

УДК: 547.514.71 + 547.514.472.1

## НОВЫЕ РАЗНОТИПНО ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ЦИКЛОПЕНТЕНДИОНЫ

© 2019 г. В. А. Егоров, Л. С. Хасанова, Ф. А. Гималова, М. С. Мифтахов\*

ФГБУН «Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,  
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 69  
\*e-mail: bioreg@anrb.ru

Поступила в редакцию 29 мая 2019 г.  
После доработки 23 октября 2019 г.  
Принята к публикации 24 октября 2019 г.

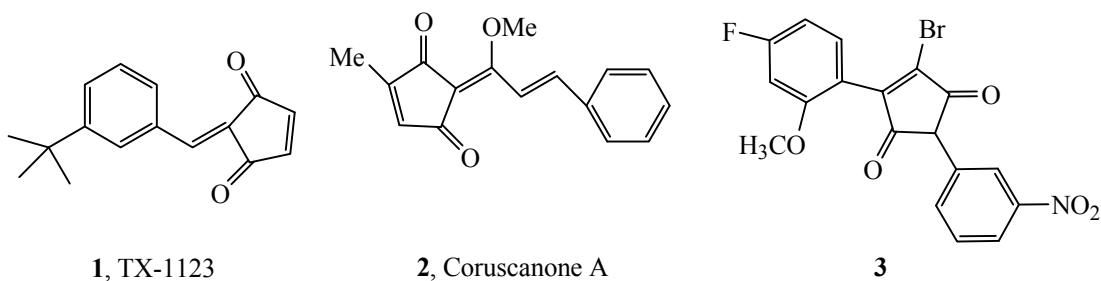
Изучены реакции 2-аллил-2,4-дихлор-5-(2,4,6-триметоксифенил)циклопент-4-ен-1,3-диона с разнотипными гетеронуклеофилами. Сильно нуклеофильные вторичные (диэтиламин, морфолин, *N*-метилпиперазин, пиперидин) и первичные (аллиламин) амины реагируют с базисным дихлорциклопентеноном в мягких условиях (MeOH, 20°C, 24 ч), приводя с выходами 60–87% к соответствующим продуктам *инсо*-замещения C<sup>4</sup>–Cl – 4-диэтиламино-, 4-(морфолин-1-ил), 4-(пиперидин-1-ил)-, 4-(4-метилпиперазин-1-ил) и 4-аллиламино-2-аллил-2-хлор-5-(2,4,6-триметоксифенил)циклопент-4-ен-1,3-дионам. В этих же условиях слабый *N*-нуклеофил – имидазол дает соответствующий аддукт – 4-(имидазол-1-ил)-2-аллил-2-хлор-5-(2,4,6-триметоксифенил)циклопент-4-ен-1,3-дион – с низким (25%) выходом. Гидрохлорид метилового эфира глицина в смеси KOH–MeOH не реагирует с указанным дихлорциклопентеноном, в этом случае образуется 4-метокси-2-аллил-2-хлор-5-(2,4,6-триметоксифенил)циклопент-4-ен-1,3-дион с выходом 55%. В реакции с натрийтиолатом метилового эфира меркаптоуксусной кислоты получается метил [4-аллил-4-хлор-3,5-диоксо-2-(2,4,6-триметоксифенил)циклопент-1-ен-1-ил]тиоацетат с выходом 47%.

**Ключевые слова:** 2-аллил-2,4-дихлор-5-(2,4,6-триметоксифенил)циклопент-4-ен-1,3-дион, N,O,S-нуклеофилы, первичные и вторичные амины, метиловый эфир меркаптоуксусной кислоты, замещение.

**DOI:** 10.1134/S0514749219120097

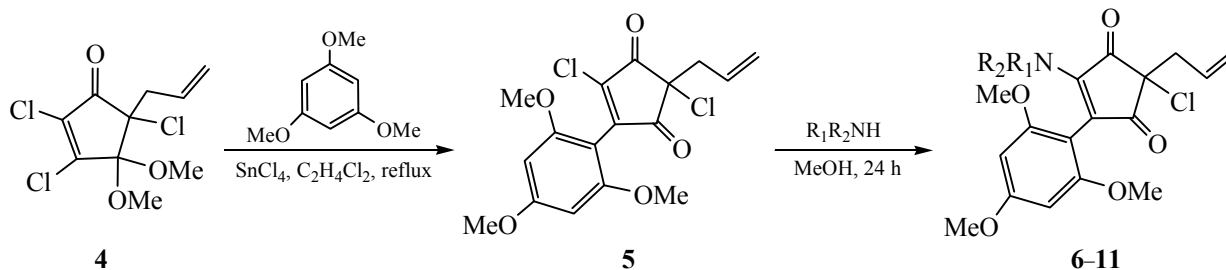
Циклопентаноиды (простагландины, карбануклеозиды, циклопентеновые антибиотики и др.) один из широко распространенных и важных классов в ряду биоактивных природных соединений [1–3]. Среди них менее распространенная ветвь циклопентендионов с характеристичным 1,3-ендионовым фрагментом в структуре привлекает внимание как высокоактивные диенофилы в реакциях Дильса-Альдера [4] и диполярофилы в подходах 1,3-диполярного

циклоприсоединения, в реакциях асимметрической десимметризации прохиральных 2,2-дизамещенных 1,3-циклопентендионов [5] и др. С другой стороны наличие в структуре производных 1,3-циклопентендионов фармакофорно важной сигнатуры высокоэлектрофильного эндиона обеспечивает проявление ими разносторонней активности за счет ковалентного связывания по Михаэлю с нуклеофильными группами (NH<sub>2</sub>, SH) биомишеней.



Структуры известных биологически активных циклопентендионов.

Схема 1.



6,  $R^1 = R^2 = \text{Et}$ ; 7,  $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $R^2 = \text{H}$ ; 8,  $R^1R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ; 9,  $R^1R^2 = (\text{CH}_2)_5$ ; 10,  $R^1R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2$ ; 11,  $\text{NR}^1R^2 = \text{имидазолил}$ .

На рисунке приведены структуры некоторых высокоактивных производных циклопентендионов – соединений-лидеров в поиске новых лекарственных средств. Так, простого строения легкодоступный стирилиденциклопентендион **1** (ТХ-1123) и производные – ингибиторы циклооксигеназ (COX, противовоспалительное действие) и протеинтирозинкиназ (РТС), которые играют основную роль в развитии пролиферации клеток и апоптоза [6, 7].

Другой известный представитель циклопентендионов Корусканон А **2** исключительно активен против *Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans* – двух основных оппортунистических патогенов у AIDS-пациентов [8, 9]. Сполна замещенный циклопентендион **3** и родственные соединения предложены как новый класс ингибиторов фотосинтеза гербицидного действия [10].

В развитии нами подходе к циклопентендионам полученное ранее виниловым ацилированием триметилового эфира флороглюцина трихлорциклопентенонем **4** соединение **5** [11] послужило базовым исходным в синтезе представленных на схемах 1 и 2 продуктов  $\text{Ad}_N\text{E}$ -типа замещения его  $\text{C}^4$ -винильного атома  $\text{Cl}$  – соединений **6–13**. В качестве  $N$ -нуклеофилов были опробованы первичные и вторичные амины – аллиламин, диэтиламин, морфолин, пиперидин,  $N$ -метилпиперазин и имидазол, при

этом, если выходы аддуктов **6–10** были хорошими (61–87%), то выход продукта взаимодействия с имидазолом **11** составил всего 25% (схема 1).

При взаимодействии дихлорциклопентенонем **5** с гидрохлоридом метилового эфира метионина в смеси  $\text{KOH}$ – $\text{MeOH}$  не наблюдалось образование продукта замещения по  $\text{NH}_2$ -группе, в этом случае протекает конкурирующая реакция с метанолом с образованием 4-метоксипроизводного **12** с выходом 55%.

В качестве  $S$ -нуклеофила использовали натрий-тиолат метилового эфира меркаптоуксусной кислоты, при этом после хроматографической очистки с выходом 47% было выделено соединение **13** (схема 2).

Реакцию замещения в **5** со взятыми гетеронуклеофилами проводили в условиях, ранее описанных для **4** и родственных соединений [12].

Отметим, из винилоговых производных А [12, 13] нам не удалось получить соответствующие продукты  $\text{C}^2$ -замещения В (схема 3). В случае же соединения **5** дополнительная активация  $\text{Cl}$  у  $\text{C}^2$  карбонилем при  $\text{C}^3$  обеспечивает успешное протекание реакции замещения.

Таким образом, в данной работе нами разработана оригинальная серия фармакологически перспективных циклопентендионов **6–13**.

Схема 2.

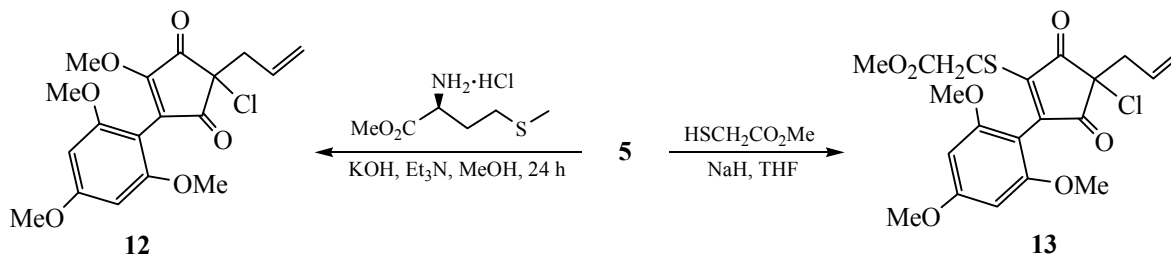
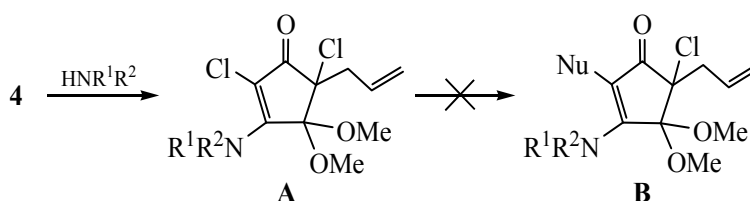


Схема 3.



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» для образцов в тонком слое. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометрах «Bruker AM-300» с рабочими частотами 300.13 и 75.47 МГц и «Bruker AVANCE-500» с рабочими частотами 500.13 и 125.77 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на масс-спектрометре LCMS-2010EV (Shimadzu) (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; температура капилляра интерфейса 250°C, напряжение на капилляре интерфейса 5В). Данные элементного анализа синтезированных соединений получены на CHNS-анализаторе EURO EA-2000. Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках «Сорбфил» (Россия) с обнаружением веществ смачиванием пластинок раствором анисового альдегида и серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120–150°C. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (30–60 г адсорбента на 1 г вещества).

**2-Аллил-4-диэтиламино-5-(2,4,6-триметоксифенил)-2-хлорциклопент-4-ен-1,3-дион (6).** К перемешиваемому раствору 66 мг (0.129 ммоль) соединения **5** в 15 мл метанола добавляли 0.035 мл (0.324 ммоль) диэтиламина и массу перемешивали до израсходования исходного дихлорциклопентенона (контроль методом ТСХ). Затем метанол упаривали, остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×10 мл), промывали насыщенным раствором NaCl, сушили  $\text{MgSO}_4$ , растворитель упарили, продукт реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 10:1→5:1). Выход 52 мг (77%), желтые кристаллы, т.пл. 96–98°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3300, 1750, 1680, 1621, 1594, 1587, 1525, 1499, 1468, 1456, 1439, 1419, 1377, 1339, 1260, 1234, 1210, 1152, 1127, 810. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц),  $\delta$ , м.д.: 0.87 т

(6H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 2.80 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.5, 8.3 Гц), 2.90 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.3, 6.1 Гц), 3.76 м (4H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.72 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.74 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.05–5.13 м (2H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.65–5.73 м (1H,  $=\text{CH}$ ), 6.14 с (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 13.83 и 14.12 ( $\text{CH}_3$ ), 40.96 ( $\text{CH}_2$ ), 45.59 ( $\text{CH}_2$ ), 55.37 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.74 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.86 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.00 ( $\text{C}^2$ ), 90.68 и 90.75 ( $\text{C}_{\text{аром}}^3$ ,  $\text{C}_{\text{аром}}^5$ ), 102.28 ( $\text{C}_{\text{аром}}^1$ ), 119.75 ( $=\text{CH}_2$ ), 130.96 ( $=\text{CH}$ ), 133.47 ( $\text{C}^4$ ), 154.03 ( $\text{C}^5$ ), 158.66 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 158.99 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 162.16 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 189.13 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 195.05 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 408 (409, 410) (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 372 (85) [ $M - \text{Cl}$ ] $^+$ .

**2-Аллил-4-аллиламино-5-(2,4,6-триметоксифенил)-2-хлорциклопент-4-ен-1,3-дион (7).** Получен аналогично **6** из 61 мг (0.162 ммоль) соединения **5** и 0.24 мл (0.32 ммоль) аллиламина в 15 мл бензола. Выход 54.5 мг (86%). Ярко-желтые кристаллы, т.пл. 117–119°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3300, 1750, 1680, 1621, 1594, 1587, 1525, 1499, 1468, 1456, 1439, 1419, 1377, 1339, 1260, 1234, 1210, 1152, 1127, 810. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц),  $\delta$ , м.д.: 2.84 д.д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  8.3, 13.5 Гц), 2.94 д.д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.3, 13.5 Гц), 3.71 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.75 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.08 м (3H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.13 д.д (1H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J$  1.2, 17.0 Гц), 5.64–5.69 м (2H,  $=\text{CH}$ ), 6.16 д.д (2H $_{\text{аром}}$ ,  $J$  1.8, 15.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 40.32 ( $\text{CH}_2$ ), 44.91 ( $\text{CH}_2$ ), 55.43 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.79 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.94 ( $\text{OCH}_3$ ), 70.82 ( $\text{C}^2$ ), 90.89 ( $\text{C}_{\text{аром}}^3$ ,  $\text{C}_{\text{аром}}^5$ ), 117.26 ( $\text{C}_{\text{аром}}^1$ ), 120.27 ( $=\text{CH}_2$ ), 130.35 ( $=\text{CH}$ ), 133.14 ( $\text{C}^4$ ), 152.73 ( $\text{C}^5$ ), 159.10 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 159.36 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 162.59 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 181.10 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 194.29 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 392 (393, 394) (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 356 (31) [ $M - \text{Cl}$ ] $^+$ .

**2-Аллил-4-(морфолин-1-ил)-5-(2,4,6-триметоксифенил)-2-хлорциклопент-4-ен-1,3-дион (8).** Получен аналогично **6** из 0.1 г (0.27 ммоль) соединения **5** и 0.07 мл (0.81 ммоль) морфолина в 15 мл метанола. Выход 85 мг (75%). Желтые кристаллы, т.пл. 179–181°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3397, 3003, 2922, 2852, 1732, 1675, 1609, 1569, 1502, 1419, 1377, 1339, 1313, 1306, 1279, 1265, 1231, 1208,

1159, 1119, 1065, 1036, 1000, 990, 943, 875, 812, 757, 693. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц),  $\delta$ , м.д.: 2.81 д.д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  8.3, 13.4 Гц), 2.91 д.д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.3, 13.5 Гц), 3.54 м (NCH<sub>2</sub>), 3.63 т (4H, OCH<sub>2</sub>,  $J$  4.5 Гц), 3.73 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 5.09–5.14 м (2H, =CH<sub>2</sub>), 5.63–5.72 м (1H, =CH), 6.14 с (2H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 40.54 ( $\text{CH}_2$ ), 47.67 (NCH<sub>2</sub>), 55.39 (OCH<sub>3</sub>), 55.82 (OCH<sub>3</sub>), 55.91 (OCH<sub>3</sub>), 63.76 ( $\text{C}^2$ ), 66.87 (OCH<sub>2</sub>), 90.83 и 90.86 ( $\text{C}^3_{\text{аром}}$ ,  $\text{C}^5_{\text{аром}}$ ), 101.40 ( $\text{C}^1_{\text{аром}}$ ), 120.08 (=CH<sub>2</sub>), 130.58 (=CH), 138.34 ( $\text{C}^4$ ), 154.20 ( $\text{C}^5$ ), 158.53 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 158.71 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 162.59 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 189.51 (C=O), 194.80 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 422 (423, 424) (100) [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>, 386 (14) [ $M - \text{Cl}$ ]<sup>+</sup>.

**2-Аллил-4-(пиперидин-1-ил)-5-(2,4,6-триметоксифенил)-2-хлорциклопент-4-ен-1,3-дион (9).** Получен аналогично **6** из 79 мг (0.21 ммоль) соединения **5** и 0.06 мл (0.63 ммоль) пиперидина в 15 мл метанола. Выход 76.7 мг (87%). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2925, 2855, 1733, 1681, 1607, 1582, 1501, 1464, 1456, 1422, 1378, 1286, 1230, 1207, 1164, 1127, 1057, 1037, 989, 940, 814. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 1.49–1.56 м (6H,  $\text{CH}_2$ ), 2.79 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  8.4, 13.4 Гц), 2.90 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.2, 13.4 Гц), 3.43 м (4H, NCH<sub>2</sub>), 3.71 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 5.06–5.13 м (2H, =CH<sub>2</sub>), 5.66–5.69 м (1H, =CH), 6.13 с (2H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 24.13 ( $\text{CH}_2$ ), 26.31 ( $\text{CH}_2$ ), 40.72 ( $\text{CH}_2$ ), 49.00 (NCH<sub>2</sub>), 55.41 (OCH<sub>3</sub>), 55.83 (OCH<sub>3</sub>), 55.91 (OCH<sub>3</sub>), 64.38 ( $\text{C}^2$ ), 90.84 и 90.88 ( $\text{C}^3_{\text{аром}}$ ,  $\text{C}^5_{\text{аром}}$ ), 102.25 ( $\text{C}^1_{\text{аром}}$ ), 119.84 (=CH<sub>2</sub>), 122.20 ( $\text{C}^4$ ), 130.90 (=CH), 154.85 ( $\text{C}^5$ ), 158.51 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 158.72 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 162.27 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 189.21 (C=O), 195.03 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 420 (421, 422) (100) [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>, 384 (32) [ $M - \text{Cl}$ ]<sup>+</sup>.

**2-Аллил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(2,4,6-триметоксифенил)-2-хлорциклопент-4-ен-1,3-дион (10).** Получен аналогично **6** из 0.1 г (0.27 ммоль) соединения **5** и 0.09 мл (0.81 ммоль) *N*-метилпиперазина в 15 мл метанола. Продукт реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 5:1→1:1). Выход 72 мг (61%). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2942, 2841, 1717, 1678, 1668, 1609, 1582, 1574, 1569, 1501, 1464, 1455, 1418, 1338, 1304, 1283, 1228, 1206, 1156, 1128, 1056, 1033, 1002, 979, 949, 816, 734. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 2.26 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.38 м (4H, NCH<sub>2</sub>), 2.81 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  8.2, 13.4 Гц), 2.91 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.2, 13.4 Гц), 3.53 м (4H, NCH<sub>2</sub>), 3.73 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 с (3H,

OCH<sub>3</sub>), 5.08–5.15 м (2H, =CH<sub>2</sub>), 5.66–5.74 м (1H, =CH), 6.14 с (2H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 40.63 ( $\text{CH}_2$ ), 45.92 (NCH<sub>3</sub>), 47.13 (NCH<sub>2</sub>), 55.41 (OCH<sub>3</sub>), 55.89 (OCH<sub>3</sub>), 55.95 (OCH<sub>3</sub>), 63.93 ( $\text{C}^2$ ), 90.79 и 90.93 ( $\text{C}^3_{\text{аром}}$ ,  $\text{C}^5_{\text{аром}}$ ), 101.80 ( $\text{C}^1_{\text{аром}}$ ), 120.01 (=CH<sub>2</sub>), 130.72 (=CH), 131.54 ( $\text{C}^4$ ), 154.60 ( $\text{C}^5$ ), 158.62 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 158.82 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 162.54 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 189.49 (C=O), 194.89 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 435 (436, 437) (71) [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>, 399 (100) [ $M - \text{Cl}$ ]<sup>+</sup>.

**2-Аллил-4-(имидазол-1-ил)-5-(2,4,6-триметоксифенил)-2-хлорциклопент-4-ен-1,3-дион (11).** Получен аналогично **6** из 60 мг (0.162 ммоль) соединения **5** и 12 мг (0.178 ммоль) имидазола в 15 мл ТГФ в присутствии 0.05 мл (0.324 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Выход 16 мг (25%). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3150, 3004, 2942, 2842, 1756, 1714, 1605, 1584, 1497, 1469, 1417, 1342, 1323, 1230, 1207, 1153, 1130, 1096, 1069, 1035, 922, 817. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д.: 2.72 д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  7.5 Гц), 3.53 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 5.23 д.д (2H, =CH<sub>2</sub>,  $J$  2.4 и 14.2 Гц), 5.76–5.84 м (1H, =CH), 6.14 с (1H<sub>аром</sub>) и 6.21 с (1H<sub>аром</sub>), 7.13 с (1H, H<sub>имидазол</sub>), 7.38 с (1H, H<sub>имидазол</sub>), 8.32 с (1H, H<sub>имидазол</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 40.74 ( $\text{CH}_2$ ), 55.61 (OCH<sub>3</sub>), 55.67 (OCH<sub>3</sub>), 56.04 (OCH<sub>3</sub>), 75.41 ( $\text{C}^2$ ), 91.20 и 91.41 ( $\text{C}^3_{\text{аром}}$ ,  $\text{C}^5_{\text{аром}}$ ), 97.62 ( $\text{C}^1_{\text{аром}}$ ), 117.84 (C<sub>имидазол</sub>), 121.58 (=CH<sub>2</sub>), 128.56 (C<sub>имидазол</sub>), 129.50 (=CH), 136.84 ( $\text{C}^4$ ), 142.90 (C<sub>имидазол</sub>), 151.0 ( $\text{C}^5$ ), 158.80 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 158.33 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 164.70 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 195.47 (C=O), 197.11 (C=O). Найдено, %: C 59.25, H 4.48, Cl 9.10, N 6.58. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 59.63, H 4.75, Cl 8.80, N 6.95.

**2-Аллил-4-метокси-5-(2,4,6-триметоксифенил)-2-хлорциклопент-4-ен-1,3-дион (12).** К перемешиваемой суспензии 65 мг (0.324 ммоль) гидрохлорида метилового эфира метионина в 15 мл метанола добавили 18 мг (0.324 ммоль) мелко-растертого KOH и массу перемешивали 15 мин. Затем в реакционную смесь добавляли 0.1 г (0.27 ммоль) соединения **5** и 0.08 мл (0.54 ммоль) Et<sub>3</sub>N, массу перемешивали до израсходования исходного дихлорциклопентенона (контроль методом ТСХ). Затем метанол упаривали, остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×10 мл), промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель упарили, продукт реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 10:1→5:1). Выход 54.3 мг (55%). Маслообразное вещество. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1758, 1707, 1624, 1601, 1585, 1499, 1457, 1437,

1417, 1354, 1338, 1229, 1209, 1196, 1156, 1130, 1058, 1037, 952, 922, 816, 757. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц),  $\delta$ , м.д.: 2.85 м (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.7, 12.8 Гц), 3.74 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.14 м (2H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.65 м (1H,  $=\text{CH}$ ), 6.16 с ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ), 6.17 с ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 39.91 ( $\text{CH}_2$ ), 55.48 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.85 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.97 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.75 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.90 ( $\text{C}^2$ ), 90.80 ( $\text{C}^3_{\text{аром}}$ ,  $\text{C}^5_{\text{аром}}$ ), 98.55 ( $\text{C}_{\text{аром}}^1$ ), 121.05 ( $=\text{CH}_2$ ), 129.65 ( $=\text{CH}$ ), 138.34 ( $\text{C}^5$ ), 150.38 ( $\text{C}^5$ ), 158.81 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 159.05 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 163.23 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 165.36 ( $\text{C}^4$ ), 192.35 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 192.41 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 367 (100) [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ , 331 (33) [ $\text{M} - \text{Cl}$ ] $^+$ .

**Метил {[4-аллил-4-хлор-3,5-диоксо-2-(2,4,6-три-метоксифенил)-2-хлорциклопент-4-ен-1-ил]тио}-ацетат (13).** К перемешиваемой суспензии 0.1 г (0.324 ммоль)  $\text{NaN}$  в 15 мл безводного ТГФ добавили раствор 34 мг (0.324 ммоль) метилового эфира меркаптоуксусной кислоты в 5 мл ТГФ, массу перемешивали 20 мин. Затем в реакционную смесь добавляли раствор 0.1 мг (0.27 ммоль) соединения **5** в 5 мл ТГФ, массу перемешивали до израсходования исходного дихлорциклопентенона (контроль методом ТСХ). Затем в реакционную массу добавляли 1 мл насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , перемешивали 5 мин, ТГФ упарили. Водный слой экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  мл), объединенные органические слои промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{MgSO}_4$ , растворитель упарили, продукт реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле продукт реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир–этил-ацетат, 10:1→4:1). Выход 56 мг (47%). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3001, 2954, 1710, 1607, 1584, 1489, 1456, 1436, 1417, 1341, 1308, 1229, 1207, 1161, 1128, 1033, 923, 878, 815. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц),  $\delta$ , м.д.: 2.88 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  7.2 Гц), 3.68 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.75 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.07 д (1H,  $\text{SCH}_2$ ,  $J$  16.1 Гц), 3.94 д (1H,  $\text{SCH}_2$ ,  $J$  16.1 Гц), 5.14–5.20 м (2H,  $=\text{CH}_2$ ), 5.65–5.73 м (1H,  $=\text{CH}$ ), 6.15 с ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ), 6.16 с ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 32.21 ( $\text{SCH}_2$ ), 40.06 ( $\text{CH}_2$ ), 52.59 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.45 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.79 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.35 ( $\text{C}^2$ ), 90.83 и 90.93 ( $\text{C}^3_{\text{аром}}$ ,  $\text{C}^5_{\text{аром}}$ ), 99.18 ( $\text{C}^1_{\text{аром}}$ ), 120.92 ( $=\text{CH}_2$ ), 129.63 ( $=\text{CH}$ ), 148.91 ( $\text{C}^4$ ), 154.68 ( $\text{C}^5$ ), 158.83 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 159.0 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 163.99 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 168.75 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 190.66 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 193.49 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 441 (100) [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ , 407 (54) [ $\text{M} - \text{Cl}$ ] $^+$ .

## БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме АААА-А17-117011910032-4 госзадания.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gimazetdinov A.M., Ivanova N.A., Miftakhov M.S. *Nat. Prod. Commun.* **2013**, *8*, 981.
- Hudlicky T., Price J.P. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1467. doi 10.1021/cr00097a004
- Trost B.M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813. doi 10.1021/jo0491004
- Bennett G.D., Bringman L.R. *Synth. Commun.* **2011**, *46*, 898. doi 10.1080/00397911003707097
- Manna M.S., Mukherjee S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 18. doi 10.1039/C4OB01649A
- Ohkura K., Tatematsu Y., Kawaguchi Y., Uto Y., Hori H. *Anticancer Res.* **2017**, *37*, 3849.
- Ohkura K., Kawaguchi Y., Tatematsu Y., Uto Y., Hori H. *Anticancer Res.* **2016**, *36*, 3645.
- Li X.-C., Ferreira D., Jacob M.R., Zhang Q., Khan S.I., Elsohly H.N., Nagle D.G., Smillie T.J., Khan I.K., Walker L.A., Clark A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6872. doi 10.1021/ja048081c
- Riveira M.J., Tekwani B.L.; Labadie G.R., Mischne M.P. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1294. doi 10.1039/C2MD20143G
- Varejão J.O.S., Barbosa L.C.A., Varejão E.V.V., Maltha C.R.A., King-Dias B., Lotina-Hennsen B. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 5772. doi 10.1021/jf5014605
- Egorov V.A., Gimalova F.A., Zileeva Z.R., Zainullina L.F., Vakhitova Yu.V., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 174. doi 10.1016/j.mencom.2019.03.019
- Ахметвалеев Р.Р., Акбутина Ф.А., Иванова Н.А., Мифтахов М.С. *Изв. АН. Сер. хим.*, **2001**, 1417. [Akhmetvaleev R.R., Akbutina F.A., Ivanova N.A., Miftakhov M.S. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 1489.] doi 10.1023/A:1013038427455
- Исмаилов С.А. *Гексахлорциклопентадиен – необычная органическая молекула и его аномальные реакции нуклеофильного замещения*. Баку: Qanun,

2012. [Ismailov S.A. *Hexachlorocyclopentadiene – Unusual Organic Molecule and its Anomaly Reactions*

*of Nucleophilic Substitution*. Baku: Qanun Publishing House, 2012.]

## New Multi-type Functionalized Cyclopentenediones

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

*Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71*

*\*e-mail: bioreg@anrb.ru*

Received May 29, 2019; revised October 23, 2019; accepted October 24, 2019

The reactions of 2-allyl-2,4-dichloro-5-(2,4,6-trimethoxyphenyl)cyclopent-4-ene-1,3-dione with different types heterogeneous nucleophiles were studied. Strongly nucleophilic secondary (diethylamine, morpholine, *N*-methylpiperazine, piperidine) and primary (allylamine) amines react with the basic dichlorocyclopentenone under mild conditions (MeOH, 20°C, 24 h), resulting in yields of 60–87% to the corresponding product ipso substitutions C<sup>4</sup>-Cl – 4-diethylamino, 4-(morpholin-1-yl), 4-(piperidin-1-yl)-, 4-(4-methylpiperazin-1-yl)- and 4-allylamino-2-allyl-2-chloro-5-(2,4,6-trimethoxyphenyl)cyclopent-4-ene-1,3-dione. Under the same conditions, weak *N*-nucleophil imidazole gives the corresponding adduct – 4-(imidazol-1-yl)-2-allyl-2-chloro-5-(2,4,6-trimethoxyphenyl)cyclopent-4-en-1,3-dione – with low (25%) yield. Glycine methyl ester hydrochloride in a mixture of KOH–MeOH does not react with the indicated dichlorocyclopentenone, in this case 4-methoxy-2-allyl-2-chloro-5-(2,4,6-trimethoxyphenyl)cyclopent-4-en-1,3-dione with a yield of 55% is formed. In the reaction with sodium thiolate methyl mercaptoacetate the methyl [4-allyl-4-chloro-3,5-dioxo-2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-cyclopent-1-en-1-yl]thioacetate is obtained with a yield of 47%.

**Keywords:** 2-allyl-2,4-dichloro-5-(2,4,6-trimethoxyphenyl)cyclopent-4-ene-1,3-dione, N,O,S-nucleophiles, primary and secondary amines, methyl ester of mercaptoacetic acid, substitution