

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Самара 2026 г

Работа выполнена на кафедре органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет».

**Научный
руководитель:**

Климочкин Юрий Николаевич
доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой «Органическая химия»

**Официальные
оппоненты:**

Иванова Ольга Александровна
доктор химических наук, ведущий научный
сотрудник
ФГБОУ ВО "Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова", г. Москва

Учускин Максим Григорьевич
кандидат химических наук, ведущий научный
сотрудник
ФГАОУ ВО "Пермский государственный
национальный исследовательский университет",
г. Пермь

**Ведущая
организация:**

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный
исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского», г. Саратов

Защита состоится «08» сентября 2026 г. В 12:30 на заседании диссертационного совета 24.2.377.03 при ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» по адресу: 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, ауд. 200.

Отзывы по данной работе в двух экземплярах, заверенные гербовой печатью, просим направлять по адресу: Россия, 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, Главный корпус, на имя ученого секретаря диссертационного совета 24.2.377.03; тел./факс (846) 3322122; e-mail: orgchem@samgtu.ru. В отзыве просим указывать почтовый адрес, номер телефона, электронную почту, наименование организации, должность, шифр и наименование научной специальности.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Самарского государственного технического университета (ул. Первомайская, 18) и на сайте диссертационного совета 24.2.377.03 <https://d24237703.samgtu.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.377.03,
кандидат химических наук, доцент

Ивлева Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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. ГАМК является основным ингибирующим нейромедиатором центральной нервной системы (ЦНС), а также оказывает влияние на работу некоторых других систем организма. В современных реалиях синтетические аналоги ГАМК повсеместно используются в терапии и симптоматическом лечении широкого спектра нарушений деятельности ЦНС, что обуславливает необходимость постоянного поиска новых эффективных производных этого ряда. Например, фенибут и толибут обладают анксиолитическим и ноотропным действием, баклофен является миорелаксантом центрального действия, противосудорожные препараты габапентин и вигабатрин применяются в терапии эпилепсии. Рацетамы (циклические аналоги ГАМК) также повсеместно применяются в терапии заболеваний ЦНС, в частности, используемый при лечении нарушений памяти пирацетам, противоэпилептический препарат бриварацетам, потенциальный ноотропный препарат фазорацетам.

Особый интерес представляет возможность введения в структуру молекулы ГАМК фармакофорного адамантанового фрагмента, повышающего липофильность и метаболическую стабильность соединений, а также оказывающего значительное влияние на их биологическую активность. Постоянно ведущиеся исследования в этой области открывают доступ к новым потенциальным лекарственным препаратам или изучению новых областей применения уже зарегистрированных лекарств. В современной фармации применяется группа препаратов, содержащих адамантановый фрагмент, например, противовирусный препарат римантадин, применяемый при лечении болезни Альцгеймера и деменции антагонист NMDA-рецепторов мемантин, обладающий противогерпетическим действием тримантадин, применяемый в терапии сахарного диабета 2-го типа ингибитор дипептидилпептидазы-4 саксаглиптин. Синтезированный ранее в СамГТУ гидрохлорид 4-(адамантан-1-ил)-4-аминобутановой кислоты (ВКМ-22) показал

антидепрессантное и анксиолитическое действие в ходе биологических исследований на биологических моделях.

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 пироглишевой кислоты алифатических или арилсодержащих заместителей, а также адамантилирования 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 -оксобутановых 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.

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. Красновиново, 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).

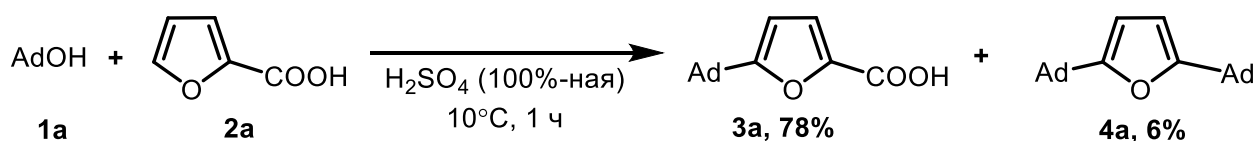
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2.1. Алкилирование фуранов, катализируемое кислотами Бренстеда

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

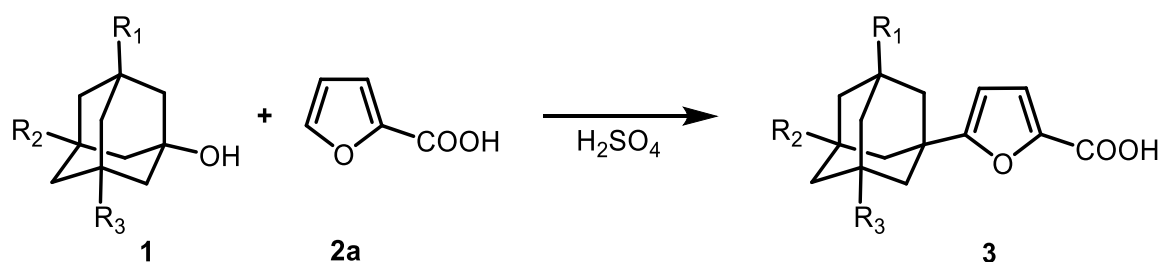
Основными объектами первой стадии нашего исследования были выбраны 5-замещенные карбонилсодержащие фураны. Наиболее распространенные пути их получения включают реакции кросс-сочетания, алкилирования дианиона пироглизиновой кислоты, реакции Меервейна и Фриделя-Крафтса. Однако каждый из подходов имеет 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.

Наиболее перспективным для дальнейших исследований, на наш взгляд, является алкилирование фуранового цикла по реакции Фриделя-Крафтса, катализируемой кислотами Бренстеда с использованием спиртов в качестве алкилирующих агентов. Адамантан-1-ол (далее AdOH) (**1a**) в этих условиях образует стабильный и реакционноспособный карбокатион. В качестве модельной реакции было выбрано взаимодействие фуран-2-карбоновой кислоты (**2a**) с адамантан-1-олом (**1a**) в концентрированной H₂SO₄.



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

С целью исследования границ применимости метода в реакцию с пирослизевой кислотой (**2а**) вводили ряд замещенных адамантанолов (**1б-и**) с получением соответствующих фуран-2-карбоновых кислот 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.



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%**

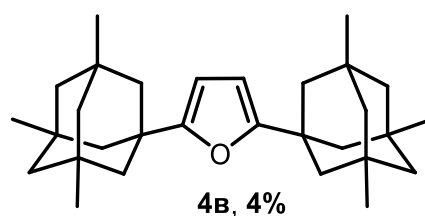
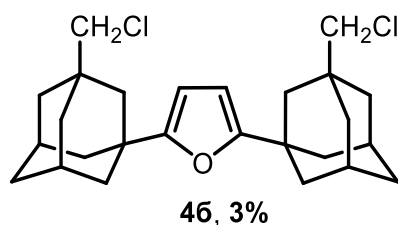
3г $R_1 = \text{CH}_2\text{Cl}, R_2 = R_3 = \text{H}$ **70%**

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%**

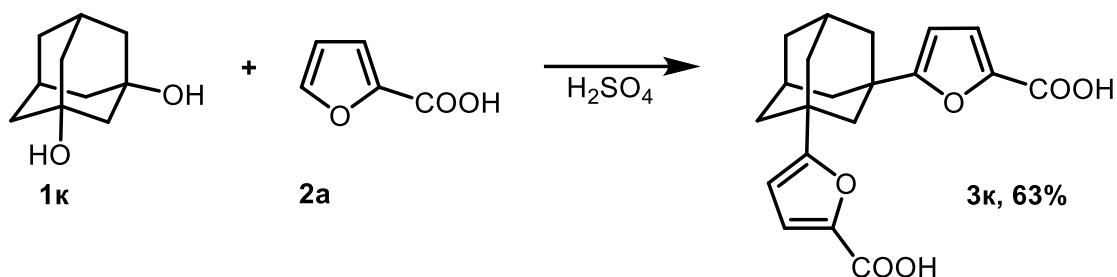
3ж $R_1 = R_2 = R_3 = \text{Me}$ **85%**

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

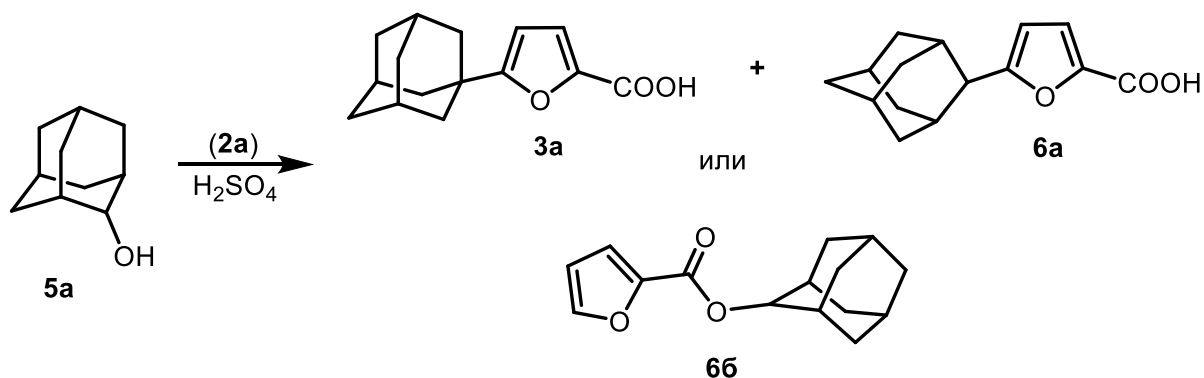


Примечательно, что, несмотря на наличие в цикле различных алкильных или дихлорметильного заместителей, обладающих акцепторным характером в составе адамантанового фрагмента, фуранкарбоновые кислоты **3б-и** были получены с достаточно высокими выходами.

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**.

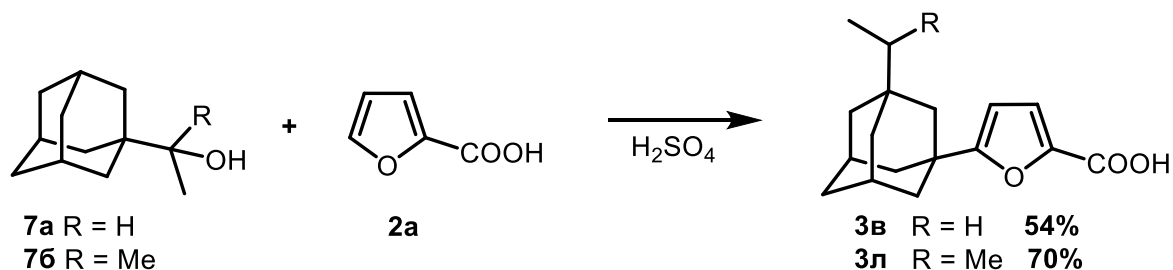


Дальнейшие исследования были направлены на изучение взаимодействия кислоты **2а** с другими спиртами адамантанового ряда **5**, **7**, **9** и др. Как известно, подобные соединения склонны к межмолекулярному гидридному переносу (intermolecular hydride transfer, ИТ) и перегруппировкам в условиях кислотного катализа. Этот процесс является причиной образования кислоты **3а** в качестве единственного продукта алкилирования фуранкарбоновой кислоты **2а** как в серной, так и в трифторуксусной кислоте.



Для подавления гидридного переноса реакцию проводили в двухфазной системе $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-CCl}_4$ при медленном добавлении спирта **5а**. Однако при этом образовывалась смесь изомерных кислот **3а** и **6а**, которую не удалось разделить. Снижение концентрации H_2SO_4 до 75% частично подавляло гидридный перенос, однако приводило к этерификации кислоты **2а** с образованием эфира **6б**.

Склонность к гидридному переносу могут проявлять и субстраты, содержащие гидроксильную группу не в каркасе адамантана, а в боковом алкильном заместителе.

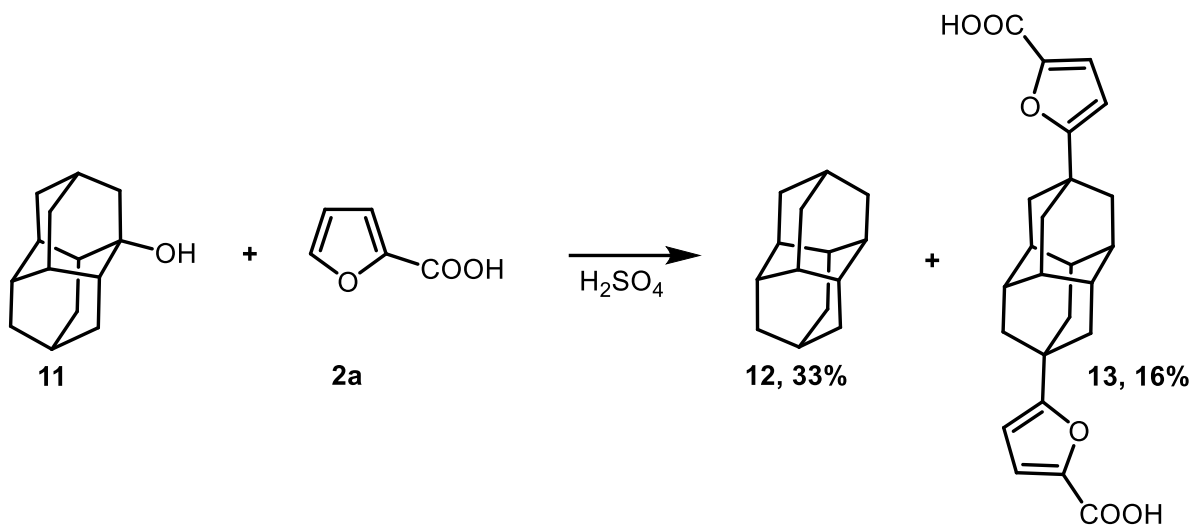


Взаимодействие спиртов **7а,б** с фуран-2-карбоновой кислотой (**2а**) приводит к образованию только кислот **3в** и **3л**, что может свидетельствовать о более высокой скорости процесса гидридного переноса по сравнению с прямым алкилированием.

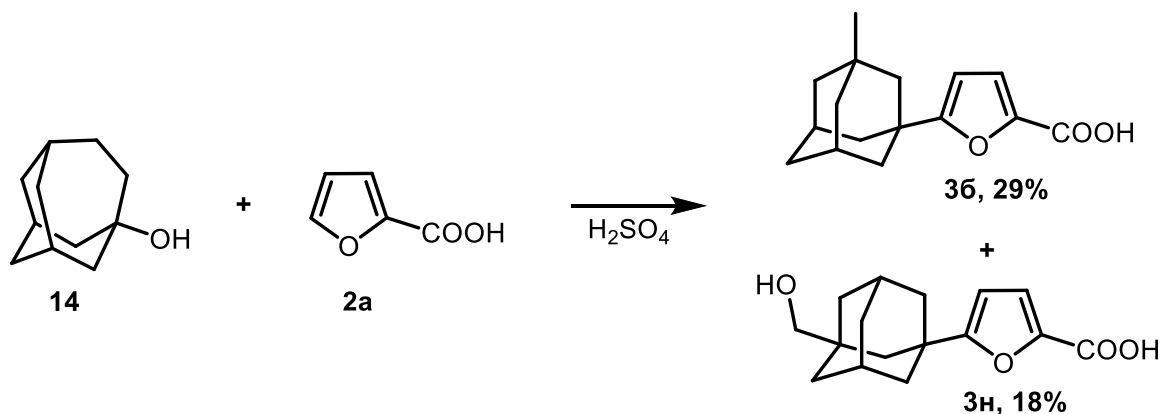
Reaction scheme showing the synthesis of 3-methyl-10-oxo-10H-phenanthrene-3-carboxylic acid (3m) and 3-hydroxy-10-oxo-10H-phenanthrene-3-carboxylic acid (3h) from 10-oxo-10H-phenanthrene-3-carboxylic acid (2a) and 10-oxo-10H-phenanthrene-3-carboxylic acid (2a) in the presence of H₂SO₄. The reaction yields 3m (26%), 3h (15%), and 9 (7%).



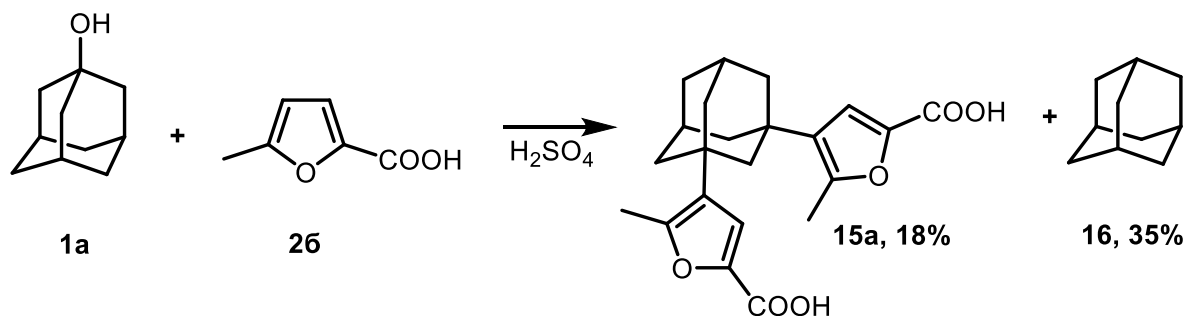
Другой представитель ряда, диамантан-1-ол (**11**) в оптимизированных условиях также оказался склонен к гидридному переносу в реакции с кислотой **2a**. Это привело к образованию симметричного продукта двойного 4,9-диалкилирования **13** наряду с диамантаном (**12**).



В реакции гомоадамантан-3-ола (**14**) с фуран-2-карбоновой кислотой (**2a**) была получена смесь продуктов адамантановой природы. Образование **3б** связано с перегруппировкой гомоадамантан-3-ильного карбокатиона в 3-метиладамантан-1-ильный. Продукт **3н**, в свою очередь, может быть получен в результате гидридного переноса, сопровождающегося 1,2-алкильным сдвигом.

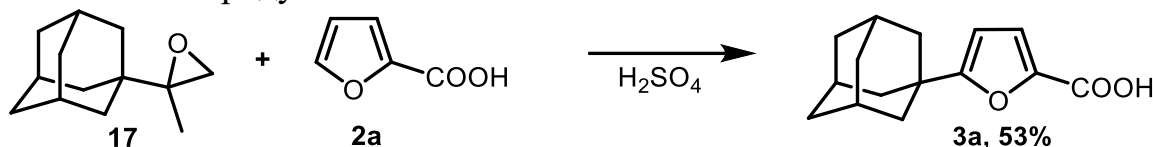


В реакции адамантан-1-ола (**1a**) с 5-метилфуран-2-карбоновой кислотой (**2б**) наблюдался межмолекулярный гидридный перенос, сопровождавшийся образованием дикарбоновой кислоты **15a** и адамантана (**16**).

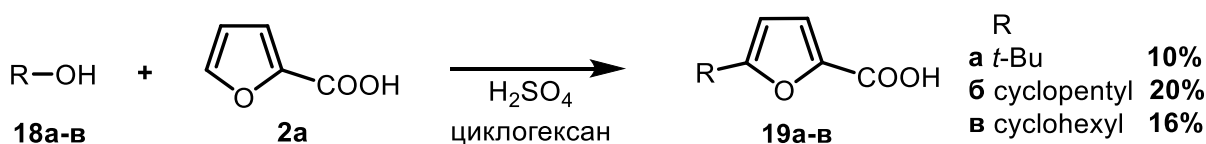


Получение 1,3-бисзамещенного производного **15a** свидетельствует о близких скоростях алкилирования и окисления промежуточного продукта моноалкилирования, что может быть связано с более низкой нуклеофильностью кислоты **2б** по сравнению с кислотой **2a**, обусловленной совокупностью электронных и стерических факторов.

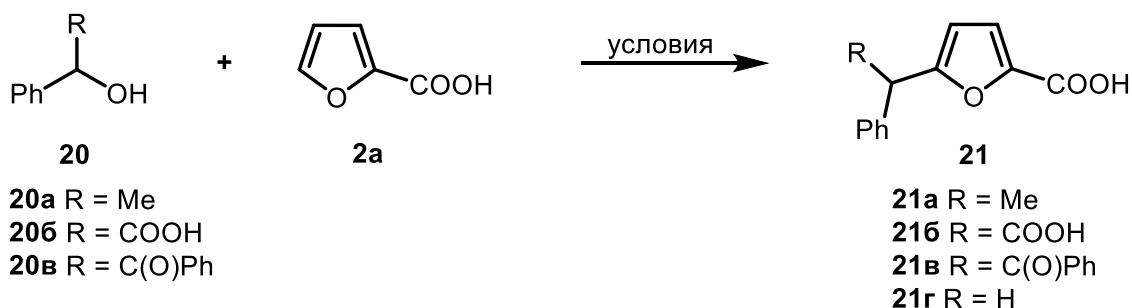
В качестве алкилирующих агентов в реакции Фриделя-Крафтса могут также рассматриваться оксираны. Взаимодействие пирослизевой кислоты (**2a**) с (адамантан-1-ил)-1-метилоксираном (**17**) сопровождалось образованием 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3a**) в качестве единственного продукта.



Применение разработанного подхода к другим алициклическим и алифатическим спиртам **18a-в** оказалось малоэффективным из-за более высокой реакционной способности и склонности образующихся катионов к элиминированию с последующей полимеризацией в среде H_2SO_4 . Оптимизация условий, включающая увеличение избытка кислоты **2a** и H_2SO_4 , а также медленное добавление спирта **18** в инертном растворителе позволила частично подавить побочные процессы. Однако выделить целевые 5-алкилзамещенные кислоты **19a-в** удалось с низкими выходами путем перекристаллизации смеси изомеров.



Использование трифторуксусной кислоты (TFA) (строка 1) или смеси H_2SO_4 -AcOH (строка 2) позволило получить кислоту **21a** в реакции кислоты **2a** с фенетиловым спиртом (**20a**) с невысокими выходами из-за низкой региоселективности реакции и склонности спирта **20a** к дегидратации с последующей олигомеризацией.



Взаимодействие фуран-2-карбоновой кислоты (**2a**) с миндальной кислотой (**20б**) (строка 3) или бензойном (**20в**) (строка 4) также сопровождалось образованием соответствующих кислот **21б** и **21в**.

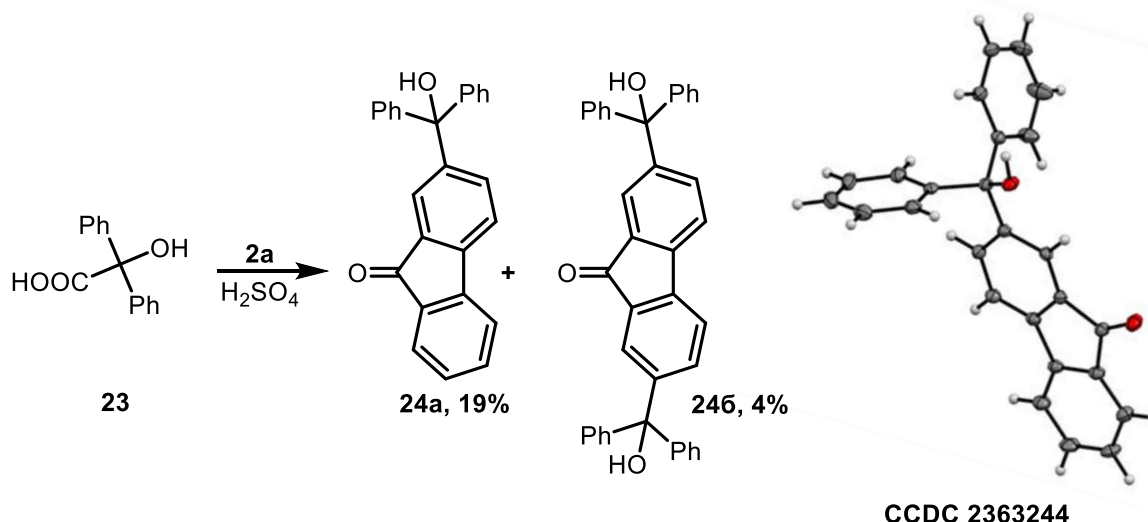
Таблица 1. Синтез 5-замещенных фуранкарбоновых кислот **21а-г**

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

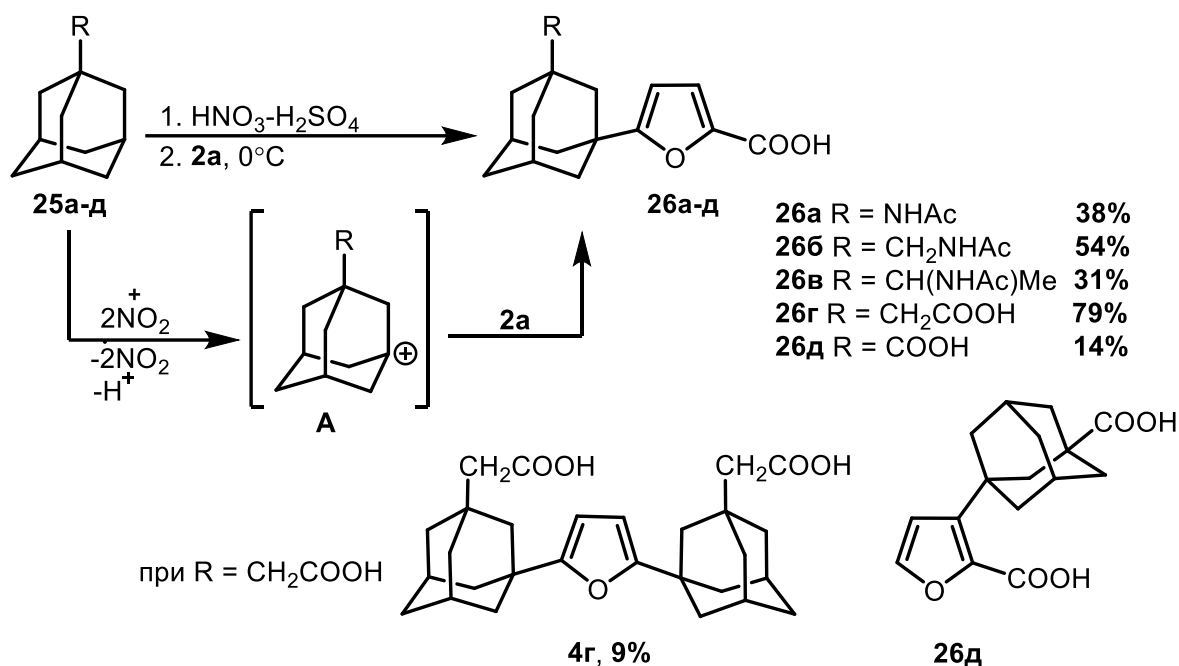
^а+PhCOOH (**22**, 28%)

Очистку продукта проводили переосаждением. В случае кислоты **21в** обработка раствором щелочи приводила к его расщеплению с образованием PhCOOH (**22**) и бензилзамещенной кислоты **21г**.

Взаимодействие бензиловой кислоты (**23**) с фуран-2-карбоновой кислотой (**2а**) сопровождалось образованием производных флуоренона **24а** и **24б** вместо ожидаемых продуктов алкилирования. Структура **24а** была подтверждена с помощью РСА.

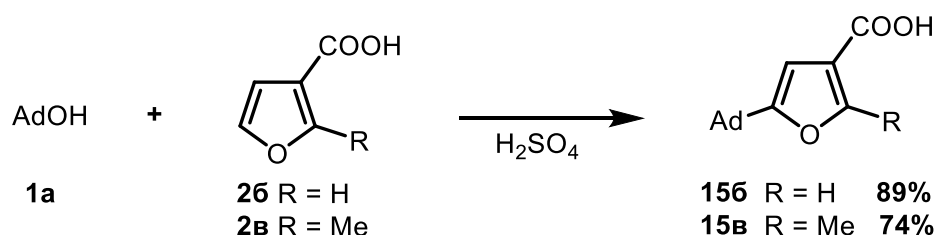


Альтернативный подход к синтезу адамантилзамещенных фуранкарбоновых кислот основан на использовании адамантанов **25**, не способных к прямому образованию карбокатиона в присутствии кислотного катализатора. Процесс включает последовательное окисление ацетиламинов **25а-в** и карбоновых кислот **25г,д** адамантанового ряда в системе HNO₃-H₂SO₄ с последующим алкилированием пироглизовой кислоты (**2а**), добавляемой в избытке, превышающем избыточное количество окислителя. Основным направлением реакции является образование 5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот **26а-г**.

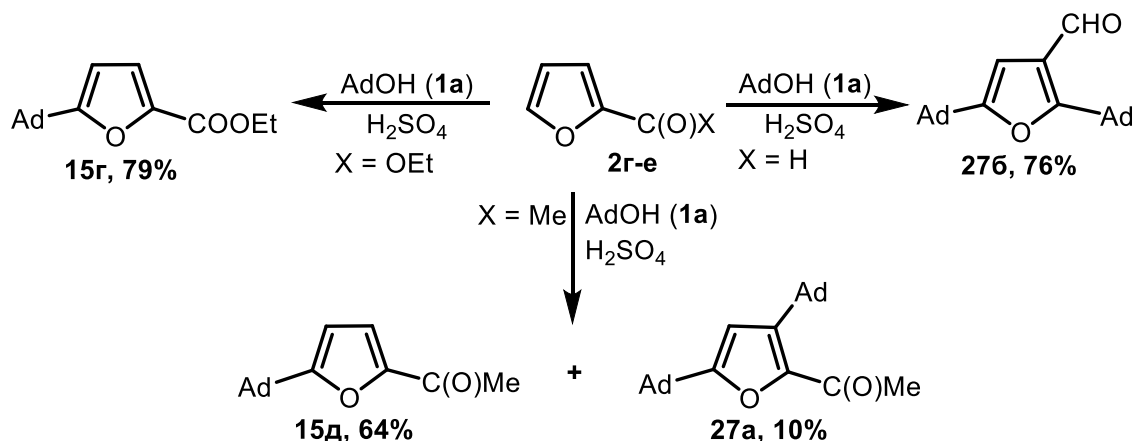


2.1.2. Синтез адамантилзамещенных карбонилфуранов

Взаимодействие фуран-3-карбоновых кислот **2b** и **2v** с AdOH (**1a**) ожидается приводило к образованию исключительно продуктов монозамещения **15b** и **15v** по 5-му положению.



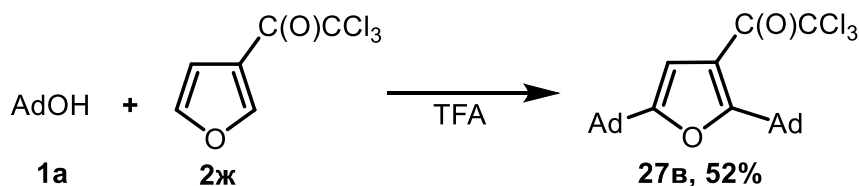
Было обнаружено, что значительное влияние на реакционную способность фурана и ход реакции оказывает электронная природа карбонильной группы субстрата.



В частности, ацильная и формильная группы в ароматическом кольце способствуют его дизамещению, в отличие от карбоксильной, как в случае с

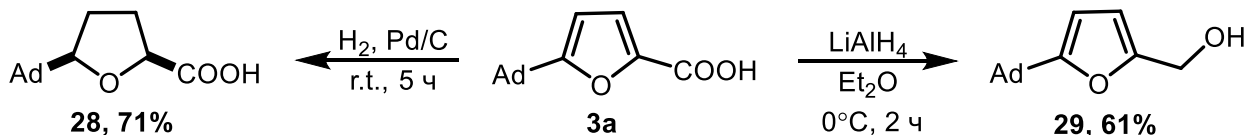
этилфуран-2-карбоксилатом (**2г**). Адамантилирование ацетилфурана (**2д**), в свою очередь, приводило к смеси 5-моно- (**15д**) и 3,5-диалкилированного (**27а**) продуктов. Адамантилирование фурфурола (**2е**) приводило к образованию только продукта дизамещения, однако в ходе реакции наблюдалось образование 2,5-диадамантил-3-формилфурана (**27б**) вместо ожидаемого 2,3-диадамантилфурфурола.

Реакция AdOH (**1а**) с 3-трихлорацетилфураном (**2ж**) в серной кислоте сопровождалась осмолением. Её замена на трифторуксусную кислоту (TFA) способствовала образованию продукта 2,5-диадамантилирования **27в**.

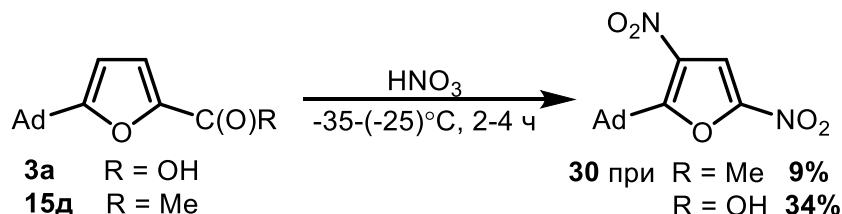


2.2. Исследование синтетического потенциала адамантилфуранов

В реакциях восстановления может быть продемонстрирована возможность селективного воздействия на различные функциональные фрагменты молекулы субстрата. Так, при гидрировании кислоты **3а** на Pd/C наблюдается образование *цис*-тетрагидрофуранкарбоновой кислоты **28**, тогда как восстановление LiAlH₄ селективно затрагивает только карбоксильную группу, приводя к фурфуриловому спирту **29**.

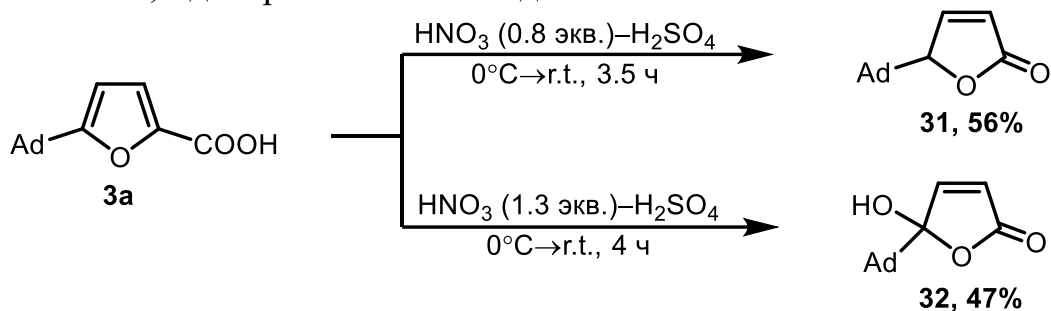


В условиях нитрования 5-адамантилзамещенных фуранов **3а** и **15д** наблюдается сохранение ароматического цикла с образованием 2,4-динитрофурана **30**. Внедрение нитрогруппы во 2-е положение цикла, по-видимому, связано с *ипсо*-замещением функциональной группы субстрата.



Фурановый цикл может рассматриваться в качестве предшественника карбоксильной группы. Так, при озонировании фуранкарбоновой кислоты **3а** образуется адамантанкарбоновая кислота **25д**. Обработка водного раствора калиевой соли **3а** KMnO₄ также приводит к кислоте **25д** и 3-гидроксиадамантан-1-карбоновой кислоте как продукту ее дальнейшего окисления.

Окисление кислоты **3a** серно-азотной смесью, содержащей 0.7-0.8 экв. HNO_3 (дым.), сопровождается декарбоксилированием с образованием бутенолида **31**. Увеличение количества азотной кислоты до 1.1-1.3 экв. приводит к гидроксидбутенолиду **32** – продукту дальнейшего окисления первично образующегося соединения **31**. Подобные гидроксидбутенолиды можно рассматривать как циклическую форму Z-оксобутеновых кислот, что подтверждает возможность использования фуранов в качестве синтетических эквивалентов 1,4-дикарбонильных соединений.



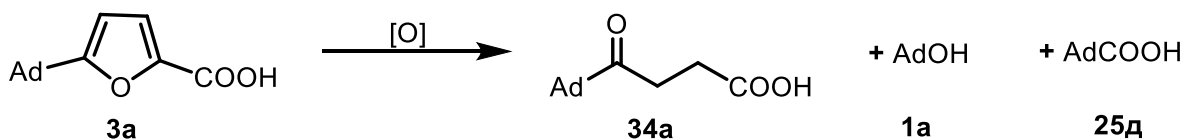
В форме *E*-изомера оксобутеновая кислота **33** может быть получена в ходе превращений фуранкарбоновой кислоты **3a** под действием брома при нагреве в водном диоксане.



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.

2.3. Окислительное расщепление замещенных фуранов

Подбор условий окислительного расщепления фуранового цикла осуществляли в среде уксусной или муравьиной кислоты в присутствии разных окислительных систем: H_2O_2 , $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}_2$, гидроперита и $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (таблица 1). В случае перекиси водорода и пероксодисульфата натрия реакцию проводили с добавлением H_2SO_4 .



Первоначальные эксперименты с H_2O_2 в AcOH показали, что окисление исходной 5-(адамантан-1-ил)фуран-2-карбоновой кислоты (**3a**) протекает только при $110-115^\circ\text{C}$ (строка 1). Добавление H_2SO_4 облегчает нуклеофильную атаку перекиси за счет повышения карбонильной активности карбоксильной группы вследствие ее протонирования. Однако это способствовало увеличению доли 1-адамантанола в смеси продуктов реакции, хотя и

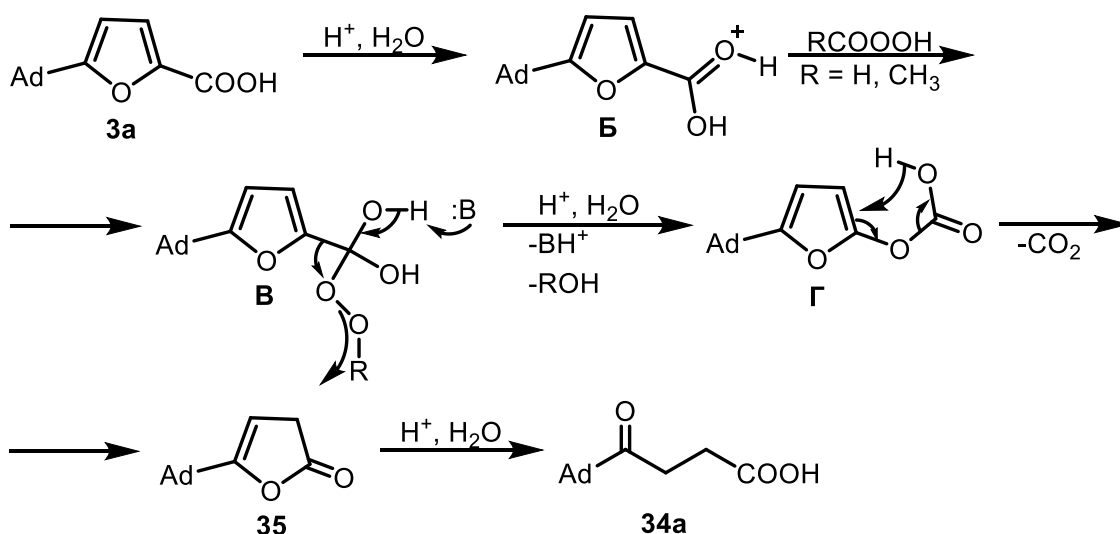
позволяло снизить температурный порог и время реакции (строки 2-6). Использование же $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (строка 7), $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}_2$ (строка 8) или гидроперита (строка 9) также приводит к значительному количеству побочных продуктов. Наилучшие результаты были достигнуты с $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (строка 10-11).

Таблица 2. Оптимизация метода синтеза оксобутановой кислоты **34a**^a

№	Окислитель	Количество окислителя, экв.	Т, °С	t, мин	Содержание в реакционной смеси, % (ГЖХ)		
					34a	25д	1a
1	H_2O_2^6	4	115	120	<2	0	3
2	H_2O_2^B	2	50	50	9	12	65
3	$\text{H}_2\text{O}_2^Г$	2	50	50	27	23	18
4		2	80	50	42	18	11
5		0.1	115	180	43	3	14
6		3	95	30	41	14	8
7	$\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	1.5 ^Д	95	30	42	21	14
8	$\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}_2$	1.5 ^Д	95	20	39	18	12
9	$(\text{NH}_2)_2\text{C}=\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}_2$	1.5 ^Д	95	30	53	15	11
10	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	1.5	115	70	78	5	6
11	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8^a$	3.5	115	50	81	6	12

^a0.5 г (2.03 ммоль) **3a**; ^биспользовали 35%-ную H_2O_2 ; ^вв смеси 96%-ная H_2SO_4 : AcOH (1:18; мл); ^гв смеси 65%-ная H_2SO_4 - AcOH (1:9; мл); ^дв пересчете на H_2O_2 .

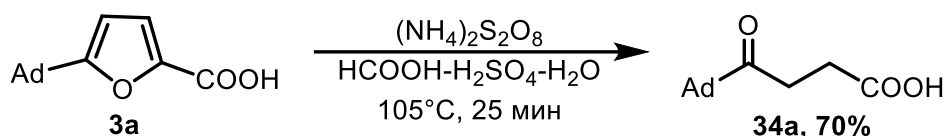
Предполагаемый механизм протекает по пути, схожему с реакцией Байера-Виллигера, и включает протонирование карбонильного атома кислорода, нуклеофильную атаку перекиси с последующей перегруппировкой пероксида **B**.



Образующийся карбонат **Г** при нагревании подвергается декарбоксилированию до 2-гидроксифурана, который переходит в более

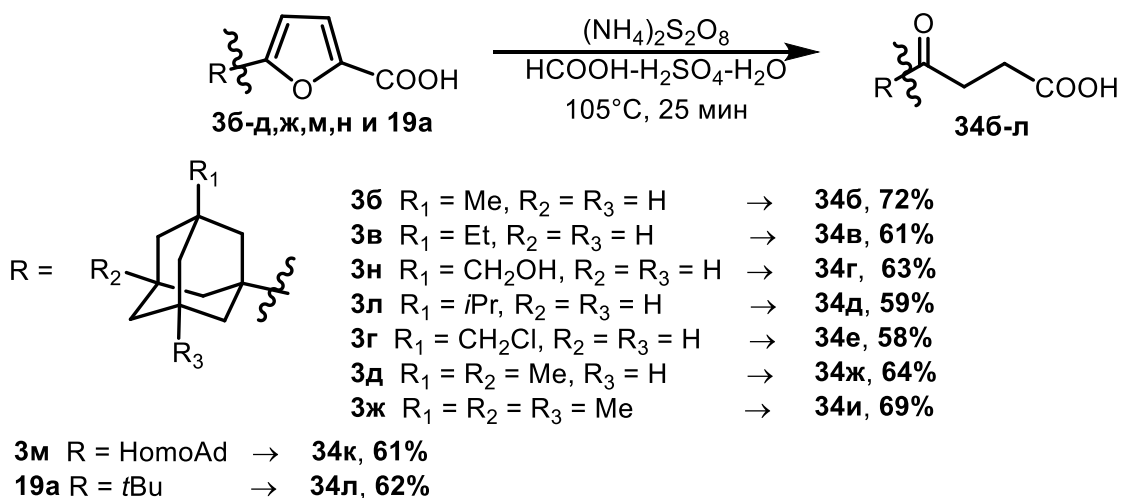
стабильную таутомерную форму (3*H*)-фуранона **35**. В кислой среде бутенолид **35** легко гидролизуется до соответствующей оксобутановой кислоты **34a**.

Наилучшие результаты были достигнуты при проведении процесса в смеси HCOOH и H₂SO₄ (15%-ная) под действием (NH₄)₂S₂O₈.

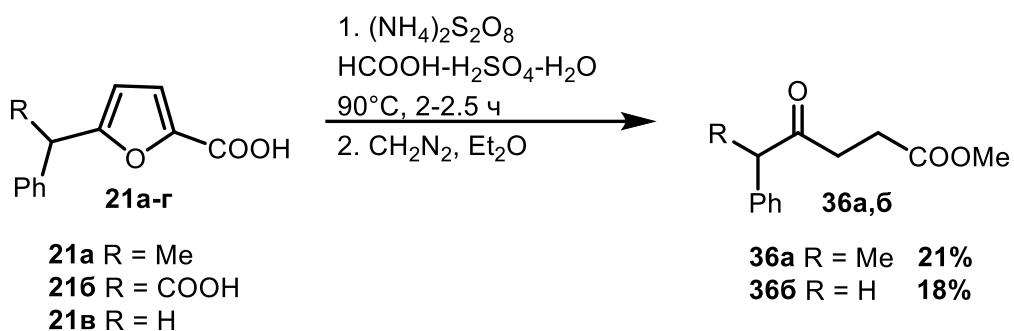


Было обнаружено, что: 1) минимизация времени реакции способствует снижению доли AdCOOH (**26д**); 2) добавление H₂SO₄ ускоряет реакцию, но её избыток приводит к образованию AdOH (**1a**); 3) окислители основной природы (NaBO₃, Na₂CO₃•1.5H₂O₂) повышают скорость реакции, но способствуют переокислению целевого продукта с повышением доли AdCOOH (**26д**) и олигомерных продуктов. Следовательно, выбор окислителя определяется его влиянием на pH среды. При этом для обеспечения образования целевого продукта критически важен избыток окислителя на протяжении реакции.

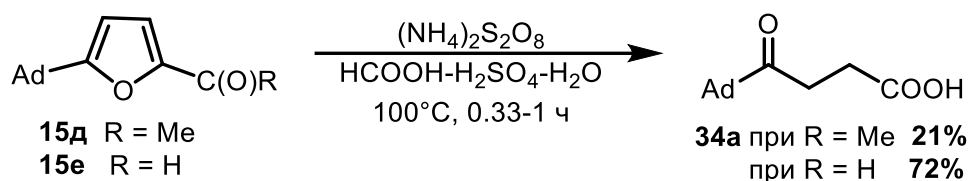
Ряд замещенных оксобутановых кислот **34б-л** был синтезирован в оптимизированных условиях на основе полученных на первой стадии 5-замещенных фуранкарбоновых кислот **3б-д,ж,м,н** и **19a** с целью определения границ применимости метода.



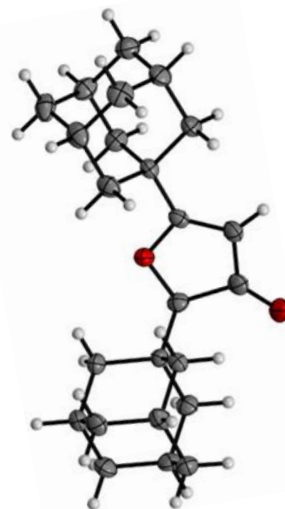
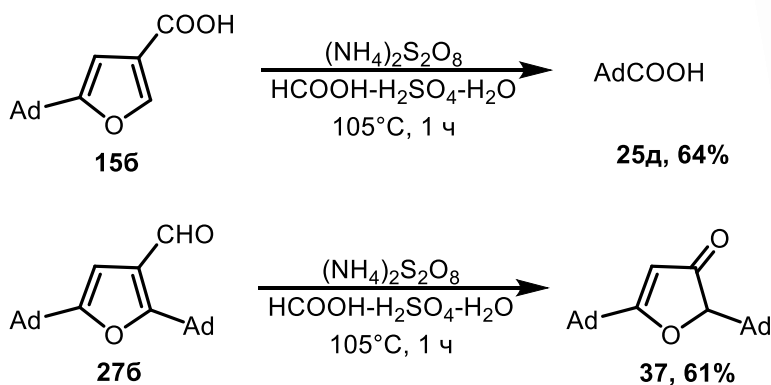
Разработанный подход показал хорошие результаты для субстратов, имеющих третичный заместитель в 5-ом положении фуранового цикла. Для арилсодержащих кислот **21a-в** выходы целевых продуктов оказались низкими. Их выделяли в виде метиловых эфиров **35a** и **35б** при обработке сырца раствором CH₂N₂ в Et₂O для облегчения выделения и очистки. В случае производного бензоина **21в** наблюдалось образование бензойной кислоты (**22**), выделенной в виде эфира. Дикарбоновая кислота **21б** в этих условиях полностью осмолялась.



В оптимизированных условиях окислительному расщеплению были подвергнуты некоторые другие адамантилфураны. 5-(Адамантан-1-ил)-2-карбонилфураны **15д** и **15е** претерпевали превращение до 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты **34а**. Причем в случае альдегида **15е** выход оказывался значительно выше.



5-(Адамантан-1-ил)фуран-3-карбоновая кислота (**15б**) в указанных условиях приводила только к адамантанкарбоновой кислоте (**25д**).



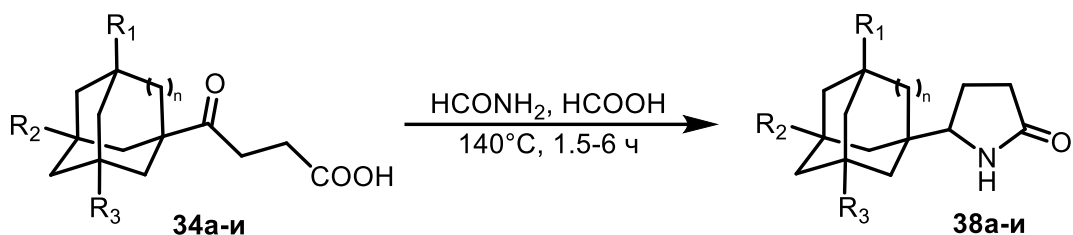
CCDC 2487051

Для 2,5-диадамантил-3-фурфурола (**27б**), 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. Структура продукта **37** была подтверждена с помощью РСА.

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

2.4.1. Восстановительное аминирование 4-оксобутановых кислот

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



$n = 1$

34а $R_1, R_2, R_3 = H$

34б $R_1 = Me, R_2 = R_3 = H$

34в $R_1 = Et, R_2 = R_3 = H$

34г $R_1 = CH_2OH, R_2 = R_3 = H$

34д $R_1 = iPr, R_2 = R_3 = H$

34е $R_1 = R_2 = Me, R_3 = H$

34ж $R_1 = R_2 = R_3 = Me$

$n = 1$

38а $R_1, R_2, R_3 = H$

75%

38б $R_1 = Me, R_2 = R_3 = H$

58%

38в $R_1 = Et, R_2 = R_3 = H$

62%

38г $R_1 = CH_2OH, R_2 = R_3 = H$

73%

38д $R_1 = iPr, R_2 = R_3 = H$

57%

38е $R_1 = R_2 = Me, R_3 = H$

61%

38ж $R_1 = R_2 = R_3 = Me$

64%

$n = 2$

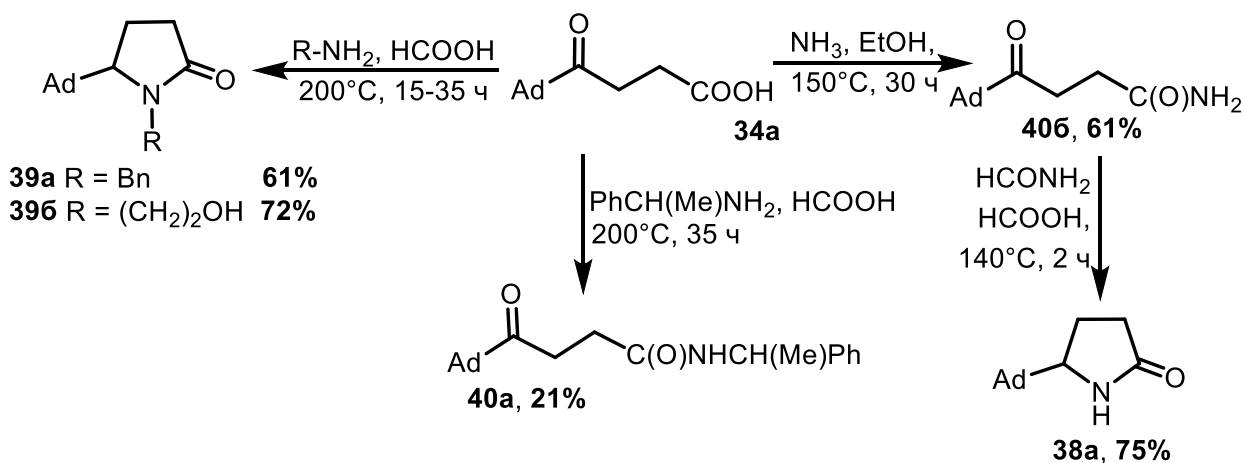
34и $R_1, R_2, R_3 = H$

$n = 2$

38и $R_1, R_2, R_3 = H$

67%

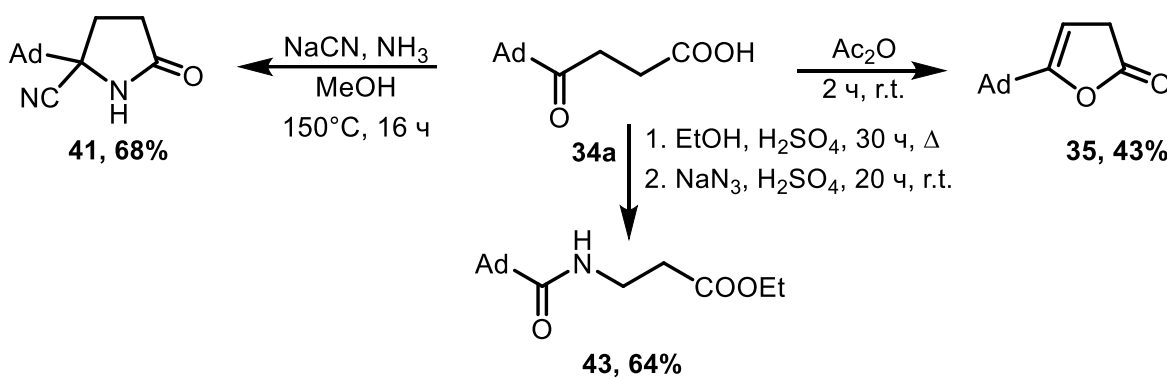
N-Замещенные пирролидин-2-оны **39а,б** получены при 200°C в сольвотермическом реакторе с использованием аминов в среде муравьиной кислоты. С первичными аминами образовывались циклические лактамы **39а,б**, тогда как с 1-фенилэтиламином основным продуктом является амид **40а**.



При обработке оксобутановой кислоты **34a** спиртовым раствором аммиака при 150°C наблюдалось образование амида **40b**. Его нагревание в HCOOH при 130-140°C в течение 2-х часов приводит к его полной циклизации в пирролидин-2-он **38a**. В аналогичных условиях более стерически нагруженный амид **40a** не приводит к образованию лактама.

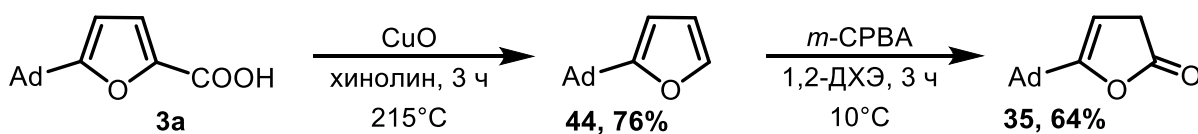
2.4.2. Иные трансформации 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты

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



N-Адамантилкарбониламиды могут быть получены в условиях реакции Шмидта. Амид **43** можно синтезировать при обработке эфира 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановой кислоты **42** NaN₃ в среде концентрированной серной кислоты.

3Н-Бутенолид **35** был получен в качестве единственного продукта при обработке оксобутановой кислоты **34a** уксусным ангидридом. Альтернативным путем такой бутенолид можно синтезировать при окислении 2-(адамантан-1-ил)фурана (**44**), полученного декарбоксилированием 5-адамантилфуранкарбоновой кислоты (**3a**), *мета*-хлорнадбензойной кислотой в 1,2-дихлорэтано.

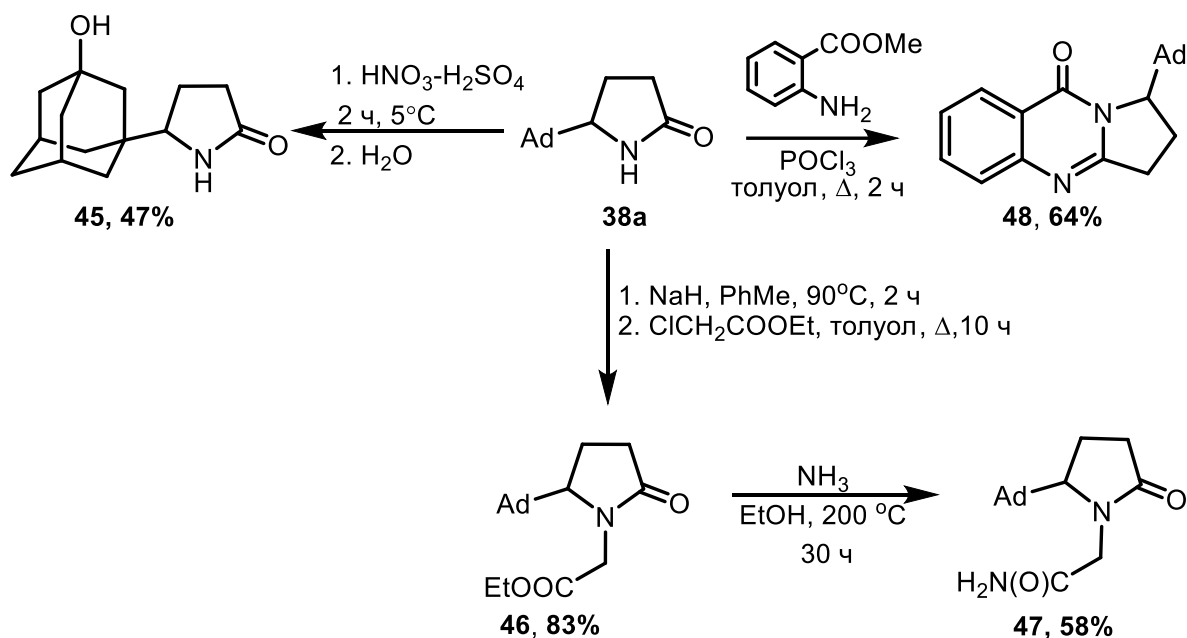


Таким образом, 4-(адамантан-1-ил)-4-оксобутановая кислота (**35a**) и её производные могут служить удобным синтетическим инструментом для получения широкого спектра структурных типов.

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

Путем окисления третичной С-Н связи каркаса в серно-азотной смеси может быть получен пирролидин-2-он **45**. Фрагмент лактама при этом оказывается не затронут.

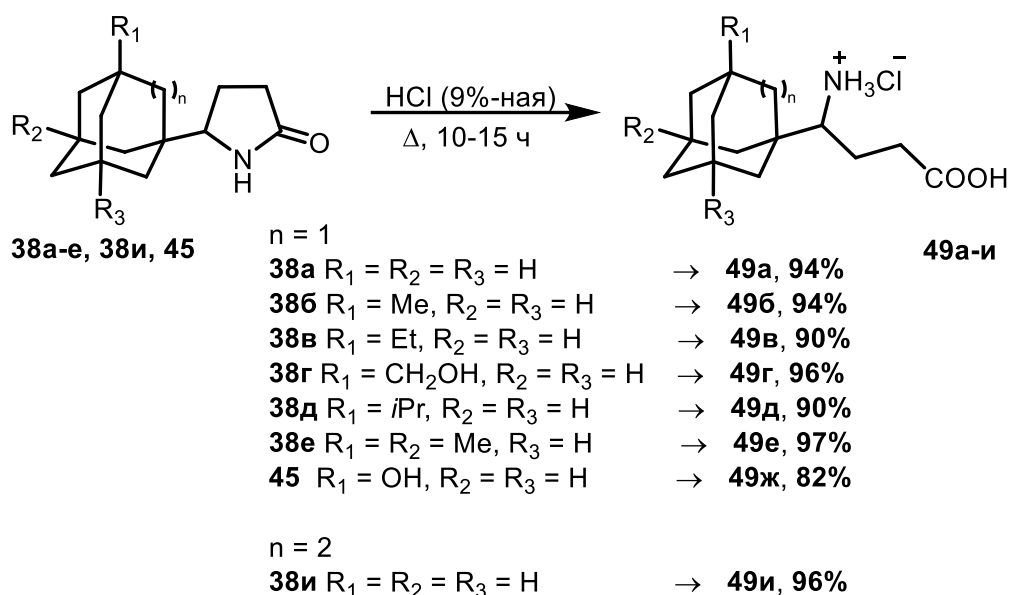
На основе пирролидин-2-она **38a** могут быть синтезированы адамантилсодержащие аналоги лекарственных препаратов для будущих биологических испытаний. Это было продемонстрировано на примере пирацетама. N-Алкилированием лактама **38a** этилхлорацетатом в кипящем толуоле в присутствии NaH в инертной атмосфере получали пирролидинон **46**. Полученный эфир далее подвергали аммонолизу в спиртовом растворе аммиака с образованием 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.



Адамантилзамещенное производное **48** хиназолинового алкалоида дезоксиазицинона, относящегося к двойным ингибиторам ацетилхолинэстеразы, может быть получено в ходе реакции пирролидин-2-она **38a** с метилантранилатом в присутствии оксихлорида фосфора в толуоле.

2.6. Синтез γ -адамантилзамещенных аналогов ГАМК

γ -Аминомасляные кислоты в виде соответствующих солей могут быть получены из пирролидин-2-онов **38a-e**, **38и** и **45** в 9%-ном растворе соляной кислоты при кипячении.



Некоторые из синтезированных соединений протестированы на биологическую активность, в частности, гидрохлориды аминокислот **49г** и **49и**, являющиеся аналогами ГАМК, проявляют выраженное седативное действие. Среди адамантилфуранов **15в** проявил умеренную активность в отношении вируса группа А (H1N1), а спирт **30** – в отношении вируса осповакцины. Кислоты **3в, д, м** показали умеренную активность в отношении вируса SARS-CoV-2, а фуран-3-карбоновая кислота **15б** обладает выраженными противовирусными свойствами в отношении того же вируса. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости синтеза ряда схожих структур с целью поиска наиболее эффективных соединений-лидеров.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

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 3Н(5Н)-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.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. 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.
2. Ткаченко, И.М. Окислительное расщепление полизамещенных фуранов / И.М. Ткаченко, К.С. Храповицкая, **Н.А. Иванова**, Ю.Н. Климошкин // Изв. РАН. Сер. Хим. – 2025. – Т. 74. – №11. – С. 1-15.
3. 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.

Тезисы докладов и материалы конференций

4. Храповицкая, К.С. Синтез адамантилированных фуранов как предшественников потенциальных терапевтических агентов против нейродегенеративных заболеваний / К.С. Храповицкая, И.М. Ткаченко, **Н.А. Иванова**, Ю.Н. Климошкин // В сб. тез. докл. «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург. – 2023. – С. 494.
5. Климошкин, Ю.Н. Фурановая методология синтеза аналогов ГАМК / Ю.Н. Климошкин, И.М. Ткаченко, **Н.А. Иванова**, К.С. Храповицкая // В сб. тез. докл. «Седьмой Северо-Кавказский симпозиум по органической химии». Ставрополь. – 2024. – С. 36.
6. Ткаченко, И.М. Окислительное расщепление фуранового цикла как ключ к синтезу широкого разнообразия аналогов ГАМК и рацетамов / И.М. Ткаченко, К.С. Храповицкая, **Н.А. Иванова**, Ю.Н. Климошкин // В сб. тез. докл. «6-я Российская конференция по медицинской химии». Нижний Новгород. – 2024. – С. 299.
7. Климошкин, Ю.Н. Окислительные трансформации полизамещенных фуранов – новая стратегия синтеза структурно диверсифицированных аналогов ГАМК / Ю.Н. Климошкин, И.М. Ткаченко, **Н.А. Иванова**,

К.С. Храповицкая // В сб. тез. докл. «XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии». Сириус. – 2024. – С. 49.

8. **Иванова, Н.А.** Новый подход к синтезу 5-замещённых фуранкарбоновых кислот / Н.А. Иванова, И.М. Ткаченко, К.С. Храповицкая, Ю.Н. Климочкин // В сб. тез. докл. «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней». Красновидово. – 2024. – С. 42.

9. Klimochkin, Y.N. Furan methodology in the synthesis of GABA analogues / Y.N. Klimochkin, I.M. Tkachenko, **N.A. Ivanova**, K.S. Khrapovitskaya // In: Book of abstracts of «The Seventh International Scientific Conference Advances in Synthesis and Complexing». Moscow. – 2025. – P. 42.

10. Климочкин, Ю.Н. Алкильный сдвиг в полициклических субстратах – путь к новым аналогам ГАМК / Ю.Н. Климочкин, И.М. Ткаченко, А.В. Мерзляков, А.Н. Богданова, К.Р. Незамутдинова, **Н.А. Иванова**, В.А. Гладаренко // В сб. тез. докл. «IX Международная конференция "Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов"». Пермь. – 2025. – С. 41.

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, 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.

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета

24.2.377.03 при ФГБОУ ВО

«Самарский государственный технический университет»

(протокол № 8 от «30» июня 2026 г.)

Заказ № ____ Тираж 100 экз.

Форм. лист. 60×84/16. Отпечатано на ризографе.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»

Отдел типографии и оперативной печати

443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244