

УДК 547.514.71 + 547.514.472.1

## ПРОМОТИРУЕМЫЕ Zn РЕАКЦИИ (2Z,E)-[2-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)МЕТИЛЕН]-4-ФЕНИЛ- (2,4,6-ТРИМЕТОКСИФЕНИЛ)-5-ХЛОРЦИКЛОПЕНТ- 4-ЕН-1,3-ДИОНОВ С МЕТИЛБРОМАЦЕТАТОМ

© 2022 г. В. А. Егоров<sup>a</sup>, Л. С. Хасанова<sup>a</sup>, Ф. А. Гималова<sup>a, \*</sup>,  
Д. В. Ишметова<sup>b</sup>, М. С. Мифтахов<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение  
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,  
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69

<sup>b</sup> Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение  
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,  
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71  
\*e-mail: fangim@anrb.ru

Поступила в редакцию 16.02.2022 г.

После доработки 02.03.2022.

Принята к публикации 10.03.2022 г.

Взаимодействием (2Z,E)-[2-арил(гетарил)метилден]-4-фенил(2,4,6-триметоксифенил)-5-хлорциклопент-4-ен-1,3-дионов с метилбромацетатом в условиях реакции Реформатского были получены соответствующие метил  $\{(5E,Z)$ -1-гидрокси-5-[арил(гетарил)метилден]-4-оксо-2-фенил-3-хлорциклопент-2-ен-1-ил}ацетаты.

**Ключевые слова:** хлорциклопентеноны, 2-[2-арил(гетарил)метилден]циклопентен-1,3-дионы, реакция Реформатского, метиловый эфир бромуксусной кислоты, третичные спирты

DOI: 10.31857/S0514749222110179, EDN: LTFFDJ

Природные соединения циклопентеновой структуры, содержащие атом хлора в циклической еноновой части (хлорвулоны, пунагландины, криптоспориопозин и др.), проявляют широкий спектр биологической активности (противовирусной, антибактериальной, антифунгальной, противораковой и др.) [1–3] и, в основном, более

активны, чем их бесхлорные аналоги. Кроме того, в хлорвулонах и пунагландинах ответственным за проявление противоопухолевой активности, наряду с системой кросс-сопряженного циклопентенона, является третичный гидроксинесущий центр в кольцевой части молекулы [4–6].

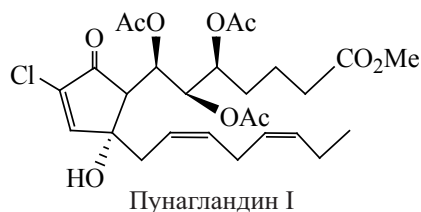
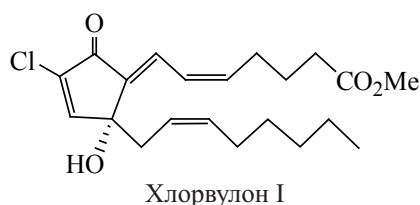
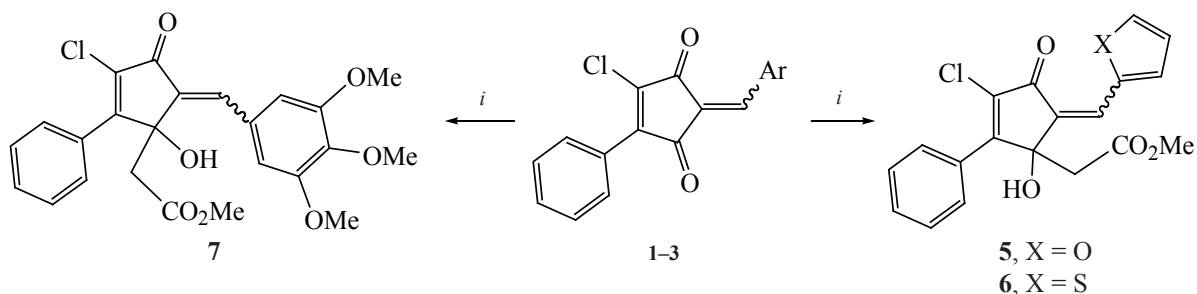


Схема 1



Ar = 2-фурил (**1**); 2-тиенил (**2**), 3,4,5-триметоксифенил (**3**).

Реагенты и условия: *i*, Zn, BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, ТГФ, кипячение.

С учетом этих данных на основе ранее синтезированных (2*Z*,*E*)-2-арил(гетарил)метилден-4-фенил(2,4,6-триметокси)-5-хлорциклопент-4-ен-1,3-дионов **1-4** в виде смеси *Z*,*E*-изомеров [7, 8] взаимодействием с метилбромацетатом в присутствии Zn по реакции Реформатского были получены новые производные **5-8**, предлагаемые нами как глубоко модифицированные «миметики» вышеупомянутых хлорциклопентенонов (схемы 1 и 2).

Полученные третичные спирты **5** и **8** были исследованы на наличие цитотоксических свойств. Данные этих исследований приведены в таблице. Соединение **5** проявляет выраженный цитотоксический эффект в отношении клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7 (IC<sub>50</sub> 4.75 мкМ) и умеренную активность в отношении клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 и клеток линии НЕК293. Соединение **8** оказалось малоактивным в указанных исследованиях.

**Взаимодействие дикетонов 1-4 с метилбромацетатом (общая методика).** К интенсивно перемешиваемому раствору 1 экв дикетона и 1.5 экв метилового эфира бромуксусной кислоты в 25 мл ТГФ добавляли 3.2 экв порошка Zn, реакцию кипятили до полного расходования дикетона (контроль по ТСХ, ~ 10–12 ч). Затем реакцию

массу охлаждали до комнатной температуры, прибавляли насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl, ТГФ упаривали, остаток экстрагировали хлористым метилом (30×3 мл), объединенные органические слои сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с SiO<sub>2</sub> (элюент – EtOAc–петролейный эфир, 1:10 → 1:4).

**Метил[(5*E*,*Z*)-1-гидрокси-4-оксо-5-(2-фурилметилден)-2-фенил-3-хлорциклопент-2-ен-1-ил]ацетат (**5**)** получен из 0.15 г (0.53 ммоль) дикетона **1** и 0.12 г (0.79 ммоль) метилового эфира бромуксусной кислоты, 0.11 г (1.68 ммоль) Zn. Выход 78 мг (41%) в виде смеси *Z*,*E*-изомеров (~ 3:2). Маслообразное вещество. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3424, 3022, 2953, 2927, 1738, 1703, 1695, 1684, 1635, 1622, 1598, 1492, 1471, 1438, 1355, 1299, 1283, 1215, 1179, 1142, 1090, 1050, 1020, 911, 885, 875, 799, 755, 696. Основной изомер: спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3.04 с (2H, CH<sub>2</sub>), 3.71 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.21 уш.с (1H, OH), 6.55 м (1H, H<sup>4</sup><sub>фурил</sub>), 7.04 д (1H, Ph, *J* 7.8 Гц), 7.30–7.32 м (1H, Ph), 7.40–7.48 м (3H, Ph), 7.57 д (1H, H<sup>3</sup><sub>фурил</sub>, *J* 1.3 Гц), 7.61 с (1H, =CH), 8.20 д (1H, H<sup>5</sup><sub>фурил</sub>, *J* 3.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 41.89 (CH<sub>2</sub>), 52.31 (OCH<sub>3</sub>), 78.02 (C<sup>1</sup>), 113.29 (C<sup>4</sup><sub>фурил</sub>), 118.91 (C<sup>3</sup><sub>фурил</sub>), 123.27 (=CH), 128.09, 128.27, 129.19, 130.84 (Ph), 133.09 (C<sup>5</sup>), 141.66

Схема 2



*In vitro* цитотоксическая активность соединений **5** и **8** в отношении линий клеток HEK293, SH-SY5Y, HepG2, Jurkat, MCF-7, A549

Соединение	IC <sub>50</sub> , μM					
	HEK293	SH-SY5Y	HepG2	Jurkat	MCF-7	A549
<b>5</b>	11.64±0.40	29.15±0.44 ( <i>p</i> = 0.000005)	10.85±0.18	17.21±0.55 ( <i>p</i> = 0.000005)	4.75±0.32 ( <i>p</i> = 0.000005)	22.17±0.32 ( <i>p</i> = 0.0001)
<b>8</b>	69.02±1.10	109.25±11.53 ( <i>p</i> = 0.000007)	94.54±4.29 ( <i>p</i> = 0.0001)	68.58±2.33	40.40±0.90 ( <i>p</i> = 0.00004)	43.19±0.97 ( <i>p</i> = 0.00002)

(C<sup>3'</sup>), 145.48 (C<sup>5</sup><sub>фурил</sub>), 150.57 (C<sup>2</sup><sub>фурил</sub>), 158.02 (C<sup>2'</sup>), 171.01 (CO<sub>2</sub>Me), 187.03 (C<sup>4'</sup>). Минорный изомер: спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.89 д.д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 16.4, 32.0 Гц), 3.47 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.12 уш.с (1H, OH), 6.55 м (1H, H<sup>4</sup><sub>фурил</sub>), 7.04 д (1H, Ph, *J* 7.8 Гц), 7.30–7.32 м (1H, Ph), 7.40–7.48 м (3H, Ph), 7.55 д (1H, H<sup>3</sup><sub>фурил</sub>, *J* 1.2 Гц), 7.63 с (1H, =CH), 8.24 д (1H, H<sup>5</sup><sub>фурил</sub>, *J* 3.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 42.53 (CH<sub>2</sub>), 51.90 (OCH<sub>3</sub>), 78.02 (C<sup>1'</sup>), 113.15 (C<sup>4</sup><sub>фурил</sub>), 118.28 (C<sup>3</sup><sub>фурил</sub>), 122.67 (=CH), 128.19, 128.31, 129.46, 130.84 (Ph), 135.11 (C<sup>5'</sup>), 143.18 (C<sup>3'</sup>), 144.93 (C<sup>5</sup><sub>фурил</sub>), 151.05 (C<sup>2</sup><sub>фурил</sub>), 161.27 (C<sup>2'</sup>), 171.51 (CO<sub>2</sub>Me), 190.63 (C<sup>4'</sup>). Масс спектр (EI), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 359 (360, 361) (100) [*M* + H]<sup>+</sup>, 341 (28) [*M* + H – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 401 (45) [*M* + H + MeCN]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 63.88; H 4.35; Cl 10.13. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 63.61; H 4.21; Cl 9.88.

**Метил[(5*Z*,*E*)-3-хлор-1-гидрокси-4-оксо-2-фенил-5-(2-тиенилметил)циклопент-2-ен-1-ил]ацетат (6)** получен аналогично соединению **5** из 0.1 г (0.33 ммоль) дикетона **2**, 76 мг (0.50 ммоль) метилового эфира бромуксусной кислоты, 69 мг (1.06 ммоль) Zn. Выход 77 мг (62%) в виде смеси *Z,E*-изомеров (~ 3:1, ЯМР <sup>1</sup>H). Маслообразное вещество. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3421, 3056, 2953, 2851, 1738, 1691, 1629, 1611, 1492, 1438, 1418, 1389, 1350, 1328, 1298, 1286, 1265, 1207, 1180, 1167, 1140, 1108, 1058, 1013, 921, 861, 799, 738, 696. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 42.05 (CH<sub>2</sub>), 52.30 (OCH<sub>3</sub>), 76.36 (C<sup>1'</sup>), 127.34 (C<sup>3</sup><sub>тиенил</sub>), 128.26, 129.23, 129.27, 136.04 (Ph), 129.27 (C<sup>4</sup><sub>тиенил</sub>), 132.55 (C<sup>5'</sup>), 137.08 (C<sup>3'</sup>), 133.25 (C<sup>5</sup><sub>тиенил</sub>), 137.17 (CH=), 141.38 (C<sup>2</sup><sub>тиенил</sub>), 158.13 (C<sup>2'</sup>), 171.04 (CO<sub>2</sub>Me), 187.41 (C=O). Основной изомер: спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.60 уш.с (1H, OH), 3.05 с (2H, CH<sub>2</sub>), 3.68 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 7.12 д.д (1H, H<sup>4</sup><sub>тиенил</sub>, *J* 3.8, 4.8 Гц), 7.29 с (1H, CH=), 7.40–7.48 м (3H, Ph), 7.58 д (1H, H<sup>3</sup><sub>тиенил</sub>, *J* 4.9 Гц), 7.65 д (2H, Ph, *J* 7.1 Гц), 7.71 д (1H, H<sup>5</sup><sub>тиенил</sub>, *J* 3.5 Гц). Минорный изомер: спектр

ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.60 уш.с (1H, OH), 3.05 с (2H, CH<sub>2</sub>), 3.71 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 7.17 д.д (1H, H<sup>4</sup><sub>тиенил</sub>, *J* 3.9, 4.7 Гц), 7.26 с (1H, CH=), 7.40–7.48 м (3H, Ph), 7.58 д (1H, H<sup>3</sup><sub>тиенил</sub>, *J* 4.9 Гц), 7.65 д (2H, Ph, *J* 7.1 Гц), 7.68 д (1H, H<sup>5</sup><sub>тиенил</sub>, *J* 3.6 Гц). Масс спектр (EI), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 375 (376, 377) (100) [*M* + H]<sup>+</sup>, 357 (358, 359) (70) [*M* – H – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

**Метил{(5*Z*,*E*)-3-хлор-1-гидрокси-4-оксо-2-фенил-5-[(3,4,5-триметоксифенил)метил]циклопент-2-ен-1-ил}ацетат (7)** получен аналогично соединению **5** из 75.8 мг (0.197 ммоль) дикетона **3**, 45 мг (0.295 ммоль) метилового эфира бромуксусной кислоты, 41 мг (0.664 ммоль) Zn. Выход 51 мг (57%) в виде смеси *Z,E*-изомеров (~ 3:1, ЯМР <sup>1</sup>H). Маслообразное вещество. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3441, 3111, 3001, 2953, 2942, 2840, 2251, 1733, 1684, 1635, 1616, 1580, 1508, 1456, 1429, 1389, 1338, 1304, 1248, 1209, 1186, 1154, 1127, 1048, 1002, 913, 873, 732, 697. Основной изомер: спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3.42 д (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 14.9 Гц), 3.86 с (6H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.91 с и 6.92 с (2H<sub>аром</sub>), 7.41–7.47 м (3H, Ph), 7.57–7.60 м (2H, Ph), 7.79 с (1H, CH=). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 42.39 (CH<sub>2</sub>), 52.14 (OCH<sub>3</sub>), 56.25 и 60.88 (3OCH<sub>3</sub>), 77.61 (C<sup>1'</sup>), 109.48 и 109.36 (C<sup>2</sup><sub>аром</sub>, C<sup>6</sup><sub>аром</sub>), 128.01 (C<sup>1</sup><sub>аром</sub>), 128.09 (C<sup>5'</sup>), 128.26, 129.04, 129.16 (Ph), 133.20 (C<sup>1</sup><sub>Ph</sub>), 138.04 (=CH), 142.16 (C<sup>3'</sup>), 152.51 (C<sup>5</sup><sub>аром</sub>, C<sup>3</sup><sub>аром</sub>), 158.20 (C<sup>4</sup><sub>аром</sub>), 161.10 (C<sup>2'</sup>), 170.49 (CO<sub>2</sub>Me), 187.24 (C<sup>4'</sup>). Минорный изомер: спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3.64 с (2H, CH<sub>2</sub>), 3.86 с (6H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.96 с (2H<sub>аром</sub>), 7.41–7.47 м (3H, Ph), 7.57–7.60 м (2H, Ph), 7.78 с (1H, CH=). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 42.97 (CH<sub>2</sub>), 51.78 (OCH<sub>3</sub>), 56.18, 56.25 и 60.88 (3OCH<sub>3</sub>), 78.37 (C<sup>1'</sup>), 109.48 и 109.52 (C<sup>2</sup><sub>аром</sub>, C<sup>6</sup><sub>аром</sub>), 128.01 (C<sup>1</sup><sub>аром</sub>), 128.09 (C<sup>5'</sup>), 128.22, 129.29, 129.76 (Ph), 135.51 (C<sup>1</sup><sub>Ph</sub>), 137.45 (=CH), 143.64 (C<sup>3'</sup>), 153.10 (C<sup>5</sup><sub>аром</sub>, C<sup>3</sup><sub>аром</sub>), 158.00 (C<sup>4</sup><sub>аром</sub>), 161.10 (C<sup>2'</sup>), 171.06

(CO<sub>2</sub>Me), 190.78 (C<sup>4</sup>). Масс спектр (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 459 (460, 461) (54) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>, 357 (358, 359) (70) [ $M - H - H_2O$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 59.13, Н 4.65, Cl 8.01. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 58.87, Н 4.72, Cl 7.90.

**Метил[(5*Z*,*E*)-1-гидрокси-4-оксо-2-(2,4,6-триметоксифенил)-5-(2-фурилметилен)-3-хлорциклопент-2-ен-1-ил]ацетат (8)** получен аналогично соединению **5** из 0.2 г (0.534 ммоль) дикетона **4**, 0.122 г (0.80 ммоль) метилового эфира бромусусной кислоты, 0.11 г (1.69 ммоль) Zn. Выход 0.105 г (44%) в виде смеси *Z,E*-изомеров (~ 5:2, ЯМР <sup>1</sup>H). Маслообразное вещество. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3430, 3421, 3004, 2953, 2941, 2252, 1733, 1695, 1645, 1601, 1587, 1498, 1471, 1456, 1436, 1416, 1354, 1341, 1285, 1228, 1207, 1159, 1130, 1090, 1037, 1018, 951, 911, 815, 732. Основной изомер: спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.97 д (1H, CH<sub>2</sub>,  $J$  15.3 Гц), 3.05 д (1H, CH<sub>2</sub>,  $J$  15.3 Гц), 3.72 с (6H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.33 уш.с (1H, OH), 6.17 с (2H, H<sup>3</sup><sub>аром</sub>, H<sup>5</sup><sub>аром</sub>), 6.51 д (1H, H<sup>4</sup><sub>фурил</sub>,  $J$  1.8 Гц), 6.98 с (1H, H<sup>3</sup><sub>фурил</sub>), 7.53 с (1H, =CH), 8.17 д (1H, H<sup>5</sup><sub>фурил</sub>,  $J$  3.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 42.56 (CH<sub>2</sub>), 52.19 (OCH<sub>3</sub>), 55.41 (OCH<sub>3</sub>), 55.85 (OCH<sub>3</sub>), 55.92 (OCH<sub>3</sub>), 77.49 (C<sup>1</sup>), 90.91 и 90.96 (C<sup>3</sup><sub>аром</sub>, C<sup>5</sup><sub>аром</sub>), 99.57 (C<sup>1</sup><sub>аром</sub>), 113.07 (C<sup>4</sup><sub>фурил</sub>), 118.15 (C<sup>3</sup><sub>фурил</sub>), 122.12 (=CH), 133.97 (C<sup>3</sup>), 139.61 (C<sup>5</sup>), 144.91 (C<sup>5</sup><sub>фурил</sub>), 150.78 (C<sup>2</sup><sub>фурил</sub>), 158.93 (C<sup>2</sup><sub>аром</sub>), 159.14 (C<sup>6</sup><sub>аром</sub>), 161.25 (C<sup>2</sup>), 162.57 (C<sup>4</sup><sub>аром</sub>), 171.25 (CO<sub>2</sub>Me), 187.07 (C=O). Минорный изомер: спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 3.32 д (1H, CH<sub>2</sub>,  $J$  14.8 Гц), 3.38 д (1H, CH<sub>2</sub>,  $J$  14.7 Гц), 3.72 с (6H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.22 уш.с (1H, OH), 6.17 с (2H, H<sup>3</sup><sub>аром</sub>, H<sup>5</sup><sub>аром</sub>), 6.58 д (1H, H<sup>4</sup><sub>фурил</sub>,  $J$  1.6 Гц), 6.96 д (1H, H<sup>3</sup><sub>фурил</sub>,  $J$  3.4 Гц), 7.67 с (1H, =CH), 8.17 д (1H, H<sup>5</sup><sub>фурил</sub>,  $J$  3.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 41.56 (CH<sub>2</sub>), 51.87 (OCH<sub>3</sub>), 55.41 (OCH<sub>3</sub>), 55.88 (OCH<sub>3</sub>), 55.92 (OCH<sub>3</sub>), 77.49 (C<sup>1</sup>), 90.91 и 90.96 (C<sup>3</sup><sub>аром</sub>, C<sup>5</sup><sub>аром</sub>), 99.57 (C<sup>1</sup><sub>аром</sub>), 113.13 (C<sup>4</sup><sub>фурил</sub>), 117.65 (C<sup>3</sup><sub>фурил</sub>), 119.11 (=CH), 133.97 (C<sup>3</sup>), 139.61 (C<sup>5</sup>), 145.91 (C<sup>5</sup><sub>фурил</sub>), 150.10 (C<sup>2</sup><sub>фурил</sub>), 158.93 (C<sup>2</sup><sub>аром</sub>), 159.14 (C<sup>6</sup><sub>аром</sub>), 161.25 (C<sup>2</sup>), 163.25 (C<sup>4</sup><sub>аром</sub>), 170.05 (CO<sub>2</sub>Me), 188.60 (C=O). Масс спектр (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 449 (450, 451) (100) [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

Все клеточные линии получены из Российской коллекции клеточных культур, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург. Цитотоксические

свойства веществ изучали с помощью витального красителя PrestoBlue<sup>®</sup> согласно протоколу изготовителя (Invitrogen, США). Клеточные культуры высевали на лунку в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды (DMEM, 10% FBS, 2 mM L-Glu, 50 мкг/мл гентамицин). После образования монолоя или инкубации ~ 24 ч добавляли вещества в концентрациях 1; 10; 100 мкМ (0.1% ДМСО), инкубировали 48 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>.

По окончании инкубации к клеткам прибавляли коммерческий раствор PrestoBlue<sup>®</sup> в количестве, рекомендованном производителем (1/9 объема культуры). Флуоресценцию красителя (степень редукции красителя) измеряли при длине волны 590 нм, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire<sup>®</sup> Multimode Plate Readers («Perkin Elmer», США). Процент метаболической активности клеток рассчитывали по отношению к контролю, который принимали за 100%. В контроле клетки инкубировали в отсутствие соединений, но в присутствии растворителя ДМСО (0.1%).

Вычисление значения IC<sub>50</sub>, характеризующего параметры цитотоксичности (концентрация соединения, необходимая для 50% ингибирования жизнеспособности клеток *in vitro*) и статистическую обработку данных проводили в программах Excel и GraphPad Prism v.5.0 [10].

ИК спектры сняты на спектрофотометре «Shimadzu IR Prestige-21» (Япония) в пленке или вазелиновом масле. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker AM-300 [рабочие частоты 300.13 (<sup>1</sup>H) и 75.47 (<sup>13</sup>C) МГц] или Bruker AVANCE-500 (Германия) [рабочие частоты 500.13 (<sup>1</sup>H) и 125.77 (<sup>13</sup>C) МГц] в CDCl<sub>3</sub> или ацетон-*d*<sub>6</sub>, в спектре ЯМР <sup>13</sup>C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl<sub>3</sub>, ацетон-*d*<sub>6</sub> ( $\delta_C$  77.00 и 28.83 м.д.), в спектре ЯМР <sup>1</sup>H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl<sub>3</sub>, ацетон-*d*<sub>6</sub> ( $\delta_H$  7.27 и 2.07 м.д.). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе «EuroEA 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 ре-

гистрации положительных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Температура капилляра интерфейса 250°C, напряжение на капилляре интерфейса 5 В. Скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азота) 1.5 л/мин для ХИАД. Напряжение на высокочастотных линзах (Q-agray) 5 В. Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках «Sorbfil» (Россия) с обнаружением веществ с помощью 10%-ного раствора анисового альдегида в этаноле с добавкой серной кислоты. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (30–60 г адсорбента на 1.0 г вещества). В работе применяли метилбромацетат 99% чистоты производства фирмы Agros Organics. Цинковую пыль предварительно активировали согласно [9].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе были синтезированы новые метил{(5*E*,*Z*)-1-гидрокси-5-[арил(гетарил)метил]-4-оксо-2-фенил-3-хлорциклопент-2-ен-1-ил}ацетаты, показавшие высокую и умеренную активность в отношении ряда раковых клеток.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

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

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № 122031400261-4 «Дизайн и синтез биоактивных природных и не-природных циклопентаноидов, гетероциклов, эпо-тилонов и аналогов» госзадания.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Ишметова Диана Валиевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9393-2875>

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

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Iguchi K., Kaneta S., Mori K., Yamada Y., Honda A., Mori Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5787–5790. doi 10.1016/S0040-4039(00)98927-5
2. Baker B.J., Okuda R.K., Yu P.T.K., Scheuer P.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2976–2977. doi 10.1021/ja00296a026
3. Strunz G.M., Court A.S., Komlossi J., Stillwell M.A. *Canad. J. Chem.* **1969**, 47, 2087–2091. doi 10.1139/v69-335
4. Iguchi K., Kaneta S., Mori K., Yamada Y., Honda A., Mori Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 981–982. doi 10.1039/C39860000981
5. Мифтахов М.С., Адлер М.Э., Акбутина Ф.А., Толстиков Г.А. *Усп. хим.* **1994**, 63, 543–555. [Miftakhov M.S., Adler M.E., Akbutina F.A., Tolstikov G.A. *Russ. Chem. Rev.* **1994**, 63, 519–531.] doi 10.1070/RC1994v063n06ABEH000102
6. Baker B.J., Scheuer P.J. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 1346–1353. doi 10.1021/np50112a003
7. Egorov V.A., Khasanova L.S., Gimalova F.A., Lobov A.N., Ishmetova D.V., Vakhitov V.A., Miftakhov M.S. *Mendeleev Commun.* **2022**, 32, 183–185. doi 10.1016/j.mencom.2022.03.010
8. 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
9. Физер Л., Физер М. *Реагенты для органического синтеза*. М.: Мир, **1971**, 4, 215.
10. Miller J.R. *GraphPad Prism Version 4.0 Step-by-Step Examples*. San Diego: GraphPad Software Inc., **2003**.

# Zn promoted Reactions of (2*Z*,*E*)-[2-Aryl(hetaryl)methylen]-5-phenyl(2,4,6-trimethoxyphenyl)-4-chlorocyclopent-4-en-1,3-diones with Methyl Bromoacetate

V. A. Egorov<sup>a</sup>, L. S. Khasanova<sup>a</sup>, F. A. Gimalova<sup>a, \*</sup>, D. V. Ishmetova<sup>b</sup>, and M. S. Miftakhov<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,  
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

<sup>b</sup> Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,  
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

\*e-mail: fangim@anrb.ru

Received February 16, 2022; revised March 2, 2022; accepted March 10, 2022

Reaction of (2*Z*,*E*)-[2-aryl(hetaryl)methylene]-5-phenyl(2,4,6-trimethoxyphenyl)-4-chlorocyclopent-4-en-1,3-diones with methyl bromoacetate under Reformatsky reaction conditions, the corresponding methyl {(5*E*,*Z*)-1-hydroxy-4-oxo-5-[aryl(hetaryl)methylene]-2-phenyl-3-chlorocyclopent-2-en-1-yl} acetates were obtained.

**Keywords:** chlorocyclopentenones, 2-[aryl(hetaryl)methylene]cyclopentene-1,3-diones, Reformatsky reaction, bromoacetic acid methyl ester, tertiary alcohols