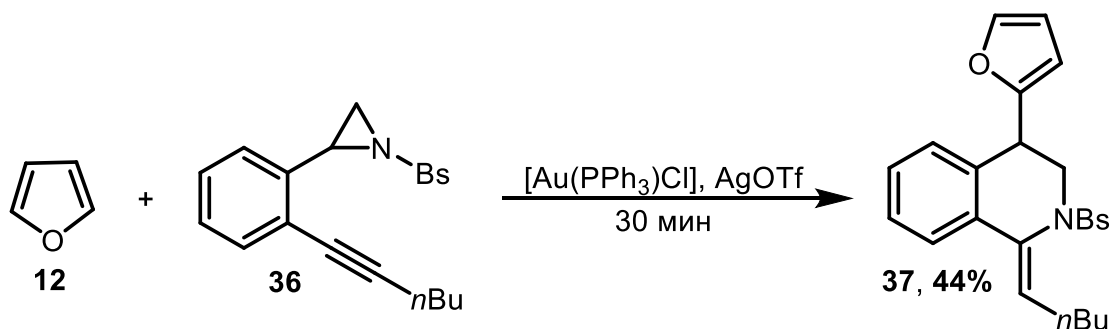
Аминоалкилирование фурана (**12**) ионами *N*-ацилиминия **34**, генерируемыми при анодном окислении соответствующего карбамата **33**, в CH_2Cl_2 эффективно проводили в микрореакторах при температуре -78°C с целью минимизации процессов полиалкилирования и повышения селективности. Такой результат может быть достигнут за счет чрезвычайного быстрого микросмешивания реагентов. Соответствующий аминотетилфуран **35** был при этом получен в качестве единственного продукта (схема 1.1.1.11) [55].

Схема 1.1.1.11.



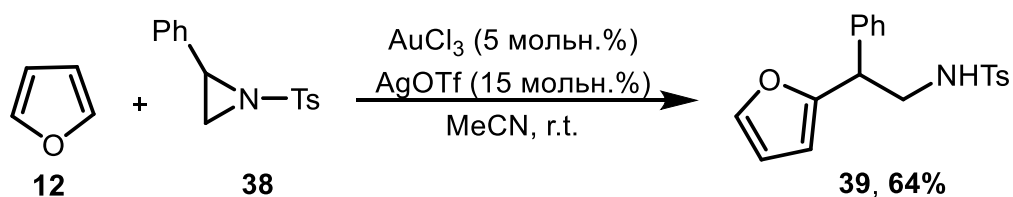
Фуран может выступать в качестве нуклеофила и подвергаться алкилированию в домино-реакции с азиридилиларилалкином **36** в присутствии каталитической системы $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]-\text{AgOTf}$. Образующийся при раскрытии азиридинового цикла катион алкилирует фуран (**12**) по 2-му положению, за счет последующей циклизации приводя к производному 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **37** (схема 1.1.1.12) [56].

Схема 1.1.1.12.



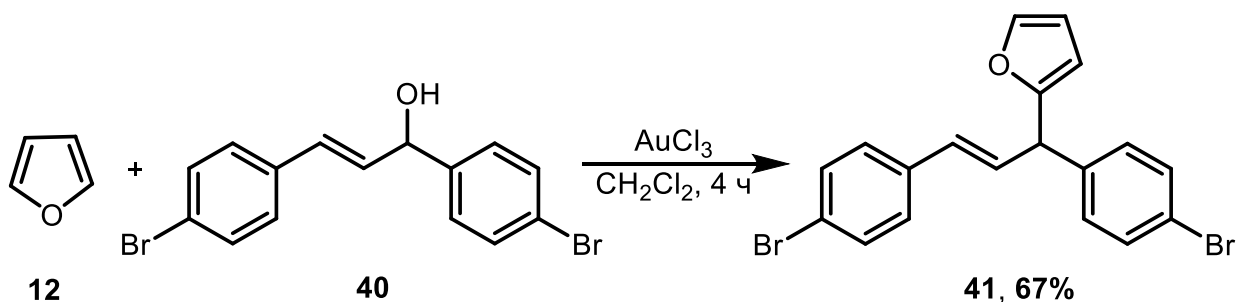
2-Аминоэтилфуран **39** может быть получен в реакции фурана (**12**) с азиридином **38**, протекающей через раскрытие азиридинового цикла под действием каталитической системы $\text{AuCl}_3-\text{AgOTf}$ (схема 1.1.1.13). Процесс протекает региоселективно в течение 2-х минут [57].

Схема 1.1.1.13.



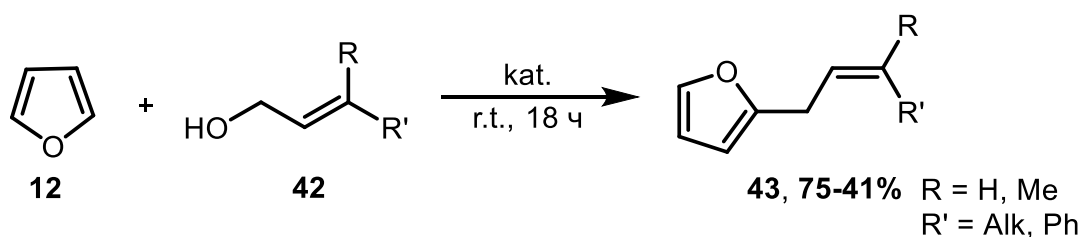
Хлорид золота(III) показал свою каталитическую эффективность при аллилировании фуранового цикла. Использование в качестве алкилирующего агента аллилового спирта **40** вместо традиционных аллилгалогенидов позволяет повысить выход продукта **41**, а также соответствует принципам зеленой химии, поскольку единственным побочным продуктом здесь является вода (схема 1.1.1.14) [58].

Схема 1.1.1.14.

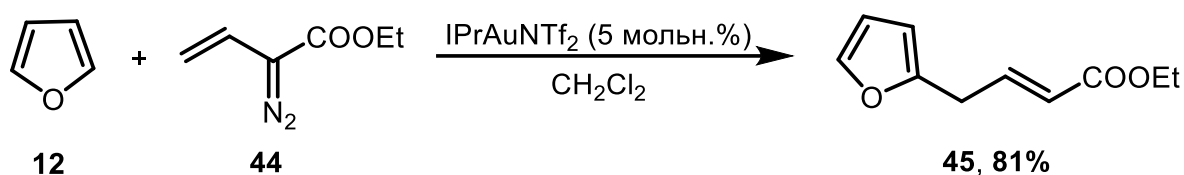


Алкилирование фурана аллильными спиртами **42** в присутствии цеолитов в качестве гетерогенных катализаторов приводит исключительно к 2-аллилфуранам **43** в достаточно мягких условиях. Такая селективность процесса может быть связана с избытком в реакционной смеси фурана (**12**), одновременно выступающего в качестве растворителя, а также специфической пористой структурой катализатора (схема 1.1.1.15) [59].

Схема 1.1.1.15.



Диазосоединение **44** может выступать в качестве эффективного предшественника электрофила в реакции алкилирования. Показано, что под действием каталитической системы IPrAuNTf_2 винилэтилдиазоацетат (**44**) алкилирует фурановый цикл по α -положению в достаточно мягких условиях с образованием продукта **45** (схема 1.1.1.16) [60].

Схема 1.1.1.16.

Таким образом, анализ литературных данных демонстрирует, что, несмотря на ограничения, связанные с низкой стабильностью фуранового цикла, реакция Фриделя-Крафтса оказывается работоспособным инструментом введения алкильных заместителей в ароматическое кольцо. Классические подходы с использованием кислот Льюиса успешно находят в свое применение в различных модификациях метода, однако современные исследования ориентированы на разработку более селективных и мягких процедур, основанных на новых каталитических системах, активации в специфических растворителях и применении альтернативных электрофильных агентов. Это позволяет не только минимизировать побочные процессы, но и осуществлять тонкий регио- и хемоконтроль, открывая путь к целенаправленному синтезу функционализированных фурановых производных.

1.1.2. Алкилирование фуранов с донорными заместителями в цикле

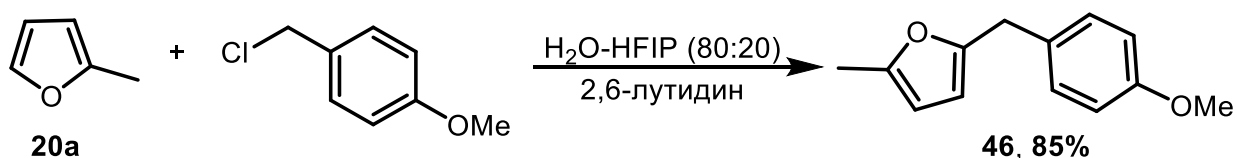
Наличие в фурановом цикле электронодонорных заместителей оказывает значительное влияние на реакционную способность субстрата в реакциях электрофильного замещения ароматического цикла. Донорный характер заместителей приводит к повышению электронной плотности ароматической системы: с одной стороны усиливая нуклеофильность фурана, а с другой – усугубляя склонность к полимеризации в сильно кислой среде.

Перечень реагентов, применяемых для алкилирования, включает как более стандартные – алкилгалогениды, спирты или алкены, так и более специфические варианты. Подробный обзор классических стратегий синтеза фурилметанов представлен в работе [61]. В связи с этим целесообразно

сосредоточить внимание на альтернативных по сравнению с традиционными методами и более современных подходах, в основном за последние 10-15 лет.

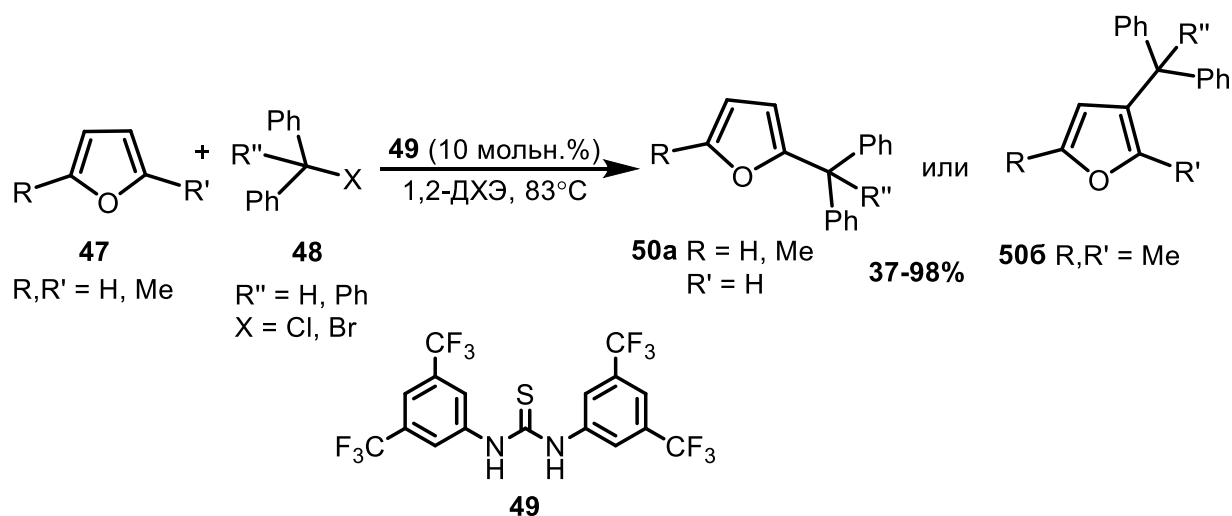
Алкилирование 2-метилфурана (**20a**) 4-метоксибензилхлоридом в системе H_2O -HFIP (80:20) (схема 1.1.2.1) представляет собой интересный пример реакции Фриделя-Крафтса, протекающей в водной среде. При этом HFIP выполняет двойную функцию, выступая одновременно в качестве соразтворителя и катализатора, способствующего активации электрофила. Добавление в реакционную смесь 2,6-лутидина позволяет повысить выход продукта бензилирования **46** [62].

Схема 1.1.2.1.



Алкилирование фуранов **47** тритил- и бензгидрилгалогенидами **48** может осуществляться с использованием модифицированных тиомочевин типа **49** в качестве катализаторов процесса (схема 1.1.2.2). Предполагается, что тиомочевинные катализаторы индуцируют ионизацию алкилгалогенидов, генерируя карбокатионные интермедиаты для $\text{S}_{\text{N}}1$ -типа алкилирования по Фриделю-Крафтсу [63].

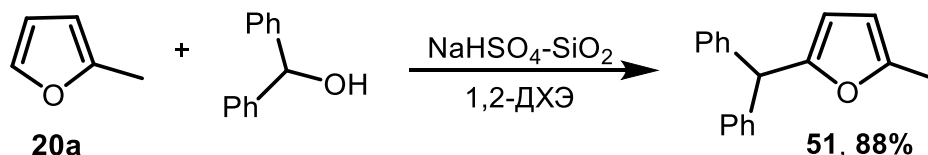
Схема 1.1.2.2.



Ограниченное использование алкилгалогенидов в реакции Фриделя-Крафтса с участием фуранов связано как с невысокой селективностью

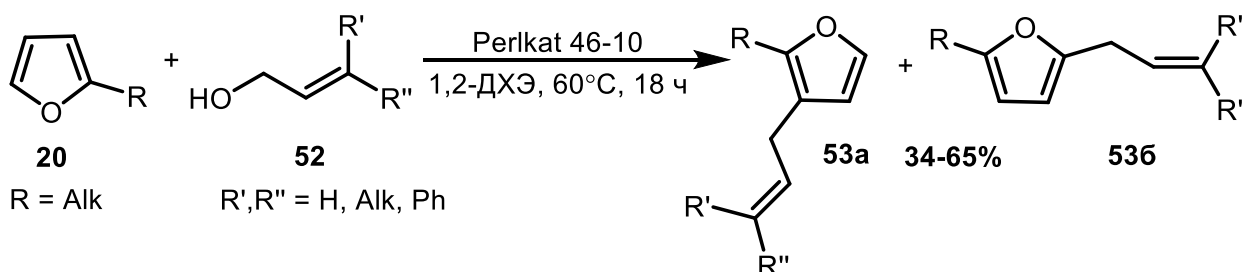
процесса, так и образованием галогенводорода, способствующего осмолению реакционной смеси. В отличие от них, π -активированные спирты и их эфиры, способные генерировать карбокатионы (бензильного, аллильного, пропаргильного типа) в кислой среде, обеспечивают более селективный и мягкий процесс [64]. Катализ при этом может осуществляться как часто применяемыми кислотами Льюиса или Бренстеда, так и менее распространенными способами. Например, система $\text{NaHSO}_4\text{-SiO}_2$ не только эффективно катализирует алкилирование сильвана (**20a**) бензгидролом с высоким выходом (схема 1.1.2.3), но и допускает возможность многократной регенерации без потери каталитической активности [65].

Схема 1.1.2.3.



Сочетание фуранов **20** с аллильными спиртами, в том числе терпенового ряда, например, гераниолом и пренолом **52** (схема 1.1.2.4), доступными из биологического сырья, эффективно катализируется алюмосиликатами. Процесс характеризуется образованием продуктов 3- и 5-замещения **53a** и **53b** соответственно (с преобладанием 5-замещения). В качестве единственного побочного продукта образуется вода, что делает метод очень привлекательным в соответствии с принципами зеленой химии [59].

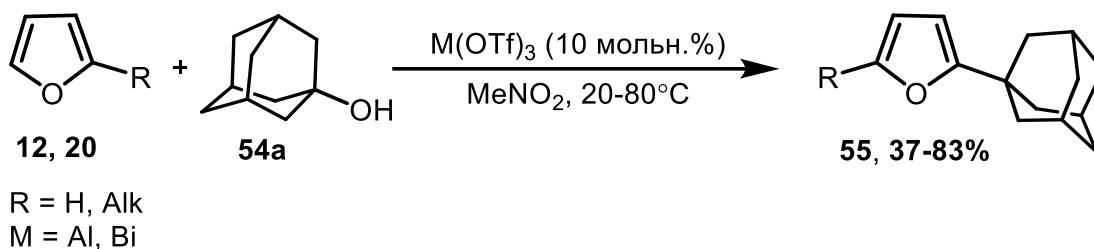
Схема 1.1.2.4.



Адамантирование фуранов **12**, **20** адамантан-1-олом (**54a**) может быть осуществлено в присутствии 10 мольн.% кислоты Льюиса (трифлат алюминия

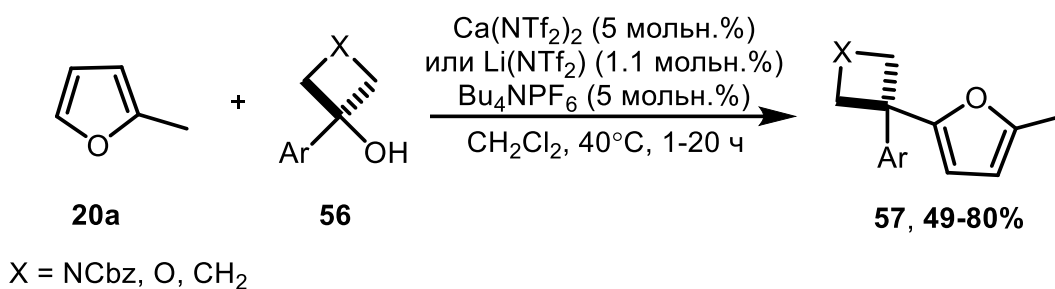
или висмута) (схема 1.1.2.5). Процесс проводили при 20-80 °С в нитрометане [66].

Схема 1.1.2.5.



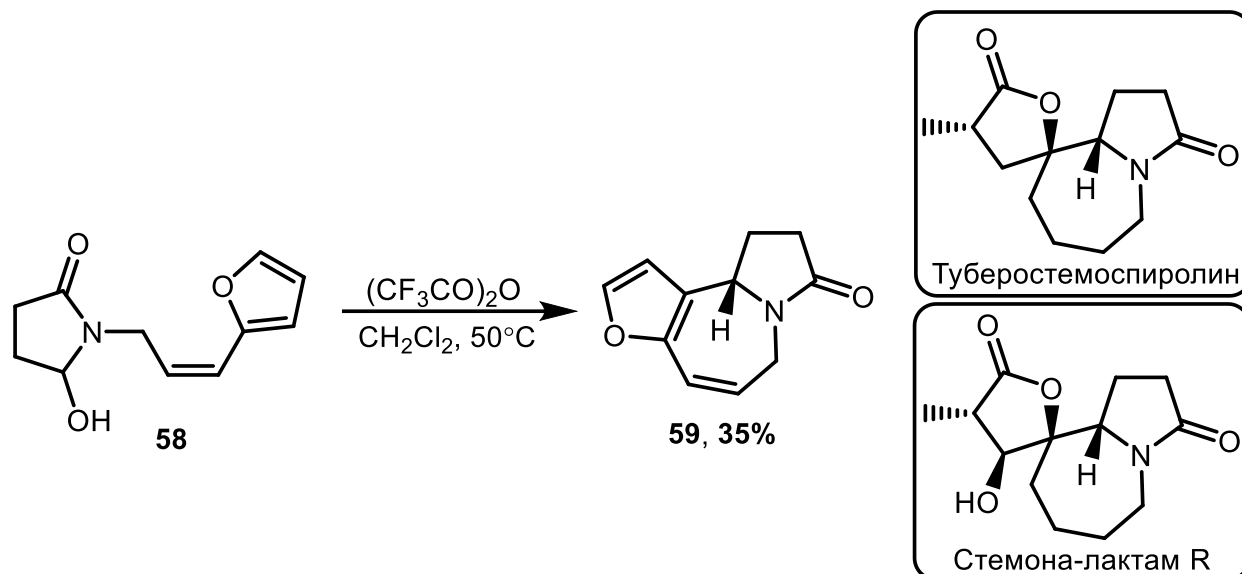
В некоторых случаях введение в структуру молекулы конформационно ограниченного заместителя может быть перспективным подходом к получению различных биологически активных соединений. Так замещённый циклобутановый [67], оксетановый [68] или азетидиновый [69] фрагмент может быть внедрён в фурановый цикл при взаимодействии алкилфурана **20a** с соответствующим спиртом **56** (схема 1.1.2.6). В зависимости от типа субстрата может использоваться каталитическая система на основе бис(трифторметансульфонил)имида лития или кальция с добавкой 5 мольн.% тетрабутиламмонийгексафторфосфата.

Схема 1.1.2.6.



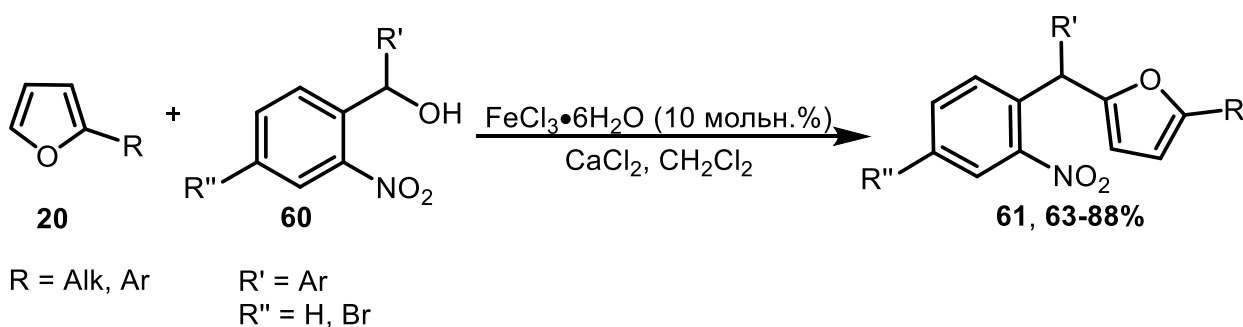
Внутримолекулярная реакция Фриделя-Крафтса может быть применена в синтезе новых трициклических производных **59** (схема 1.1.2.7), в том числе предшественников таких природных алкалоидов, как туберостемоспиролин или стемона-лактама R. Конформационное ограничение в виде (Z)-конфигурации двойной связи пропенильного фрагмента способствует протеканию циклизации в присутствии кислотного катализатора – Tf₂O [70].

Схема 1.1.2.7.



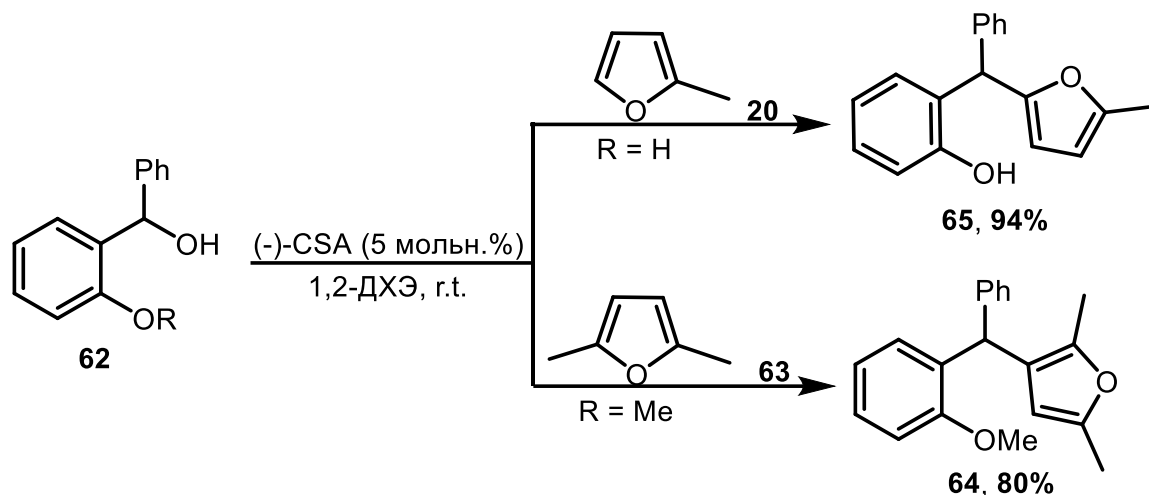
В присутствии FeCl_3 *орто*-нитробензгидролы **60** вступают в реакцию с 2-алкил- или арилзамещенными фуранами **20** с образованием α -замещенных производных **61** (схема 1.1.2.8). Полученные соединения, содержащие функциональную группу в *орто*-положении бензойного кольца, представляют интерес как прекурсоры для синтеза новых гетероциклов [71].

Схема 1.1.2.8.



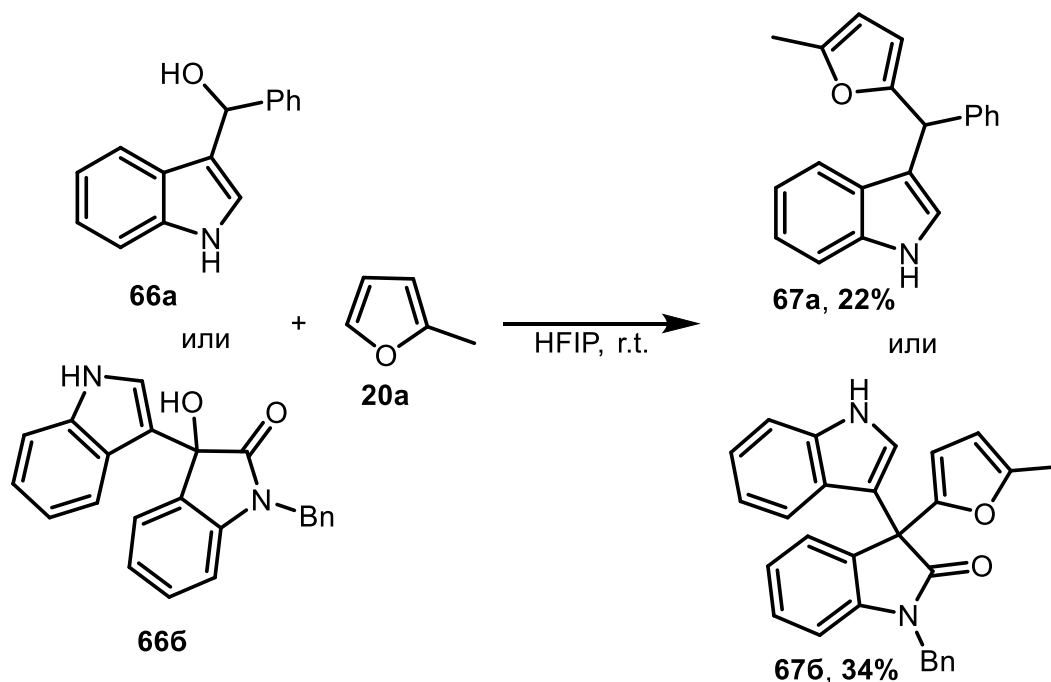
Образование бензгидрилфуранов **64** и **65** может конкурировать с циклоприсоединением при катализе некоторыми кислотами (TfOH , MeSO_3H и т.д.). При наличии гидроксильной группы в *о*-положении одного из бензольных колец спирта **62** образование продукта Фриделя-Крафтса наблюдается в следовых количествах, однако при защите OH-группы равновесие смещалось в сторону алкилирования из-за полного блокирования образования *орто*-хинонметида при катализе (-)-10-камфорсульфоновой кислотой (схема 1.1.2.9) [72].

Схема 1.1.2.9.



Используемый в качестве растворителя HFIP может эффективно катализировать протекание реакции Фриделя-Крафтса, конкурирующей с ожидаемым [4+3]-циклоприсоединением индолилкарбинолов **66а,б**. Использование сильвана (**20а**) сопровождается образованием соответствующего продукта моноалкилирования **67а** или **67б**, однако в случае 2,5-дизамещенного фурана алкилирования субстрата не наблюдалось (схема 1.1.2.10) [73].

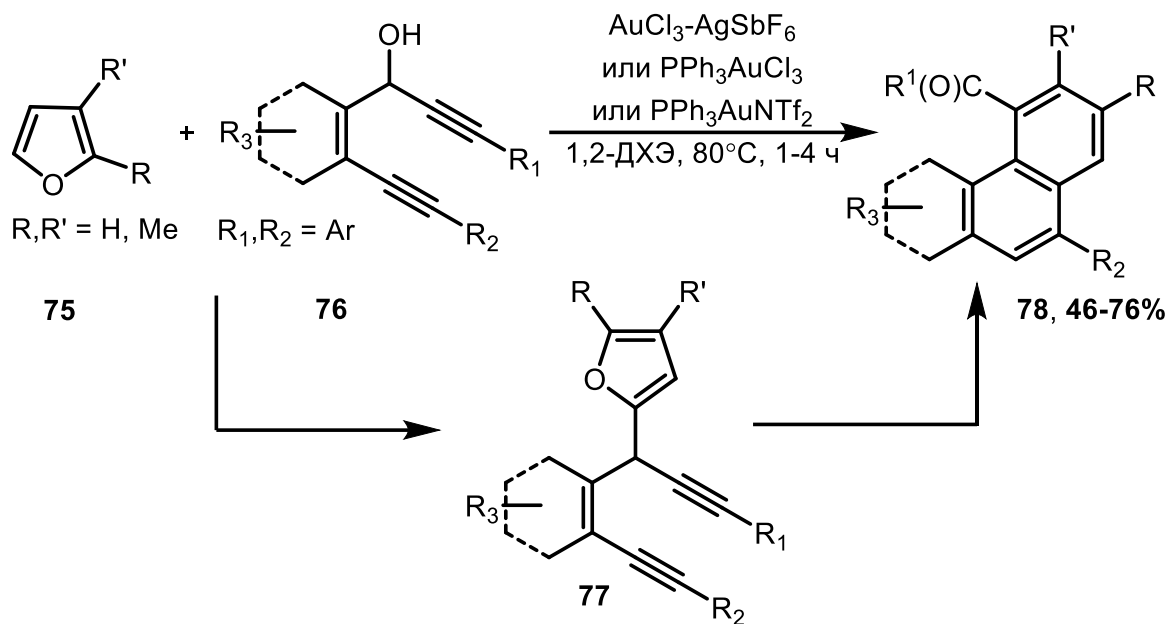
Схема 1.1.2.10.



Катализируемое кислотами Бренстеда взаимодействие *N*-тозилфурилметиламинов или фталимидов **69** с 2-(тозиламино)бензиловыми

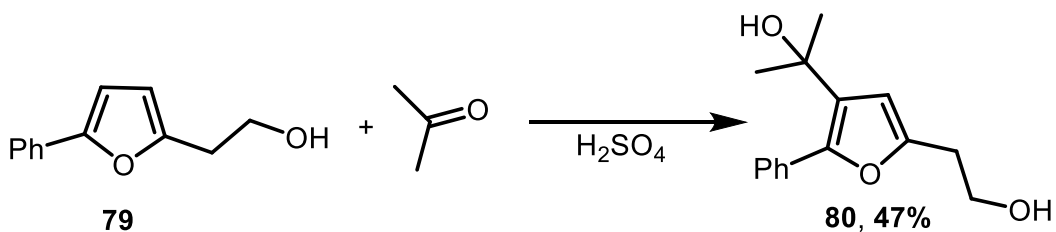
продуктам, например, фенантренилкетонам (схема 1.1.2.13) [76]. Процесс начинается с взаимодействия замещенного фурана **75** с диновым спиртом **76** в присутствии каталитических систем $\text{AuCl}_3\text{-AgSbF}_6$ (добавляемые поэтапно), PPh_3AuCl или $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$, которые оказывались эффективными для дальнейших стадий с образованием карбонильных производных **78**.

Схема 1.1.2.13.



При исследовании воздействия реактива Джонса на фурилэтанола в присутствии серной кислоты (имитация условий реактива Джонса, но без хромата) авторами исследования [77] был обнаружен продукт **80** взаимодействия фурана **79** с ацетоном (схема 1.1.2.14). Вероятно, это связано с протеканием побочного процесса алкилирования ароматического цикла вместо ожидаемой перегруппировки Ахматовича.

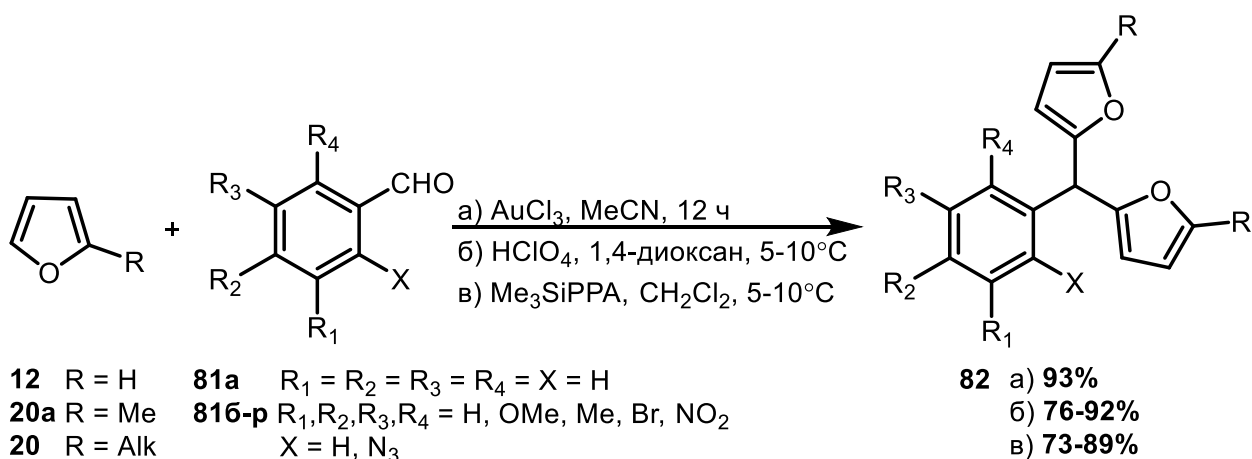
Схема 1.1.2.14.



Реакции фуранов с ароматическими альдегидами в качестве электрофильных агентов могут успешно катализироваться как кислотами Льюиса, так и кислотами Бренстеда. Присутствие в реакционной среде AuCl_3

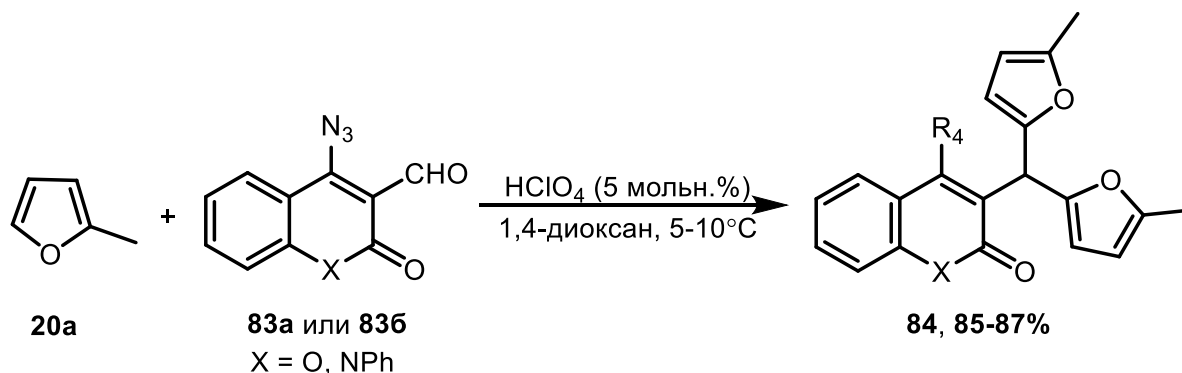
открывает доступ к бисфурилметанам **82** при алкилировании сальвана (**20a**) бензальдегидом (**81a**) (схема 1.1.2.15) [78]. Ароматические альдегиды **81б-р**, содержащие азидную группу в *орто*-положении к формильной, могут быть введены в реакцию с фуранами **20**, которая может сопровождаться дальнейшими превращениями с формированием конденсированных гетероциклических систем [79].

Схема 1.1.2.15.



Различные дифурилметаны могут быть получены не только при участии ароматических азидаальдегидов **81**, но и из соответствующих производных хинолиновой **83a** и кумариновой **83б** структуры (схема 1.1.2.16) [79].

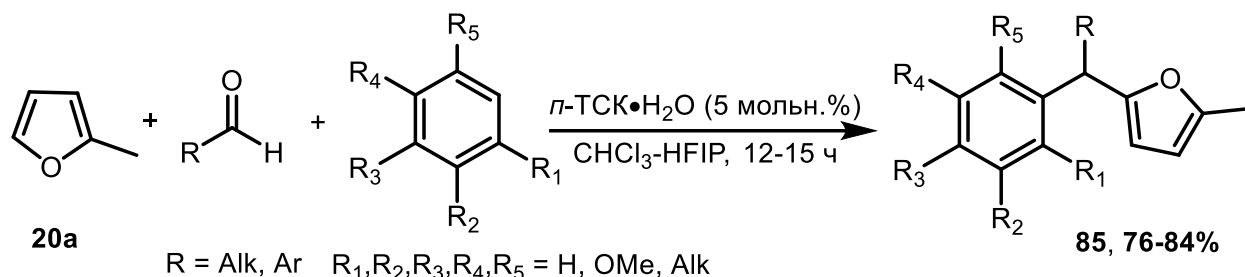
Схема 1.1.2.16.



Альдегиды довольно часто выступают в роли алкилирующих агентов в реакциях электрофильного замещения ароматических соединений, в том числе и фуранов. Однако вариант с использованием двух различных ареновых нуклеофилов в ходе реакции считается сложной задачей. Это может быть достигнуто путём применения системы, содержащей

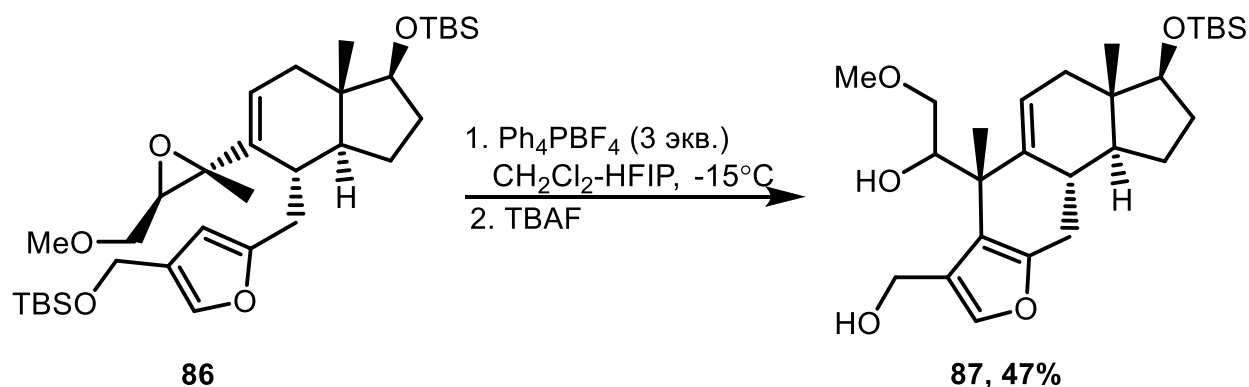
para-толуолсульфокислоту и HFIP, выступающим в качестве растворителя. Такой подход позволяет получать фурилметаны **85** с различными ароматическими заместителями (схема 1.1.2.17) [80].

Схема 1.1.2.17.



Несмотря на ограниченное количество описаний в научной литературе, оксираны демонстрируют высокую эффективность в качестве алкилирующих реагентов в реакции Фриделя-Крафтса. Данный подход был успешно применен авторами [81] в синтезе природного соединения (+)-вортманнина – мощного ингибитора фосфоинозитид-3-киназ, участвующих во многих клеточных процессах. Исходный оксиран **86** был обработан тетрафторборатом тетрафенилфосфония в смеси дихлорметана и гексафторизопропанола, как более мягкой системой по сравнению с другими кислотами Льюиса, приводящими к разложению субстрата (схема 1.1.2.18).

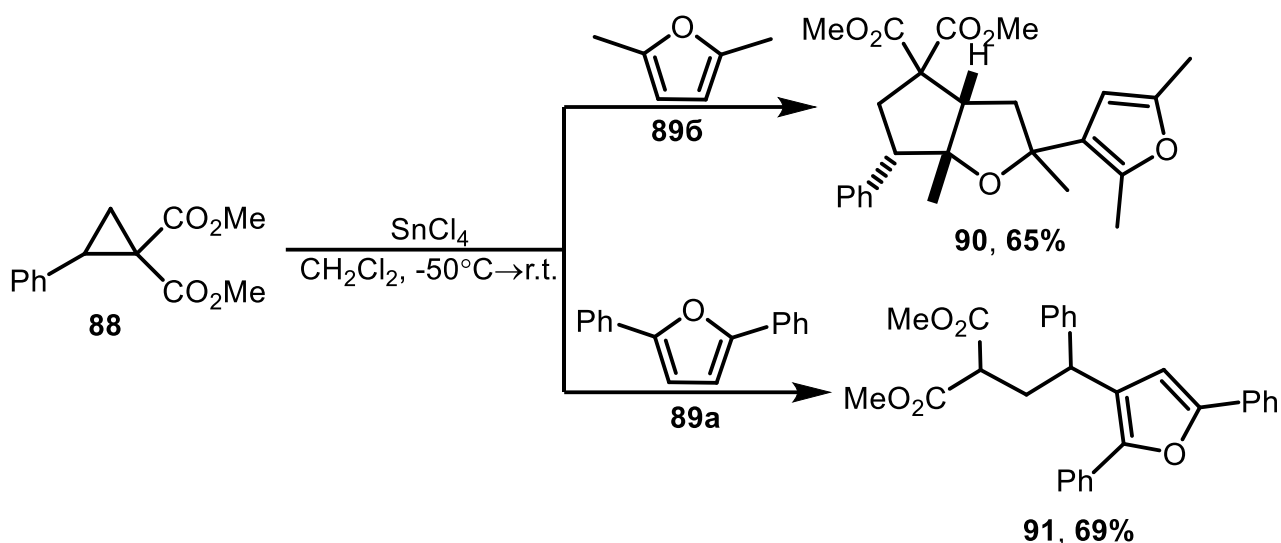
Схема 1.1.2.18.



Взаимодействие замещенного циклопропана **88** с некоторыми алкилфуранами **89a,б** в присутствии хлорида олова(IV) может приводить к селективному моно-β-замещению [82]. Примечательно, что при избытке в реакционной смеси фурана первоначально образующийся аддукт

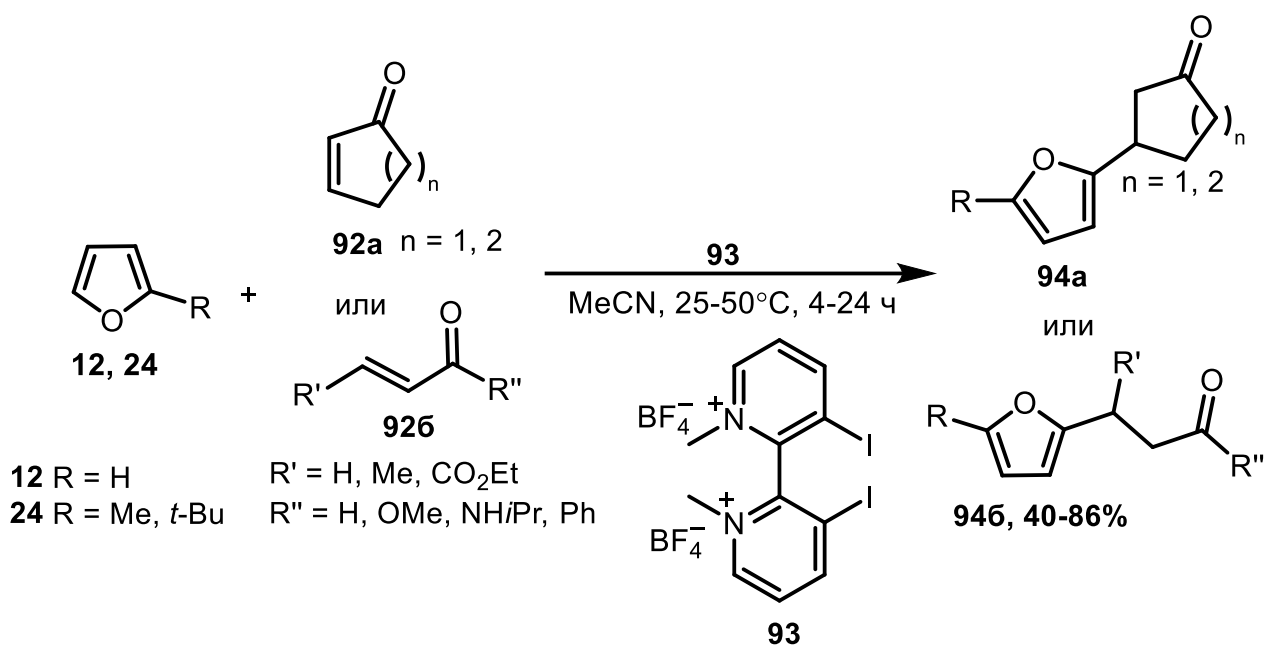
[3+2]-циклоприсоединения вступает в дальнейшую реакцию с 2,5-диметилфураном **896** под действием кислоты Льюиса (схема 1.1.2.19).

Схема 1.1.2.19.



Некоторые электрофильные реагенты **92** могут эффективно алкилировать фурановый цикл в условиях реакции Фриделя-Крафтса при катализе соединения **93** с 2,2'-бипиридиновым остовом (схема 1.1.2.20) [83].

Схема 1.1.2.20.



При взаимодействии фуранов с α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями, например, метилвинилкетонem в присутствии AuCl_3 , алкилирование может протекать несколькими путями: классическим электрофильным ароматическим замещением или через стадию прямого

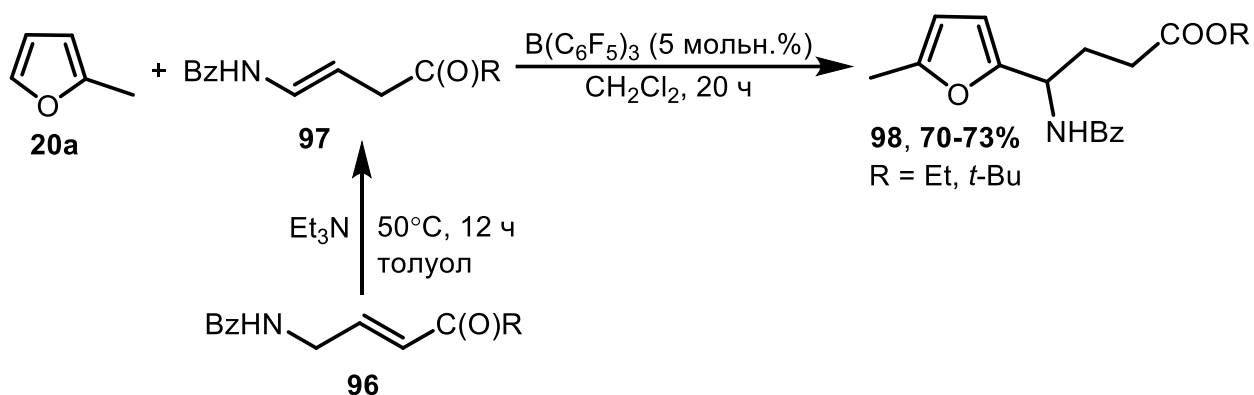
металлирования арена с последующим карбометаллированием. Проведенные в работе [84] исследования подтверждают первый вариант. Дополнительным аргументом может являться эффективность проведения процесса в присутствии кислот Бренстеда (*n*-ТСК, HCl), что свидетельствует об отсутствии решающей роли специфического взаимодействия золота с ароматическим кольцом (схема 1.1.2.21).

Схема 1.1.2.21.



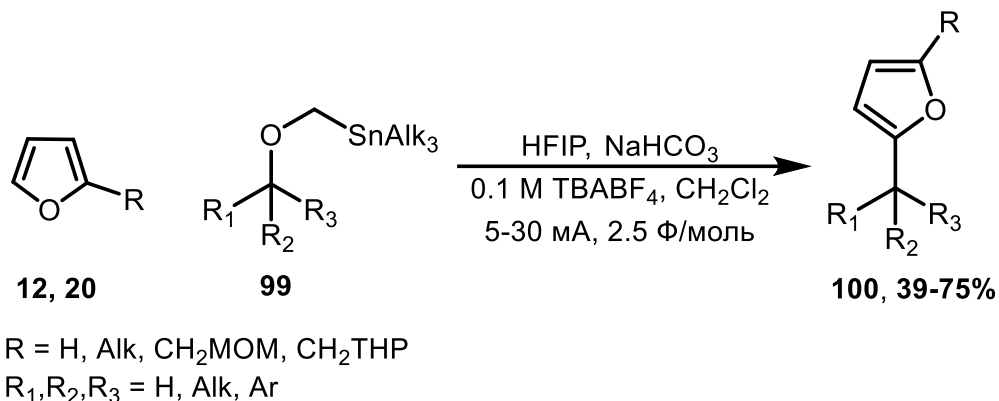
Синтез гетероарилзамещенных производных ГАМК **98** может быть осуществлен посредством взаимодействия *in situ* генерируемых *N*-защищенных енаминов **97** с сивланом (**20a**) в присутствии каталитического количества $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (схема 1.1.2.22) [85].

Схема 1.1.2.22.



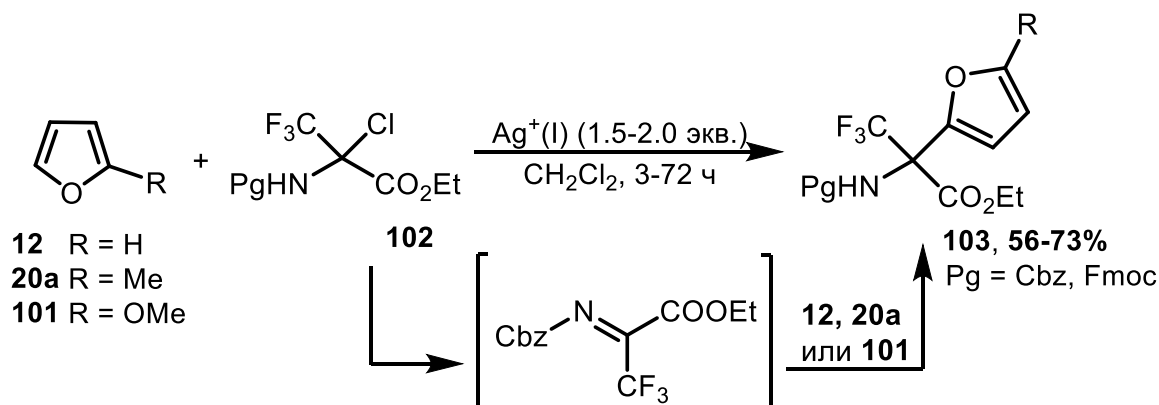
Электрохимическая активация станилметилэфиров **99** на аноде способствует генерации оксониевых ионов, которые в присутствии избыточных ареновфрагментируют с образованием карбокатионов. Низкие окислительные потенциалы таких эфиров в сочетании с буферными добавками позволяют проводить реакцию в достаточно мягких условиях, что особенно значимо при работе сацидофобными фурановыми субстратами **20** (в т.ч. спиртами и эфирами) (схема 1.1.2.23) [86].

Схема 1.1.2.23.



Фурилметиламины **103** могут быть получены при алкилировании фуранов **12**, **20a** или **101** в реакции с аминоэфирами **102** в присутствии AgOTf и Ag₂CO₃ (схема 1.1.2.24) [87].

Схема 1.1.2.24.

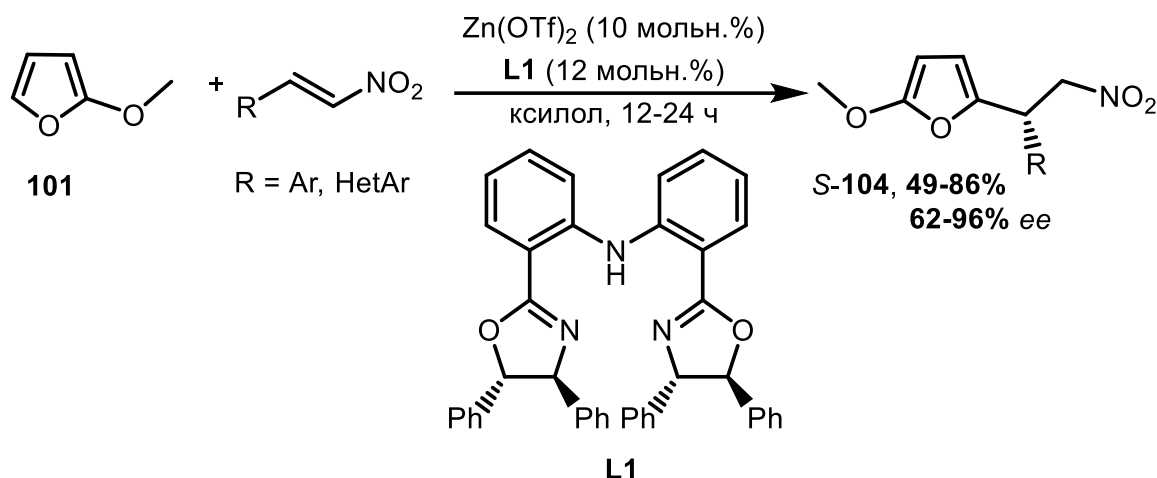


Несмотря на значительные успехи в области кислотно-катализируемого электрофильного замещения в ряду фуранов по реакции Фриделя-Крафтса, в литературе представлено крайне мало примеров асимметрического варианта алкилирования. Чаще всего применяемые в этом случае каталитические системы, помимо кислотного катализатора, включают различного рода хиральные лиганды.

Один из первых успешных примеров стереоселективного алкилирования был предложен в 2007 году. Взаимодействие между 2-метоксифураном (**101**) и *транс*-нитроалкенами в присутствии комплекса трифлата цинка с бисоксазолиновым лигандом **L1** сопровождалось

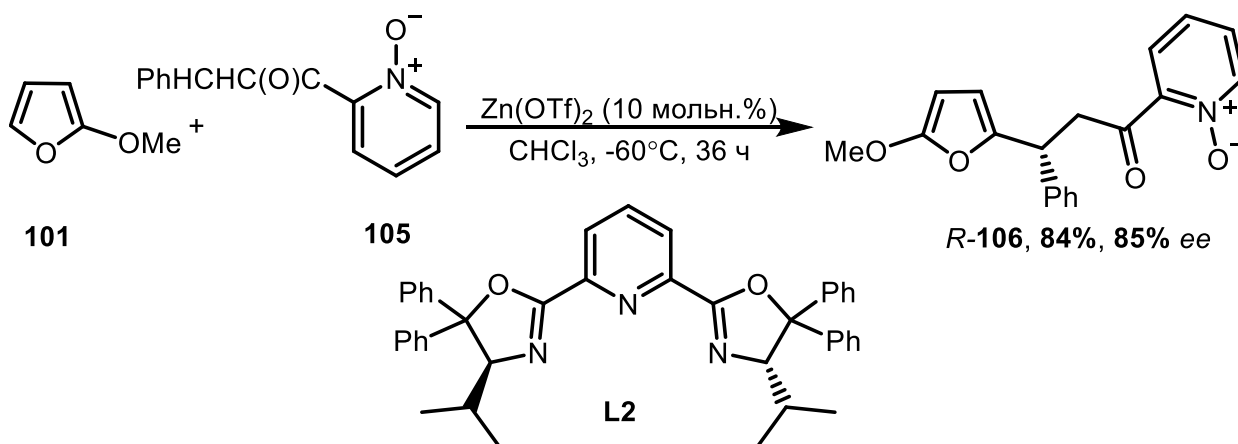
получением соответствующих продуктов **S-104** с энантиомерным избытком до 96% (схема 1.1.2.25) [88].

Схема 1.1.2.25.



Бензилиден-2-ацетилпиридин *N*-оксиды **105** обладают способностью к координации с хиральными комплексами, что делает их привлекательными участниками энантиоселективных подходов к алкилированию. Присутствие комплекса на основе трифлата цинка и пиридин-2,6-бис(5',5'-дифенилоксазолина) **PIBOX-DIPH** (**L2**) способствует энантиоселективному C-алкилированию 2-метоксифурана (**101**) (схема 1.1.2.26) [89].

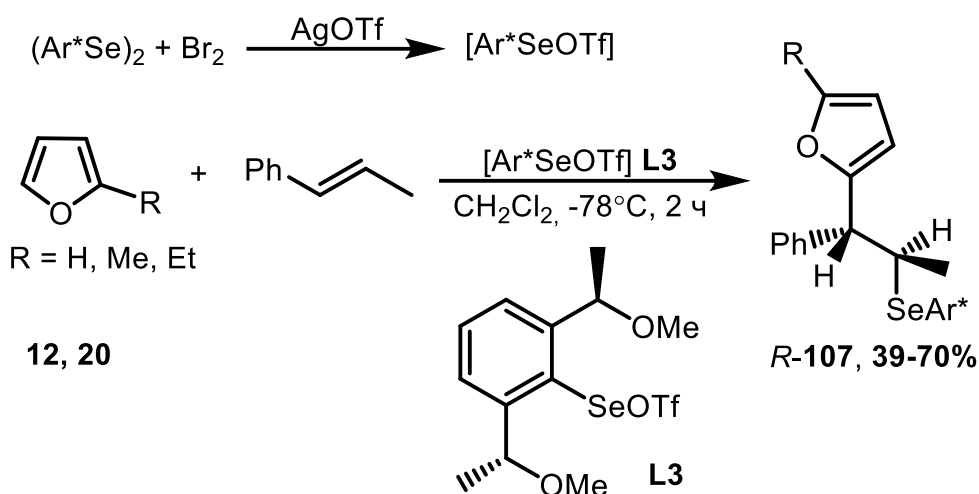
Схема 1.1.2.26.



Стереоселективное аренселенилирование электронобогатых фуранов **14** или **24** β -метилстиролом приводит к образованию 2-(1-фенил-2-арилселенопропил)-5-алкилфуранов **R-107** (с *R*-конфигурацией бензильного положения) с хорошей диастереомерной чистотой (схема 1.1.2.27). Процесс

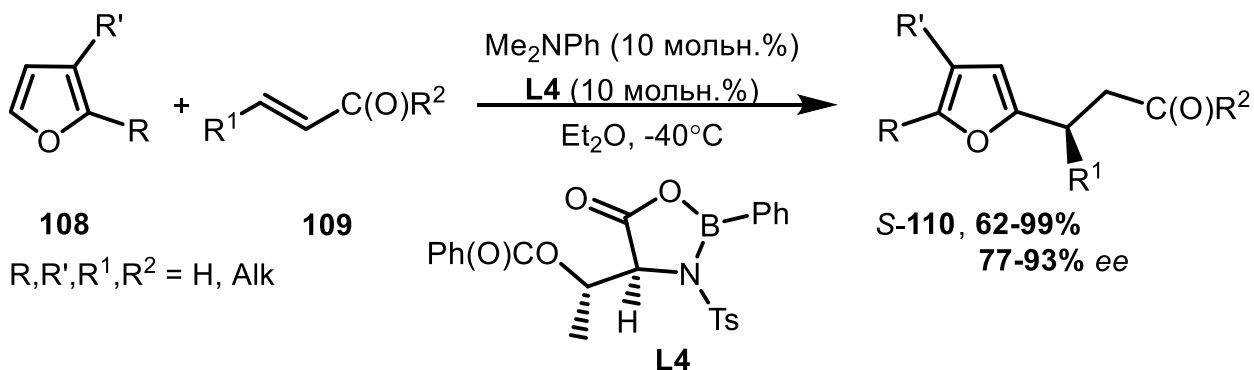
катализируется оптически активным арилселенилтрифлатом, генерируемым *in situ* из диарилселенида под действием брома и AgOTf [90].

Схема 1.1.2.27.



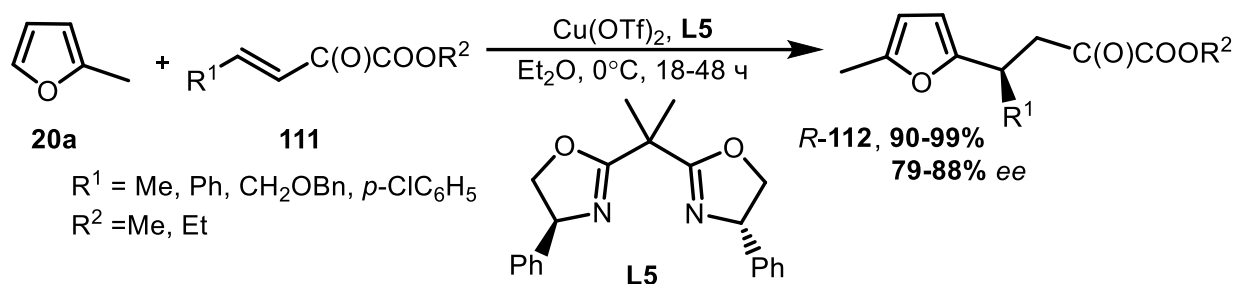
Энантиоселективное алкилирование фуранов **108** α,β -ненасыщенными кетонами **109** эффективно катализируется оксазаборолитином (ОХВ) (**L4**) -производным аллотреонина (схема 1.1.2.28). Для достижения высоких значений энантиоселективности требуется добавление 10 мольн.% *N,N*-диметиланилина [91].

Схема 1.1.2.28.



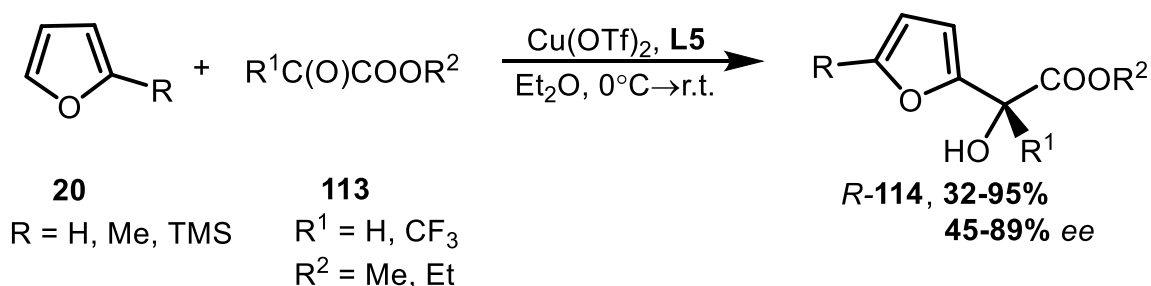
Энантиоселективный вариант алкилирования фуранов α,β -ненасыщенными кетозэфирами **111** позволяет получать продукты **R-112** с выходом $>90\%$ (схема 1.1.2.29). Каталитическая система на основе трифлата меди (II) и хирального лиганда **L5** бисоксазолиновой природы обеспечивают $ee > 88\%$ [92].

Схема 1.1.2.29.



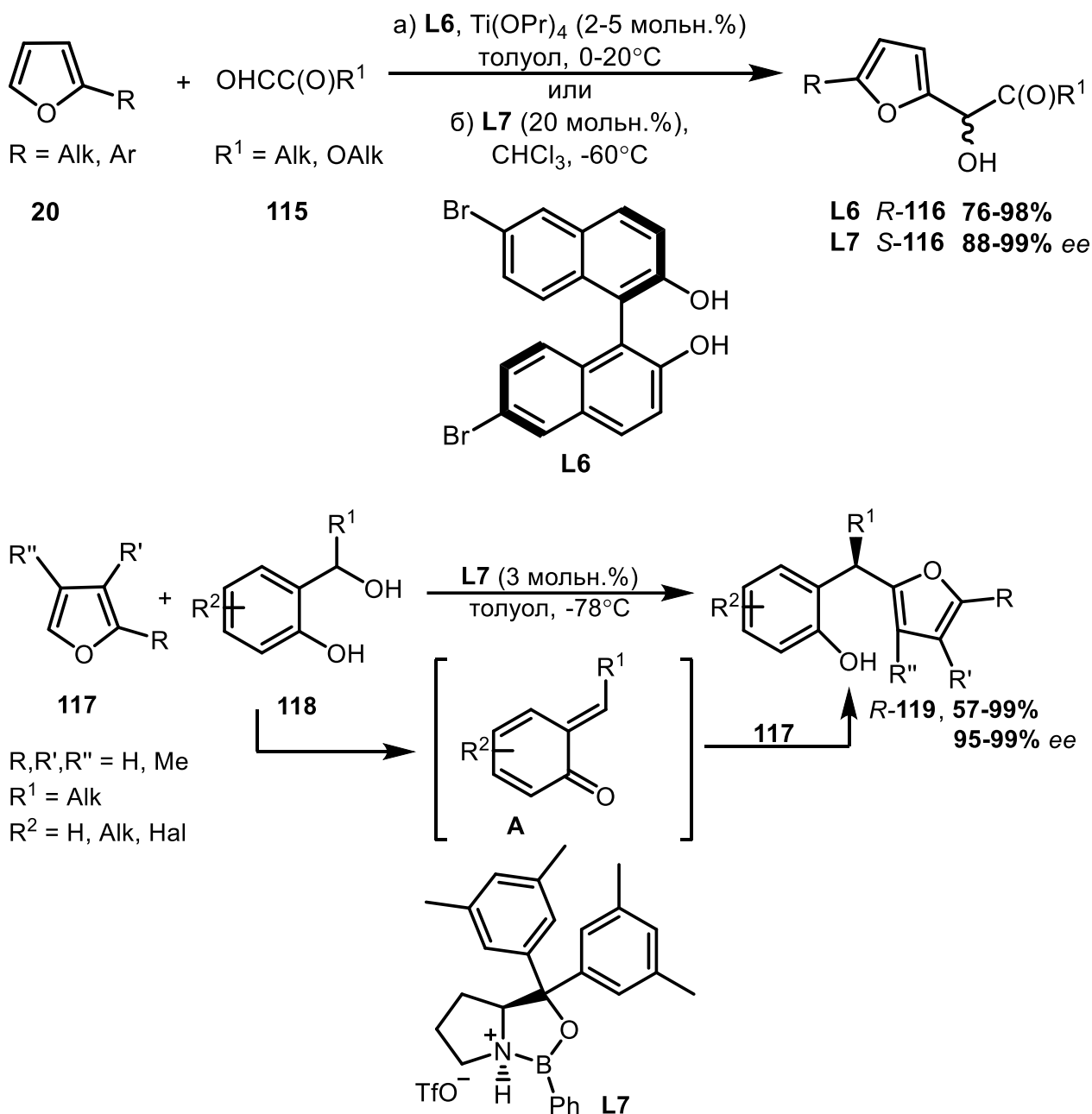
Этот же комплекс на основе трифлата меди с бисоксазолиновым лигандом **L5** эффективно катализирует реакцию 2-замещенных фуранов **20** с глиоксилатами или трифторпируватами **113** (схема 1.1.2.30) [93, 94].

Схема 1.1.2.30.



Значительно повысить энантиоселективность в реакции с алкилглиоксилатами **115** позволяет катализатор на основе комплекса, образующегося при взаимодействии 6,6'-дибром-BINOLa (**L6**) с $Ti(OPr)_4$, что позволяет оптимизировать подход к получению фурилгидроксиуксусных кислот **R-116** с высокими выходами и *ee* (схема 1.1.2.31) [95]. Аналогичный результат может быть достигнут при использовании катализатора **L7**. Непосредственное алкилирование при этом осуществляется образующимся *in situ* орто-хинонметидом, сопровождающееся синтезом α -гидроксикарбонильных соединений **S-116** [96] или бензилфуранов **R-119** [97].

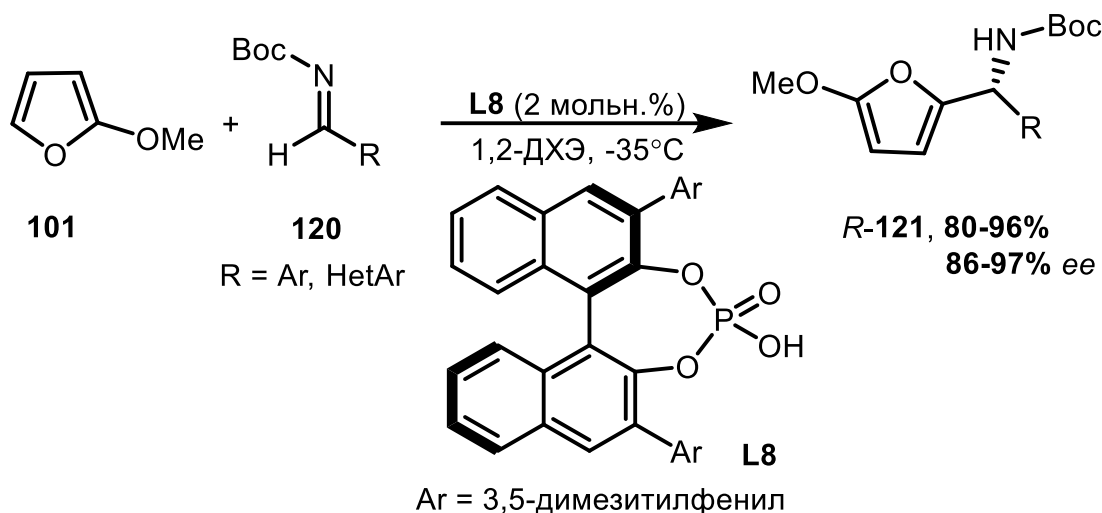
Схема 1.1.2.31.



Возрастающий интерес к органокалитическим энантиоселективным вариантам реакции Фриделя-Крафтса в последние годы обусловлен растущим потенциалом метода для синтеза оптически активных ароматических систем. В частности, начиная с 2004 года стали появляться сообщения о разработке энантиоселективного аза-варианта реакции в отношении фуранов [98], когда впервые было применено хиральное производное фосфорной кислоты **L8** для получения фурилметиламинов *R*-121. Такое взаимодействие между

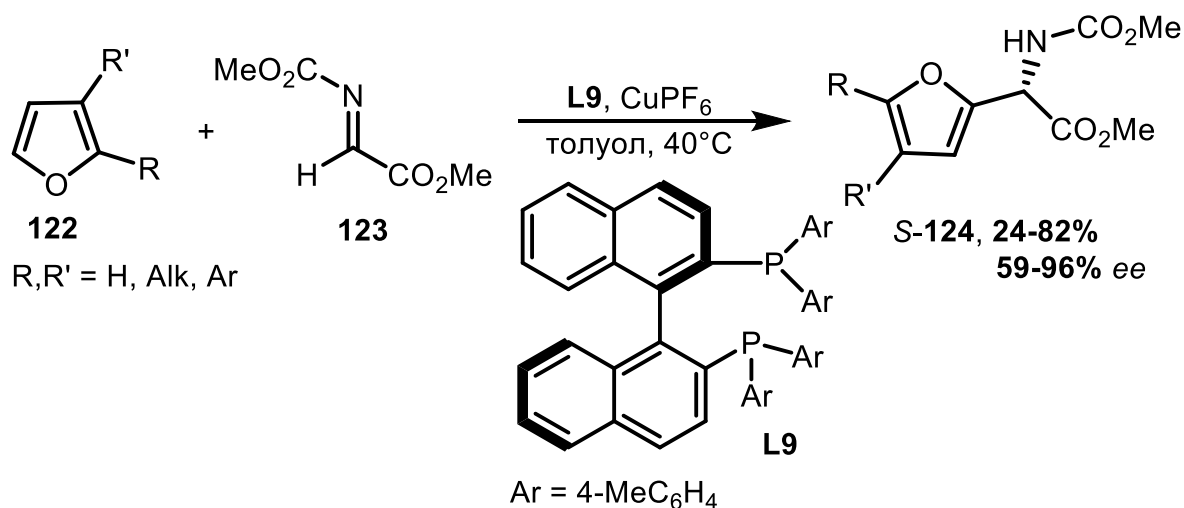
2-метоксифураном (**101**) и *N*-Бос-альдимином **120** оказалось достаточно энантиоселективным (схема 1.1.2.32).

Схема 1.1.2.32.



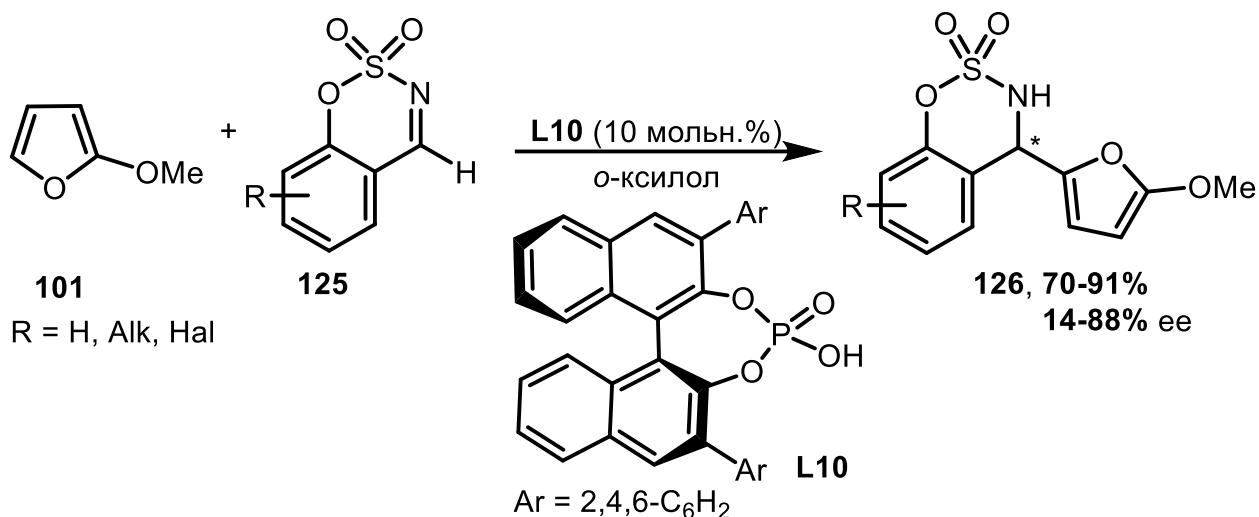
Комплекс на основе BINAP-Cu(I) способен давать не менее высокие значения энантиомерной чистоты при синтезе гетероароматических α -аминокислот *S*-**124**, содержащих фурановый фрагмент [99]. *N*-Алкоксикарбонил- α -иминоэфиры, например, эфир **123**, выступающие в качестве электрофильного агента, могут быть получены путем аза-реакции Виттига (схема 1.1.2.33).

Схема 1.1.2.33.



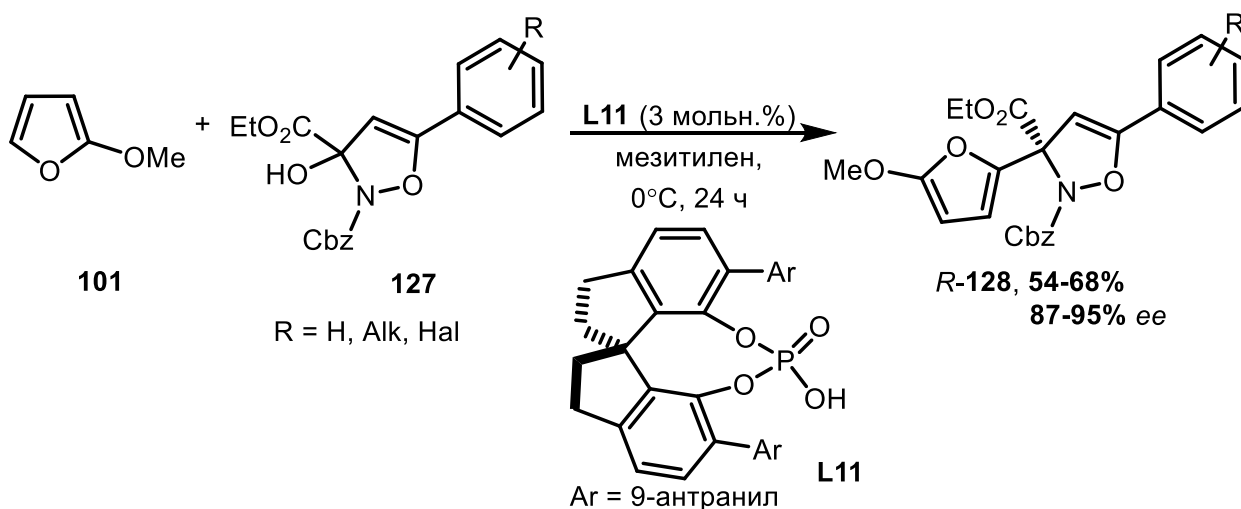
Производные BINOL также эффективно катализируют реакции фуранов с *N*-сульфимидами **125**, позволяя получить доступ к замещенным фуранам **126** (схема 1.1.2.34) [100].

Схема 1.1.2.34.



Интересный пример энантиоселективной аза-реакции Фриделя-Крафтса наблюдается в качестве конкурирующего процесса с реакцией Манниха между метоксифураном (**101**) и циклическими производными **127** (схема 1.1.2.35) [101]. Решающую роль в направлении реакции имеет добавление в реакционную смесь молекулярных сит (4 Å MS), эффективно поглощающих воду, образующуюся в ходе реакции. Это предотвращает гидролиз ключевого промежуточного иона, перенаправляя реакцию в сторону продукта алкилирования *R*-**128**.

Схема 1.1.2.35.



Проведенный анализ литературных данных демонстрирует, что методология алкилирования активированных фуранов активно развивается, постепенно выходя за рамки традиционных подходов. Достигнут

значительный прогресс в разработке селективных каталитических систем и подборе различного рода алкилирующих агентов, позволяющих эффективно управлять регио- и хемоселективностью, препятствовать протеканию побочных процессов, а также осуществлять энантиоселективный синтез оптически активных соединений на основе фуранового цикла.

1.1.3. Алкилирование фуранов с акцепторными заместителями в цикле

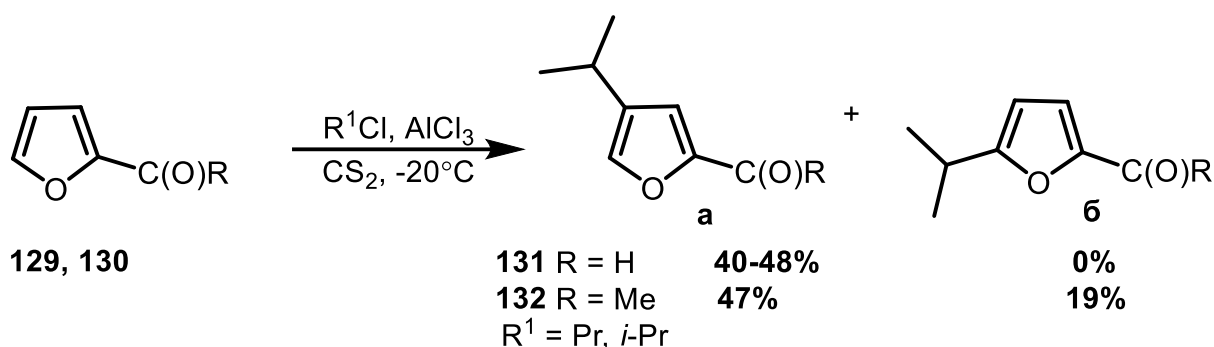
Наличие в фурановом цикле как минимум одного электроноакцепторного заместителя в значительной степени повышает стабильность соединений в сильно кислых средах. При этом заметно снижается, но все ещё сохраняется способность гетероцикла вступать в процессы электрофильного замещения. Анализ литературных источников показал, что примеров алкилирования таких субстратов описано значительно меньше, чем для обсуждаемых ранее фуранов без заместителя или с электронодонорным заместителем в цикле. Тем не менее, в последние годы постепенно набирает рост число исследований, посвященных разработке новых подходов к алкилированию таких субстратов в условиях реакции Фриделя-Крафтса.

В одной из первых опубликованных работ [102] научной группой было проведено изопропилирование фурфурола (**129**), сопровождавшееся образованием смеси продуктов моно-, ди- и триалкилирования. Основным продуктом был идентифицирован как 4-изопропилфурфурол (**131a**), что возможно либо при первоначальном β -замещении, либо в случае изомеризации первоначально образующегося 5-изопропилфурфурола (**131b**). Проведенные исследования показали, что изомеризация 5-алкилфурфурола в этих условиях не наблюдается. Таким образом, нахождение карбонильной группы именно в α -положении цикла вызывает некоторую конкуренцию с влиянием гетероатома в ориентации направления электрофильного

замещения. Это связывают с некоторой деактивацией α -положения за счёт -М-эффекта по сравнению с β -положением.

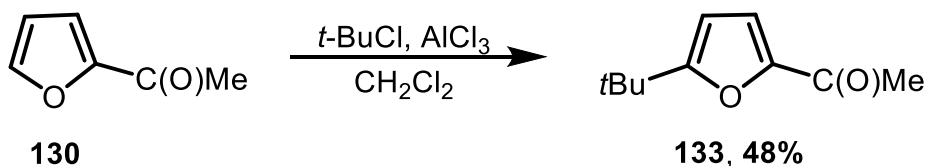
На ориентацию замещения также влияет природа электроноакцепторной группы в фуране. Например, при попытке изопропилирования в присутствии AlCl_3 фурфурола (**129**) наблюдалось образование именно 4-изопропилфурфурола (**131a**) в качестве основного продукта, в то время как для ацетилфурана (**130**) продукты 4- и 5-монозамещения **132** образовывались в соотношении 2:1 (схема 1.1.3.1) [102].

Схема 1.1.3.1.



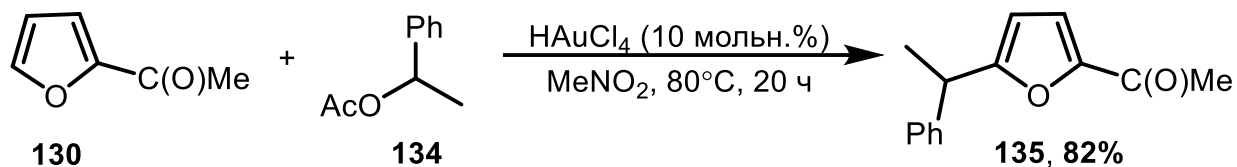
Опубликованное в 1960-м году исследование [103] можно считать одним из первых примеров алкилирования ацетилфурана (**130**) в условиях реакции Фриделя-Крафтса (схема 1.1.3.2). Реакция протекала в присутствии AlCl_3 в качестве катализатора.

Схема 1.1.3.2.



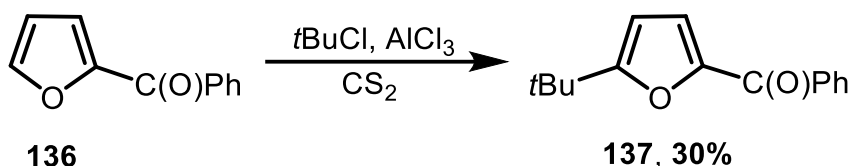
Алкилирование ацетилфурана (**130**) может осуществляться под действием ацетата **134** в достаточно мягких условиях с использованием каталитических количеств HAuCl_4 при 80°C в течение 20 ч (схема 1.1.3.3) [104].

Схема 1.1.3.3.



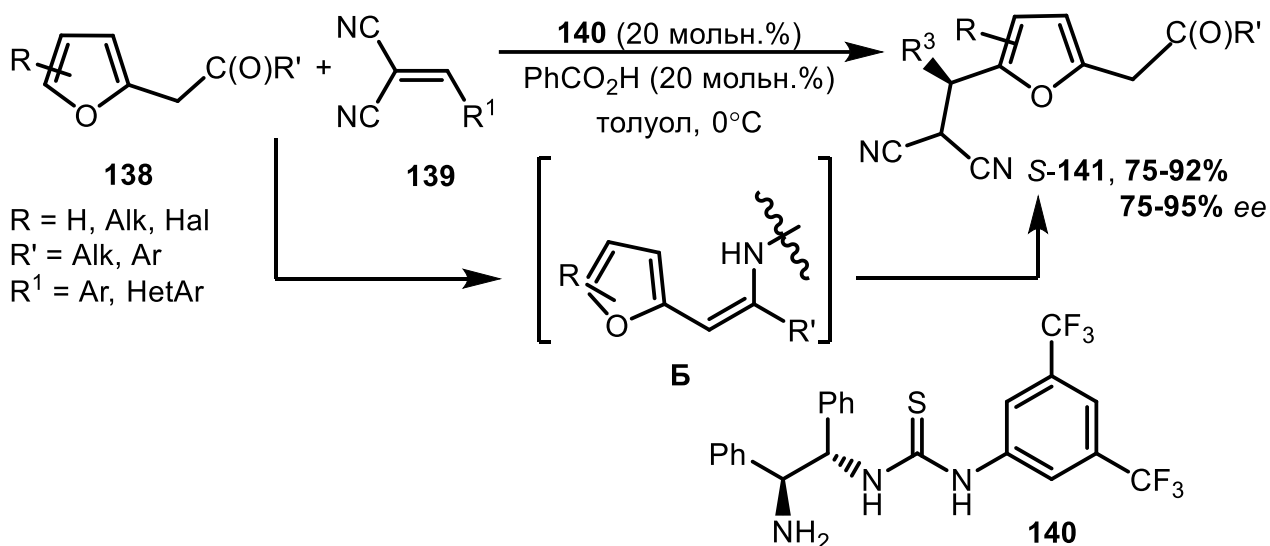
2-Фурилфенилкетон (**136**) при взаимодействии с *tert*-бутилхлоридом реагирует только по фурановому циклу с образованием соответствующего продукта α -замещения **137**, что является показательным примером относительной реакционной способности фуранового и бензольного циклов в подобных реакциях электрофильного замещения (схема 1.1.3.4) [105].

Схема 1.1.3.4.



Был описан метод энантиоселективного алкилирования фурилацетонов **138**, основанный на активации НОМО нуклеофила (повышении нуклеофильности фурана), в отличие от большинства известных методов, действующих через дезактивацию LUMO электрофила.

Схема 1.1.3.5.

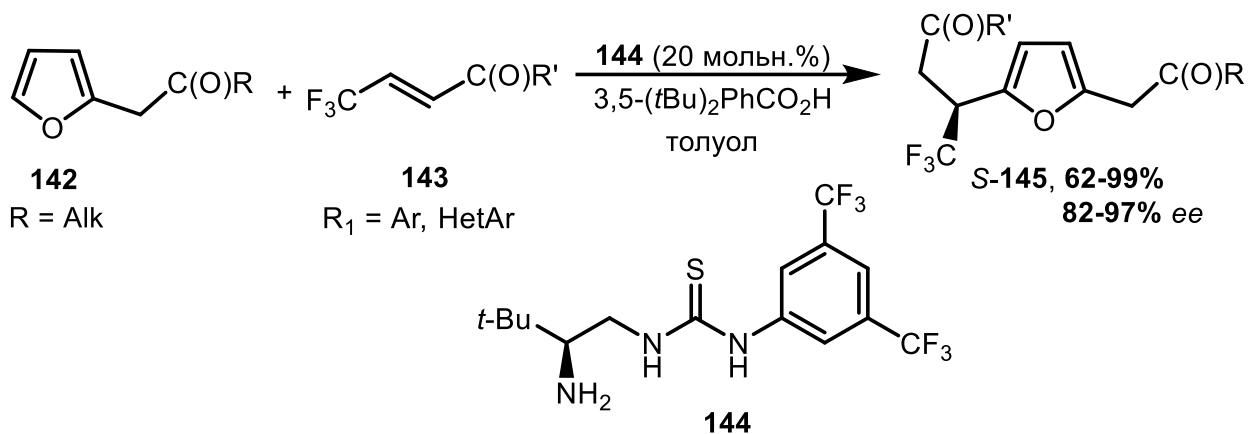


Арилиденмалононитрилы **139** вступают в реакцию с фураном **138** с образованием только продукта 5-замещения *S*-**141** в присутствии

каталитических количеств бензойной кислоты и хирального производного тиомочевины **140** (схема 1.1.3.5) [106].

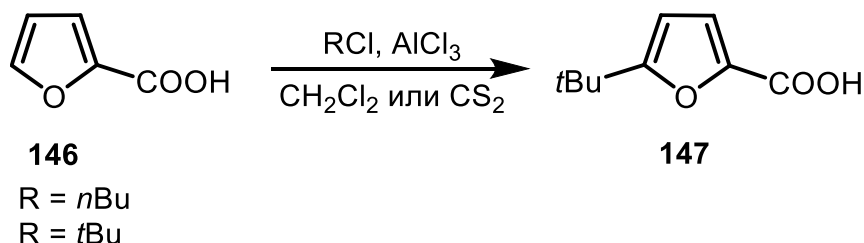
Несколько лет спустя схожая стратегия была применена научной группой [107] в реакции фурилацетона **142** с α,β -непредельными кетонами **143** (схема 1.1.3.6).

Схема 1.1.3.6.



Взаимодействие пироксизеновой кислоты (**146**) с *tert*-бутилхлоридом в присутствии хлористого алюминия позволяло получать соответствующий продукт **147** в течение 40 минут [108]. Однако в чистом виде вещество не выделяли, а подвергали дальнейшему декарбоксилированию с целью получения 2,5-ди(*tert*-бутил)фурана. С выходом 6% 5-(*tert*-бутил)фуран-2-карбоновая кислота (**147**) может быть также получена в реакции с *n*-бутилхлоридом вследствие изомеризации алкилирующего агента в присутствии AlCl_3 (схема 1.1.3.7) [105].

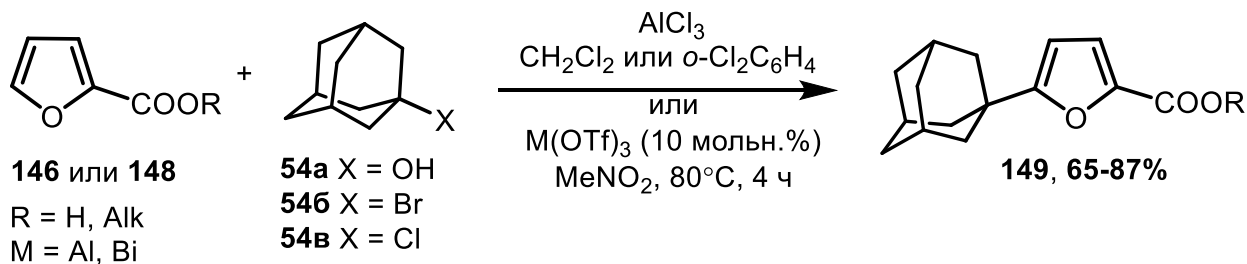
Схема 1.1.3.7.



Адамантирование фуран-2-карбоновой кислоты (**146**) или её эфира **148** может осуществляться под действием 1-адамантилбромиды (**54б**) или хлорида (**54в**) в присутствии хлористого алюминия в дихлорметане или

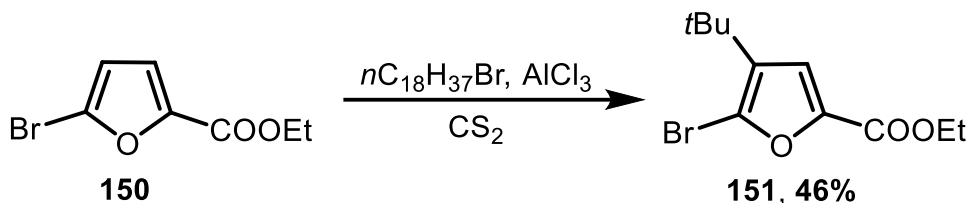
o-дихлорбензоле [109-111]. Соответствующий продукт адамантирования также может быть получен при взаимодействии эфира с адамантанолом (**54a**) в присутствии 10 мольн.% трифлатов алюминия или висмута в нитрометане (схема 1.1.3.8) [66].

Схема 1.1.3.8.

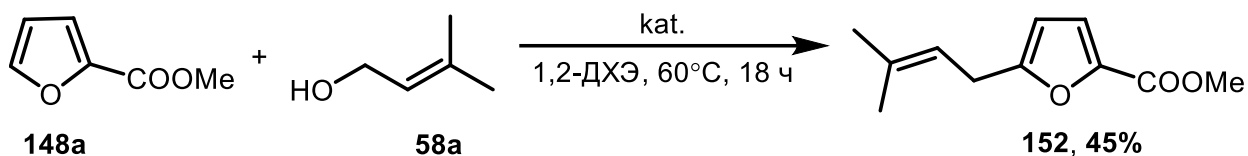


Одним из конкурирующих процессов является изомеризация алкилирующего агента в присутствии кислот Льюиса, как в случае *втор*-бутилбромида [112]. Соотношение *втор*- и *трет*-бутилзамещённых фуранов при этом составляет 43:57. Сообщалось также о схожих процессах в взаимодействии фуранов с высшими алкилгалогенидами. При алкилировании этил-5-бром-2-фууроата (**150**) *n*-октадецилбромидом первоначально наблюдается не сам процесс замещения в ароматическом цикле, а превращения алкилирующего агента. В присутствии AlCl_3 нормальный алкилгалогенид претерпевает перегруппировку в третичный с расщеплением, приводящую к образованию *трет*-бутильного карбокатиона, который уже непосредственно алкилирует фурановый цикл (схема 1.1.3.9) [113].

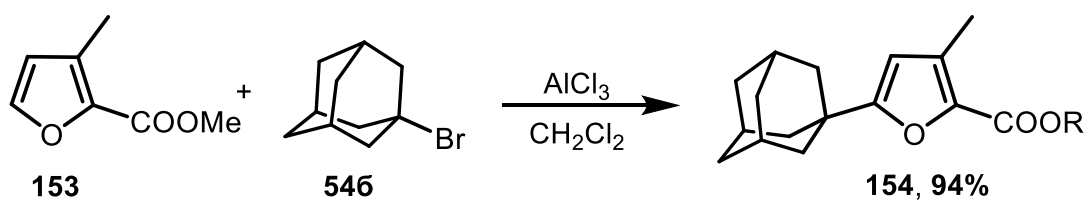
Схема 1.1.3.9.



Метилфуран-2-карбоксилат (**148a**) может быть также введен в реакцию со спиртами аллильного типа, например, пренолом (**52a**) в присутствии каталитической системы на основе алюмосиликатов (схема 1.1.3.10). При этом наблюдается селективное замещение только в 5-е положение фуранового цикла [59].

Схема 1.1.3.10.

3-Метилфуран-2-карбоксилат (**153**) вводили в реакцию с 1-адамантилбромидом (**546**) в присутствии AlCl_3 с получением 5-адамантилпроизводного **154** в качестве единственного продукта (схема 1.1.3.11) [114].

Схема 1.1.3.11.

Таким образом, несмотря на дезактивирующее влияние электроноакцепторных заместителей, фурановый цикл сохраняет способность успешно вступать в реакции электрофильного замещения. Такие субстраты изучены в меньшей степени, однако в последние годы ведутся исследования в этой области, а разработка новых методов открывает перспективы селективной функционализации электронодефицитных фуранов.

1.2. Окисление фуранов [115]

В контексте растущего интереса к более экологичным принципам «зеленой химии» и использованию доступного сырья из возобновляемых ресурсов гетероциклы фуранового ряда становятся перспективными соединениями. Благодаря возможности получения некоторых замещенных производных (фурфурол, пироглизиновая кислота, гидроксиметилфурфурол и т.д.) из биомассы, в сочетании с уникальной комбинацией свойств, производные фурана могут рассматриваться в качестве универсальных строительных блоков для более сложных структур. Развитие методологии окислительных модификаций наряду с другими подходами значительно расширило синтетический потенциал фурановых производных, позволив фурану выступить в качестве предшественника широкого спектра функциональных фрагментов.

В литературе представлено значительное количество исследований и подходов, посвященных окислительному преобразованию фуранового цикла, как доступных на основе биомассы фурфурола, гидроксиметилфурфурола и пироглизиновой кислоты, так и более сложных, в том числе конденсированных производных [116-123]. Наибольшее число работ рассматривает фурановый цикл как предшественник карбоксильной группы, 1,4-дикарбонильных соединений или бутенолидов или гидроксидбутенолидов. Подобные превращения достаточно подробно рассмотрены в литературе, однако хочется уделить отдельное внимание менее тривиальным подходам, разработанным за последние годы.

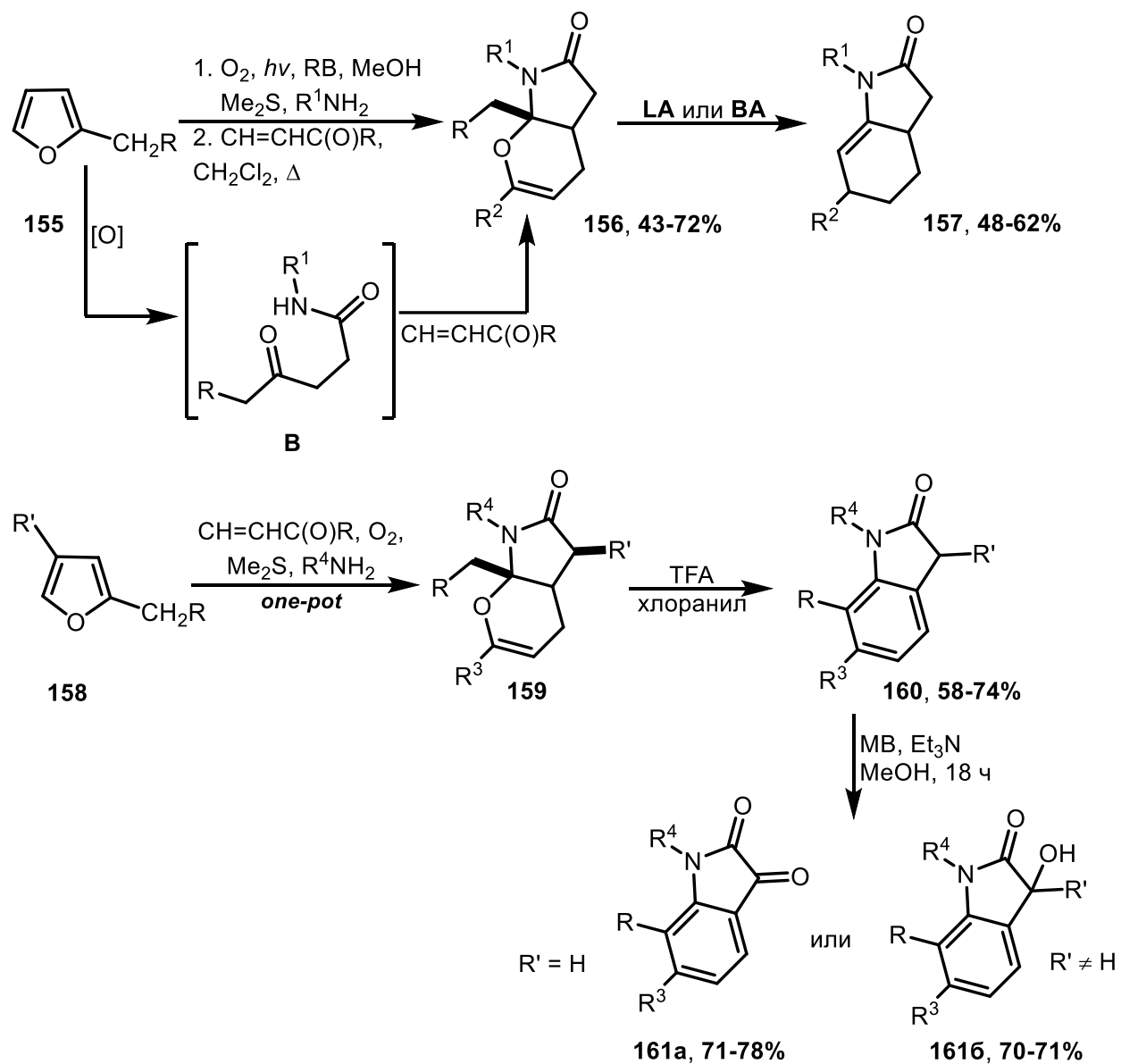
Направление окислительного превращения фуранового цикла определяется не только структурой субстрата, но и в значительной степени природой окислительной системы и условиями процесса. Такие преобразования могут сопровождаться созданием новых структур и циклов, включающих несколько бывших фурановых атомов, или останавливаться на стадии образования ациклических дикарбонильных соединений при наличии

определенных ограничений, связанных с особенностями строения и наличием заместителей в цикле.

Одним из наиболее простых и доступных окислителей, в частности, в отношении фуранов, служит синглетный кислород ($^1\text{O}_2$) за счет своей инертности к некоторым чувствительным функциональным группам наряду с сильной окислительной способностью. Использование систем, генерирующих синглетный кислород, получило широкое распространение в окислении фуранов в последние годы. В литературе описано значительное количество примеров [119], однако в рамках данного обзора большее внимание будет уделено другим, нефотохимическим подходам.

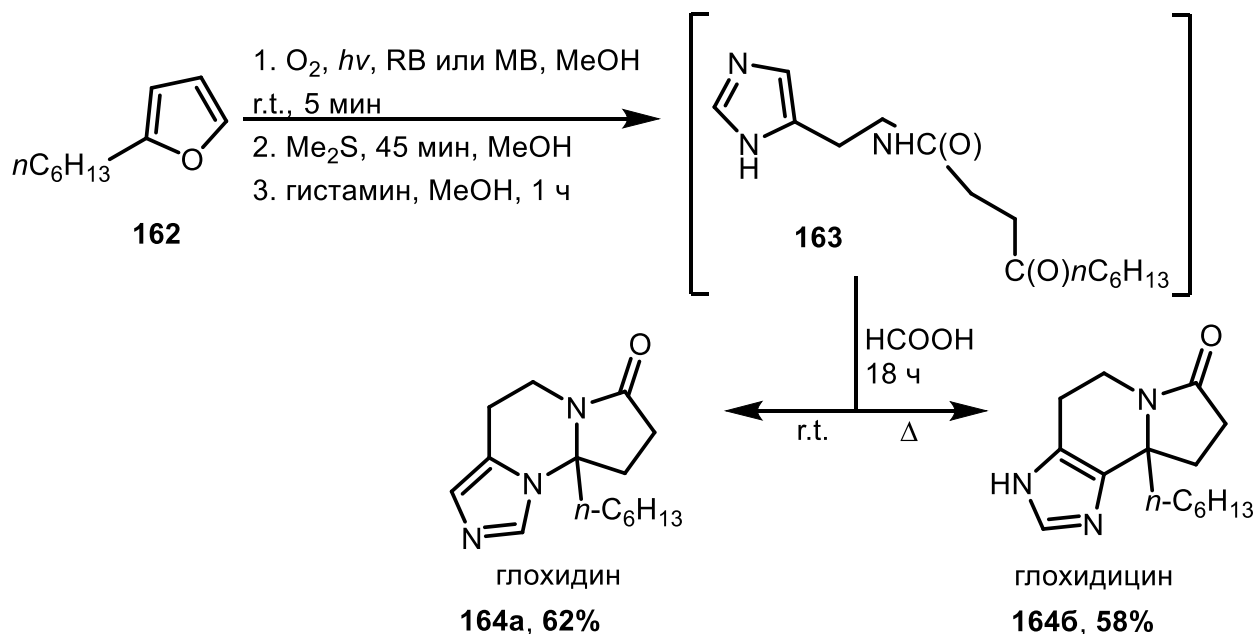
Существуют различные способы генерации синглетного кислорода, однако в последние годы более широкое распространение получил фотохимический метод с использованием различных фотосенсибилизаторов (метиленовый синий, бенгальский розовый, эозины). Применение такого подхода нашло отражение в синтезе некоторых полициклических производных – предшественников природных алкалоидов и их аналогов [124, 125]. Окисление алкилфуранов **155**, **158** здесь является частью каскадной последовательности, предшествующей аминированию и окса-реакции Дильса-Альдера с непредельным карбонильным соединением (схема 1.2.1). Полученные в итоге превращений конденсированные гетероциклы **157** и **161a,б** удалось выделить с достаточно высокими выходами.

Схема 1.2.1.



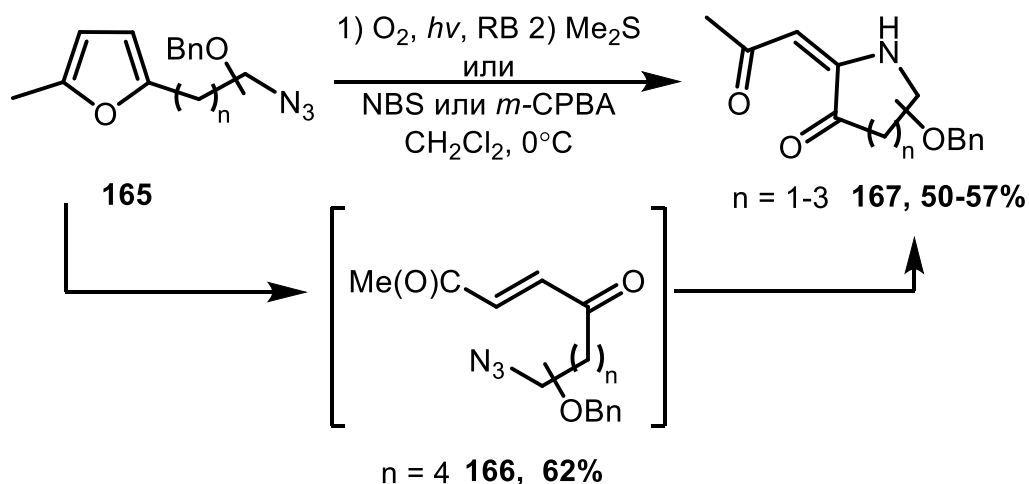
Алкалоиды глохидин (**164a**) и глохидинин (**1646**) могут быть получены в ходе аналогичной цепи превращений *n*-гексилфурана (**162**), включающей аминирование действием гистамина (схема 1.2.2) [126].

Схема 1.2.2.



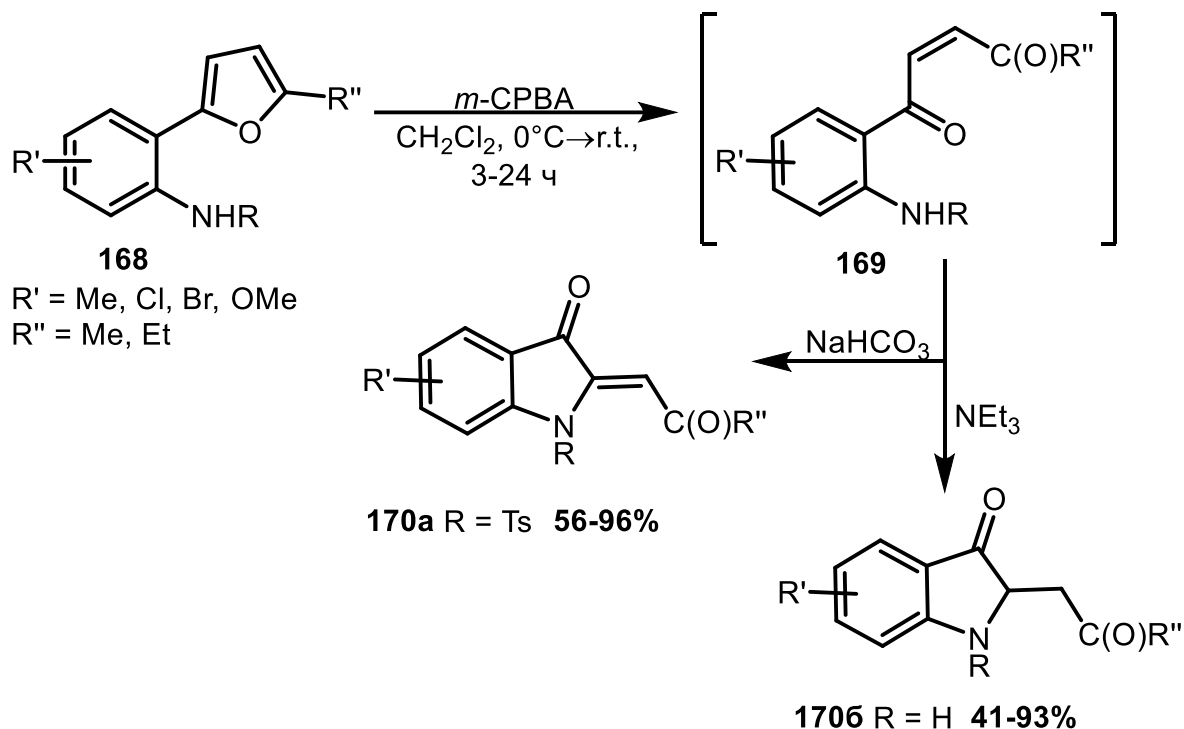
Азидоалкилфураны **165** могут подвергаться окислению с последующей циклизацией, приводящей к образованию азотсодержащих гетероциклов **167** (схема 1.2.3). Размер цикла при этом определяется длиной алкильного линкера в боковой цепи исходного фурана, позволяя образовывать оксоалкилиденпирролиноны ($n=1$), пиперидоны ($n=2$) или азепаноны ($n=3$). Выбор окислительной системы также существенно влияет на селективность процесса, благоприятствуя образованию 5- и 7-членных циклов при использовании синглетного кислорода или пиперидинон при выборе NBS или *m*-CPBA [127].

Схема 1.2.3.



В случае 2-(2-фурил)анилинов **168** применение *m*-CPBA способствует окислительной трансформации с последующим построением новой оксиндольной системы (схема 1.2.4).

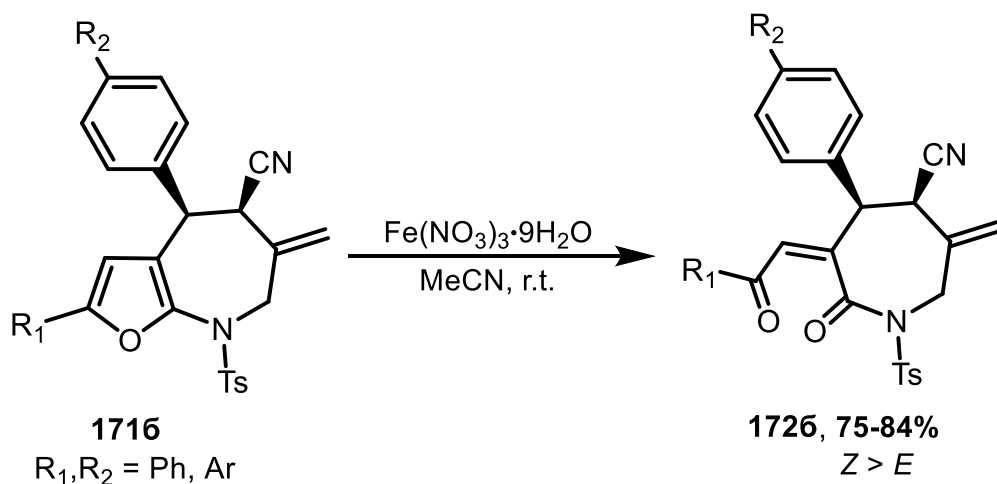
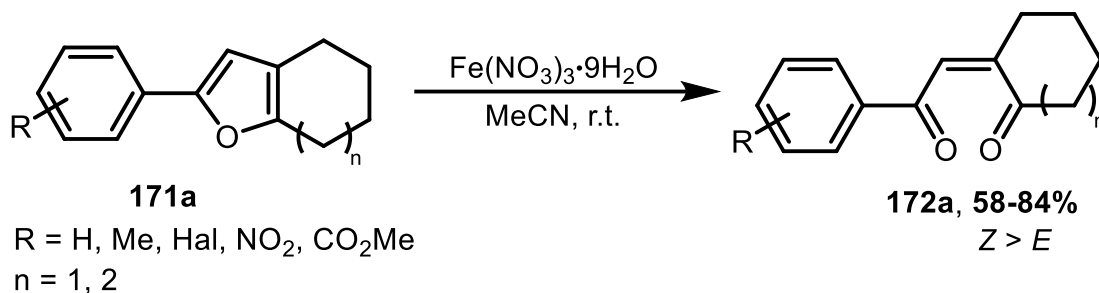
Схема 1.2.4.



Причем образование ненасыщенного **170a** или насыщенного **170b** продукта определяется типом используемого основания. Непосредственное формирование цикла протекает через внутримолекулярную реакцию Михаэля [128].

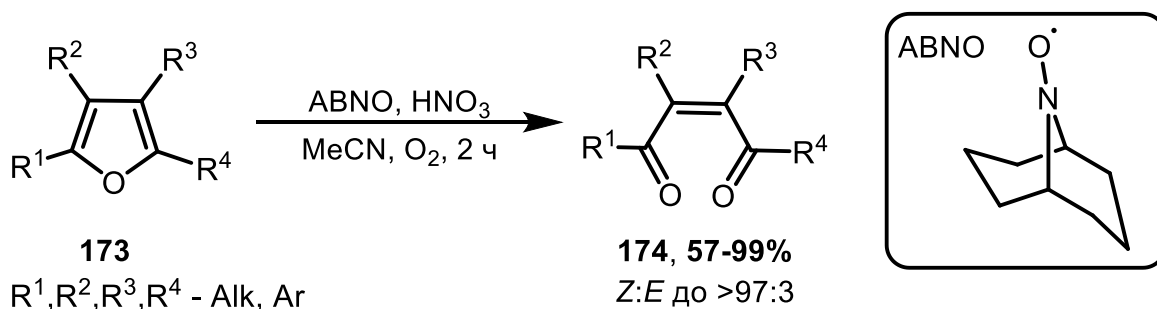
Селективное аэробное окисление конденсированных фуранов **171a,б** до *Z*-1,4-ендионов **172a,б** осуществляется в системе $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ в MeCN. Реакция протекает по свободно радикальному пути, не затрагивая другие функциональные группы в структуре субстрата (схема 1.2.5) [129].

Схема 1.2.5.



Полизамещенные 1,4-ендионы **174** могут быть также получены в присутствии каталитической системы на основе нитроксилазабициклононан-*N*-оксида (ABNO) и азотной кислоты в ацетонитриле в атмосфере кислорода. Метод оказался толерантен ко многим неустойчивым функциональным группам, в том числе циано-, нитро-, формильной и т.п. (схема 1.2.6) [130].

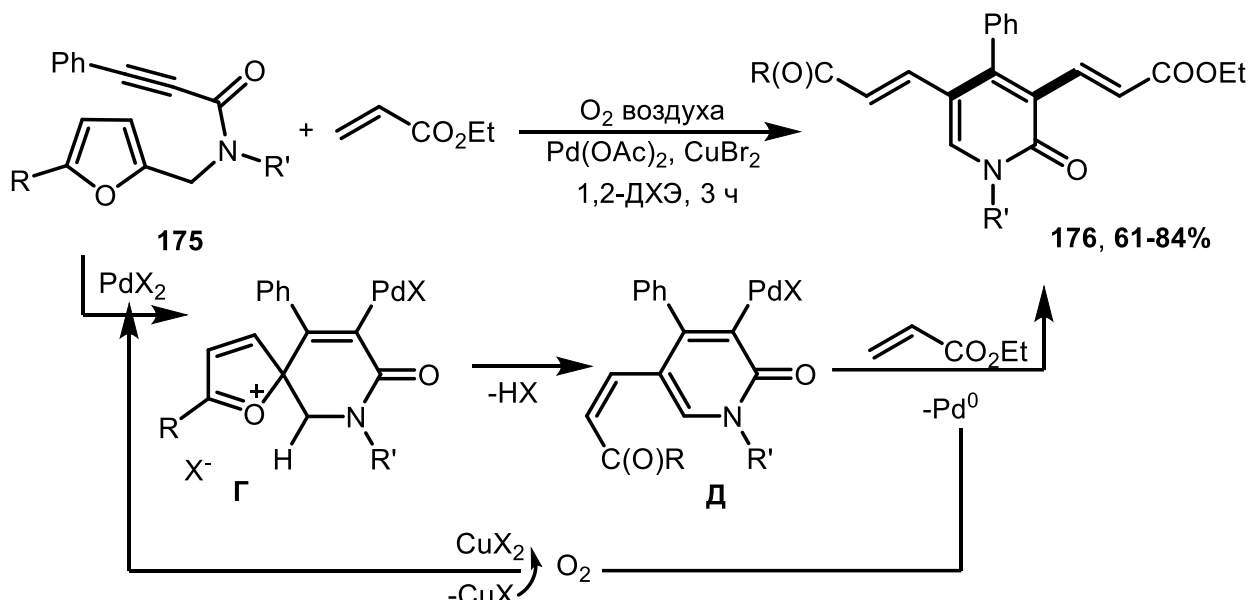
Схема 1.2.6.



При участии кислорода воздуха в качестве окислителя может быть осуществлен синтез ацилвинилпиридонов **176**. Превращение осуществляется путем палладий-медь-катализируемой окислительной фрагментации с последующей циклизацией *N*-(фуран-2-илметил)алкинамидов **175**

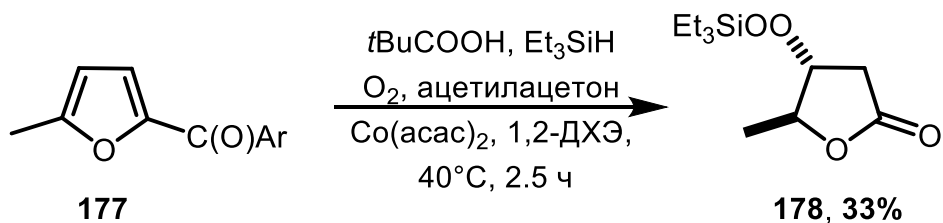
(схема 1.2.7). Предположительный механизм процесса включает каскадное превращение на основе реакции Хека с участием этилакрилата в качестве партнера [131].

Схема 1.2.7.



Катализируемое $\text{Co}(\text{II})$ окисление алкилфурилкетонов **177** молекулярным кислородом в присутствии *трет*-бутилгидропероксида и триэтилсилана приводит к γ -лактонам **178**, содержащим пероксисилильный заместитель (схема 1.2.8). Одновременно с этим наблюдается образование соответствующей ароматической карбоновой кислоты как следствия фрагментации. Триалкилсилан в данном случае выступает в качестве эффективного акцептора промежуточно образующегося пероксильного радикала в β -положении гетероцикла [132].

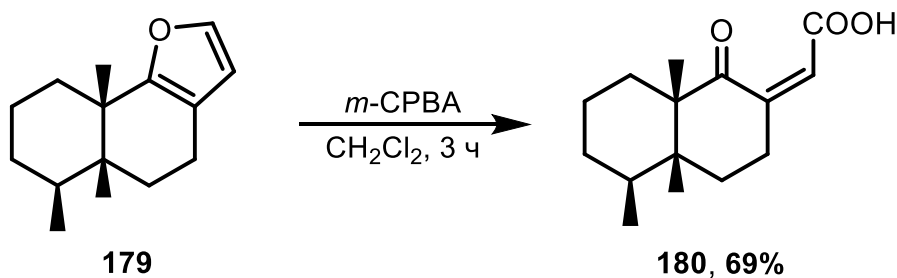
Схема 1.2.8.



Одними из наиболее распространенных окислителей в отношении фуранов считаются различные перекисные соединения, в том числе H_2O_2 (как в свободном виде, так и связанном), различные надкислоты (*m*-CPBA или

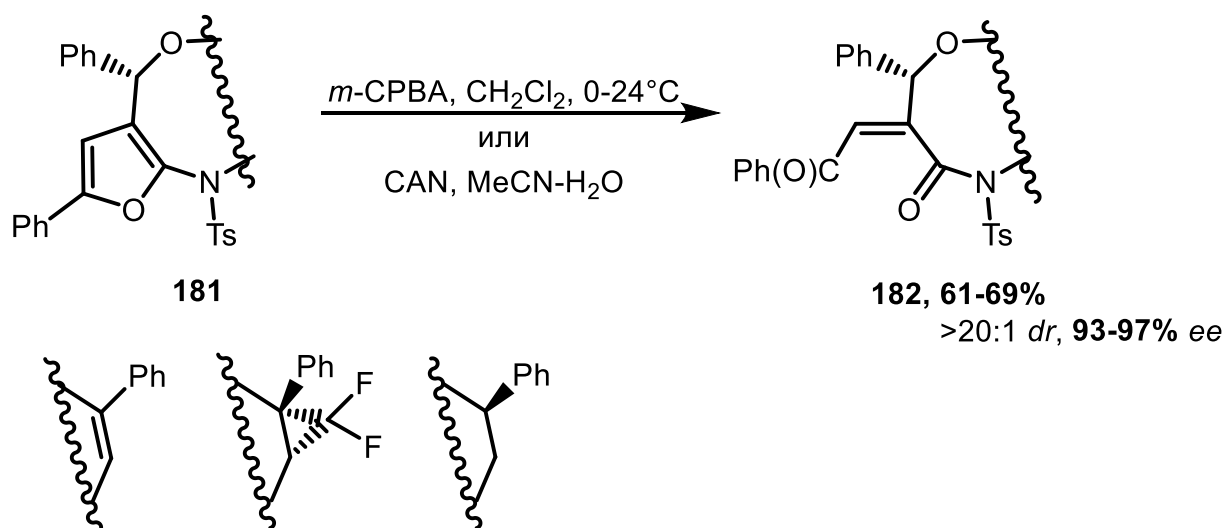
другие, генерируемые *in situ*). Так синтез (-)-аигнопсановой кислоты проводят через стадию обработки (+)-микроционина-1 (**179**) *m*-CPBA с целью расщепления 2,3-аннелированного фуранового цикла до *Z*-непредельной γ -оксокислоты **180** (схема 1.2.9) [133].

Схема 1.2.9.



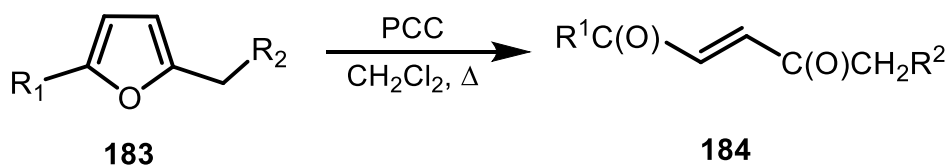
Аналогичным образом действием *m*-CPBA на фурановый цикл, конденсированный с 1,5-оксазаниновым фрагментом, могут быть получены 1,4-ендионы **182** (схема 1.2.10), имеющие строго *Z*-конфигурацию. Такого же результата позволяет добиться использование CAN в водном ацетонитриле [134].

Схема 1.2.10.



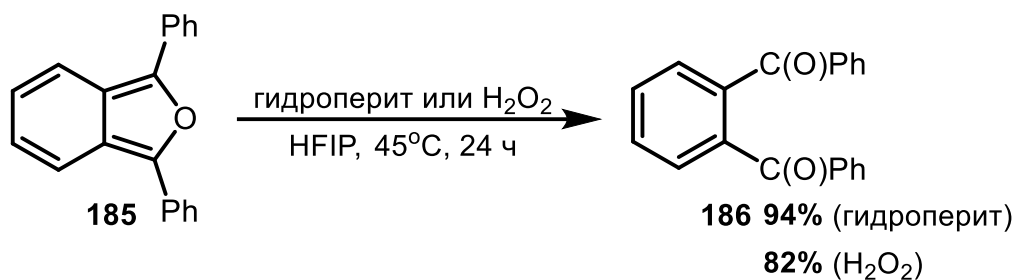
Хлорхроматпиридиния (PCC) позволяет окислять 2,5-замещенные фураны **183** в соответствующие непредельные 1,4-дикарбонильные соединения **184** (схема 1.2.11). Важным фактором является использование свежеприготовленного реактива, так как, согласно предположению авторов, в реакции могут принимать участие примеси Cr(III), образующиеся при получении PCC [135].

Схема 1.2.11.



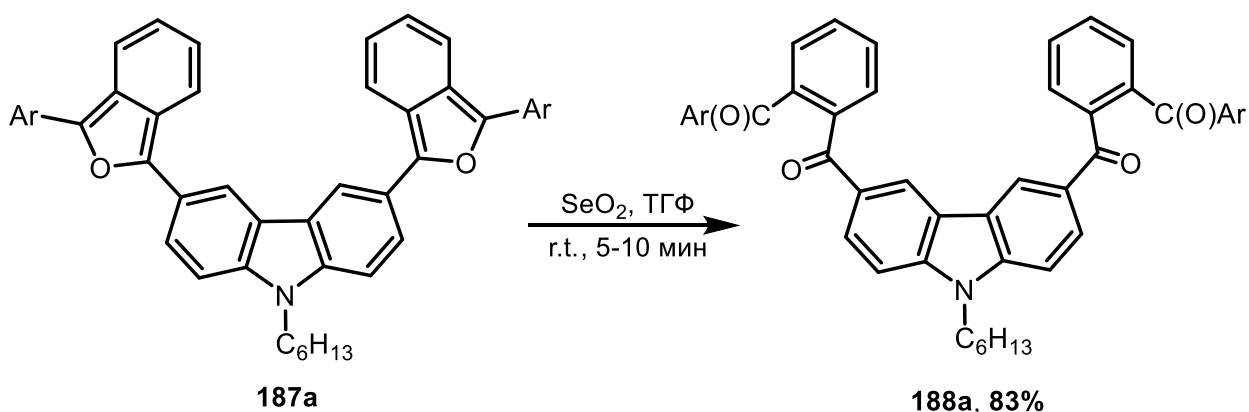
Прямое окисление фуранового цикла перекисью водорода или её комплексом с мочевиной (UHP) в гексафторизопропаноле обеспечивает доступ к соответствующим 1,4-дикетонам **186** с выходами $>80\%$ (схема 1.2.12). Выбор указанного растворителя связывают с его стабильностью в условиях превращения, а также возможностью регенерации наряду с каталитическим действием, обусловленным его кислотными свойствами [136].

Схема 1.2.12.



Некоторые диарилдибензофураны **187** могут быть селективно окислены только по фурановому кольцу без воздействия на другие фрагменты молекулы под действием оксида селена SeO_2 (схема 1.2.13) [137].

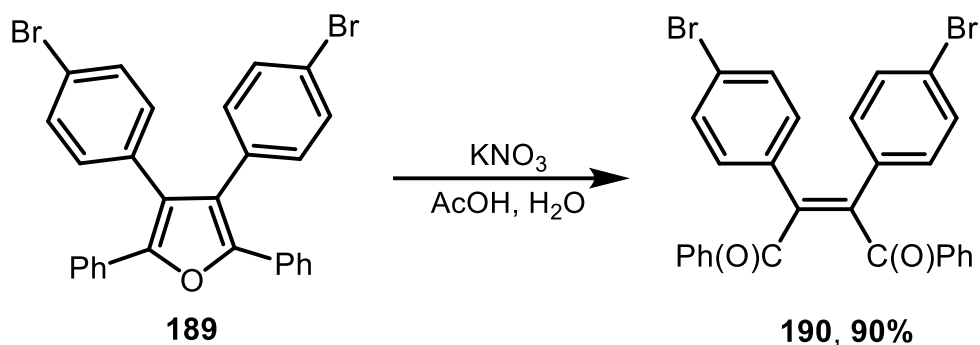
Схема 1.2.13.



Для стерически нагруженных тетразамещенных фуранов **189** требуется применение более мягких окислительных систем, например, раствора нитрата калия KNO_3 в водной уксусной кислоте. Метод обладает высокой

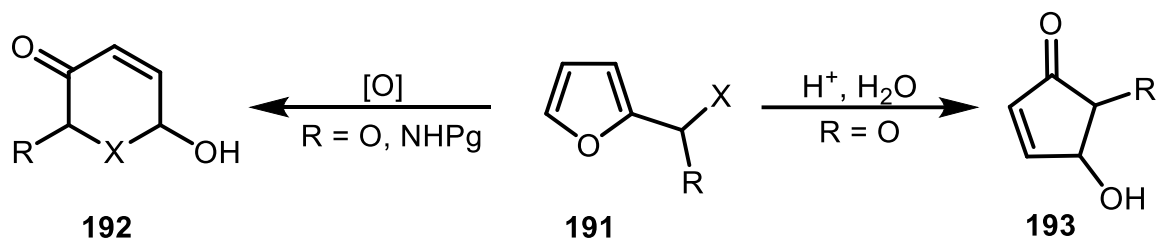
селективностью и был применен для получения 1,4-ендионов **190** с высоким выходом (схема 1.2.14) [138].

Схема 1.2.14.



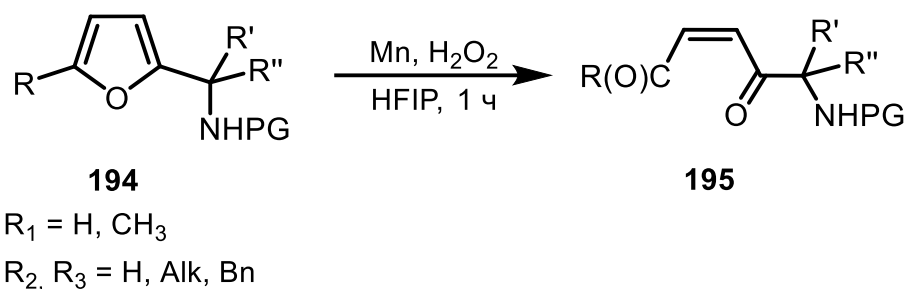
Окислительные модификации фуранового цикла лежат в основе ряда каскадных процессов, сопровождающихся образованием дигидропиранонов или тетрагидропиридинов **192** – реакция Ахматовича [139-141] или циклопентенонов **193** – перегруппировка Пианкателли (схема 1.2.15) [142-144]. Предположительно перегруппировки протекают через стадию образования промежуточных 1,4-дикарбонильных соединений.

Схема 1.2.15.



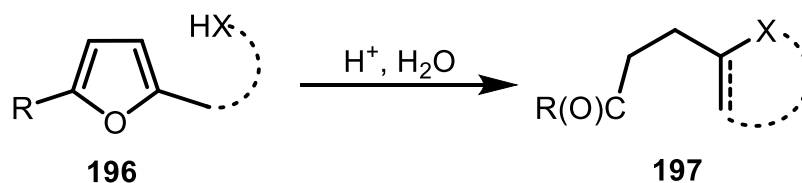
Наиболее частым окислительным агентом в реакции Ахматовича является перекись водорода, однако в некоторых случаях её окислительного потенциала не хватает для получения продуктов расщепления фурана. В случае замещенных фурфуриламинов **194** реакция останавливается на стадии образования промежуточных эндионов **195** (схема 1.2.16). Авторы [145] связывают это с наличием заместителей при «аминном» атоме углерода.

Схема 1.2.16.



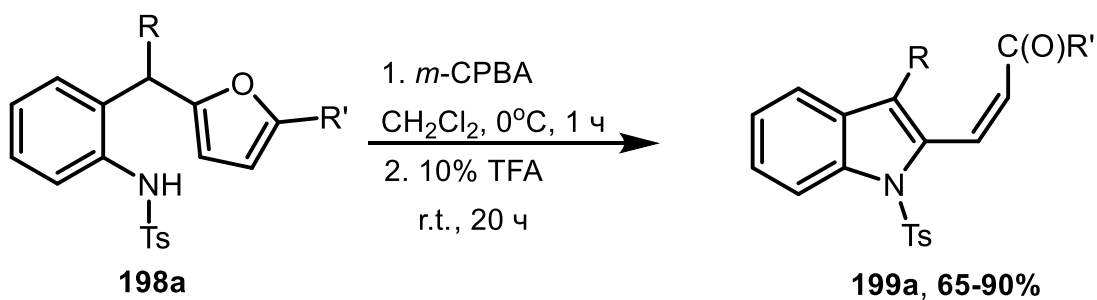
Пероксокислоты, в частности *m*-CPBA, нашли применение в окислительном варианте реакции Бутина [146, 147], где демонстрируют высокую эффективность в синтезе гетеро- и карбоциклических систем. Превращение сопровождается включением фуранового α -атома углерода в новый цикл (схема 1.2.17). Ключевая особенность процесса заключается в преобразовании оставшегося трехуглеродного фрагмента в ацилвинильный заместитель определенной конфигурации, либо вовлечении в последующие трансформации.

Схема 1.2.17.

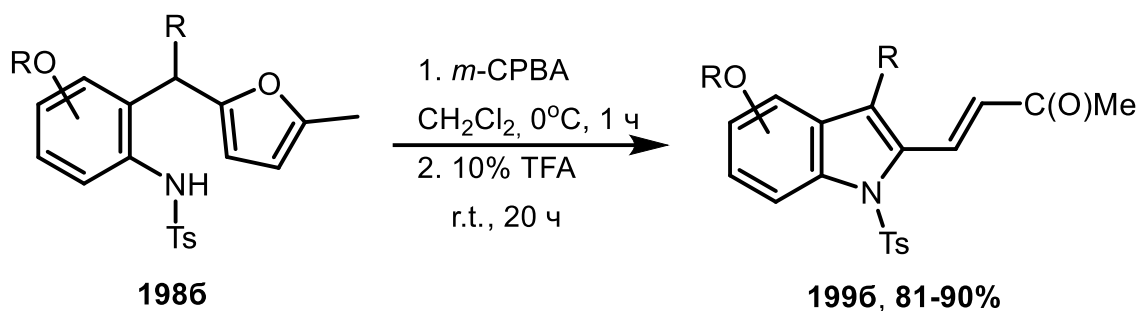


В присутствии *m*-CPBA реализуется аналогичная перегруппировка 2-(фурилалкил)анилинов **198a,б** с образованием 2-индолиленонов **199a,б** (схема 1.2.18). Стереоселективность процесса зависит от характера заместителей в анилиновом фрагменте: отсутствие заместителя или заместитель-галоген приводят к образованию продуктов преимущественно *Z*-конфигурации двойной связи, а наличие алкоксильных групп направляет реакцию в сторону образования *E*-изомеров [148].

Схема 1.2.18.



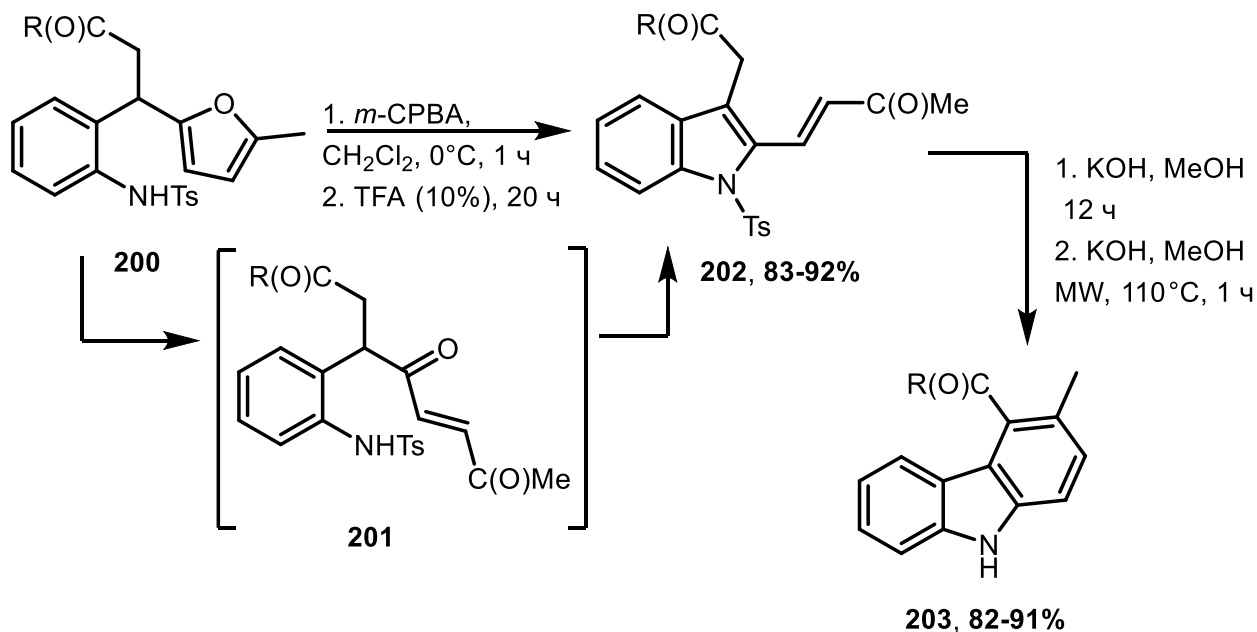
R, R' = Alk, Ar



R = Alk, Ar

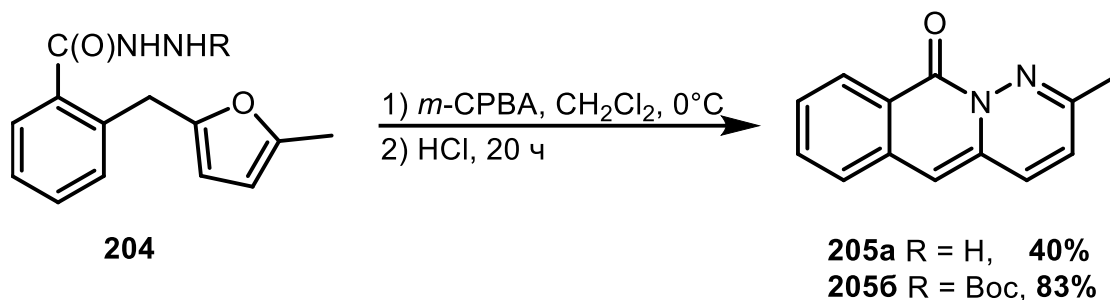
В схожих условиях в несколько стадий может быть осуществлен синтез карбазолов **203** (схема 1.2.19). Процесс включает дополнительную стадию образования цикла с вовлечением высвобождаемого енонового фрагмента [149].

Схема 1.2.19.



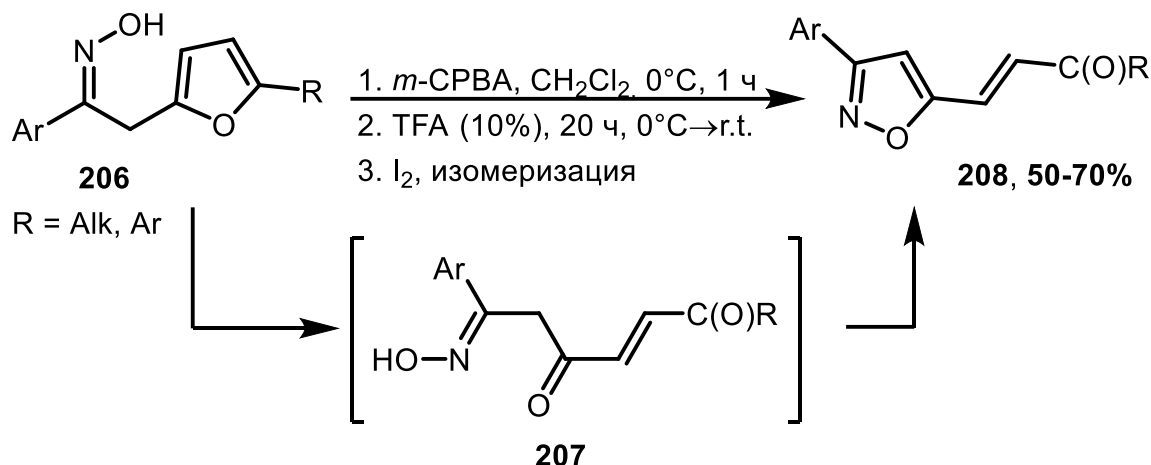
При введении в процесс *орто*-замещенных бензгидразидов **204** через несколько стадий авторам [149] удалось добиться получения гетероциклов ряда пиридазино[1,6-*b*]изохинолина **205a,б** (схема 1.2.20).

Схема 1.2.20.



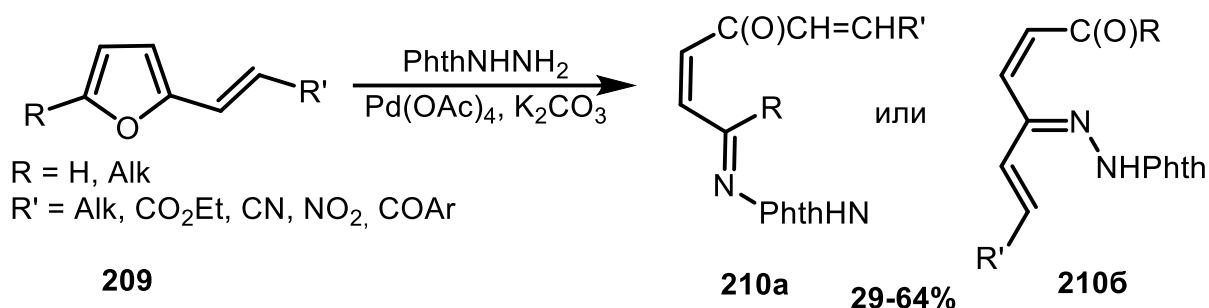
Другой пример каскадного преобразования описан на превращении фуранов **206** в *E*-изоксазолиленоны **208** (схема 1.2.21). Хотя начальное окислительное расщепление фуранового цикла протекает нестереоселективно с образованием диастереомерной смеси, последующая обработка молекулярным иодом позволяет достичь полной изомеризации в термодинамически более стабильный *E*-изомер [150].

Схема 1.2.21.



Ключевым этапом превращения 5-замещенных 2-винилфуранов **209** в монофталойлгидразоны *Z*-1,4-ендионов **210a,б** в присутствии *N*-аминофталимида, тетраацетата свинца и K₂CO₃ является аминирование одной из α,β-С-С связей фуранового цикла (схема 1.2.22) [151].

Схема 1.2.22.



На основе рассмотренного материала можно сделать вывод о том, что область окислительных модификаций фуранов претерпела значительную эволюцию. Изначально нацеленные главным образом на получение 1,4-дикарбонильных соединений превращения легли в основу современных модификаций, сопровождающихся каскадными процессами. Благодаря разработке селективных окислительных систем и более глубокому пониманию механизмов реакций, окисление фуранов стало ключевой стадией в синтезе структурно сложных карбо- и гетероциклов, включая алкалоиды и другие природные соединения.

1.3. Синтез γ -замещенных аналогов ГАМК

γ -Аминомасляная кислота (ГАМК) –непротеиногенная аминокислота, являющаяся центральным нейромедиатором в клетках нервной системы позвоночных. Она обеспечивает регуляцию деятельности центральной нервной системы (ЦНС), а также оказывает влияние на работу других систем организма [152-154]. Открытие ГАМК в 50-х годах прошлого века побудило ученых по всему миру к изучению и созданию новых ее производных и аналогов. Начиная с 70-х годов на фармацевтическом рынке появляется все больше препаратов-аналогов ГАМК с различной направленностью действия.

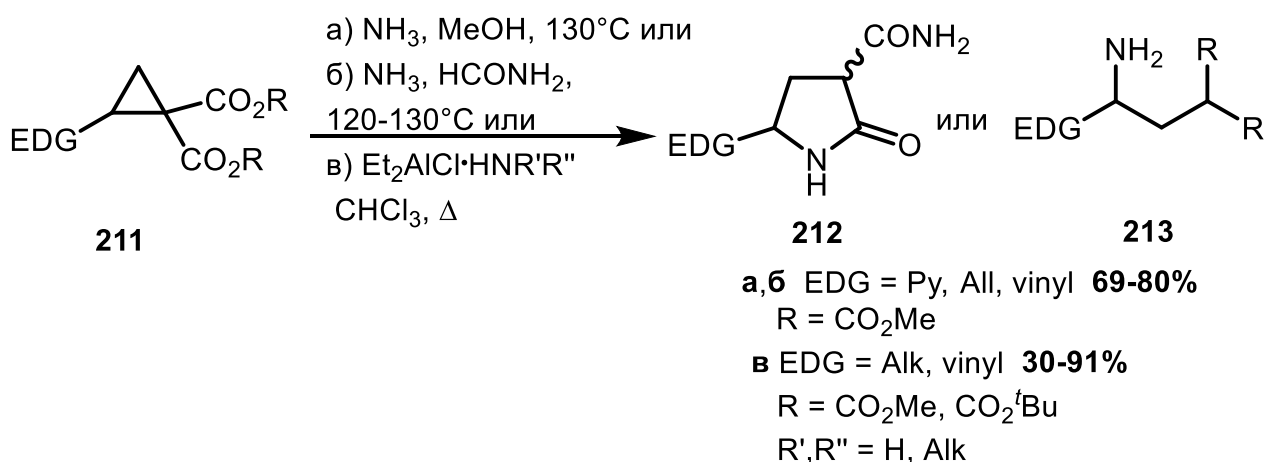
В литературе описано большое число различных аналогов γ -аминомасляной кислоты и подходов к их получению. Чтобы несколько конкретизировать область нашего научного интереса, более подробно хотелось бы остановиться на основных подходах к синтезу γ -алкилзамещенных аналогов ГАМК и их предшественников – рацетамов, представленных в литературе за последние 10 лет.

Рацетамы – это класс ноотропных препаратов, улучшающих когнитивные функции. В основе их структуры лежит пирролидин-2-оновое ядро. В последние годы в литературе преобладают работы, описывающие один из наиболее распространенных подходов к синтезу рацетамов, основанный на восстановительном аминировании 4-оксопентановой (левулиновой) кислоты или её производных. Однако, учитывая его доступность и возможность распространения на широкий круг аминов, в последние годы метод породил широкий массив публикаций, посвященных в основном его частным модификациям. В рамках настоящего обзора этот подход исключается из рассмотрения, чтобы сконцентрировать внимание на альтернативных, менее освещенных в литературе стратегиях синтеза *гамма*-замещенных рацетамов и аналогов ГАМК.

В современной клинической практике нашел широкое применение γ -винилзамещенный аналог ГАМК - вигабатрин (4-амино-5-гексеновая кислота). Фармацевтические препараты на его основе используются для коррекции состояний, связанных с дефицитом ГАМК в ЦНС, в частности, при терапии эпилепсии [155]. В отличие от значительного структурного разнообразия β -замещенных производных γ -аминомасляной кислоты, вигабатрин остается единственным γ -замещенным производным на фармацевтическом рынке. Ограниченное количество его структурных аналогов связано с очень узким спектром универсальных и доступных методов синтеза, направленных на получение 4-алкилзамещенных аминотетракарбоновых кислот или их циклических предшественников.

В литературе описаны различные стратегии синтеза вигабатрина, в том числе опубликованные недавно [156, 157]. Особый интерес представляют методы, обладающие потенциалом для получения других γ -замещенных аналогов ГАМК. Одним из наиболее перспективных является метод, ключевой этап которого сопровождается образованием 5-винилпирролидин-2-она (**212a**) при аммонолизе циклопропанов **211** с последующим кислотным гидролизом [158].

Схема 1.3.1.

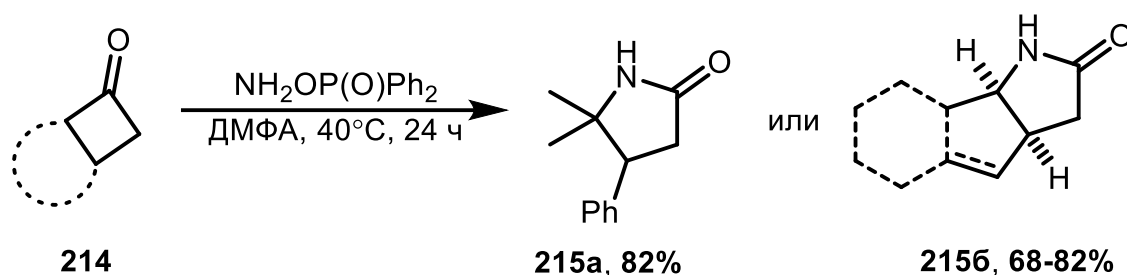


Использование спиртового раствора аммиака позволяет получать *N*-незамещенные пирролидиноны **212** с более высокими выходами, чем при использовании газообразного аммиака в диметилформамиде [159] или в

составе комплекса диэтилалюминия с аммиаком или алифатическими или ароматическими аминами (схема 1.3.1) [160].

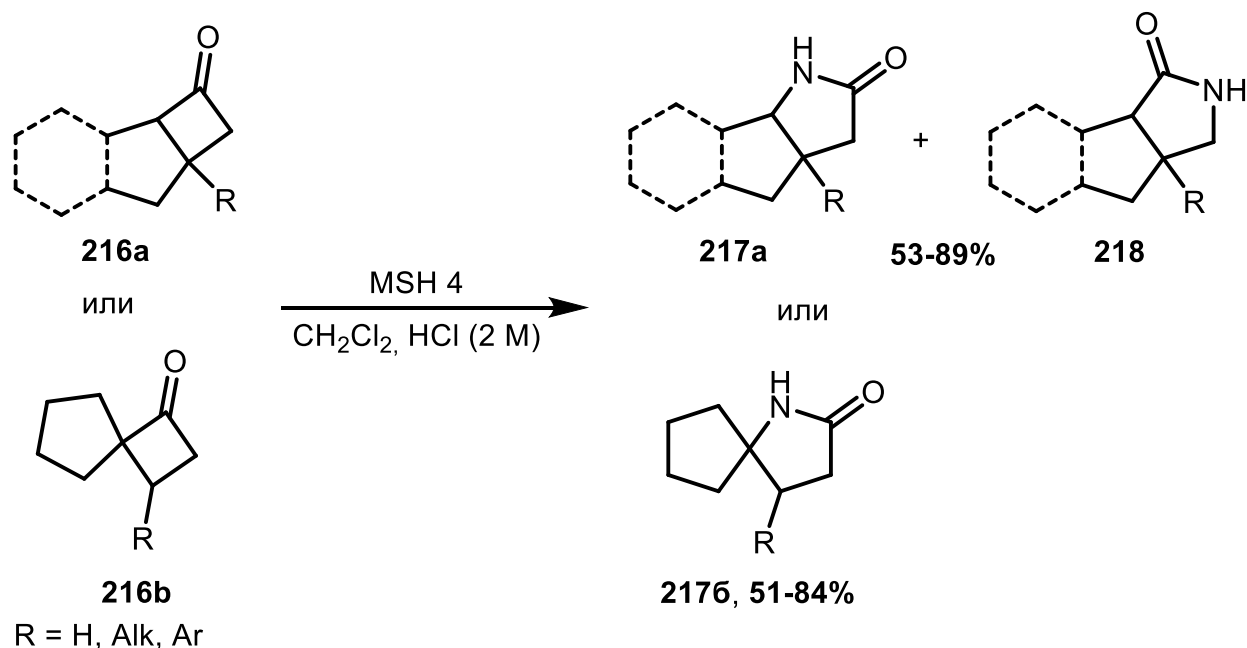
Взаимодействие циклобутанонов **214** с легкодоступными из гидроксиламина *O*-дифенилфосфинатами сопровождается перегруппировкой Бекмана с расширением четырехчленного цикла (схема 1.3.2). Такой подход обеспечивает высокую регио-, хемо- и стереоселективность реакции. Примечательно, что данный метод может быть применен для получения аннелированных полициклических систем, содержащих фрагмент γ -лактама **215a** или **215b** [161].

Схема 1.3.2.



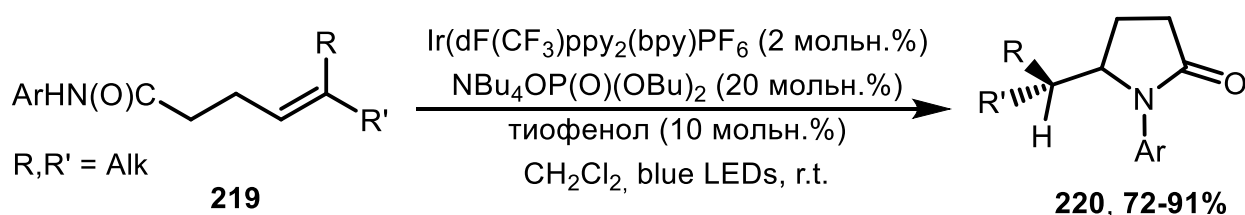
Ряд конденсированных и спироциклических γ -лактамов **217a,b** также был синтезирован посредством перегруппировки Бекмана соответствующих циклобутанонов **216a,b** (схема 1.3.3). Процесс при этом проводился с использованием *O*-мезитилсульфонилгидроксиламина (MSH 4, реагент Тамуры) в присутствии водного раствора соляной кислоты, добавление которой позволило минимизировать образование побочного продукта фрагментации – нитрила. В ряде случаев также наблюдалось образование изомерного лактама **218** [162].

Схема 1.3.3.



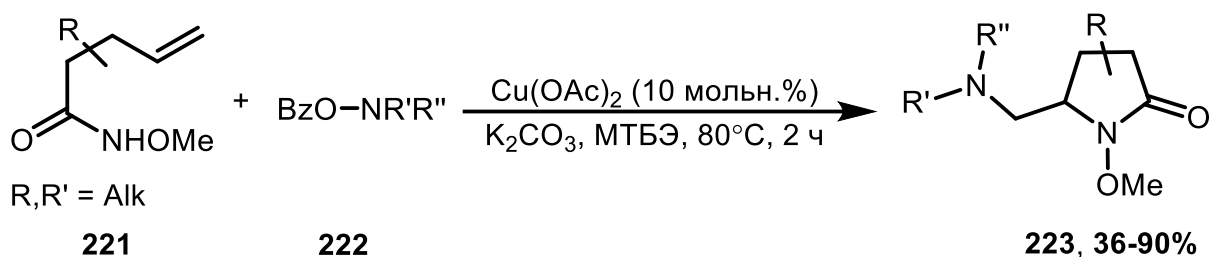
Альтернативная стратегия синтеза 5-алкилпирролидин-2-онов **220** основана на реакции внутримолекулярного гидроаминирования олефинов **219**, содержащих амидные функциональные группы (схема 1.3.4). Эффективная реализация подхода достигается с использованием трехкомпонентной каталитической системы, включающей фоторедокс-катализатор на основе комплекса иридия, дибутилфосфата тетраметиламмония в качестве основания и добавку тиофенола в качестве сокатализатора, что представлено научной группой в публикации [163], а также предшествующем исследовании [164]. В ходе процесса осуществляется прямое каталитическое генерирование амидильных радикалов непосредственно из вторичных амидов через механизм протон-сопряженного переноса электрона (Proton-Coupled Electron Transfer, PCET). Образующийся радикал внутримолекулярно атакует неактивированную двойную связь, что сопровождается циклизацией с образованием пирролидинового цикла.

Схема 1.3.4.



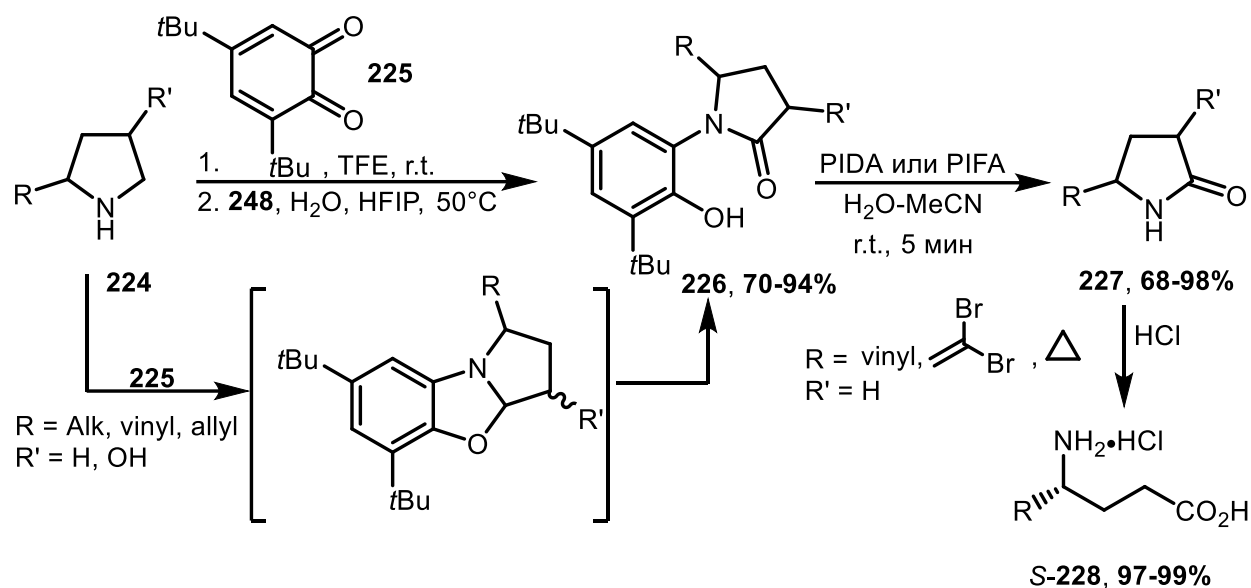
Синтез 5-аминометилзамещенных пирролидин-2-онов **223** может быть реализован посредством диаминирования неактивированной двойной связи непредельных субстратов **221** (схема 1.3.5). Катализируемый медью процесс протекает внутримолекулярно, причем одна из вводимых аминогрупп входит в состав лактамного цикла, а вторая – оказывается в боковой цепи. Одновременную роль источника аминогрупп и окислителя выполняют замещенные *N*-ацилгидроксиламины [165].

Схема 1.3.5.



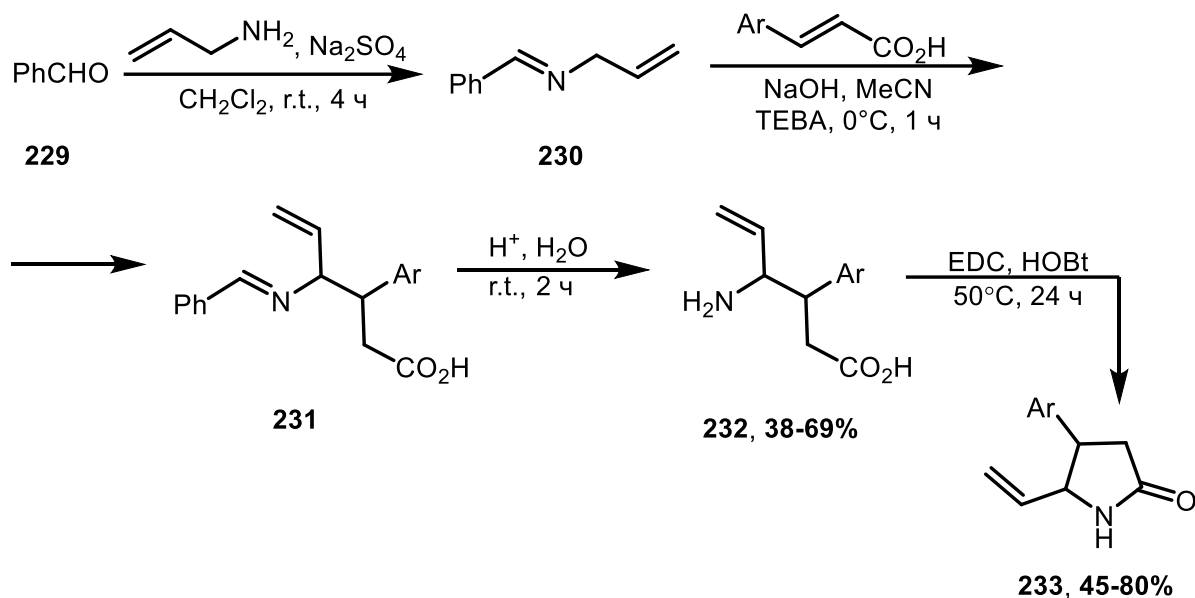
Пирролидин-2-оны **227** могут быть получены при непосредственном окислении замещенного пирролидина **224**, что особенно актуально в последние годы с появлением доступных методов функционализации последнего. Одна из стратегий окисления подразумевает двухэтапный процесс, включающий образование N,O-ацетала в первоначальной реакции с хиноном **225** за счет прямого окисления α -C-H связи цикла пирролидина. Последующие превращения сопровождаются окислением полуаминала тем же *o*-бензохиноном до γ -лактама **227**. Реакция при этом протекает строго по незамещенному α -положению цикла, не затрагивая чувствительные к окислению аллил-, винил-, гидрокси- или аминогруппы, что показано на синтезе аналогов препарата (*S*)-вигабатрин **228** (схема 1.3.6) [166].

Схема 1.3.6.



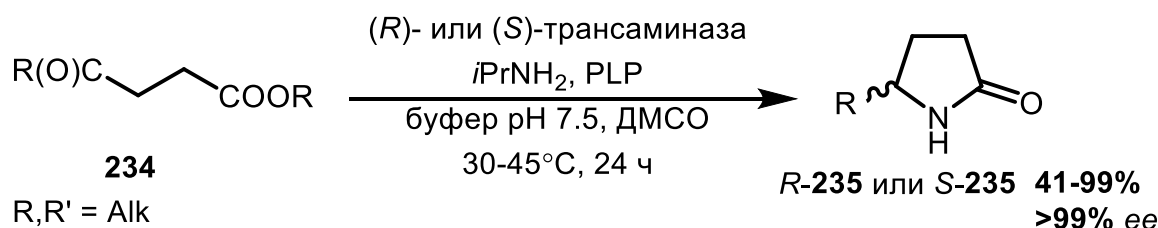
Получение биологически активных аналогов вигабатрина, проявляющих свойства ингибиторов аминотрансферазы (GABA-AT) и обладающих противосудорожной активностью, может реализовываться в несколько стадий. Синтез включает конденсацию бензальдегида с аллиламином с образованием имина **230**, который затем вступает в реакцию Михаэля с замещенной коричной кислотой в присутствии щелочи и хлорида триэтилбензиламмония (ТЕВА) в ацетонитриле. Последующий кислотный гидролиз приводит к образованию аминокислоты **232**, циклизация которой в пирролидинон **233** может осуществляться в присутствии 1-этил-3-(диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) и гидроксибензотриазола (HOBT) (схема 1.3.7) [167].

Схема 1.3.7.



Оптически активные γ -лактамы *R*-**235** могут быть синтезированы в рамках одностадийного процесса ферментативного трансаминирования соответствующих γ -кетозэфиров **234** в присутствии изопропиламина и пиридоксаль-5-фосфата (PLP) в смеси фосфатного буфера и ДМСО (схема 1.3.8). Как продемонстрировано в исследовании [168], данная стратегия позволяет получать целевые соединения с высоким энантиомерным избытком 94-99% *ee*. Ключевым преимуществом метода является возможность направленного синтеза обоих энантиомеров, регулируемого выбором соответствующей (*R*)- или (*S*)-селективной трансаминазы, что было подтверждено на примере ряда 5-алкилзамещенных пирролидин-2-онов.

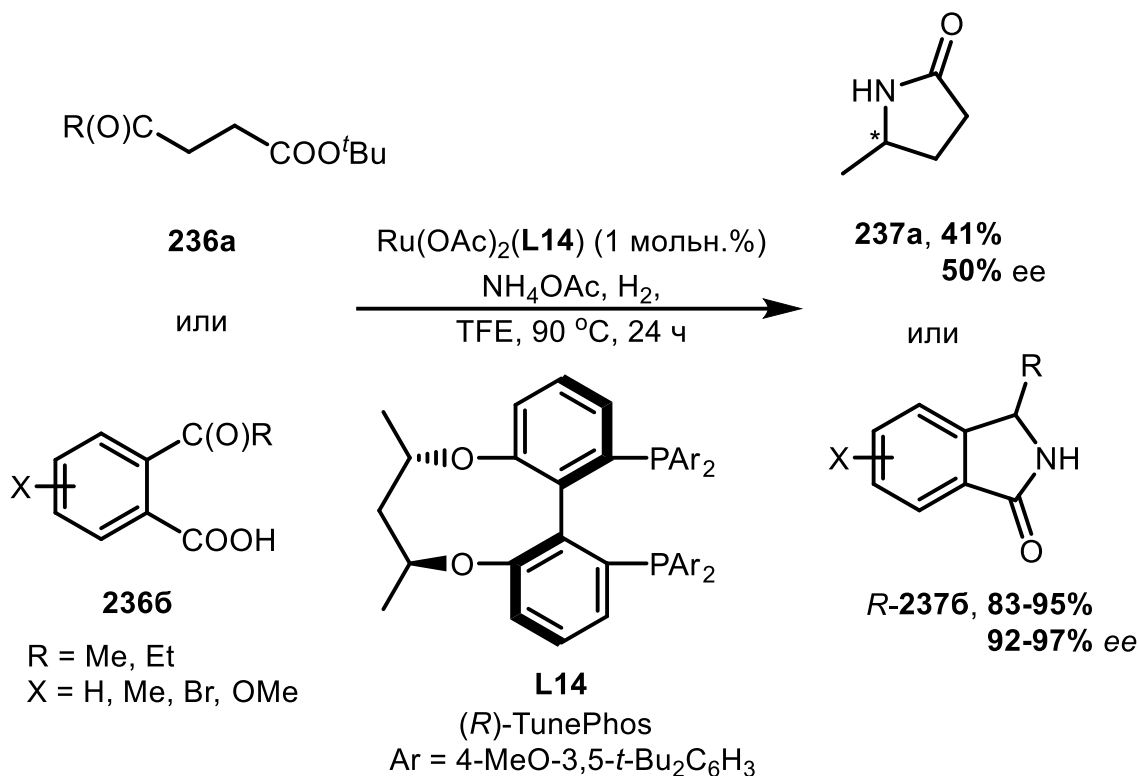
Схема 1.3.8.



Асимметрический подход к получению пирролидин-2-онов **237** включает использование комплекса $\text{Ru}(\text{OAc})_2$ с хиральным лигандом **L14** в качестве катализатора в реакции эфиров **236** с ацетатом аммония (схема 1.3.9). Такой подход важен для получения пирролидин-2-онов, содержащих

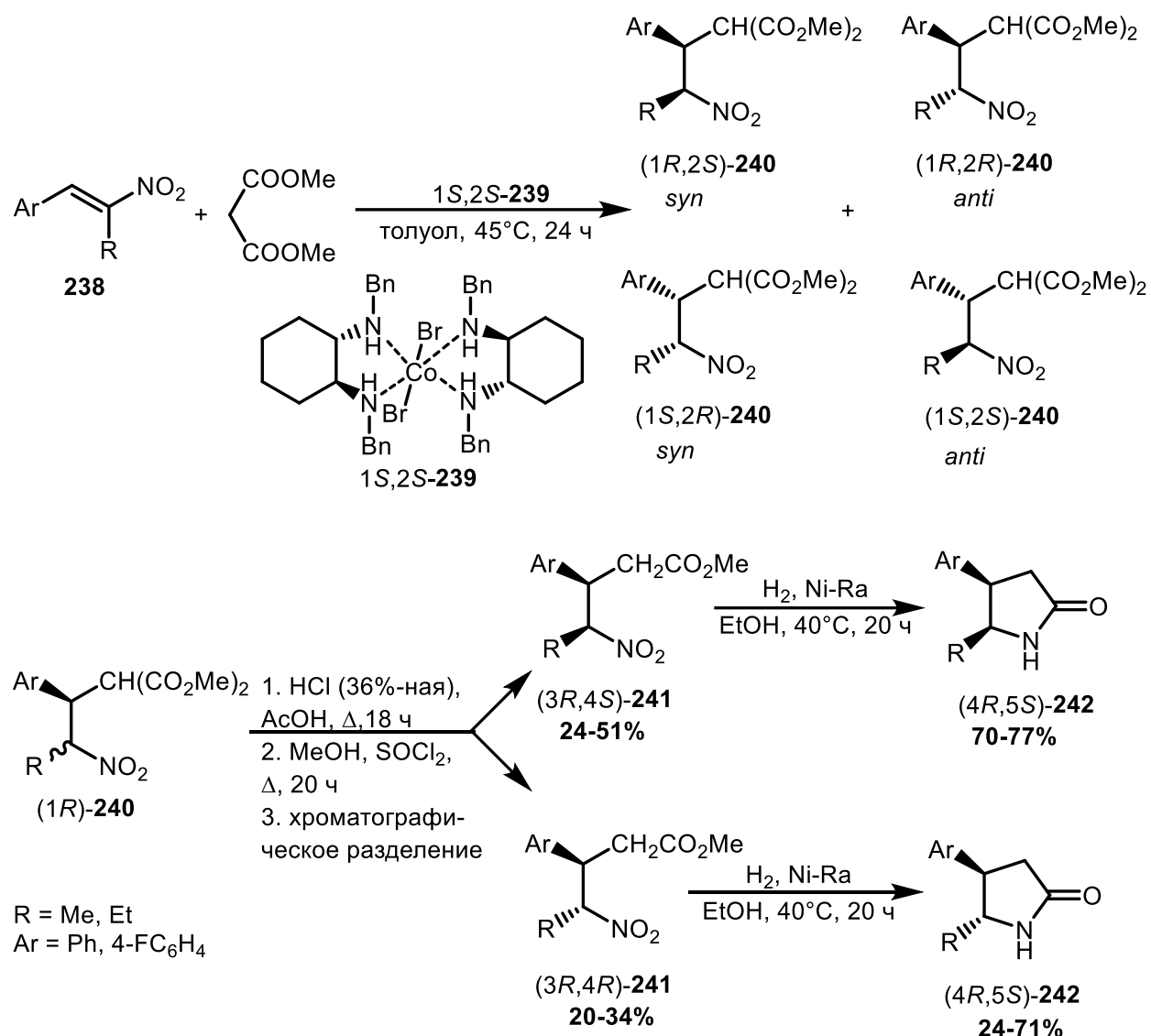
асимметрический атом углерода в соседнем положении с атомом азота, поскольку такие фрагменты часто входят в состав природных соединений или лекарственных препаратов [169].

Схема 1.3.9.



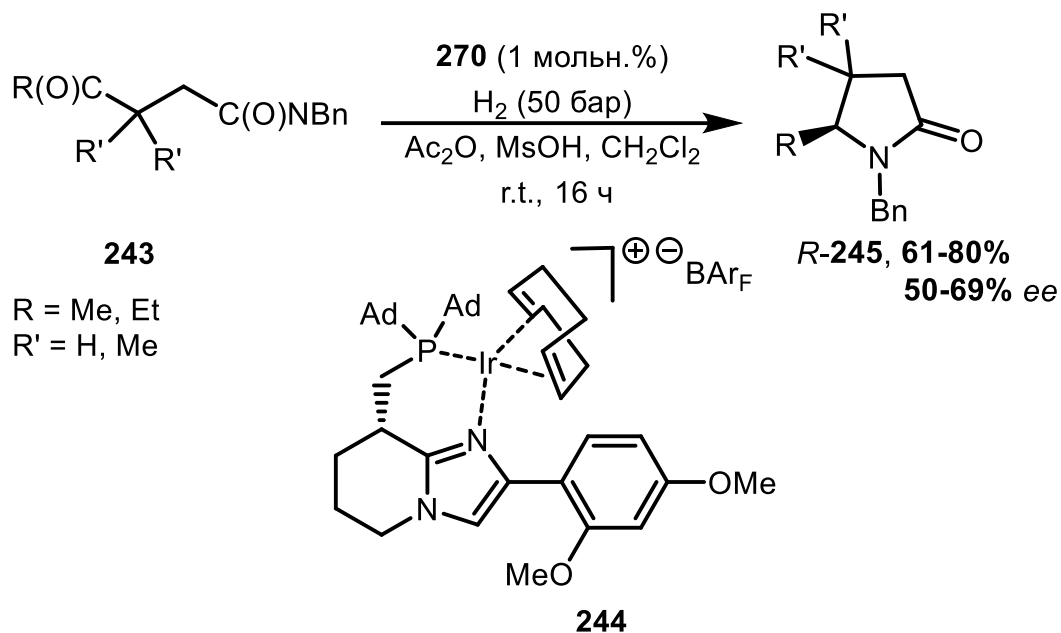
Энантиоселективный синтез 4,5-дизамещенных пирролидинонов **243**, содержащих два стереоцентра, может быть осуществлен в ходе процесса, основной стадией которого является реакция Михаэля между нитроалкеном **238** и малоновым эфиром. Процесс протекает в присутствии хирального комплекса Co **265** и приводит к образованию диастереомерных смесей. Последующее преобразование включает гидролиз и декарбоксилирование одной из сложноэфирных групп с образованием промежуточных эфиров 4-нитрокарбоновых кислот **266**. Полученные после этерификации и разделения на индивидуальные диастереомеры эфиры **267** подвергают восстановлению нитрогруппы в условиях каталитического гидрирования на никеле Ренея, сопровождающемуся внутримолекулярной циклизацией с образованием целевых 4,5-дизамещенных пирролидинонов **268** (схема 1.3.10) [170].

Схема 1.3.10.



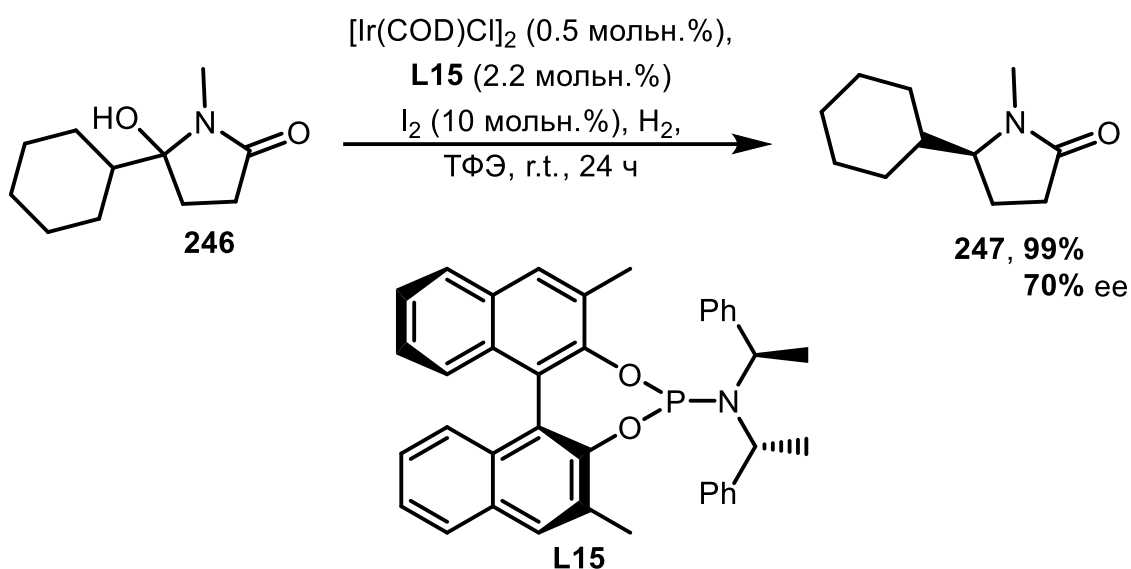
Пирролидин-2-оны **R-245** могут быть получены с высокой энантиоселективностью посредством тандемного процесса, сочетающего кислотно-катализируемую циклизацию ациклических γ -кетоамидов **243** с последующим асимметрическим гидрированием образующихся енамидных интермедиатов (схема 1.3.11). Разработанный синтетический путь, катализируемый комплексом на основе иридия **244** в присутствии MsOH и Ac₂O, позволяет получить продукты в одну стадию, избавляя от необходимости выделения неустойчивых промежуточных енамидов. Исследования механизма процесса также указывают на ключевую роль добавки ангидрида в обеспечении энантиоселективности процесса [171].

Схема 1.3.11.



Другой подход к энантиоселективному варианту реакции может обеспечиваться за счет асимметрического гидрогенолиза замещенных гидроксипирролидин-2-онов **246** при непосредственном участии предкатализатора на основе иридия $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (COD – 1,5-циклооктадиен) в сочетании с хиральным лигандом **L15** (схема 1.3.12) [172].

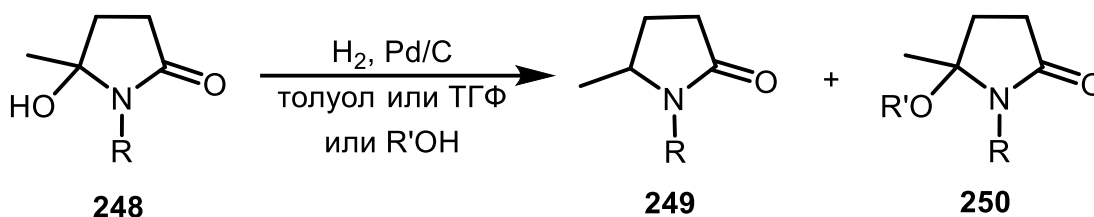
Схема 1.3.12.



Каталитический гидрогенолиз С-О связи в γ -гидрокси- γ -лактамах **248**, протекающий под действием системы Pd/C в атмосфере водорода, представляет собой эффективный и селективный подход к получению

5-алкилпирролидин-2-онов **249** (схема 1.3.13). Наилучший результат при этом достигается в апротонных растворителях (толуол или ТГФ), что обеспечивает направленное образование целевых лактамов без присутствия побочных продуктов замещения **250**, как в случае использования спиртов в качестве растворителей [173].

Схема 1.3.13.

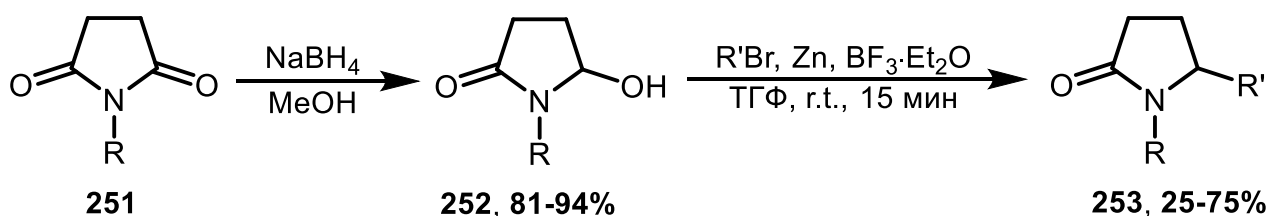


R = Me, Bn

R' = Me, Et, CF₃CH₂

Синтетический подход к *N*-замещенным 5-алкилпирролидин-2-онам **253** может быть обеспечен посредством реакции генерируемых *in situ* *N*-ацилиминиевых ионов с органоцинковыми реагентами в присутствии каталитических количеств BF₃•Et₂O. Ключевой особенностью метода является параллельное образование обоих участников реакции в одной среде: *N*-ацилиминиевых ионов из соответствующего *N*-замещенного 5-гидрокси-пирролидин-2-она **252** под действием кислоты Льюиса, а органоцинкового реагента – из металлического цинка и алкилбромиды. Исходные гидроксипирролидиноны **252** могут быть эффективно получены частичным восстановлением коммерчески доступных сукцинимидов **251** NaBH₄ в спирте (схема 1.3.14) [174].

Схема 1.3.14.

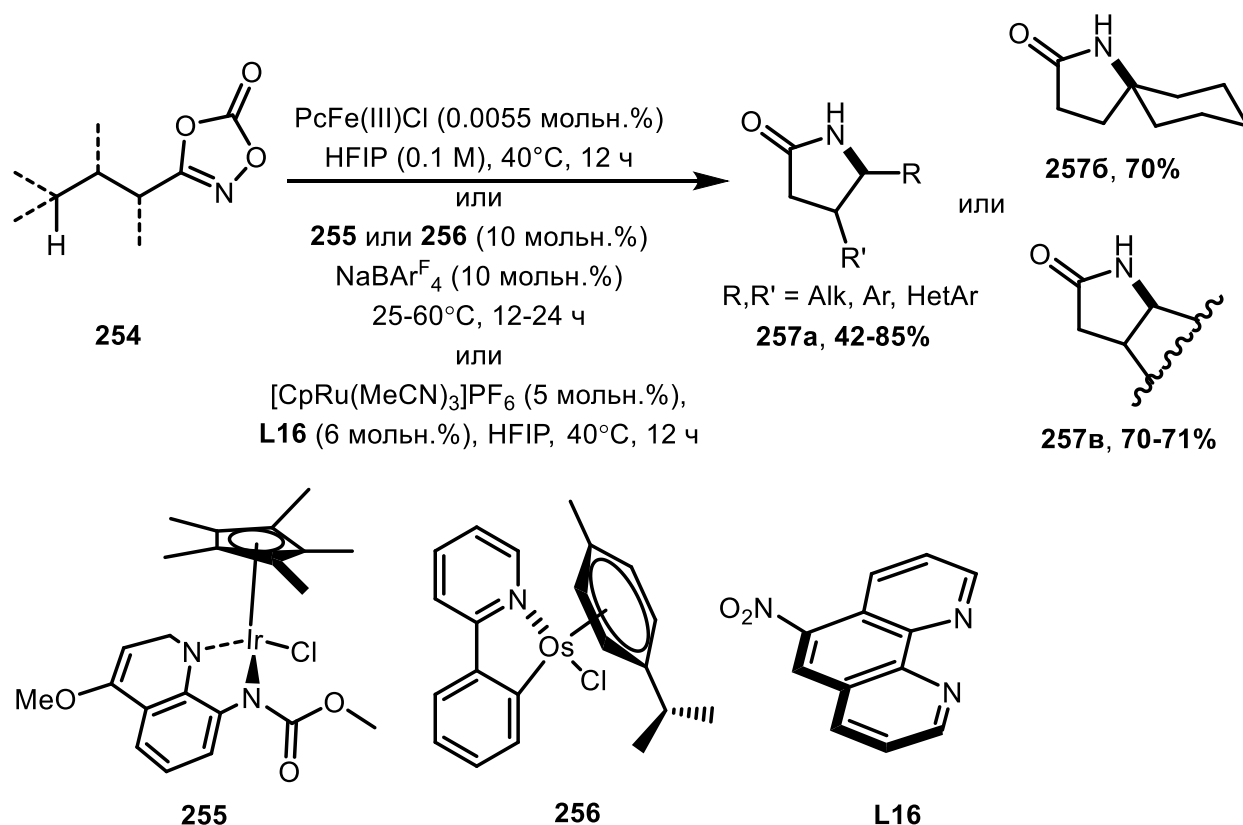


R = Alk, Ar, Bn, (homo)allyl, Boc, pyperonil

R' = allyl, propargyl

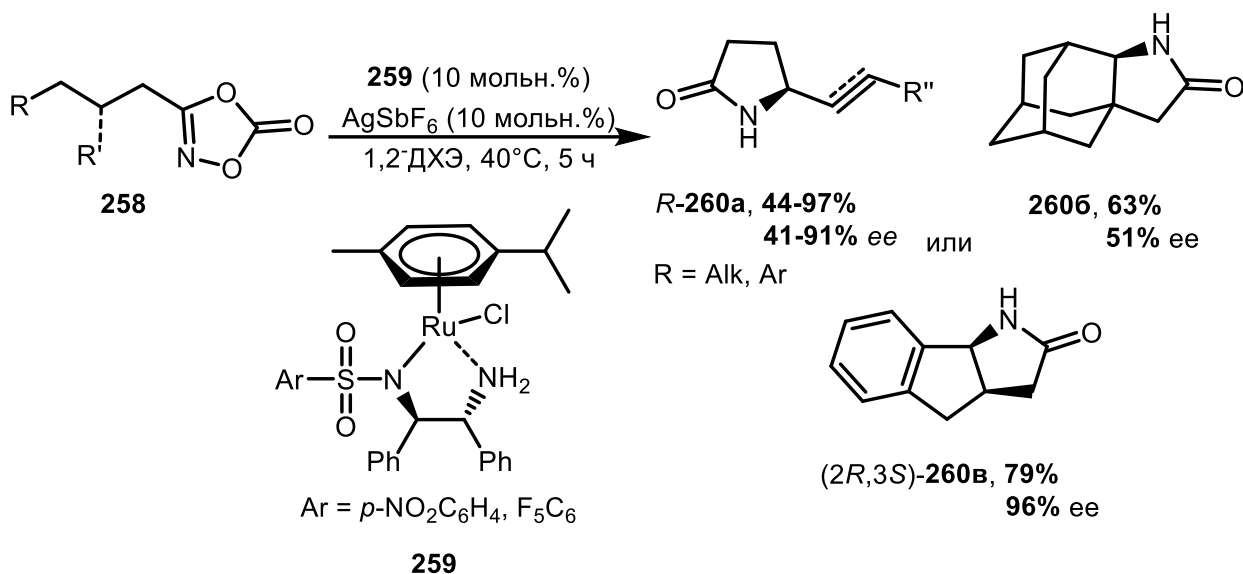
Перспективный подход к синтезу γ -лактамов может быть основан на внутримолекулярном $C(sp^3)$ -H амидировании легко доступных диоксазолонов **254** (схема 1.3.15). Реакция при этом катализируется комплексами на основе иридия [175], осмия(II) [176], рутения [177] или более коммерчески доступного комплекса фталоцианин железа(III) $PcFe(III)Cl$ [178] и протекает в мягких условиях на воздухе. Экспериментальные и расчетные данные при использовании комплекса на основе железа(III) подтверждают гипотезу о протекании реакции по ступенчатому радикальному механизму, ключевыми стадиями которого являются отрыв удаленного атома водорода и последующее замыкание цикла. В то же время при использовании системы на основе иридия(III) экспериментальные данные говорят о протекании реакции через C-H внедрение, а не через радикальный путь.

Схема 1.3.15.



Использование каталитической системы на основе рутения **259** позволяет энантиоселективно получать (*R*)-5-алкил- γ -лактамы **260**, в частности **260a,б**, из соответствующих 1,4,2-диоксазол-5-онов **258** (схема 1.3.16).

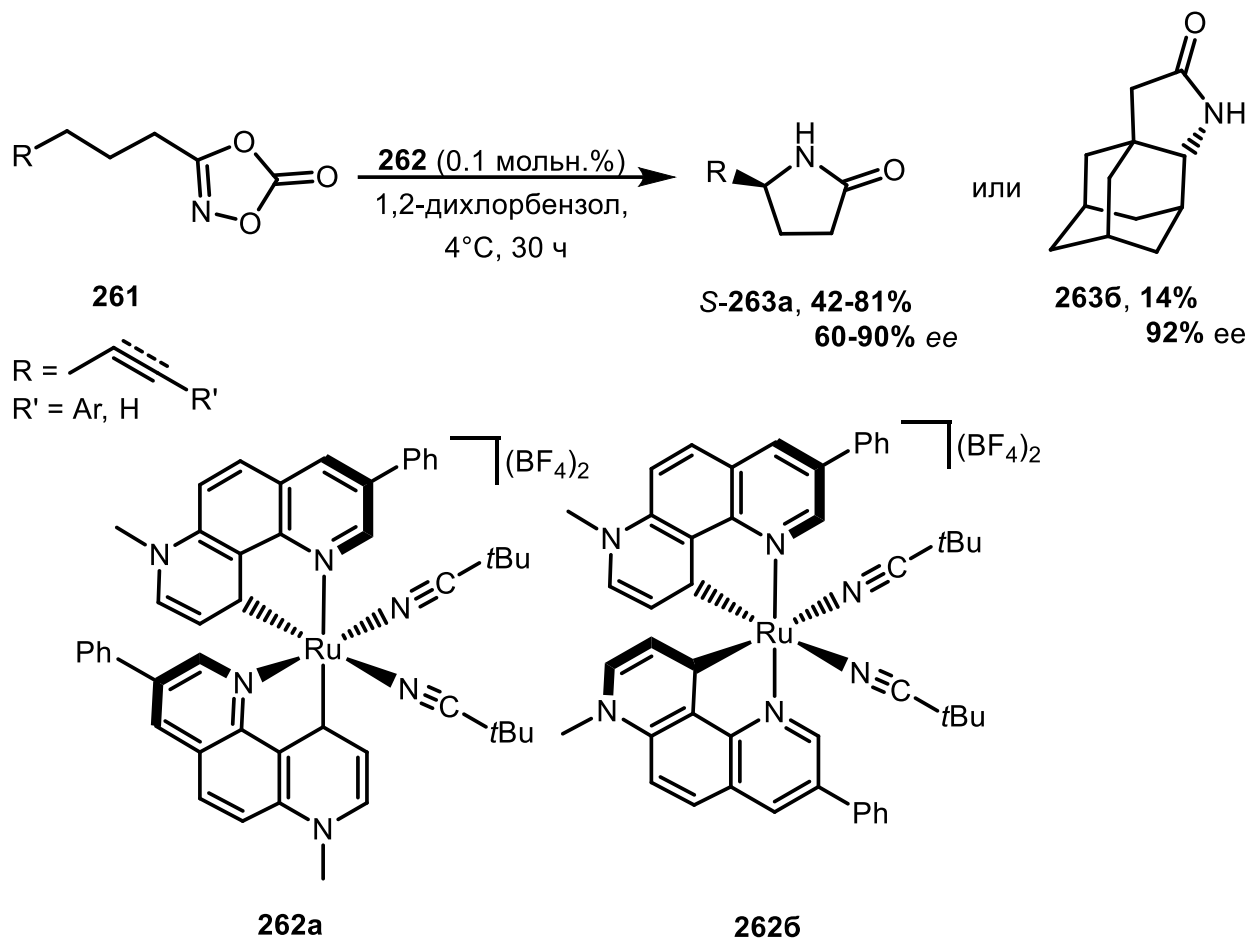
Схема 1.3.16.



Процесс протекает хемоселективно, позволяя избежать образования продуктов конкурирующей перегруппировки Курциуса. Примечательно, что использование указанной каталитической системы обеспечивает селективное взаимодействие образующегося нитрена с субстратом, не затрагивая кратные связи в исходных молекулах с аллильными или пропаргильными заместителями [179].

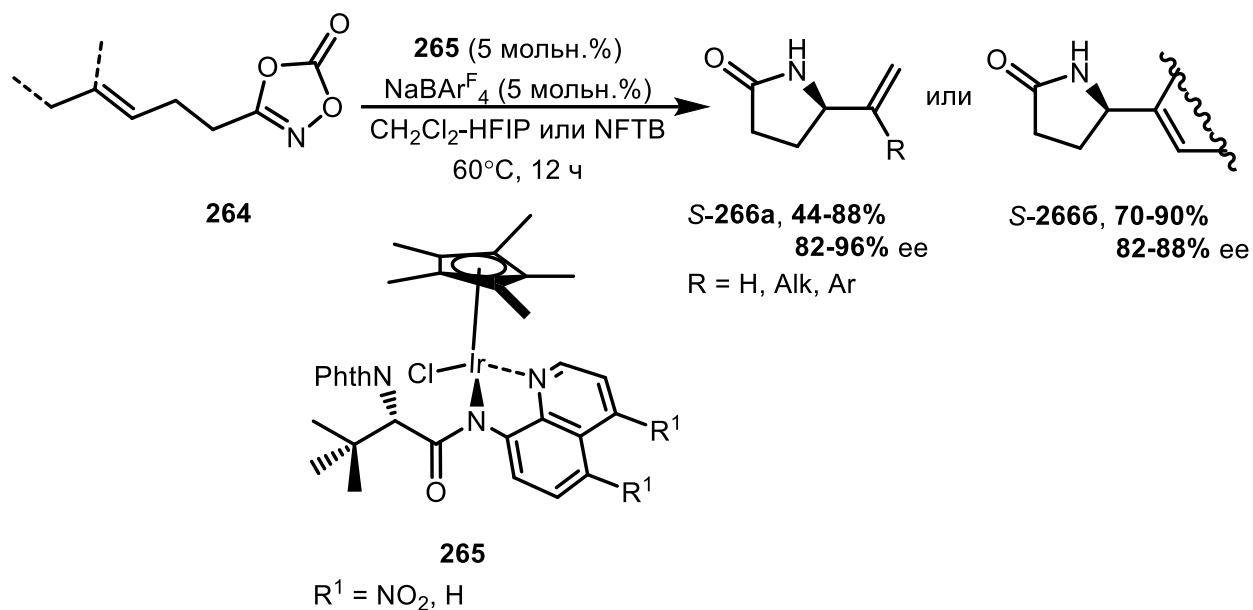
Энантиоселективное получение *S*-изомеров 5-замещенных пирролидин-2-онов **263** посредством внутримолекулярного C-H аминирования 1,4,2-диоксазол-5-онов **261** может быть обеспечено добавлением в реакционную смесь рутениевого катализатора **262a** (схема 1.3.17). Селективному протеканию реакции способствует строение координационной сферы катализатора. В отличие от этого, его C_2 -симметричный аналог **262b** преимущественно способствует протеканию конкурирующей перегруппировки Курциуса с образованием соответствующего изоцианата [180].

Схема 1.3.17.



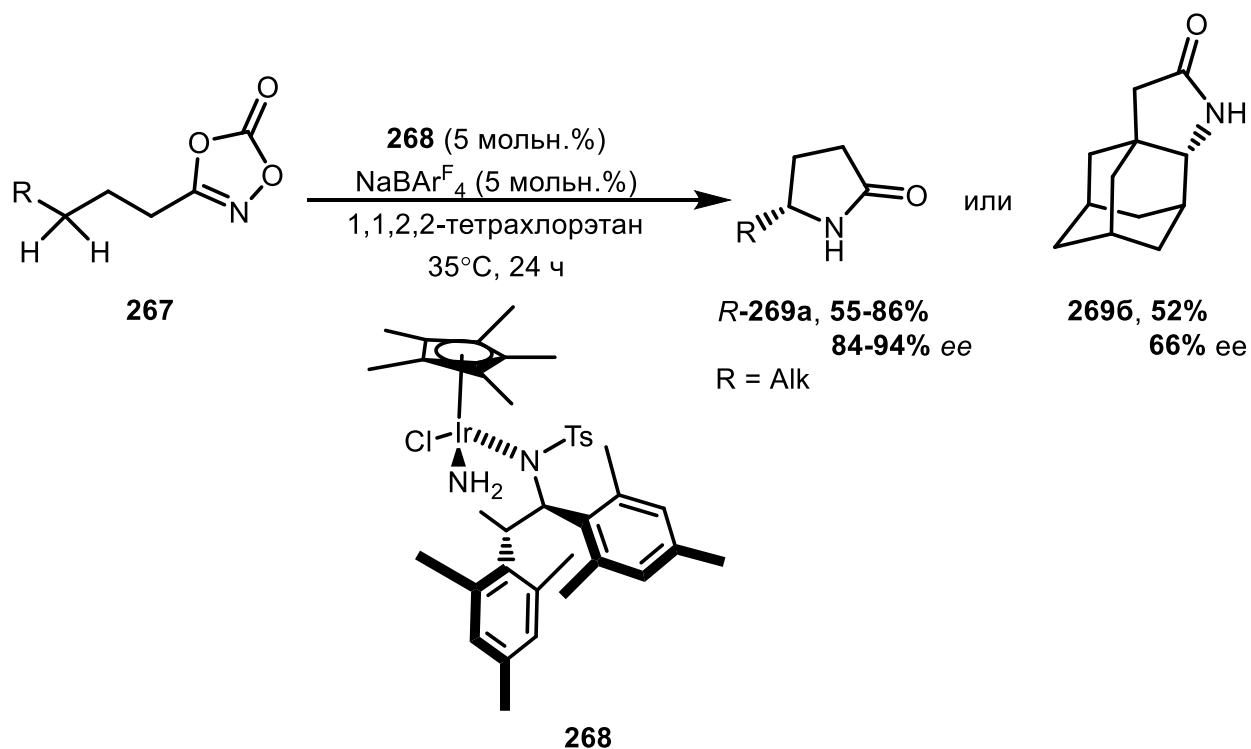
Аллил-замещенные γ -лактамы **266a,б** могут быть селективно получены в результате иридий-катализируемого внутримолекулярного присоединения ацилнитрена по двойной связи исходных 1,4,2-диоксазол-5-онов **264** (схема 1.3.18). Процесс протекает с высокой региоселективностью благодаря лиганд-опосредованному элиминированию протона из интермедиата, обеспечивающему образованию продуктов, преимущественно имеющих *E*-конфигурацию кратной связи. Энантиоселективный вариант реакции может быть обеспечен использованием хирального катализатора **265** в смеси CH_2Cl_2 -HFIP или NFTB. Применение таких систем позволяет обеспечить высокую энантиоселективность синтеза γ -лактамов с *S*-конфигурацией асимметрического центра [181].

Схема 1.3.18.



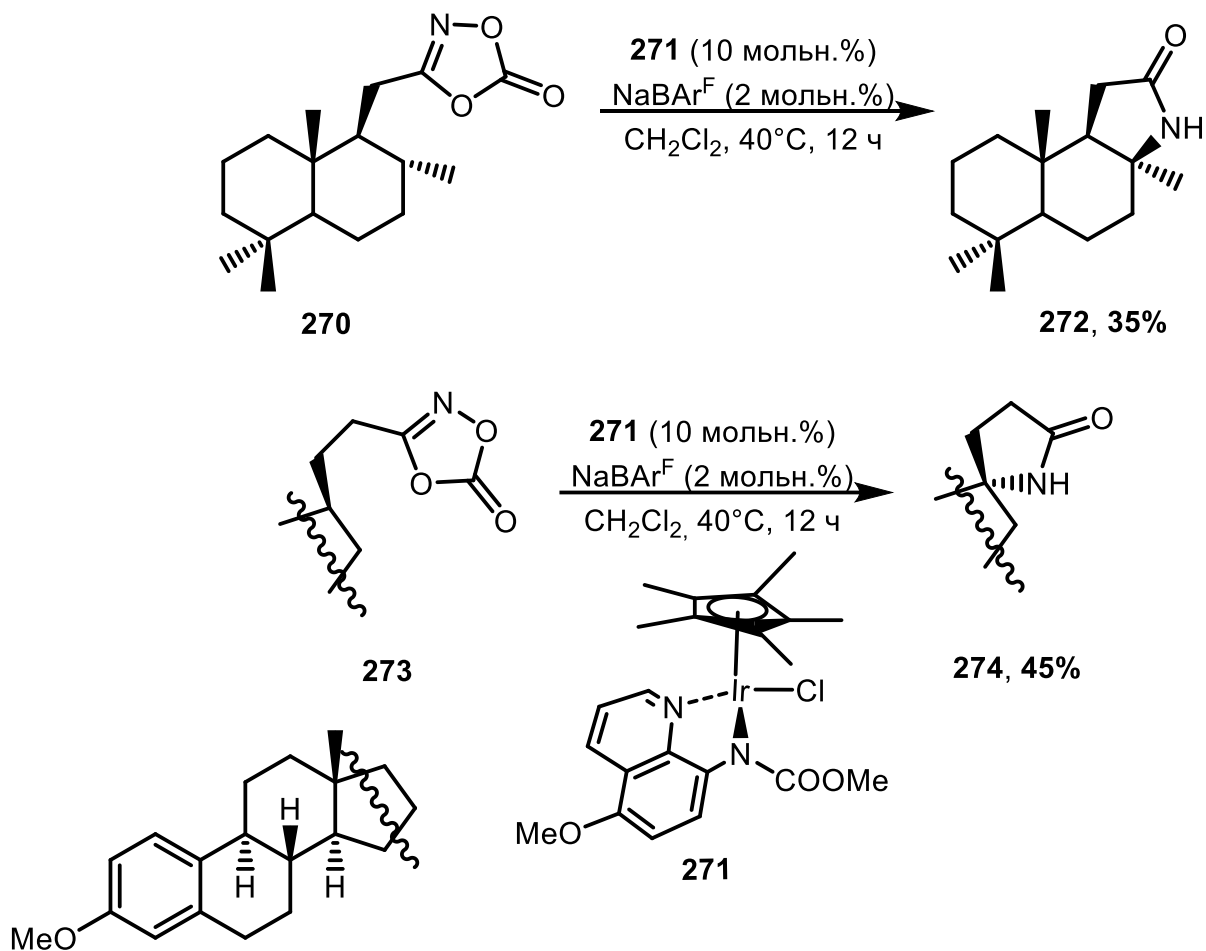
Стереохимия процесса во многом определяется не только природой каталитической системы, но и структурой молекулы исходного соединения. В случае хиральных субстратов реакция обычно протекает с полным сохранением конфигурации. При этом для ахиральных субстратов в некоторых случаях удастся добиться высокой энантиоселективности. Как показано в работе [182], применение иридиевого катализатора **268** позволяет получать *R*-лактамы **269** с энантиомерным избытком >84% из прохиральных субстратов **267** (схема 1.3.19). Столь же эффективный стереоконтроль достигается при формировании молекул с несколькими стереогенными центрами.

Схема 1.3.19.



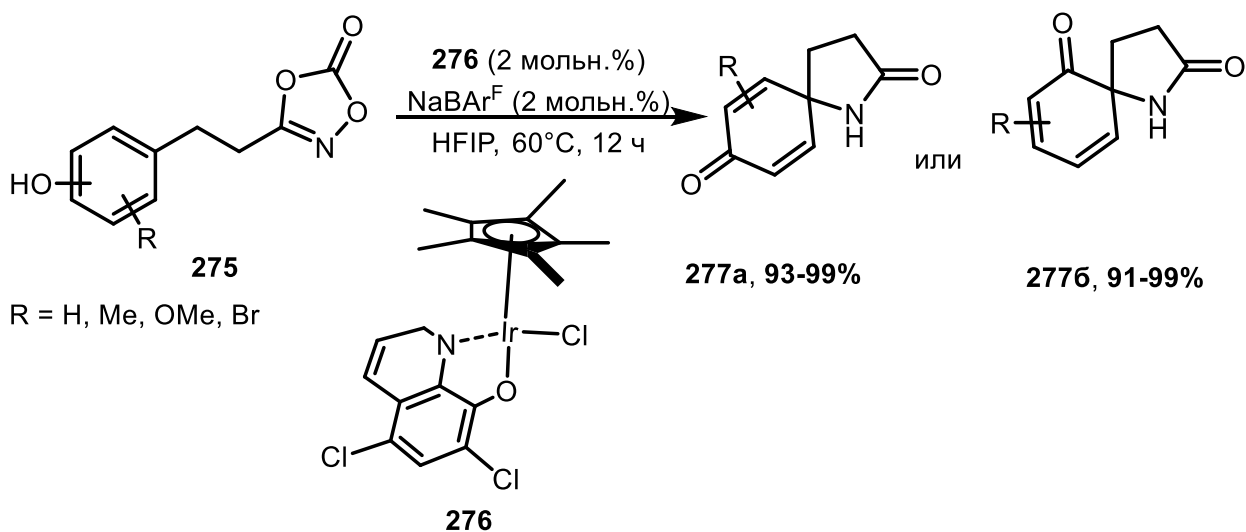
Особый интерес представляет возможность применения подобных подходов для синтеза спироциклических или конденсированных полициклических систем, что описано в недавнем исследовании [183] на примере производных сесквитерпена склареолида **270** и биологически активного ингибитора 17 β -HSD (17 β -гидроксистероиддегидрогеназа) стероидной природы **273** (схема 1.3.20).

Схема 1.3.20.



Спиро- γ -лактамы **277a** или **2776** также могут быть получены путем региоселективного С-Н аминирования арилсодержащих диоксазолонов **275** (схема 1.3.21).

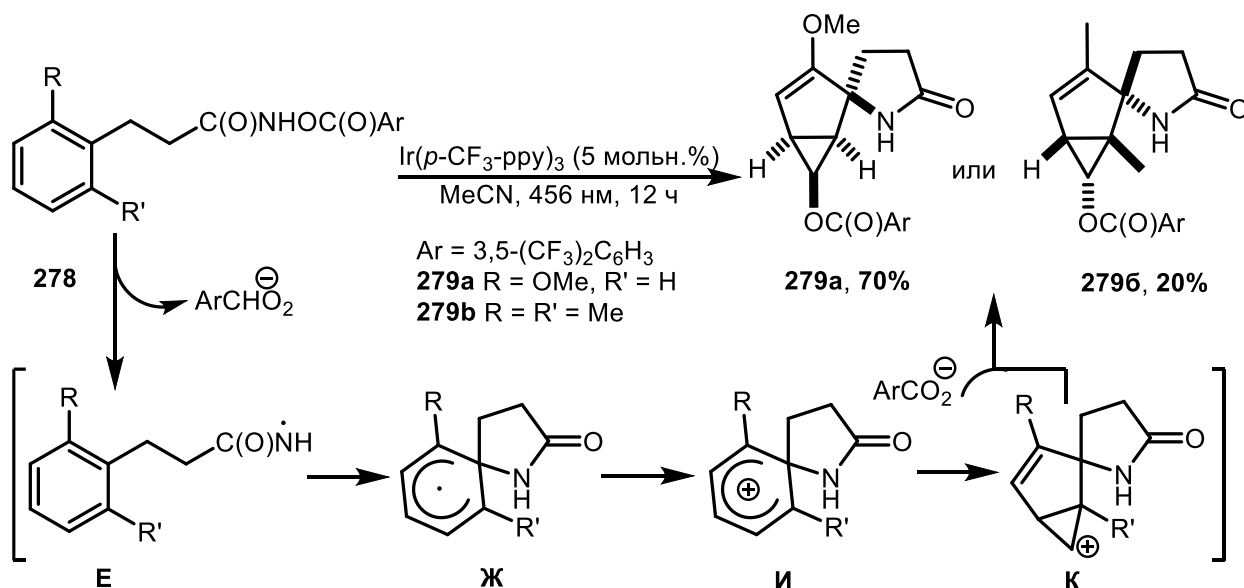
Схема 1.3.21.



Важным фактором, определяющим «фиксацию» спироциклической структуры, является стабилизация ключевого промежуточного соединения через образование хиноидной системы. Процесс также сопровождается деароматизацией в заместителе исходного диоксазолона [184].

Другая стратегия синтеза спиролактамов **279a,б** может быть основана на превращениях производных **278**. В присутствии комплекса *fac*-трис-[2-(4-(трифторметилфенил)пиридин)]иридата(III) ($\text{Ir}(p\text{-CF}_3\text{-ppy})_3$) под действием видимого света инициируется одноэлектронный перенос, приводящий к гомолитическому разрыву связи N-O и генерации амидильного радикала. Последующая внутримолекулярная *inco*-атака радикала на ароматическое кольцо сопровождается образованием спироциклического радикального интермедиата. Дальнейший процесс сопровождается формированием катиона и его последующей перегруппировкой, которые в конечном итоге приводят к образованию целевого спиро-γ-лактама **279** (схема 1.3.22) [185].

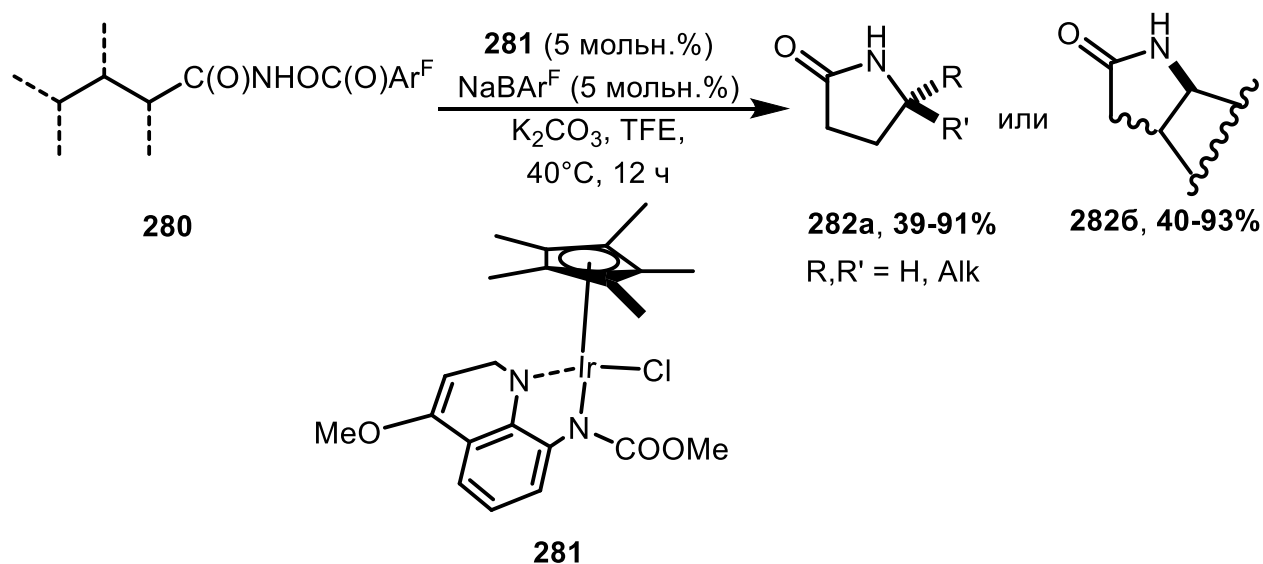
Схема 1.3.22.



Производные карбоновых кислот **280** представляют собой эффективную альтернативу диоксазолонам в качестве предшественников ацилнитренов для синтеза пирролидин-2-онов **282a,б** (схема 1.3.23). Катализируемое комплексом на основе иридия **281** внутримолекулярное C-H аминирование данных субстратов в среде 2,2,2-трифторэтанола позволяет получать

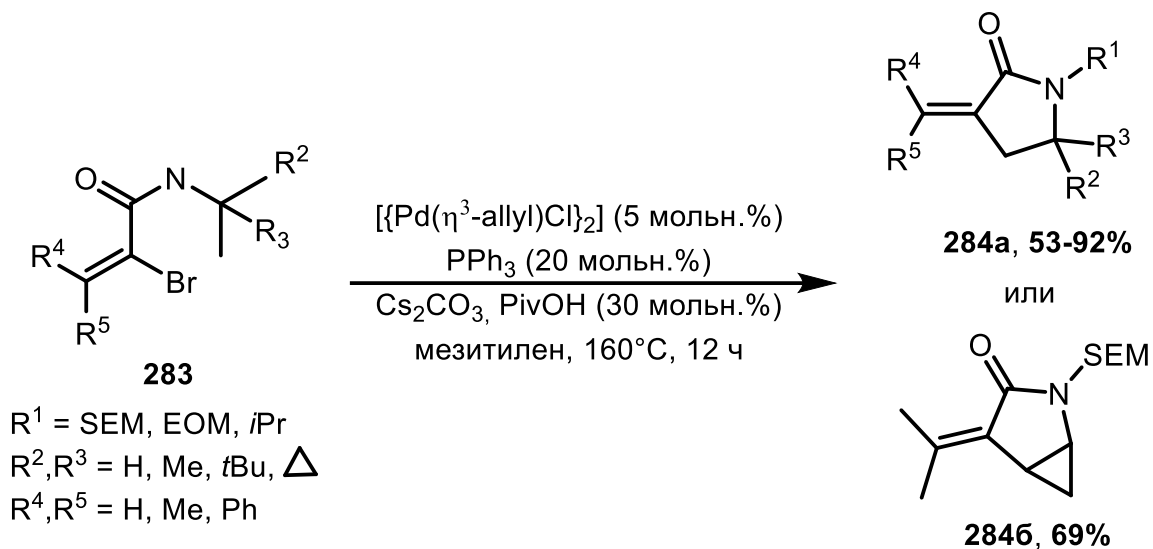
5-замещенные лактамы **282**, в том числе конденсированные, с достаточно высокими выходами. Критически важным фактором эффективности процесса является добавка карбоната щелочного металла, что, согласно экспериментальным и расчетным данным, обусловлено образованием активного Ir-нитренового комплекса в процессе реакции [186].

Схема 1.3.23.



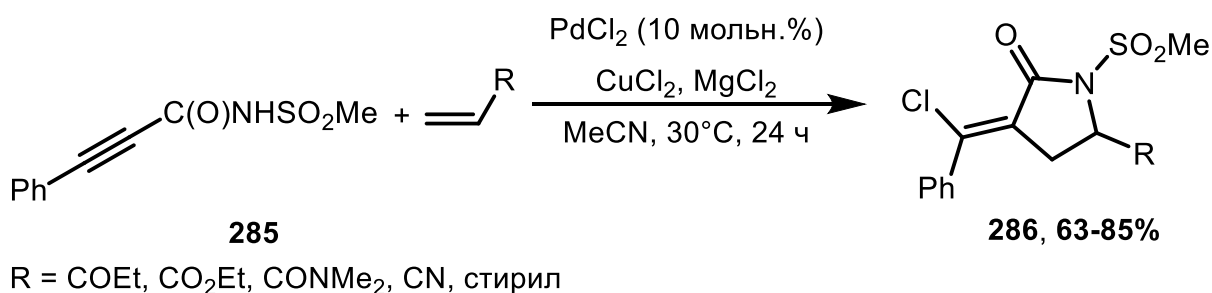
Синтез α -алкилиден- γ -лактамов **284a,б** из моно- или ациклических бромалкенов **283** (схема 1.3.24), предложенный авторами исследования [187], основан на внутримолекулярном палладий-катализируемом C(sp³)-H алкенилировании. Каталитическая система на основе аллилпалладиевого комплекс-трифенилфосфин в сочетании с Cs₂CO₃ в качестве основания обеспечивает высокую селективность циклизации, сопровождающуюся формированием пятичленного лактамного цикла с экзоциклической двойной связью. Метод оказывается применим к различным заместителям (R₂), кроме вторичных C(sp³)-H связей (исключение - циклопропильный).

Схема 1.3.24.



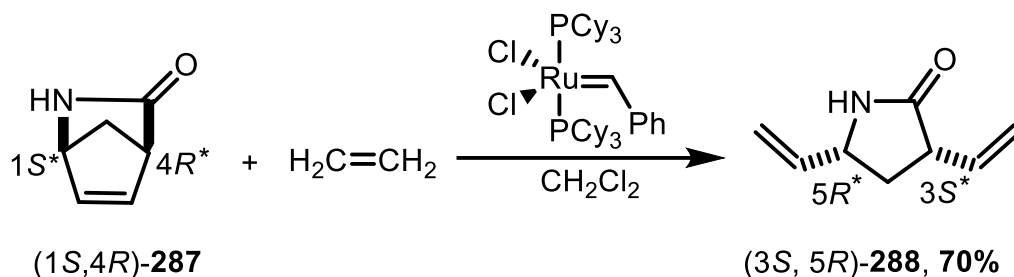
Метод синтеза γ -замещенных метилен- γ -лактамов **286a,б** был предложен научной группой [188] и включал палладий-катализируемое межмолекулярное карбоамидирование алкенов **285** (схема 1.3.25). Процесс протекает в условиях аэробного окисления в присутствии системы на основе $\text{PdCl}_2\text{-CuCl}_2$ с добавкой MgCl_2 , что обеспечивает высокую эффективность каскадной циклизации, сопровождающейся образованием лактамного цикла. Для продуктов синтеза при этом обеспечивается высокая *Z*-селективность (соотношение *Z/E*, как правило, превышает 92:8).

Схема 1.3.25.



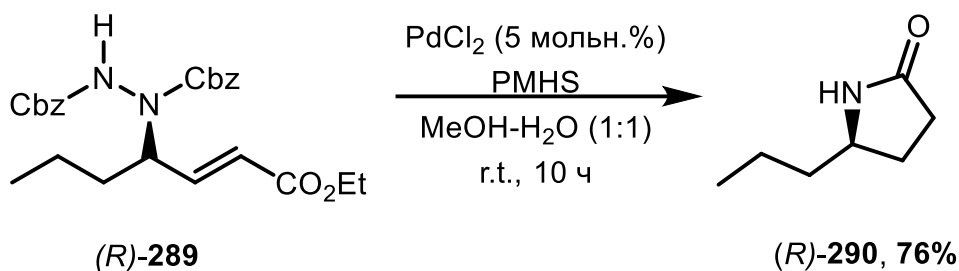
Некоторые ненасыщенные бициклические системы при введении в реакцию метатезиса могут быть преобразованы с высокой степенью стереоселективности и сохранением конфигурации асимметрических центров субстрата. Обработка бициклического производного (1*S*,4*R*)-**287** этиленом в присутствии катализатора Граббса первого поколения приводила к 3,5-дивинилпирролидин-2-ону (3*S*,5*R*)-**288** (схема 1.3.26) [189].

Схема 1.3.26.



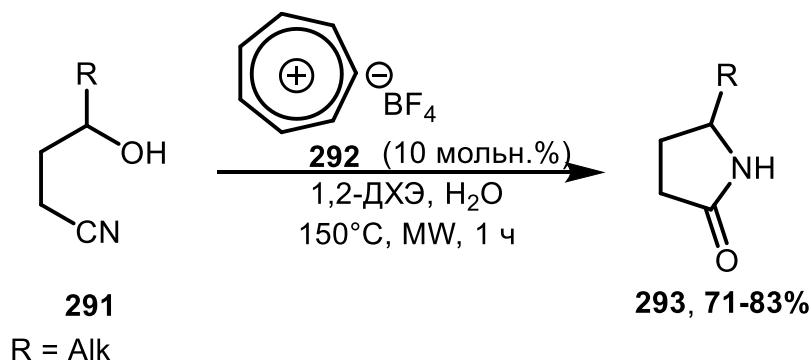
В условиях расщепления N-N связи замещенных гидразинов могут быть получены 5-алкилпирролидин-2-оны, что продемонстрировано на примере лактама *R*-**290** (схема 1.3.27). Реакция катализируется хлоридом палладия(II) с использованием полиметилсилоксана в качестве экологически безопасного восстановителя в растворе MeOH-H₂O. При этом наблюдается сохранение конфигурации асимметрического центра субстрата [190].

Схема 1.3.27.



Некоторые γ-цианоспирты **291** служат перспективными субстратами для синтеза γ-лактамов **293** посредством тропилий-катализируемой внутримолекулярной реакции Риттера (схема 1.3.28).

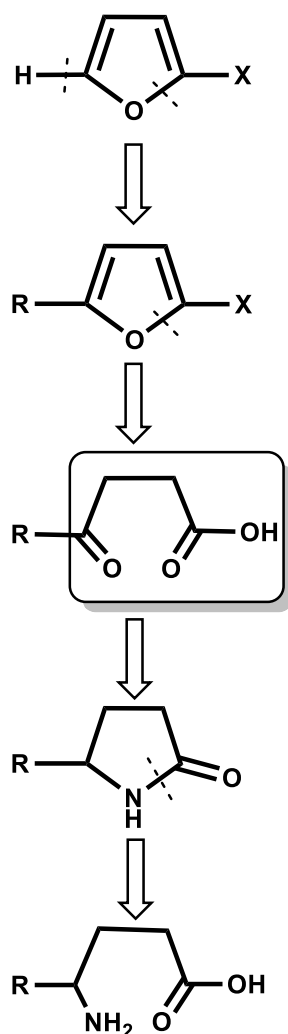
Схема 1.3.28.



Процесс осуществляется при микроволновом облучении реакционной смеси в 1,2-дихлорэтане в присутствии воды [191].

Проведенный анализ литературных данных демонстрирует тенденцию стремительного развития пока еще относительно немногочисленного (относительно β -замещенных аналогов) подходов к синтезу γ -замещенных аналогов ГАМК и их предшественников – 5-алкилпирролидин-2-онов. Наиболее перспективными представляются стратегии, опирающиеся на принципы «зеленой» химии, а также обеспечивающие доступ к получению оптически чистых лактамов и соответствующих им аналогов ГАМК, представляющие интерес для фармакологических исследований.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ¹



Отправной точкой данного исследования были выбраны производные фурана (рисунок 1; X = COOH, CHO, C(O)CH₃), доступные из биомассы, как потенциальные молекулы-платформы для получения соединений более сложного строения. Замещенные фураны содержат зашифрованный 1,4-дикарбонильный фрагмент, что обуславливает интерес к их модификации с целью получения неописанных ранее аналогов ГАМК. Также было установлено, что в литературе отсутствуют примеры синтеза аналогов ГАМК из такого доступного сырья, как замещенные фуранкарбальдегиды и фуранкарбоновые кислоты (рисунок 1). Более того, сильно ограниченным является количество примеров введения в подобные субстраты алифатических или ароматических заместителей, а синтез γ -оксобутановых кислот, которые могут служить предшественниками γ -аминомасляных кислот, и вовсе ограничивался несколькими способами получения левулиновой кислоты.

Рисунок 1. Концепция исследования

Введение в молекулу алкильных заместителей, в частности адамантанового, может не только оказывать влияние на биологическую активность соединения, но и существенно повышать его липофильность, облегчая проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [192]. Это обстоятельство имеет существенное значение при разработке аналогов ГАМК,

¹ Нумерация соединений и рисунков в обсуждении результатов начинается с единицы и не совпадает с нумерацией в обзоре литературы

что обуславливает особое внимание, которое в работе уделено адамантансодержащим производным.

Исследование данных реакций, по нашему предположению, может способствовать разработке нового подхода к синтезу аналогов ГАМК из доступного фуранового сырья через промежуточную стадию получения γ -кетокарбоновых кислот (рисунок 1). Подобный подход потенциально может быть экономически выгодным за счет использования доступного сырья из возобновляемых источников, а также соответствовать требованиям зеленой химии.

2.1. Алкилирование фуранов, катализируемое кислотами Бренстеда [193]

2.1.1. Синтез 5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот

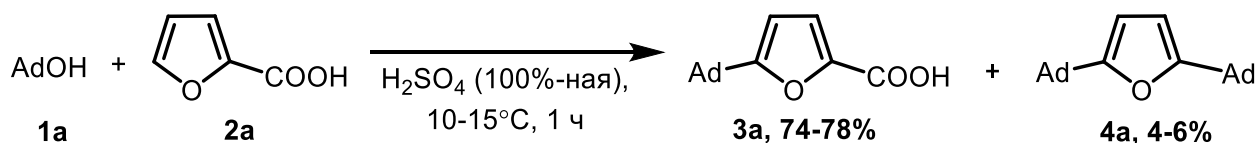
Основными объектами первой стадии нашего исследования были выбраны 5-замещенные карбонилсодержащие фураны. Наиболее распространенные пути их получения включают реакции кросс-сочетания, алкилирования дианиона пироглиевой кислоты, реакции Меервейна и Фриделя-Крафтса. Однако каждый из подходов имеет свои ограничения, включающие необходимость использования дорогих или труднодоступных реагентов, низкую селективность, а также ацидофобность фуранового цикла в присутствии сильных кислот Льюиса или минеральных кислот, не позволяющие охватить широкий круг субстратов. Это обуславливает необходимость разработки новых, более универсальных, экологических и экономически выгодных подходов к получению замещенных карбонилфуранов.

Наиболее перспективным для дальнейших исследований, на наш взгляд, является алкилирование фуранового цикла по реакции Фриделя-Крафтса. В большинстве случаев оно предполагает использование алкилгалогенида в

качестве алкилирующего агента и кислоты Льюиса в качестве катализатора [109-111, 114]. Мы сосредоточили усилия на разработке процесса, катализируемого кислотами Бренстеда, позволяющего использовать более синтетически и коммерчески доступные спирты вместо алкилгалогенидов. Адамантан-1-ол (**1a**) является отличным алкилирующим агентом [66] в присутствии кислотных катализаторов благодаря способности к образованию стабильного и реакционноспособного карбокатиона [194, 195]. Введение фармакофорного адамантанового фрагмента и его гомологов также способствовало бы получению соединений с потенциальной биологической активностью.

На первом этапе исследовали возможности синтеза необходимых производных на основе реакции адамантан-1-ола (**1a**) с карбонилсодержащими фуранами в среде концентрированной серной кислоты. В качестве модельной реакции было выбрано взаимодействие фуран-2-карбоновой (пироглизово́й) кислоты (**2a**) с адамантан-1-олом (далее AdOH) (**1a**) в концентрированной H_2SO_4 (схема 2.1.1.1).

Схема 2.1.1.1.



В результате варьирования мольных соотношений реагентов, концентрации серной кислоты, а также температуры и времени реакции (таблица 1) в оптимизированных условиях удалось достичь выхода 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3a**) 74-78%. Наибольшее влияние на ход реакции оказывает температура реакционной смеси, повышение которой приводит к существенному снижению выхода целевой кислоты **3a** (строки 1-6) наряду с увеличением времени проведения процесса (строка 8) за счет её частичного осмоления.

Таблица 1. Оптимизация условий реакции фуран-2-карбоновой кислоты (**2a**) с AdOH (**1a**)^a в H₂SO₄

	Количество H ₂ SO ₄ (мл)	Концентрация H ₂ SO ₄ , %	Экв. 2a , моль	T, °C	Время реакции, ч	Выход 3a , %
1	5	93	1	25	1	42
2	5	100	1	25	1	49
3	5	100	1.5	25	1	54
4	7	100	1.5	25	1	58
5	7	93	1.5	25	1	55
6	7	100	1.5	35	1	37
7	7	100	1.5	0	1	62
8	7	100	1.5	0	12	42
9	7	100	1.5	0	3	72
10	7	100	2	0	3	76
11	7	100	1.2	0	2	74
12	10	100	1.2	0	1	78

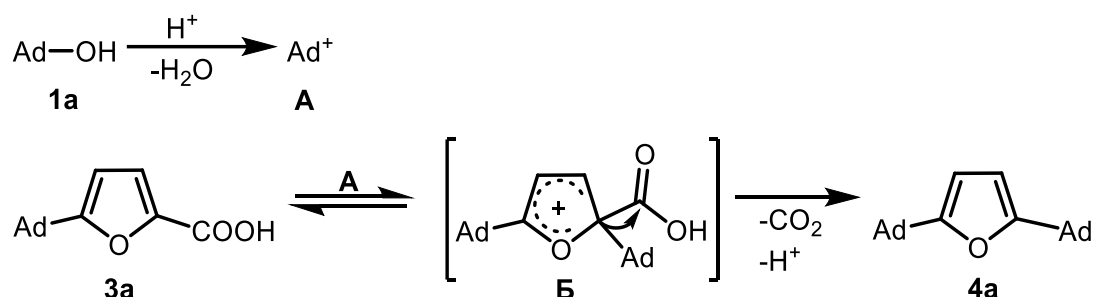
^a0.5 г (3.29 ммоль) **1a**

Для достижения наибольшего выхода целевой кислоты **3a** необходимо использовать небольшой избыток фуранкарбоновой кислоты **2a** (строки 3-4, 8-11), который легко может быть отделен от продукта путем промывания водой в виду ее хорошей растворимости. Повышение концентрации H₂SO₄ также оказывало положительный эффект на ход процесса. Наилучший результат при этом наблюдался при проведении реакции с 1.2 экв. кислоты **2a** в течение 2 ч в 100%-ной H₂SO₄ (7 мл на 0.5 г спирта) при 0-5°C (строка 11). Дальнейшее увеличение количеств кислот существенного влияния на ход процесса не оказывало, как и не наблюдалось значительной зависимости выхода продукта от порядка смешивания реагентов. Очистка целевой кислоты **3a** проводилась путем переосаждения в 15%-ным KOH_{водн.} с последующим фильтрованием раствора соли и высаживанием продукта HCl_{конц.}

Продуктов побочных процессов полизамещения или изомеризации, характерных для подобных реакций, обнаружено не было. Однако 2,5-ди(адамantan-1-ил)фуран (**4a**) был выделен с низким выходом (4-6%) при масштабировании реакции. Его образование может быть связано с

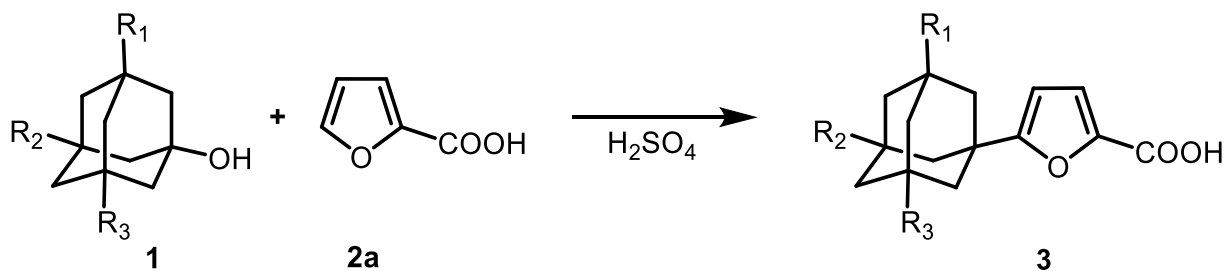
ипсо-замещением карбоксильной группы. Для ароматических кислот такой ход процесса может реализовываться при повышении электронной плотности в ароматическом цикле за счет наличия электронодонорных заместителей [196] или гетероатома, как в нашем случае. При этом вероятность *ипсо*-замещения оказывается выше в более электронообогащенных положениях, которыми в фурановом цикле являются α -положения. Предположительно процесс протекает через образование комплекса **Б** с последующим отрывом карбоксильной группы в виде углекислого газа [197] и получением 2,5-ди-(адамантан-1-ил)фурана (**4а**) (схема 2.1.1.2).

Схема 2.1.1.2.



С целью исследования границ применимости метода в реакцию с пироглизовой кислотой (**2а**) вводили ряд замещенных адамантанолов (**1б-и**) (схема 2.1.1.3). Были получены соответствующие фуран-2-карбоновые кислоты с моно-, ди- и тризамещенным адамантановым фрагментом **3б-и**. В нескольких случаях также были выделены соответствующие 2,5-диадамантилфураны **4б** и **4в** с незначительным выходом. Примечательно, что, несмотря на наличие в цикле различных алкильных или дихлорметильного заместителей, обладающих акцепторным характером в составе адамантанового фрагмента [198-200], фуранкарбоновые кислоты **3б-и** были получены с достаточно высокими выходами.

Схема 2.1.1.3.



1б $R_1 = \text{Me}, R_2 = R_3 = \text{H}$

1в $R_1 = \text{Et}, R_2 = R_3 = \text{H}$

1г $R_1 = \text{CH}_2\text{Cl}, R_2 = R_3 = \text{H}$

1д $R_1 = R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{H}$

1е $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{Et}, R_3 = \text{H}$

1ж $R_1 = R_2 = R_3 = \text{Me}$

1и $R_1 = \text{Et}, R_2 = R_3 = \text{Me}$

3б $R_1 = \text{Me}, R_2 = R_3 = \text{H}$ **65%**

3в $R_1 = \text{Et}, R_2 = R_3 = \text{H}$ **72%**

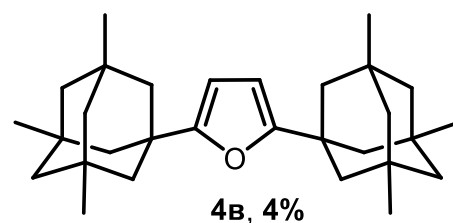
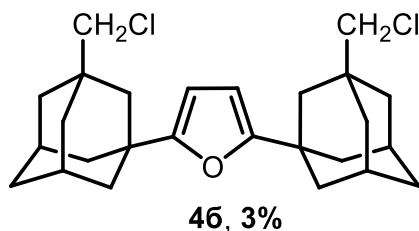
3г $R_1 = \text{CH}_2\text{Cl}, R_2 = R_3 = \text{H}$ **70%**

3д $R_1 = R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{H}$ **73%**

3е $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{Et}, R_3 = \text{H}$ **69%**

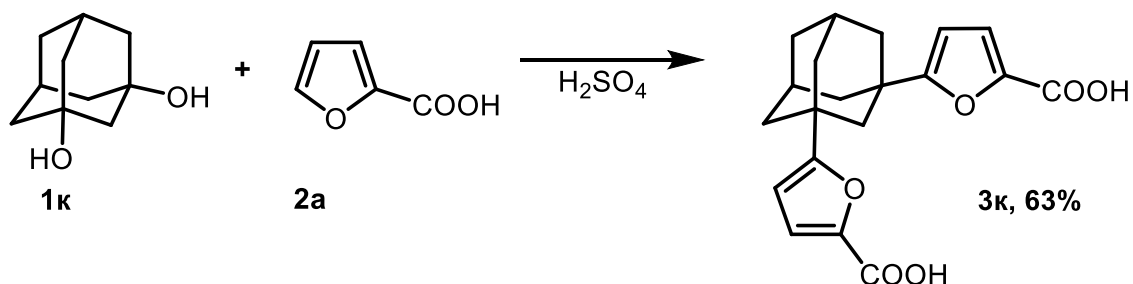
3ж $R_1 = R_2 = R_3 = \text{Me}$ **85%**

3и $R_1 = \text{Et}, R_2 = R_3 = \text{Me}$ **76%**



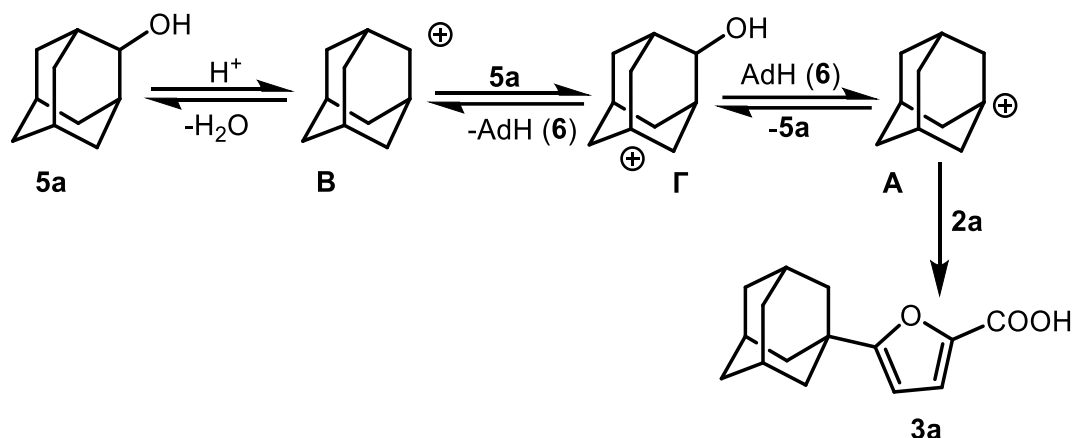
Несмотря на снижение реакционной способности диола **1к** из-за наличия ОН-группы в соседнем с реакционным центром положении, дестабилизирующей образующийся карбокатион, наблюдалось замещение обеих гидроксильных групп с получением дикарбоновой кислоты **3к** (схема 2.1.1.4).

Схема 2.1.1.4.



Дальнейшие исследования были направлены на изучение взаимодействия фуран-2-карбоновой кислоты (**2а**) с другими спиртами адамантанового ряда **5, 8, 9** и др. Как известно, подобные соединения склонны к межмолекулярному гидридному переносу (intermolecular hydride transfer, ИТ) и перегруппировкам в условиях кислотного катализа [201, 202].

Схема 2.1.1.5.



В этом отношении реакция с адамантан-2-олом (**5a**) (схема 2.1.1.5) является примером превращения адамантан-2-олов в адамантан-1-олы в кислотной среде [203]. Для адамантильных карбокатионов протекает межмолекулярный вариант гидридного переноса, что связано с невозможностью внутримолекулярного гидридного сдвига из-за наличия угла в 90° между орбиталью карбокатионного центра и атома водорода в соседнем положении адамантанового ядра (рисунок 2).

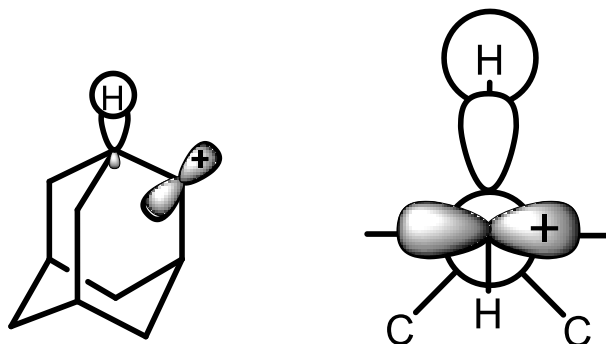
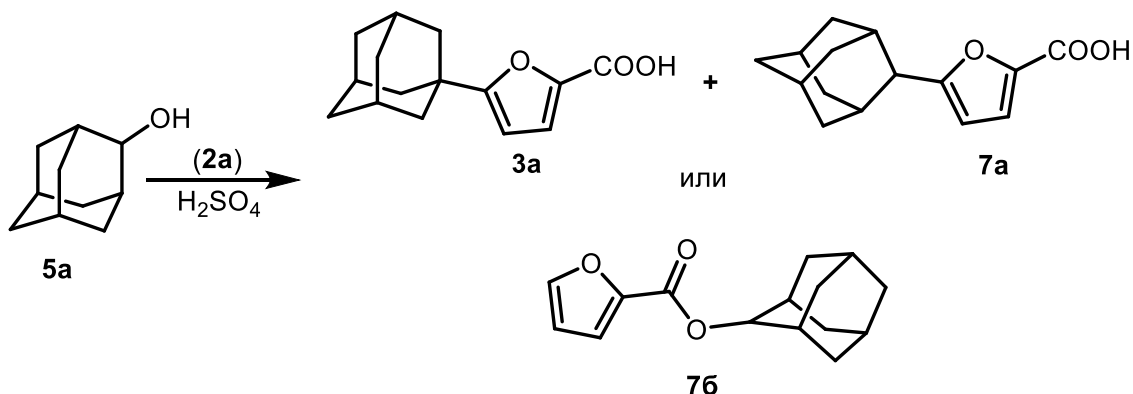


Рисунок 2. Изображение расположения орбиталей 2-адамантильного карбокатиона

Этот процесс является причиной образования кислоты **3a** в качестве единственного продукта алкилирования фуранкарбоновой кислоты **2a** как в серной, так и в трифторуксусной кислоте.

Схема 2.1.1.6.



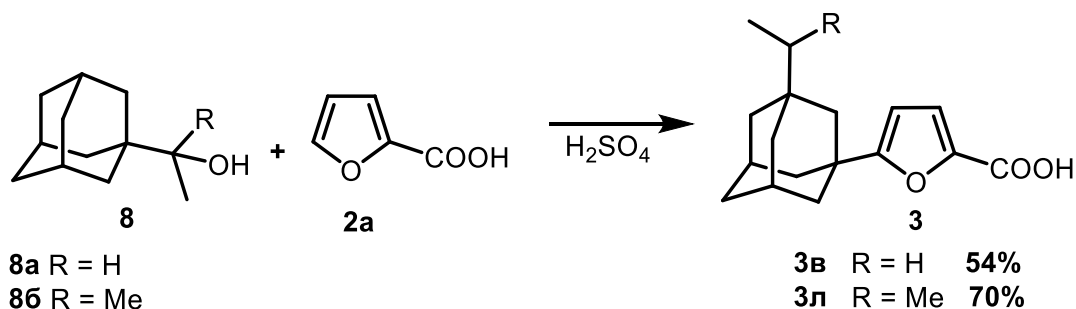
С целью контроля селективности реакцию проводили в двухфазной системе $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-CCl}_4$, предполагая, что такие условия позволят подавить возможный гидридный перенос. Медленное введение спирта **5a** в CCl_4 в течение 5 ч позволило снизить локальную концентрацию первоначально образующегося карбокатиона и обеспечить её постоянство на протяжении времени реакции. Однако при этом наблюдалось образование смеси изомерных фуранкарбоновых кислот **3a** и **7a** в соотношении 2.3:1 (по данным ГХ-МС метиловых эфиров, полученных при обработке пробы раствором CH_2N_2 в Et_2O). Разделить смесь препаративно, к сожалению, не удалось.

Снижение концентрации серной кислоты до 75% способствовало подавлению гидридного переноса, однако в качестве основного процесса наблюдалась этерификация фуран-2-карбоновой кислоты (**2a**), сопровождавшаяся образованием эфира **76** (схема 2.1.1.6).

Аналогичная тенденция наблюдалась при использовании в качестве алкилирующего агента 2-метиладамантан-2-ола (**5b**). Проведение реакции с кислотой **2a** как в H_2SO_4 , так и в двухфазной системе $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-CCl}_4$ приводило к образованию неразделимой смеси 3-х изомеров в соотношении примерно 1:1:1 (по данным ЯМР-спектроскопии), что согласуется с литературными данными [204, 205]. Снижение кислотности среды за счет использования трифторуксусной кислоты также не способствовало повышению селективности.

Склонность к гидридному переносу могут проявлять и спирты, содержащие гидроксильную группу не в каркасе адамантана, а в боковом алкильном заместителе. Взаимодействие спиртов **8а,б** с фуран-2-карбоновой кислотой (**2а**) сопровождалось образованием кислот **3в** и **3л** в качестве единственного продукта реакции в каждом из случаев (схема 2.1.1.7), что может свидетельствовать о более высокой скорости процесса гидридного переноса по сравнению с прямым алкилированием [206].

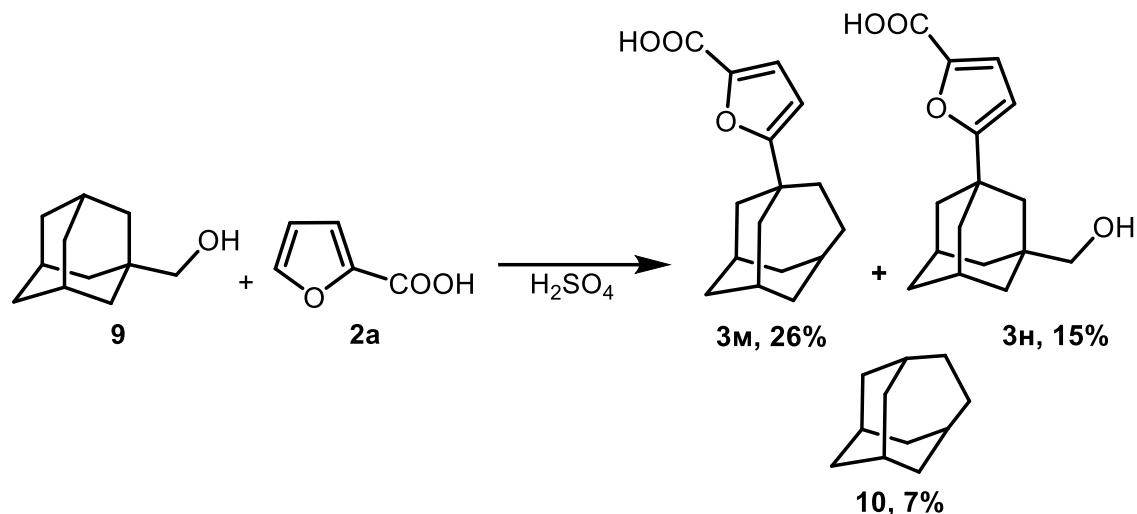
Схема 2.1.1.7.



В спектре ЯМР ^1H сигнал протонов CH_2 -группы этильного фрагмента кислоты **3в** и CH -группы изопропильного фрагмента кислоты **3л** регистрируются в виде квартета с $^3J = 7.6$ Гц при 1.10 м.д. и квартета с $^3J = 6.8$ Гц при 1.26 м.д. соответственно.

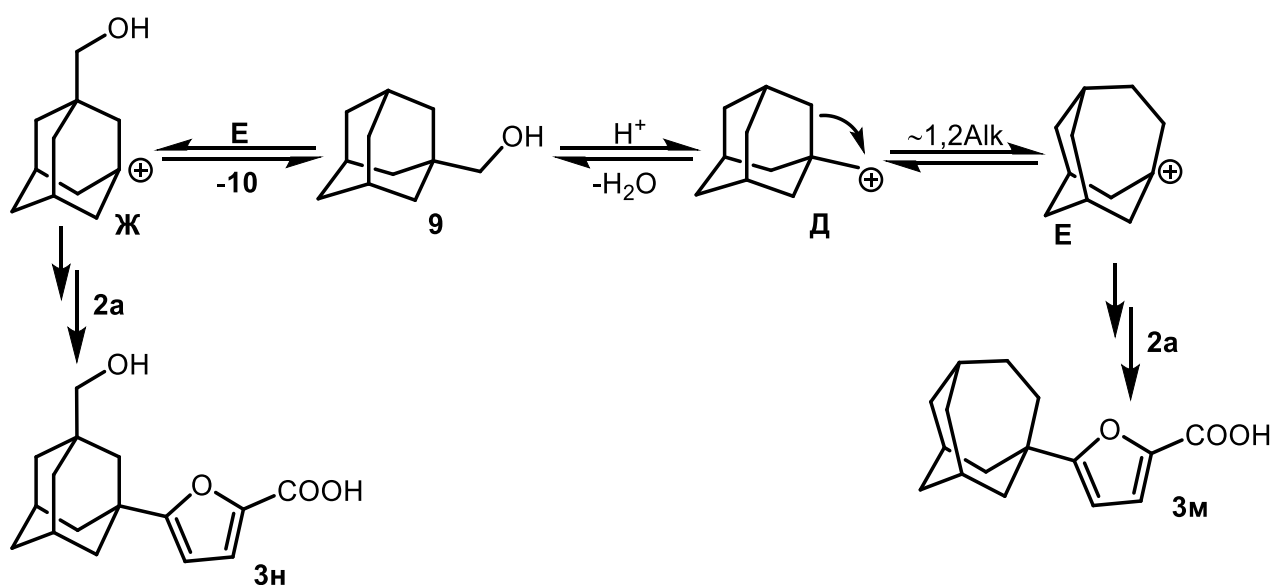
Адамантилкарбинол (**9**) в среде H_2SO_4 вступал в реакцию с фуранкарбоновой кислотой **2а** с образованием продуктов **3м** и **3н** с гомоадамантановым и 3-гидроксиметилаадамантановым фрагментом соответственно (схема 2.1.1.8).

Схема 2.1.1.8.



Образование фуранкарбоновых кислот **3м** и **3н** связано с явлениями 1,2-алкильного сдвига и гидридного переноса соответственно (схема 2.1.1.9). Образование **3н** сопровождается появлением гомоадамантана (**10**) в качестве побочного продукта.

Схема 2.1.1.9.

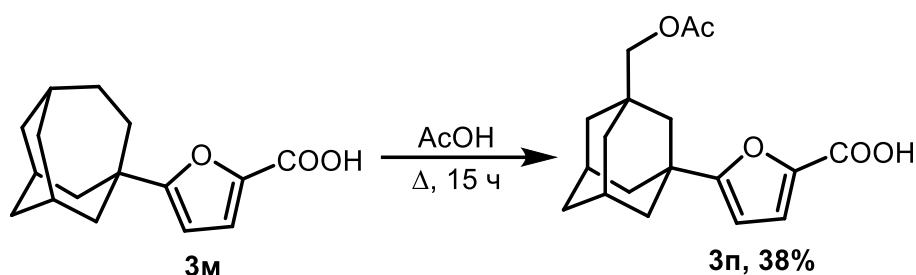


В спектре ЯМР ^{13}C сигналы, соответствующие четвертичным атомам углерода фурановых циклов кислот **3м** и **3н**, обнаруживаются при 141.7 и 143.4 м.д. соответственно.

Неожиданный результат был получен при попытке перекристаллизации кислоты **3м** из ледяной уксусной кислоты. При нагреве смеси до кипения через несколько минут на ТСХ наблюдалось появление нового пятна,

характеризующегося более низким значением R_f по сравнению с исходной кислотой. При дальнейшем нагреве исходная 5-(гомоадамантан-3-ил)фуран-2-карбоновая кислота (**3м**) претерпевает кислотнo-катализируемую перегруппировку гомоадамантанового фрагмента в адамантановый, сопровождающуюся образованием 5-((3-ацетокси)адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3п**) (схема 2.1.1.10) [207].

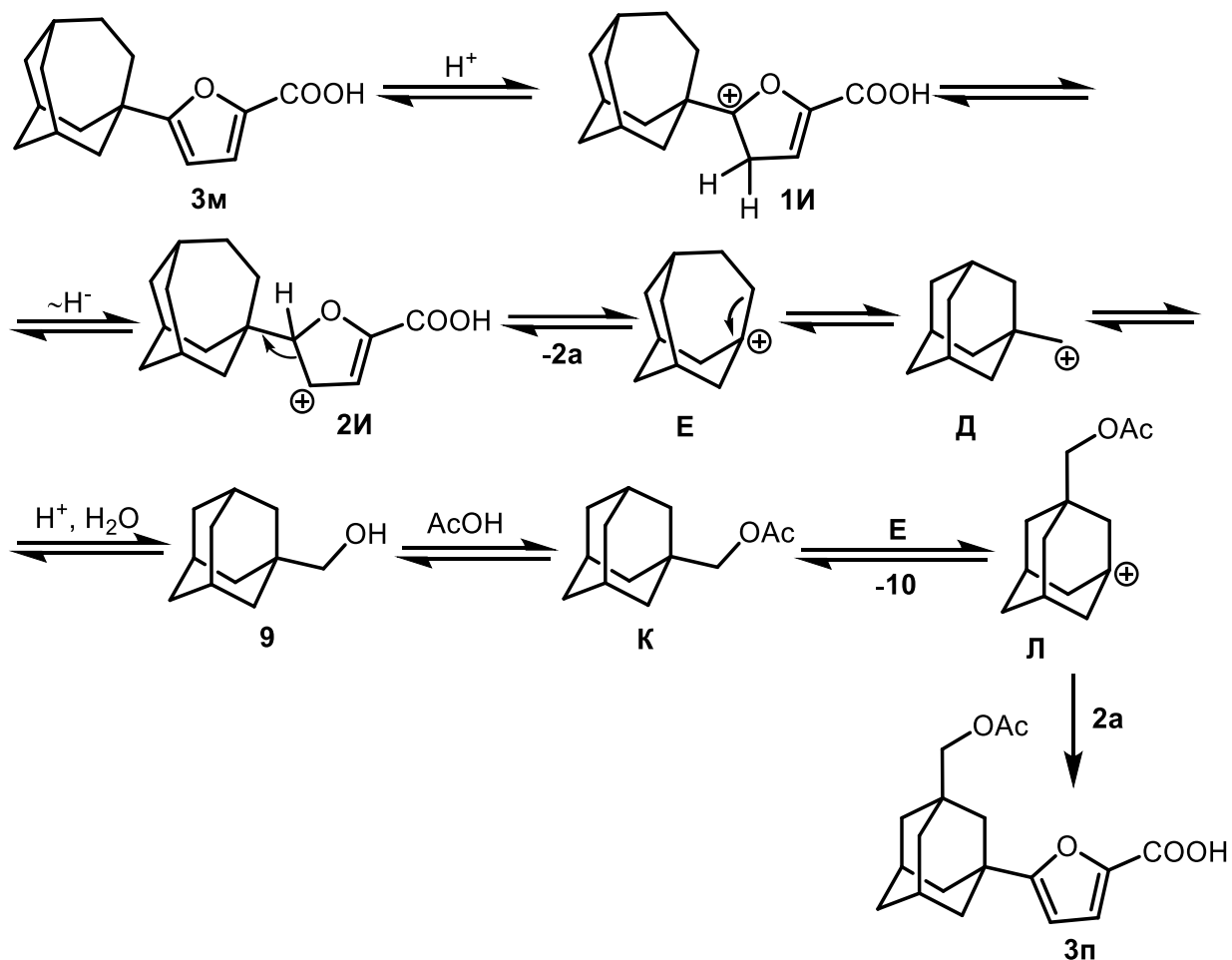
Схема 2.1.1.10.



В спектре ЯМР ^1H сигнал, соответствующий протонам метильной группы, резонировал в области 2.05 м.д. в виде синглета, а сигнал метиленовой группы сложноэфирного фрагмента – в виде синглета при 3.73 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал, соответствующий метиленовой группе, обнаруживался в области 73.9 м.д.

Образование фуранкарбоновой кислоты **3п** может происходить через стадию протонирования 5-го положения фуранового цикла в интермедиате **И** с последующим отщеплением молекулы кислоты **2а** и образованием гомоадамантанового карбокатиона **Е** (схема 2.1.1.11).

Схема 2.1.1.11.

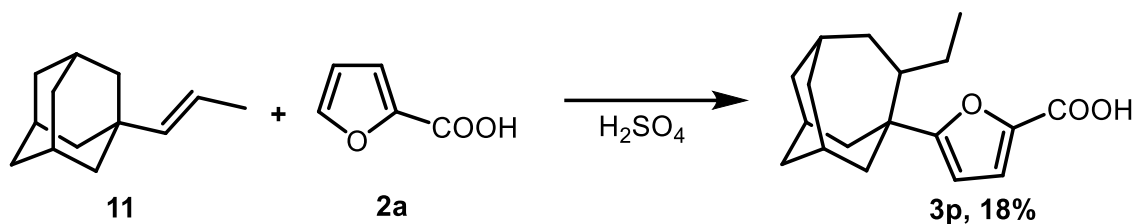


Такой катион способен перегруппировываться в изомерный адамантилкарбонильный карбокатион **Д**, что обуславливает образование соответствующих спиртов **9** и **17**, которые в среде кипящей уксусной кислоты могут ацилироваться по гидроксильной группе. Образующийся ацетат **К** может подвергаться межмолекулярному гидридному переносу с гомоадамантановым карбокатионом **Е** и подвергаться повторному алкилированию фуран-2-карбоновой кислотой (**1a**) с образованием целевой кислоты **3п**.

Схожим образом в реакцию вступал (проп-1-ен-1-ил)адамантан (**11**) с образованием продукта гомоадамантановой природы **3р** вследствие перегруппировки, сопровождающейся 1,2-алкильным сдвигом (схема 2.1.1.12). Изомерный (проп-1-ен-2-ил)адамантан при этом в реакцию с

фураном не вступал, полностью подвергаясь олигомеризации в присутствии H_2SO_4 .

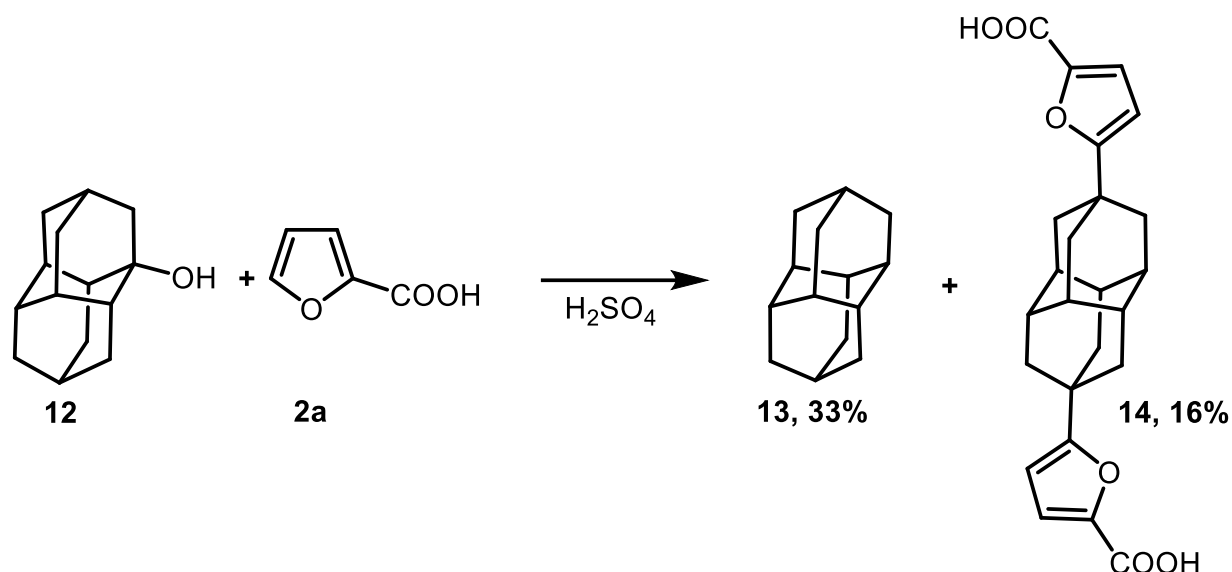
Схема 2.1.1.12.



Вследствие ряда конкурирующих процессов выход продукта **3p**, полученного после очистки сложной смеси с помощью колоночной хроматографии, оказывался невысоким (18%). Это может быть связано с побочными процессами олигомеризации исходного алкена или его изомера, в который он может переходить в среде концентрированной серной кислоты. В спектре ЯМР ^1H фуранкарбоновой кислоты **3p** обнаруживался сигнал протонов метиленовой группы, резонирующей при 0.81 м.д. в виде триплета с константой спин-спинового взаимодействия $^3J = 7.1$ Гц. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал, соответствующий четвертичному атому углерода, связанному с гомоадамантановым фрагментом, регистрировался в области 159.9 м.д.

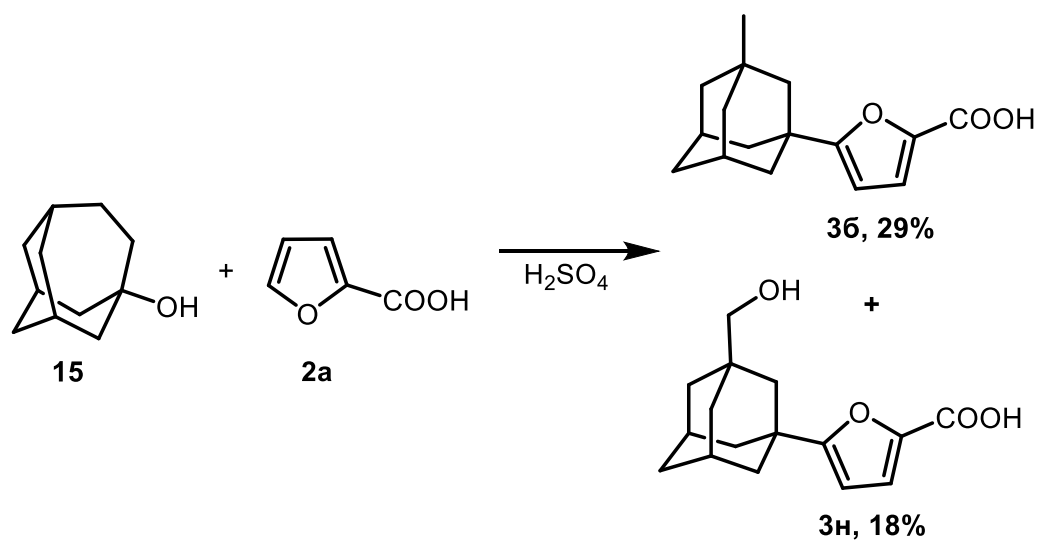
Другой представитель ряда, диамантан-1-ол (**12**) в оптимизированных условиях также оказался склонен к гидридному переносу в реакции с фуран-2-карбоновой кислотой (**2a**). Это привело к образованию симметричного продукта двойного 4,9-диалкилирования **14** наряду с диамантаном (**13**) (схема 2.1.1.13). В спектре ЯМР ^{13}C сигнал, соответствующий атомам углерода диамантанового фрагмента, связанным с фурановым циклом, наблюдается при 33.1 м.д., а сигнал, соответствующий атомам углерода фурановых фрагментов, связанных с диамантаном – при 143.6 м.д. [208].

Схема 2.1.1.13.



В реакции гомоадамантан-3-ола (**15**) с фуран-2-карбоновой кислотой (**2a**) была получена смесь продуктов адамантановой природы (схема 2.1.1.14).

Схема 2.1.1.14.

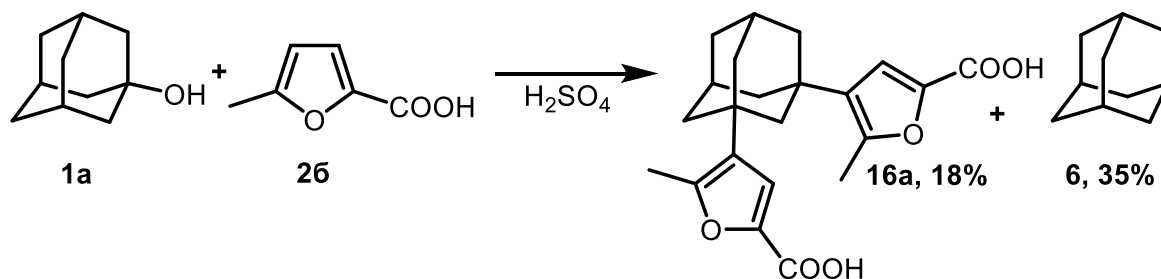


Образование **36** связано с перегруппировкой гомоадамантан-3-ильного карбокатиона в 3-метиладамантан-1-ильный. Продукт **3n**, в свою очередь, может быть получен в результате гидридного переноса, сопровождающегося 1,2-алкильным сдвигом.

Пример межмолекулярного гидридного переноса наблюдался в реакции адамантан-1-ола (**1a**) с 5-метилфуран-2-карбоновой кислотой **26**, сопровождающейся образованием дикарбоновой кислоты **16a** и адамантана (**17**) (схема 2.1.1.15). В спектре ЯМР ^{13}C сигнал, соответствующий атомам

углерода адамантанового фрагмента, связанным с фурановым циклом, обнаруживался в области 33.0 м.д., а сигнал четвертичных атомов углерода, связанных с адамантаном – при 141.7 м.д.

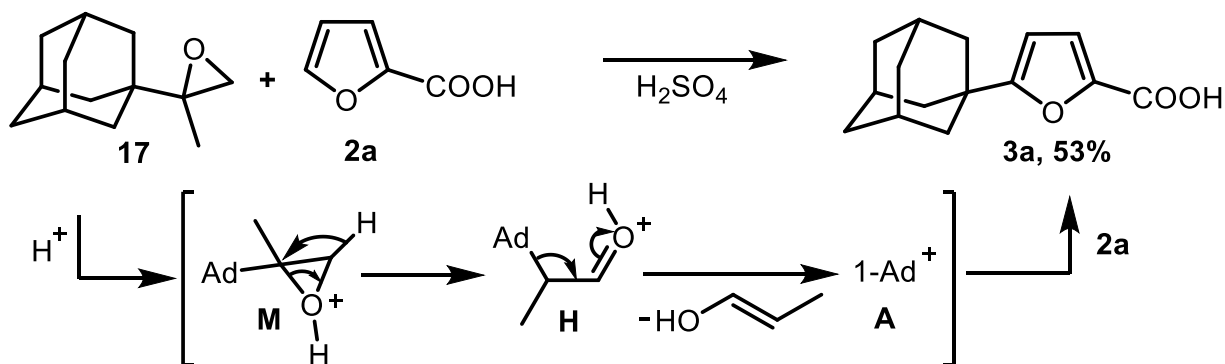
Схема 2.1.1.15.



Получение 1,3-бисзамещенного производного **16a**, по-видимому, может свидетельствовать о том, что скорости процессов алкилирования и окисления промежуточного продукта моноалкилирования оказываются сопоставимы. Это может быть связано с более низкой нуклеофильностью кислоты **26** по сравнению с кислотой **2a**, обусловленной совокупностью электронных и стерических факторов.

В качестве алкилирующих агентов в реакции Фриделя-Крафтса могут также рассматриваться оксираны. Взаимодействие пироксизеовой кислоты (**2a**) с (адамантан-1-ил)-1-метилоксираном (**17**) сопровождалось образованием 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3a**) в качестве единственного продукта (схема 2.1.1.16). Это может быть результатом превращений оксирана по пути, схожему с перегруппировкой Мейнвальда, инициируемой H_2SO_4 . Образование промежуточного карбонильного производного **Н** могло далее сопровождаться фрагментацией из-за высокой стабильности адамантанового карбокатиона **А**, который далее и вступал в реакцию с фуран-2-карбоновой кислотой (**2a**).

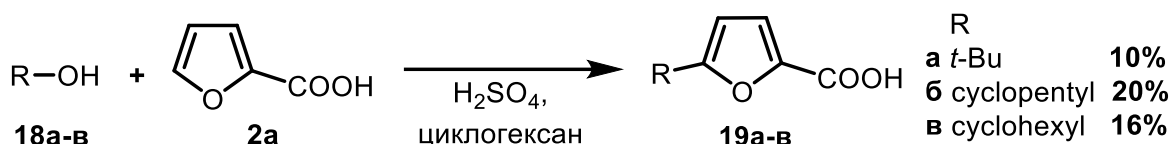
Схема 2.1.1.16.



Применение разработанного подхода кислотно-катализируемого алкилирования к другим алициклическим и алифатическим спиртам **18а-в** выявило его низкую эффективность для субстратов подобного типа. Более высокая реакционная способность спиртов **18а-в** в сочетании с низкой стабильностью и селективностью образующегося электрофила оказывают существенное влияние на его поведение в реакции с фуран-2-карбоновой кислотой (**2а**). В отличие от адамантового карбокатиона, для которого элиминирование невозможно в соответствии с правилом Бредта, циклогексильный (циклопентилный) или *трет*-бутильный катион в среде концентрированной серной кислоты может давать соответствующий алкен, склонный к полимеризации в среде концентрированной серной кислоты.

Проведение реакции со спиртами **18а-в** в стандартных условиях сопровождалось их частичным осмолением и образованием сложных смесей. Оптимизация условий, включающая увеличение избытка кислоты **2а** и H_2SO_4 , а также медленное добавление спирта **19** в инертном растворителе при 15-20°C, позволила частично подавить побочные процессы (схема 2.1.1.17). В каждом из случаев сырец содержал до 40% (по ГХ-МС) региоизомерных продуктов. Однако выделить целевые 5-алкилзамещенные кислоты **19а-в** удалось с низкими выходами путем перекристаллизации. Предположение о равновесном образовании региоизомеров было опровергнуто из-за отсутствия следов образования изомерных продуктов при выдерживании **20в** в серной кислоте.

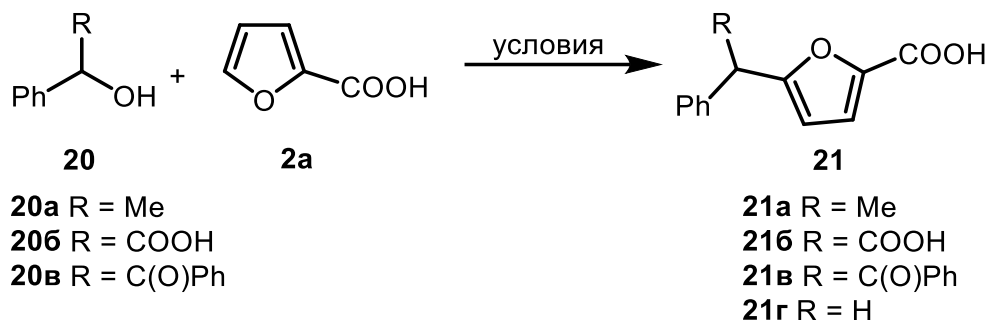
Схема 2.1.1.17.



Попытки вовлечь в реакцию с пироглизиновой кислотой (**2a**) некоторые другие спирты и алкены, в частности терпенового ряда, не привели к образованию продуктов алкилирования. Это может быть обусловлено низкой стабильностью субстратов в среде сильной кислоты, более высокой скоростью побочных процессов, а также недостаточной нуклеофильностью фуранкарбоновой кислоты **2a**.

Интересных результатов удалось добиться с субстратами бензильного типа (схема 2.1.1.18). Реакция пироглизиновой кислоты (**2a**) со стиролом или 1-фенилэтан-1-олом приводила к образованию полимерных продуктов, являющихся результатом превращений используемых ароматических соединений в среде концентрированной H_2SO_4 . Снижение кислотности реакционной среды за счет ее замены на TFA (строка 1) или смесь H_2SO_4 -AcOH (1:1.3 по объему) (строка 2) позволило получить 5-замещенную кислоту **21a** в реакции с фенетиловым спиртом (**20a**). Невысокие выходы в данном случае обусловлены не только низкой региоселективностью реакции, но и склонностью спиртов в кислой среде подвергаться дегидратации с последующей олигомеризацией. Взаимодействие фуран-2-карбоновой кислоты (**2a**) с миндальной кислотой (**20б**) (строка 3) или бензоином (**20в**) (строка 4) также сопровождалось образованием соответствующих кислот **21** и **21в**.

Схема 2.1.1.18.

Таблица 2. Синтез 5-замещенных фуранкарбоновых кислот **21a-г**

№	R	Условия	Продукт	Выход, %
1	Me	CF ₃ COOH, -30°C, 48 ч	21a	13
2	Me	H ₂ SO ₄ -AcOH (1:1.3), комн. темп., 6 ч	21a	34
3	COOH	H ₂ SO ₄ (100%-ная), 0-5°C, 1.5 ч	21б	27
4	C(O)Ph	H ₂ SO ₄ (92%-ная), 0-5°C, 0.5 ч	21в	92
5	H	1. H ₂ SO ₄ (92%-ная), 0-5°C, 0.5 ч 2. KOH, H ₂ O 3. HCl	21г^a	21

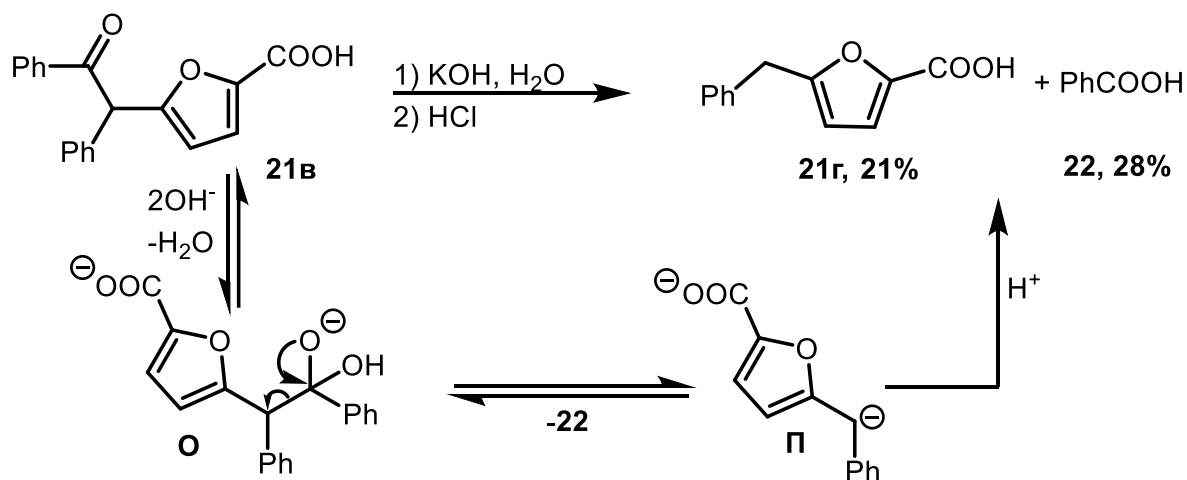
^a+PhCOOH (**22**, 28%)

В спектрах ЯМР ¹H кислот **21a-в** сигналы, соответствующие протонам метиновых групп, связанных с фурановым циклом, резонируют в области 4.19-6.11 в виде квартета с константой спин-спинового взаимодействия ³J = 7.2 Гц в случае кислоты **21a** и в виде синглета – в случае кислот **21б** и **21в**. В спектрах ЯМР ¹³C сигналы, соответствующие метиновым атомам углерода, связанными с фурановым фрагментом, регистрируются в области 39.0-53.6 м.д., а сигналы, в свою очередь, соответствующие четвертичным атомам углерода, связанным с бензильным заместителем – при 143.3-144.8 м.д.

В каждом случае очистку продукта проводили путем переосаждения. В случае производного бензоина **21в** обработка раствором щелочи

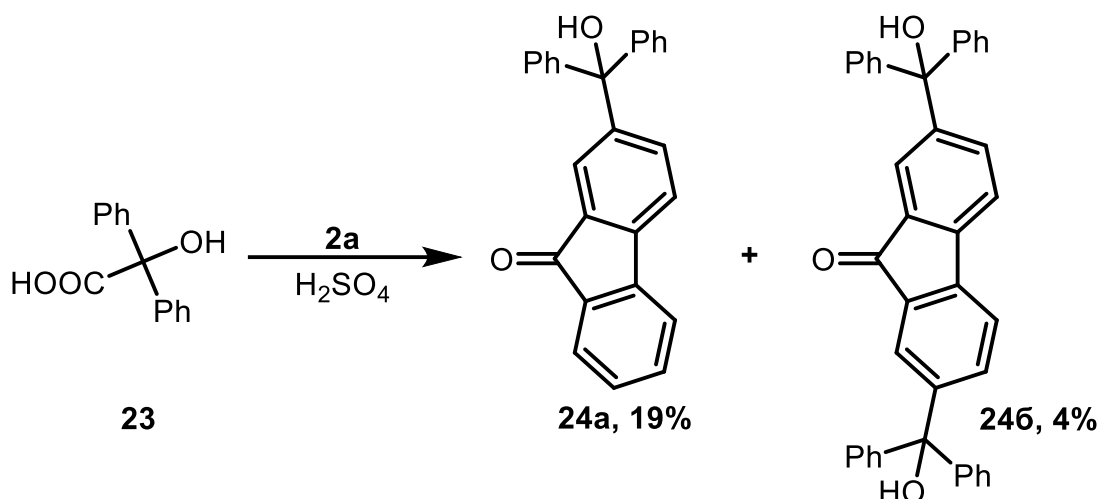
сопровождалась его расщеплением, скорость которого возрастала с увеличением концентрации КОН и температуры процесса. Полученная смесь содержала PhCOOH (**22**), а также бензилзамещенную кислоту **21г** (схема 2.1.1.19). Судя по всему, наблюдаемая фрагментация идет по пути, схожему с превращением типа Холера-Бауэра [209, 210]. Соединения, имеющие в α -положении к карбонильной группе стерически нагруженный фрагмент, могут подвергаться расщеплению в присутствии сильных оснований [211]. Элиминирование под действием КОН сопровождается предположительно образованием бензойной кислоты **22** и дианиона **П**, протонирование которого приводит к кислоте **21г**.

Схема 2.1.1.19.



Взаимодействие бензиловой кислоты (**23**) с фуран-2-карбоновой кислотой (**2а**) сопровождалось образованием производных флуоренона **25а** и **24б** (схема 2.1.1.20) вместо ожидаемых продуктов алкилирования.

Схема 2.1.1.20.



Строение полученного флуоренона **246** было доказано наличием спектрах ЯМР ^{13}C сигналов, соответствующих четвертичным атомам углерода, связанным с ОН-группами, при 81.0 м.д., а также карбонильному атому углерода при 193.7 м.д. Молекулярная структура **24a** была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (CCDC 2363244², рисунок 2).

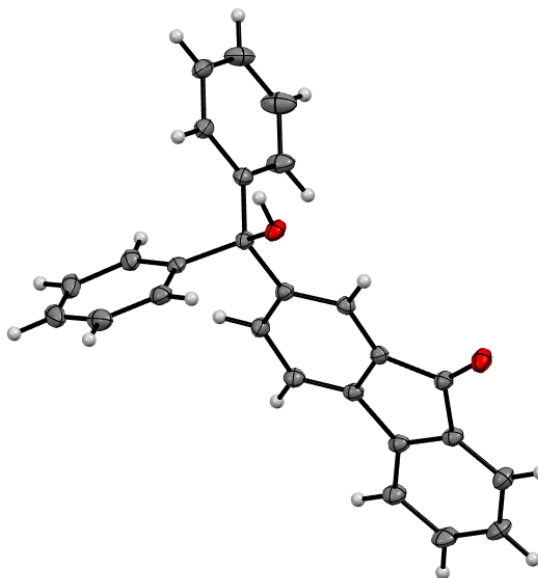


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **24a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний

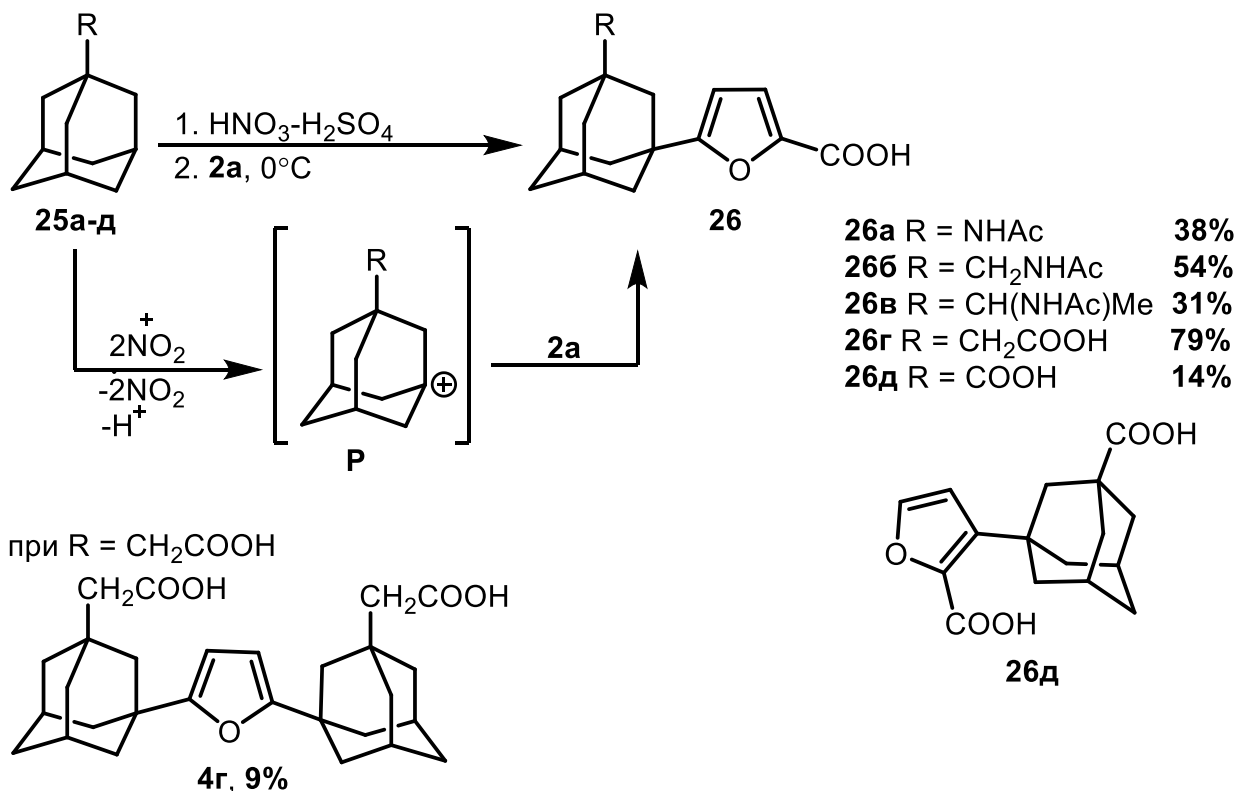
² Выражаю благодарность за проведение рентгеноструктурного анализа старшему научному сотруднику лаборатории дифракционных методов исследований Федерального государственного бюджетного учреждения науки ИОФХ им. А.Е. Арбузова, к.х.н. Лодочкиковой О.А.

В литературе описаны различные пути превращения бензиловой кислоты (**23**) в среде концентрированной серной кислоты [212]. Потенциально они могут реализовываться несколькими путями, например, при взаимодействии нескольких молекул бензофенона. В исследовании авторы предполагают возможность формирования флуоренового остова при взаимодействии бензиловой кислоты с концентрированной серной. Предположительно, это связывают с внутримолекулярной циклизацией первично образующегося из бензиловой кислоты карбокатиона, обуславливающего рубиновый оттенок реакционной смеси. Однако сами флуореноны **24** описаны как возможные компоненты сложной смеси продуктов превращения $\text{Ph}_2\text{C}(\text{OH})\text{COOH}$ в H_2SO_4 .

В наших опытах флуореноны **24a,b** были выделены в качестве единственных продуктов. При этом, несмотря на большой избыток кислоты **2a** в реакционной смеси, не удалось выделить значительную её часть из водного раствора после окончания реакции. Контрольный опыт без использования фуранкарбоновой кислоты **2a** показал образование смеси, не содержащей следов **24**. Это позволило нам сделать выводы о том, что ключевую роль играет именно присутствие в реакционной смеси кислоты **2a**, которая направляет реакцию по пути образования продуктов флуореноновой структуры, однако до конца её роль не ясна и является предметом дальнейших исследований.

Синтез адамантилзамещенных фуранкарбоновых кислот может быть также осуществлен с использованием адамантанов **25**, не способных к прямому образованию карбокатиона в присутствии кислотного катализатора.

Схема 2.1.1.21.



Исследования, проведенные ранее нашими коллегами [213-215], показали возможность генерации карбокатионов из таких субстратов путем промежуточного окисления третичной С-Н связи адамантанового каркаса в серно-азотной смеси [216, 217].

Процесс включает последовательное окисление ацетиламинов **25a-в** и карбоновых кислот **25г,д** адамантанового ряда в системе $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-HNO}_3$ с последующим алкилированием пироксизовой кислоты (**2a**), добавляемой в избытке, превышающем избыточное количество окислителя (схема 2.1.1.21).

Основным направлением реакции является образование 5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот **25a-г**. При этом ГХ-МС анализ реакционных смесей указывал на сопутствующее образование минорного изомерного продукта алкилирования (не более 10%). В спектрах ЯМР ^{13}C кислот **25a-г** регистрируется сигнал, соответствующий четвертичным атомам углерода фуранового фрагмента, связанным с адамантаном, в области 143.4-143.5 м.д.

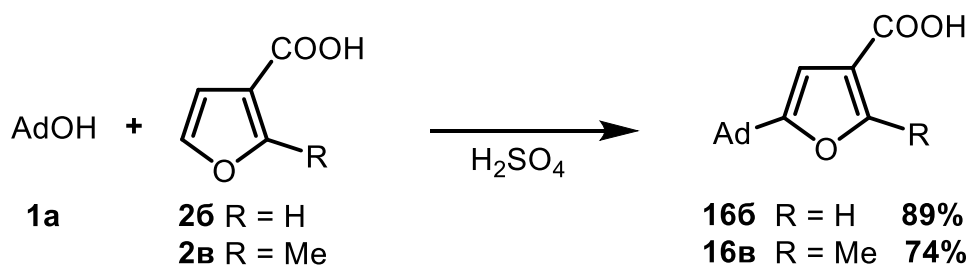
При введении в реакцию адамантанкарбоновой кислоты (**25д**) путем перекристаллизации удалось выделить продукт **26д**, идентифицированный как

3-(3-карбоксиадамантан-1-ил)фуран-2-карбоновая кислота, что позволяет сделать предположение о протекающем 3-замещении фуранового цикла и в остальных случаях. В спектре ЯМР ^{13}C регистрируется сигнал, соответствующий четвертичному атому углерода фуранового фрагмента, связанному с адамантаном, в области 143.5 м.д. Помимо этого, в случае адамантилуксусной кислоты **25г** был выделен побочный **4г**. В случае адамантанкарбоновых кислот также было зафиксировано наличие в реакционной смеси соответствующих оксикислот ($\leq 5\%$), удаляемых при промывании водой.

2.1.2. Синтез адамантилзамещенных карбонилфуранов

В реакцию с адамантанолом (**1а**) в среде концентрированной H_2SO_4 могут вступать различные карбонилсодержащие фураны. Взаимодействие фуран-3-карбоновых кислот **2б** и **2в** с AdOH (**1а**) ожидаемо приводило к образованию исключительно продуктов монозамещения **16б** и **16в** (схема 2.1.2.1) по 5-му положению. В спектрах ЯМР ^{13}C кислот **16а,б** регистрируется сигнал, соответствующий четвертичному атому углерода фуранового фрагмента, связанному с адамантаном, в области 140.6 м.д. В свою очередь реакция метилового эфира кислоты **2в** сопровождалась образованием смеси продуктов 4- и 5-замещения.

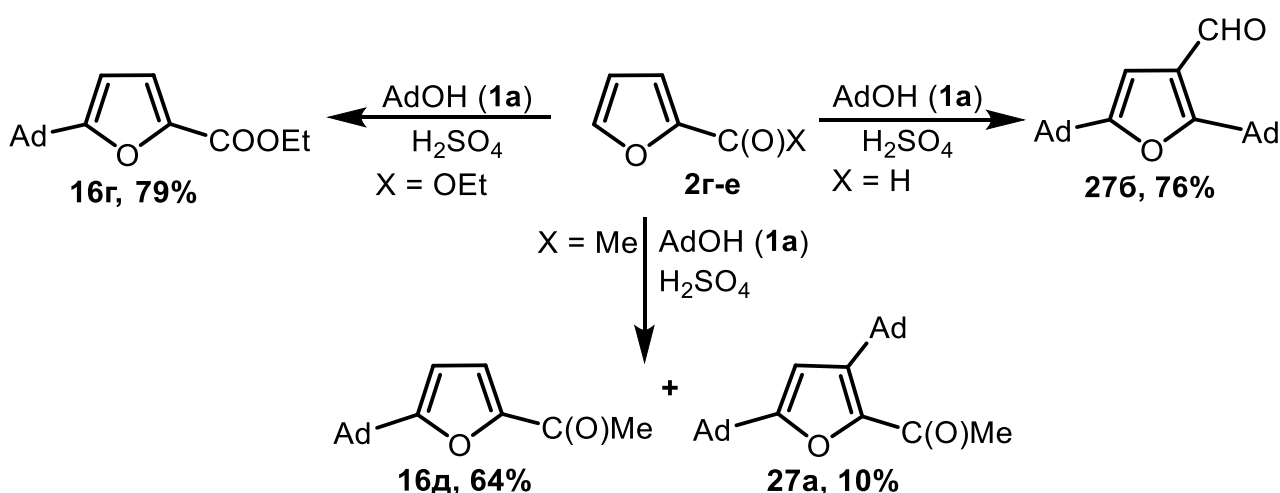
Схема 2.1.2.1.



Было обнаружено, что значительное влияние на реакционную способность фурана и ход реакции оказывает электронная природа карбонильной группы субстрата. В частности, ацильная и формильная группы

в ароматическом кольце способствуют его дизаменции, в отличие от карбоксильной, как в случае с этилфуран-2-карбоксилатом (**2г**) (схема 2.1.2.2). Адамантилирование ацетилфурана (**2д**), в свою очередь, приводило к смеси 5-моно- (**16д**) и 3,5-диалкилированного (**27а**) продуктов в соотношении 6:1 (ГХ-МС). Изменение молярного соотношения ацетилфурана (**2д**) к AdOH (**1а**) существенного влияния на соотношение продуктов не оказало. Продукты алкилирования могут быть выделены в индивидуальном виде путем поэтапной перекристаллизации сырья с выделением **27а** и последующей вакуумной дистилляции оставшейся смеси с получением **16д**.

Схема 2.1.2.2.

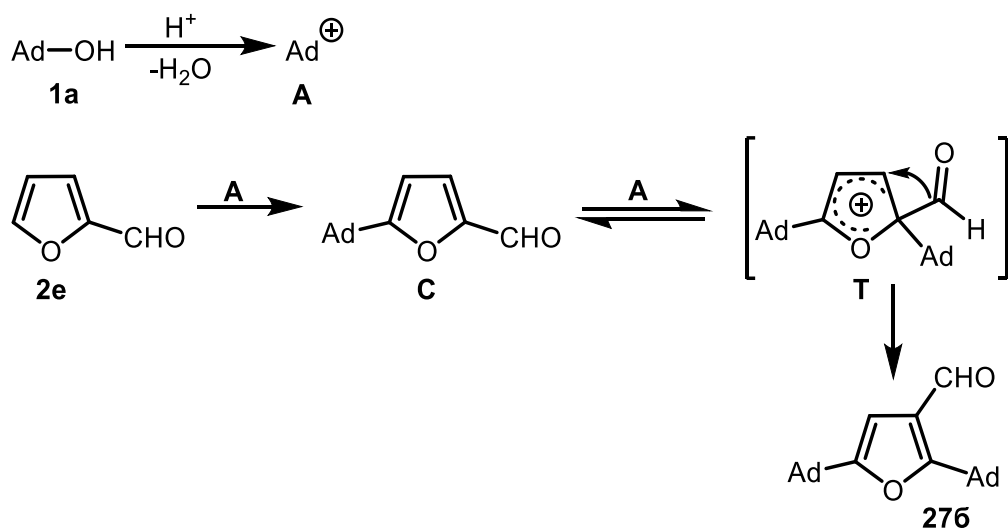


В спектре ЯМР ^{13}C **16д** регистрируется сигнал, соответствующий четвертичным атомам углерода фуранового фрагмента, связанным с адамантанами, в области 151.2 и 169.6 м.д.

Адамантилирование фурфурола (**2е**) в оптимизированных условиях приводило к образованию только продукта дизаменции, однако результат эксперимента оказался неоднозначным. В ходе реакции наблюдалось образование 2,5-диадамантил-3-формилфурана (**27б**) вместо ожидаемого 2,3-диадамантилфурфурола (схема 2.1.2.2). В спектре ЯМР ^{13}C регистрируются сигналы, соответствующие четвертичным атомам углерода фуранового фрагмента, связанным с адамантаном, в области 123.0 и 162.5 м.д., и связанному с формильной группой – при 169.4 м.д.

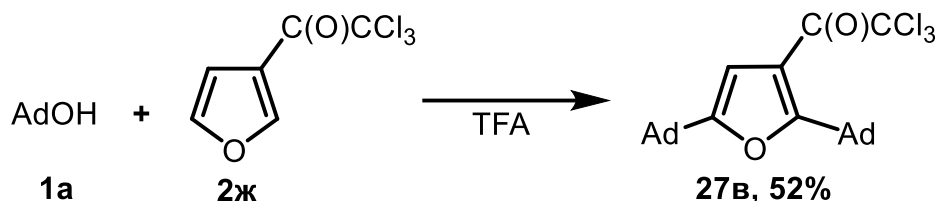
Такой ход процесса может быть связан с *ipso*-замещением альдегидной группы на адамантановый фрагмент [196]. Предположительно при этом может происходить миграция формильной группы по фурановому циклу в 3-е положение, что сопровождается образованием 3-формилфурана **27б**.

Схема 2.1.2.3.



Обнаружить в реакционной смеси следы продуктов монозамещения или других процессов не удалось. Увеличение количества **2e** способствовало повышению выхода продукта, но одновременно с этим также приводило к его загрязнению олигомерными примесями из-за частичного осмоления.

При взаимодействии AdOH (**1a**) с 3-трихлорацетилфураном (**2ж**) в серной кислоте практически сразу после смешивания реагентов наблюдалось осмоление реакционной смеси. Выделить какие-либо индивидуальные компоненты, кроме исходного спирта, не удалось. В качестве альтернативного варианта H_2SO_4 была заменена на трифторуксусную кислоту, после смешивания реагентов в которой через некоторое время наблюдалось выпадение осадка продукта, который был идентифицирован как продукт 2,5-диадамантилирования **27в** (схема 2.1.2.4). В спектре ЯМР ^{13}C регистрируются сигналы, соответствующие четвертичным атомам углерода фуранового фрагмента, связанным с адамантаном, в области 112.0 и 160.2 м.д.

Схема 2.1.2.4.

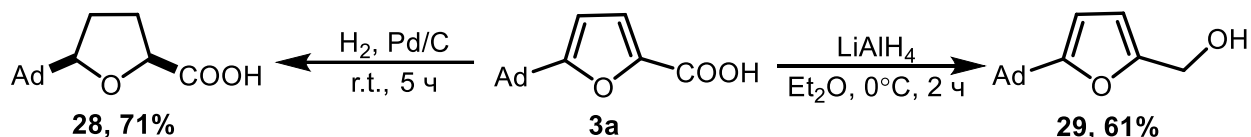
Таким образом, разработанные условия реакции позволяют охватить широкий круг фурановых субстратов и синтезировать соединения, труднодоступные для других методов. Полученные нами соединения вовлекались в дальнейшие превращения, в частности, для изучения их поведения в окислительных трансформациях, с целью поиска удобного подхода к получению 1,4-дикарбонильных соединений.

2.2. Исследование синтетического потенциала адамантилфуранов

Полученные ранее 5-адамантилзамещенные фураны могут выступать в качестве ценных предшественников для синтеза других, менее доступных классов соединений. Это обусловлено возможностью их селективной модификации как по гетероциклическому фрагменту, так и по заместителям в нем.

В реакциях восстановления может быть продемонстрирована возможность селективного воздействия на различные функциональные фрагменты молекулы субстрата. Так, при гидрировании 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3а**) водородом на Pd/C наблюдается образование соответствующей *цис*-тетрагидрофуранкарбоновой кислоты **28**. В свою очередь, использование в качестве восстанавливающего агента LiAlH₄ затрагивает только карбоксильную группу фуран-2-карбоновой кислоты **3а**, позволяя получить 5-адамантилзамещенный фурфуроловый спирт **29** (схема 2.2.1).

Схема 2.2.1.

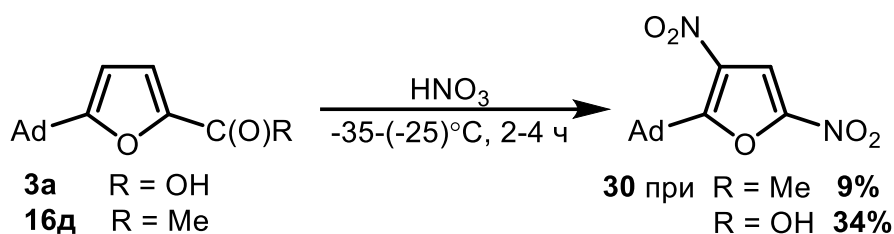


В спектре ЯМР ^1H кислоты **28** обнаруживаются сигналы, соответствующие протонам метиновых групп атома углерода, связанного с адамантаном, резонирующих в виде триплета с константой спин-спинового взаимодействия $^3J = 7.4$ Гц в области 3.33 м.д., и атома углерода, связанного с карбоксильной группой, резонирующего в области 4.17 в виде дублета дублетов с КССВ $^3J = 5.5, 8.5$ Гц.

Строение спирта **29** было подтверждено по появлению в спектре ЯМР ^1H сигнала, соответствующего метиленовой группе, резонирующего в виде синглета в области 4.54 м.д.

В условиях нитрования 5-адамантилзамещенных фуранов **3a** и **16д** наблюдается сохранение ароматического цикла с образованием 2,4-динитрофурана **30** (схема 2.2.2). Причем в случае фуранкарбоновой кислоты **3a** выход целевого продукта оказывался несколько выше. Внедрение нитрогруппы во 2-е положение цикла, по-видимому, связано с *ипсо*-замещением функциональной группы субстрата [196]. В спектре ЯМР ^{13}C обнаруживаются сигналы, соответствующие атомам углерода, связанным с NO_2 -группами, в области 136.2 и 147.2 м.д.

Схема 2.2.2.

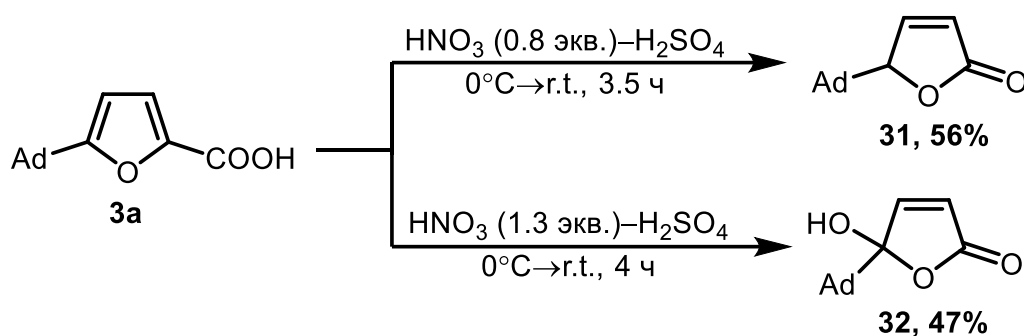


Фурановый цикл может рассматриваться в качестве предшественника карбоксильной группы. Данное предположение может быть подтверждено на примере образования адамантанкарбоновой кислоты (**25д**) при озонировании 5-(адамantan-1-ил)фуран-2-карбоновой (**3a**). Образование

адамантанкарбоновой кислоты **25д** и 3-гидроксиадамантан-1-карбоновой кислоты как продукта её дальнейшего окисления также наблюдалось при обработке водного раствора калиевой соли кислоты **3а** KMnO_4 при комнатной температуре.

Особого внимания заслуживает возможность использования фурана в качестве предшественника 1,4-дикарбонильных соединений. При обработке 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3а**) серно-азотной смесью, содержащей 0.7-0.8 экв. HNO_3 (дым.), происходит окисление фуранового цикла, сопровождающееся декарбоксилированием, с образованием бутенолида **31**.

Схема 2.2.3.



Увеличение количества азотной кислоты до 1.1-1.3 экв. приводит к гидроксibuтенолиду **32**, который, предположительно, является продуктом дальнейшего окисления первично образующегося соединения **31** (схема 2.2.3). Подобные гидроксibuтенолиды можно рассматривать как циклическую форму *Z*-оксобутенновых кислот. Образование таких продуктов при окислении фуранового цикла является практическим доказательством возможности использования фуранов в качестве синтетических эквивалентов 1,4-дикарбонильных соединений.

В спектре ЯМР ^1H полученного бутенолида **31** обнаруживаются сигнал протона метинового атома углерода, связанного с адамантаном, в области 4.56 м.д. в виде дублета дублетов с константами спин-спинового взаимодействия $^3,4J = 1.6, 2.0$ Гц, сигналы, соответствующие протонам кратной связи при этом резонируют также в виде дублета дублетов в области 6.10 м.д. с КССВ

$^{3,4}J = 2.0, 2.0$ Гц и 7.47 м.д. с КССВ, $^{3,4}J = 1.6, 2.0$ Гц. Для гидроксибутонолида **32** сигналы протонов двойной связи резонируют в виде дублетов в области 6.11 и 7.28 м.д. с КССВ $^3J = 5.7$ Гц. Это согласуется с литературными данными, где для аналогичных сигналов подобных соединений характерен диапазон КССВ $5.6-7$ Гц [218, 219]. В спектре ЯМР ^{13}C бутонолида **31** сигнал третичного атома углерода, связанного с адамантаном, резонирует в области 91.4 м.д., а четвертичного атома углерода фуранона **32** – в области 111.4 м.д. Сигналы атомов углерода при кратной связи обнаруживаются при 153.9 и 122.3 , 153.3 и 123.6 м.д. в то время, как сигнал карбонильного атома углерода – в области 173.3 и 171.0 для фуранонов **31** и **32** соответственно. В ИК спектре наблюдается характеристичная полоса поглощения при 1743 и 1740 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям $\text{C}=\text{O}$ группы, для бутонолида **31** при 3398 обнаруживается полоса поглощения, соответствующая OH группе.

В форме *E*-изомера оксобутоновая кислота **33** может быть получена в ходе превращений фуранкарбоновой кислоты **3a** под действием брома при нагреве в водном диоксане (схема 2.2.4).

Схема 2.2.4.



В ЯМР ^1H сигналы протонов двойной связи оксобутоновой кислоты **33**, имеющей *E*-конфигурацию, резонируют в виде дублетов в области 6.74 и 7.60 м.д. с КССВ $^3J = 15.6$ Гц, что согласуется с литературными данными для этого соединения [220].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования подобных фурановых субстратов в качестве синтетических предшественников для построения различных классов органических соединений, в частности 1,4-дикарбонильных соединений, что будет подробно рассмотрено в следующей главе. Варьирование условий

реакций позволяет направленно трансформировать как фурановый цикл, так и заместители при нем, открывая доступ к широкому кругу продуктов.

2.3. Окислительное расщепление замещенных фуранов [115, 221]

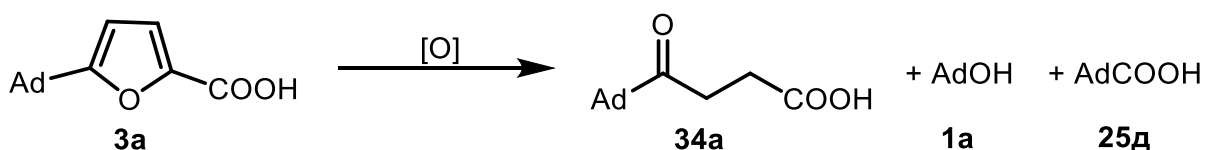
Как было показано ранее, замещенные фураны могут рассматриваться в качестве предшественников различных классов органических соединений. В частности, карбонилфураны содержат зашифрованный 1,4-дикарбонильный фрагмент, что открывает возможность для их использования в синтезе оксобутановых кислот или их циклических аналогов – бутенолидов. Такие производные могут быть задействованы в получении аналогов ГАМК на следующих стадиях превращений.

В опубликованных в исследованиях была показана возможность расщепления фуранового цикла фурфурола и некоторых других фурановых субстратов с получением дикарбонильных соединений и бутенолидов при использовании перекиси водорода в качестве окислителя. Однако в литературе практически отсутствуют примеры общих подходов подобных превращений для замещенных карбонилфуранов. Это побудило нас рассмотреть возможность использования H_2O_2 и ряда других неорганических окислителей, содержащих пероксидную связь, при разработке методологии, позволявшей бы получать ожидаемые продукты окисления из синтезированных ранее замещенных карбонилфуранов.

Оптимизацию условий реакции проводили на основе превращений 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3a**) в роли модельного субстрата (схема 2.3.1). В качестве начальных условий рассматривалось добавление 35%-ного водного раствора H_2O_2 к раствору кислоты **3a** в AcOH (таблица 3). Контроль за ходом реакции осуществляли методом ГЖХ и по ТСХ. Исходная кислота имеет низкую растворимость в AcOH , ухудшающуюся при увеличении доли воды в растворе за счет добавления водного раствора H_2O_2 . Увеличение модуля растворителя до 14 мл (в расчете

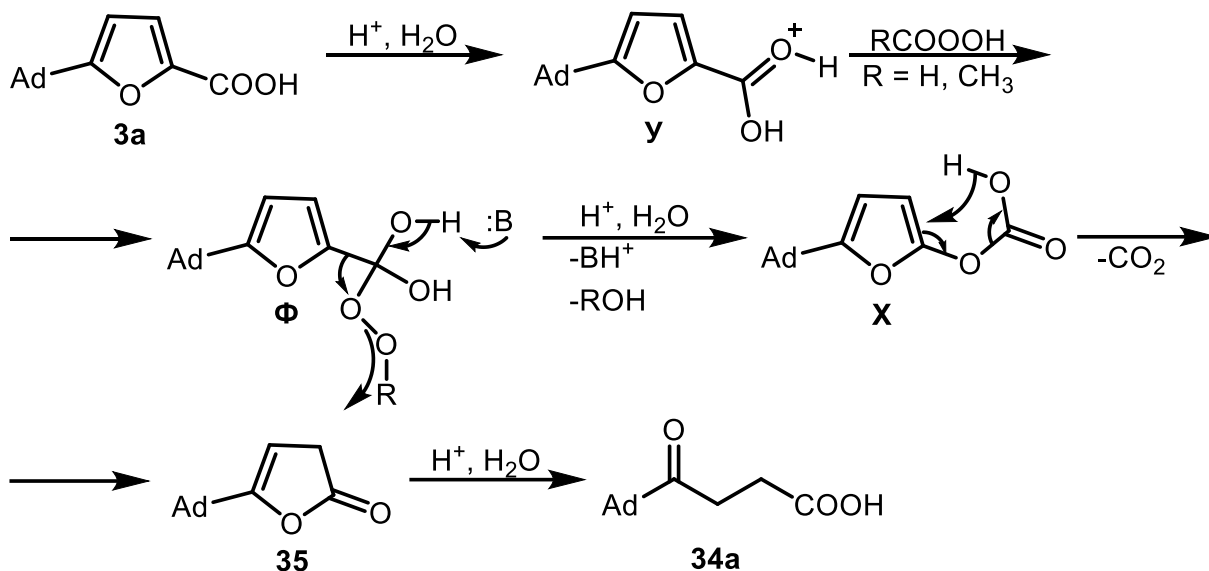
на 0.5 г) позволило снизить температурный порог до 40°C с целью проведения реакции в более мягких условиях. Однако в диапазоне 40-90°C реакция не протекала. Расхождение исходной кислоты **3a** наблюдалось по достижении температуры реакционной смеси 110-115°C с появлением на хроматограмме основного пика, соответствующего AdCOOH (**25д**), наряду с пиком, предположительно соответствующим ожидаемой оксобутановой кислоте **34a**, в следовых количествах.

Схема 2.3.1.



Предположительно, процесс окисления фуранового субстрата протекает по пути, схожему с реакцией Байера-Виллигера (схема 2.3.2). Протонирование карбонильного атома кислорода в интермедиате **У** способствует нуклеофильной атаке перекиси на карбонильный атом углерода с последующей перегруппировкой пероксида **Ф**. Образующийся карбонат **Х** под действием температуры подвергается декарбоксилированию до соответствующего 2-гидроксифурана, который переходит в более стабильную таутомерную форму (3*H*)-фуранона **35**. В водном растворе кислоты при нагревании такой бутенолид **35** легко гидролизуется до соответствующей оксобутановой кислоты **34a**.

Схема 2.3.2.



Добавление в реакционную смесь H_2SO_4 в данном случае может способствовать облегчению нуклеофильной атаки перекиси за счет повышения карбонильной активности карбоксильной группы вследствие ее протонирования. После добавления H_2SO_4 для полной конверсии фуранкарбоновой кислоты **3a** понадобилось около 2 экв. окислителя, однако основным компонентом смеси оказался **AdOH** (**1a**). Добавление воды ($H_2SO_4:H_2O$; 1:1) способствовало увеличению доли оксобутановой кислоты **34a** до 34%. Однако дальнейшее разбавление реакционной смеси оказалось нецелесообразно вследствие значительного снижения растворимости субстрата.

Таблица 3. Оптимизация окислительного расщепления фуранового цикла^a

№	$H_2O_2^6$, экв.	Соотношение $H_2SO_4:AcOH$, (объемные)	Т, °С	t, мин	Относительное содержание продуктов, % (ГЖХ)		
					34a	1a	25д
1	4	0:18	90	120	0	0	0
2	4	0:18	115	120	<2	0	3
3	2	1:18 ^B	50	50	9	65	12
4	2	1:9 ^Г	50	50	27	18	23

Продолжение таблицы 3

5	2	1:9 ^г	80	50	42	11	18
6	0.1		115	180	43	14	3
7	1.5		95	30	63	9	11
8	3			30	41	8	14

^а0.5 г (2.03 ммоль) **3а**; ^биспользовали 35%-ную H₂O₂; ^виспользовали 96%-ную H₂SO₄; ^гиспользовали 65% H₂SO₄

Повышение температуры реакции до 75-80°C также способствовало увеличению выхода целевого продукта **34а**. Однако его препаративное выделение оказалось затруднено значительным количеством продуктов олигомеризации, образующихся в ходе окисления. Очистка сырца путем переосаждения позволила выделить образец 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты (**34а**), однако до дополнительной очистки с помощью колоночной хроматографии он содержал 13% AdCOOH (**25д**). Анализ нерастворимого в щелочи осадка при этом показал содержание в нем в качестве основного компонента адамантан-1-ола (**1а**).

Важным фактором, напрямую влияющим на ход реакции, являлось количество окислителя и система его добавления к реакционной смеси. Для более точного понимания их влияния был проведен эксперимент с использованием 0.1 экв. H₂O₂. Полная конверсия исходного фурана **3а** наблюдалась в течение 3 ч, что указывало на неэффективность постепенного добавления окислителя. В связи с этим решено было ограничить количество окислительного агента до 1.5 экв., которые добавлялись бы к реакционной смеси в одну порцию по достижении ею температуры 110-115°C. В таких условиях анализ реакционной смеси показал практически полную конверсию исходной фуранкарбоновой кислоты **3а** уже через 30 мин, а содержание целевой оксобутановой кислоты по ГЖХ превышало 70%. Однако препаративно чистый продукт был выделен с выходом только 32% из-за значительного количества олигомерных продуктов в сырце. Увеличение же

избытка окислителя в этих условиях приводило только к повышению доли адамантанкарбоновой кислоты (**25д**).

К сожалению, при использовании в качестве окислителя H_2O_2 не удалось добиться дальнейшего повышения выхода целевой оксобутановой кислоты **34а**. В связи с этим в качестве альтернативных вариантов был рассмотрен ряд схожих по природе неорганических окислителей. В условиях наиболее удачного эксперимента с H_2O_2 в реакцию с 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислотой (**3а**) вводили комплексы молибдата и вольфрамата натрия с перекисью водорода (20 мольн.%). ЯМР анализ реакционной смеси при этом не показал каких-либо существенных отличий состава продуктов от некаталитического варианта. При использовании же Na_2WO_4 в количестве, аналогичном H_2O_2 в прошлых экспериментах (2 экв.), в качестве единственного продукта процесса была выделена адамантанкарбоновая кислота (**25д**). Примечательно также, что в этих условиях удалось избежать образования олигомерных продуктов, что обуславливает интерес к дальнейшим исследованиям в этой области.

Далее были рассмотрены другие пероксидсодержащие окислители (таблица 4), такие как NaBO_3 (строка 1), комплексы H_2O_2 с Na_2CO_3 и мочевиной (строки 2-3). Их использование в качестве окислительных агентов аналогично самой перекиси водорода приводило к увеличению доли AdCOOH (**25д**) и полимерных продуктов в сырце, однако сокращалось время конверсии исходного фурана **3а**. Добавление дополнительного количества H_2SO_4 также повышало вклад процессов олигомеризации.

При использовании в качестве окислителя пероксодисульфата аммония (строки 4-5), в свою очередь, наблюдалась наибольшая доля продукта **34а** в реакционной массе (с учетом конверсии). Однако при этом существенно снижалась скорость реакции по сравнению с прошлыми опытами (с 30 мин до часа и более). Существенное увеличение количества окислителя почти в 2 раза (до 3.5 экв.) способствовало повышению скорости реакции (строка 5). Невысокая растворимость $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ в AcOH увеличивала время конверсии

субстрата по сравнению с прошлыми опытами. Примечательно, что, несмотря на существенный избыток окислителя, доля AdCOOH (**25д**) в сырце не превышала 5-7%, однако все еще оставалась актуальной проблема загрязнения олигомерными примесями.

Таблица 4. Оптимизация метода синтеза оксобутановой кислоты **34a**^a

№	Окислитель ^б	Т, °C	t, мин	Относительное содержание продуктов, % (ГЖХ)		
				34a	25д	1a
1	NaBO ₃ •H ₂ O ₂	95	30	42	21	14
2	Na ₂ CO ₃ •1.5H ₂ O ₂	95	20	39	18	12
3	(NH ₂) ₂ C=O•H ₂ O ₂	95	30	53	15	11
4	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	115	70	78	5	6
5	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ ^б	115	50	81	6	12

^a0.5 г (2.03 ммоль) **3a**; ^б1.5 экв. в пересчете на H₂O₂; ^виспользовали 3.50 экв.

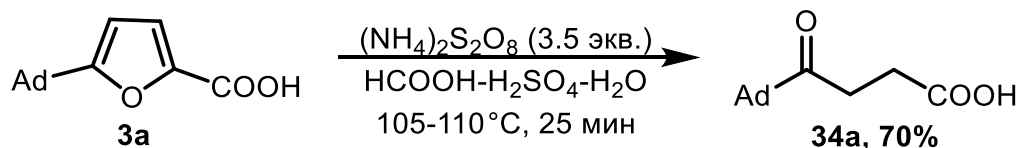
Таким образом, в ходе проведенных экспериментов было обнаружено, что: 1) для снижения доли AdCOOH (**26д**) необходима минимизация времени реакции; 2) добавление H₂SO₄ способствует увеличению скорости реакции, однако чрезмерное повышение кислотности приводит к образованию AdOH (**1a**); 3) важное значение имеет природа используемого окислителя, т.к. окислители основной природы (NaBO₃, Na₂CO₃•1.5H₂O₂) хоть и повышали скорость реакции, но одновременно с этим способствовали переокислению целевого продукта с повышением доли AdCOOH (**25д**) и олигомерных продуктов. Следовательно, выбор окислителя должен учитывать его влияние на pH реакционной среды и исключать его. При этом критически важно обеспечить присутствие избытка окислителя на протяжении реакции, поскольку это способствует протеканию процесса по пути образования целевого продукта.

Помимо этого, в каждой из реакций в ходе отбора проб через равные промежутки времени (обычно 5-10 мин) фиксировался момент, когда доля продукта **34a** снижалась параллельно с увеличением доли адамантанкарбоновой кислоты (**25д**). Данный факт может косвенно свидетельствовать о возможном пути образования AdCOOH (**25д**) в ходе дальнейших превращений кислоты **34a**.

Наилучшие результаты окислительного расщепления исходной 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3a**) были достигнуты с использованием пероксодисульфата аммония, поэтому дальнейшая оптимизация условий была реализована с его использованием.

Основной проблемой оставалась низкая растворимость в AcOH, способствовавшая увеличению времени реакции и не очень хорошей воспроизводимости результатов. Для улучшения результатов уксусная кислота была заменена на муравьиную, а большой избыток окислителя достигнут путем предварительного растворения $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ в реакционной смеси по достижению температуры 105-110°C до добавления фуранового субстрата, что также способствовало снижению доли олигомерных продуктов. В указанных условиях реакция завершалась за 25 мин с образованием аналогичной смеси продуктов окисления с существенным преобладанием оксобутановой кислоты **34a** (схема 2.3.4).

Схема 2.3.4.

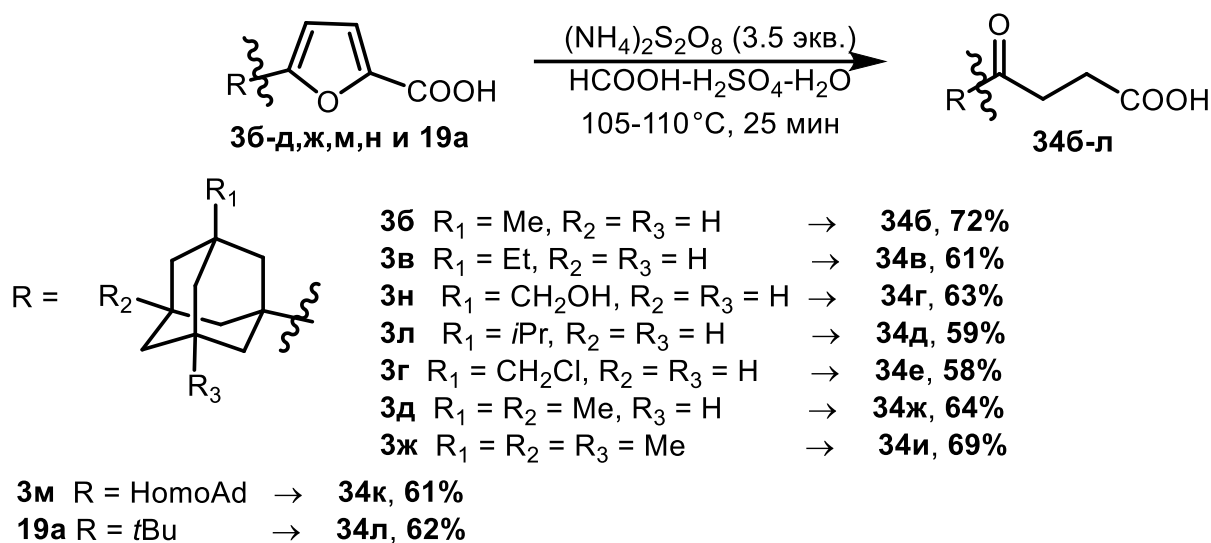


Основной примесью теперь выступал AdOH (**1a**), для снижения доли которого уменьшали концентрацию H_2SO_4 до 15%. При этом удалось достичь препаративного выхода 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты до 70%.

Ряд замещенных оксобутановых кислот **34б-л** был синтезирован в оптимизированных условиях на основе полученных на первой стадии

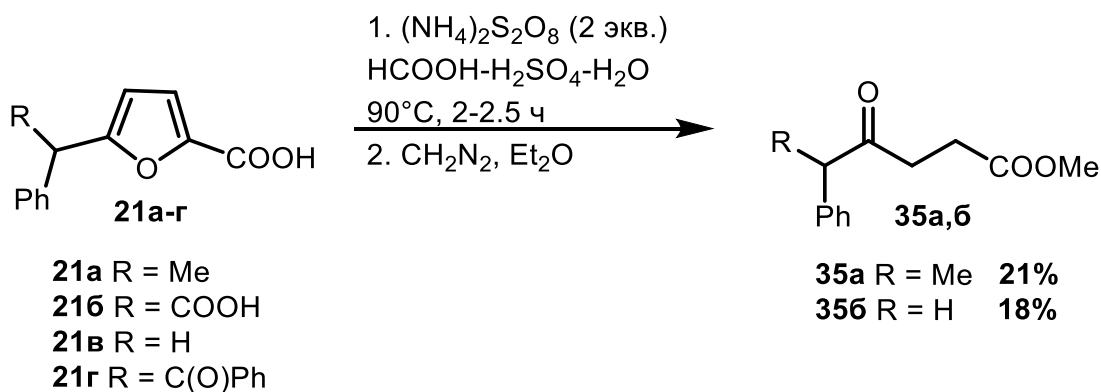
5-замещенных фуранкарбоновых кислот **3б-д,ж,м,н** и **18а** (схема 2.3.5) с целью определения границ применимости метода.

Схема 2.3.5.



Разработанный подход показал хорошие результаты для субстратов, имеющих третичный заместитель в 5-ом положении фуранового цикла. Однако при попытке введения в реакцию арилзамещенных фуран-2-карбоновых кислот **21а-г** в оптимизированных условиях наблюдалось, в основном, осмоление исходного фурана в течение 0.5 ч. Снижение температурного порога реакции до 90°C и уменьшение количества окислителя до 2 экв. способствовало получению соответствующих оксобутановых кислот из фуранов **21а** и **21г** (схема 2.3.6).

Схема 2.3.6.



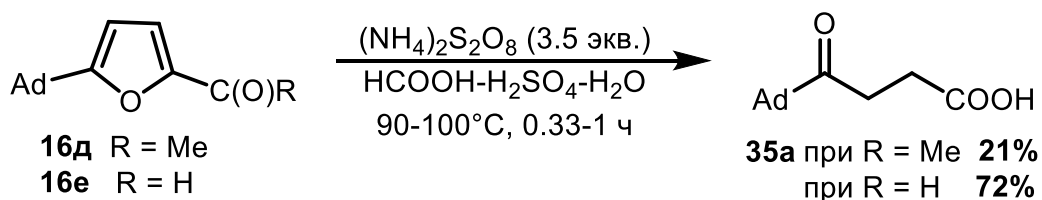
При этом наблюдалось снижение скорости реакции, но и количество олигомерных продуктов также снизилось. Дальнейшее уменьшение температуры или количества окислителя не способствовали протеканию

реакции вовсе. Продукты были выделены в виде метиловых эфиров **36a** и **36b** при обработке сырца после переосаждения раствором CH_2N_2 в Et_2O для облегчения экстракции и очистки, т.к. олигомерные примеси затрудняли выделение чистых образцов.

В случае производного бензоина **21в** наблюдалось образование бензойной кислоты (**22**) в качестве единственного продукта процесса, помимо олигомерных примесей, которая была выделена аналогичным образом в виде эфира **36**. Превращения дикарбоновой кислоты **21б** в условиях реакции, в свою очередь, приводили к осмолению субстрата.

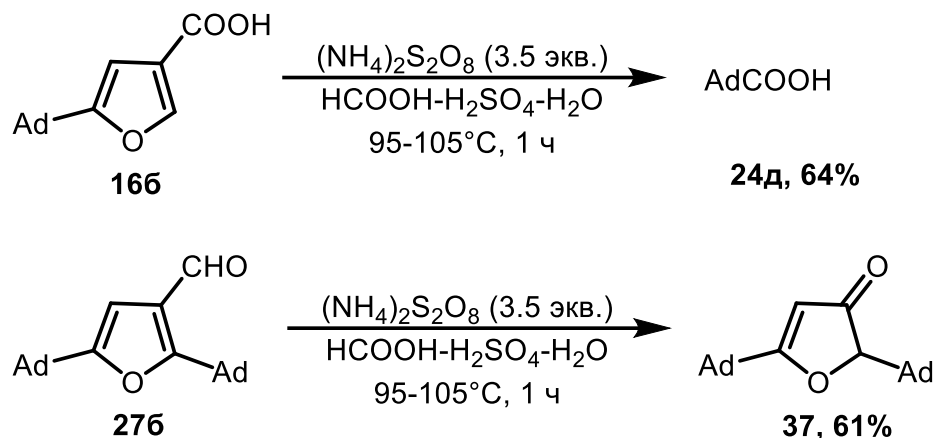
В оптимизированных условиях окислительному расщеплению были подвергнуты некоторые другие адамантилфураны. 5-(Адамантан-1-ил)-2-карбонилфураны **16д** и **16е** претерпевали превращение до 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты **35a** (схема 2.3.7). Причем в случае альдегида **16е**, полученного в соответствии с методикой [109], выход оказывался значительно выше.

Схема 2.3.7.



5-(Адамантан-1-ил)фуран-3-карбоновая кислота (**16б**) в указанных условиях приводила только к адамантанкарбоновой кислоте (**26д**) (схема 2.3.8). Для 2,5-диадамантил-3-фурфурола (**28б**), напротив, происходило окисление до кетона **38** без разрыва фуранового цикла. Предположительно, это связано с наличием объемного адамантанового заместителя в соседнем с карбонильной группой положении цикла.

Схема 2.3.8.



Молекулярная структура кетона была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (CCDC 2487051, Рисунок 3).

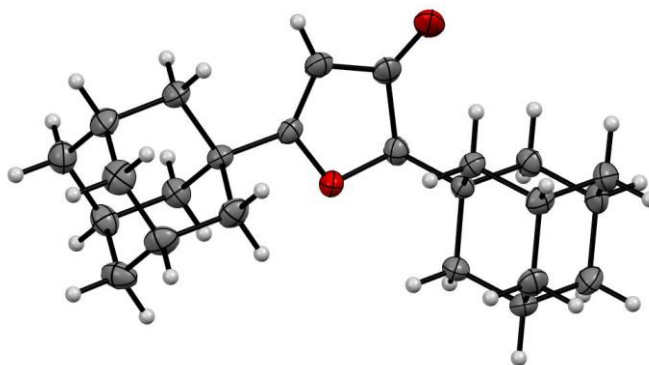


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **38** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний

Таким образом, подобранные условия позволяют осуществлять получение насыщенных 4-оксобутановых кислот из соответствующих фуранов. Полученные 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановые кислоты **34а-л** вводили в дальнейшие превращения для синтеза адамантилзамещенных аналогов ГАМК.

2.4. Исследование химических превращений 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановых кислот

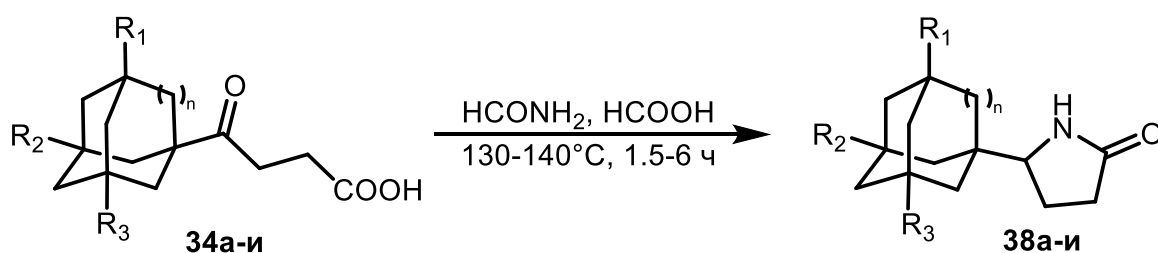
2.4.1. Восстановительное аминирование 4-оксобутановых кислот

Оксобутановые кислоты являются синтетически значимыми соединениями и могут обеспечивать доступ к более сложным и труднодоступным соединениям. На основе γ -кетокислот могут быть получены различные соединения, в частности циклические предшественники ГАМК – рацетамы.

Ранее нашими коллегами были синтезированы различные адамантилсодержащие аналоги ГАМК [222-224]. Проведенные исследования биологической активности показали выраженное антидепрессантное и ноотропное действие одного из полученных соединений – гидрохлорида 4-(адамантан-1-ил)-4-аминобутановой кислоты (ВКМ-22). За счет влияния на дофамин- и ГАМК-ергическую систему он способствовал восстановлению когнитивных функций, снижению проявлений депрессивного синдрома и тревоги у крыс [35, 225], что обуславливает интерес к синтезу других аналогов и дальнейшим исследованиям в этой области.

Гидрохлорид γ -аминомасляной кислоты может быть получен из соответствующего 5-замещенного пирролидин-2-она, который также потенциально может обладать биологической активностью.

Схема 2.4.1.1.



$n = 1$

34a $R_1, R_2, R_3 = \text{H}$

34б $R_1 = \text{Me}, R_2 = R_3 = \text{H}$

34в $R_1 = \text{Et}, R_2 = R_3 = \text{H}$

34г $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}, R_2 = R_3 = \text{H}$

34д $R_1 = i\text{Pr}, R_2 = R_3 = \text{H}$

34е $R_1 = R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{H}$

34ж $R_1 = R_2 = R_3 = \text{Me}$

$n = 1$

38a $R_1, R_2, R_3 = \text{H}$

75%

38б $R_1 = \text{Me}, R_2 = R_3 = \text{H}$

58%

38в $R_1 = \text{Et}, R_2 = R_3 = \text{H}$

62%

38г $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}, R_2 = R_3 = \text{H}$

73%

38д $R_1 = i\text{Pr}, R_2 = R_3 = \text{H}$

57%

38е $R_1 = R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{H}$

61%

38ж $R_1 = R_2 = R_3 = \text{Me}$

64%

$n = 2$

34и $R_1, R_2, R_3 = \text{H}$

$n = 2$

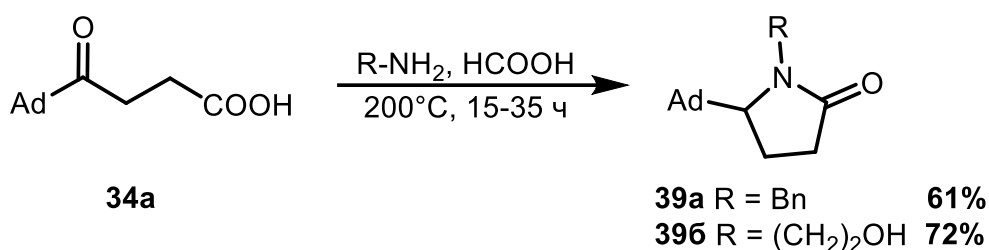
38и $R_1, R_2, R_3 = \text{H}$

67%

5-Адамантилпирролидин-2-оны **38а-и** были получены из соответствующих оксобутановых кислот **34а-и** в ходе их восстановительного аминирования в условиях реакции Лейкарта-Валлаха в смеси формамида и муравьиной кислоты (схема 2.4.1.1).

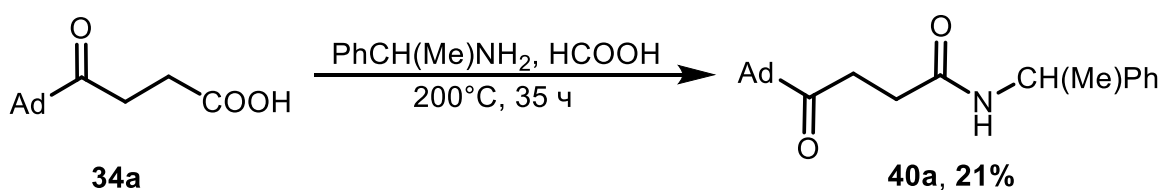
N-Замещенные 5-адамантилпирролидин-2-оны **39а,б** могут быть получены в аналогичных условиях с использованием аминов в среде муравьиной кислоты, однако реакция требовала более жестких условий и длительного времени. Синтез проводили в сольвотермическом реакторе при 200°C (схема 2.4.1.2).

Схема 2.4.1.2.



Для первичных аминов реакция ожидаемо протекала с образованием циклических 5-(адамantan-1-ил)пирролидин-2-онов **39а,б**, однако в случае вторичного 1-фенилэтиламина в качестве основного продукта процесса был выделен амид **40а** (схема 2.4.1.3).

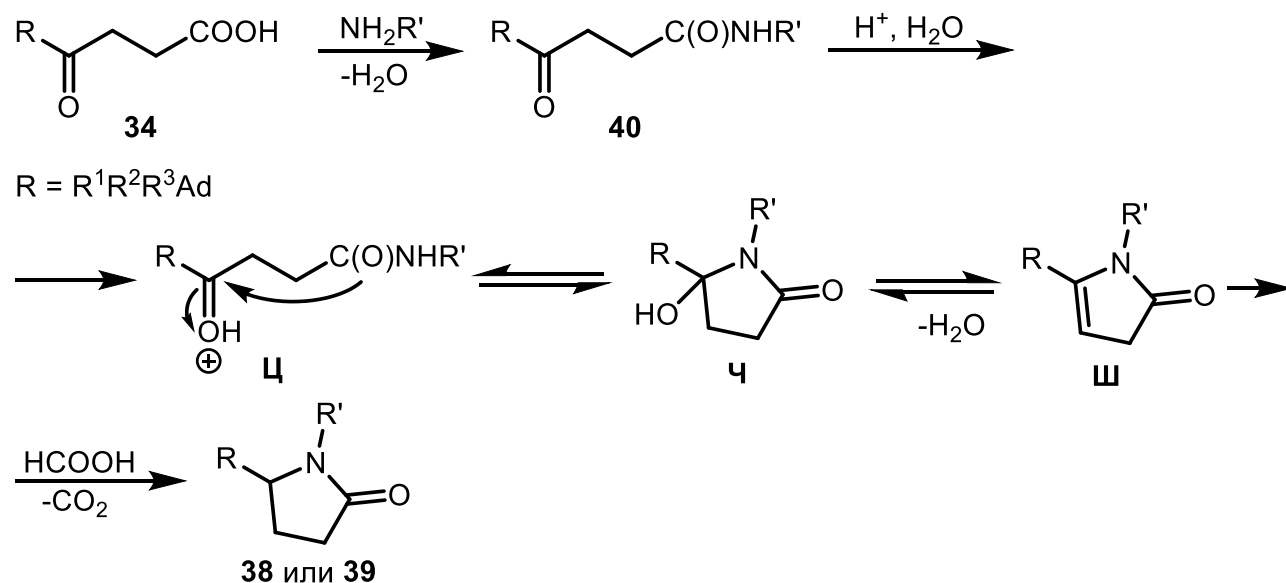
Схема 2.4.1.3.



Полученные данные могут свидетельствовать о протекании реакции Лейкарта-Валлаха в случае наших субстратов по альтернативному пути (схема 2.4.1.4) [226, 227]. Предположительно, на первой стадии процесса взаимодействие амина с карбоксильной группой оксобутановой кислоты **34а** сопровождается образованием соответствующего амида **40**. В случае менее стерически нагруженных бензил- (**а**) и этаноламина (**б**) дальнейший нагрев способствует циклизации с образованием промежуточного гидроксилактама

Ч, который может подвергаться дегидратации. Последующее восстановление образующегося напряженного циклического енамина **Ш** под действием муравьиной кислоты способствует стабилизации лактамного цикла, смещая равновесие процесса в сторону образования целевого пирролидин-2-она. Однако в случае более объемного 1-фенилэтиламина реакция останавливается на стадии образования амида **40a** предположительно из-за наличия объемного адамантанового заместителя в α -положении к кетогруппе.

Схема 2.4.1.4.

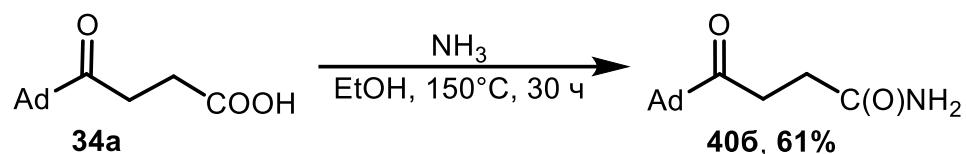


Общепринятый механизм таких реакций предполагает образование имида на начальной стадии процесса, который затем подвергается восстановлению с последующей циклизацией в лактам [228, 229]. Это связывают с более высокой активностью карбонильной группы по сравнению с карбоксильной. Однако в случае оксокислоты **34a** активность кетогруппы может быть снижена из-за возникновения стерических препятствий вследствие наличия в молекуле объемного адамантанового заместителя. В этом случае энергетическая выгода sp^2 -гибридного состояния карбонильного атома углерода в молекуле оксобутановой кислоты оказывается выше в сравнении с sp^3 -, которое наблюдалось бы в переходном состоянии при взаимодействии кислоты с амином. Сближение объемных фрагментов за счет

изменения валентных углов способствует повышению энергетического барьера реакции (так называемое «B-strain») [230, 231].

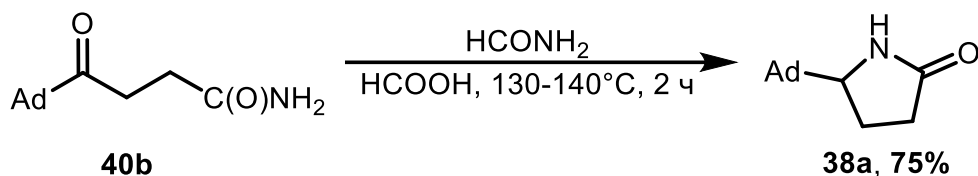
Дополнительным подтверждением нашей теории также может служить образование амида **40б** при обработке 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты (**34а**) спиртовым раствором аммиака при 150°C (схема 2.4.1.5). При этом дальнейший нагрев реакционной смеси до 200-250°C не способствовал его циклизации.

Схема 2.4.1.5.



В противовес этому нагревание этого же амида в среде муравьиной кислоты при 130-140°C в течение 2-х часов приводило к его полной циклизации с образованием пирролидин-2-она **38а** (схема 2.4.1.6). Полученные результаты могут свидетельствовать о ключевой роли стадии восстановления промежуточного продукта под действием муравьиной кислоты.

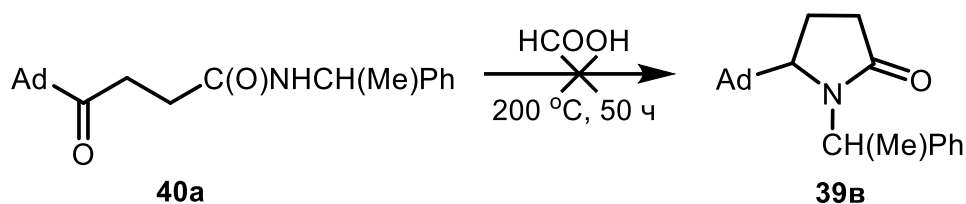
Схема 2.4.1.6.



В случае более объемного 4-(адамантан-1-ил)-4-оксо-*N*-(1-фенилэтил)бутанамида (**40а**) выделить соответствующий циклический продукт в аналогичных условиях не удалось (схема 2.4.1.7). ГХ-МС анализ реакционной смеси (после обработки раствором CH_2N_2 в Et_2O) через 10 ч показал присутствие следовых количеств предполагаемого продукта реакции **39в** ($m/z = 323$ $[\text{M}]^+$), а также *N*-формилированного 1-фенилэтиламина ($m/z = 149$ $[\text{M}]^+$) и пирролидин-2-она **38а** ($m/z = 219$ $[\text{M}]^+$) наряду с исходным амидом **40а**. Через 50 ч помимо вышеуказанных соединений смесь содержала метиловый эфир адамантан-1-карбоновой кислоты (**25д**) ($m/z = 194$ $[\text{M}]^+$),

метилловый эфир 4-(адамантиан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты ($m/z = 250$ $[M]^+$), 5-(адамантиан-1-ил)дигидрофуран-2(3*H*)-он ($m/z = 220$ $[M]^+$).

Схема 2.4.1.7.



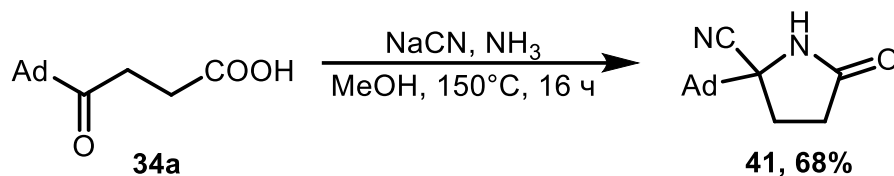
Полученные результаты могут свидетельствовать о меньшей термической стабильности промежуточно образующегося продукта по сравнению со скоростью циклизации исходного амида в этих условиях. Для синтеза таких соединений необходим другой подход.

2.4.2. Иные трансформации 4-(адамантиан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты

4-(Адамантиан-1-ил)-4-оксобутановая кислота (**34a**) и её производные представляют собой ценные субстраты для получения различных значимых классов органических соединений. В данном подразделе рассмотрены подходы к синтезу неупомянутых ранее производных, представляющих интерес для будущих биологических испытаний или выступающих в роли ключевых промежуточных продуктов в синтезе труднодоступных соединений.

Интересным примером получения цианосодержащих лактамов является обработка 4-(адамантиан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты (**34a**) цианистым натрием в спиртовом растворе аммиака (схема 2.4.2.1). В условия реакции Штреккера цианопирролидинон **41** был получен в качестве единственного продукта.

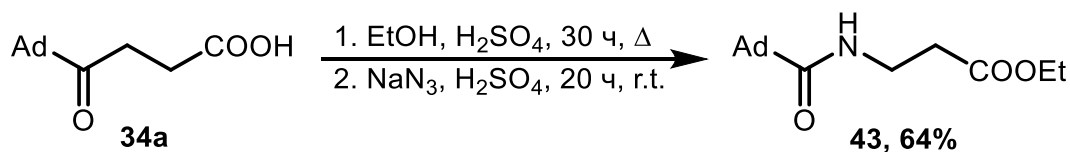
Схема 2.4.2.1.



В спектре ЯМР ^{13}C четвертичный атом углерода, связанный с адамантаном и CN-группой, обнаруживается в области 65.8 м.д., а углерод самого цианосодержащего фрагмента – при 120.3 м.д.

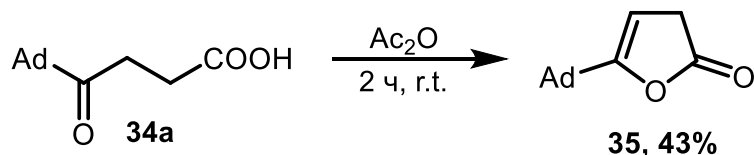
Другие азотсодержащие производные оксобутановых кислот – *N*-адамантилкарбониламиды – могут быть получены в условиях реакции Шмидта. Амид **43** можно синтезировать при обработке эфира 4-(адамantan-1-ил)-4-оксобутановой кислоты **42** NaN_3 в среде концентрированной серной кислоты (схема 2.4.2.2).

Схема 2.4.2.2.



Бутенолиды представляют синтетический интерес для дальнейших исследований свойств таких соединений. В виде индивидуального изомера фуранон **31** может быть получен прямым окислением 5-(адамantan-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3a**) в серно-азотной смеси, как было описано ранее (см. раздел 2.3). 3*H*-Бутенолид **35** был получен в качестве единственного продукта при обработке оксобутановой кислоты **34a** уксусным ангидридом (схема 2.4.2.3).

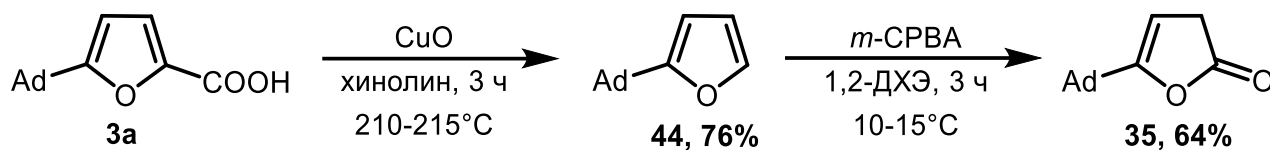
Схема 2.4.2.3.



Альтернативным путем такой бутенолид можно синтезировать при окислении 2-(адамantan-1-ил)фурана (**44**), полученного

декарбоксилированием 5-адамантилфуранкарбоновой кислоты (**3a**), *мета*-хлорнадбензойной кислотой в 1,2-дихлорэтано (схема 2.4.2.4).

Схема 2.4.2.4.

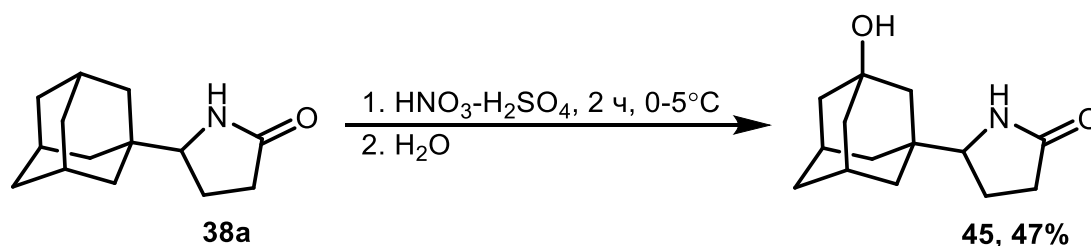


Таким образом, 4-(адамantan-1-ил)-4-оксобутановая кислота (**35a**) и её производные могут служить удобным синтетическим инструментом для получения широкого спектра структурных типов.

2.5. Изучение химических превращений 5-(адамantan-1-ил)пирролидин-2-онов

Полученные ранее пирролидин-2-оны **38** могут рассматриваться в качестве предшественников для соединений, которые труднодоступны другими путями. При этом модификация может подвергаться как адамантановый, так и гетероциклический фрагмент. Путем окисления третичной C-H связи каркаса в серно-азотной смеси может быть получен пирролидин-2-он **45** (схема 2.5.1). Фрагмент лактама при этом оказывается не затронут.

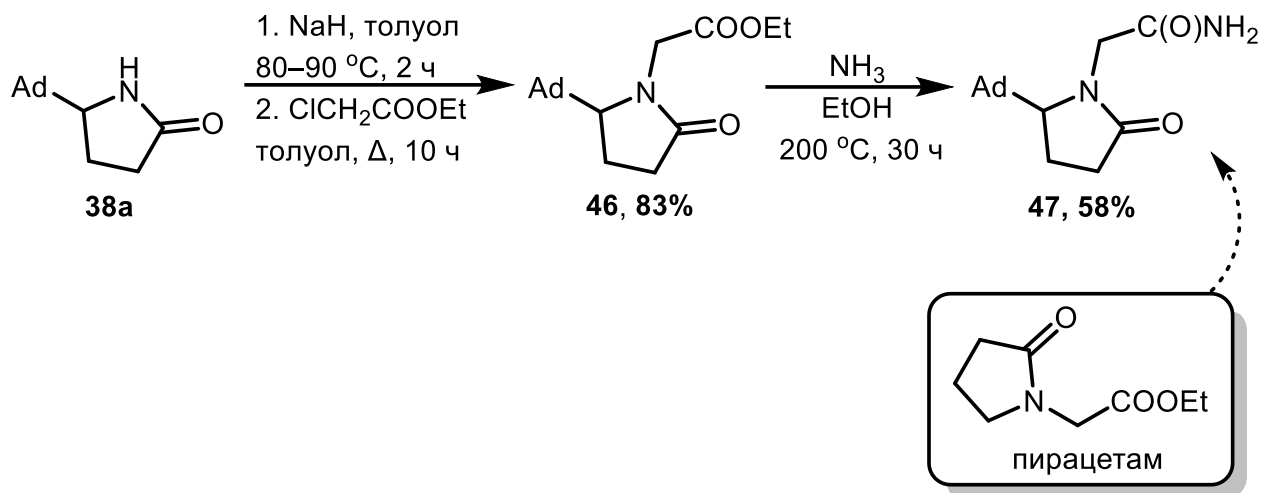
Схема 2.5.1.



Одним из подходов к разработке новых лекарственных средств является модификация структуры молекул препаратов, используемых в клинической практике. Как было упомянуто ранее, введение фармакофорного адамантанового заместителя в структуру молекулы повышает липофильность соединения, также оказывая влияние на его биологическую активность. На

основе полученного ранее 5-(адамантан-1-ил)пирролидин-2-она (**38a**) могут быть синтезированы адамантилсодержащие аналоги используемых в фармации лекарственных препаратов для будущих биологических испытаний. В нашей работе это было продемонстрировано на примере синтеза производного ноотропного средства пирацетама (схема 2.5.2).

Схема 2.5.2.



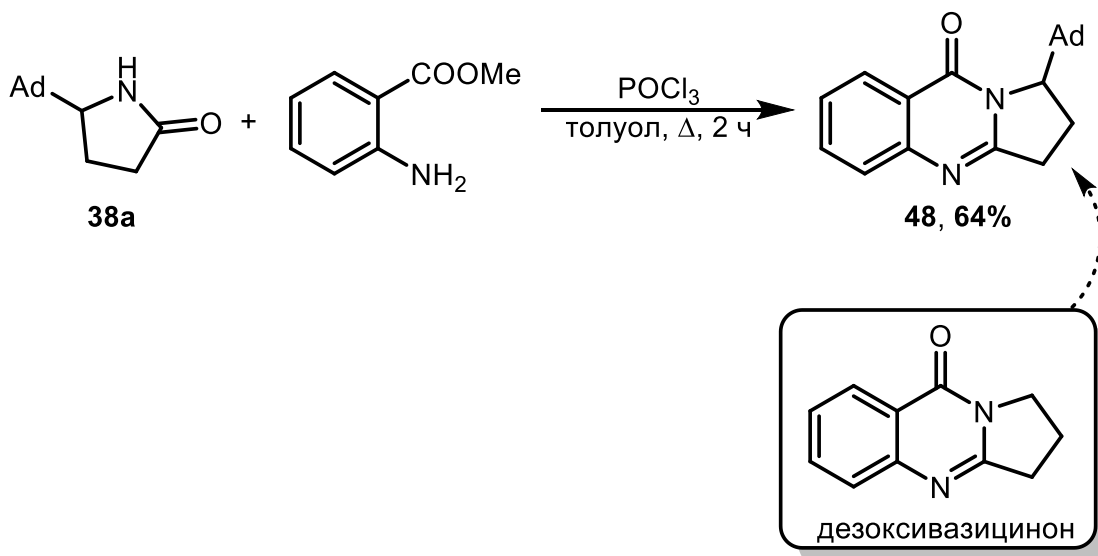
Наиболее эффективная стратегия синтеза таких соединений включает *N*-алкилирование пирролидин-2-она соответствующим галогенпроизводным в присутствии сильного основания. Для получения производного пирацетама к предварительно полученной под действием NaNH соли в инертной атмосфере вводили этилхлорацетат в кипящем толуоле с получением соответствующего пирролидинона **46**.

Полученный эфир **46** подвергали аммонолизу в спиртовом растворе аммиака с получением соответствующего амида **47**. Процесс проводили в гидротермальном реакторе при 200 °C, так как в более мягких условиях, обычно соблюдаемых для подобных процессов, реакция не протекала.

Синтетический потенциал полученных пирролидин-2-онов **38** также может быть продемонстрирован на примере синтеза адамантилированного аналога дезоксиазицинона **48** – хиназолинового алкалоида, относящегося к двойным ингибиторам ацетилхолинэстеразы [232], предположительно способным не только облегчить симптомы, но и замедлить прогрессирование болезни Альцгеймера [233-235]. Разработка новых производных

дезоксивазицинона в качестве мультитаргетных направленных лигандов для лечения этого нейродегенеративного заболевания является актуальным направлением в последние годы [236].

Схема 2.5.3.

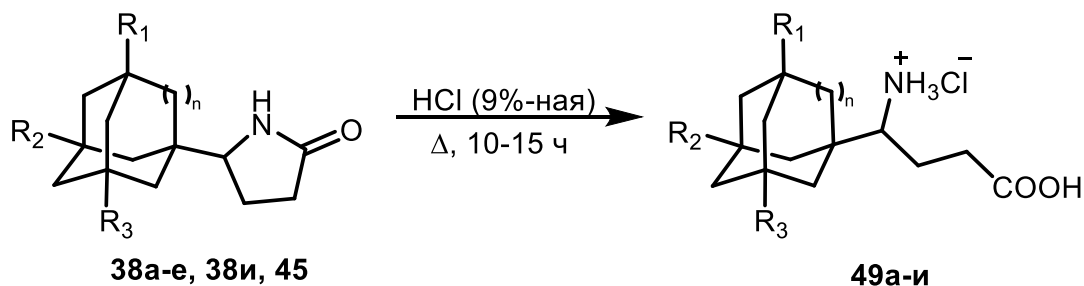


Адамантилзамещенное производное дезоксивазицинона может быть получено в ходе реакции пирролидин-2-она **38a** с метилантранилатом в присутствии оксихлорида фосфора в толуоле (схема 2.5.3).

2.6. Синтез γ -адамантилзамещенных аналогов ГАМК

γ -Аминомасляные кислоты в виде соответствующих солей могут быть получены из циклических предшественников – пирролидин-2-онов в ходе кислотного или щелочного гидролиза. В качестве первоначальных условий был выбран гидролиз полученных ранее пирролидин-2-онов **38a-e**, **38и** и **45** в 9%-ном растворе соляной кислоты при кипячении (схема 2.6.1). Выбор кислотно-катализируемого варианта реакции был обусловлен более высокой скоростью и относительно мягкими условиями процесса.

Схема 2.6.1.



$n = 1$

38a $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$ $\rightarrow$ **49a**, 94%

386 $R_1 = \text{Me}, R_2 = R_3 = \text{H}$ $\rightarrow$ **496**, 94%

38в $R_1 = \text{Et}, R_2 = R_3 = \text{H}$ $\rightarrow$ **49в**, 90%

38г $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}, R_2 = R_3 = \text{H}$ $\rightarrow$ **49г**, 96%

38д $R_1 = i\text{Pr}, R_2 = R_3 = \text{H}$ $\rightarrow$ **49д**, 90%

38е $R_1 = R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{H}$ $\rightarrow$ **49е**, 97%

45 $R_1 = \text{OH}, R_2 = R_3 = \text{H}$ $\rightarrow$ **49ж**, 82%

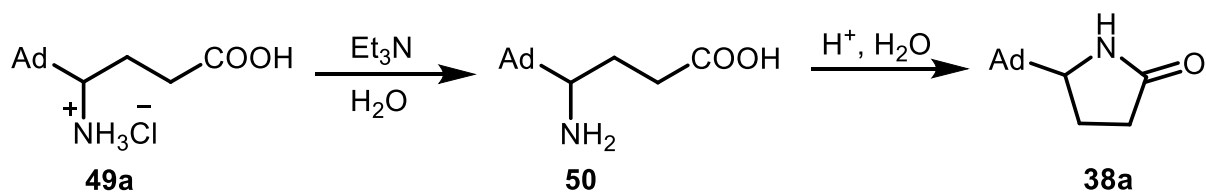
$n = 2$

38и $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$ $\rightarrow$ **49и**, 96%

В ходе реакции были получены гидрохлориды соответствующих адамантилсодержащих аминокислот **49а-и** с выходами, близкими к количественным.

В виде свободного основания аминокислоты могут быть получены при растворении соответствующего гидрохлорида в минимальном объеме дистиллированной воды с последующим добавлением эквимольных количеств триэтиламина и кристаллизацией кислоты при 2-5°C. Превращение было продемонстрировано на примере аминокислоты **50** (схема 2.6.2), в ИК спектре которой наблюдается появление полосы поглощения в области 3406 см^{-1} , соответствующей NH_3^+ -группе, и 1543 см^{-1} , соотносящейся с колебаниями карбоксилат-аниона. При этом медленное подкисление водного раствора аминокислоты при охлаждении сопровождалось её циклизацией с образованием пирролидин-2-она, что обуславливает отказ от щелочного гидролиза в случае таких субстратов.

Схема 2.6.2.



Таким образом, рассмотрено несколько подходов к получению адамантилсодержащих аналогов ГАМК, а также их циклических предшественников пирролидин-2-онов. Полученные соединения потенциально могут обладать биологической активностью и являются перспективными кандидатами для дальнейших биологических исследований. Представленные методы также могут найти применение в синтезе других аналогов γ -аминомасляной кислоты.

2.7. Исследование биологической активности полученных соединений

Для некоторых из синтезированных гидрохлоридов аминотермических кислот было изучено влияние на двигательную-исследовательскую активность мышечной в тесте «открытое поле» [237]. Исследования проводились на базе лаборатории физиологически активных веществ Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН. Эксперимент проводился на самцах мышечной линии CD-1, которым вводили исследуемое вещество в дозировке 20 мг/кг за 2 ч до изучения их реакций в поведенческом тесте «открытое поле». На рисунке 4 представлены структуры исследованных гидрохлоридов аминокислот **49г** и **49и**.

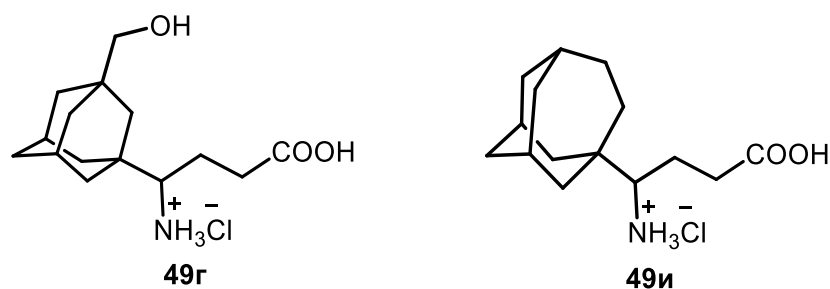


Рисунок 4. Структура аминокислот **49г** и **49и**

На рисунке 5 представлены результаты влияния исследуемых агентов в открытом поле. Изученные соединения вызывали снижения двигательной и исследовательской активности мышей в тесте. Так, наблюдалось общее снижение двигательной активности, скорости движения и пройденной дистанции. Причем для **49г** седативное действие оказалось более выражено.

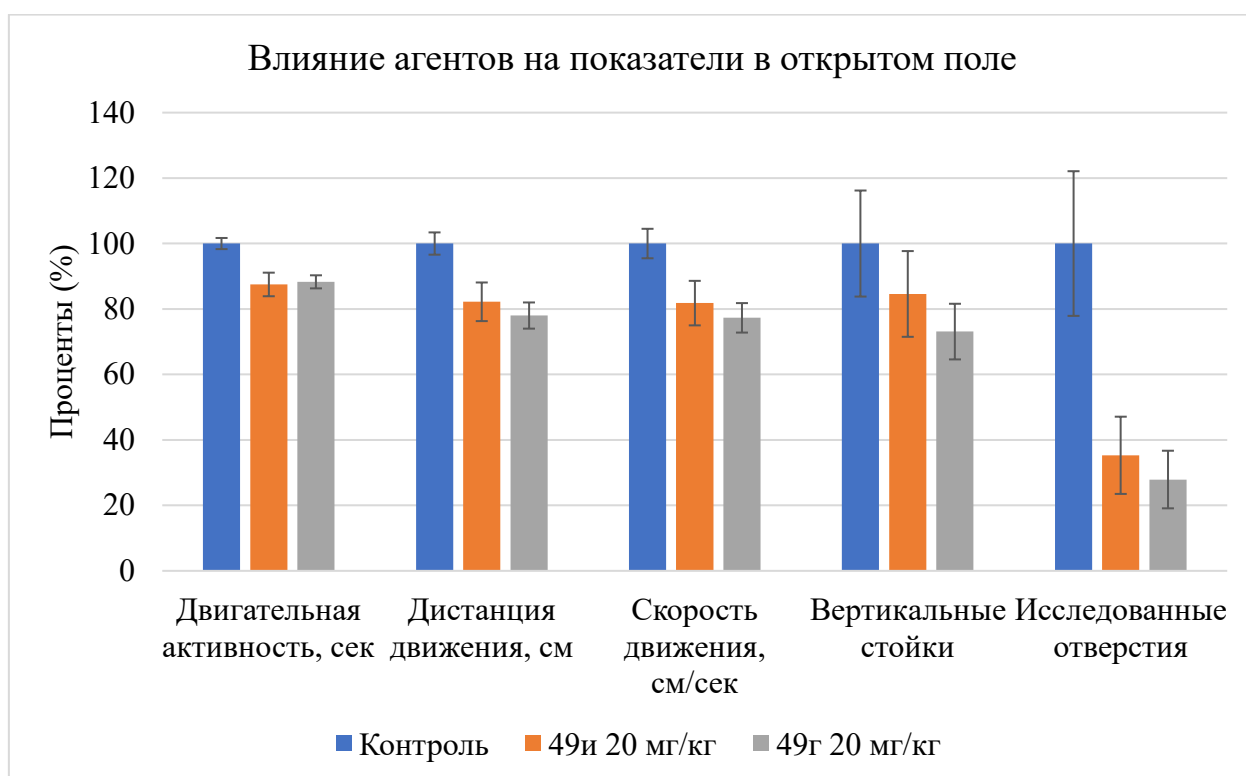


Рисунок 5. Диаграмма влияния исследуемых агентов в открытом поле

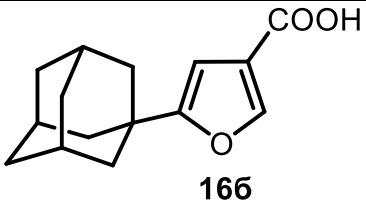
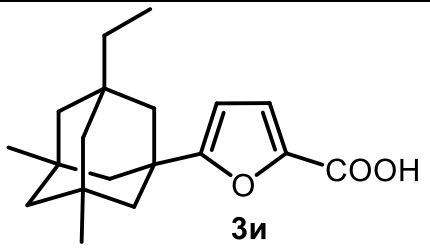
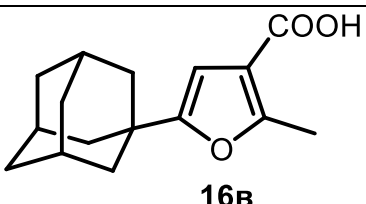
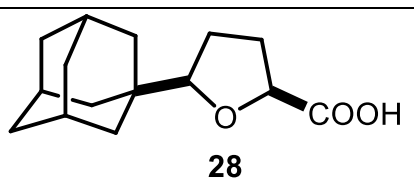
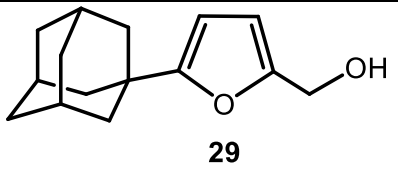
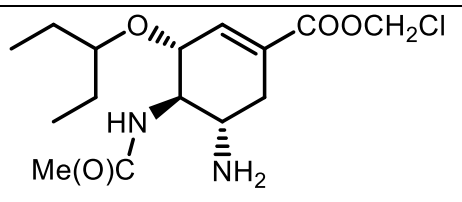
Эти же соли были исследованы на клетках HepG2 – линия клеток, гепатоцеллюлярной карциномы человека (рака печени). Оценивалось влияние гидрохлоридов аминокислот **49г,и** на потребление глюкозы и выделение лактата изучаемыми клетками, а также их жизнеспособность относительно контрольных (необработанных клеток). В таблице 6 приведены результаты теста.

Таблица 5. Результаты исследований влияния соединений **49г,и** на HerG2

		Потребление глюкозы		Выделение лактата		Жизнеспособность клеток	
	μM	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
Контроль	0	2.19	0.11	2.98	0.23	100.0	5.0
49и	2.5	2.33	0.19	3.17	0.18	90.8	6.5
	5	2.26	0.13	3.25	0.47	69.2	4.6
	10	2.24	0.10	3.05	0.57	51.8	9.6
	25	2.31	0.20	3.44	0.40	44.8	6.9
49г	2.5	2.31	0.15	3.59	0.27	106.4	2.1
	5	2.31	0.26	3.45	0.29	111.1	3.7
	10	2.33	0.20	3.48	0.34	115.3	10.7
	25	2.39	0.34	3.71	0.44	112.1	7.6

Некоторые из полученных адамантилфуранов были изучены на цитотоксическую и противовирусную активность на базе Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор». Исследования проводились в отношении штамма вируса гриппа A/California/04/2009 (H1N1)v (субтип A/H1N1pdm09). В качестве препарата сравнения (положительный контроль) при этом был использован озельтамивир том же диапазоне концентраций. Результаты исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6. Результаты изучения цитотоксической и противоопухолевой активности на H1N1

№	Структура	CC ₅₀ мкг/мл для MDCK ^a	IC ₅₀ мкг/мл H1N1 ^б	SI (CC ₅₀ /IC ₅₀) ^в
1	 166	>100	27.886	>3.59 ^г
2	 3и	14.67	8.694	1.69 ^г
3	 16в	27.845	1.77	15.7
4	 28	>100	na	-
5	 29	0.874	na	-
6	 Озельтамивир^д	838.2±124.7	0.12±0.03	6985

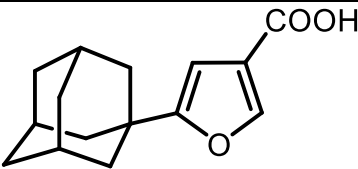
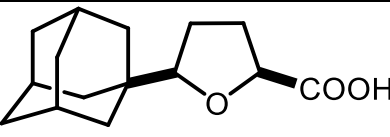
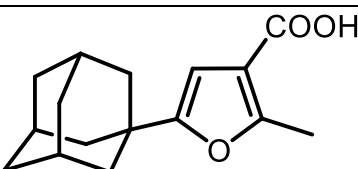
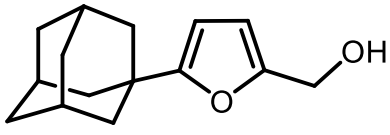
^aCC₅₀ – 50 %-я цитотоксическая концентрация, при которой разрушаются 50% клеток в неинфицированном монослое клеток MDCK; ^бIC₅₀ – 50%-я вирус-ингибирующая концентрация, при которой сохраняется 50 % клеток в инфицированном монослое клеток MDCK; ^вSI – индекс селективности препарата (SI=CC₅₀/IC₅₀); ^гне рассматриваются в качестве противовирусных препаратов, т.к. кандидаты с величиной индекса селективности

SI<8 не считаются перспективными; ^авеличины CC₅₀ и IC₅₀ представлены в виде M±Sm, где M – среднее, Sm – стандартное отклонение, n=3 – число измерений CC₅₀ и IC₅₀.

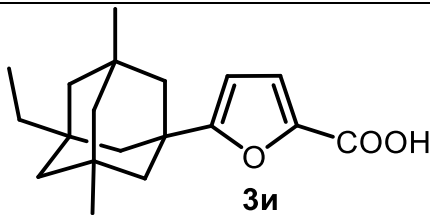
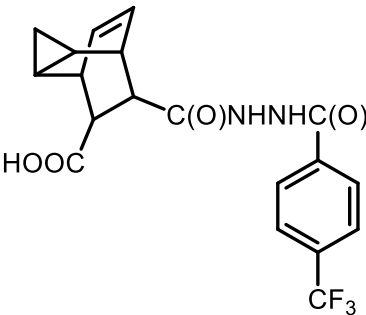
По итогам испытаний было выявлено одно соединение (**16в**), проявляющее умеренную противовирусную активность. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости синтеза ряда схожих структур с целью поиска соединений с большим влиянием.

Для некоторых из полученных адамантилфуранов была изучена активность в отношении вируса осповакцины (BOB, штамп Копенгаген) в культуре клеток Vero (таблица 7). В качестве препарата сравнения (положительный контроль) при этом был использован препарат NIOCH-14 в том же диапазоне концентраций.

Таблица 7. Результаты исследования противовирусной активности в отношении вируса осповакцины

№	Структура	CC ₅₀ , мкг/мл для Vero ^а	IC ₅₀ , мкг/мл BOB ^б	SI (CC ₅₀ /IC ₅₀) ^в
1	 166	9.2	-	-
2	 28	100	18.33	5.5 ^г
3	 16в	57.303	16.3	3.5 ^г
4	 29	70.4	5.871	12.0

Продолжение таблицы 7

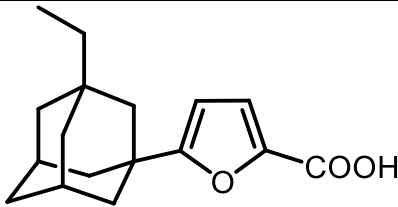
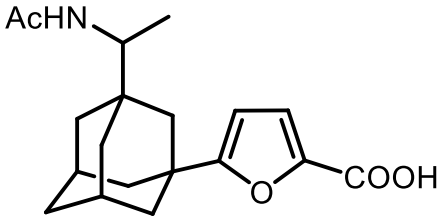
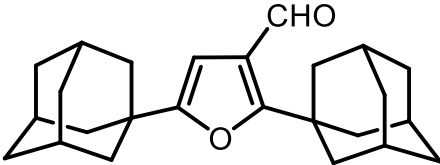
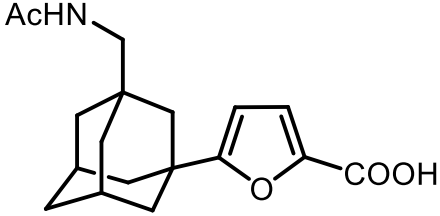
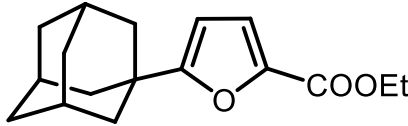
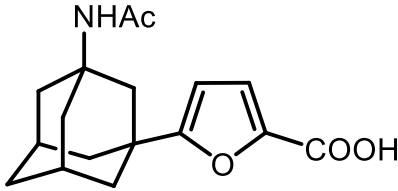
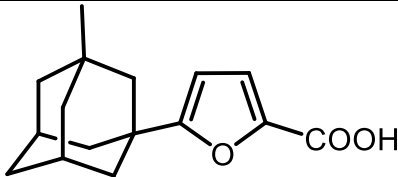
5	 3и	1.203	-	-
6	 NIOCH-14^д	455.2±82.4	0.003±0.002	151733

^аCC₅₀ – 50%-я цитотоксическая концентрация, при которой разрушаются 50% клеток в неинфицированном монослое клеток Vero; ^бIC₅₀ – 50%-я вирус-ингибирующая концентрация, при которой сохраняется 50% клеток в инфицированном монослое клеток Vero; ^вSI – индекс селективности препарата (SI=CC₅₀/IC₅₀); ^гвеличина индекса селективности (SI) менее 8 считается неприемлемой для соединений, которые могут быть перспективными в качестве противовирусных препаратов; ^двеличины CC₅₀ и IC₅₀ представлены в виде M±Sm, где M – среднее, Sm – стандартное отклонение, n=3 – число измерений CC₅₀ и IC₅₀.

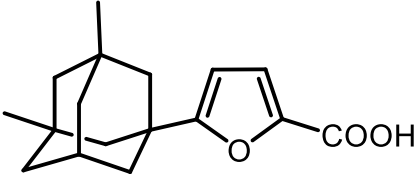
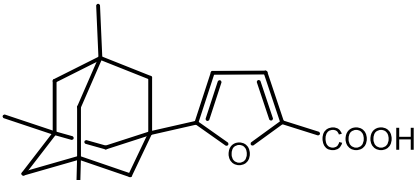
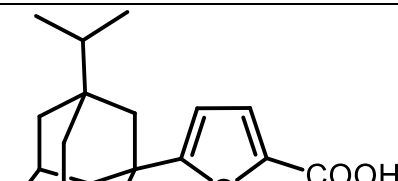
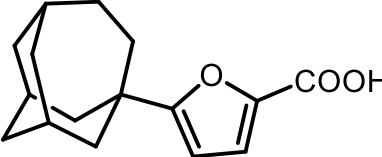
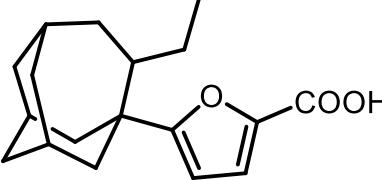
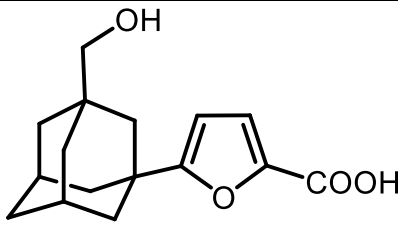
По итогам испытаний было выявлено одно соединение, проявляющее умеренную противовирусную активность. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости синтеза ряда схожих структур с целью поиска наиболее эффективных соединений-лидеров.

Некоторые адамантилпирослизевые кислоты были протестированы в отношении коронавируса SARS-CoV-2 nCov/Victoria/1/2020, тестирование проводили в культуре клеток Vero. В качестве препарата сравнения (положительный контроль) был использован препарат Ремдесевир в том же диапазоне концентраций. Полученные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8. Результаты оценки вирусингибирующего действия и цитотоксичности соединений SARS-CoV-2 nCov/Victoria/1/2020

№	Структура	TC ₅₀ , μM ^a	IC ₅₀ , μM ^б	SI (TC ₅₀ / IC ₅₀) ^в
1	 3B	94.00	10.57	8.89
2	 266	>100	>100	н.о. ^г
3	 276	20.34	н.о.	н.о.
4	 266	>100	>100	н.о.
5	 16r	5.24	н.о.	н.о.
6	 26a	>100	>100	н.о.
7	 36	94.23	н.о.	н.о.

Продолжение таблицы 8

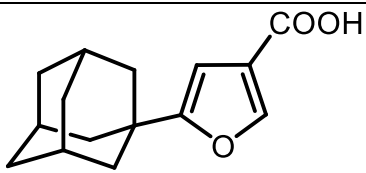
8	 3д	45.10	н.о.	н.о.
9	 3ж	>100	>100	н.о.
10	 3л	94.0	н.о.	н.о.
11	 3м	64.80	63.29	1
12	 3р	8.05	н.о.	н.о.
13	 3н	>100	>100	н.о.
14	Ремдесевир, мкг/мл	35.5	0.3	132.1

^aTC₅₀ – концентрация вещества в питательной среде, при которой разрушаются (теряют жизнеспособность) 50% клеток в неинфицированном монослое; ^бIC₅₀ – концентрация вещества в питательной среде, при которой не разрушаются (остаются жизнеспособными) 50% клеток в инфицированном монослое; ^вSI – индекс селективности исследуемого образца: SI = TC₅₀ мкг/мл : IC₅₀ мкг/мл; ^гн.о.- значение не определено.

Несколько из протестированных образцов показали умеренную противовирусную активность в отношении вируса SARS-CoV-2. Наилучшие результаты наблюдались для фуранкарбоновых кислот **3в**, **3д** и **3м**.

Помимо этого, на базе Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии города Минск были проведены исследования цитотоксичности и влияния некоторых адамантилфуранов на репликативные свойства вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero-E6 *in vitro*.

Таблица 9. Результаты оценки цитотоксичности соединения **166** в отношении вируса SARS-CoV-2.

Структура	МПК ^а , мкг/мл	EC50 ^б , мкг/мл	МПК/EC50
 166	70.0	64	1.09

^аМПК – максимальная переносимая концентрация; ^бEC50 – эффективная концентрация.

По итогам биологических испытаний было выявлено соединение с выраженными антивирусными свойствами – 5-(адамантан-1-ил)фуран-3-карбоновая кислота (**166**) (рисунок 6).

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Реагенты и оборудование

Контроль за ходом реакции и проверку на индивидуальность соединений проводили с помощью ТСХ (пластинки Merck M60 F₂₅₄; проявление парами йода, УФ-облучением или разбавленной серной кислотой) и ГЖХ.

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1S в таблетках KBr, либо в тонком слое в призмах KBr, либо с использованием приставки нарушенного внутреннего полного отражения (НВПО).

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C, DEPT зарегистрированы с использованием спектрометра JEOL JNM-ECX400 в CDCl₃ и ДМСО-d₆. Внутренний стандарт – сигнал остаточного растворителя [CHCl₃]: 7.26 м.д. (¹H), 77.0 м.д. (¹³C); ДМСО-d₆: 2.50 м.д. (¹H), 39.5 м.д. (¹³C)]. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ м.д., КССВ определены в Гц.

Элементный анализ проведен на CHNS-анализаторе Euro Vector EA-3000.

Хромато-масс-спектрометрический анализ проведен на приборе Finnigan Trace DSQ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ; колонка ZB-5MS 30 м×0.32 мм, температура колонки: 80–320 °C (20 °C/мин), газ-носитель – гелий. Для газожидкостной хроматографии использовался газовый хроматограф Thermo Scientific Focus GC с использованием колонки ZB-5MS 30 м×0.32 мм, температура колонки: 80–320 °C (20 °C/мин), газ-носитель – гелий.

Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA100.

Для колоночной хроматографии использовали силикагель, фракция 0.025–0.040 мм (Merck).

Очистку растворителей и реагентов проводили в соответствии с литературными методами.

3.2. Синтез вспомогательных реагентов и исходных соединений

3-Трихлорацетилфуран (2ж) получен в соответствии с методикой [238, 239].

Фуран-3-карбоновая кислота (2в) получена в соответствии с методикой [239].

Адамантан-1-ол (1а), 3-метиладамантан-1-ол (1б), 3-этиладамантан-1-ол (1в), 3,5-диметиладамантан-1-ол (1д), 5-метил-3-этиладамантан-1-ол (1е), 3,5,7-триметиладамантан-1-ол (1ж), 5,7-диметил-3-этиладамантан-1-ол (1и), адамантан-1,3-диол (1к) получены в соответствии с методикой [240].

3-(Дихлорметил)адамантан-1-ол (1г) получен в соответствии с методикой [241]

1-(Адамантан-1-ил)этан-1-ол (8а) получен в соответствии с методикой [242].

2-(Адамантан-1-ил)пропан-2-ол (8б) получен в соответствии с методикой [243].

2-(Адамантан-1-ил)-2-метилоксиран (17) получен в соответствии с методикой [244].

1-(Проп-1-ен-1-ил)адамантан (11) получен в соответствии с методикой [202].

Диамантан-1-ол (12) получен в соответствии с методикой [240].

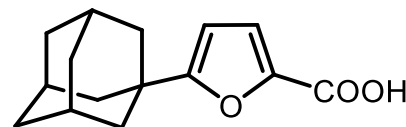
Гомоадамантан-3-ол (15) получен в соответствии с методикой [245].

1-Фенилэтанол (18а) был получен в соответствии с методикой [246].

5-(Адамантан-1-ил)фуран-2-карбальдегид (16е) получен в соответствии с методикой [129].

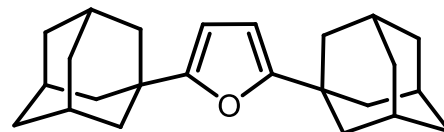
3.3. Алкилирование фуранов

5-(Адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновая кислота (3а). Адамантан-1-ол (**1а**, 0.50 г, 3.29 ммоль) при интенсивном перемешивании



растворяли в H_2SO_4 (100%, 7 мл) при 10-15°C, а затем добавляли фуран-2-карбоновую кислоту (**2а**, 0.45 г, 3.97 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при данной температуре в течение 1 ч и выливали в измельченный лед (50 г). Осадок фильтровали, суспендировали в холодной воде и доводили до pH 10-11 раствором KOH (15%). Нерастворимый осадок фильтровали, фильтрат подкисляли до pH 2-3 конц. HCl, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали. Выход: 0.58 г (72%) бесцветные кристаллы, т. пл. 220-222°C (AcOH) (лит. т. пл. 222-224°C [46]). ИК (см^{-1}): 2945, 2895, 2841, 1672, 1591, 1517, 1165, 802, 758.

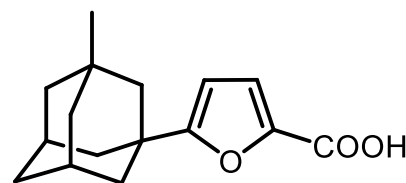
Не растворившийся в растворе KOH осадок промывали холодной водой, сушили и



перекристаллизовывали из ацетона. Выход **2,5-ди(адамантан-1-ил)фурана (4а)**: 0.04 г (4%) бесцветные кристаллы, т. пл. 209-210°C. ИК (см^{-1}): 2899, 2846, 1600, 1575, 1556, 1525, 1450, 775. ^1H ЯМР (δ , м.д.; CDCl_3): 5.78 (с, 2H, 2CH^{Fur}), 2.00–2.08 (м, 6H, 6CH), 1.85–1.95 (м, 12H, 6CH_2), 1.70–1.80 (м, 6H, 3CH_2). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., CDCl_3): 162.4 (2C^{Fur}), 101.0 (2CH^{Fur}), 41.3 (6CH_2), 37.0 (6CH_2), 34.6 (2C), 28.4 (6CH). Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}$ (336.52): C 85.66; H 9.59. Найдено: C 85.73; H 9.56.

Аналогично получены:

5-(3-Метиладамантан-1-ил)фуран-2-карбоновая кислота (3б) была получена из 3-метиладамантан-1-ола (**1б**, 0.74 г, 3.80 ммоль), фуран-2-карбоновой кислоты (**2а**, 0.51 г, 4.57

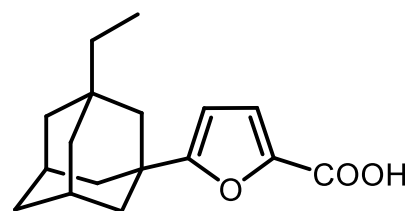


ммоль) в H_2SO_4 (100%, 8 мл) в течение 2.5 ч. Выход: 0.71 г (65%) бесцветные кристаллы, т. пл. 176-178°C (бензол). ИК (см^{-1}): 2945, 2895, 2841, 2564 (уш.),

1672, 1517, 1165, 802, 758. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 12.70 (уш. с, 1H, COOH), 7.05 (д, 1H, $^3J = 3.4$ Гц, CH^{Fur}), 6.19 (д, 1H, $^3J = 3.4$ Гц, CH^{Fur}), 2.00–2.04 (м, 2H, 2CH), 1.39–1.81 (м, 12H, 6CH₂), 0.79 (с, 3H, CH₃). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 168.1 (COOH), 159.9 (C^{Fur}), 143.4 (C^{Fur}), 119.1 (CH^{Fur}), 105.3 (CH^{Fur}), 47.6 (CH₂), 43.5 (2CH₂), 40.2 (2CH₂), 35.9 (C), 35.7 (CH₂), 31.2 (2CH), 30.3 (C), 28.6 (CH₃). Вычислено для C₁₅H₁₈O₃ (260.33): C 73.82; H 7.74. Найдено: C 73.74; H 7.76.

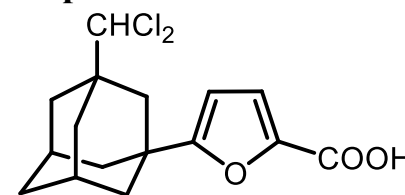
5-(3-Этиладамантан-1-ил)фуран-2-

карбоновая кислота (**3в**) была получена из 3-этиладамантан-1-ола (**1в**, 0.80 г, 4.44 ммоль), фуран-2-карбоновой кислоты (**2а**, 0.60 г, 5.32



ммоль) в H₂SO₄ (100%, 8 мл) в течение 1.5 ч. Выход: 0.96 г (72%), бесцветные кристаллы, т. пл. 153–154°C (циклогексан). ИК (см⁻¹): 2957, 2900, 2843, 2570 (уш.), 1670, 1591, 1516, 1014, 802, 759. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 12.70 (уш. с, 1H, COOH), 7.06 (д, 1H, $^3J = 3.4$ Гц, CH^{Fur}), 6.20 (д, 1H, $^3J = 3.4$ Гц, CH^{Fur}), 2.00–2.10 (м, 2H, 2CH), 1.32–1.81 (м, 12H, 6CH₂), 1.10 (к, 2H, $^3J = 7.6$ Гц, CH₂), 0.74 (т, 3H, $^3J = 7.6$ Гц, CH₃). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 168.2 (COOH), 159.9 (C^{Fur}), 143.4 (C^{Fur}), 119.2 (CH^{Fur}), 105.3 (CH^{Fur}), 45.4 (CH₂), 40.9 (2CH₂), 40.6 (2CH₂), 36.2 (CH₂), 36.1 (CH₂), 35.7 (C), 32.7 (C), 28.5 (2CH), 7.4 (CH₃). Вычислено для C₁₇H₂₂O₃ (274.36): C 74.42; H 8.08. Найдено: C 74.76; H 8.01.

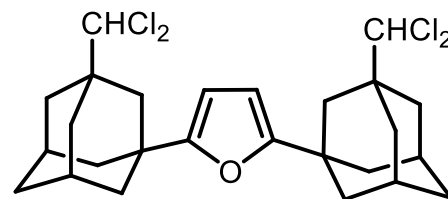
5-(3-(Дихлорметил)адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновая кислота (**3г**) была получена из 3-(дихлорметил)адамантан-1-ола (**1г**, 0.35 г, 1.49 ммоль), фуран-2-карбоновой кислоты (**2а**, 0.20 г, 1.79 ммоль) в H₂SO₄ (100%,



5 мл) в течение 3 ч. Выход: 0.34 г (70%) бесцветные кристаллы, т. пл. 197–198°C (толуол). ИК (см⁻¹): 2906, 2857, 2520 (уш.), 1670, 1589, 1517, 1166, 806, 800, 732. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 12.47 (уш. с, 1H, COOH), 7.08 (д, 1H, $^3J = 3.2$ Гц, CH^{Fur}), 6.25 (д, 1H, $^3J = 3.2$ Гц, CH^{Fur}), 6.18 (с, 1H, CHCl₂), 2.10–2.20 (м, 2H, 2CH), 1.50–1.83 (м, 12H, 12CH). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 167.0 (COOH), 159.9 (C^{Fur}), 143.7 (C^{Fur}), 119.2 (CH^{Fur}), 105.7 (CH^{Fur}), 84.1

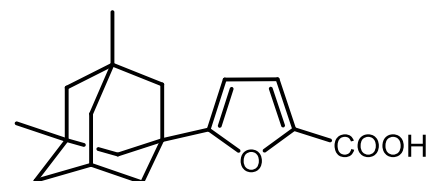
(CHCl₂), 41.4 (C), 40.8 (CH₂), 39.9 (2CH₂), 36.6 (2CH₂), 35.6 (C), 35.4 (CH₂), 27.9 (2CH). Вычислено для C₁₆H₁₈Cl₂O₃ (329.22): C 58.37; H 5.51. Найдено: C 58.44; H 5.49.

Не растворившийся в растворе КОН осадок промывали холодной водой, сушили и перекристаллизовывали из толуола. Выход



2,5-бис(дихлорметил)адамантан-1-ил)фурана (4б): 0.08 г (10%) бесцветные кристаллы, т. пл. 209-210°C (толуол). ИК (см⁻¹): 2904, 2852, 1552, 1342, 739. ¹H ЯМР (δ, м.д.; CDCl₃): 5.84 (с, 2H, 2CH^{Fur}), 5.48 (с, 2H, 2CHCl₂), 2.19–2.23 (м, 4H, 4CH), 1.64–1.88 (м, 24H, 24CH). ¹³C ЯМР (δ, м.д., CDCl₃): 161.2 (2C^{Fur}), 102.1 (2CH^{Fur}), 83.6 (2CHCl₂), 41.7 (2CH), 41.5 (2CH₂), 40.3 (4CH₂), 37.2 (4CH₂), 35.9 (2CH₂), 35.3 (2C), 28.4 (4CH). Вычислено для C₂₆H₃₂Cl₄O (502.34): C 62.17; H 6.42. Найдено: C 62.23; H 6.39.

5-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)фуран-2-карбоновая кислота (3д) была получена из 3,5-диметиладамантан-1-ола (1д, 0.80 г, 4.44 ммоль),



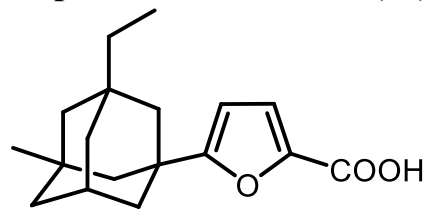
фуран-2-карбоновой кислоты (2а, 0.60 г, 5.32 ммоль) в H₂SO₄ (100%, 8 мл) в течение 1.5 ч. Выход: 0.89 г (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 163-164°C (бензол). ИК (см⁻¹): 2949, 2899, 2864, 2594 (уш.), 1668, 1591, 1517, 1159, 794, 758. ¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆): 12.78 (уш. с, 1H, COOH), 7.05 (д, 1H, ³J = 3.4 Гц, CH^{Fur}), 6.19 (д, 1H, ³J = 3.4 Гц, CH^{Fur}), 2.07 (псевдопентет, 1H, ³J = 3.0 Гц, CH), 1.64–1.68 (м, 2H, CH₂), 1.27–1.52 (м, 8H, 4CH₂), 1.12–1.15 (м, 2H, CH₂), 0.80 (с, 6H, 2CH₃). ¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆): 167.9 (COOH), 159.9 (C^{Fur}), 143.4 (C^{Fur}), 119.1 (CH^{Fur}), 105.3 (CH^{Fur}), 50.7 (CH₂), 47.0 (2CH₂), 42.8 (2CH₂), 39.6 (CH₂), 36.7(C), 31.1 (C), 30.7 (CH), 29.2 (2CH₃). Вычислено для C₁₇H₂₂O₃ (288.39): C 74.43; H 8.08. Найдено: C 74.31; H 8.03.

5-(5-Метил-3-этиладамантан-1-ил)фуран-2-карбоновая кислота (3е)

была получена из 5-метил-3-этиладамантан-1-ола

(1е, 0.20 г, 1.03 ммоль), фуран-2-карбоновой

кислоты (2а, 0.14 г, 1.24 ммоль) в H₂SO₄ (100%, 5



мл) в течение 2 ч. Выход: 0.20 г (69%), бесцветные кристаллы, т. пл. 150-151°C

(гексан). ИК (см⁻¹): 2897, 2843, 2569 (уш.), 1666, 1589, 1512, 1161, 798, 756. ¹H

ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆): 12.81 (уш. с, 1H, COOH), 7.05 (д, 1H, ³J = 3.6 Гц,

CH^{Fur}), 6.21 (д, 1H, ³J = 3.6 Гц, CH^{Fur}), 1.64–1.72 (м, 2H, 2CH), 1.26–1.54 (м, 8H,

4CH₂), 1.08–1.22 (м 5H, 5CH), 0.82 (с, 3H, CH₃), 0.75 (т, 3H, ³J = 7.6 Гц, CH₃).

¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆): 168.0 (COOH), 159.9 (C^{Fur}), 143.4 (C^{Fur}), 119.2

(CH^{Fur}), 105.4 (CH^{Fur}), 48.1 (CH₂), 47.4 (CH₂), 44.8 (CH₂), 43.2 (CH₂), 40.2 (CH₂),

39.9 (CH₂), 36.6 (C), 35.8 (CH₂), 33.7 (C), 31.0 (C), 30.9 (2CH), 29.1 (CH₃), 7.4

(CH₃). Вычислено для C₁₈H₂₄O₃ (288.39): C 74.97; H 8.39. Найдено: C 74.84; H

8.41.

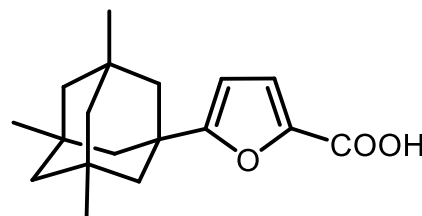
5-(3,5,7-Триметиладамантан-1-ил)фуран-2-карбоновая кислота (3ж)

была получена из 3,5,7-триметиладамантан-1-

ола (1ж, 0.50 г, 2.57 ммоль), фуран-2-карбоновой

кислоты (2а, 0.35 г, 3.09 ммоль) в H₂SO₄ (100%,

7 мл) в течение 2 ч. Выход: 0.58 г (75%)



бесцветные кристаллы, т. пл. 185-187°C (толуол). ИК (см⁻¹): 2945, 2897, 1672,

1518, 1165, 796, 761. ¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆): 7.05 (д, 1H, ³J = 3.4 Гц, CH^{Fur}),

6.19 (д, 1H, ³J = 3.4 Гц, 2CH^{Fur}), 1.37–1.43 (м, 6H, 3CH₂), 1.02–1.14 (м, 6H, 3CH₂),

0.82 (с, 9H, 3CH₃). ¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆): 167.7 (COOH), 159.9 (C^{Fur}),

143.4 (C^{Fur}), 119.2 (CH^{Fur}), 105.4 (CH^{Fur}), 50.1 (3CH₂), 46.4 (3CH₂), 37.6 (C), 31.9

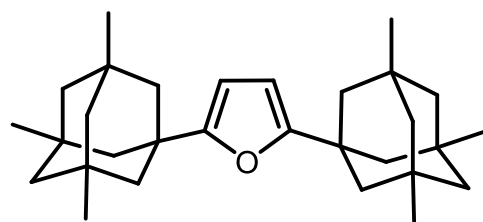
(3C), 30.3 (3CH₃). Вычислено для C₁₈H₂₄O₃ (288.39): C 74.97; H 8.39. Найдено:

C 74.86; H 8.37.

Не растворившийся в растворе KOH осадок

промывали холодной водой, сушили и

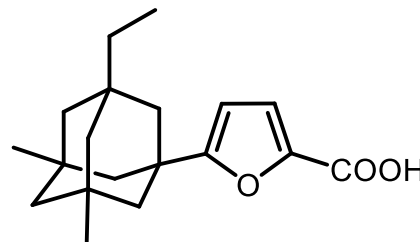
перекристаллизовывали из толуола. Выход



2,5-бис(3,5,7-триметиладамантан-1-ил)фурана (4в): 0.05 г (5%) бесцветные

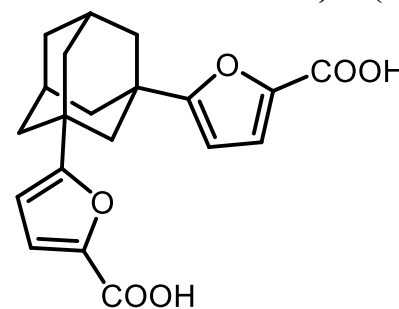
кристаллы, т. пл. 205-206°C (толуол). ИК (см^{-1}): 2945, 2891, 2862, 2833, 1602, 1556, 1450, 1012, 773, 700. ^1H ЯМР (δ , м.д.; CDCl_3): 5.75 (с, 2H, 2CH^{Fur}), 1.40-1.49 (м, 10H, 10CH), 1.06-1.16 (м, 12H, 12CH), 0.87 (с, 18H, 6CH₃). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., CDCl_3): 161.5 (2C^{Fur}), 101.3 (2CH^{Fur}), 50.5 (6CH_2), 46.8 (6CH_2), 37.2 (2C), 31.9 (6CH), 30.3 (6CH₃). Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}$ (420.68): С 85.65; Н 10.54. Найдено: С 85.72; Н 10.57.

5-(5,7-Диметил-3-этиладамантан-1-ил)фуран-2-карбоновая кислота (3и) была получена из 5,7-диметил-3-этиладамантан-1-ола (**1и**, 0.20 г, 0.96 ммоль), фуран-2-карбоновой кислоты (**2а**, 0.13 г, 1.15 ммоль) в H_2SO_4 (100%, 5 мл) в течение 3 ч.



Выход: 0.22 г (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 178-180°C (гексан). ИК (см^{-1}): 2943, 2893, 2480 (уш.), 1670, 1589, 1516, 1157, 794, 756. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 12.80 (уш. с., 1H, COOH), 7.05 (д, 1H, $^3J = 3.4$ Гц, CH^{Fur}), 6.20 (д, 1H, $^3J = 3.4$ Гц, CH^{Fur}), 1.38-1.41 (м, 6H, 6CH), 1.01-1.21 (м, 8H, 8CH), 0.83 (с, 6H, 2CH₃), 0.74 (т, 3H, $^3J = 7.6$ Гц, CH₃). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 167.8 (COOH), 159.9 (C^{Fur}), 143.4 (C^{Fur}), 119.1 (CH^{Fur}), 105.4 (CH^{Fur}), 50.4 (CH₂), 47.4 (2CH₂), 46.7 (2CH₂), 44.2 (CH₂), 37.5 (C), 35.5 (CH₂), 34.5 (C), 31.8 (2C), 30.5 (2CH₃), 7.6 (CH₃). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (302.41): С 75.46; Н 8.67. Найдено: С 75.39; Н 8.68.

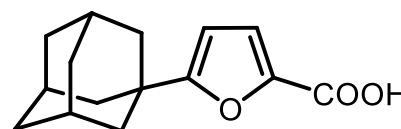
5,5'-(Адамантан-1,3-диил)бис(фуран-2-карбоновая кислота) (3к). Адамантан-1,3-диол (**1к**, 0.25 г, 1.49 ммоль) при интенсивном перемешивании растворяли в H_2SO_4 (100%, 7 мл), а затем добавляли фуран-2-карбоновую кислоту (**2а**, 0.40 г, 3.57 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при данной



температуре в течение 4 ч и выливали в измельченный лед (50 г). Осадок фильтровали, суспендировали в холодной воде, доводили до pH 10-11 раствором KOH (15%) и фильтровали. Фильтрат подкисляли до pH 2-3 конц. HCl, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали.

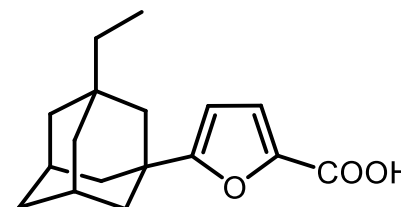
Выход: 0.33 г (63%), бесцветные кристаллы, т. пл. 293-295°C (AcOH). ИК (см⁻¹): 2911, 2851, 2544 (уш.), 1674, 1589, 1516, 1163, 800, 759. ¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆): 12.83 (уш. с, 2H, 2COOH), 7.07 (д, 2H, ³J = 3.2 Гц, 2CH^{Fur}), 6.28 (д, 2H, ³J = 3.2 Гц, 2CH^{Fur}), 1.62–2.19 (м, 14H, 2CH, 6CH₂). ¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆): 167.2 (2COOH), 159.9 (2C^{Fur}), 143.8 (2C^{Fur}), 119.0 (2CH^{Fur}), 105.7 (2CH^{Fur}), 44.0 (2CH₂), 39.9 (4CH₂), 35.4 (2C), 28.1 (2CH). Вычислено для C₂₀H₂₀O₆ (356.37): C 67.41; H 5.66. Найдено: C 67.36; H 5.65.

5-(Адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновая кислота (3а). К фуран-2-карбоновой кислоте (**2а**, 0.18 г, 1.61 ммоль), растворенной в H₂SO₄ (100%, 100 мл), при 0-5°C добавляли адамантан-2-ол (**5**, 0.05 г, 0.33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и выливали в измельченный лед (500 г). Осадок фильтровали, суспендировали в холодной воде, доводили до pH 10-11 раствором KOH (15%) и фильтровали. Фильтрат подкисляли до pH 2-3 конц. HCl, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали. Выход: 0.06 г (76%) (см. с. 4).

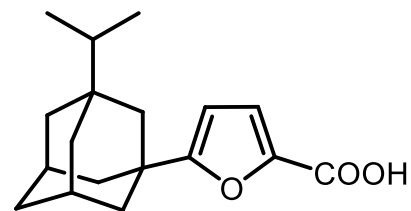


Была получена аналогично из 2-(адамантан-1-ил)-2-метилоксирана (**18**, 0.30 г, 1.56 ммоль), фуран-2-карбоновой кислоты (**2а**, 0.21 г, 1.87 ммоль) в H₂SO₄ (5 мл, 100%) в течение 2.5 ч. Выход: 0.20 г (53%).

5-(3-Этиладамантан-1-ил)фуран-2-карбоновая кислота (3в). 1-(Адамантан-1-ил)этан-1-ол (**8а**, 0.50 г, 2.77 ммоль) растворяли в H₂SO₄ (100%, 7 мл) и выдерживали в течение 15 мин при 10-15°C, затем к реакционной смеси добавляли фуран-2-карбоновую кислоту (**2а**, 0.37 г, 3.33 ммоль). Смесь выдерживали в течение 3 ч и выливали в измельченный лед (50 г). Осадок фильтровали, суспендировали в холодной воде, доводили до pH 10-11 раствором KOH (15%) и фильтровали. Фильтрат подкисляли до pH 2-3 конц. HCl, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из циклогексана. Выход: 0.41 г (54%) (см. с. 5).

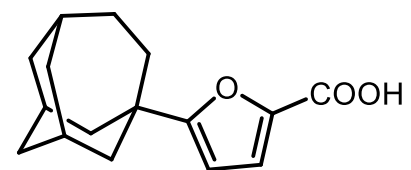


5-(3-Изопропиладамантан-1-ил)фуран-2-карбоновая кислота (3л). 2-(Адамантан-1-ил)пропан-2-ол (**8б**, 1.73 г, 8.90 ммоль) растворяли в H_2SO_4 (100%, 7 мл) при 10-15°C, добавляли



фуран-2-карбоновую кислоту (**2а**, 1.20 г, 10.68 ммоль) и выдерживали в течение 2 ч. Смесь выливали в измельченный лед (50 г), выпавший осадок фильтровали, суспендировали в холодной воде, доводили до pH 10-11 раствором КОН (15%) и фильтровали. Фильтрат подкисляли до pH 2-3 конц. HCl, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из петroleйного эфира. Выход: 1.8 г (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 142-144°C. ИК (см^{-1}): 2982, 2933, 2845, 1670, 1591, 1517, 760. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 12.79 (уш. с, 1H, COOH), 7.06 (д, 1H, $^3J = 3.4$ Гц, CH^{Fur}), 6.22 (д, 1H, $^3J = 3.4$ Гц, CH^{Fur}), 2.06 (м, 2H, 2CH), 1.44–2.09 (м, 14H, 6CH₂, 2CH), 1.16–1.26 (к, 1H, $^3J = 6.8$ Гц, CH), 0.77 (д, 6H, $^3J = 6.8$ Гц, 2CH₃). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 168.4 (COOH), 159.9 (C^{Fur}), 143.4 (C^{Fur}), 119.2 (CH^{Fur}), 105.3 (CH^{Fur}), 42.8 (CH₂), 40.6 (2CH₂), 38.2 (2CH₂), 37.5 (2CH), 36.3 (CH₂), 35.8 (C), 34.9 (C), 28.5 (CH), 16.7 (2CH₃). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (288.39): C 74.97; H 8.39. Найдено: C 74.91; H 8.36.

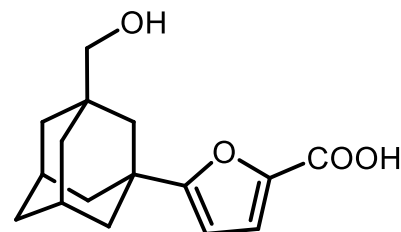
Взаимодействие фуран-2-карбоновой кислоты (2а) с (адамантан-1-ил)метанолом (9). (Адамантан-1-ил)метанол (**9**, 1.00 г, 6.02 ммоль) и фуран-2-карбоновую кислоту (**2а**, 0.80 г, 7.22 ммоль) растворяли при 10-15°C в



H_2SO_4 (100%, 15 мл) и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавляли циклогексан (10 мл) и отделяли органический слой, упариванием которого получали гомоадамантан (**10**). Выход: 0.03 г (7%), бесцветные кристаллы, т. пл. 255-256°C (гексан) (лит. т. пл. 250-251°C). ИК (см^{-1}): 2893, 2843, 1446, 1211 [185]. Серноокислотный раствор выливали в лед (50 г), фильтровали выпавший осадок и промывали холодной водой. Затем осадок суспендировали в холодной воде, доводили до pH 10-11 раствором КОН (15%), экстрагировали

циклогексаном, подкисляли до pH 2-3 конц. HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из циклогексана и далее из этилацетата. Выход **5-(гомодамантан-3-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (3м)**: 0.40 г (26%) бесцветные кристаллы, т. пл. 212-214°C. ИК (см⁻¹): 2900, 2846, 2575 (уш.), 1674, 1581, 1512, 1165, 756. ¹H ЯМР (δ, м.д.; CDCl₃): 7.21 (д, 1H, ³J = 3.7 Гц, CH^{Fur}), 6.10 (д, 1H, ³J = 3.7 Гц, CH^{Fur}), 2.17–2.24 (м, 2H, 2CH), 1.98–2.06 (м, 3H, CH₂ и CH), 1.74–2.06 (м, 10H, 5CH₂), 1.44–1.58 (м, 2H, CH₂). ¹³C ЯМР (δ, м.д., CDCl₃): 171.5 (COOH), 163.7 (C^{Fur}), 141.7 (C^{Fur}), 121.4 (CH^{Fur}), 104.9 (CH^{Fur}), 41.8 (2CH₂), 39.5 (CH₂), 37.3 (2CH₂), 35.1 (C), 33.5 (2CH₂), 31.5 (2CH), 27.8 (CH). Вычислено для C₁₆H₂₀O₃ (260.33): C 73.82; H 7.74. Найдено: C 73.86; H 7.75.

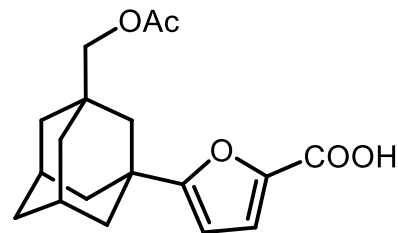
Водно-сернокислотный фильтрат экстрагировали BuOH (10 × 5 мл), бутанольный раствор нагревали при кипении с насадкой Дина-Старка, затем растворитель упаривали. Остаток суспендировали в



холодной воде, доводили до pH 10-11 раствором KOH (15%) и экстрагировали циклогексаном. Щелочной раствор подкисляли до pH 2-3 конц. HCl, экстрагировали CHCl₃, экстракт сушили над безводным Na₂SO₄. После частичного упаривания CHCl₃ выпавший осадок отфильтровывали и высушивали. Выход **5-(3-(гидроксиметил)адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (3н)**: 0.12 г (15%), бесцветные кристаллы, т. пл. 210-211°C с разложением. ИК (см⁻¹): 3402 (уш.), 2916, 2893, 2851, 2501 (уш.), 1678, 1581, 1512, 1172, 1018, 767, 740. ¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆): 12.79 (уш. с, 1H, COOH), 7.05 (д, 1H, ³J = 3.2 Гц, CH^{Fur}), 6.18 (д, 1H, ³J = 3.2 Гц, CH^{Fur}), 4.37 (уш. с, 1H, OH), 3.01 (с, 1H, CH₂), 2.95–3.06 (м, 2H, 2CH), 1.75 (псевдоквартет, 4H, ³J = 11.6 Гц, 2CH₂), 1.33–1.65 (м, 8H, 4CH₂). ¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆): 168.3 (COOH), 159.9 (C^{Fur}), 143.4 (C^{Fur}), 119.1 (CH^{Fur}), 105.3 (CH^{Fur}), 71.8 (CH₂OH), 42.9 (2CH₂), 40.7 (CH₂), 38.5 (2CH₂), 36.3 (CH₂), 35.5 (C), 35.2 (C), 28.2 (2CH). Вычислено для C₁₆H₂₀O₄ (276.33): C 69.55; H 7.30. Найдено: C 69.46; H 7.28.

5-((3-Ацетокси)адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновая кислота (3п).

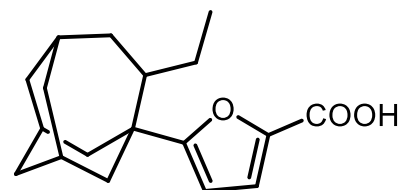
Раствор фуран-2-карбоновой кислоты (**3м**, 0.50 г, 1.92 ммоль) в АсОН (ледяная, 15 мл) нагревали при кипении в течение 35 ч. Выход: 0.39 г (64%), бесцветные кристаллы, т. пл. 260-263°C (АсОН). ИК



(cm^{-1}): 2965, 2901, 2847, 1732, 1687, 1597, 1514, 1152. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO-}d_6$): 10.27 (уш. с, 1H, COOH), 7.21 (д, 1H, $^3J = 3.2$ Гц, CH^{Fur}), 6.11 (д, 1H, $^3J = 3.2$ Гц, CH^{Fur}), 3.73 (с, 2H, CH_2), 2.05 (с, 3H, CH_3) 1.51-2.15 (м, 14H, $6\text{CH}_2^{\text{Ad}} + 2\text{CH}^{\text{Ad}}$). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO-}d_6$): 171.6 (C=O), 169.4 (COOH), 163.6 (C^{Fur}), 142.1 (C^{Fur}), 121.2 (CH^{Fur}), 105.3 (CH^{Fur}), 73.5 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 42.4 (CH_2), 40.2 (2CH_2), 38.3 (2CH_2), 35.9 (CH_2), 35.5 (C), 33.7 (C), 28.0 (2CH), 21.0 (CH_3). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (318.37): C 67.91; H 6.97. Найдено: C 61.95; H 7.01.

5-(4-Этилгомоадамантан-3-ил)фуран-2-карбоновая кислота (3р). К

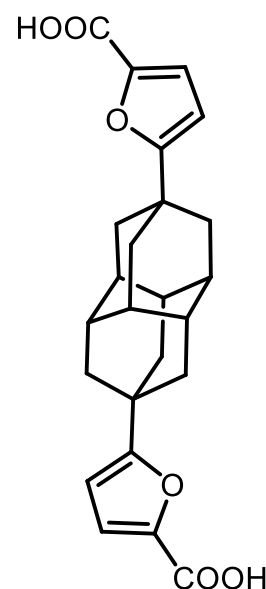
раствору фуран-2-карбоновой кислоты (**2а**, 0.38 г, 3.40 ммоль) в H_2SO_4 (100%, 7 мл) порциями при интенсивном перемешивании добавляли 1-(проп-1-



ен-1-ил)адамантан (**11**, 0.5 г, 2.84 ммоль) при 10-15°C. Полученную смесь выдерживали в течение 5 ч при комнатной температуре, затем выливали в измельченный лед (50 г), выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, суспендировали в холодной воде, доводили до pH 10-11 раствором KOH (15%) и промывали циклогексаном. Щелочной раствор подкисляли до pH 2-3 конц. HCl, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием (толуол:ацетон 1% $\rightarrow$ 10%). Выход: 0.15 г (18%), бесцветные кристаллы, т. пл. 164-166°C (циклогексан). $R_f=0.55$, $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$ (20:1). ИК (cm^{-1}): 2955, 2900, 2847, 2554 (уш.), 1678, 1597, 1516, 1149, 744, 729. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO-}d_6$): 12.78 (уш. с, 1H, COOH), 7.05 (д, 1H, $^3J = 3.4$ Гц, CH^{Fur}), 6.20 (д, 1H, $^3J = 3.4$ Гц, CH^{Fur}), 2.01-2.09 (м, 2H, 2CH), 1.70-1.82 (м, 4H, 2CH_2), 1.54-1.68 (м, 4H, 2CH_2), 1.36-1.46 (м, 4H, 2CH_2), 1.15-1.26 (м, 2H, CH_2), 1.01-1.10 (м, 2H, 2CH), 0.81 (т, 3H, $^3J = 7.1$ Гц, CH_3). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO-}d_6$):

168.3 (COOH), 159.9 (C^{Fur}), 143.4 (C^{Fur}), 119.1 (CH^{Fur}), 105.3 (CH^{Fur}), 46.7 (CH₂), 45.8 (CH₂), 41.56 (CH₂), 40.51 (CH), 36.1 (CH₂), 35.8 (C), 32.9 (CH), 28.5 (2CH), 15.8(CH₂), 15.5 (CH₃). Вычислено для C₁₈H₂₄O₃ (288.39): С 74.97; Н 8.39. Найдено: С 75.01; Н 8.37.

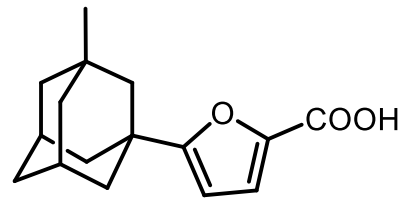
Взаимодействие фуран-2-карбоновой кислоты (2а) с диамантан-1-олом (12). К раствору фуран-2-карбоновой кислоты (2а, 0.13 г, 1.17 ммоль) в H₂SO₄ (100%, 5 мл) порциями добавляли диамантан-1-ол (12, 0.20 г, 0.98 ммоль) при перемешивании при 10-15°C. Полученную смесь перемешивали и оставляли на ночь при комнатной температуре, затем выливали в измельченный лед (30 г). Выпавший осадок фильтровали, промывали водой, суспендировали в холодной воде, доводили до pH 10-11 раствором КОН (15%). Не растворившийся осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали.



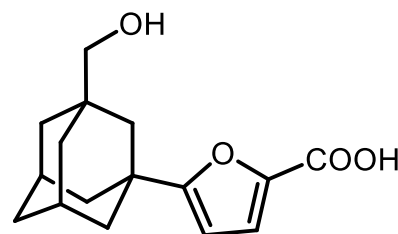
Выход **диамантана (13)**: 0.03 г (33%), бесцветные кристаллы, т. пл. 242-243°C (гексан). ГХ-МС: мин.; 188 [M]⁺ (100), 187 (22) [249].

Щелочной раствор подкисляли до pH 2-3 конц. HCl, выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, сушили и перекристаллизовывали. Выход **5,5'-(диамантан-4,9-диил)бис(фуран-2-карбоновой кислоты) (14)**: 0.03 г (16%), бесцветные кристаллы, т. пл. > 300°C (AcOH). ИК (см⁻¹): 2916, 2881, 2859, 1670, 1589, 1516, 1165, 794, 759. ¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆): 12.72 (уш. с, 2H, 2COOH), 7.08 (д, 2H, ³J = 3.2 Гц, 2CH^{Fur}), 6.25 (д, 1H, ³J = 3.2 Гц, 2CH^{Fur}), 1.84–1.91 (м, 18H, 6CH, 6CH₂). ¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆): 167.8 (2COOH), 160.0 (2C^{Fur}), 143.6 (2C^{Fur}), 119.1 (2CH^{Fur}), 105.7 (CH^{Fur}), 41.2 (6CH₂), 36.3 (4CH), 33.1 (2C). Вычислено для C₂₄H₂₄O₆ (408.45): С 70.58; Н 5.92. Найдено: С 70.62; Н 6.01.

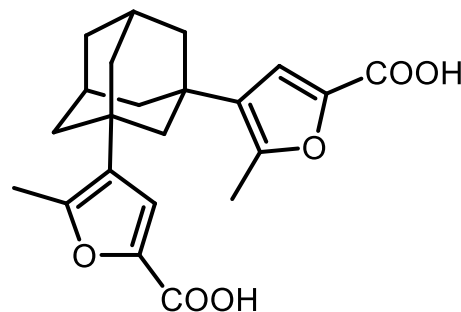
Взаимодействие фуран-2-карбоновой кислоты (2а) с гомоадамантан-3-олом (15). К раствору гомоадамантан-3-ола (**15**, 0.20 г, 1.20 ммоль) в H_2SO_4 (100%, 5 мл) при интенсивном перемешивании добавляли фуран-2-карбоновую кислоту (**2а**, 0.16 г, 1.44 ммоль) при 10-15°C. Полученную смесь выдерживали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем выливали в измельченный лед (30 г). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, сушили и перекристаллизовывали из бензола. Выход **5-(3-метиладамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (3б)**: 0.09 г (29%) (см. с 4).



Фильтрат экстрагировали BuOH (10 × 5 мл), бутанольный раствор нагревали при кипении с насадкой Дина-Старка и удаляли растворитель. Остаток суспендировали в холодной воде, доводили до pH 10-11 раствором KOH (15%) и промывали циклогексаном (3 × 3 мл). Щелочной раствор подкисляли до pH 2-3 конц. HCl, экстрагировали CHCl_3 , экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 . После частичного упаривания растворителя выпавший осадок отфильтровывали. Выход **5-(3-(гидроксиметил)адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (3н)**: 0.03 г (18%) (см. с. 12).



4,4'-(Адамантан-1,3-диил)бис(5-метилфуран-2-карбоновая кислота (16а) Адамантан-1-ол (**1а**, 0.50 г, 3.29 ммоль) и 5-метилфуран-2-карбоновую кислоту (**2б**, 0.50 г, 3.94 ммоль) при интенсивном перемешивании растворяли в H_2SO_4 (100%, 7 мл) при 10-15°C и перемешивали в течение 1.5 ч. Затем к реакционной смеси добавляли циклогексан (10 мл), отделяли органический слой и удаляли растворитель. Выход адамантана (**17**): 0.15 г (35%), бесцветные кристаллы, т. пл. 267-269°C (петролейный эфир) [248].

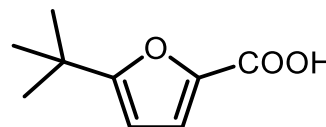


Сернокислотный слой выливали в измельченный лед (50 г), выпавший осадок фильтровали, промывали водой, суспендировали в холодной воде, доводили до pH 10-11 раствором KOH (15%) и промывали циклогексаном (3 × 3 мл). Щелочной раствор подкисляли до pH 2-3 конц. HCl, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из этилацетата. Выход **4,4'-(адамантан-1,3-диил)бис(5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (16a))**: 0.23 г (18%), бесцветные кристаллы, т. пл. 262-263°C. ИК (см⁻¹): 2908, 2824, 2607 (уш.), 1666, 1516, 1195, 763. ¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆): 12.64 (уш. с, 2H, 2COOH), 7.10 (с, 2H, 2CH^{Fur}), 2.38 (с, 6H, 2CH₃), 1.62–2.18 (м, 14H, 6CH₂, 2CH). ¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆): 159.1 (2COOH), 151.1 (2C^{Fur}), 141.7 (2C^{Fur}), 130.9 (2C^{Fur}), 118.9 (2CH^{Fur}), 47.0 (CH₂), 41.3 (4CH₂), 35.4 (CH₂), 33.0 (2C), 28.9 (2CH), 15.3 (2CH₃). Вычислено для C₂₂H₂₄O₆ (384.43): C 68.74; H 6.29. Найдено: C 68.80; H 6.30.

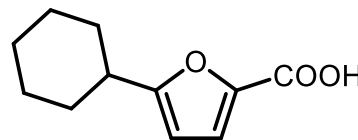
Общая методика взаимодействия фуран-2-карбоновой кислоты с алифатическими спиртами 18а-в.

К смеси фуран-2-карбоновой кислоты (**2a**) и H₂SO₄ (93%, 14 мл) по каплям добавляли раствор соответствующего спирта (**19a-в**, 1.0 г) в циклогексане (10 мл) при 10-15°C. Полученную смесь выдерживали в течение 1.5 ч при 20°C, выливали в измельченный лед (70 г) и экстрагировали толуолом. Остаток после удаления растворителя суспендировали в холодной воде, доводили до pH 10-11 с помощью 15%-ной KOH и экстрагировали толуолом. Щелочной раствор подкисляли до pH 2 конц. HCl, экстрагировали толуолом, а полученный после удаления растворителя остаток перекристаллизовывали.

5-(трет-Бутил)фуран-2-карбоновая кислота (20a) из трет-бутанола (**19a**, 1.30 мл, 1.0 г, 13.49 ммоль). Выход: 0.23 г (10%), бесцветные кристаллы, т. пл. 103-105°C (гексан) (лит. т. пл. 104-105°C [250]).

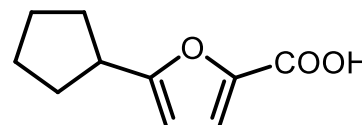


5-Циклогексилфуран-2-карбоновая кислота (19б) была получена аналогично из циклогексан-1-ола (**18б**, 1.00 мл, 0.96 г, 9.61 ммоль). Выход :0.30 г (16%), бесцветные кристаллы, т. пл. 135-137°C (петролейный эфир).



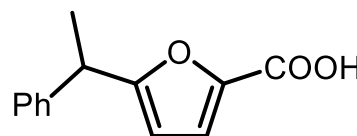
ИК (см⁻¹): 2927, 2855, 2543 (уш.), 1670, 1589, 1516, 1161, 798, 763. **¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆):** 12.76 (уш. с, 1H, COOH), 7.06 (м, 1H, CH^{Fur}), 6.21 (м, 1H, CH^{Fur}), 2.60-2.64 (м, 1H, CH^{Cy}), 1.11-1.99 (м, 10H, 5CH₂^{Cy}). **¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆):** 165.0 (COOH), 159.9 (C^{Fur}), 143.5 (C^{Fur}), 119.2 (CH^{Fur}), 106.5 (CH^{Fur}), 37.1 (CH^{Cy}), 31.3 (2CH₂^{Cy}), 25.9 (CH₂^{Cy}), 25.7 (2CH₂^{Cy}). Вычислено для C₁₁H₁₄O₃ (194.23): C 68.02; H 7.27. Найдено: C 67.98; H 7.25.

5-Циклопентилфуран-2-карбоновая кислота (19в) была получена аналогично из циклопентан-1-ола (**18в**, 1.00 мл, 0.95 г, 11.02 ммоль). Выход: 0.43 г (20%), бесцветные кристаллы, т. пл. 79-82°C (петролейный эфир). **ИК (см⁻¹):** 2966, 2870, 2510 (уш.), 1666, 1600, 1512, 1022, 767, 740. **¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆):** 12.80 (уш. с, 1H, COOH), 7.06 (д, 1H, ³*J* = 3.6 Гц, CH^{Fur}), 6.27 (д, 1H, ³*J* = 3.6 Гц, CH^{Fur}), 3.09 (м, 1H, CH), 1.87-1.99 (м, 2H, CH₂), 1.52-1.69 (м, 6H, 3CH₂). **¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆):** 164.0 (COOH), 159.9 (C^{Fur}), 143.7 (C^{Fur}), 119.3 (CH^{Fur}), 107.0 (CH^{Fur}), 38.7 (CH), 31.9 (2CH₂), 25.3 (2CH₂). Вычислено для C₁₀H₁₂O₃ (180.20): C 66.65; H 6.71. Найдено: C 66.56; H 6.70.



5-(1-Фенилэтил)фуран-2-карбоновая кислота (21а).

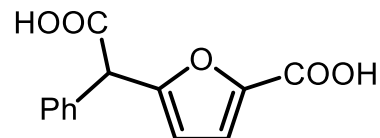
Метод №1. К раствору фуран-2-карбоновой кислоты (**2а**, 0.55 г, 4.91 ммоль) в CF₃COOH (7 мл) при интенсивном перемешивании по каплям добавляли 1-фенилэтанол (**20а**, 0.44 мл, 0.5 г, 4.09 ммоль) при -10°C и выдерживали при -30°C в течение 48 ч. Затем CF₃COOH удаляли путем вакуумной дистилляции, остаток разбавляли водой и экстрагировали CHCl₃. Полученный после отгонки растворителя остаток суспендировали в холодной воде, доводили до pH 11 15%-ным водным раствором КОН и экстрагировали циклогексаном. Щелочной раствор подкисляли до pH 2-3 конц. HCl,



выпавший осадок фильтровали, сушили и перекристаллизовывали из толуола при -65°C . Выход: 0.13 г (13%), бесцветные кристаллы, т. пл. $101-103^{\circ}\text{C}$. ИК (cm^{-1}): 3028, 2974, 2897, 2569 (уш.), 1674, 1589, 1516, 1116, 759, 729, 698. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 12.87 (уш. с, 1H, COOH), 7.24-7.31 (м, 2H, 2CH^{Ph}), 7.16-7.22 (м, 3H, 3CH^{Ph}), 7.10 (д, 1H, $^3J = 3.2$ Гц, CH^{Fur}), 6.37 (д, 1H, $^3J = 3.2$ Гц, CH^{Fur}), 4.19 (к, 1H, $^3J = 7.2$ Гц, CH), 1.50 (д, 3H, $^3J = 7.2$ Гц, CH_3). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 163.4 (COOH), 159.8 (C^{Fur}), 144.2 (C^{Fur}), 143.7 (C^{Ph}), 129.1 (2CH^{Ph}), 127.7 (2CH^{Ph}), 127.2 (CH^{Ph}), 119.2 (CH^{Fur}), 108.3 (CH^{Fur}), 39.0 (CH), 20.7 (CH_3). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (216.24): C 72.21; H 5.59. Найдено: C 72.28; H 5.61.

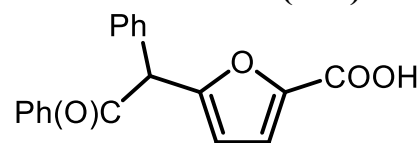
Метод №2. К раствору фуран-2-карбоновой кислоты (**2a**, 2.74 г, 24.45 ммоль) в смеси $\text{AcOH}-\text{H}_2\text{SO}_4$ (5.2:3.9 мл) при $0-5^{\circ}\text{C}$ при интенсивном перемешивании по каплям добавляли 1-фенилэтанол (**20a**, 0.88 мл, 1.0 г, 8.19 ммоль) и выдерживали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в измельченный лед (50 г), экстрагировали CHCl_3 . Полученный после удаления растворителя остаток суспендировали в холодной воде, доводили до pH 10-11 15%-ым водным раствором KOH и экстрагировали циклогексаном. Щелочной раствор подкисляли до pH 2-3 конц. HCl, выпавший осадок фильтровали и перекристаллизовывали из толуола при -65°C . Выход: 0.60 г (34%).

5-(Карбокси(фенил)метил)фуран-2-карбоновая кислота (21б). К раствору фуран-2-карбоновой кислоты (**2a**, 1.20 г, 10.71 ммоль) в H_2SO_4 (93%, 15 мл) при интенсивном перемешивании добавляли миндальную кислоту (**20б**, 0.50 г, 3.29 ммоль) при $-5-0^{\circ}\text{C}$ и выдерживали при этой температуре в течение 1.5 ч. Реакционную смесь выливали в измельченный лед (75 г), экстрагировали МТБЭ. Полученный после удаления растворителя остаток суспендировали в холодной воде, доводили до pH 10-11 15%-ным раствором KOH и экстрагировали толуолом. Щелочной раствор подкисляли до pH 2-3 конц. HCl, экстрагировали CHCl_3 , а полученный после удаления растворителя

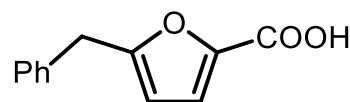


остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CHCl}_3\text{:EtOH}$ 10%). Выход: 0.22 г (27%), бесцветное масло. $R_f=0.1$, толуол:АсОН (15:1). ИК (см^{-1}): 3435, 2931, 1714, 1699, 1599, 1520, 1210, 702. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO-}d_6$): 12.61 (уш. с, 2H, 2COOH), 7.26-7.36 (м, 5H, 5CH^{Ph}), 7.11 (д, 1H, $^3J = 3.6$ Гц, CH^{Fur}), 6.34 (д, 1H, $^3J = 3.6$ Гц, CH^{Fur}), 5.19 (с, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO-}d_6$): 171.5 (COOH), 159.8 (COOH), 157.1 (C^{Fur}), 144.8 (C^{Fur}), 136.7 (C^{Ph}), 129.2 (2CH^{Ph}), 129.1 (2CH^{Ph}), 128.2 (CH^{Ph}), 119.1 (CH^{Fur}), 110.7 (CH^{Fur}), 51.3 (CH). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (246.22): С 63.42; Н 4.09. Найдено: С 63.52; Н 4.11.

5-(2-Оксо-1,2-дифенилэтил)фуран-2-карбоновая кислота (21в). К раствору фуран-2-карбоновой кислоты (2а, 0.80 г, 7.14 ммоль) в H_2SO_4 (93%, 10 мл) при интенсивном перемешивании добавляли бензоин (20в, 0.50 г, 2.36 ммоль) при 0-5°C и выдерживали при этой температуре в течение 0.5 ч. Реакционную смесь выливали в измельченный лед (50 г), экстрагировали CHCl_3 , а полученный после удаления растворителя остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CHCl}_3\text{:EtOH}$ 1%). Выход: 0.66 г (92%), бесцветное масло. $R_f=0.3$, толуол:АсОН (30:1). ИК (см^{-1}): 3028, 2906, 2805, 2569 (уш.), 1681, 1595, 1517, 1120, 692. ^1H ЯМР (δ , м.д.; CDCl_3): 7.96-7.98 (м, 2H, 2CH^{Ph}), 7.27-7.43 (м, 8H, 8CH^{Ph}), 7.23 (д, 1H, $^3J = 3.2$ Гц, CH^{Fur}), 6.30 (д, 1H, $^3J = 3.2$ Гц, CH^{Fur}), 6.11 (с, 1H, CH). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., CDCl_3): 194.7 (C=O), 162.6 (COOH), 158.6 (C^{Fur}), 143.3 (C^{Fur}), 135.7 (C^{Ph}), 135.3 (CH^{Ph}), 133.6 (CH^{Ph}), 129.4 (2CH^{Ph}), 129.1 (2CH^{Ph}), 128.9 (2CH^{Ph}), 128.8 (2CH^{Ph}), 128.2 (CH^{Ph}), 121.1 (CH^{Fur}), 111.9 (CH^{Fur}), 53.6 (CH). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (306.32): С 74.50; Н 4.61. Найдено: С 74.61; Н 4.57.



5-(1-Фенилметил)фуран-2-карбоновая кислота (21г). К раствору фуран-2-карбоновой кислоты (2а, 0.80 г, 7.14 ммоль) в H_2SO_4 (93%, 10 мл) при интенсивном перемешивании добавляли бензоин (20в, 0.50 г, 2.36 ммоль) при 0-5°C и выдерживали при этой температуре в течение 0.5 ч. Реакционную смесь выливали в измельченный лед (50 г), экстрагировали CHCl_3 , а полученный после удаления растворителя



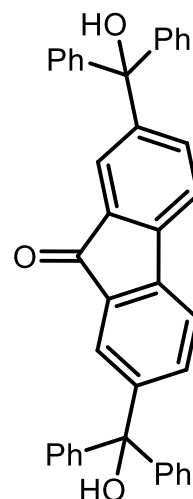
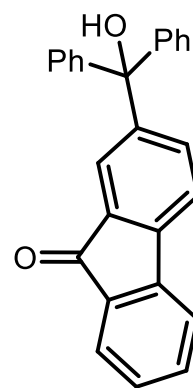
остаток суспендировали в холодной воде, доводили до pH 10-11 15%-ным раствором КОН и экстрагировали толуолом. Щелочной раствор подкисляли до pH 2-3 конц. HCl, выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:ацетон 1%→10%, с 0.5% AcOH).

Выход **бензойной кислоты (22)**: 0.08 г (28%), бесцветный порошок, т. пл. 121-123°C (гексан) (лит. т. пл. 123-126°C [50]). $R_f=0.8$, толуол:AcOH (15:1).

Выход **5-(1-фенилметил)фуран-2-карбоновой кислоты (21г)**: 0.10 г (21%), бесцветные кристаллы, т. пл. 105-107°C (гексан) (лит. т. пл. 106-107°C [49]). $R_f=0.4$, толуол:AcOH (15:1).

Взаимодействие фуран-2-карбоновой кислоты (2а) с бензиловой кислотой (23). К раствору фуран-2-карбоновой кислоты (2а, 0.30 г, 2.68 ммоль) в H₂SO₄ (93%, 7 мл) при интенсивном перемешивании добавляли бензиловую кислоту (23, 0.50 г, 2.19 ммоль) при 0-5°C и выдерживали при температуре 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в измельченный лед (50 г), выпавший осадок отфильтровывали, суспендировали в воде и доводили до pH 10-11 15%-ным раствором КОН и экстрагировали бензолом. Полученный после удаления растворителя остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PhH:MeOH, 0→1%).

Выход **2-(гидроксидифенилметил)-9H-флуорен-9-она (24а)**: 0.15 г (38%), желтые кристаллы, т. пл. 101-103°C (бензол). $R_f=0.3$. ИК (см⁻¹): 3464, 3059, 1703, 1600, 738, 698, 675, 651, 638. ¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆): 7.68-7.73 (м, 2H, 2CH^{Ar}), 7.54-7.58 (м, 2H, 2CH^{Ar}), 7.20-7.41 (м, 12H, 12CH^{Ar}), 6.64 (с, 1H, OH). ¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆): 193.7 (C=O), 150.2 (C^{Ar}), 147.6 (2C^{Ar}), 144.2 (C^{Ar}), 143.0 (C^{Ar}), 136.0 (CH^{Ar}), 135.1 (CH^{Ar}), 134.2 (C^{Ar}), 133.3 (C^{Ar}), 129.9 (CH^{Ar}), 128.3 (4CH^{Ar}), 128.2 (4CH^{Ar}), 127.5 (2CH^{Ar}), 124.5 (CH^{Ar}), 123.6 (CH^{Ar}), 121.7 (CH^{Ar}), 121.1 (CH^{Ar}), 81.0 (COH). Вычислено для C₂₆H₁₈O₂ (362.43): C 86.16; H 5.01. Найдено: C 86.21; H 5.05.

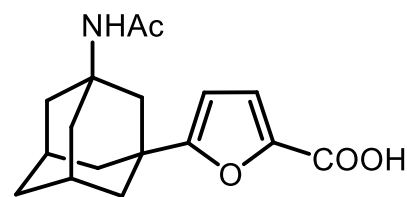


Выход **2,7-бис(гидроксидифенилметил)-9H-флуорен-9-он (24б)**: 0.04 г (10%), желтые кристаллы, т. пл. 152-154°C (бензол). $R_f=0.1$. ИК (см^{-1}): 3456, 2970, 2916, 2850, 1714, 1684, 678, 656. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 7.64-7.66 (д, 2H, 2CH^{Ar}), 7.19-7.39 (м, 24H, 24CH^{Ar}), 6.63 (с, 2H, 2OH). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 193.7 (C=O), 150.2 (2C^{Ar}), 147.6 (4C^{Ar}), 142.7 (2C^{Ar}), 135.2 (CH^{Ar}), 133.7 (C^{Ar}), 128.3 (8CH^{Ar}), 128.2 (8CH^{Ar}), 127.5 (CH^{Ar}), 123.6 (2CH^{Ar}), 121.0 (2CH^{Ar}), 81.0 (2CONH). Вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{28}\text{O}_3$ (544.65): C 86.01; H 5.18. Найдено: C 85.97; H 5.21.

Общая методика алкилирования фуран-2-карбоновой кислоты (2а) ацетамидо- и карбоксипроизводными адамантана (25а-д).

Замещенный адамантан (**25а-д**) растворяли в H_2SO_4 (100%, 7 мл) при комнатной температуре и при интенсивном перемешивании добавляли по каплям HNO_3 (дым., 2.5-3.5 экв.) при 0-5°C. Затем к смеси порциями добавляли фуран-2-карбоновую кислоту (**2а**, 0.5 г) при температуре 15°C и через 2 ч перемешивания выливали в измельченный лед (50 г). Выпавший осадок отфильтровывали, суспендировали в холодной воде, доводили до pH 10-11 15%-ной KOH и фильтровали. Фильтрат подкисляли до pH 2-3 конц. HCl, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали.

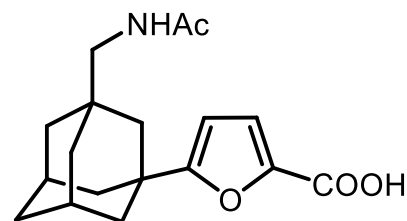
5-(3-Ацетамидоадамантан-1-ил)фуран-2-карбоновая кислота (26а) была получена из *N*-(адамантан-1-ил)ацетамида (**25а**). Выход: 0.30 г (38%), бесцветные кристаллы, т. пл. 238.4-241°C (с



разложением) (AcOH). ИК (см^{-1}): 3302, 3109 (уш.), 2908, 2858, 1689, 1612, 1516, 1161, 763, 748. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 12.80 (уш. с, 1H, COOH), 7.41 (с, 1H, NH), 7.06 (д, 1H, $^3J = 3.4$ Гц, CH^{Fur}), 6.19 (д, 1H, $^3J = 3.4$ Гц, CH^{Fur}), 1.53-2.14 (м, 17H, 6CH_2^{Ad} , 2CH^{Ad} , CH_3). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 169.3 (CONH), 167.3 (COOH), 159.9 (C^{Fur}), 143.5 (C^{Fur}), 119.1 (CH^{Fur}), 105.4 (CH^{Fur}), 51.3 (C), 44.4 (2CH_2), 40.6 (2CH_2), 40.0 (2CH_2), 36.8 (C), 35.5 (CH_2), 29.1 (2CH), 24.2 (CH_3). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (303.36): C 67.31; H 6.98; N 4.62. Найдено: C 67.26; H 6.95; N 4.57.

5-(3-(Ацетамидометил)адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновая

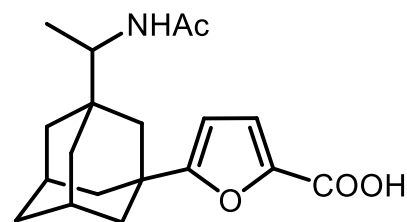
кислота (26б) была получена аналогично из 3-(ацетамидометил)адамантана (**25б**). Выход: 0.44 г (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 149-151.6°C (ацетон). **ИК (см⁻¹):** 3572, 3487, 3321 (уш.), 2904,



2850, 1666, 1616, 1516, 1161, 748. **¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆):** 12.89 (уш. с, 1H, COOH), 7.69 (т, 1H, ³*J* = 3.6 Гц, NH), 7.06 (д, 1H, ³*J* = 3.6 Гц, CH^{Fur}), 6.18 (д, 1H, ³*J* = 3.6 Гц, CH^{Fur}), 2.79 (д, 2H, ³*J* = 6.4 Гц, CH₂), 1.25-2.12 (м, 17H, 6CH₂^{Ad}, 2CH^{Ad}, CH₃). **¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆):** 169.9 (CONH), 168.0 (COOH), 159.9 (C^{Fur}), 143.4 (C^{Fur}), 119.1 (CH^{Fur}), 105.4 (CH^{Fur}), 50.1 (CH₂), 43.7 (CH₂), 40.3 (CH₂), 39.4 (CH₂), 36.0 (CH₂), 35.5 (C), 34.5 (C), 28.1 (2CH), 23.1 (CH₃). Вычислено для C₁₈H₂₃NO₄ (317.39): C 68.12; H 7.30; N 4.41. Найдено: C 67.99; H 7.28; N 4.43.

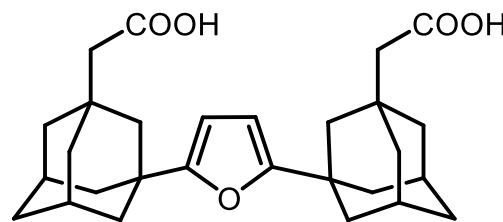
5-(3-(1-Ацетамидоэтил)адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновая

кислота (26в) была получена аналогично из 3-(1-ацетамидоэтил)адамантана (**25в**). Выход: 0.23 г (31%), бесцветные кристаллы, т. пл. 136-137.4°C (ацетон). **ИК (см⁻¹):** 3140 (уш.), 2858, 2661, 1674,



1581, 1296, 752. **¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆):** 12.80 (уш. с, 1H, COOH), 7.49 (д, 1H, ³*J* = 7.6 Гц, NH), 7.06 (д, 1H, ³*J* = 3.4 Гц, CH^{Fur}), 6.19 (д, 1H, ³*J* = 3.4 Гц, CH^{Fur}), 3.55 (дк, 1H, ³*J* = 6.9 Гц, 7.6 Гц, CH), 1.87-2.10 (м, 2H, CH₂^{Ad}), 1.52-1.70 (м, 7H, 7CH), 1.39-1.68 (м, 14H, 14CH), 0.89 (д, ³*J* = 6.9 Гц, CH₃). **¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆):** 169.0 (CONH), 168.2 (COOH), 159.9 (C^{Fur}), 143.4 (C^{Fur}), 119.2 (CH^{Fur}), 105.4 (CH^{Fur}), 52.1 (CH), 41.7 (CH₂), 40.4 (CH₂), 40.3 (CH₂), 38.0 (CH₂), 37.6 (CH₂), 36.6 (C), 36.0 (CH₂), 35.5 (C), 28.2 (2CH), 23.2 (CH₃), 14.9 (CH₃). Вычислено для C₁₉H₂₅NO₄ (331.41): C 68.86; H 7.60; N 4.23. Найдено: C 68.79; H 7.58; N 4.17.

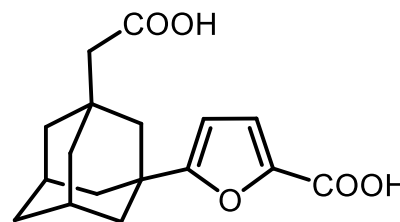
2,2'-(Фуран-2,5-диилбис(адамантан-3,1-диил))диуксусная кислота (4г) была получена аналогично из 2-(адамантан-1-ил)уксусной кислоты (**25г**, 0.5 г, 2.57 ммоль) Выход: 0.10 г (9%), бесцветный порошок, т. пл. 190-191.5°C



(AcOH). ИК (cm^{-1}): 2904, 2848, 2574 (уш.), 1695, 1672, 1519, 1166, 765, 759. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 11.88 (уш. с, 2H, 2COOH), 5.77 (с, 2H, 2CH^{Fur}), 1.96-2.05 (м, 4H, 4CH), 1.70 (с, 4H, 2CH₂), 1.55-1.68 (м, 24H, 24CH). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 172.9 (2COOH), 161.4 (2C^{Fur}), 102.2 (2CH^{Fur}), 48.3 (4CH₂), 46.1 (2CH₂), 41.5 (4CH₂), 40.5 (2CH₂), 36.0 (2CH₂), 35.2 (C), 32.8 (C), 28.5 (4CH). Вычислено для C₂₈H₃₆O₅ (452.59): C 74.31; H 8.02. Найдено: C 74.29; H 8.00.

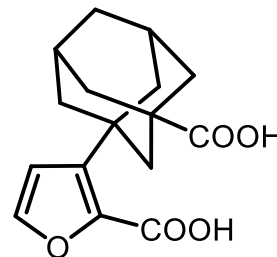
Остаток после удаления растворителя перекристаллизовывали из этилацетата. Выход

5-(3-(карбоксиметил)адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (26г): 0.62 г (79%), бесцветный порошок, т. пл. 232.5-235°C.



ИК (cm^{-1}): 2927, 2900, 2846, 2584 (уш.), 1697, 1670, 1519, 1315, 1168, 798, 759. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 12.34 (уш. с, 2H, 2COOH), 7.06 (д, 1H, $^3J = 3.4$ Гц, CH^{Fur}), 6.18 (д, 1H, $^3J = 3.4$ Гц, CH^{Fur}), 1.41-2.21 (м, 16H, 6CH₂^{Ad}, CH₂, 2CH^{Ad}). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 172.8 (COOH), 167.8 (COOH), 159.9 (C^{Fur}), 143.4 (C^{Fur}), 119.1 (CH^{Fur}), 105.3 (CH^{Fur}), 48.2 (CH₂), 45.4 (CH₂), 41.3 (CH₂), 40.1 (CH₂), 35.8 (CH₂), 32.7 (C), 28.4 (2CH). Вычислено для C₁₇H₂₀O₅ (304.34): C 67.09; H 6.62. Найдено: C 67.11; H 6.65.

3-(3-Карбоксиадамантан-1-ил)фуран-2-карбоновая кислота (26д) была получена аналогично из адамантан-1-карбоновой кислоты (**25д**, 0.5 г, 2.77 ммоль) в течение 5 ч. Выход: 0.13 г (14%), бесцветные кристаллы, т. пл. 220-223°C (с разложением) (этилацетат). ИК (cm^{-1}): 2904, 2848, 2574



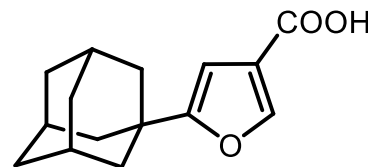
(уш.), 1695, 1672, 1519, 1166, 765, 759. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 12.45 (уш. с, 2H, 2COOH), 7.07 (д, 1H, $^3J = 3.4$ Гц, CH^{Fur}), 6.27 (д, 1H, $^3J = 3.4$ Гц, CH^{Fur}), 1.59-2.15 (м, 14H, 6CH₂^{Ad}, 2CH^{Ad}). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 178.3 (COOH),

167.4 (COOH), 159.9 (C^{Fur}), 143.5 (C^{Fur}), 119.1 (CH^{Fur}), 105.6 (CH^{Fur}), 42.0 (CH₂), 40.0 (CH₂), 38.1 (CH₂), 35.5 (CH₂), 35.3 (C), 27.9 (2CH). Вычислено для C₁₆H₁₈O₅ (290.32): С 66.20; Н 6.25. Найдено: С 66.15; Н 6.24.

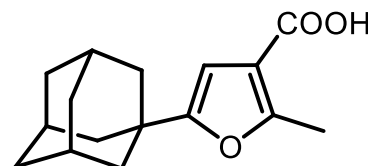
Общая методика адамантилирования замещенных фуранов

Адамантан-1-ол (**1a**, 0.50 г, 3.29 ммоль) растворяли в H₂SO₄ (100%, 7 мл), затем к раствору при интенсивном перемешивании добавляли соответствующий фуран (**2б-ж**) при 15°C, выдерживали при этой же температуре в течение 2 ч (контроль ТСХ) и выливали в измельченный лед (50 г). Осадок фильтровали, промывали до нейтральной реакции, сушили на воздухе и перекристаллизовывали.

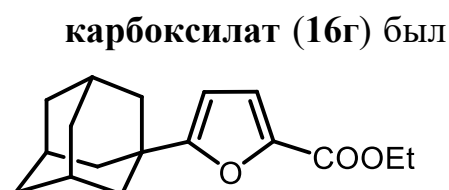
5-(Адамантан-1-ил)фуран-3-карбоновая кислота (16б) была получена из фуран-3-карбоновой кислоты (**2б**, 0.44 г, 3.93 ммоль). Выход: 0.72 г (89%) бесцветный порошок, т. пл. 210.5-212.3°C (AcOH). ИК (см⁻¹): 2904, 2850, 2654 (уш.), 1674, 1546, 1138, 802, 763. ¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆): 12.45 (уш. с, 1H, COOH), 8.08 (д, 1H, ⁴J = 0.7 Гц, CH^{Fur}), 6.19 (д, 1H, ⁴J = 0.7 Гц, CH^{Fur}), 1.63–2.11 (м, 15H, 6CH₂, 3CH). ¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆): 183.0 (COOH), 169.8 (C^{Fur}), 140.6 (C^{Fur}), 136.9 (CH^{Fur}), 122.3 (CH^{Fur}), 40.9 (3CH₂), 36.5 (3CH₂), 34.5 (C), 28.0 (3CH). Вычислено для C₁₅H₁₈O₃ (246.31): С 73.15; Н 7.37. Найдено: С 73.17; Н 7.35.



5-(Адамантан-1-ил)-2-метилфуран-3-карбоновая кислота (16в) была получена аналогично из 2-метилфуран-3-карбоновой кислоты (**2в**, 0.50 г, 3.94 ммоль). Выход: 0.63 г (74%) бесцветные кристаллы, т. пл. 233-234.5°C (AcOH) (лит. т. пл. 230°C [114]). ИК (см⁻¹): 2916, 2904, 2850, 2582 (уш.), 1662, 1581, 1234, 779.

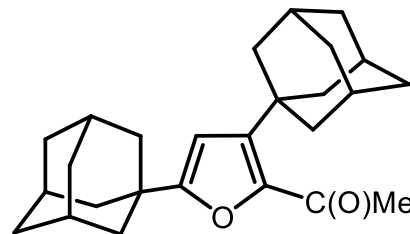


Этил-5-(адамантан-1-ил)фуран-2- карбоксилат (**16г**) был получен из этилфуран-2-карбоксилата (**2г**, 0.54 г, 3.94 ммоль) в течение 4.5 ч. Выход: 0.44 г (49%)

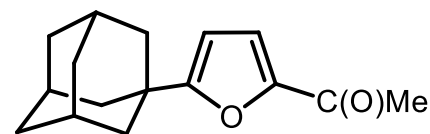


бесцветные кристаллы, т. пл. 94-95.7°C (толуол) [251]. ИК (см^{-1}): 2900, 2850, 1716, 1519, 1296, 1138, 1018, 759.

1-(3,5- Ди(адамантан-1-ил)фуран-2-ил)этан-1-он (28а). Адамантан-1-ол (**1а**, 0.5 г, 3.29 ммоль) растворяли в H_2SO_4 (100%, 7 мл) и при интенсивном перемешивании добавляли 1-(фуран-2-ил)этан-1-он (**2д**, 0.40 мл, 0.43 г, 3.95 ммоль) при 10-15°C и выдерживали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в измельченный лед (50 г), экстрагировали CHCl_3 , промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , а оставшийся после удаления растворителя остаток перекристаллизовывали из ацетона. Выход **1-(3,5-ди(адамантан-1-ил)фуран-2-ил)этан-1-она (27а)**: 0.013 г (10%) бесцветный порошок, т. пл. 172.8-174.5°C (ацетон) [251]. ИК (см^{-1}): 2904, 2850, 1672, 1666, 1508, 790, 624.



Маточный раствор концентрировали и остаток перегоняли в вакууме (т. кип. 231-245°C, 22 Торр) с получением бесцветного масла, которое

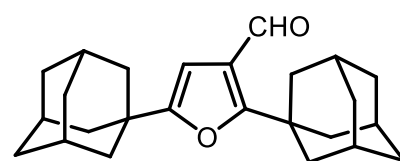


кристаллизовали из гексана. Выход **1-(5-(адамантан-1-ил)фуран-2-ил)этан-1-она (16д)**: 0.51 г (64%) аморфные кристаллы, т. пл. 64-65°C. ИК (см^{-1}): 2900, 2885, 2845, 1676, 1672, 1529, 1166, 640. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 7.09 (д, 1H, $^3J = 3.6$ Гц, CH^{Fur}), 6.09 (д, 1H, $^3J = 3.6$ Гц, CH^{Fur}), 2.42 (с, 3H, CH_3), 1.70–2.10 (м, 15H, 6 CH_2 , 3CH). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 186.4 (CO), 169.6 (C^{Fur}), 151.2 (C^{Fur}), 118.9 (CH^{Fur}), 105.0 (CH^{Fur}), 40.9 (3 CH_2), 36.6 (3 CH_2), 35.2 (C), 28.1 (3CH), 25.9 (CH_3). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (244.33): C 78.65; H 8.25. Найдено: C 78.71; H 8.27.

2,5-Ди(адамантан-1-ил)фуран-3-

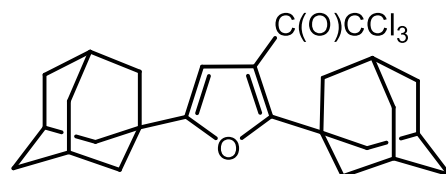
карбальдегид (**27б**).

Адамантан-1-ол (**1а**, 1 г, 6.58 ммоль) растворяли в H_2SO_4 (100%, 14 мл) и при интенсивном перемешивании добавляли фуран-2-карбальдегид (**2е**, 0.33 мл, 0.38 г, 3.95 ммоль) при 10-15°C и выдерживали в течение 1 ч.



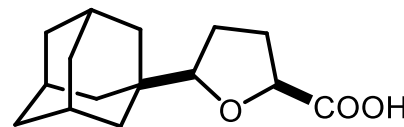
Реакционную смесь выливали в измельченный лед (70 г), экстрагировали CHCl_3 , промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , а полученный после удаления растворителя остаток перекристаллизовывали из ацетона. Выход: 0.91 г (76%) серый порошок, т. пл. 175-177°C. **ИК** (см^{-1}): 2900, 2846, 1672, 1666, 1554, 752. **^1H ЯМР** (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 10.23 (с, 1H, CHO), 6.24 (с, 1H, CH^{Fur}), 1.68–2.15 (м, 30H, 12CH_2 , 6CH). **^{13}C ЯМР** (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 186.3 (CHO), 169.4 (C^{Fur}), 162.5 (C^{Fur}), 123.0 (C^{Fur}), 100.2 (CH^{Fur}), 42.0 (3CH_2), 40.8 (3CH_2), 38.2 (C), 36.8 (3CH_2), 36.6 (3CH_2), 34.4 (C), 28.3 (3CH), 28.2 (3CH). Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (364.53): C 82.37; H 8.85. Найдено: C 82.30; H 8.83.

2,2,2-Трихлор-1-(2,5-ди(адамантан-1-ил)фуран-3-ил)этан-1-он (27в). Адамантан-1-ол (**1а**, 0.50 г, 3.29 ммоль) и 1-(фуран-3-ил)-2,2,2-трихлорэтан-1-он (**2ж**, 0.45 мл, 0.7 г, 3.29 ммоль) растворяли при интенсивном перемешивании в CF_3COOH (4 мл) и выдерживали в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали и сушили. Выход: 0.82 г (52%) серые кристаллы, т. пл. 193.5-195.3°C (пентан). **ИК** (см^{-1}): 2900, 2850, 1693, 1504, 738, 721. **^1H ЯМР** (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 6.47 (с, 1H, CH^{Fur}), 1.71–2.42 (м, 30H, 12CH_2 , 6CH). **^{13}C ЯМР** (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 177.9 (CO), 172.2 (C^{Fur}), 160.2 (C^{Fur}), 112.0 (C^{Fur}), 104.4 (CH^{Fur}), 97.2 (CCl_3), 40.9 (3CH_2), 37.9 (3CH_2), 37.8 (C), 36.7 (3CH_2), 36.6 (3CH_2), 34.4 (C), 28.4 (3CH), 28.2 (3CH). Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_3\text{O}_2$ (481.88): C 64.81; H 6.48. Найдено: C 64.79; H 6.44.



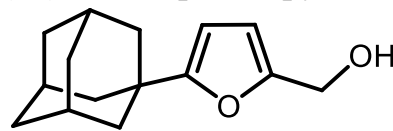
3.4. Химические превращения адамантилфуранов

(2*R,5*S**)-5-(Адамантан-1-ил)тетрагидрофуран-2-карбоновая кислота (28).** В автоклав, снабженный медной линией к цилиндру с H_2 , помещали MeOH (10 мл) и Pd/C (10%, 0.11 г, 5 мольн. %) и продували H_2 в течение 0.1 часа. Затем к смеси добавляли 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновую кислоту (**3а**, 0.5 г, 2.03 ммоль) в MeOH (5 мл) и выдерживали при комнатной температуре и 5 бар

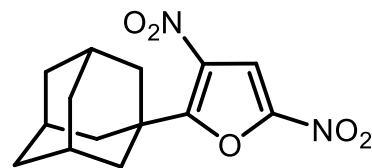


в течение 5 ч. Полученную суспензию фильтровали, катализатор промывали MeOH, спиртовой фильтрат объединяли, а полученный после отгонки растворителя остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход: 0.36 г (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 150-152.5°C. ИК (см⁻¹): 2927, 2889, 2850, 1722, 1246, 1103. ¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆): 12.34 (уш. с, 1H, COOH), 4.17 (дд, 1H, ³J = 5.5, 8.5 Гц, CH), 3.33 (т, 1H, ³J = 7.4 Гц, CH), 2.00-2.10 (м, 1H, CH₂), 1.88-1.92 (м, 3H, CH^{Ad}), 1.76-1.85 (м, 1H, CH₂), 1.39-1.67 (м, 12H, 6CH₂^{Ad}). ¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆): 174.3 (COOH), 88.9 (CH), 76.3 (CH), 38.4 (3CH₂^{Ad}), 37.4 (3CH₂^{Ad}), 35.4 (C^{Ad}), 30.2 (CH₂), 28.2 (3CH^{Ad}), 24.2 (CH₂). Вычислено для C₁₅H₂₂O₃ (250.34): C 71.97; H 8.86. Найдено: C 71.90; H 8.88.

1-(5-(Адамантан-1-ил)фуран-2-ил)метанол (29). К раствору 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3a**, 1 г, 4.10 ммоль) в атмосфере аргона абсолютном ТГФ (10 мл) вносили LiAlH₄ (1.08 г, 28.40 ммоль) при 0°C, перемешивали и по истечении 2 ч по каплям добавляли насыщенный раствор сегнетовой соли до исчезновения серного цвета. Выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат экстрагировали CHCl₃, а полученный после удаления растворителя остаток перекристаллизовывали из пентана. Выход: 0.57 г (61%), желтые кристаллы, т. пл. 115-116.5°C. ИК (см⁻¹): 3305, 2900, 2846, 1554, 1010, 783. ¹H ЯМР (δ, м.д.; CDCl₃): 6.16 (д, 1H, ³J = 3.2 Гц, CH^{Fur}), 5.85 (д, 1H, ³J = 3.2 Гц, CH^{Fur}), 4.54 (с, 2H, CH₂), 1.68-2.06 (м, 15H, 6CH₂^{Ad} + 3CH^{Ad}). ¹³C ЯМР (δ, м.д., CDCl₃): 165.0 (C^{Fur}), 151.8 (C^{Fur}), 108.3 (CH^{Fur}), 102.2 (CH^{Fur}), 57.8 (CH₂), 41.3 (3CH₂^{Ad}), 36.8 (3CH₂^{Ad}), 34.6 (C^{Ad}), 28.3 (3CH^{Ad}). Вычислено для C₁₅H₂₀O₂ (232.32): C 77.55; H 8.68. Найдено: C 77.51; H 8.71.



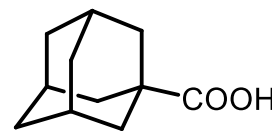
2-(Адамантан-1-ил)-3,5-динитрофуран (30). К HNO₃ (дым., 4 мл, 6.04 г, 95.9 ммоль), охлажденной до -30°C, при интенсивном перемешивании порциями 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновую кислоту (**3a**, 0.5 г, 2.03 ммоль) так, чтобы температура не поднималась выше -20°C. Смесь выдерживали при -15°C в течение 4 часов, выливали в измельченный лед (15



г), образовавшуюся массу растирали в холодной воде для кристаллизации, выпавший осадок отфильтровывали, промывали, сушили и перекристаллизовывали из MeOH. Выход: 0.20 г (34%), желтые кристаллы, т. пл. 151-153°C. ИК (см⁻¹): 2912, 2854, 1689, 1585, 1516, 1369, 1330, 1311, 810. ¹H ЯМР (δ, м.д.; CDCl₃): 7.71 (с, 1H, CH^{Fur}), 1.76-2.28 (м, 15H, 6CH₂^{Ad} + 3CH^{Ad}). ¹³C ЯМР (δ, м.д., CDCl₃): 164.4 (C^{Fur}), 147.2 (уш., C^{Fur}), 136.2 (уш., C^{Fur}), 108.7 (CH^{Fur}), 38.3 (C^{Ad}), 37.7 (3CH₂^{Ad}), 36.1 (3CH₂^{Ad}), 27.8 (3CH^{Ad}). Вычислено для C₁₄H₁₆O₅ (292.29): C 57.53; H 5.52; N 9.58. Найдено: C 57.62; H 5.55; N 9.51.

Был получен аналогично из 1-(5-(адамантан-1-ил)фуран-2-ил)этан-1-она (**16e**, 0.50 г, 2.05 ммоль) и HNO₃ (дым., 6 мл, 9.03 г, 143 ммоль) при -35°C в течение 2 ч. Выход: 0.05 г (9%).

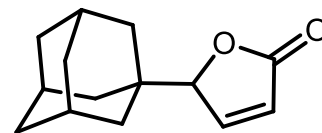
Адамантан-1-карбоновая кислота (25д). Поток O₃ (скорость 200 мл/мин при концентрации 110-120 мг/л, генерируемый с помощью генератора и O₂ (99.95%)) пропускali через раствор 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3a**, 0.50 г, 2.03 ммоль) в AcOH (14 мл) в течение 0.5 ч. Растворитель удаляли, сухой остаток суспендировали в холодной воде, фильтровали и сушили. Выход: 0.34 г (94%), бесцветные кристаллы, т. пл. 170-171°C (лит. т. пл. 174-177°C) [252].



Общая методика окисления 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3a**) в серно-азотной смеси.

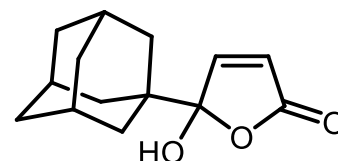
К раствору 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3a**, 0.5 г, 2.03 ммоль) в H₂SO₄ (100%, 7 мл) при интенсивном перемешивании добавляли по каплям HNO₃ (дым.) при 0°C. Затем реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали 3 ч, выливали в измельченный лед (50 г), выпавший осадок фильтровали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из ацетона.

5-(Адамантан-1-ил)фуран-2(5H)-он (31) в HNO_3 (дым., 0.06 мл, 0.09 г, 1.45 ммоль). Выход: 0.25 г (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 86-88°C



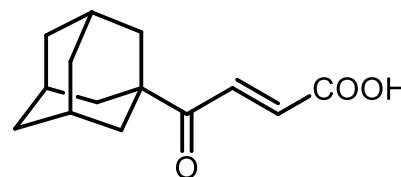
(ацетон). **ИК** (cm^{-1}): 2905, 2845, 1743, 1161, 1087, 825, 729. **^1H ЯМР** (δ , м.д.; CDCl_3): 7.47 (дд, 1H, $^3J = 1.2, 1.6$ Гц, CH), 6.10 (дд, 1H, $^{3,4}J = 2.0, 2.0$ Гц, CH), 4.56 (дд, 1H, $^{3,4}J = 1.6, 2.0$ Гц, CH), 1.56-1.99 (м, 15H, $6\text{CH}_2^{\text{Ad}} + 3\text{CH}^{\text{Ad}}$). **^{13}C ЯМР** (δ , м.д., CDCl_3): 173.3 (C=O), 153.9 (CH), 122.3 (CH), 91.4 (CH), 38.1 (3CH_2^{Ad}), 37.2 (C^{Ad}), 36.8 (3CH_2^{Ad}), 28.0 (3CH^{Ad}). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (218.30): C 77.03; H 8.31. Найдено: C 77.08; H 8.35.

5-(Адамантан-1-ил)-5-гидроксифуран-2(5H)-он (32) в HNO_3 (дым., 0.13 мл, 0.20 г, 3.15 ммоль). Выход: 0.22 г (47%), бесцветные кристаллы, т. пл.



174-176°C (ацетон). **ИК** (cm^{-1}): 3398, 2904, 2850, 1740, 1157, 1026, 925, 825, 694. **^1H ЯМР** (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 7.28 (д, 1H, $^3J = 5.7$ Гц, CH), 6.11 (д, 1H, $^3J = 5.7$ Гц, CH), 1.58-2.10 (м, 15H, $6\text{CH}_2^{\text{Ad}} + 3\text{CH}^{\text{Ad}}$). **^{13}C ЯМР** (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 171.0 (C=O), 153.3 (CH), 123.6 (CH), 111.4 (C-OH), 39.4 (C^{Ad}), 36.7 (3CH_2^{Ad}), 36.2 (3CH_2^{Ad}), 28.0 (3CH^{Ad}). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (234.30): C 71.77; H 7.74. Найдено: C 71.65; H 7.78.

(E)-4-(Адамантан-1-ил)-4-оксобут-2-еновая кислота (33). К раствору 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3a**, 0.50 г, 2.03 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (9 мл) и воды (6 мл) при интенсивном перемешивании



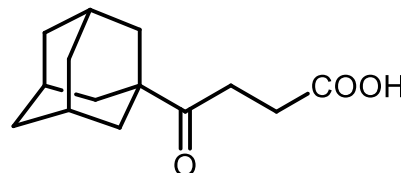
добавляли по каплям Br_2 (0.52 мл, 1.62 г, 10.16 ммоль) при 15°C и выдерживали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в холодную воду, экстрагировали этилацетатом, промывали водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%, 5 мл), а полученный после удаления растворителя остаток перекристаллизовывали из толуола. Выход: 0.30 г (68%), белый порошок, т. пл. 191-193°C (лит. т. пл. 193-195°C [220]).

3.5. Окислительное расщепление алкил(арилметил)-замещенных фуранов

Общая методика окислительного расщепления 5-алкилфуран-2-карбоновых кислот (3б-д,ж,м,н и 19а).

Смесь HCOOH (100%, 12 мл) и H_2SO_4 (15%, 0.7 мл) нагревали до 105°C и при интенсивном перемешивании в одну порцию поэтапно добавляли $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (3.5 экв.) и фуранкарбоновую кислоту (**3 б-д,ж,м,н** или **19а**, 0.5 г) и перемешивали в течение 0.5 ч при этой температуре. Реакционную смесь выливали в холодную воду, экстрагировали CHCl_3 , а полученный после удаления растворителя остаток разбавляли водой, доводили до pH 10-11 15%-ным раствором KOH и экстрагировали петролейным эфиром. Щелочной раствор подкисляли до pH 2-3 конц. HCl , экстрагировали CHCl_3 . Полученный после удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$, 100:1).

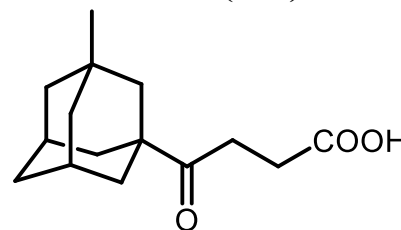
4-(Адамантан-1-ил)-4-оксобутановая кислота (34а) была получена из 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3а**, 0.5 г, 2.03 ммоль). Выход: 0.33 г (69%), бесцветное масло. ИК (cm^{-1}): 2899, 2852, 1695, 1446, 1232, 943 [253].



Была получена аналогично из 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбальдегида (**16е**) при 90°C в течение 0.4 ч. Выход: 0.47 г (72%), бесцветное масло.

Была получена аналогично из 1-(5-(адамантан-1-ил)фуран-2-ил)этан-1-она (**16д**) при 90°C в течение 0.4 ч. Выход: 0.10 г (21%), бесцветное масло.

4-(3-Метиладамантан-1-ил)-4-оксобутановая кислота (34б) была получена из 5-(3-метиладамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3б**). Выход: 0.35 г (72%), бесцветное масло. ИК (cm^{-1}): 2900, 2846, 1697, 1454, 918, 737. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 11.97



(уш.с., 1H, COOH , 2.65 (т, 2H, $^3J = 6.0$ Гц, CH_2), 2.32 (т, 2H, $^3J = 6.0$ Гц, CH_2),

1.25-1.71 (м, 14H, 6CH₂^{Ad}, 2CH^{Ad}), 0.77 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆): 213.7 (C=O), 174.3 (COOH), 46.8 (C^{Ad}), 45.0 (CH₂), 43.6 (2CH₂^{Ad}), 37.6 (2CH₂^{Ad}), 35.8 (CH₂), 31.4 (CH₂), 31.3 (2CH^{Ad}), 30.3 (C^{Ad}), 28.1 (CH₃). Вычислено для C₁₅H₂₂O₃ (250.34): С 71.97; Н 8.86. Найдено: С 72.01; Н 8.87.

4-(3-Этиладамантан-1-ил)-4-оксобутановая кислота (34в) была получена из 5-(3-этиладамантан-1-ил)фуран-2-

карбоновой кислоты (3в). Выход: 0.29 г (61%), бесцветное масло. ИК (см⁻¹): 2963, 2904, 2851,

1705, 1411, 1234, 933, 624. ¹H ЯМР (δ, м.д.; CDCl₃):

2.77 (т, 2H, ³J = 6.4 Гц, CH₂), 2.59 (т, 2H, ³J = 6.4

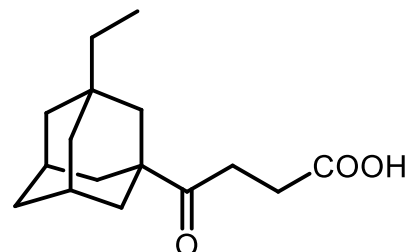
Гц, CH₂), 1.37-1.80 (м, 14H, 6CH₂^{Ad}, 2CH^{Ad}), 1.15 (к, 2H, ³J = 7.6 Гц, CH₂-CH₃),

0.79 (т, 3H, ³J = 7.6 Гц, CH₃). ¹³C ЯМР (δ, м.д., CDCl₃): 213.9 (C=O), 178.3

(COOH), 47.1 (C^{Ad}), 42.7 (CH₂), 41.0 (2CH₂^{Ad}), 38.1 (2CH₂^{Ad}), 36.3 (CH₂), 36.2

(CH₂), 32.7 (C^{Ad}), 31.2 (CH₂), 28.5 (2CH^{Ad}), 27.9 (CH₂), 7.0 (CH₃). Вычислено для

C₁₆H₂₄O₃ (264.37): С 72.69; Н 9.15. Найдено: С 72.76; Н 9.17.



4-(3-(Гидроксиметил)адамантан-1-ил)-4-оксобутановая кислота (34г) была получена из 5-(3-

(гидроксиметил)адамантан-1-ил)фуран-2-

карбоновой кислоты (3н). Выход: 0.30 г (63%),

бесцветное масло. ИК (см⁻¹): 3428, 2909, 2853, 1699,

1484, 920, 737. ¹H ЯМР (δ, м.д.; CDCl₃): 5.71 (уш. с,

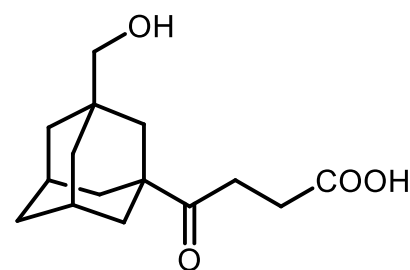
1H, OH), 3.25 (с, 2H, CH₂), 2.76 (т, 2H, ³J = 6.4 Гц, CH₂), 2.57 (т, 2H, ³J = 6.4 Гц,

CH₂), 1.48-2.180 (м, 14H, 6CH₂^{Ad}, 2CH^{Ad}). ¹³C ЯМР (δ, м.д., CDCl₃): 214.0

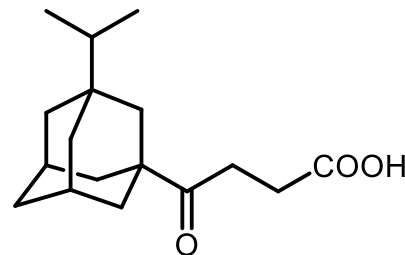
(C=O), 177.9 (COOH), 73.1 (CH₂), 46.7 (C^{Ad}), 39.8 (CH₂), 38.2 (2CH₂^{Ad}), 38.0

(2CH₂^{Ad}), 36.2 (CH₂), 35.1 (C^{Ad}), 31.3 (CH₂), 28.1 (2CH^{Ad}), 28.0 (CH₂). Вычислено

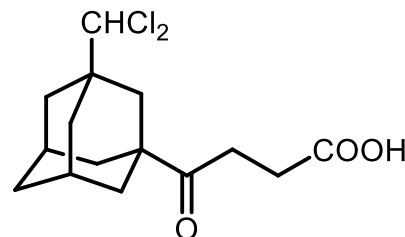
для C₁₅H₂₂O₄ (266.34): С 67.65; Н 8.33. Найдено: С 67.72; Н 8.36.



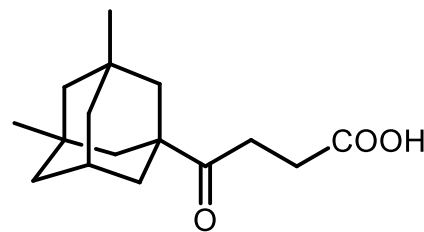
4-(3-Изопропиладамантан-1-ил)-4-оксобутановая кислота (34д) была получена из 5-(3-изопропиладамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (3л). Выход: 0.29 г (59%), бесцветное масло. **ИК** (см^{-1}): 2901, 2851, 1697, 1448, 1151, 916, 752. **^1H ЯМР** (δ , м.д.; **DMSO- d_6**): 11.99 (уш. с., 1H, COOH), 2.66 (т, 2H, $^3J = 6.4$ Гц, CH_2), 2.32 (т, 2H, $^3J = 6.4$ Гц, CH_2), 1.15-1.68 (м, 14H, 6CH_2^{Ad} , 2CH^{Ad} + $\underline{\text{CH}}\text{-}2\text{CH}_3$), 0.76 (д, 6H, $^3J = 7.2$ Гц, 2CH_3). **^{13}C ЯМР** (δ , м.д., **DMSO- d_6**): 213.9 (C=O), 174.3 (COOH), 46.6 (C^{Ad}), 40.0 (CH_2), 38.3 (2CH_2^{Ad}), 38.1 (2CH_2^{Ad}), 37.6 (CH), 36.3 (CH_2), 34.8 (C^{Ad}), 31.4 (CH_2), 28.4 (2CH^{Ad}), 21.8 (CH_2), 16.8 (2CH_3). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (278.39): C 73.35; H 9.41. Найдено: C 73.42; H 9.44.



4-(3-(Дихлорметил)адамантан-1-ил)-4-оксобутановая кислота (34е) была получена из 5-(3-(дихлорметил)адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (3г). Выход: 0.28 г (58%), бесцветное масло. **ИК** (см^{-1}): 2916, 2853, 1692, 1447, 1166, 974, 734. **^1H ЯМР** (δ , м.д.; **CDCl_3**): 5.45 (с., 1H, CHCl_2), 2.78 (т, 2H, $^3J = 6.4$ Гц, CH_2), 2.61 (т, 2H, $^3J = 6.4$ Гц, CH_2), 1.24-1.84 (м, 14H, 6CH_2^{Ad} + 2CH^{Ad}). **^{13}C ЯМР** (δ , м.д., **CDCl_3**): 212.5 (C=O), 178.6 (COOH), 83.1 (CHCl_2), 46.7 (C^{Ad}), 41.5 (C^{Ad}), 38.2 (CH_2), 37.6 (2CH_2^{Ad}), 37.0 (2CH_2^{Ad}), 35.5 (CH_2), 31.3 (CH_2), 28.0 (2CH^{Ad}), 27.9 (CH_2). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_3$ (319.22): C 56.44; H 6.32. Найдено: C 56.50; H 6.33.



4-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)-4-оксобутановая кислота (34ж) была получена из 5-(3,5-диметиладамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (3д). Выход: 0.31 г (64%), бесцветное масло. **ИК** (см^{-1}): 2963, 2904, 2851, 1705, 1411, 1234, 933, 624. **^1H ЯМР** (δ , м.д.; **DMSO- d_6**): 11.97 (уш. с., 1H, COOH), 2.65 (т, 2H, $^3J = 6.0$ Гц, CH_2), 2.32 (т, 2H, $^3J = 6.0$ Гц, CH_2), 1.05-1.55 (м, 13H, 6CH_2^{Ad} + CH^{Ad}), 0.79 (с, 6H, 2CH_3). **^{13}C ЯМР** (δ , м.д., **DMSO- d_6**): 213.5 (C=O), 174.3 (COOH), 50.8 (CH_2), 47.8 (C^{Ad}), 44.4 (2CH_2^{Ad}), 42.8 (2CH_2^{Ad}), 36.9 (CH_2), 31.5 (CH_2), 31.1 (2C^{Ad}), 30.9 (2CH_3), 29.2



(CH^{Ad}), 28.1 (CH₂). Вычислено для C₁₆H₂₄O₃ (264.37): С 72.69; Н 9.15. Найдено: С 72.71; Н 9.17.

4-(3,5,7-Триметиладамантан-1-ил)-4-оксобутановая кислота (34и)

была получена из 5-(3,5,7-триметиладамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3ж**, 0.5 г, 1.74 ммоль). Выход: 0.31 г (69%), бесцветное масло.

ИК (см⁻¹): 2946, 2902, 2851, 1693, 1454, 1394, 920,

661. **¹Н ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆):** 12.00 (уш. с., 1Н, COOH), 2.65 (т, 2Н, ³*J* = 6.4 Гц, CH₂), 2.32 (т, 2Н, ³*J* = 6.4 Гц, CH₂), 0.98-1.32 (м, 12Н, 6CH₂^{Ad}), 0.79 (с, 9Н, 3CH₃). **¹³С ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆):** 213.4 (C=O), 174.3 (COOH), 50.1 (3CH₂^{Ad}), 48.8 (C^{Ad}), 43.8 (3CH₂^{Ad}), 31.9 (3C^{Ad}), 31.7 (CH₂), 30.5 (3CH₃), 28.1 (CH₂).

Вычислено для C₁₇H₂₆O₃ (278.39): С 73.35; Н 9.41. Найдено: С 73.37; Н 9.42.

4-(Гомоадамантан-3-ил)-4-оксобутановая кислота (34к) была

получена из 5-(гомоадамантан-3-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3м**). Выход: 0.29 г (61%), бесцветное масло. **ИК (см⁻¹):** 2899, 2853, 1695,

1447, 1146, 945, 765. **¹Н ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆):**

11.98 (уш. с., 1Н, COOH), 2.66 (т, 2Н, ³*J* = 6.6 Гц, CH₂), 2.32 (т, 2Н, ³*J* = 6.6 Гц, CH₂), 1.31-2.15 (м, 17Н, 7CH₂^{HomoAd} + 3CH^{HomoAd}). **¹³С ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆):**

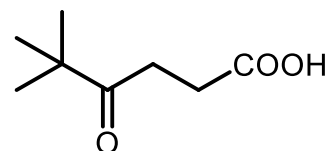
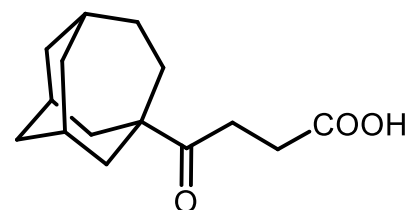
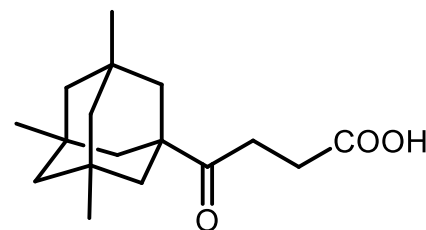
214.5 (C=O), 174.3 (COOH), 45.5 (C^{HomoAd}), 39.2 (2CH₂^{HomoAd}), 37.2 (2CH₂^{HomoAd}), 36.9 (CH₂), 33.5 (2CH₂^{HomoAd}), 31.4 (2CH^{HomoAd}), 31.3 (CH₂), 28.2 (CH^{HomoAd}), 27.7 (CH₂).

Вычислено для C₁₅H₂₂O₃ (250.34): С 71.97; Н 8.86. Найдено: С 72.04; Н 8.88.

5,5-Диметил-4-оксгексановая кислота (34л) была получена из 5-(трет-бутил)фуран-2-карбоновой кислоты (20а).

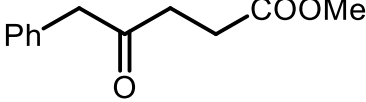
Выход: 0.29 г (62%), бесцветное масло. **ИК (см⁻¹):** 2900,

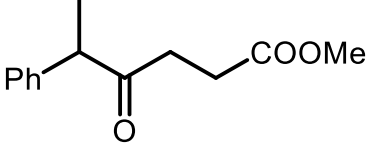
2851, 1697, 1446, 1146, 945, 765 [193].



Общая методика окислительного расщепления 5-арилметилфуран-2-карбоновых кислот (21а,г).

Смесь HCOOH (100%, 12 мл) и H_2SO_4 (15%, 1 мл) нагревали до 90-95°C и при интенсивном перемешивании в одну порцию поэтапно добавляли $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2 экв.) и соответствующую фуран-2-карбоновую кислоту (21а,г, 0.5 г). Смесь выдерживали при этой же температуре в течение 25 мин – 2.5 ч и выливали в холодную воду (25 мл). Полученную эмульсию экстрагировали CHCl_3 , сушили, остаток после удаления растворителя суспендировали в воде, доводили до pH 10-11 15%-ным раствором KOH , промывали петролевым эфиром. Щелочной раствор подкисляли до pH 2-3 конц. HCl , экстрагировали CHCl_3 , а полученный после удаления растворителя остаток обрабатывали раствором CH_2N_2 в Et_2O и кипятили с небольшими порциями гексана (5 мл × 5) для извлечения продукта.

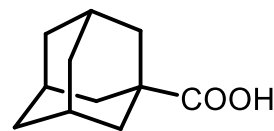
Метил 4-оксо-5-фенилпентаноат (35а) был получен из 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты (21d). Выход: 0.09 г (18%),  бесцветное масло. ИК (cm^{-1}): 3028, 2953, 2924, 2853, 1735, 1720, 1494, 1176, 702 [255].

Метил 4-оксо-5-фенилгексаноат (35б) был получен из 5-(1-фенилэтил)фуран-2-карбоновой кислоты (21а). Выход: 0.11 г (21%), бесцветное масло. ИК (cm^{-1}):  3028, 2972, 2931, 2874, 1715, 1473, 1018, 759 [256].

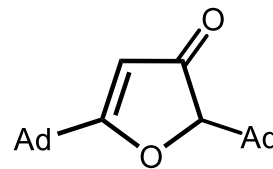
Общая методика окислительного расщепления адамантилзамещенных карбонилфуранов (16б и 27б).

Смесь HCOOH (100%, 12 мл) и H_2SO_4 (15%, 1 мл) нагревали до 105°C и при интенсивном перемешивании в одну порцию поэтапно добавляли $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (3 экв.) и соответствующий фуран (16е или 27б, 0.5 г). Смесь выдерживали при этой же температуре в течение 0.5 ч и выливали в холодную воду (25 мл), выпавший осадок фильтровали, промывали водой до нейтральной pH, сушили и перекристаллизовывали.

Адамантан-1-карбоновая кислота (25д) была получена из 5-(адамантан-1-ил)фуран-3-карбоновой кислоты (**16б**). Выход: 0.18 г (64%), бесцветные кристаллы, т. пл. 172-174°C (циклогексан) (лит. т. пл. 175-176.5°C [253]).



2,5-Ди(адамантан-1-ил)фуран-3(2H)-он (37) был получен из 2,5-ди(адамантан-1-ил)фуран-3-карбальдегида (**25б**). Выход: 0.29 г (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 155-157°C (ацетон). ИК (см⁻¹): 2901, 2849, 1686, 1581, 1450, 1356, 927, 596. ¹H ЯМР (δ, м.д.; CDCl₃): 5.34 (с, 1H, CH), 3.98 (с, 1H, CH-Ad), 1.44-1.99 (м, 30H, 30CH^{Ad}). ¹³C ЯМР (δ, м.д., CDCl₃): 203.6 (C=O), 199.7 (C), 101.5 (CH), 90.9 (CH), 39.4 (3CH₂^{Ad}), 37.3 (C^{Ad}), 37.2 (3CH₂^{Ad}), 37.0 (3CH₂^{Ad}), 36.8 (C^{Ad}), 36.4 (3CH₂^{Ad}), 27.9 (3CH^{Ad}), 27.7 (3CH^{Ad}). Вычислено для C₂₄H₃₂O₂ (352.52): C 81.77; H 9.15. Найдено: C 81.63; H 9.13.

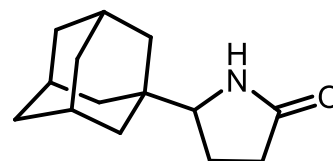


3.6. Химические превращения 4-(адамантан-1-ил)-оксобутановой кислоты

Общая методика восстановительного аминирования 4-адамантилзамещенных-4-оксобутановых кислот 34а-и.

Соответствующую оксобутановую кислоту (**34а-и**, 0.35 г) растворяли в смеси HCONH₂ (4 мл) и HCOOH (100%, 0.5 мл) и нагревали при 130-140°C в течение 1.5-6 часов. Реакционную смесь разбавляли холодной водой (10 мл), оставляли на 2 ч при 0-5°C, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (3 мл × 5), высушивали и перекристаллизовывали из ацетона.

5-(Адамантан-1-ил)пирролидин-2-он (38а) был получен из 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты (**34а**). Выход: 0.20 г (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 163-165°C (ацетон). ИК (см⁻¹): 3200, 2900, 2847, 1682, 1448, 1271, 747, 651. ¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆): 7.66 (с, 1H, NH), 3.02 (м, 1H, CH), 1.31-2.04 (м, 19H, 6CH₂^{Ad} + 3CH^{Ad} + 4CH). ¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆): 177.6

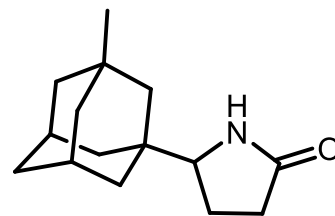


(C=O), 63.6 ($\underline{\text{CH}}\text{-Ad}$), 37.9 (3CH_2^{Ad}), 37.1 (3CH_2^{Ad}), 35.7 (C^{Ad}), 30.7 (CH_2), 28.1 (3CH^{Ad}), 20.6 (CH_2). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$ (219.33): С 76.67; Н 9.65; N 6.39. Найдено: С 76.71; Н 9.67; N 6.37.

Был получен аналогично из 5-(адамантан-1-ил)-5-гидроксифуран-2-(5*H*)-она (**32**, 0.35 г, 1.49 ммоль), HCONH_2 (4 мл) и HCOOH (100%, 2 мл) в течение 1 ч. Выход: 0.18 г (56%), бесцветные кристаллы.

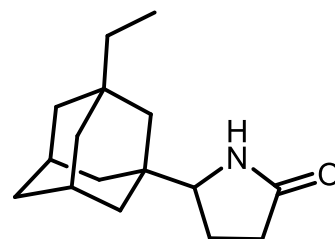
Был получен аналогично из 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутанамида (**40б**, 0.35 г, 1.49 ммоль) и HCOOH (100%, 2 мл) в течение 1.5 ч. Выход: 0.25 г (76%), бесцветные кристаллы.

5-(3-Метиладамантан-1-ил)пирролидин-2-он (**38б**) был получен из 4-(3-метиладамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты (**34б**). Выход: 0.19 г (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 162-164°C (ацетон). ИК



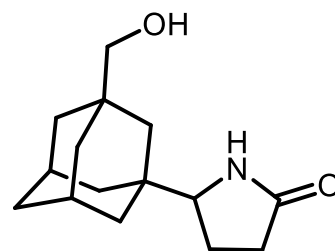
(cm^{-1}): 3175, 2951, 2897, 2841, 1678, 1454, 1267, 804, 678. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 7.64 (с, 1H, NH), 3.05 (м, 1H, CH), 1.01-2.05 (м, 18H, $6\text{CH}_2^{\text{Ad}} + 2\text{CH}^{\text{Ad}} + 4\text{CH}$), 0.75 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 177.5 (C=O), 63.4 ($\underline{\text{CH}}\text{-Ad}$), 44.7 (CH_2), 44.1 (2CH_2^{Ad}), 37.3 (CH_2), 37.2 (CH_2), 36.7 (C^{Ad}), 36.3 (CH_2), 31.6 (CH_3), 30.7 (CH_2), 30.3 (C^{Ad}), 28.6 (2CH^{Ad}), 20.7 (CH_2). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$ (233.36): С 77.21; Н 9.94; N 6.00. Найдено: С 77.19; Н 9.90; N 6.05.

5-(3-Этиладамантан-1-ил)пирролидин-2-он (**38в**) был получен из 4-(3-этиладамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты (**34в**). Выход: 0.20 г (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 92.8-94.4°C (ацетон). ИК



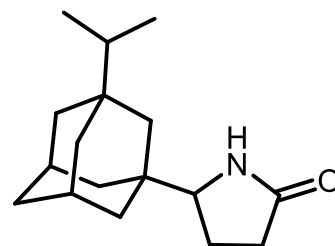
(cm^{-1}): 3178, 2901, 2847, 1672, 1430, 658. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 7.66 (с, 1H, NH), 3.05 (м, 1H, CH), 1.94-2.06 (м, 4H, 2CH_2), 1.72-1.86 (м, 2H, CH_2), 0.98-1.50 (м, 15H, $6\text{CH}_2^{\text{Ad}} + 3\text{CH}^{\text{Ad}}$), 0.72 (т, 3H, $^3J = 1.9$ Гц, CH_3). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 177.6 (C=O), 63.5 ($\underline{\text{CH}}\text{-Ad}$), 42.3 (CH_2), 41.6 (CH_2), 41.4 (CH_2), 37.6 (CH_2), 37.5 (CH_2), 36.8 (CH_2), 36.5 (3CH_2^{Ad}), 32.7 (C^{Ad}), 30.7 (CH^{Ad}), 28.5 (CH^{Ad}), 20.7 (CH), 7.4 (CH_3). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}$ (247.38): С 77.68; Н 10.19; N 5.66. Найдено: С 77.71; Н 10.23; N 5.68.

5-(3-(Гидроксиметил)адамантан-1-ил)пирролидин-2-он (38г) был получен из 4-(3-(гидроксиметил)адамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты (34г). Выход: 0.24 г (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 184.5-187°C (ацетон). ИК (см^{-1}): 3192



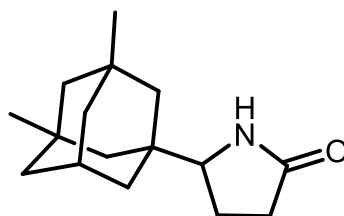
2903, 2850, 1682, 1448, 1275, 770. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 7.71 (с, 1H, NH), 4.25 (с, 2H, CH_2), 3.23-3.29 (м, 1H, CH), 3.02-3.11 (м, 2H, CH_2), 2.34-2.54 (м, 4H, 2 CH_2), 1.49-2.14 (м, 14H, 6 CH_2^{Ad} + 2 CH^{Ad}). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 177.5 (C=O), 71.6 (CH_2OH), 63.4 ($\text{CH}-\text{Ad}$), 44.0 (C^{Ad}), 40.2 (CH_2^{Ad}), 38.2 (2 CH_2^{Ad}), 38.0 (2 CH_2^{Ad}), 36.2 (CH_2^{Ad}), 35.0 (C^{Ad}), 31.3 (CH_2), 28.1 (2 CH^{Ad}), 28.0 (CH_2). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$ (249.35): C 72.25; H 9.30; N 5.62. Найдено: C 72.23; H 9.33; N 5.65.

5-(3-Изопропиладамантан-1-ил)пирролидин-2-он (38д) был получен из 4-(3-изопропиладамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты (34д). Выход: 0.19 г (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 140-142°C (ацетон). ИК (см^{-1}): 3187, 3086, 2897, 2860, 1680, 1462,



1271, 790, 669. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 7.68 (с, 1H, NH), 3.05 (м, 1H, CH), 0.99-2.05 (м, 19H, 6 CH_2^{Ad} + 2 CH^{Ad} + 5CH), 0.75 (д, 6H, $^3J = 6.2$ Гц, 2 CH_3). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 177.6 (C=O), 63.7 ($\text{CH}-\text{Ad}$), 40.0 (CH_2), 39.0 (CH_2), 38.6 (CH_2), 37.7 (CH), 37.4 (CH_2), 36.9 (CH_2), 36.4 (C^{Ad}), 34.8 (C^{Ad}), 30.8 (CH_2), 28.5 (2 CH^{Ad}), 20.8 (2 CH_2^{Ad}), 16.8 (2 CH_3). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}$ (261.41): C 78.11; H 10.41; N 5.36. Найдено: C 78.10; H 10.45; N 5.40.

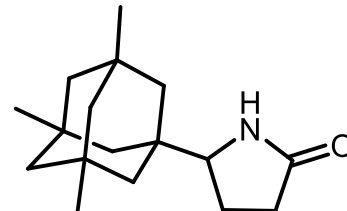
5-(3,5-Диметиладамантан-1-ил)пирролидин-2-он (38е) был получен из 4-(3,5-диметиладамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты (34е). Выход: 0.20 г (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 152-154°C



(гексан:ацетон, 3:1). ИК (см^{-1}): 3184, 2951, 2885, 2841, 1686, 1458, 1271, 800, 673. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 7.63 (с, 1H, NH), 3.07 (м, 1H, CH), 1.00-2.05 (м, 17H, 6 CH_2^{Ad} + CH^{Ad} + 4CH). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 177.5 (C=O), 63.1

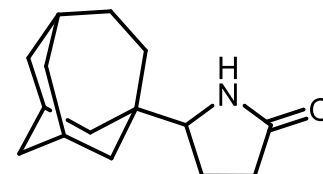
($\underline{\text{CH}}\text{-Ad}$), 51.3 (CH_2), 44.2 (CH_2), 44.1 (CH_2), 43.4 (2CH_2^{Ad}), 37.7 (C^{Ad}), 36.7 (CH_2), 31.1 (CH^{Ad}), 31.0 (2C^{Ad}), 30.7 (CH_2), 29.2 (2CH_3), 20.8 (CH_2). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}$ (247.38): С 77.68; Н 10.19; N 5.66. Найдено: С 77.71; Н 10.23; N 5.68.

5-(3,5,7-Триметиладамантан-1-ил)пирролидин-2-он (38ж) был получен из 4-(3,5,7-триметиладамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты (**34ж**). Выход: 0.21 г (64%), бесцветные кристаллы, т. пл. 185.1-186.6°C (ацетон).



ИК (см⁻¹): 3185, 3084, 2897, 2858, 1686, 1458, 1271, 790, 669. **¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆):** 7.61 (с, 1H, NH), 3.09 (м, 1H, CH), 0.88-2.03 (м, 16H, 6CH₂^{Ad} + 4CH). **¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆):** 177.5 (C=O), 62.9 ($\underline{\text{CH}}\text{-Ad}$), 50.7 (3CH₂^{Ad}), 43.6 (3CH₂^{Ad}), 38.7 (C^{Ad}), 31.8 (3C^{Ad}), 30.7 (3CH₃), 28.0 (CH_2), 20.9 (CH_2). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}$ (261.41): С 78.11; Н 10.41; N 5.36. Найдено: С 78.15; Н 10.38; N 5.31.

5-(Гомоадамантан-3-ил)пирролидин-2-он (38и) был получен из 4-(гомоадамантан-3-ил)-4-оксобутановой кислоты (**34и**). Выход: 0.22 г (67%),



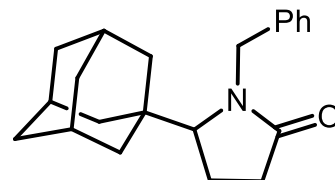
бесцветные кристаллы, т. пл. 163-165°C (ацетон). **ИК (см⁻¹):** 3207, 2895, 2849, 1682, 1448, 1271, 747, 651. **¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆):** 6.43 (с, 1H, NH), 3.26 (м, 1H, CH), 1.24-2.30 (м, 21H, 7CH₂^{HomoAd} + 3CH^{HomoAd} + 2CH₂). **¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆):** 179.0 (C=O), 65.1 ($\underline{\text{CH}}\text{-HomoAd}$), 38.8 (CH_2), 38.0 (CH_2), 37.8 (CH_2), 37.6 (CH_2), 37.5 (CH_2), 35.5 (C^{HomoAd}), 33.5 (CH_2), 33.3 (CH_2), 31.1 ($\text{CH}^{\text{HomoAd}}$), 31.0 ($\text{CH}^{\text{HomoAd}}$), 30.5 (CH_2), 28.0 ($\text{CH}^{\text{HomoAd}}$), 20.6 (CH_2). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$ (233.36): С 77.21; Н 9.94; N 6.00. Найдено: С 77.24; Н 9.92; N 6.03.

Общая методика синтеза N-замещенных 5-адамантилпирролидин-2-онов (39а и 39б).

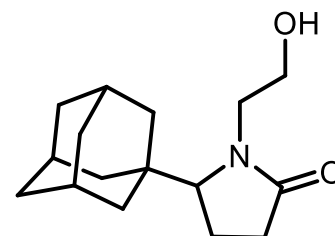
В гидротермальный реактор помещали 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановую кислоту (**34а**, 0.25 г, 1.06 ммоль), амин (3.18 ммоль) и HCOOH (100%, 2 мл) и выдерживали при температуре 200°C в течение 30 ч и разбавляли холодной водой (20 мл), экстрагировали CH₂Cl₂, органические

вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором соды, водой до нейтральной реакции индикатора и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя, а полученное масло очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, от 100:1 к 10:1).

5-(Адамантан-1-ил)-*N*-бензилпирролидин-2-он (39a) был получен из бензиламина. Выход: 0.24 г (61%), желтое масло. **ИК** (см^{-1}): 2903, 2847, 1672, 980, 739. **^1H ЯМР** (δ , м.д.; CDCl_3): 7.17–7.36 (м, 5H, 5CH^{Ph}), 5.32 (д, 1H, $^2J = 15.2$ Гц, CH_2), 4.10 (д, 1H, $^2J = 15.2$ Гц, CH_2), 2.98 (д.д, 1H, $^3J = 1.6, 1.6$ Гц, CH), 2.44–2.51 (м, 1H, CH_2), 2.23–2.34 (м, 1H, CH_2), 2.03–2.06 (м, 1H, CH_2), 1.98–2.01 (м, 3H, 3CH^{Ad}), 1.81–1.86 (м, 1H, CH_2), 1.56–1.72 (м, 12H, 12CH^{Ad}). **^{13}C ЯМР** (δ , м.д., CDCl_3): 177.5 ($\text{C}=\text{O}$), 137.3 (C^{Ph}), 128.7 (2CH^{Ph}), 127.9 (2CH^{Ph}), 127.4 (CH^{Ph}), 66.4 (CH), 48.4 (CH_2), 39.2 (3CH_2^{Ad}), 37.0 (3CH_2^{Ad}), 31.1 (CH_2), 28.2 (3CH^{Ad}), 21.1 (CH_2). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}$ (309.45): C 81.51; H 8.79; N 4.53. Найдено: C 81.56; H 8.82; N 4.54.

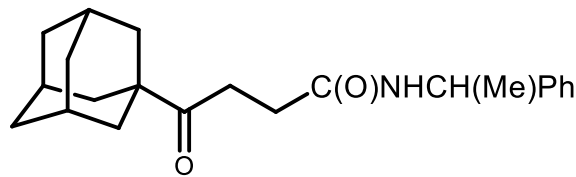


5-(Адамантан-1-ил)-*N*-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-он (39б) был получен из 2-аминоэтанола. Выход: 0.20 г (72%), желтое масло. **ИК** (см^{-1}): 3343, 2903, 2849, 1665, 720. **^1H ЯМР** (δ , м.д.; CDCl_3): 4.32–4.35 (м, 2H, CH_2), 4.09–4.15 (м, 1H, CH_2), 3.29–3.36 (м, 1H, CH_2), 3.20 (д.д, 1H, $^3J = 1.6, 2.0$ Гц, CH), 2.33–2.42 (м, 1H, CH_2), 2.17–2.34 (м, 1H, CH_2), 1.99–2.00 (м, 2H, CH_2), 1.52–1.69 (м, 15H, $6\text{CH}_2^{\text{Ad}} + 3\text{CH}^{\text{Ad}}$). **^{13}C ЯМР** (δ , м.д., CDCl_3): 177.5 ($\text{C}=\text{O}$), 68.4 (CH), 60.9 (CH_2), 43.7 (CH_2), 39.1 (C^{Ad}), 39.0 (3CH_2^{Ad}), 36.9 (3CH_2^{Ad}), 31.0 (CH_2), 28.2 (3CH^{Ad}), 21.1 (CH_2). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (263.38): C 72.97; H 9.57; N 5.32. Найдено: C 73.02; H 9.60; N 5.38.

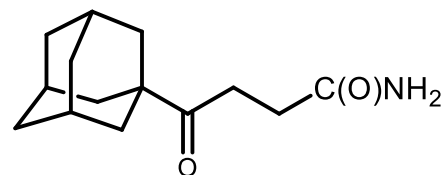


Аналогично получен:

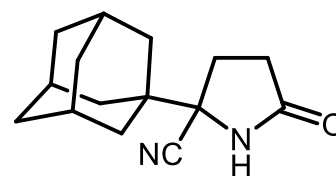
4-(Адамантан-1-ил)-4-оксо-*N*-(1-фенилэтил)бутанамид (40а) был получен из 1-фенилэтиламина. Выход: 0.07 г (21%), бесцветное масло. **ИК (см⁻¹):** 3304, 2903, 2849, 1697, 1645, 1539, 689. **¹H ЯМР (δ, м.д.; CDCl₃):** 7.21-7.30 (м, 5H, 5CH^{Ph}), 6.27 (д, 1H, ³*J* = 6.8 Гц, NH), 5.06 (п, 1H, ³*J* = 6.8 Гц, CH), 2.71-2.86 (м, 2H, CH₂), 2.35-2.46 (м, 2H, CH₂), 1.70-2.00 (м, 15H, 6CH₂^{Ad} + 3CH^{Ad}), 1.43 (д, 3H, ³*J* = 6.8 Гц, CH₃). **¹³C ЯМР (δ, м.д., CDCl₃):** 215.2 (C=O), 171.5 (COONH), 143.5 (C^{Ph}), 128.6 (2CH^{Ph}), 127.2 (CH^{Ph}), 126.2 (2CH^{Ph}), 48.6 (CH), 46.3 (C^{Ad}), 38.3 (3CH₂^{Ad}), 36.6 (3CH₂^{Ad}), 32.0 (CH₂), 30.2 (CH₂), 28.0 (3CH^{Ad}), 22.0 (CH₃). Вычислено для C₂₂H₂₉NO₂ (339.48): C 77.84; H 8.61; N 4.13. Найдено: C 77.87; H 8.59; N 4.18.



4-(Адамантан-1-ил)-4-оксобутанамид (40б). 4-(Адамантан-1-ил)-4-оксобутановую кислоту (**34а**, 0.20 г, 0.85 ммоль) растворяли в абсолютном MeOH (5 мл), насыщенном NH₃, и выдерживали в гидротермальном реакторе в течение 30 ч при 200°C. Смесь разбавляли водой, экстрагировали CH₂Cl₂, а полученный после удаления растворителя остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир-этилацетат, 10:1). Выход: 0.12 г (61%), бесцветное масло. **ИК (см⁻¹):** 3215, 2903, 2849, 1688, 1560. **¹H ЯМР (δ, м.д.; CDCl₃):** 6.10 (уш. с, 2H, NH₂), 2.78 (т, 2H, ³*J* = 6.4 Гц, CH₂), 2.42 (т, 2H, ³*J* = 6.4 Гц, CH₂), 1.50-1.95 (м, 15H, 6CH₂^{Ad} + 3CH^{Ad}). **¹³C ЯМР (δ, м.д., CDCl₃):** 215.2 (C=O), 175.4 (COONH), 46.2 (C^{Ad}), 38.3 (3CH₂^{Ad}), 36.6 (3CH₂^{Ad}), 31.7 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.0 (3CH^{Ad}). Вычислено для C₁₄H₂₁NO₂ (235.33): C 71.46; H 9.00; N 5.95. Найдено: C 71.52; H 8.97; N 5.92.

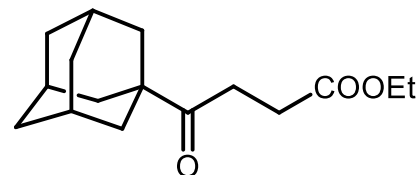


2-(Адамантан-1-ил)-5-оксопирролидин-2-карбонитрил (41). 4-(Адамантан-1-ил)-4-оксобутановую кислоту (**34а**, 0.5 г, 2.12 ммоль) растворяли в абсолютном MeOH (7 мл), насыщенном NH₃, добавляли NaCN (0.16 г, 3.26 ммоль) и нагревали в гидротермальном реакторе при температуре



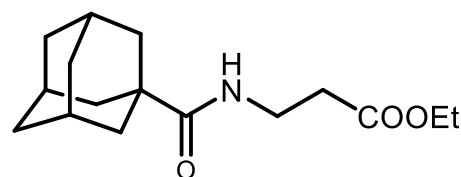
150°C в течение 16 ч в атмосфере аргона. Остаток после удаления растворителя разбавляли водой, экстрагировали CHCl_3 , сушили над безводным Na_2SO_4 , удаляли растворитель и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{PhH}:\text{EtOH}$, 100:1) Выход: 0.35 г (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 220-225°C (с разложением). ИК (cm^{-1}): 3170, 3086, 2902, 2853, 1703, 1449, 1354, 1105, 794. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO}-d_6$): 6.96 (уш. с, 1H, NH), 2.52-2.65 (м, 1H, CH_2), 2.28-2.45 (м, 3H, CH_2), (м, 15H, $6\text{CH}_2^{\text{Ad}} + 3\text{CH}^{\text{Ad}}$). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO}-d_6$): 177.3 (C=O), 120.3 (CN), 65.8 (C), 38.1 (C^{Ad}), 36.3 (3CH_2^{Ad}), 36.2 (3CH_2^{Ad}), 29.6 (CH_2), 27.9 (3CH^{Ad}), 27.1 (CH_2). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (244.34): C 73.74; H 8.25; N 11.47. Найдено: C 73.69; H 8.23; 11.45.

Этил 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутаноат (42). 4-(Адамантан-1-ил)-4-оксобутановую кислоту (**35a**, 0.5 г, 2.12 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл) с H_2SO_4 (0.1 мл, 1.8 ммоль) и нагревали при кипении в течение 30 ч.



После удаления растворителя смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 , промывали водным раствором NaHCO_3 , а полученный после отгонки растворителя остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl_3). Выход: 0.42 г (75%), бесцветное масло. ИК (cm^{-1}): 2905, 2851, 1734, 1701, 1452, 1155, 1004. ^1H ЯМР (δ , м.д.; CDCl_3): 4.11 (к, 2H, $^3J = 7.2$ Гц, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.75 (т, 2H, $^3J = 6.4$ Гц, CH_2), 2.53 (т, 2H, $^3J = 6.4$ Гц, CH_2), 1.67-2.03 (м, 15H, $6\text{CH}_2^{\text{Ad}} + 3\text{CH}^{\text{Ad}}$). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., CDCl_3): 213.9 (C=O), 173.2 (COOEt), 60.6 (CH_2-CH_3), 46.3 (C^{Ad}), 38.4 (3CH_2^{Ad}), 36.7 (3CH_2^{Ad}), 31.2 (CH_2), 28.0 (3CH^{Ad}), 27.9 (CH_2), 14.3 (CH_3). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (264.37): C 72.69; H 9.15. Найдено: C 72.47; H 9.12.

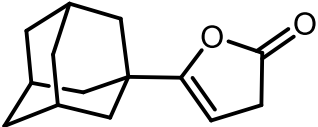
Этил 3-(адамантан-1-карбоксамидо)пропаноат (43). К раствору этил-4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутаноата (**42**,



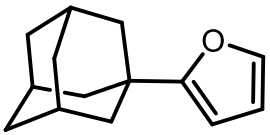
0.2 г, 0.76 ммоль) в H_2SO_4 (100%, 2 мл) при интенсивном перемешивании добавляли NaN_3 (0.25 г, 3.85 ммоль) при 0°C и выдерживали при комнатной

температуре в течение 20 ч. Смесь выливали в измельченный лед (10 г), экстрагировали CH_2Cl_2 , промывали водным раствором NaHCO_3 , а полученный после удаления растворителя остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl_3). Выход: 0.14 г (64%), бесцветное масло. ИК (см^{-1}): 3337, 2905, 2851, 1728, 1670, 1651, 1523, 1450, 1249, 1184. ^1H ЯМР (δ , м.д.; $\text{DMSO-}d_6$): 6.29 (уш. с, 1H, NH), 4.15 (к, 2H, $^3J = 7.2$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.49 (к, 2H, $^3J = 6.0$ Гц, CH_2), 2.50 (т, 2H, $^3J = 6.0$ Гц, CH_2), 1.66-2.02 (м, 15H, $6\text{CH}_2^{\text{Ad}} + 3\text{CH}^{\text{Ad}}$), 1.26 (т, 3H, $^3J = 7.2$ Гц, CH_3). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., $\text{DMSO-}d_6$): 178.0 (C=O), 173.1 (COOEt), 60.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 40.6 (C^{Ad}), 39.3 (3CH_2^{Ad}), 36.6 (3CH_2^{Ad}), 34.7 (CH_2), 34.1 (CH_2), 28.0 (3CH^{Ad}), 14.3 (CH_3). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (279.38): C 68.79; H 9.02; N 5.01. Найдено: C 68.83; H 9.06; N 4.98.

5-(Адамантан-1-ил)фуран-2(3H)-он (35).

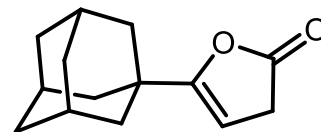
Метод №1. Раствор 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты (**34a**, 0.20 г, 0.85 ммоль) в  As_2O (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и выливали в ледяную воду (20 мл). Полученную смесь нейтрализовали водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали CH_2Cl_2 , промывали водой, а полученный после удаления растворителя остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl_3). Выход: 0.08 г (43%), бесцветное масло. ИК (см^{-1}): 2905, 2851, 1798, 1452 [257].

Метод №2.

2-(Адамантан-1-ил)фуран (44). Смесь хинолина (16 мл), 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3a**, 10 г, 40.63 ммоль) и оксида меди(II) (3.2 г, 40.0 ммоль) нагревали  при интенсивном перемешивании в течение 3 ч при температуре 215-220°C в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой целита, который дополнительно промывали петролейным эфиром. Эфирный раствор экстрагировали насыщенным водным KHSO_4 , выпавший осадок фильтровали через слой целита и снова промывали петролейным эфиром, а полученный

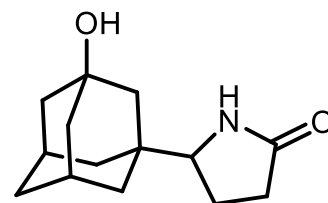
после удаления растворителя остаток очищали с помощью вакуумной перегонки при температуре 160-170°C (20 мм рт. ст.). Выход: 6.25 г (76%). ИК (см^{-1}): 2899, 2847, 1608, 1557, 1012, 777 [109].

5-(Адамантан-1-ил)фуран-2(3H)-он (35). К раствору 2-(адамантан-1-ил)фурана (44, 5 г, 24.75 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (70 мл) при интенсивном перемешивании добавляли *m*-CPBA (5.12 г, 29.67 ммоль) при 10-15°C и выдерживали при этой температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 , перемешивали 15-20 мин и отделяли водный слой. Органический слой дополнительно промывали водным раствором NaHCO_3 и водой, полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl_3). Выход: 3.46 г (64%), бесцветное масло.



3.7. Изучение химических превращений 5-(адамантан-1-ил)-пирролидин-2-она

5-(3-Гидроксиадамантан-1-ил)пирролидин-2-он (45). К раствору 5-(адамантан-1-ил)пирролидин-2-она (38a, 0.5 г, 2.28 ммоль) в H_2SO_4 (93%, 2.5 мл) при интенсивном перемешивании добавляли по каплям

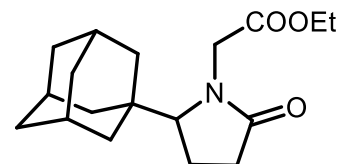


HNO_3 (дым., 0.25 мл, 0.38 г, 6.03 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали 2 ч при этой же температуре, выливали в измельченный лед (15 г), добавляли NaHCO_3 до pH 6-7, экстрагировали CH_2Cl_2 , а полученный после удаления растворителя остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl_3). Выход: 0.25 г (47%), бесцветное масло. ИК (см^{-1}): 3248, 2912, 2850, 1681, 1616, 732. ^1H ЯМР (δ , м.д.; CDCl_3): 7.22 (с, 1H, NH), 3.28 (м, 1H, CH), 2.69 (уш. с, 1H, OH), 2.20–2.27 (м, 4H, 2 CH_2), 1.36–2.02 (м, 14H, 6 CH_2^{Ad} + 2 CH^{Ad}). ^{13}C ЯМР (δ , м.д., CDCl_3): 179.3 (C=O), 68.5 (C-OH), 63.4 (CH), 45.5 (CH_2), 44.8 (CH_2), 44.7 (CH_2), 39.6 (C^{Ad}), 37.0 (CH_2), 36.7 (CH_2), 35.6

(CH₂), 30.6 (CH₂), 30.2 (2CH), 20.8 (CH₂). Вычислено для C₁₄H₂₁NO₂ (235.33): С 71.46; Н 9.00; N 5.95. Найдено: С 71.43; Н 8.95; N 5.97.

Этил-2-(5-(адамантан-1-ил)-2-оксопирролидин-1-ил)ацетат (46).

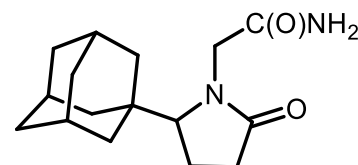
5-(Адамантан-1-ил)пирролидин-2-он (**38a**, 0.50 г, 2.28 ммоль) растворяли в абсолютном толуоле (20 мл) и при интенсивном примешивании добавляли NaH



(0.66 г, 2.74 ммоль, 60% в минеральном масле и нагревали в течение 1–2 ч при 80–90°C) в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляли этилхлорацетат (0.34 г, 2.80 ммоль) и нагревали при кипении в течение 10 ч. К смеси по каплям добавляли при холодную воду 10–15°C, органический слой отделяли, водный дополнительно экстрагировали толуолом, органические вытяжки объединяли, а полученный после удаления растворителя остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl₃). Выход: 0.58 г (83%), бесцветное масло. ИК (см⁻¹): 2905, 2851, 1748, 1701, 720. ¹H ЯМР (δ, м.д.; CDCl₃): 4.55 (д, 1H, ²J = 17.6 Гц, CH₂), 4.13–4.19 (м, 2H, CH₂), 3.76 (д, 1H, ²J = 17.6 Гц, CH₂), 3.15 (д.д, 1H, ³J = 2.0, 2.4 Гц, CH), 2.35–2.44 (м, 1H, CH₂), 2.21–2.28 (м, 2H, CH₂), 2.07–2.14 (м, 1H, CH₂), 1.47–2.01 (м, 15H, 6CH₂^{Ad} + 3CH^{Ad}), 1.25 (т, 3H, ²J = 4.0 Гц, CH₃). ¹³C ЯМР (δ, м.д., CDCl₃): 178.3 (C=O), 169.1 (C=OEt), 68.4 (CH), 61.2 (CH₂), 46.8 (CH₂), 38.7 (3CH₂^{Ad}), 38.4 (C^{Ad}), 37.0 (3CH₂^{Ad}), 30.4 (CH₂), 28.1 (3CH^{Ad}), 20.8 (CH₂), 14.2 (CH₃). Вычислено для C₁₈H₂₇NO₃ (305.42): С 70.79; Н 8.91; N 4.59. Найдено: С 70.81; Н 8.95; N 4.56.

2-(5-(Адамантан-1-ил)-2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид (47). В

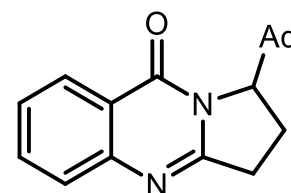
гидротермальный реактор помещали этил-2-(5-(адамантан-1-ил)-2-оксопирролидин-1-ил)ацетат (**47**, 0.48 г, 1.57 ммоль) в абсолютном этаноле (4 мл),



насыщенном NH₃, и выдерживали при 200°C в течение 30 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали CH₂Cl₂, органические вытяжки объединяли и промывали водой до нейтральной pH и сушили над Na₂SO₄, а полученный после удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (CHCl_3 –EtOH, от 100:1 к 20:1). Выход: 0.25 г (58%), бесцветное масло. **ИК** (см^{-1}): 3333, 2905, 2847, 1674, 750. **^1H ЯМР** (δ , м.д.; CDCl_3): 6.66 (уш. с, 1H, NH_2), 6.02 (уш. с, 1H, NH_2), 4.10 (д, 1H, $^2J = 16$ Гц, CH_2), 3.89 (д, 1H, $^2J = 16.0$ Гц, CH_2), 3.18 (д.д, 1H, $^3J = 2.8, 2.8$ Гц, CH), 2.34–2.43 (м, 1H, CH_2), 2.19–2.27 (м, 1H, CH_2), 2.01–2.07 (м, 2H, CH_2), 1.47–1.96 (м, 15H, $6\text{CH}_2^{\text{Ad}} + 3\text{CH}^{\text{Ad}}$). **^{13}C ЯМР** (δ , м.д., CDCl_3): 178.8 (C=O), 171.5 (CONH_2), 78.3 (CH_2), 70.0 (CH), 38.6 (3CH_2^{Ad}), 38.3 (C^{Ad}), 36.8 (3CH_2^{Ad}), 30.5 (CH_2), 28.1 (3CH^{Ad}), 20.8 (CH_2). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (276.38): C 69.53; H 8.75; N 10.14. Найдено: C 69.48; H 8.73; N 10.17.

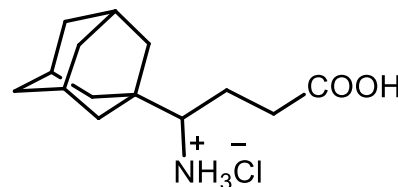
1-(Адамантан-1-ил)-2,3-дигидропирроло[2,1-b]хиназолин-9(1H)-он (48). К раствору 5-(адамантан-1-ил)пирролидин-2-она (**38a**, 0.1 г, 0.46 ммоль) в толуоле (2.5 мл) добавляли метилантранилат (0.07 г, 0.46 ммоль) и POCl_3 (0.2 мл, 0.33 г, 2.18 ммоль) и нагревали при кипении в течение 1.5 ч. Реакционную смесь выливали в воду, доводили до pH 7–8 NaHCO_3 и экстрагировали толуолом. Полученный после удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–ацетон, от 100:1 к 20:1). Выход: 0.09 г (64%), бесцветные кристаллы с т. пл. 179–185 (с разложением). **ИК** (см^{-1}): 2905, 2847, 1681, 1620, 1469, 771, 729. **^1H ЯМР** (δ , м.д.; CDCl_3): 8.24–8.26 (м, 1H, CH^{Ar}), 7.69–7.71 (м, 1H, CH^{Ar}), 7.60–7.62 (м, 1H, CH^{Ar}), 7.40–7.44 (м, 1H, CH^{Ar}), 4.55 (т, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, CH-Ad), 3.18–3.23 (м, 1H, CH_2), 2.89–2.96 (м, 1H, CH_2), 1.98–2.31 (м, 2H, CH_2), 1.56–1.98 (м, 15H, $6\text{CH}_2^{\text{Ad}} + 3\text{CH}^{\text{Ad}}$). **^{13}C ЯМР** (δ , м.д., CDCl_3): 162.2 (C=O), 161.1 (C=N), 148.7 (C^{Ar}), 134.1 (CH^{Ar}), 127.1 (CH^{Ar}), 126.5 (CH^{Ar}), 126.1 (CH^{Ar}), 121 (C^{Ar}), 67.5 (CH-Ad), 39.9 (C^{Ad}), 39.3 (3CH_2^{Ad}), 36.7 (3CH_2^{Ad}), 33.1 (CH_2), 28.2 (3CH^{Ad}), 22.1 (CH_2). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ (320.44): C 78.71; H 7.55; N 8.74. Найдено: C 78.68; H 7.59; N 8.72.



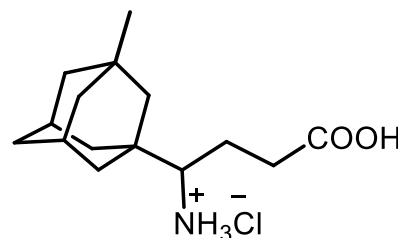
Общая методика кислотного гидролиза 5-адамантилпирролидин-2-онов (38a–e, и, 45).

Суспензию пирролидин-2-она (**38a-e,и**, или **45**, 0.1 г) в HCl (9%, 4 мл) нагревали при кипении в течение 15 ч, охлаждали до 10°C и оставляли на ночь кристаллизоваться. Выпавший осадок фильтровали, сушили и перекристаллизовывали из водного EtOH (60%). Маточный раствор при необходимости выпаривали для повышения выхода продукта.

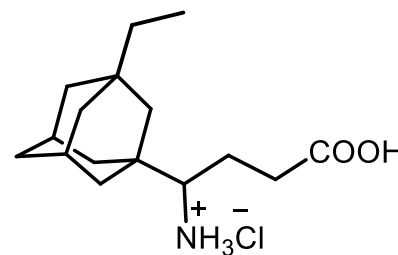
Хлорид 1-(адамантан-1-ил)-3-карбоксипропан-1-амония (49a) был получен из 5-(адамантан-1-ил)пирролидин-2-она (**38a**). Выход: 0.12 г (94%), бесцветные кристаллы, т. пл. 195-200°C (с разложением). ИК (см⁻¹): 2907, 2851, 1701, 1605, 1589, 1526, 1192. ¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆): 12.20 (уш. с, 1H, COOH), 7.90 (уш. с, 3H, NH₃), 2.53-2.56 (м, 1H, CHN), 1.30-2.09 (м, 19H, 6CH₂^{Ad} + 3CH^{Ad} + 2CH₂). ¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆): 173.9 (C=O), 59.5 (CH-NH₃), 37.1 (3CH₂^{Ad}), 36.1 (3CH₂^{Ad}), 34.7 (C^{Ad}), 30.8 (CH₂), 27.5 (3CH^{Ad}), 22.5 (CH₂). Вычислено для C₁₄H₂₄ClNO₂ (273.80): C 61.41; H 8.84; N 5.12. Найдено: C 61.43; H 8.80; N 5.16.



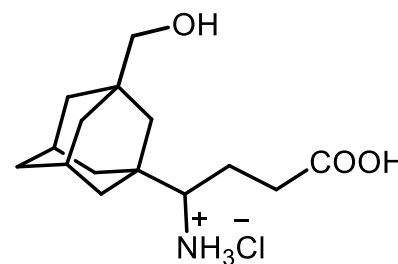
Хлорид 1-(3-метиладамантан-1-ил)-3-карбоксипропан-1-аммония (49b) был получен из 5-(3-метиладамантан-1-ил)пирролидин-2-она (**38b**). Выход: 0.12 г (94%), бесцветные кристаллы, т. пл. 185.5-188°C (с разложением) (EtOH_{водн.60%}). ИК (см⁻¹): 3423, 2918, 2897, 2845, 1701, 1635, 1514, 1255, 855. ¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆): 11.92 (уш. с, 1H, COOH), 7.79 (уш. с, 3H, NH₃), 2.58-2.60 (м, 2H, CH₂) 2.32-2.34 (м, 1H, CHN), 1.12-1.98 (м, 16H, 6CH₂^{Ad} + 2CH^{Ad} + CH₂), 0.76 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆): 174.5 (C=O), 59.9 (CH-NH₃), 44.5 (2CH₂^{Ad}), 43.6 (CH₂), 37.0 (CH₂), 36.8 (CH₂), 36.2 (C^{Ad}), 35.8 (CH₂), 31.4 (CH₃), 31.3 (CH₂), 28.5 (2CH^{Ad}), 2 (CH₂). Вычислено для C₁₅H₂₆ClNO₂ (287.83): C 62.59; H 9.11; N 4.87. Найдено: C 62.61; H 9.15; N 4.91.



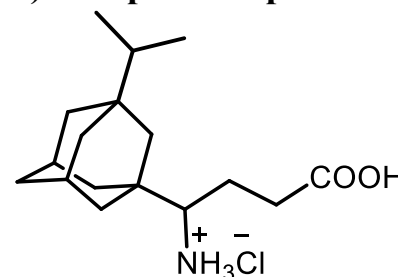
Хлорид 1-(3-этиладамантан-1-ил)-3-карбоксипропан-1-аммония (49в) был получен из 5-(3-этиладамантан-1-ил)пирролидин-2-она (**38в**). Выход: 0.11 г (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 180-183.3°C (EtOH_{водн.60%}). **ИК (см⁻¹):** 3032, 2958, 2898, 2845, 1691, 1606, 1516, 1446, 1265, 682. **¹H ЯМР (δ, м.д.;** **DMSO-*d*₆):** 12.40 (уш. с, 1H, COOH), 7.87 (уш. с, 3H, NH₃), 1.10-2.36 (м, 21H, 6CH₂^{Ad} + 2CH^{Ad} + 3CH₂ + CH), 0.77 (т, 3H, ³J = 7.2 Гц, CH₃). **¹³C ЯМР (δ, м.д.,** **DMSO-*d*₆):** 173.9 (C=O), 59.4 (CH-NH₃), 41.6 (CH₂), 40.5 (2CH₂^{Ad}), 36.7 (CH₂), 35.9 (CH₂), 35.7 (CH₂), 35.5 (C^{Ad}), 32.3 (C^{Ad}), 30.8 (2CH₂^{Ad}), 27.9 (2CH^{Ad}), 22.6 (CH₂), 6.9 (CH₃). Вычислено для C₁₆H₂₈ClNO₂ (301.86): C 63.67; H 9.35; N 4.64. Найдено: C 63.61; H 9.28; N 4.66.



Хлорид 1-(3-(гидроксиметил)адамантан-1-ил)-3-карбоксипропан-1-аммония (49г) был получен из 5-(3-(гидроксиметил)адамантан-1-ил)пирролидин-2-она (**38г**). Выход: 0.12 г (96%), бесцветные кристаллы, т. пл. 176-179°C (с разложением) (EtOH_{водн.60%}). **ИК (см⁻¹):** 3201, 2896, 2850, 1685, 1448, 1271, 750. **¹H ЯМР (δ, м.д.;** **DMSO-*d*₆):** 12.01 (уш. с, 1H, COOH), 7.89 (уш. с, 3H, NH₃), 3.45 (м, 2H, CH₂OH), 2.18-2.22 (м, 1H, CHN), 0.93-2.23 (м, 18H, 6CH₂^{Ad} + 2CH^{Ad} + 2CH₂). **¹³C ЯМР (δ, м.д.,** **DMSO-*d*₆):** 175.4 (C=O), 71.6 (CH₂OH), 56.7 (CH-NH₃), 46.1 (CH₂) 44.7 (C^{Ad}), 42.0 (2CH₂), 37.2 (2CH₂), 36.4 (CH₂), 36.2 (C), 31.8 (CH₂), 28.9 (2CH^{Ad}), 28.0 (CH₂). Вычислено для C₁₅H₂₆ClNO₃ (303.83): C 59.30; H 8.63; N 4.61. Найдено: C 59.33; H 8.60; N 4.57.



Хлорид 1-(3-изопропиладамантан-1-ил)-3-карбоксипропан-1-аммония (49д) был получен из 5-(3-изопропиладамантан-1-ил)пирролидин-2-она (**38д**). Выход: 0.11 г (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 194-197°C (EtOH_{водн.60%}). **ИК (см⁻¹):** 3201, 2896, 2850, 1682, 1448, 1271, 750. **¹H ЯМР (δ, м.д.;**



DMSO-*d*₆): 12.24 (уш. с, 1H, COOH), 7.78 (уш. с, 3H, NH₃), 1.93-2.08 (м, 5H, CHN + 2CH₂), 1.17-1.54 (м, 15H, 6CH₂^{Ad} + 2CH^{Ad} + CH), 0.80 (д, 6H, ³*J* = 7.6 Гц, 2CH₃). **¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆)**: 173.9 (C=O), 59.5 (CH-NH₃), 37.7 (CH₂), 37.6 (CH₂), 37.1 (CH), 37.0 (CH₂), 36.6 (CH₂), 35.8 (2CH₂^{Ad}), 34.5 (2C^{Ad}), 30.7 (CH), 30.6 (CH₂), 27.8 (CH), 22.5 (CH₂), 16.3 (2CH₃). Вычислено для C₁₇H₃₀ClNO₂ (315.88): С 64.64; Н 9.57; N 4.43. Найдено: С 64.68; Н 9.61; N 4.39.

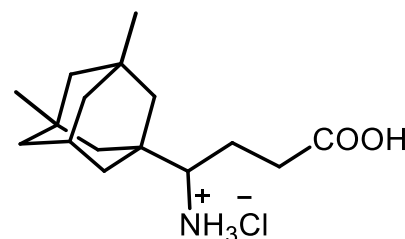
Хлорид 1-(3,5-диметиладамантан-1-ил)-3-карбоксипропан-1-аммония (49е) был получен из 5-(3,5-диметиладамантан-1-ил)пирролидин-2-она (38е).

Выход: 0.11 г (94%), бесцветные кристаллы, т. пл.

197.3-198.5°C (EtOH_{водн.60%}). **ИК (см⁻¹)**: 3048, 2941,

2895, 2839, 1706, 1618, 1521, 1188, 790, 662. **¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*₆)**: 7.80 (уш. с, 3H, NH₃), 2.49-2.68 (м, 2H, 2CH), 2.22-2.31 (м, 1H, CH), 2.00-2.04 (м, 1H, CH), 1.82-1.91 (м, 1H, CH), 1.01-1.36 (м, 13H, 6CH₂ + CH), 0.76 (с. 6H, 2CH₃).

¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆): 174.5 (C=O), 59.6 (CH-NH₃), 50.8 (CH₂), 44.0 (CH₂), 43.7 (CH₂), 42.9 (2CH₂), 42.8 (C), 37.1 (CH₂), 36.2 (2C^{Ad}), 31.3 (2CH₃), 31.2 (CH₂), 31.0 (CH), 23.2 (CH₂). Вычислено для C₁₆H₂₈ClNO₂ (301.86): С 63.67; Н 9.35; N 4.64. Найдено: С 63.72; Н 9.29; N 4.62.



Хлорид 1-(3-гидроксиадамантан-1-ил)-3-карбоксипропан-1-аммония (49ж) был получен из 5-(3-гидроксиадамантан-1-ил)пирролидин-2-она (45).

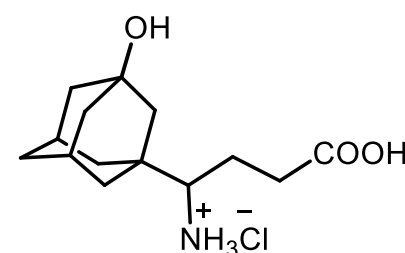
Выход: 0.10 г (82%), бесцветные кристаллы, т. пл.

198-200°C (MeOH). **ИК (см⁻¹)**: 3442, 2918, 2897,

2845, 1701, 1635, 1514, 1255, 885. **¹H ЯМР (δ, м.д.;**

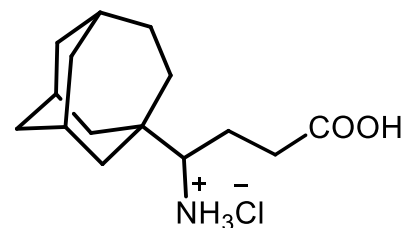
DMSO-*d*₆): 12.24 (уш. с, 1H, COOH), 7.80 (уш. с, 3H, NH₃), 2.58-2.61 (м, 1H, CH), 2.41-2.48 (м, 1H, CH), 2.30-2.34 (м, 1H, CH), 1.80-1.98 (м, 3H, 2CH^{Ad} + CH), 1.21-1.48 (м, 13H, 6CH₂ + CH). **¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-*d*₆)**: 174.5 (C=O),

69.3 (C-OH), 59.9 (CH-NH₃), 44.5 (CH₂), 43.6 (2CH₂), 36.8 (CH₂), 36.2 (C), 35.8 (CH₂), 31.4 (2CH), 31.3 (CH₂), 28.5 (CH₂). Вычислено для C₁₄H₂₄ClNO₂ (289.80): С 58.02; Н 8.35; N 4.83. Найдено: С 57.98; Н 8.32; N 4.82.



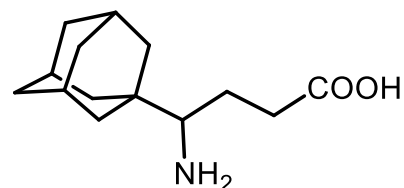
1-(Гомоадамантан-3-ил)-3-карбоксипропан-1-аминий хлорид (49и)

был получен из 5-(гомоадамантан-3-ил)пирролидин-2-она (38и, 0.10 г, 0.43 ммоль). Выход: 0.12 г (96%), бесцветные кристаллы, т. пл. 182-185°C (с разложением) (EtOH_{водн.60%}).



ИК (см⁻¹): 3201, 2905, 2847, 1705, 1617, 1522, 1447, 793, 663. **¹H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d₆):** 12.08 (уш. с, 1H, COOH), 7.85 (уш. с, 3H, NH₃), 1.32-2.62 (м, 22H, 7CH₂^{HomoAd} + 3CH^{HomoAd} + 2CH₂ + CHN). **¹³C ЯМР (δ, м.д., DMSO-d₆):** 174.5 (C=O), 61.2 (CH-NH₃), 37.9 (2CH₂^{HomoAd}), 37.2 (2CH₂^{HomoAd}), 34.8 (C^{HomoAd}), 33.3 (2CH₂^{HomoAd}), 31.5 (2CH₂^{HomoAd}), 30.9 (2CH^{HomoAd}), 27.9 (CH^{HomoAd}), 23.4 (CH₂). Вычислено для C₁₅H₂₆ClNO₂ (287.83): C 62.59; H 9.11; N 4.87. Найдено: C 62.55; H 9.15; N 4.83.

4-(Адамантан-1-ил)-4-аминобутановой кислота (50). Хлорид 1-(адамантан-1-ил)-3-карбоксипропан-1-амония (49а, 0.50 г, 2.11 ммоль) растворяли в H₂O (дист., 7 мл) и при интенсивном перемешивании добавляли Et₃N (0.20 г, 2.01 ммоль) и охлаждали до 5-10°C до выпадения осадка. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и сушили на воздухе. Выход: 0.35 г (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 164-165°C (с разложением). **ИК (см⁻¹):** 3406, 2905, 2851, 1543.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Алкилированием карбонилфуранов синтезирован ряд их моно- и дизамещенных производных, в том числе и с заместителями каркасного строения. Установлено, что в зависимости от природы алкилирующего агента и условий реакции процесс может сопровождаться межмолекулярным гидридным переносом и перегруппировками углеродного остова.
2. Показано, что в зависимости от природы, положения и количества заместителей в цикле фурана, а также природы окислителя, в условиях окислительного расщепления могут быть получены γ -оксокислоты или 3*H*(5*H*)-бутенолиды. Использование в качестве окислителя пероксодисульфата аммония в среде муравьиной кислоты обеспечивает селективное получение 4-оксобутановых кислот с хорошими выходами. Показана эффективность разработанного подхода в отношении карбонилфуранов, содержащих *трет*-алкильный заместитель в 5-м положении кольца.
3. В ходе превращений 5-(адамантан-1-ил)оксобутановых кислот синтезированы 5-(адамантан-1-ил)пирролидин-2-оны, в том числе *N*-замещенные. На основе модификаций полученных лактамов синтезированы аналоги природных соединений или лекарственных препаратов, содержащих фрагмент адамантана, а также получен ряд адамантилзамещенных аналогов ГАМК.
4. Выявлена умеренная активность 5-(адамантан-1-ил)фуран-3-карбоновой кислоты в отношении вируса SARS-CoV-2, а также ряда соединений — в отношении вирусов гриппа A(H1N1) и осповакцины. У гидрохлоридов γ -аминокислот, содержащих 3-гидроксиметиладамантановый и гомоадамантановый фрагменты, обнаружены седативные свойства, исследованные в тесте «открытое поле» на мышах.

Перспективы развития тематики

На основе полученной γ -(адамантан-1-ил)аминобутановой кислоты или её циклического предшественника – 5-(адамантан-1-ил)пирролидин-2-она – может быть синтезирован ряд новых аналогов ГАМК путем введения в узловые положения адамантанового каркаса различных функциональных групп (гидроксильной, карбоксильной, ацетиламино-, серосодержащих а также (гетеро)ароматических и т.п.).

Другим направлением расширения библиотеки аналогов ГАМК может быть синтез новых α,γ -, β,γ - или α,β,γ -производных ГАМК на основе окислительного расщепления ди- и тризамещенных 2-фуранкарбоновых кислот.

Перспективным направлением является разработка методов энантиоселективного синтеза или разделения рацемических смесей γ -замещенных аналогов ГАМК для получения индивидуальных энантиомеров.

Формируемая коллекция аналогов ГАМК может быть использована для скрининга в отношении различных биологических мишеней. Выявление наиболее перспективных соединений-лидеров открывает возможности для их дальнейшего углубленного изучения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Rashmi, D. γ -Aminobutyric acid (GABA): biosynthesis, role, commercial production, and applications / D. Rashmi, R. Zanan, J. Sheeba, K. Khandagale, N. Altafhusain // *Stud. Nat. Prod. Chem.* – 2018. – V. 57. – P. 413-452. DOI 10.1016/B978-0-444-64057-4.00013-2
2. Bojić, M.G. Peripheral GABAA receptors — Physiological relevance and therapeutic implications / M.G. Bojić, J. Arandelović, R. Škrbić, M.M. Savić // *Pharmacol. Ther.* – 2025. – V. 266. – e108759. DOI 10.1016/J.PHARMTHERA.2024.108759
3. Belelli, D. From bugs to brain: unravelling the GABA signalling networks in the brain–gut–microbiome axis / D. Belelli, J.J. Lambert, M.L.Y. Wan, A.R. Monteiro, D.J. Nutt, J.D. Swinny // *Brain.* – 2025. – V. 148. – № 5. – P. 1479-1506. DOI 10.1093/brain/awae413
4. Johnston, G.A. Milestone review: GABA, from chemistry, conformations, ionotropic receptors, modulators, epilepsy, flavonoids, and stress to neuro-nutraceuticals / G.A. Johnston, P.M. Beart // *J. Neurochem.* – 2024. – V. 168. – № 7. – P. 1179-1192. DOI 10.1111/jnc.16087
5. Gajcy, K. A role of GABA analogues in the treatment of neurological diseases / K. Gajcy, S. Lochynski, T. Librowski // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – V. 17. – № 22. – P. 2338-2347. DOI 10.2174/092986710791698549
6. Chen, G. Clinical applications of small-molecule GABAAR modulators for neurological disorders / G. Chen, M. Xu, Z. Chen, F. Yang // *Bioorg. Chem.* – 2024. – V. 153. – e107983. DOI 10.1016/j.bioorg.2024.107983
7. Moraru, M.V. New Insights Into Pharmacology of GABAA Receptor Alpha Subunits–Selective Modulators / M.V. Moraru, S. Stoleru, A. Zugravu, O.A. Coman, I. Fulga // *Am. J. Ther.* – 2024. – V. 31. – № 6. – e669-e676. DOI 10.1097/MJT.0000000000001810

8. Митрохин, К.В. Классификация и краткое описание лекарственных препаратов—аналогов производных гамма-аминомасляной кислоты и токсических веществ, влияющих на ГАМК-ергическую связь / К.В. Митрохин, А.А. Баранишин // Анестезиол. и реаниматол. – 2018. – Т. 63. - № 6. – С. 22-30.
9. Lapin, I. Phenibut (beta-phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug / I. Lapin // CNS Drug Rev. – 2001. – V. 7. - № 4. – P. 471-481. DOI 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00211.x
10. Дмитриев, А.В. Спектр анальгетической активности баклофена и толибута / А.В. Дмитриев, Н.И. Андреев // Фарм. и токс. – 1987. – V. 50. - № 1. – P. 24-27.
11. Романова, О.Л. Баклофен: механизмы терапевтического и токсического действия (обзор) / О.Л. Романова, М.Л. Благоднаров, М.А. Кислов // Общ. реаниматол – 2020. – V. 16. - № 4. – P. 60-71.
12. Russo, M. Gabapentin—Friend or foe? / M. Russo, B. Graham, D.M. Santarelli // Pain Pract. – 2023. – V. 23. - № 1. – P. 63-69. DOI 10.1111/papr.13165
13. Grant, S.M. Vigabatrin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy and disorders of motor control / S.M. Grant, R.C. Heel // Drugs. – 1991. – V. 41. - № 6. – P. 889-926. DOI 10.2165/00003495-199141060-00007
14. Flicker, L. Piracetam for dementia or cognitive impairment / L. Flicker, E.J. Grimley // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – № 1. – P. 1-57. DOI 10.1002/14651858.CD001011
15. Klein, P. Narrative review of brivaracetam: preclinical profile and clinical benefits in the treatment of patients with epilepsy / P. Klein, D. Bourikas // Adv. Ther. – 2024. – V. 41. - № 7. – P. 2682-2699. DOI 10.1007/s12325-024-02876-z
16. Elia, J. Fasoracetam in adolescents with ADHD and glutamatergic gene network variants disrupting mGluR neurotransmitter signaling / J. Elia, G.

- Ungal, C. Kao, A. Ambrosini, N. De Jesus-Rosario, L. Larsen, R. Chiavacci, T. Wang, C. Kurian, K. Titchen, B. Sykes, S. Hwang, B. Kumar, J. Potts, J. Davis, J. Malatack, E. Slattery, G. Moorthy, A. Zuppa, A. Weller, E. Byrne, Y.R. Li, W.K. Kraft, H. Hakonarson // *Nat. Commun.* – 2018. – V. 9. - № 1. – P. 4. DOI 10.1038/s41467-017-02244-2
17. Dane, C. The adamantane scaffold: Beyond a lipophilic moiety / C. Dane, A.P. Montgomery, M. Kassiou // *Eur. J. Med. Chem.* – 2025. – V. 291. – e 117592. DOI 10.1016/j.ejmech.2025.117592
 18. Ragshaniya, A. Nascent pharmacological advancement in adamantane derivatives / A. Ragshaniya, V. Kumar, R.K. Tittal, K. Lal // *Arch. Pharm.* – 2024. – V. 357. - № 3. – e2300595. DOI 10.1002/ardp.202300595
 19. Helal, M.H. Recent advances in adamantane-linked heterocycles: synthesis and biological activity / M.H. Helal, M.S. Abusaif, A. Ragab, S.Y. Abbas, R. Ayman, M.S. El-Gaby, S.A. Fouad, Y.A. Ammar // *Mol. Divers.* – 2025. – P. 1-49. DOI 10.1007/s11030-025-11384-3
 20. Negi, P. Diamonds for the Mind: Exploring the Potential of Adamantane against Alzheimer's Disease / P. Negi, N.D. Arote, V.B. Patravale // *Mini-Rev. Med. Chem.* – 2026. DOI 10.2174/0113895575426460260130103605
 21. Stampolaki, M. Adamantane-based inhibitors of the influenza A M2 proton channel: structure-based design, biological evaluation, and synthetic approaches / M. Stampolaki, M.E. Kouridaki, K. Georgiou, A. Kolocouris // *RSC Med. Chem.* – 2026. – V. 17. - № 4. – P. 1811-1846. DOI 10.1039/D5MD01027F
 22. Шокова, Э.А. Биологическая активность моно- и полициклических производных пиримидина, содержащих адамантан (Обзор) / Э.А. Шокова, В.В. Ковалев // *Хим.-фарм. журн.* – 2016. – V. 50. - № 2. – P. 3-15. DOI 10.1007/s11094-016-1400-7
 23. Dragomanova, S. Adamantane-Containing Drug Delivery Systems / S. Dragomanova, V. Andonova // *Pharmacia.* – 2023. – V. 70. - № 4. – P. 1057-1066. DOI 10.3897/pharmacia.70.e111593

24. Wanka, L. The Lipophilic Bullet Hits the Targets: Medicinal Chemistry of Adamantane Derivatives / L. Wanka, K. Iqbal, P.R. Schreiner // *Chem. Rev.* – 2013. – V. 113. - № 5. – P. 3516-3604. DOI 10.1021/cr100264t
25. Štimac, A. Adamantane in drug delivery systems and surface recognition / A. Štimac, M. Šekutor, K. Mlinarić-Majerski, L. Frkanec, R. Frkanec // *Molecules.* – 2017. – V. 22. - № 2. – P. 297. DOI 10.3390/molecules22020297
26. Ivanova, A.A. Bacterial Transformation of Adamantane and Its Derivatives: Regioselectivity and Biocatalytic Approaches / A.A. Ivanova, A.A. Vetrova // *Biology.* – 2025. – V. 14. - № 10. – P. 1429. DOI 10.3390/biology14101429
27. Климочкин, Ю.Н. Антивирусные свойства каркасных соединений. Новые перспективы / Ю.Н. Климочкин, В.А. Ширяев, М.В. Леонова // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 2015. – № 7. – P. 1473-1496.
28. Wintermeyer, S.M. Rimantadine: a clinical perspective / S.M. Wintermeyer, M.C. Nahata // *Ann. Pharmacother.* – 1995. – V. 29. - № 3. – P. 299-310. DOI 10.1177/106002809502900312.
29. Folch, J. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications / J. Folch, O. Busquets, M. Ettcheto, E. Sánchez-López, R.D. Castro-Torres, E. Verdaguer, M.L. Garcia, J. Olloquequi, G. Casadesús, C. Beas-Zarate, C. Pelegri, J. Vilaplana, C. Auladell, A. Camins // *J. Alzheimers Dis.* – 2018. – V. 62. - № 3. – P. 1223-1240. DOI 10.3233/JAD-170672
30. Rosenthal, K.S. Tromantadine: Inhibitor of early and late events in herpes simplex virus replication / K.S. Rosenthal, M.S. Sokol, R.L. Ingram, R. Subramanian, R.C. Fort // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1982. – V. 22. - № 6. – P. 1031-1036. DOI 10.1128/aac.22.6.1031
31. Patel, P. Preparation and Evaluation of Meclizine-Loaded PLGA/Chitosan Nanoparticles as a Potential Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer Using A549 Cells / P. Patel, N.O. Shoyele, S.A. Shoyele // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* – 2025. – V. 107. – P. 106831. DOI 10.1016/j.jddst.2025.106831

32. Wang, A. Potency, Selectivity and Prolonged Binding of Saxagliptin to DPP4: Maintenance of DPP4 Inhibition by Saxagliptin in Vitro and Ex Vivo When Compared to a Rapidly-Dissociating DPP4 Inhibitor / A. Wang, C. Dorso, L. Kopcho, G. Locke, R. Langish, E. Harstad, P. Shipkova, J. Marcinkeviciene, L. Hamann, M.S. Kirby // *BMC Pharmacol.* – 2012. – V. 12. - № 1. – P. 2. DOI 10.1186/1471-2210-12-2
33. Zoidis, G. Anti-allodynic effect of 2-(aminomethyl)adamantane-1-carboxylic acid in a rat model of neuropathic pain: a mechanism dependent on CaV2.2 channel inhibition / G. Zoidis, A. Sandoval, J.B. Pineda-Farias, V. Granados-Soto, R. Felix // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22. - № 6. – P. 1797-1803. DOI 10.1016/j.bmc.2014.02.006
34. Zoidis, G. The novel GABA adamantane derivative (AdGABA): design, synthesis, and activity relationship with gabapentin / G. Zoidis, I. Papanastasiou, I. Dotsikas, A. Sandoval, R.G. Dos Santos, Z. Papadopoulou-Daifoti, A. Vamvakides, N. Kolocouris, R. Felix // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V. 13. - № 8. – P. 2791-2798. DOI 10.1016/j.bmc.2005.02.030
35. Ковалев, Н.С. Антидепрессантное действие адамантанового производного ГАМК на модели социальной депрессии / Н.С. Ковалев, Д.А. Бакулин, Д.В. Куркин, Е.Е. Абросимова, Л.А. Саблина, М.Ю. Воронцов, Е.А. Фомичев, И.Н. Тюренок, Ю.Н. Климошкин, К.М. Бормашева, А.Ю. Каримова, И.М. Ткаченко // *Соврем. пробл. науки и образования.* – 2021. – № 4. – С. 57.
36. Khazipova, O.V. Ni/NHC-catalyzed C5-H alkylation and alkenylation of challenging furan (thiophene)-2-carboxaldehydes enabled by recyclable imine protecting group/ O.V. Khazipova, O.V. Khazipov, K.E. Shepelenko, A.S. Kashin, Y. Zhang, V.M. Chernyshev, V.P. Ananikov // *Commun. Chem.* – 2025. – V. 8. – №. 1. – P. 253. DOI 10.1038/s42004-025-01653-5
37. Schäfer, S. Diels–Alder reactions on surface-modified magnetite/maghemite nanoparticles: Application in self-healing nanocomposites / S. Schäfer, G.

- Kickelbick // ACS Appl. Nano Mater. – 2018. – V. 1. – №. 6. – P. 2640-2652. DOI 10.1021/acsanm.8b00308
38. Luo, W. Iron-catalyzed oxidative decarbonylative α -alkylation of acyl-substituted furans with aliphatic aldehydes as the alkylating agents / W. Luo, Y. Yang, B. Liu, B. Yin // J. Org. Chem. – 2020. – V. 85. – №. 14. – P. 9396-9404. DOI 10.1021/acs.joc.0c01002
39. Yu, F. Iron (III)-catalyzed ortho-preferred radical nucleophilic alkylation of electron-deficient arenes / F. Yu, T. Wang, H. Zhou, Y. Li, X. Zhang, H. Bao // Org. Lett. – 2017. – V. 19. – №. 24. – P. 6538-6541. DOI 10.1021/acs.orglett.7b03244
40. Обушак, Н. Д. Синтез гетероциклов на основе продуктов арилирования непредельных соединений. XVII. Арилирование 2-ацетилфурана и синтез 3-R-6-(5-арил-2-фурил)-7Н-[1, 2, 4] триазоло [3, 4-b][1, 3, 4]-тиадиазинов / Н.Д. Обушак, Ю.И. Горак, В.С. Матийчук, Р.З. Лытвын // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44. – №. 11. – С. 1712-1716. DOI 10.1134/S1070428009040125
41. Luo, Y. Hypercrosslinked aromatic heterocyclic microporous polymers: a new class of highly selective CO₂ capturing materials / Y. Luo, B. Li, W. Wang, K. Wu, B. Tan // Adv. Mater. – 2012. – V. 24. – №. 42. – P. 5703-5707. DOI 10.1002/adma.201202447
42. Wang, H.S. Tandem reactions of Friedel–Crafts/aldehyde cyclotrimerization catalyzed by an organotungsten Lewis acid / H.S. Wang, S.J. Yu // Tetrahedron Lett. – 2002. – V. 43. – №. 6. – P. 1051-1055. DOI 10.1016/S0040-4039(01)02323-1
43. Miao, H. Double-Furylogous Methylene Activation for the Production of Bio-Based Dyes / H. Miao, E. Harsevoort, H. Ling, J. Wei, M. Mascal // ChemSusChem. – 2025. – V. 18. – №. 16. – P. e202500907. DOI 10.1002/cssc.202500907
44. Tamura, Y. Synthesis of ethyl arylacetates by means of Friedel-Crafts reaction of aromatic compounds with ethyl α -chloro- α -(methylthio) acetate / Y.

- Tamura, H. Choi, H. Shindo, H. Ishibashi // Chem. Pharm. Bull. – 1982. – V. 30. – №. 3. – P. 915-921. DOI 10.1248/cpb.30.915
45. Sinha, S. Synthesis of ethyl arylacetates by means of Friedel–Crafts reactions of aromatic compounds with ethyl α -chloro- α -(ethylthio) acetate catalysed by ytterbium triflate / S. Sinha, B. Mandal, S. Chandrasekaran // Tetrahedron Lett. – 2000. – V. 41. – №. 47. – P. 9109-9112. DOI 10.1016/S0040-4039(00)01626-9
46. Sakai, N. The aminomethylation of electron-rich aromatics with an N-silyl-N,O-acetal catalyzed by a metal triflate-TMSCl system: Facile synthesis of aromatic primary amines, 1-aryl-trichloroethylamines / N. Sakai, M. Hirasawa, T. Hamajima, T. Konakahara // J. Org. Chem. – 2003. – V. 68. – №. 2. – P. 483-488. DOI 10.1021/jo026465k
47. Macdonald, S.J.F. Retention of configuration in the coupling of aluminated heterocycles with glycopyranosyl fluorides / S.J.F. Macdonald, W.B. Huizinga, T.C. McKenzie // J. Org. Chem. – 1988. – V. 53. – №. 14. – P. 3371-3373. DOI 10.1021/jo00249a051
48. Yadav, J.S. InCl₃-catalyzed stereoselective synthesis of C-glycosyl heteroaromatics / J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, J.V. Raman, N. Niranjana, S.K. Kumar, A.C. Kunwar // Tetrahedron Lett. – 2002. – V. 43. – №. 11. – P. 2095-2098. DOI 10.1016/S0040-4039(02)00187-9
49. Wang, X. Friedel–Crafts alkylation of heteroarenes and arenes with indolyl alcohols for construction of 3,3-disubstituted oxindoles / X. Wang, J. Liu, L. Xu, Z. Hao, L. Wang, J. Xiao // RSC Adv. – 2015. – V. 5. - №. 123. – P. 101713-101717. DOI 10.1039/x0xx00000x
50. Поплевин, Д.С. Внутримолекулярное [4+ 2]-циклоприсоединение в *N*-аллил- и *N*-пропаргил- α -фуриллактамах / Д.С. Поплевин, Е.В. Никитина, В.П. Зайцев, А.В. Варламов, С. Тильв, Ф.И. Зубков // ХГС. – 2018. – Т. 54. – №. 4. – С. 451-457. DOI 10.1007/s10593-018-2290-2
51. Shono, T. One step synthesis of α -aminoalkylfurans and its application to a facile synthesis of pyridoxine (vitamin B₆) / T. Shono, Y. Matsumura, K.

- Tsubata, J. Takata // *Chemistry Lett.* – 1981. – V. 1981. – №. 8. – P. 1121-1124. DOI 10.1246/cl.1981.1121
52. Edwards, O.E. Reactions of 1,2-dehydropyrrolidin-5-one with 1,3-dienes. Synthesis of dl-gephyrotoxin 223AB / O.E. Edwards, A.M. Greaves, W.W. Sy // *Can. J. Chem.* – 1988. – V. 66. – №. 5. – P. 1163-1172. DOI 10.1139/v88-191
53. Skarpos, H. Methyltrifluoropyruvate imines possessing N-oxalyl and N-phosphonoformyl groups—precursors to a variety of α -CF₃- α -amino acid derivatives / H. Skarpos, D. V. Vorob'eva, S. N. Osipov, I. L. Odinet, E. Breuer, G. V. Rösenthaller // *Org. Biomol. Chem.* – 2006. – V. 4. – №. 19. – P. 3669-3674. DOI 10.1039/B607060D
54. Topinka, M. Catalytic Generation of Vinylthionium Ions.(4+ 3)-Cycloadditions and Friedel–Crafts Alkylations / M. Topinka, R. R. Tata, M. Harmata // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – №. 17. – P. 4476-4479. DOI 10.1021/ol502019n
55. Suga, S. Highly selective Friedel–Crafts monoalkylation using micromixing / S. Suga, A. Nagaki, J. Yoshida // *Chem. Comm.* – 2003. – №. 3. – P. 354-355. DOI 10.1039/B211433J
56. Zhang, Z. Gold(I)-Catalyzed Domino Reaction of Aziridinyl Alkynes / Z. Zhang, M. Shi // *Chem. Eur. J.* – 2010. – V. 16. – №. 26. – P. 7725-7729. DOI 10.1002/chem.201000628
57. Sun, X. Gold(III) Chloride/Silver Triflate: A Highly Efficient Catalyst for Ring-Opening Reaction of Aziridines with Electron-Rich Arenes / X. Sun, W. Sun, R. Fan, J. Wu // *Adv. Synth. Catal.* – 2007. – V. 349. – №. 13. – P. 2151-2155. DOI 10.1002/adsc.200700101
58. Rao, W. Gold-catalysed allylic alkylation of aromatic and heteroaromatic compounds with allylic alcohols / W. Rao, P. W. H. Chan // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – V. 6. – №. 13. – P. 2426-2433. DOI 10.1039/B805067H
59. Neate, P.G.N. Aluminosilicate-mediated C(sp²)–H alkylation of furans using allylic alcohols / P.G.N. Neate, L. Huang, M.R. Jones, R. Wu, N.M.

- Sudasinghe, X. Yang // *Catal. Sci. Technol.* – 2025. – V. 15. – №. 15. – P. 4430-4437. DOI 10.1039/D4CY01320D
60. Barluenga, J. Reactivity of Stabilized Vinyl Diazo Derivatives toward Unsaturated Hydrocarbons: Regioselective Gold-Catalyzed Carbon–Carbon Bond Formation / J. Barluenga, G. Lonzi, M. Tomas, L.A. López // *Chem. Eur. J.* – 2013. – V. 19. – №. 5. – P. 1573-1576. DOI 10.1002/chem.201203217
61. Бутин А.В., Строганова Т.А., Кульневич В.Г. Фурил(арил)метаны и их аналоги // *ХГС.* – 1999. №7. С. 867-901
62. Weisner, N. Organic synthesis in fluoroalcohol-water two-phase systems / N. Weisner, M.G. Khaledi // *Green Chem.* – 2016. – V. 18. – №. 3. – P. 681-685. DOI 10.1039/C5GC01463H
63. Watanabe N., Matsugi A., Nakano K., Ichikawa Y., Kotsuki H. Organocatalytic Friedel–Crafts Benzylolation of Heteroaromatic and Aromatic Compounds via an SN1 Pathway // *Synlett.* – 2014. – Т. 25. – №. 03. – С. 438-442. DOI 10.1055/s-0033-1340343
64. Учускин, М.Г. Каталитическое алкилирование фуранов π -активированными спиртами / М.Г. Учускин, Ф.С. Макаров, А.В. Бутин // *ХГС* – 2014. – Т. 50. – №. 6. – С. 860-875. DOI 10.1007/s10593-014-1534-z
65. Sato, Y. Direct alkylation of aromatics using alcohols in the presence of $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ / Y. Sato, T. Aoyama, T. Takido, M. Kodomari // *Tetrahedron.* – 2012. – V.68. – №. 35. – P. 7077-7081. DOI 10.1016/j.tet.2012.06.063
66. Патент 2661482С1 РФ. Способ получения (1-адамантил)фуранов / Коншин В.В., Лупанова И.А., Коншина Д.Н., Щербинин В.А. Заявлено 04.12.2017. – Б.И. – 2018.
67. Croft, R.A. Catalytic Friedel-Crafts Reactions on Saturated Heterocycles and Small Rings for $\text{sp}^3\text{-sp}^2$ Coupling of Medicinally Relevant Fragments / R.A. Croft, M.A.J. Dubois, A.J. Boddy, C. Denis, A. Lazaridou, A.S. Voisin-

- Chiret, R. Bureau, C. Choi, J.J. Mousseau, J.A. Bull // Eur. J. Org. Chem. – 2019. – V. 2019. – №. 31-32. – P. 5385-5395. DOI 10.1002/ejoc.201900498
68. Dubois, M.A.J. Short synthesis of oxetane and azetidine 3-Aryl-3-carboxylic acid derivatives by selective furan oxidative cleavage / M.A.J. Dubois, M.A. Smith, A.J. White, A. Lee Wei Jie, J.J. Mousseau, C. Choi, J.A. Bull // Org. Lett. – 2020. – V. 22. – №. 14. – P. 5279-5283. DOI 10.1021/acs.orglett.0c01214
69. Denis, C. Synthesis of 3,3-diarylazetidines by calcium(II)-catalyzed Friedel–Crafts reaction of azetidinols with unexpected Cbz enhanced reactivity / C. Denis, M.A. Dubois, A.S. Voisin-Chiret, R. Bureau, C. Choi, J.J. Mousseau, J.A. Bull // Organic Lett. – 2018. – V. 21. – №. 1. – P. 300-304. DOI 10.1021/acs.orglett.8b03745
70. Bernardi Rosso, G. Formal Syntheses of (±)-Tuberostemospiroline and (±)-Stemona-lactam R and Total Synthesis of (±)-Stemoamide / G. Bernardi Rosso, B. Matos Paz, R.A. Aloise Pilli // Eur. J. Org. Chem. – 2022. – V. 2022. – №. 28. – e202200585. DOI 10.1002/ejoc.202200585
71. Merkushev, A.A. FeCl₃-catalyzed Friedel-Crafts alkylation of 2-substituted furans with 2-nitrobenzhydrols / A.A. Merkushev, D.A. Eshmemet'eva, M.G. Uchuskin // Tetrahedron. – 2023. – V. 145. – P. 133627. DOI 10.1016/j.tet.2023.133627
72. Shen, Y.B. Organocatalytic dearomative [4+2] cycloadditions of biomass-derived 2,5-dimethylfuran with ortho-quinone methides: Access to multisubstituted chromanes / Y.B. Shen, S.S. Li, L. Wang, X.D. An, Q. Liu, X. Liu, J. Xiao // Org. Lett. - 2018. - V. 20. - № 19. - P. 6069-6073. DOI 10.1021/acs.orglett.8b02448
73. Liu, J. Fluorinated alcohol-mediated [4+ 3] cycloaddition reaction of indolyl alcohols with cyclopentadiene / J. Liu, L. Wang, X. Wang, L. Xu, Z. Hao, J. Xiao // Org. Biomol. Chem. – 2016. – V. 14. – №. 48. – P. 11510-11517. DOI 10.1039/c6ob01953f

74. Uchuskin, M.G. Synthesis of Indoles by Domino Reaction of 2-(Tosylamino)benzyl Alcohols with Furfurylamines: Two Opposite Reactivity Modes of the α -Carbon of the Furan Ring in One Process / M.G. Uchuskin, N.V. Molodtsova, S.A. Lysenko, V.N. Strel'nikov, I.V. Trushkov, A.V. Butin // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – V. 2014. – №. 12. – P. 2508-2515. DOI 10.1002/ejoc.201301762
75. Asao, N. Gold-catalyzed etherification and Friedel–Crafts alkylation using ortho-alkynylbenzoic acid alkyl ester as an efficient alkylating agent / N. Asao, H. Aikawa, S. Tago, K. Umetsu // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – №. 21. – P. 4299-4302. DOI 10.1021/ol701861d
76. Chen, Y. Gold-Catalyzed Cascade Friedel–Crafts/Furan-Yne Cyclization/Heteroenyne Metathesis for the Highly Efficient Construction of Phenanthrene Derivatives / Y. Chen, G. Li, Y. Liu // *Adv. Synth. Catal.* – 2011. – V. 353. – №. 2-3. – P. 392-400. DOI 10.1002/adsc.201000644
77. Hayes, S.J. On the curious oxidations of 2-furylethanol / S.J. Hayes, D.W. Knight, A.W. Smith, M.J. O'Halloran // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51. – №. 4. – P. 720-723. DOI 10.1016/j.tetlet.2009.11.119
78. Nair, V. Practical synthesis of triaryl- and triheteroarylmethanes by reaction of aldehydes and activated arenes promoted by gold(III) chloride / V. Nair, K.G. Abhilash, N. Vidya // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – №. 26. – P. 5857-5859. DOI 10.1021/ol052423h
79. Chalikidi, P.N. Azide-Induced Furan Ring Opening for the Synthesis of Functionalized Indoles / P.N. Chalikidi, T.T. Magkoev, D.I. Egorov, A.A. Kolodina, M.G. Uchuskin, I.V. Trushkov, V.T. Abaev // *Asian J. Org. Chem.* – 2024. – V. 13. – №. 12. – P. e202400373. DOI 10.1002/ajoc.202400373
80. Singh, S. Cooperative Friedel–Crafts Alkylation of Electron-Deficient Arenes via Catalyst Activation with Hexafluoroisopropanol / S. Singh, S. Mondal, V. Tiwari, T. Karmakar, C.K. Hazra // *Chem. Eur. J. Chemistry.* – 2023. – V. 29. – №. 18. – P. 1-8. e202300180. DOI 10.1002/chem.202300180

81. Guo, Y. Enantioselective total synthesis of (+)-wortmannin / Y. Guo, T. Quan, Y. Lu, T. Luo // *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – V. 139. – №. 20. – P. 6815-6818. DOI 10.1021/jacs.7b02515
82. Chagarovskiy, A.O. Lewis acid-catalyzed reactions of donor–acceptor cyclopropanes with furan derivatives / A.O. Chagarovskiy, E.M. Budynina, O.A. Ivanova, Y.K. Grishin, I.V. Trushkov, P.V. Verteletskii // *Tetrahedron.* – 2009. – V. 65. – №. 27. – P. 5385-5392. DOI 10.1016/j.tet.2009.04.061
83. Zhang, H. Halogen Bond-Catalyzed Friedel–Crafts Reactions of Furans Using a 2,2'-Bipyridine-Based Catalyst / H. Zhang, P.H. Toy // *Adv. Synth. Catal.* – 2021. – V. 363. – №. 1. – P. 215-221. DOI 10.1002/adsc.202001019
84. Dyker, G. Chloride-Catalyzed Addition Reactions of Electron-Rich Arenes to Methyl Vinyl Ketone / G. Diker, E. Muth, A.S.K. Hashmi, L. Ding // *Adv. Synth. Catal.* – 2003. – V. 345. – №. 11. – P. 1247-1252. DOI 10.1002/adsc.200303098
85. Srivastava, A. Double π -Bond Isomerization/Friedel–Crafts Reaction Involving γ -Amidocronates: Access to γ -Aryl/Heteroaryl GABA Scaffolds and Dihydropyrido[1,2-a]indoles / A. Srivastava, S. Samanta // *Eur. J. Org. Chem.* – 2016. – V. 2016. – №. 11. – P. 2047-2055. DOI 10.1002/ejoc.201501388
86. Lielpetere, A. Friedel–Crafts alkylation with carbenium ions generated by electrochemical oxidation of stannylmethyl ethers / A. Lielpetere, A. Jirgensons // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – V. 2020. – №. 29. – P. 4510-4516. DOI 10.1002/ejoc.202000568
87. Zhao, G. A Broad Substrate Scope of Aza-Friedel–Crafts Alkylation for the Synthesis of Quaternary α -Amino Esters / G. Zhao, S.S. Samanta, J. Michieletto, S.P. Roche // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22. – №. 15. – P. 5822-5827. DOI 10.1021/acs.orglett.0c01895
88. Liu, H. Asymmetric Friedel–Crafts Alkylation of Methoxyfuran with Nitroalkenes Catalyzed by Diphenylamine-Tethered Bis(oxazoline)–Zn(II)

- Complexes / H. Liu, J. Xu, D.M. Du // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – №. 23. – P. 4725-4728. DOI 10.1021/ol702003x
- 89.Singh, P.K. Enantioselective Friedel–Crafts Alkylation of Pyrroles Catalyzed by PYBOX-DIPH-Zn(II) Complexes / P.K. Singh, V.K. Singh // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – №. 1. – P. 80-83. DOI 10.1021/ol902360b
- 90.Uemura, S. Asymmetric Carboselenenylation Reaction of Alkenes with Aromatic Compounds / S. Uemura, K. Okamoto, Y. Nishibayashi, A. Toshimitsu // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2005. – V. 44. – №. 32. – P. 5130-5132. DOI 10.1002/anie.200500573
- 91.Adachi, S. Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Furans and Indoles with Simple α,β -Unsaturated Ketones Catalyzed by Oxazaborolidinone / S. Adachi, F. Tanaka, K. Watanabe, A. Watada, T. Harada // *Synthesys* – 2010. – V. 2010. – №. 15. – P. 2652-2669. DOI 10.1055/s-0029-1218821
- 92.Jensen, K.B. Catalytic asymmetric Friedel–Crafts alkylation of β,γ -unsaturated α -ketoesters: enantioselective addition of aromatic C–H bonds to alkenes / K.B. Jensen, J. Thorhauge, R.G. Hazell, K.A. Jørgensen // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2001. – V. 40. – №. 1. – P. 160-163. DOI 10.1002/1521-3757(20010105)113:1<164::AID-ANGE164>3.0.CO;2-V
- 93.Gathergood, N. Catalytic enantioselective Friedel–Crafts reactions of aromatic compounds with glyoxylate: A simple procedure for the synthesis of optically active aromatic mandelic acid esters / N. Gathergood, W. Zhuang, K.A. Jørgensen // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – V. 122. – №. 50. – P. 12517-12522. DOI 10.1021/ja002593j
- 94.Zhuang, W. Catalytic, Highly Enantioselective Friedel–Crafts Reactions of Aromatic and Heteroaromatic Compounds to Trifluoropyruvate. A Simple Approach for the Formation of Optically Active Aromatic and Heteroaromatic Hydroxy Trifluoromethyl Esters / W. Zhuang, N. Gathergood, R.G. Hazell, K.A. Jørgensen // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66. – №. 3. – P. 1009-1013. DOI 10.1021/jo001176m

95. Majer, J. Highly Enantioselective Synthesis of 2-Furanyl-hydroxyacetates from Furans via the Friedel–Crafts Reaction / J. Majer, P. Kwiatkowski, J. Jurczak // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. – №. 14. – P. 2955-2958. DOI 10.1021/ol800927w
96. Han, S. Enantioselective Friedel–Crafts Reaction of Heteroaromatic Compounds with Glyoxals Catalyzed by Chiral Oxazaborolidinium Ion Catalyst / S. Han, I. Seo, D.H. Ryu // *Org. Lett.* – 2023. – V. 25. – №. 37. – P. 6813-6817. DOI 10.1021/acs.orglett.3c02284
97. Cho, Y.S. Enantioselective Friedel–Crafts Alkylation of Furans with o-Quinone Methide Using a Chiral Oxazaborolidinium Ion Catalyst / Y.S. Cho, S.T. Kim, D.H. Ryu // *Org. Lett.* – 2022. – V. 24. – №. 8. – P. 1732-1736. DOI 10.1021/acs.orglett.2c00404
98. Uraguchi, D. Organocatalytic asymmetric aza-Friedel–Crafts alkylation of furan / D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – №. 38. – P. 11804-11805. DOI 10.1021/ja046185h
99. Saaby, S. Optically Active Aromatic and Heteroaromatic α -Amino Acids by a One-Pot Catalytic Enantioselective Addition of Aromatic and Heteroaromatic C–H Bonds to α -Imino Esters / S. Saaby, P. Bayón, P.S. Aburel, K.A. Jørgensen // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – №. 12. – P. 4352-4361. DOI 10.1021/jo0256787
100. Lee, J. Asymmetric Phosphoric Acid-catalyzed Aza-Friedel–Crafts Reaction of Furan with Cyclic *N*-Sulfinates / J. Lee, S.G. Kim // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2019. – V. 40. – №. 6. – P. 541-544. DOI 10.1002/bkcs.11731
101. Chao, Y.H. Chiral Spirophosphoric-Acid-Catalyzed Divergent Vinylogous Mannich and Aza-Friedel–Crafts Reactions of 2-Methoxyfuran / Y.H. Chao, P. Jamwal, G. Ananda Rao, R. Gurubrahmam, K. Chen // *Org. Lett.* – 2024. – V. 26. – №. 23. – P. 4938-4944. DOI 10.1021/acs.orglett.4c01458

102. Valenta, M. Study of the products of electrophilic isopropylation of furfural and 2-acetylfuran / M. Valenta, I. Koubek // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1976. – V. 41. – №. 1. – P. 78-83. DOI 10.1135/cccc19760078
103. Гольдфарб, Я.Л. Действие брома и *трет*-бутилхлорида на метил-2-фурилкетон в присутствии избытка хлорида алюминия / Я.Л. Гольдфарб, Л.Д. Тарасова // Изв. АН СССР, ОХН – 1960. – Т. 9. – № 7. – С. 1213–1215. DOI 10.1007/BF01161554
104. Mertins, K. Gold-Catalyzed Benzylolation of Arenes and Heteroarenes / K. Mertins, I. Iovel, J. Kischel, A. Zapf, M. Beller // Adv. Synth. Catal. – 2006. – V. 348. – №. 6. – P. 691-695. DOI 10.1002/adsc.200505433
105. Gilman, H. Super-Aromatic Properties of Furan. II. The Friedel—Crafts Reaction / H. Gilman, N.O. Calloway // J. Am. Chem. Soc. – 1933. – V. 55. – №. 10. – P. 4197-4205. DOI 10.1021/ja01337a053
106. Li, J.L. Remote Enantioselective Friedel—Crafts Alkylations of Furans through HOMO Activation / J.L. Li, C.Z. Yue, P.Q. Chen, Y.C. Xiao, Y.C. Chen // Angew. Chem., Int. Ed. – 2014. – V. 53. – №. 21. – P. 5449-5452. DOI 10.1002/anie.201403082
107. Yang, G.J. Construction of furan derivatives with a trifluoromethyl stereogenic center: enantioselective Friedel—Crafts alkylations via formal trienamine catalysis / G.J. Yang, W. Du, Y.C. Chen // J. Org. Chem. – 2016. – V. 81. – №. 20. – P. 10056-10061. DOI 10.1021/acs.joc.6b01950
108. Fitzpatrick, J.E. A Short and Economical Synthesis of 2,2,7,7-Tetramethyl-4-Octene-3,6-dione from 2-Furoic Acid and t-Butyl Chloride / J.E. Fitzpatrick, D.J. Milner, P. White // Synth. Commun. – 1982. – V. 12. – №. 6. – P. 489-494. DOI 10.1080/00397918208065957
109. Aikawa, H. Synthesis of 1,8-di(1-adamantyl)naphthalenes as single enantiomers stable at ambient temperatures / H. Aikawa, Y. Takahira, M. Yamaguchi // Chem. Commun. – 2011. – V. 47. – №. 5. – P. 1479-1481. DOI 10.1039/C0CC03025B

110. Ahmadi, F. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of indeno[1,2-c]pyrazol derivatives as inhibitors of mitochondrial malate dehydrogenase 2 (MDH2) / F. Ahmadi, M. Engel, M.M. Baradarani // *Bioorg. Chem.* – 2021. – V. 110. – P. 104779. DOI 10.1016/j.bioorg.2021.104779
111. Патент WO 2005/080367 A1 Международный. EP2 RECEPTOR AGONISTS / Oxford A.W., Davis R.J., Coleman R.A., Clark K.L., Clark D.E., Harris N.V., Fenton G., Hynd G., Stuttle K.A.J., Sutton J.M., Ashton M.R., Boyd E.A., Brunton S.A. – Заявлено 12.02.2004. – Опубл. 01.09.2005.
112. Hurd, C.D. The Friedel-Crafts Alkylation of Methyl 2-Furoate / C.D. Hurd, G.L. Oliver // *J. Am. Chem. Soc.* – 1954. – V. 76. – №. 1. – P. 50-51. DOI 10.1021/ja01630a013
113. Gilman, H. Orientation in the Furan Series. XI. Cleavage-Rearrangements in Friedel-Crafts Reactions / H. Gilman, J.A.V. Turck // *J. Am. Chem. Soc.* – 1939. – V. 61. – №. 2. – P. 473-478. DOI 10.1021/ja01871a070
114. Pevzner, L.M. Adamantylfuroylphosphonates: Synthesis and Further Transformations / L.M. Pevzner, M.L. Petrov, A.V. Stepanov // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2025. – V. 95. – №. 5. – P. 1093-1103. DOI 10.1134/S1070363225600584
115. Ткаченко, И.М. Окислительное расщепление полизамещенных фуранов / И.М. Ткаченко, К.С. Храповицкая, Н.А. Иванова, Ю.Н. Климошкин // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2025. – Т.74. - №.11. – С. 3283-3297
116. Merino, P. Furan oxidations in organic synthesis: recent advances and applications / P. Merino, T. Tejero, J.I. Delso, R. Matute // *Curr. Org. Chem.* – 2007. – V. 11. – №. 12. – P. 1076-1091. DOI 10.2174/138527207781369245

117. Меркушев, А.А. Фотохимическое окисление фуранов в синтезе природных соединений (микрообзор) // ХГС. – 2016. – Т. 52. – №. 6. – С. 359-361. DOI 10.1007/s10593-016-1895-6
118. Makarov, A.S. Furan oxidation reactions in the total synthesis of natural products / A.S. Makarov, M.G. Uchuskin, I.V. Trushkov // *Synthesys* – 2018. – V. 50. – №. 16. – P. 3059-3086. DOI 10.1055/s-0037-1610021
119. Montagnon, T. Furans and singlet oxygen—why there is more to come from this powerful partnership / T. Montagnon, D. Kalaitzakis, M. Triantafyllakis, M. Stratakis, G. Vassilikogiannakis // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – №. 98. – P. 15480-15498. DOI 10.1039/C4CC02083A
120. Yu, J. The Ring-Opening Reaction of Benzofuran Involving the Cleavage of C–O Bond / J. Yu, L. Huang // *ChemCatChem*. – 2023. – V. 15. – №. 22. – P. e202300986. DOI 10.1002/cctc.202300986
121. Бадовская, Л.А. Синтез функциональных производных фурана путем окисления фуранов и формилфуранов пероксидом водорода / Л.А. Бадовская, В.В. Поскониин, П.В. Поварова // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2017. – Т. 66. – С. 593. DOI 10.1007/s11172-017-1778-8
122. Bao, J. Modular synthesis of functionalized butenolides by oxidative furan fragmentation / J. Bao, H. Tian, P. Yang, J. Deng, J. Gui // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – V. 2020. – №. 3. – P. 339-347. DOI 10.1002/ejoc.201901613
123. Gutnov, A.V. Furan ring as a surrogate for carboxy group (microreview) / A. Gutnov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2016. – V. 52. – №. 2. – P. 87-89. DOI 10.1007/s10593-016-1836-4
124. Kalaitzakis, D. One-pot transformation of simple furans into octahydroindole scaffolds / D. Kalaitzakis // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2017. – V. 56. – №. 14. – P. 4020-4023. DOI 10.1002/anie.201700620
125. Triantafyllakis, M. The power of triplet and singlet oxygen in synthesis: 2-oxindoles, 3-hydroxy-2-oxindoles, and isatins from furans / M. Triantafyllakis, K. Sfakianaki, D. Kalaitzakis, G. Vassilikogiannakis // *Org.*

- Lett. – 2018. – V. 20. – №. 12. – P. 3631-3634. DOI 10.1021/acs.orglett.8b01404
126. Ioannou, G.I. Singlet-Oxygen-Initiated Tandem Transformation of 2-Hexylfuran to the Natural Alkaloids Glochidine and Glochidicine / G.I. Ioannou, D. Kalaitzakis, G. Vassilikogiannakis // *Eur. J. Org. Chem.* – 2016. – V. 2016. – №. 20. – P. 3304-3306. DOI 10.1002/ejoc.201600524
127. Kazancioglu, M.Z. Oxidation of azidoalkyl furans / M.Z. Kazancioglu, E.A. Kazancioglu, H. Secen, R. Altundas // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – №. 50. – P. 5611-5615. DOI 10.1016/j.tetlet.2016.10.116
128. Nasibullina, E.R. Oxidative Transformation of 2-Furylanilines into Indolin-3-ones / E.R. Nasibullina, E.Y. Mendogralo, A.A. Merkushev, A.S. Makarov, M.G. Uchuskin // *J. Org. Chem.* – 2024. – V. 89. – №. 9. – P. 6602-6606. DOI 10.1021/acs.joc.4c00359
129. Ye, T. Ferric nitrate-catalyzed aerobic oxidative ring-opening of substituted furans for the stereoselective synthesis of (Z)-1,4-enediones / T. Ye, N. Lin, J.H. Shen, L. Kong, Y.Z. Liu, Q. Wang, W.P. Deng // *Green Synth. Catal.* – 2025. – V. 6. – №. 2. – P. 179-182. DOI 10.1016/j.gresc.2023.11.007
130. Yang, L. Stereoselective Synthesis of cis-2-Ene-1,4-diones via Aerobic Oxidation of Substituted Furans Catalyzed by ABNO/HNO₃ / L. Yang, J. Wang, Y. Wang, X. Li, W. Liu, Z. Zhang, X. Xie // *J. Org. Chem.* – 2021. – V. 86. – №. 21. – P. 14311-14320. DOI 10.1021/acs.joc.1c00613
131. Yang, Y. Synthesis of highly conjugated functionalized 2-pyridones by palladium-catalyzed aerobic oxidative dicarbonation reactions of N-(furan-2-ylmethyl) alkyne amides and alkenes as coupling partners / Y. Yang, K. Jiang, H. Zhu, B. Yin // *J. Org. Chem.* – 2021. – V. 86. – №. 3. – P. 2748-2759. DOI 10.1021/acs.joc.0c02730
132. Oswald, J.P. Cobalt-Catalyzed Oxygenation/De aromatization of Furans / J.P. Oswald, K.A. Woerpel // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83. – №. 16. – P. 9067-9075. DOI 10.1021/acs.joc.8b01183

133. Buerki, C. Total Synthesis of Aignopsanes, A Class of Sesquiterpenes:(+)-Aignopsanoic Acid A,(–)-Methyl Aignopsanoate A, and (–)-Isoaignopsanoic A / C. Buerki, J. Bonjoch, B. Bradshaw, G. Villa, P. Renaud // *Chem. Eur. J.* – 2015. – V. 21. – №. 1. – P. 395-401. DOI 10.1002/chem.201404766
134. Yang, G. Stereoselective Access to Polyfunctionalized Nine-Membered Heterocycles by Sequential Gold and Palladium Catalysis / G. Yang, Y.M. Ke, Y. Zhao // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2021. – V. 60. – №. 23. – P. 12775-12780. DOI 10.1002/anie.202102061
135. D'Auria, M. The Synthesis of Trans-enediones from Furan Derivatives using Pyridinium Chlorochromate: An Explanation / M. D'Auria, F. Langerame // *Curr. Org. Chem.* – 2024. – V. 28. – №. 16. – P. 1300-1305. DOI 10.2174/0113852728309735240513053527
136. Llopis, N. Oxidative cleavage of indoles mediated by urea hydrogen peroxide or H₂O₂ in polar solvents / N. Llopis, P. Gisbert, A. Baeza // *Adv. Synth. Catal.* – 2021. – V. 363. – №. 13. – P. 3245-3249. DOI 10.1002/adsc.202100214
137. Karunakaran, J. Oxidative cleavage of 1,3-diaryl/(heteroaryl) benzo[c]furans into 1,2-diaroyl/(heteroaroyl) benzenes using selenium dioxide / J. Karunakaran, E. Sankar, A.K. Mohanakrishnan // *Synth. Commun.* – 2016. – V. 46. – №. 16. – P. 1349-1356. DOI 10.1080/00397911.2016.1204461
138. Liu, X. From Tetraphenylfurans to Ring-Opened (Z)-1,4-Enediones: ACQ Fluorophores versus AIEgens with Distinct Responses to Mechanical Force and Light / X. Liu, M. Li, M. Liu, Q. Yang, Y. Chen // *Chem. Eur. J.* – 2018. – V. 24. – №. 50. – P. 13197-13204. DOI 10.1002/chem.201801507
139. Deska, J. The Achmatowicz rearrangement–oxidative ring expansion of furfuryl alcohols / J. Deska, D. Thiel, E. Gianolio // *Synthesys* – 2015. – V. 47. – №. 22. – P. 3435-3450. DOI 10.1055/s-0035-1560345

140. Ghosh, A.K. Achmatowicz reaction and its application in the syntheses of bioactive molecules / A.K. Ghosh, M. Brindisi // RSC Adv. – 2016. – V. 6. – №. 112. – P. 111564-111598. DOI 10.1039/C6RA22611F
141. Mahajan, P.S. Achmatowicz reaction: a versatile tool in bioactive natural products synthesis / P.S. Mahajan, V.T. Humne, S.B. Mhaske // Curr. Org. Chem. – 2017. – V. 21. – №. 6. – P. 503-545. DOI 10.2174/1385272821666161208154754
142. Piutti, C. The Piancatelli rearrangement: New applications for an intriguing reaction / C. Piutti, F. Quartieri // Molecules. – 2013. – V. 18. – №. 10. – P. 12290-12312. DOI 10.3390/molecules181012290
143. Verrier, C. The Piancatelli reaction and its variants: recent applications to high added-value chemicals and biomass valorization / C. Verrier, S. Moebs-Sanchez, Y. Queneau, F. Popowycz // Org. Biomol. Chem. – 2018. – V. 16. – №. 5. – P. 676-687. DOI 10.1039/C7OB02962D
144. Zhong, S. Recent advances on Piancatelli reactions and related cascade processes / S. Zhong, L. Xu, Y. Cai // Synthesis – 2022. – V. 54. – №. 03. – P. 589-599. DOI 10.1055/s-0041-1737125
145. Xing, Q. Manganese-Catalyzed Achmatowicz Rearrangement Using Green Oxidant H₂O₂ / Q. Xing, Z. Hao, J. Hou, G. Li, Z. Gao, J. Gou, C. Li, B. Yu // J. Org. Chem. – 2021. – V. 86. – №. 14. – P. 9563-9586. DOI 10.1021/acs.joc.1c00858
146. Абаев, В.Т. Реакция Бутина / В.Т. Абаев, И.В. Трушков, М.Г. Учускин //ХГС. – 2016. – Т. 52. – №. 12. – С. 973-995. DOI 10.1007/s10593-017-1996-x
147. Trushkov, I.V. Furan's Gambit: Electrophile-Attack-Triggered Sacrifice of Furan Rings for the Intramolecular Construction of Azaheterocycles / I.V. Trushkov, M.G. Uchuskin, A.V. Butin // Eur. J. Org. Chem. – 2015. – V. 2015. – №. 14. – P. 3045-3061. DOI 10.1002/ejoc.201403580

148. Makarov, A.S. Oxidative furan-to-indole rearrangement. Synthesis of 2-(2-acylvinyl) indoles and flinderole C analogues / A.S. Makarov // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – №. 9. – P. 2192-2195. DOI 10.1021/acs.orglett.6b00805
149. Merkushev, A.A. Oxidative Rearrangement of 2-(2-Aminobenzyl) furans: Synthesis of Functionalized Indoles and Carbazoles / A.A. Merkushev, A.S. Makarov, P.M. Shpuntov, V.T. Abaev, I.V. Trushkov, M.G. Uchuskin // *Eur. J. Org. Chem.* – 2021. – V. 2021. – №. 8. – P. 1274-1285. DOI 10.1002/ejoc.202001608
150. Serdyuk, O.V. Synthesis of isoxazolyvinyl ketones from substituted furans / O.V. Serdyuk, F. Hampel, V.T. Abaev // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2020. – V. 56. – №. 11. – P. 1477-1484. DOI 10.1007/s10593-020-02841-y
151. Sorokina, M.V. Oxidative Aminoaziridination of 2-Vinylfuran Derivatives as an Approach to Hexa-2,5-diene-1,4-dione Monohydrazones / M.V. Sorokina, A.S. Pankova, M.A. Kuznetsov // *Asian J. Org. Chem.* – 2016. – V. 5. – №. 3. – P. 389-398. DOI 10.1002/ajoc.201500460
152. Watanabe, M. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs / M. Watanabe, K. Maemura, K. Kanbara, T. Tamayama, H. Hayasaki // *Int. Rev. Cytol.* – 2002. – V. 213. – P. 1-47. DOI 10.1016/S0074-7696(02)13011-7
153. Иноятова, Ф.Х. ГАМК-рецепторные системы мозга при дисфункции щитовидной железы / Ф.Х. Иноятова, А.К. Тонких, Д.Т. Якубова // *Пробл. эндокринол.* – 2009. – V. 55. – №. 5. – P. 28-30. DOI 10.14341/probl200955528-30
154. Xiang, Y.-Y. A GABAergic system in airway epithelium is essential for mucus overproduction in asthma / Y.-Y. Xiang, Sh. Wang, M. Liu, J. Hirota, J. Li, W. Ju, Y. Fan, M. Kelly, B. Ye, B. Orser, P. O'Byrne, M. Inman, X. Yang, W.-Y. Lu // *Nat. Med.* – 2007. – V. 13. – №. 7. – P. 862-867. DOI 10.1038/nm1604

155. Grant, S.M. Vigabatrin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy and disorders of motor control / S.M. Grant, R.C. Heel // *Drugs*. – 1991. – V. 41. – №. 6. – P. 889-926. DOI 10.2165/00003495-199141060-00007
156. Karumanchi, K. A convenient approach for vinylation reaction in the synthesis of 5-vinyl-2-pyrrolidinone, a key intermediate of vigabatrin / K. Karumanchi, S.K. Natarajan, S. Gadde, K. Vanchanagiri, // *Chem. Pap.* – 2020. – V. 74. – №. 6. – C. 2035-2039. DOI 10.1007/s11696-019-01030-2
157. Chaskar, S.P. An Alternative Formal Synthesis of (*S*)-(+)-Vigabatrin / S.P. Chaskar, R. Honparkhe, A.K. Aghao, R.G. Thorat, C. Pramanik // *Synthesis*. – 2024. – V. 56. – №. 04. – P. 549-552. DOI 10.1055/s-0042-1751470
158. Plodukhin, A.Y. Concise approach to γ -(het)aryl- and γ -alkenyl- γ -aminobutyric acids. Synthesis of vigabatrin / A.Y. Plodukhin, M.A. Boichenko, I.A. Andreev, E.A. Tarasenko, K.V. Anisovich, N.K. Ratmanova, O.A. Ivanova // *Org. Biomol. Chem.* – 2024. – V. 22. – №. 5. – P. 1027-1033. DOI 10.1039/D3OB01769A
159. Патент 4178463A США. Process for making 4-aminohept-5-enoic acid / Gittos M.W., Letertre G.J. – Заявлено 30.01.1978. – Опубл. 11.12.1979
160. Blanchard, L.A. Diethylaluminum chloride-amine complex mediated aminolysis of activated cyclopropanes / L.A. Blanchard, J.A. Schneider // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51. – №. 8. – P. 1372-1374. DOI 10.1021/jo00358a045
161. Ong, M. Stereospecific nitrogen insertion using amino diphenylphosphinates: an aza-Baeyer–Villiger rearrangement / M. Ong, M. Arnold, A.W. Walz, J.M. Wahl // *Org. Lett.* – 2022. – V. 24. – №. 33. – P. 6171-6175. DOI 10.1021/acs.orglett.2c02361
162. Lachia, M. An improved procedure for the Beckmann rearrangement of cyclobutanones / M. Lachia, F. Richard, R. Bigler, A. Kolleth-Krieger, M. Dieckmann, A. Lumbroso, U. Karadeniz, S. Catak, A.D. Mesmaeker //

- Tetrahedron Lett. – 2018. – V. 59. – №. 20. – P. 1896-1901. DOI 10.1016/j.tetlet.2018.03.012
163. Miller, D.C. Catalytic olefin hydroamidation enabled by proton-coupled electron transfer / D.C. Miller, G.J. Choi, H.S. Orbe, R.R. Knowles // J. Am. Chem. Soc. – 2015. – V. 137. – №. 42. – P. 13492-13495. DOI 10.1021/jacs.5b09671
164. Choi, G.J. Catalytic alkene carboaminations enabled by oxidative proton-coupled electron transfer / G.J. Choi, R.R. Knowles // J. Am. Chem. Soc. – 2015. – V. 137. – №. 29. – P. 9226-9229. DOI 10.1021/jacs.5b05377
165. Shen, K. Copper-catalyzed diamination of unactivated alkenes with hydroxylamines / K. Shen, Q. Wang // Chem. Sci. – 2015. – V. 6. – №. 7. – P. 4279-4283. DOI 10.1039/C5SC00897B
166. Rong, H.J. Synthesis of γ -lactams by mild, O-benzoquinone-induced oxidation of pyrrolidines containing oxidation-sensitive functional groups / H.J. Rong, Y.F. Cheng, F.F. Liu, S.J. Ren, J. Qu // J. Org. Chem. – 2017. – V. 82. – №. 1. – P. 532-540. DOI 10.1021/acs.joc.6b02562
167. Shrivastava, S.K. Synthesis, characterization, and biological evaluation of some novel γ -aminobutyric acid aminotransferase (GABA-AT) inhibitors / S.K. Shrivastava, O. Sinha, M. Kumar, D.K. Waiker, A. Verma, P.N. Tripathi, B. Bhardwaj, P. Saraf // Med. Chem. Res. – 2022. – V. 31. – №. 9. – P. 1594-1610. DOI 10.1007/s00044-022-02935-6
168. Mourelle-Insua, Á. Conversion of Γ - and Δ -keto esters into optically active lactams. Transaminases in cascade processes / Á. Mourelle-Insua, L.A. Zampieri, I. Lavandera, V. Gotor-Fernández // Adv. Synth. Catal. – 2018. – V. 360. – №. 4. – P. 686-695. DOI 10.1002/adsc.201701304
169. Shi, Y. Direct synthesis of chiral NH lactams via Ru-catalyzed asymmetric reductive amination/Cyclization cascade of keto acids/esters / Y. Shi, X. Tan, Sh. Gao, Y. Zhang, J. Wang, X. Zhang, Q. Yin // Org. Lett. – 2020. V.22. № 7. – P. 2707–2713. DOI 10.1021/acs.orglett.0c00669

170. Orlova, N. Enantioselective synthesis of 4, 5-disubstituted pyrrolidin-2-one derivatives with two stereocenters on the basis of Michael adducts / N. Orlova, M. Vorona, V. Baskevics, M. Petrova, S. Belyakov, H. Kazoka, R. Muhamadejev, G. Veinberg // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2020. – V. 56. – №. 8. – P. 997-1009. DOI 10.1007/s10593-020-02766-6
171. Massaro, L. Asymmetric Hydrogenation of In Situ Generated β , γ -Unsaturated Lactams / L. Massaro, R.K. Mallick, J. Yang, B.B. Peters, F. Ferrara, Y. Xiao, P.G. Andersson // *ACS Catal.* – 2025. DOI 10.1021/acscatal.5c06880
172. Yuan Q., Liu D., Zhang W. Synthesis of chiral γ -lactams via in situ elimination/Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of racemic γ -hydroxy γ -lactams / Q. Yuan, D. Liu, W. Zhang // *Org. Lett.* – 2017. V.19. № 7. – P. 1886–1889. Doi 10.1021/acs.orglett.7b00651
173. Турова, О. В. Катализируемый палладием гидрогенолиз связи С-О γ -гидрокси- γ -лактамов как эффективный подход к синтезу 5-алкил (арил) пирролидин-2-онов / О.В. Турова, В.Г. Бережная, Е.В. Стародубцева, В.А. Ферапонтов, М.Г. Виноградов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2015. – №. 4. – С. 859-859. DOI 10.1007/s11172-015-0945-z
174. Zaragoza-Galicia, I. Synthesis of 5-Substituted 2-Pyrrolidinones by Coupling of Organozinc Reagents with Cyclic N-Acyliminium Ions / I. Zaragoza-Galicia, Z.A. Santos-Sánchez, Y.I. Hidalgo-Mercado, H.F. Olivo, M. Romero-Ortega // *Synthesis.* – 2019. – V. 51. – 24. – P. 4650-4656. DOI 10.1055/s-0037-1610733
175. Hong, S.Y. Selective formation of γ -lactams via C-H amidation enabled by tailored iridium catalysts / S.Y. Hong, Y. Park, Y. Hwang, Y.B. Kim, M.H. Baik, S. Chang // *Science.* - 2018. - V. 359. - № 6379. - P. 1016-1021. DOI 10.1126/science.aap7503
176. Yi, W. Os(II)-catalyzed γ -C(sp³)-H amidation and meta-C(sp²)-H alkylation by fine-tuning the characteristics of in-situ-generated C-Os σ bonds

- / W. Yi, W. Chen, H. Xu, K. Chen, X. Zhong, Z. Zhou // Cell Rep. Phys. Sci. - 2023. - V. 4. - № 6. - P. 101459. DOI 10.1016/j.xcrp.2023.101423
177. Jung, H. Harnessing secondary coordination sphere interactions that enable the selective amidation of benzylic C–H bonds / H. Jung, M. Schrader, D. Kim, M.H. Baik, Y. Park, S. Chang // J. Am. Chem. Soc. – 2019. – V. 141. – №. 38. – P. 15356-15366. DOI 10.1021/jacs.9b07795
 178. Kweon, J. Highly robust iron catalyst system for intramolecular C(sp³)-H amidation leading to γ -lactams / J. Kweon, S. Chang // Angew. Chem., Int. Ed. - 2021. - V. 60. - № 6. - P. 2909-2914. DOI 10.1002/anie.202013499
 179. Xing, Q. Ruthenium (II)-catalyzed enantioselective γ -lactams formation by intramolecular C–H amidation of 1,4,2-dioxazol-5-ones / Q. Xing, C.M. Chan, Y.W. Yeung, W.Y. Yu // J. Am. Chem. Soc. – 2019. – V. 141. – №. 9. – P. 3849-3853. DOI 10.1021/jacs.9b00535
 180. Zhou, Z. Non-C 2-symmetric chiral-at-ruthenium catalyst for highly efficient enantioselective intramolecular C (sp³)–H amidation / Z. Zhou, S. Chen, Y. Hong, E. Winterling, Y. Tan, M. Hemming, K. Harms, K.N. Houk, E. Meggers // J. Am. Chem. Soc. – 2019. – V. 141. – №. 48. – P. 19048-19057. DOI 10.1021/jacs.9b09301
 181. Hong, S.Y. Catalytic access to carbocation intermediates via nitrenoid transfer leading to allylic lactams / S.Y. Hong, D. Kim, S. Chang // Nat. Catal. – 2021. – V. 4. – №. 1. – P. 79-88. DOI 10.1038/s41929-020-00558-x
 182. Park, Y. Asymmetric formation of γ -lactams via C–H amidation enabled by chiral hydrogen-bond-donor catalysts / Y. Park, S. Chang // Nat. Catal. – 2019. V. 2. - № 3. – P. 219-227. DOI 10.1038/s41929-019-0230-x
 183. Jung, H.Y. Strategic Approach to the Metamorphosis of γ -Lactones to NH γ -Lactams via Reductive Cleavage and C–H Amidation / H.Y. Jung, S. Chang, S. Hong // Org. Lett. – 2019. – V. 21. – №. 17. – P. 7099-7103. DOI 10.1021/acs.orglett.9b02673
 184. Hwang, Y. Revisiting arene C (sp²)– H amidation by intramolecular transfer of iridium nitrenoids: evidence for a spirocyclization pathway / Y.

- Hwang, Y. Park, Y.B. Kim, D. Kim, S. Chang // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2018. – V.57. - № 41. – P. 13565-13569. DOI 10.1002/anie.201808892
185. Keum, H. Visible-Light Induced C (sp²)– H Amidation with an Aryl–Alkyl σ -Bond Relocation via Redox-Neutral Radical–Polar Crossover / H. Keum, H. Jung, J. Jeong, D. Kim, S. Chang // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2021. – V. 60. – №. 48. – P. 25235-25240. DOI 10.1002/anie.202108775
186. Huh, S. Synthetic utility of N-benzoyloxyamides as an alternative precursor of acylnitrenoids for γ -lactam formation / S. Huh, S.Y. Hong, S. Chang // *Org. Lett.* – 2019. V.21. - № 8. – P. 2808-2812. DOI 10.1021/acs.orglett.9b00791
187. Holstein, P.M. Synthesis of strained γ -lactams by palladium (0)-catalyzed C (sp³)– H alkenylation and application to alkaloid synthesis / P.M. Holstein, D. Dailier, J. Vantourout, J. Shaya, A. Millet, O. Baudoin // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2016. – V. 55. – №. 8. – P. 2805-2809. DOI 10.1002/anie.201511457
188. Li, J. Palladium-Catalyzed Intermolecular Carboamidation of Alkenes with Alkynamides for the Assembly of Structurally Diverse γ -Lactams / J. Li, Z. Wu, K. Zeng, B. Wang, H. Jiang // *Chin. J. Chem.* – 2025. – V. 43. P. 2393-2399. DOI 10.1002/cjoc.70125
189. Benke, Z. Ring-opening metathesis of some strained bicyclic systems; stereocontrolled access to diolefinated saturated heterocycles with multiple stereogenic centers / Z. Benke, M. Nonn, M. Kardos, S. Fustero, L. Kiss // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2018. – V. 14. - № 1. – P. 2698-2707. DOI 10.3762/bjoc.14.247
190. Dey, S. Pd-catalyzed reductive cleavage of NN bond in dibenzyl-1-alkylhydrazine-1, 2-dicarboxylates with PMHS: application to a formal enantioselective synthesis of (R)-sitagliptin / S. Dey, S.K. Gadakh, B.B. Ahuja, S.P. Kamble, A. Sudalai // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. - № 6. – P. 684-687. DOI 10.1016/j.tetlet.2015.12.116

191. Doan, S.H. Tropylium-promoted Ritter reactions / S.H. Doan, M.A. Hussein, T.V. Nguyen // *Chem. Commun.* – 2021. – V. 57. - № 71. – P. 8901-8904. DOI 10.1039/D1CC02947A
192. Wanka, L. The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives / L. Wanka, K. Iqbal, P.R. Schreiner // *Chem. Rev.* – 2013. – V. 113. - № 5. – P. 3516-3604. DOI 10.1021/cr100264t.
193. Tkachenko, I.M. Synthesis of Alkylated Carbonyl-Bearing Furans via Acid-Catalyzed Friedel-Crafts Reaction / I.M. Tkachenko, N.A. Ivanova, K.S. Khrapovitskaya, Y.N. Klimochkin // *Asian J. Org. Chem.* – 2025. – V. 14. - № 1. – e202400335. DOI 10.1002/ajoc.202400335
194. Olah, G.A. Bridgehead adamantyl, diamantyl, and related cations and dications / G.A. Olah, G.S. Prakash, J.G. Shih, V.V. Krishnamurthy, G.D. Mateescu, G. Liang, G. Sipos, V. Buss, T.M. Gund, P.V.R. Schleyer // *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. – V. 107. - № 9. – P. 2764-2772. DOI 10.1021/ja00295a032
195. Huang, H. Catalytic 1,2-and 1,1-Carbocyclization of Alkenes Employing Adamantanols as Tertiary Carbocation Precursors / H. Huang, W. Qiu, L. Liao, X. Zhao // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2026. – e24449. DOI 10.1002/anie.202524449
196. Cotelle, P. Nitrodecarboxylation and nitrodeformylation of some electron-rich benzoic acids and benzaldehydes / P. Cotelle, J. Catteau // *Synth. Commun.* – 1996. – V. 26. - № 22. – P. 4105-4112. DOI 10.1080/00397919608004647
197. Grovenstein, E. Jr. Decarboxylation. III. The kinetics and mechanism of bromodecarboxylation of 3,5-dibromo-2-hydroxy- and 3,5-dibromo-4-hydroxybenzoic acids / E. Jr. Grovenstein, U.V. Jr. Henderson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. – V. 78. - № 3. – P. 569-578. DOI 10.1021/ja01584a017
198. Grob, C.A. Induktivität und Verbrückung in Ammonium-und Carbenium-Ionen / C.A. Grob, A. Dratva, M. Gründel, G. Wang // *Angew.*

- Chem. – 1988. – V. 100. - № 5. – P. 723-724. DOI 10.1002/ange.19881000521
199. Fischer, W. Inductive, Hyperconjugative and Frangomeric Effects in the Solvolysis of 1-Substituted 3-Bromoadamantanes. Polar effects IV / W. Fischer, C.A. Grob // *Helv. Chim. Acta.* – 1978. – V. 61. - № 5. – P. 1588-1608. DOI 10.1002/hlca.19780610510
200. Климочкин, Ю.Н. Изучение кинетики взаимодействия адамантана и его замещенных с азотной кислотой / Ю.Н. Климочкин, И.К. Моисеев // *ЖОрХ.* – 1988. – Т. 24. - № 3. – С. 557-560.
201. Adams, D.R. The mechanism for the rearrangement of the adamantly cation / D.R. Adams, P.D. Bailey, I.D. Collier, S.A. Leah, C. Ridyard // *Chem. Commun.* – 1996. – V. 32. - № 3. – P. 333-334. DOI 10.1039/CC9960000333.
202. Ivleva, E.A. Transformations of cage alcohols in the presence of 2-propanol and H₂SO₄ / E.A. Ivleva, M.R. Baimuratov, M.S. Shishkina, Y.E. Khatmullina, M.V. Leonova, Y.N. Klimochkin // *Tetrahedron.* – 2024. – V. 152. – P. 133842. DOI 10.1016/j.tet.2024.133842.
203. Schleyer, P.V.R. Stereochemical inhibition of intramolecular 1,2 shifts. Intermolecular nature of hydride shifts in the adamantane series / P.V.R. Schleyer, L.K.M. Lam, D.J. Raber, J.L. Fry, M.A. McKerver, J.R. Alford, B.D. Cuddy, V.G. Keizer, H.W. Geluk, J.L.M.A. Schlattmann // *J. Am. Chem. Soc.* – 1970. – V. 92. - № 17. – P. 5246-5247. DOI 10.1021/ja00720a056.
204. Alford, J.R. Carboxylation of 2-methyladamantan-2-ol and 2-(1-adamantyl) ethanol: evidence for the intermolecular nature of hydride transfer reactions in rearrangements involving adamantyl cations / J.R. Alford, B.D. Cuddy, D. Grant, M.A. McKerver // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1972. – P. 2707-2713. DOI 10.1039/P19720002707
205. Шокова, Э.А. Адамантан в реакции ионного гидрирования / Э.А. Шокова, В.В. Ковалев // *Нефтехимия.* – 1975. – V. 15. - № 1. – P. 82-87

206. Raber, D.J. Rearrangements in the adamantane series: Hydride shifts of the 2-(1-adamantyl)-2-propyl cation / D.J. Raber, R.C. Fort, E. Wiskott, C.W. Woodworth, P.V.R. Schleyer, J. Weber, H. Stetter // *Tetrahedron*. – 1971. – V. 27. - № 1. – P. 3-18. DOI 10.1016/S0040-4020(01)92392-0.
207. Nordlander, J.E. Solvolysis of 1-Adamantylcarbinyl and 3-Homoadamantyl Derivatives. Mechanism of the Neopentyl Cation Rearrangement / J.E. Nordlander, S.P. Jindal, P. von R. Schleyer, R.C. Fort, J.J. Harper, R.D. Nicholas // *J. Am. Chem. Soc.* – 1966. – V. 88. - № 19. – P. 4475-4484. DOI 10.1021/ja00971a032
208. Johnston, D.E. Equilibration of diamantan-1-ol and diamantan-4-ol. Conformational enthalpy of the hydroxy-group, and an unusual example of how entropy and symmetry factors can influence relative thermodynamic stabilities / D.E. Johnston, M.A. McKerverey, J.J. Rooney // *J. Chem. Soc., Chem., Chem. Commun.* – 1972. – P. 29-30. DOI 10.1039/C39720000029
209. Paquette, L.A. Cleavage of carbon-carbon bonds with high stereochemical control. 4. Base-induced cleavage of optically active nonenolizable benzylic ketones / L.A. Paquette, J.P. Gilday // *J. Org. Chem.* – 1988. – V. 53. - № 21. – P. 4972-4978. DOI 10.1021/jo00256a013.
210. Paquette, L.A. Cleavage of carbon-carbon bonds with high stereochemical control. 7. Chiral. alpha-silyl benzoylcycloalkanes undergo base-catalyzed cleavage with retention of configuration when not sterically congested / L.A. Paquette, G.D. Maynard, C.S. Ra, M. Hoppe // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54. - № 6. – P. 1408-1418. DOI 10.1021/jo00267a032.
211. Stokes, B.J. tert-Butoxide-Mediated Protodeformylative Decarbonylation of α -Quaternary Homobenzaldehydes / B.J. Stokes, X. Cai, R.V. Amsbaugh, L.J. Drake, R.M. Kotamraju, N.J.C. Licauco // *SynOpen*. – 2024. – V. 8. - № 1. – P. 47-50. DOI 10.1055/a-2231-3108.
212. Dobeneck, H.V. über die Reaktionen der Benzilsäure in konzentrierter Schwefelsäure / H.V. Dobeneck, R. Kiefer // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1965. – V. 684. - № 1. – P. 115-127. DOI 10.1002/jlac.19656840114.

213. Ивлева, Е.А. Синтез функциональных производных адамантана на основе N-[(адамантан-1-ил) алкил] ацетамидов / Е.А. Ивлева, И.М. Ткаченко, Ю.Н. Климочкин // ЖОрХ. – 2016. – Т. 52. - № 11. – С. 1567-1573. DOI 10.1134/S1070428016110026.
214. Ивлева, Е.А. Синтез аминополикарбоновых кислот адамантанового ряда / Е.А. Ивлева, И.М. Ткаченко, В.С. Гаврилова, Ю.Н. Климочкин // ЖОрХ. – 2016. – Т. 52. - № 10. – С. 1406-1411. DOI 10.1134/s1070428012080015.
215. Шокова, Э.А. Функционализация адамантана. Синтез полифункциональных производных с различными заместителями в узловых положениях / Э.А. Шокова, В.В. Ковалев // Журн. орг. химии. – 2012. – Т. 48. - № 8. – С. 1013-1044.
216. Патент SU 491616 A1. Способ получения ациламинопроизводных адамантана / Бутенко Л.Н., Хардин А.П. – Заявлено 31.07.1973. – Оpubл. 15.11.1975.
217. Бутенко, Л.Н. Об образовании катиона адамантана в смеси серной и азотной кислот / Л.Н. Бутенко, А.П. Хардин // ЖОрХ. – 1973. – Т. 9. - № 4. – Р. 846.
218. Iesce, M.R. Photooxygenation of furans in water and ionic liquid solutions / M.R. Iesce // Green Chem. – 2009. – V. 11. - №12. – P. 2030-2033. DOI 10.1039/b914726h
219. de Jong, J.C. Asymmetric Diels-Alder reactions with 5-menthyloxi-2-(5*H*)-furanone / J.C. de Jong, F. van Bolhuis, B.L. Feringa // Tetrahedron: Asymmetry. – 1991. – V. 2. - № 12. – P. 1247-1262. DOI 10.1016/s0957-4166(00)80024-5
220. Sivak, I. Straightforward synthesis of functionalized (E)-3-acrylacrylic acids // I. Sivak, J. Vaclav, D. Derkes, A. Kolarovic // Tetrahedron. – 2015. – V. 71. - № 47. – P. 8876-8884. DOI 10.1016/j.tet.2015.10.003
221. Tkachenko, I.M. A New Route for the Oxidative Cleavage of Substituted Carbonylfurans as an Approach to 4-Oxobutanoic Acids / I.M.

- Tkachenko, N.A. Ivanova, K.S. Khrapovitskaya, O.A. Lodochnikova, Y.N. Klimochkin // *Synlett.* – 2026. V. 37. – №4. – P. 550-554. DOI 10.1055/a-2770-5473
222. Sibiryakova, A.E. Asymmetric Synthesis of Adamantyl GABA Analogues / A.E. Sibiryakova, V.A. Shiryaev, A.N. Reznikov, A.A. Kabanova, Y.N. Klimochkin // *Synthesis.* – 2019. – V. 51. - № 2. – P. 463-469. DOI 10.1055/s-0037-1610824.
223. Tkachenko, I.M. Towards a qualitative understanding of the carbonyl reactivity of α -substituted ethyl 5-oxohomoadamantyl-4-carboxylates / I.M. Tkachenko, V.A. Shiryaev, Y.N. Klimochkin // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – V. 21. - № 27. – P. 5629-5642. DOI 10.1039/D3OB00777D.
224. Климочкин, Ю.Н. Синтез и оценка психотропной активности каркасных производных альфа-пирролидона / Ю.Н. Климочкин, И.М. Ткаченко, А.Н. Резников, В.А. Ширяев, М.С. Казачкова, Н.С. Ковалев, Д.А. Бакулин, Е.Е. Абросимова, Д.В. Куркин, И.Н. Тюренков // *Биоорг. химия.* – 2021. – Т. 47. - № 6. – С. 823-836. DOI 10.31857/S0132342321060105.
225. Ковалев, Н.С. Влияние нового адамантанового производного ГАМК на уровень неврологического дефицита в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения / Н.С. Ковалев, Д.А. Бакулин, Д.В. Куркин, Е.Е. Абросимова, Л.А. Саблина, М.Ю. Воронцов, Е.А. Фомичев, И.Н. Тюренков, Ю.Н. Климочкин, К.М. Бормашева, А.Ю. Каримова, И.М. Ткаченко // *Соврем. пробл. науки и образования.* – 2021. – № 5. – С. 61.
226. Gao, G. Highly stable porous-carbon-coated Ni catalysts for the reductive amination of levulinic acid via an unconventional pathway / G. Gao, P. Sun, Y. Li, F. Wang, Z. Zhao, Y. Qin, F. Li // *ACS Catal.* – 2017. – V. 7. - № 8. – P. 4927-4935. DOI 10.1021/acscatal.7b01786
227. Łastawiecka, E. Asymmetric Transformations of Levulinic Acid to γ -Valerolactone and 5-Methylpyrrolidin-2-one Derivatives: Chiral Compounds

- with Biological Potential / E. Łastawiecka, K. Szwaczko // *Symmetry*. – 2025. – V. 17. - № 1. – P. 82. DOI 10.3390/sym17010082
228. Wallach, O. Zur Kenntniss der Terpene und der ätherischen Oele; Zweiundzwanzigste Abhandlung. I. Ueber die Bestandtheile des Tujaöls / O. Wallach // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1893. – V. 272. - № 1. – P. 99-122. DOI 10.1002/jlac.18932720103
229. Lukasiewicz, A. A study of the mechanism of certain chemical reactions – mI / A. Lukasiewicz // *Tetrahedron*. – 1963. – V. 19. - № 11. – P. 1789-1799. DOI 10.1016/s0040-4020(01)99253-1
230. Brown, H.C. Acid-base studies in gaseous systems. 11. The anomalous base strength of the methylamines; A new manifestation of steric strain / H.C. Brown, H. Bartholomay Jr., M.D. Taylor // *J. Am. Chem. Soc.* – 1944. – V. 66. - № 3. – P. 435-442. DOI 10.1021/ja01231a039.
231. Tidwell, T.T. Sterically crowded organic molecules: synthesis, structure and properties / T.T. Tidwell // *Tetrahedron*. – 1978. – V. 34. - № 13. – P. 1855-1868. DOI 10.1016/0040-4020(78)80089-1.
232. Ma, F. Novel deoxyvasicinone derivatives as potent multitarget-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease: Design, synthesis, and biological evaluation / F. Ma, H. Du // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 140. – P. 118-127. DOI 10.1016/j.ejmech.2017.09.008.
233. Shidore, M. Benzylpiperidine-linked diarylthiazoles as potential anti-Alzheimer's agents: synthesis and biological evaluation / M. Shidore, J. Machhi, K. Shingala, P. Murumkar, M. K. Sharma, N. Agrawal, A. Tripathi, Z. Parikh, P. Pillai, M. R. Yadav // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59. – №. 12. – P. 5823-5846. DOI 10.1021/acs.jmedchem.6b00426.
234. Ismaili L. Multitarget compounds bearing tacrine-and donepezil-like structural and functional motifs for the potential treatment of Alzheimer's disease / L. Ismaili, B. Refouvelet, M. Benchekroun, S. Brogi, M. Brindisi, S. Gemma, G. Campiani, S. Filipic, D. Agbaba, G. Esteban, M. Unzeta, K.

- Nikolic, S. Butini, J. Marco-Contelles // *Prog. Neurobiol.* – 2017. – V. 151. – P. 4-34. DOI 10.1016/j.pneurobio.2015.12.003.
235. Zha, X. Novel tacrine–benzofuran hybrids as potent multitarget-directed ligands for the treatment of Alzheimer’s disease: design, synthesis, biological evaluation, and X-ray crystallography / X. Zha, D. Lamba, L. Zhang, Y. Lou, C. Xu, D. Kang, L. Chen, Y. Xu, L. Zhang, A. De Simone, S. Samez, A. Pesaresi, J. Stojan, M. G. Lopez, J. Egea, V. Andrisano, M. Bartolini // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59. – №. 1. – P. 114-131. DOI 10.1021/acs.jmedchem.5b01119.
236. Manzoor, S. Dual targeting of acetylcholinesterase and tau aggregation: Design, synthesis and evaluation of multifunctional deoxyvasicinone analogues for Alzheimer’s disease / S. Manzoor, M. T. Gabr, B. Rasool, K. Pal, N. Hoda // *Bioorg. Chem.* – 2021. – V. 116. – 105354. DOI 10.1016/j.bioorg.2021.105354.
237. Prut, L. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review / L. Prut, C. Belzung // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – V. 463. - № 1-3. – P. 3-33. DOI 10.1016/S0014-2999(03)01272-X
238. Colla, A. Trihaloacetylated enol ethers-general synthetic procedure and heterocyclic ring closure reactions with hydroxylamine / A. Colla, M.A. Martins, G. Clar, S. Krimmer, P. Fischer // *Synthesis.* – 1991. – V. 1991. – № 06. – P. 483-486. DOI: 10.1055/s-1991-26501. 177.
239. Zanatta, N. Convenient synthesis of furan-3-carboxylic acid and derivatives / N. Zanatta, D. Faoro, S.C. Silva, H.G. Bonacorso, M.A. Martins // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45. – № 29. – P. 5689-5691. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.05.109.
240. Климочкин, Ю.Н. Однореакторный метод получения гидроксипроизводных каркасного строения / Ю.Н. Климочкин, А.В. Юдашкин, Е.О. Жилкина, Е.А. Ивлева, И.К. Моисеев, Я.Ф. Опис // *ЖОрХ.* – 2017. – Т. 53. – № 7. – С. 971-976. DOI 10.1134/S1070428017070028.

241. Ширяев, В.А. Синтез 3-замещенных 1-дихлорметиладамантанов / В.А. Ширяев, Д.О. Еремеев, Ю.Н. Климочкин // ЖОрХ. – 2025. – Т. 61. – № 6. – С. 674-681. DOI 10.1134/S1070428024090045
242. Hoang, H.N. CO₂-expanded bio-based liquids as novel solvents for enantioselective biocatalysis / H.N. Hoang, Y. Nagashima, S. Mori, H. Kagechika, T. Matsuda, // Tetrahedron. – 2017. – V. 73. – №. 20. – P. 2984-2989. DOI 10.1016/j.tet.2017.04.024.
243. Drakopoulos, A. Affinity of rimantadine enantiomers against influenza A/M2 protein revisited / A. Drakopoulos, C. Tzitzoglaki, C. Ma, K. Freudenberger, A. Hoffmann, Y. Hu, G. Gauglitz, M. Schmidtke, J. Wang, A. Kolocouris // ACS Med. Chem. Lett. – 2017. – V. 8. – №. 2. – P. 145-150. DOI 10.1021/acsmchemlett.6b00311.
244. Ширяев, А.К. Новый вариант генерации илида серы при проведении реакции Кори / А.К. Ширяев, И.К. Моисеев // ЖОрХ. – 1988. – Т. 58. – № 7. – С. 1680-1681.
245. Farcasiu, D. Relative reactivity of bridgehead adamantyl and homoadamantyl substrates from solvolyses with heptafluorobutyrate as a highly reactive carboxylate leaving group. Absence of S_N2 character of solvolysis of tert-butyl derivatives / D. Farcasiu, J. Jaehme, C. Ruechardt // J. Am. Chem. Soc. – 1985. – V. 107. – №. 20. – P. 5717-5722. DOI 10.1021/ja00306a019.
246. Chandrasekhar, S. Enantioselective reduction of ketones with NaBH₄/diglyme possibly catalysed by trialkyl borate: optically active sec alcohols from prochiral ketones with catalytic (–)-menthol: autocatalysis option / S. Chandrasekhar, R. Hota // Tetrahedron: Asymmetry. – 1985. – V. 16. № 4. – P. 751-754. DOI 10.1021/ja01156a532
247. Schleyer, P. R. The Relative Stability of Bridged Hydrocarbons. II. endo-and exo-Trimethylenenorbornane. The Formation of Adamantane / P.R. Schleyer, M.M. Donaldson // J. Am. Chem. Soc. – 1960. – V. 82. – №. 17. – P. 4645-4651. DOI 10.1021/ja01502a050.

248. Schreiner, P. R. Overcoming lability of extremely long alkane carbon carbon bonds through dispersion forces / P.R. Schreiner, L.V. Chernish., P.A. Gunchenko, E.Y. Tikhonchuk, H. Hausmann, M. Serafin, S. Schlecht, J.E.P. Dahl, R. M.K. Carlson, A.A. Fokin // *Nature*. – 2011. – V. 477. – № 7364. – P. 308-311. DOI 10.1038/nature10367.
249. Masamune, T. A convenient synthesis of 5-substituted-2,5-dihydro-2-furoic acids / T. Masamune, M. Ono, H. Matsue // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1975. – V. 48. – №. 2. – P. 491-496. DOI 10.1246/bcsj.48.491.
250. Hu H.W. Photocatalytic decarboxylative alkylation of electron-rich heteroarenes with alkyl N-hydroxyphthalimide esters / H.W. Hu, C. Zhang, Y.M. Yang, H.Q. Deng, Z.Y. Tang // *Tetrahedron Lett.* – 2022. – V. 103. – P. 153966. DOI 10.1016/j.tetlet.2022.153966.
251. Brook, A. G. Stable solid silaethylenes / A.G. Brook, S.C. Nyburg, F. Abdesaken, B. Gutekunst, G. Gutekunst, R. Krishna, M.R. Kallury, Y.C. Poon, Y.M. Chang, W.N. Winnie // *J. Am. Chem. Soc.* – 1982. – V. 104. – № 21). – P. 5667-5672. DOI 10.1021/ja00385a019.
252. Ryu, I. Tin-free Giese reaction and the related radical carbonylation using alkyl iodides and cyanoborohydrides / I. Ryu, S. Uehara, H. Hirao, T. Fukuyama // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. - № 5. – P. 1005-1008. DOI 10.1021/ol7031043.
253. Kunkel E. Ringöffnungsreaktionen von 2 Siloxycyclopropancarbonsäuremethylestern zu 4-Oxoalkansäurederivaten / E. Kunkel, I. Reichelt, H.U. Reißig // *Liebigs Ann. Chem.* – 1984. – V. 1984. – №. 4. – P. 802-819. DOI 10.1002/jlac.198419840416.
254. Inaba, S. Metallic nickel-mediated synthesis of ketones by the reaction of benzylic, allylic, vinylic, and pentafluorophenyl halides with acid halides / S Inaba, R.D. Rieke // *J. Org. Chem.* – 1985. – V. 50. – №. 9. – P. 1373-1381. DOI 10.1021/jo00209a006.
255. Cherney A.H. Pd-catalyzed Fukuyama cross-coupling of secondary organozinc reagents for the direct synthesis of unsymmetrical ketone / A.H.

Cherney, S.E. Reisman // *Tetrahedron*. – 2014. – V. 70. – №. 20. – P. 3259-3265. DOI 10.1016/j.tet.2013.11.104.

256. Deng, Y. One-step asymmetric construction of 1,4-stereocenters via tandem mannich-isomerization reactions mediated by a dual-functional betaine catalyst / Y. Deng, X. Shi, G. Shi, X. Lu, J. Luo, L. Deng // *JACS Au*. – 2022. – V. 2. – №. 12. – P. 2678-2685. DOI 10.1021/jacsau.2c00465.

Автор выражает искреннюю благодарность и признательность своему научному руководителю – д.х.н., профессору Ю.Н. Климочкину за помощь на всех этапах выполнения работы, советы, всестороннюю поддержку и возможность заниматься научной деятельностью, к.х.н., доц. Е.А. Ивлевой за помощь в оформлении диссертации, к.х.н., доц. Д.С. Никерову, к.х.н., доц. М.Р. Баймуратову, асс. А.В. Мерзлякову за съемку и помощь с расшифровкой ЯМР-спектров, зав. лабораторией дифракционных методов исследований, к.х.н. О.А. Лодочниковой (ИОФХ им. А.Е. Арбузова) за выполнение рентгеноструктурного анализа, а также студентам, внесшим вклад в работу, А.А. Еруковой и В.Д. Петряхиной. Отдельная благодарность асс. К.С. Храповицкой за участие и ценную помощь в оформлении работы. Базовым навыкам работы в лаборатории и любовью к органической химии я обязана к.х.н., доц. И.М. Ткаченко, которому также выражаю благодарность за всестороннюю поддержку и помощь в выполнении работы.