

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОМЕТОКСИМЕТИЛИДЕНЦИКЛОПЕНТЕНДИОНА НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО РАСЩЕПЛЕНИЯ АЛЛИЛЬНОЙ ДВОЙНОЙ СВЯЗИ 2-АЛЛИЛ-2,4-ДИХЛОР-5-(2,4,6-ТРИМЕТОКСИФЕНИЛ)-ЦИКЛОПЕНТ-4-ЕН-1,3-ДИОНА

©2024 г. В. А. Егоров, Л. С. Хасанова, Ф. А. Гималова*, М. С. Мифтахов

Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,
просп. Октября, 69, Уфа 450054, Россия;
*e-mail: fangim@anrb.ru

Поступила в редакцию 01.04.2024 г.

После доработки 19.04.2024 г.

Принята к публикации 21.04.2024 г.

Изучены реакции окислительного расщепления аллильной двойной связи 2-аллил-2,4-дихлор-5-(2,4,6-триметоксифенил)циклопент-4-ен-1,3-диона в системах $\text{OsO}_4\text{--NaIO}_4$ и $\text{KMnO}_4\text{--Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$. Образующийся на стадии периодатного расщепления указанного 2-аллилциклопентен-1,3-диона промежуточный альдегид окисляли реагентом Джонса и в результате последующего отщепления HCl превращали в целевой 2-карбометоксиметилиденциклопент-4-ен-1,3-дион. В альтернативном подходе перманганатное окисление базисного 2-аллилциклопентен-1,3-диона с умеренным выходом приводит к соответствующему диолу.

Ключевые слова: 2-аллил-2,4-дихлор-5-(2,4,6-триметоксифенил)циклопент-4-ен-1,3-дион, окислительное расщепление, периодат натрия, дегидрохлорирование, 2-карбометоксиметилиденциклопент-4-ен-1,3-дион

DOI: 10.31857/S0514749224110066 EDN: QHNCNH

Взаимодействием ранее полученного нами 5-аллил-трихлорциклопентенона **1** [1] с 1,3,5-триметоксибензолом в условиях реакции Фриделя–Крафтса было синтезировано соединение **2**, проявившее высокую цитотоксическую активность в отношении ряда опухолевых клеток [2].

С целью синтеза новых производных 4-хлорциклопентен-1,3-дионов с противоопухолевой активностью нами изучены реакции окислительного расщепления аллильной двойной связи 2-аллилциклопентен-1,3-диона **2** в направлении получения кросс-сопряженной кислоты **3** (схема).

Сходные по строению с соединением **3** циклопентен-1,3-дионы **8** и **9** (рисунок) предложены как ведущие структуры в дизайне и поиске новых цитостатиков [3]. Кроме того, ранее нами были получены 2-карбоксиметилиденциклопентеноны,

среди которых производное **10** проявило высокую активность в отношении вируса табачной мозаики [4].

При использовании катализируемого OsO_4 периодатного окисления соединения **2** в смеси растворителей ТГФ– H_2O (3 : 1) [5] вместо ожидаемой *Z,E*-изомерной смеси непредельных альдегидов **4** (для 3-аминопроизводных соединения **1** см. [6]) наблюдали образование хлорсодержащего альдегида **5**. Окислением последнего реагентом Джонса без предварительной очистки получили кислоту **6**, кипячение которой в толуоле в присутствии 1,4-дизазибицикло[2.2.2]октана (DABCO) приводило к целевой непредельной кислоте **3**. Следует отметить, что применение в качестве окислителя KMnO_4 в двухфазной системе в присутствии катализатора межфазового переноса $\text{BnEt}_3\text{N}^+\text{Cl}^-$ [7] приводит к

Схема

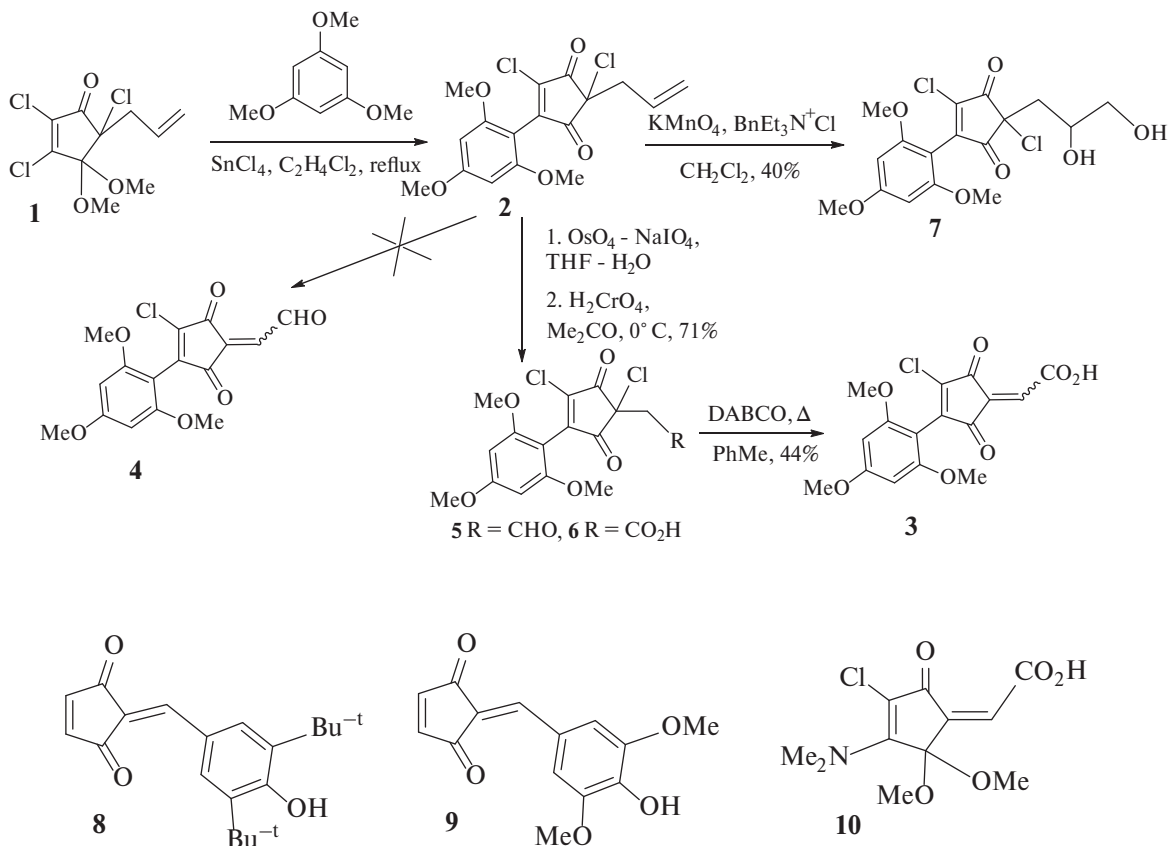


Рисунок. Биологически активные циклопентен-1,3-дионы **8**, **9** [3] и карбометоксиметиленциклопентенон **10** [4].

диолу **7**, который также в 2 стадии может быть превращен в кислоту **3**.

[1,3-Дихлор-2,5-диоксо-4-(2,4,6-триметокси-фенил)циклопент-3-ен-1-ил]уксусная кислота (6). К перемешиваемому раствору 0.26 г (0.70 ммоль) соединения **2** в 20 мл смеси ТГФ–H₂O (3 : 1) прибавляли раствор 8.5 мг OsO₄ в 0.7 мл воды, перемешивали 15 мин. К почерневшей реакционной массе прибавляли по каплям раствор 0.74 г (3.46 ммоль) NaIO₄ в 5 мл H₂O. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, выпавший осадок NaIO₃ отфильтровывали, ТГФ упаривали, остаток экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили MgSO₄, растворитель упаривали, получали 0.19 г (75%) альдегида **5** в виде маслообразного вещества, который без дальнейшей очистки пускали в следующую стадию. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м.д.: 3.46 д (2H, ²J 4.6 Гц, CH₂), 3.78 с (3H, OCH₃), 3.86 с (6H, OCH₃), 6.18 с (2H, H_{Ar}), 9.61 с (1H, CHO).

К перемешиваемому раствору 0.125 г (0.37 ммоль) неочищенного альдегида **5** в 30 мл ацетона при 0°C прибавляли по каплям 0.28 мл (0.75 ммоль) 2.67 М раствора реагента Джонса. Реакционную массу перемешивали 1 ч при 0°C, затем 2 ч при комнатной температуре, снова охлаждали до 0°C, избыток реагента Джонса разлагали добавлением изопропанола. Затем реакционную массу отфильтровывали через небольшой слой SiO₂, ацетон упаривали, остаток экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄, упаривали. После хроматографической очистки на колонке с SiO₂ (элюент хлороформ–метанол, 9:1) получили кислоту **6** в виде маслообразного вещества. Выход 90 мг (71%). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м.д.: 3.44 с (2H, CH₂), 3.68 с (3H, OCH₃), 3.77 с (3H, OCH₃), 3.85 с (3H, OCH₃), 6.15 с (1H, H_{Ar}), 6.17 с (1H, H_{Ar}), 9.20 уш.с (1H, CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м.д.: δ: 38.54 (CH₂), 55.53 (OCH₃),

55.82 (ОСН₃), 56.03 (ОСН₃), 58.85 (C^{1'}), 90.94 (C³_{Ar}, C⁵_{Ar}), 97.93 (C¹_{Ar}), 150.67 (C³), 151.43 (C⁴), 159.32 (C²_{Ar}, C⁴_{Ar}), 164.46 (C⁶_{Ar}), 173.86 (СО₂H), 188.53 (C²), 190.22 (C⁵). Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 389 [MН]⁺ (100). Найдено, %: С 49.61; Н 3.55; Cl 18.56. C₁₆H₁₄Cl₂O₇. Вычислено, %: С 49.38; Н 3.63; Cl 18.22.

(2Z, E)-[2,5-Диоксо-3-хлор-4-(2,4,6-триметоксифенил)циклопент-3-ен-1-илиден]уксусная кислота (3). К раствору 70 мг (0.18 ммоль) соединения **6** в 10 мл толуола прибавляли 42 мг (0.37 ммоль) DABCO, реакцию кипятили ~24 ч, охлаждали до комнатной температуры, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄, упаривали. Остаток очищали хроматографированием на колонке с силикагелем (элюент EtOAc—петролейный эфир, 5 : 1). Выход 28 мг (~44%), маслообразное соединение в виде смеси Z,E-изомеров (соотношение ~3 : 2). Найдено, %: С 54.13; Н 3.55; Cl 10.46. C₁₆H₁₃ClO₇. Вычислено, %: С 54.48; Н 3.71; Cl 10.05. *Основной Z-изомер.* Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м.д.: 3.77 с (3Н, ОСН₃), 3.79 с (3Н, ОСН₃), 3.85 с (3Н, ОСН₃), 6.18 с (2Н, H_{Ar}), 8.06 с (1Н, =CH), 9.62 уш.с (1Н, СО₂H). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м.д.: 55.52 (ОСН₃), 55.90 (ОСН₃), 56.02 (ОСН₃), 91.02 и 91.16 (C³_{Ar}, C⁵_{Ar}), 106.54 (C¹_{Ar}), 125.03 (CH=), 132.39 (C^{3'}), 151.17 (C^{1'}), 159.43 (C²_{Ar}, C⁴_{Ar}), 160.71 (C⁴), 164.53 (C⁶_{Ar}), 167.72 (СО₂H), 188.57 (C^{2'}), 190.18 (C^{5'}). *Минорный E-изомер.* Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м.д.: 3.74 с (3Н, ОСН₃), 3.78 с (3Н, ОСН₃), 3.84 с (3Н, ОСН₃), 6.18 с (2Н, H_{Ar}), 8.09 с (1Н, =CH), 9.62 уш.с (1Н, СО₂H). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м.д.: 53.69 (ОСН₃), 55.90 (ОСН₃), 56.02 (ОСН₃), 91.02 и 91.16 (C³_{Ar}, C⁵_{Ar}), 107.63 (C¹_{Ar}), 125.71 (CH=), 130.99 (C^{3'}), 150.15 (C^{1'}), 159.06 (C²_{Ar}, C⁴_{Ar}), 160.94 (C⁴), 164.53 (C⁶_{Ar}), 167.72 (СО₂H), 188.57 (C^{2'}), 190.18 (C^{5'}).

2-(2,3-Дигидроксипропил)-2,4-дихлор-5-(2,4,6-триметоксифенил)циклопент-4-ен-1,3-дион (7). К охлажденному до 0°С раствору 93 мг (0.41 ммоль) триэтилбензиламмония хлорида в 10 мл СН₂Cl₂ прибавляли небольшими порциями при перемешивании 64 мг (0.41 ммоль) KMnO₄ и затем по каплям раствор 0.1 г (0.27 ммоль) соединения **2** в 5 мл СН₂Cl₂. Реакционную массу перемешивали в течение 4 ч, выпавший бурый осадок отфильтровывали, органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl, упаривали, остаток очищали хроматографированием на SiO₂ (элюент хло-

роформ—метанол, 10 : 1). Получили соединение **7** в виде смеси диастереомеров в соотношении ~7 : 6. Слабо-желтое масло. Выход 44 мг (40%). Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 369 (370, 371) [M — Cl]⁺ (100). C₁₇H₁₈Cl₂O₇. *Основной диастереомер.* Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м.д.: 2.21 д (1Н, ²J 13.9 Гц, СН₂), 2.46 д.д (1Н, ²J 13.9 и 4.8 Гц, СН₂), 3.75 с (3Н, ОСН₃), 3.78 с (3Н, ОСН₃), 3.86 с (3Н, ОСН₃), 4.25—4.27 м (2Н, ОСН₂), 4.59 уш.с (1Н, ОСН), 6.19 с (2Н, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м.д.: 40.61 (СН₂), 55.53 (ОСН₃), 55.84 (ОСН₃), 55.99 (ОСН₃), 73.32 (ОСН₂), 80.15 (ОСН), 81.14 (C²), 90.96 (C³_{Ar}, C⁵_{Ar}), 97.83 (C¹_{Ar}), 151.21 (C⁴), 154.23 (C⁵), 158.87 и 159.28 (C²_{Ar}, C⁴_{Ar}), 164.53 (C⁶_{Ar}), 195.65 (C¹), 196.71 (C³). *Минорный диастереомер.* Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м.д.: 2.21 д (1Н, ²J 13.9 Гц, СН₂), 2.47 д.д (1Н, ²J 13.9 и 3.6 Гц, СН₂), 3.76 с (3Н, ОСН₃), 3.79 с (3Н, ОСН₃), 3.86 с (3Н, ОСН₃), 4.25—4.27 м (2Н, ОСН₂), 4.59 уш.с (1Н, ОСН), 6.17 с (2Н, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м.д.: 41.06 (СН₂), 55.53 (ОСН₃), 55.82 (ОСН₃), 55.93 (ОСН₃), 73.37 (ОСН₂), 80.17 (ОСН), 81.21 (C²), 91.00 (C³_{Ar}, C⁵_{Ar}), 97.83 (C¹_{Ar}), 152.04 (C⁴), 153.15 (C⁵), 158.87 и 159.33 (C²_{Ar}, C⁴_{Ar}), 164.47 (C⁶_{Ar}), 193.94 (C¹), 198.96 (C³).

ИК спектры сняты на спектрофотометре “Shimadzu IR Prestige-21” (Япония) в пленке или вазелиновом масле. Спектры ЯМР записаны на спектрометрах Bruker AM-300 [рабочие частоты 300.13 МГц (¹H) и 75.47 МГц (¹³C)] или Bruker AVANCE-500 (Германия) [рабочие частоты 500.13 МГц (¹H) и 125.77 МГц (¹³C)] в CDCl₃, в спектре ЯМР ¹³C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl₃ (δ_C 77.00), в спектре ЯМР ¹H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl₃ (δ_H 7.27 м.д.). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе “Euro-EA 3000” (Италия). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) были получены на ВЭЖХ масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu, Япония) (шприцевой ввод, раствор образца в хлороформе/ацетонитриле при расходе 0.1 мл/мин, элюент — ацетонитрил/вода (95/5) в режиме регистрации положительных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках “Sorbfil” (Россия) с обнаружением веществ смачиванием пластинок с помощью щелочного раствора перманганата калия. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (30—60 г адсорбента на 1.0 г вещества). В работе использованы реагенты OsO₄

(фирмы Sigma Aldrich, 99,8%), NaIO₄ (фирмы Sigma Aldrich, 90,0%), DABCO (фирмы Sigma Aldrich, 99%), Et₃BnN⁺Cl⁻ (производства РЕАХИМ, ч), для реакций и колоночной хроматографии использованы свежеперегнанные растворители.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Окислением аллильной двойной связи 2-аллил-2,4-дихлор-5-(2,4,6-триметоксифенил)циклопент-4-ен-1,3-диона синтезированы производные, содержащие карбоксиметилиденные и диольные фрагменты в боковой цепи.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП “Химия” УФИХ УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № 122031400261-4 госзадания УФИХ УФИЦ РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Егоров Виктор Анатольевич,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9710-265X>

Хасанова Лидия Семеновна,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7183-4200>

Гималова Фануза Арслановна,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5176-1227>

Мифтахов Мансур Сагарьярович,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0269-7484>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахметвалеев Р.Р., Акбутина Ф.А., Иванова Н.А., Мифтахов М.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2001**, 1417–1435. [Akhmetvaleev R.R., Akbutina F.A., Ivanova N.A., Miftakhov M.S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2001**, 50, 1489–1509.] doi 10.1023/A:1013038427455
2. Egorov V.A., Gimalova F.A., Zileeva Z.R., Zainullina L.F., Vakhitova Yu.V., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2019**, 29, 174–175. doi 10.1016/j.mencom.2019.03.019
3. Hori H., Nagasawa H., Ishibashi M., Uto Y., Hirata A., Saijo K., Ohkura K., Kirk K.L., Uehara Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3257–3265. doi 10.1016/S0968-0896(02)00160-8
4. Гилязетдинов Ш.Я., Юсупова З.Ф., Саитова М.Ю., Зарудий Ф.С., Ахметвалеев Р.Р., Мифтахов М.С., Акбутина Ф.А., Торосян С.А. Пат. 2144767 (**1997**). РФ. Б.И. **2000**, №3.
5. Хейнс А. *Методы окисления органических соединений*. М: Мир, **1988**. [Haines A.H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds: Alkanes, Alkenes, Alkynes*. London: Acad. Press Inc, **1985**].
6. Акбутина Ф.А., Торосян С.А., Востриков Н.С., Спирихин Л.В., Мифтахов М.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **1996**, 2961–2963. [Akbutina F.A., Torosyan S.A., Vostrikov N.S., Miftakhov M.S. *Russ. Chem. Bull.* **1996**, 45, 2813–2815.] doi 10.1007/BF01430649
7. Fatiadi A.J. *Synthesis*. **1987**, 85–127. doi 10.1055/s-1987-27859

Synthesis of Carbomethoxymethylidenecyclopentenedione Derivatives Based on Oxidative Cleavage Reactions of the Allyl Double Bond of 2-Allyl-2,4-dichloro-5-(2,4,6-trimethoxy-phenyl)cyclopent-4-ene-1,3-dione

V. A. Egorov, L. S. Khasanova, F. A. Gimalova*, and M. S. Miftakhov

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia,
e-mail: fangim@anrb.ru

Received April 1, 2024; revised April 19, 2024; accepted April 21, 2024

The reactions of oxidative cleavage of the allyl double bond of 2-allyl-2,4-dichloro-5-(2,4,6-trimethoxyphenyl)cyclopent-4-ene-1,3-dione in the systems $\text{OsO}_4\text{--NaIO}_4$ and $\text{KMnO}_4\text{--Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$ were studied. It was shown that the intermediate aldehyde formed at the stage of periodate cleavage of the indicated 2-allylcyclopentene-1,3-dione was oxidized by the Jones reagent and, with subsequent elimination of HCl, was converted into the target 2-carbomethoxymethylidenecyclopent-4-ene-1,3-dione. In an alternative approach, permanganate oxidation of the basic 2-allylcyclopentene-1,3-dione leads to the corresponding diol in moderate yield.

Keywords: 2-allyl-2,4-dichloro-5-(2,4,6-trimethoxyphenyl)cyclopent-4-ene-1,3-dione, oxidative cleavage, sodium periodate, dehydrochlorination, 2-carbomethoxy-methylidenecyclopent-4-ene-1,3-dione