

НОВЫЕ КРОСС-СОПРЯЖЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХЛОРЦИКЛОПЕНТЕНОВ, СОДЕРЖАЩИЕ ПРИ С-3 ФРАГМЕНТЫ АМИНОКИСЛОТ

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

Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69

*e-mail: fangim@anrb.ru

Поступила в редакцию 17.11.2023 г.

После доработки 26.11.2023 г.

Принята к публикации 27.11.2023 г.

Реакцией 5-алленил-2,3,5-трихлорциклопентенона с метиловыми эфирами глицина, L-метионина, L-лейцина и L-тирозина получены соответствующие $Ad_N E$ -аддукты, окислительным расщеплением алленового фрагмента которых синтезированы новые 4-карбоксиметилиденовые производные.

Ключевые слова: 5-алленил-2,3,5-трихлорциклопентенон, глицин, L-метионин, L-лейцин, L-тирозин, гидрохлориды метиловых эфиров, реакции $Ad_N E$ -замещения, окислительное расщепление

DOI: 10.31857/S0514749224070062 EDN: RBMCXA

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в выяснении молекулярных механизмов и клеточной биологии вирусов, грипп продолжает оставаться наиболее серьезным респираторным заболеванием, затрагивающим миллионы людей во всем мире. Особую опасность для здоровья представляют распространенные в последнее время штаммы вируса гриппа H1N1 (свиной грипп) и H1N5 (птичий грипп).

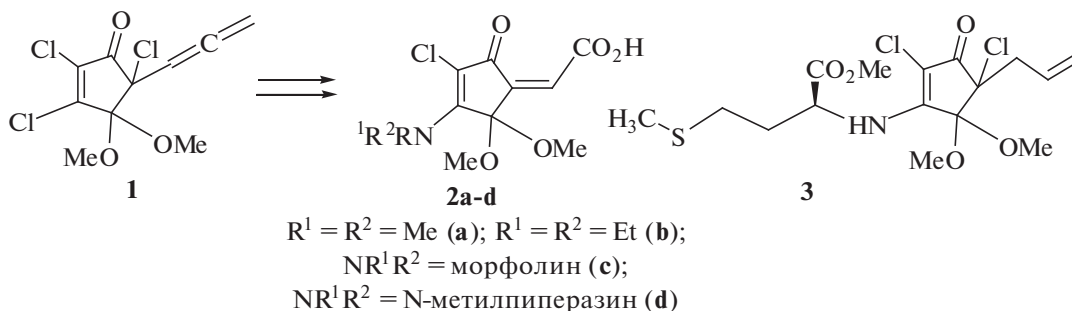
Основным методом профилактики гриппа является вакцинация, благодаря которой возможно достижение частичного успеха в борьбе с эпидемией

гриппа. Однако из-за широкого распространения вирусных заболеваний и быстрой мутации вируса гриппа рекомендовано применение противовирусных препаратов, которые оказывают непосредственное воздействие на репродукцию вируса [1] и рассматриваются как экономически эффективный вариант снижения риска быстрого распространения пандемии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами на основе 3-аминопроизводных 5-алленилтрихлорциклопентенона **1** [2] были синтезированы соединения **2a–d** (схема 1), среди ко-

Схема 1



торых кислота **2a** проявила высокую активность в отношении вируса табачной мозаики [3, 4]. Кроме того, соединение **3**, полученное взаимодействием 5-аллил-2,3,5-трихлорциклопентенона с метиловым эфиром L-метионина [5, 6], проявило активность в отношении вируса H1N1, сравнимую с активностью арбидола при меньшей токсичности [7].

В данной работе нами осуществлен синтез новых производных хлорциклопентенонов, сочетающих в своей структуре аминокислотный и карбоксиметилиденовые фрагменты. Для осуществления этой задачи вначале были получены соединения **4–7** взаимодействием трихлорциклопентенона **1** с гидрохлоридами метиловых эфиров глицина, L-метионина, L-лейцина и L-тирозина в разработанных ранее условиях [5, 6] в метаноле в присутствии избытка K_2CO_3 или KOH (схема 2).

Полученные производные **4, 5** после окислительного расщепления в алленовой части действием системы $RuCl_3(кат.)-NaIO_4$ в смеси CCl_4 –ацетонитрил–вода [3, 8] привели к разного типа функцио-

нализированным кросс-сопряженным циклопентенонам **8, 9** с умеренными выходами. При этом тиометильная группа в исходном соединении **5** окисляется до сульфона в полученной кислоте **9**, что подтверждается сдвигом сигнала метильной группы у атома серы в спектре ПМР в слабое поле (синглет при 2.96 м.д. вместо сигнала при 2.07 м.д. в исходном соединении **5**) и сигналом молекулярного иона с m/z 426 [$M + H$] в масс-спектре соединения **9**.

Исключительно селективное генерирование тризамещенной Z-конфигурации экзоциклической двойной связи в соединениях **8, 9** связано с образованием внутримолекулярной водородной связи, как показано на схеме 2, что нами ранее было подтверждено рентгеноструктурным анализом (РСА) соединения **2a** [9].

Выход соответствующих кислот при окислении соединений **6** и **7** с использованием системы $RuCl_3(кат.)-NaIO_4$ оказался очень низким, поэтому для их окисления была использована система $OsO_4(кат.)-NaIO_4$ в смеси ТГФ–вода, при этом

Схема 2

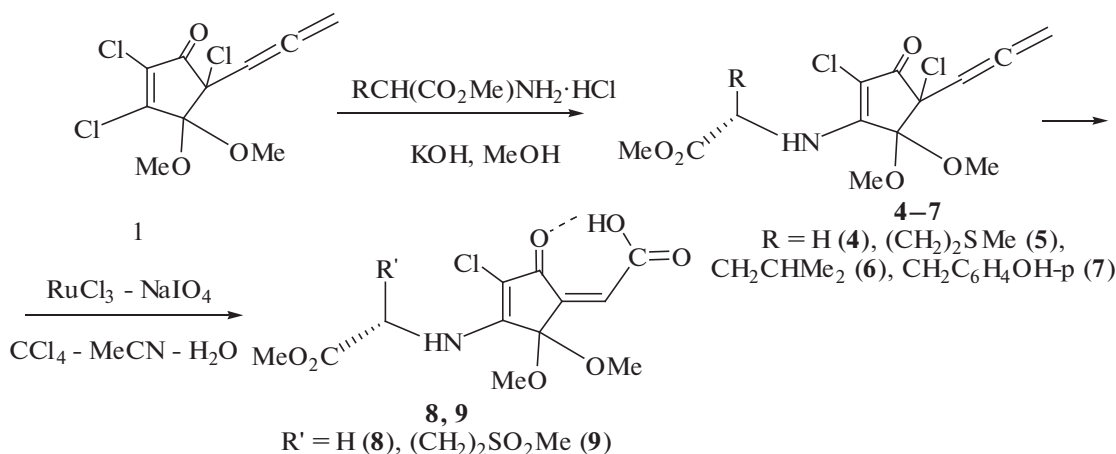
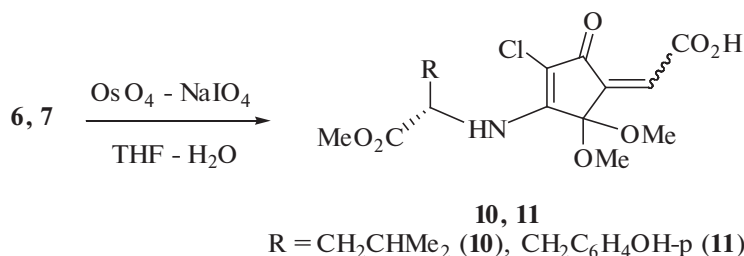


Схема 3



получается смесь *Z,E*-изомеров кислот **10** и **11** (схема 3).

Структура полученных соединений доказана данными спектров ЯМР и масс-спектрометрии. Кислоты **8–11** представляют интерес в качестве потенциальных лекарственных средств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре «Shimadzu IR Prestige-21» (Япония) в пленке или вазелиновом масле. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker AM-300 (Германия) [рабочие частоты 300.13 (^1H) и 75.47 МГц (^{13}C)] или Bruker AVANCE-500 (Германия) [рабочие частоты 500.13 (^1H) и 125.77 МГц (^{13}C)] в CDCl_3 или ацетоне- d_6 , в спектре ЯМР ^{13}C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl_3 , ацетона- d_6 (δ_{H} 77.00 и 28.83 м.д.), в спектре ЯМР ^1H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl_3 , ацетоне- d_6 (δ_{H} 7.27 и 2.07 м.д.). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе «Euro EA 3100» (Италия). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI [electrospray ionization]) 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 и отрицательных ионов при потенциале игольчатого ионизирующего электрода 4.5 кВ. Температура капилляра интерфейса 250С, напряжение на капилляре интерфейса 5 В. Скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азота) 1.5 л/мин для ХИАД. Напряжение на высокочастотных линзах (Q-аггау) 5 В. Углы оптического вращения измерены на приборе «Perkin-Elmer-341» (США). Температуру плавления определяли на приборе Boetius (PHMK 05 VEB Wagetechnik Rapido, Германия). Ход 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).

Метил-N-[2,4-дихлор-5,5-диметокси-3-оксо-4-(пропа-1,2-диен-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил]глицинат (4). К перемешиваемой суспензии 0.197 г

(1.75 ммоль) гидрохлорида метилового эфира глицина в 2 мл CH_2Cl_2 прибавляли 0.24 г (1.75 ммоль) безводного K_2CO_3 , массу перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Затем осадок отфильтровывали, из раствора упаривали CH_2Cl_2 , остаток растворяли в 5 мл метанола, добавляли раствор 0.2 г (0.71 ммоль) соединения **1** в 2 мл метанола, реакционную массу перемешивали до исчезновения исходного соединения (контроль методом ТСХ, ~24 ч). Затем в реакционную массу прибавляли 5–6 мл воды, метанол упаривали, водный слой подкисляли 1 н. раствором HCl до pH 4.0 и экстрагировали хлороформом (4×10 мл). Объединенные экстракты промывали раствором NaCl , сушили MgSO_4 , упаривали. Продукт выделяли кристаллизацией из смеси этилацетат–петролейный эфир (20 : 1). Выход 0.13 г (58%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 150–151° С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3343, 2492, 1958, 1757, 1715, 1624, 1605, 1462, 1414, 1377, 1366, 1281, 1217, 1182, 1142, 1076, 1038, 991, 974, 957, 885, 856, 810, 752, 714, 619. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.47 с (3H, OCH_3), 3.30 с (3H, OCH_3), 3.76 с (3H, CO_2CH_3), 4.49 д (1H, J 8.2 Гц, CH_2), 4.59 д (2H, J 8.2 Гц, CH_2), 5.03 д (2H, J 6.6 Гц, $=\text{CH}_2$), 5.55 т (1H, J 6.7 Гц, $=\text{CH}$), 7.43 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 45.40 (CH_2), 51.90 (OCH_3), 52.22 (OCH_3), 52.84 (CO_2CH_3), 54.37 (CHN), 72.49 (C^4), 79.65 ($=\text{CH}_2$), 91.62 ($=\text{CH}$), 98.52 (C^5), 102.93 (C^2), 161.09 (C^1), 170.54 (CO_2Me), 186.00 (C^3), 210.01 ($=\text{C}=\text{}$). Масс-спектр (APCI), m/z (%): 300 [$M - \text{Cl}$] $^+$ (100), 336 [$M + \text{H}$] $^+$ (55). Найдено, %: С 47.04; Н 4.35; Cl 20.79; N 4.39. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 46.65; Н 4.50; Cl 21.09; N 4.17.

Метил-N-[2,4-дихлор-5,5-диметокси-3-оксо-4-(пропа-1,2-диен-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил]-L-метионинат (5). К раствору 87 мг (0.5 ммоль) метилового эфира L-метионина в 10 мл метанола добавляли 0.02 г (0.35 ммоль) КОН и 0.05 мл (0.35 ммоль) триэтиламина, массу перемешивали 15 мин. Затем прибавляли 0.10 г (0.35 ммоль) алленилкетона **1** и реакционную массу перемешивали до исчезновения исходного соединения (контроль методом ТСХ). В реакционную массу добавляли 5–6 мл воды, метанол упаривали, водный слой подкисляли 1 н. раствором HCl до pH 4.0 и экстрагировали хлороформом (4×10 мл). Объединенные экстракты промывали раствором NaCl , сушили MgSO_4 , упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с SiO_2

(EtOAc—петролейный эфир, 1 : 10) и получали 55 мг (54%) соединения **5** в виде смеси диастереомеров (~3 : 2, ЯМР ^1H). Вязкое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3308, 2953, 2841, 1956, 1749, 1595, 1526, 1437, 1362, 1306, 1175, 1119, 1069, 999, 854, 750, 714, 615. Масс-спектр (APCI), m/z (%): 410 (411, 412) $[M + H]^+$ (55), 374 $[MH - Cl]^+$ (100%). Найдено, %: C 47.12; H 5.35; Cl 17.66; N 3.38; S 8.10. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 46.84; H 5.16; Cl 17.28; N 3.41; S 7.82.

Основной диастереомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.07 с (3H, CH_3), 2.21–2.28 м (2H, CH_2), 2.54 т (2H, J 7.3 Гц, CH_2), 3.44 с (6H, OCH_3), 3.81 с (3H, CO_2CH_3), 5.01–5.05 м (2H, $=\text{CH}_2$), 5.17 м (1H, CHN), 5.45 т (1H, J 6.6 Гц, $=\text{CH}$), 6.25–6.27 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.46 (CH_3), 29.27 и 32.36 (CH_2), 51.81 и 52.15 (OCH_3), 53.07 (CO_2CH_3), 54.79 (CHN), 71.99 (C^4), 79.92 ($=\text{CH}_2$), 91.22 ($=\text{CH}$), 98.85 (C^5), 102.20 (C^2), 158.92 (C^1), 171.42 (CO_2Me), 186.70 (C^3), 208.76 ($=\text{C}=\text{C}$).

Минорный диастереомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.07 с (3H, CH_3), 2.14–2.17 м (2H, CH_2), 2.53 т (2H, J 7.3 Гц, CH_2), 3.44 с (3H) и 3.45 с (3H, OCH_3), 3.81 с (3H, CO_2CH_3), 5.01–5.05 м (2H, $=\text{CH}_2$), 5.17 м (1H, CHN), 5.53 т (1H, J 6.6 Гц, $=\text{CH}$), 6.25–6.27 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.49 (CH_3), 29.27 и 32.54 (CH_2), 51.66 и 52.13 (OCH_3), 53.07 (CO_2CH_3), 54.66 (CHN), 70.55 (C^4), 79.68 ($=\text{CH}_2$), 90.16 ($=\text{CH}$), 98.85 (C^5), 101.89 (C^2), 158.54 (C^1), 171.10 (CO_2Me), 186.24 (C^3), 209.39 ($=\text{C}=\text{C}$).

Метил-*N*-[2,4-дихлор-5,5-диметокси-3-оксо-4-(пропа-1,2-диен-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил]-L-лейцинат (6) получен аналогично соединению **5** из 0.1 г (0.35 ммоль) соединения **1** и 95 мг (0.52 ммоль) гидрохлорида метилового эфира L-лейцина в виде смеси диастереомеров (соотношение ~4 : 3). Выход 80 мг (54%). Белые кристаллы, т.пл. 172–173 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3277, 2955, 2843, 1959, 1749, 1595, 1526, 1437, 1369, 1269, 1215, 1182, 1152, 1072, 1043, 980, 926, 860, 814, 748, 714, 619. Масс-спектр (APCI), m/z (%): 392 (393, 394) $[M + H]^+$ (100), 356 $[M - Cl]$ (26). Найдено, %: C 51.79; H 5.69; Cl 18.40; N 3.44. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 52.05; H 5.91; Cl 18.08; N 3.57.

Основной диастереомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.96 д (3H, J 6.10 Гц, CH_3), 0.97 д (3H, J 5.90 Гц, CH_3), 1.69–1.72 м (2H, CH_2), 1.73–1.79 м (1H, CH),

3.45 с (6H, OCH_3), 3.77 с (3H, CO_2CH_3), 5.01 д (2H, J 6.60 Гц, $=\text{CH}_2$), 5.05–5.07 м (1H, NCH), 5.53 т (1H, J 6.60 Гц, $=\text{CH}$), 5.79–5.83 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.58 (2CH_3), 24.87 (CH), 42.32 (CH_2), 52.05 (OCH_3), 52.80 (CO_2CH_3), 54.37 (CHN), 70.80 (C^4), 79.71 ($=\text{CH}_2$), 90.40 ($=\text{CH}$), 98.74 (C^5), 102.12 (C^2), 159.07 (C^1), 172.37 (CO_2Me), 186.27 (C^3), 208.86 ($=\text{C}=\text{C}$).

Минорный диастереомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.94 д (3H, J 6.10 Гц, CH_3), 0.97 д (3H, J 5.90 Гц, CH_3), 1.69–1.72 м (2H, CH_2), 1.73–1.79 м (1H, CH), 3.43 с (6H, OCH_3), 3.77 с (3H, CO_2CH_3), 5.03 д (2H, J 6.70 Гц, $=\text{CH}_2$), 5.05–5.07 м (1H, NCH), 5.45 т (1H, J 6.70 Гц, $=\text{CH}$), 5.79–5.83 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.01 (2CH_3), 24.87 (CH), 42.47 (CH_2), 51.79 (OCH_3), 52.42 (CO_2CH_3), 54.37 (CHN), 71.87 (C^4), 79.87 ($=\text{CH}_2$), 91.22 ($=\text{CH}$), 98.74 (C^5), 102.12 (C^2), 158.72 (C^1), 172.35 (CO_2Me), 186.68 (C^3), 209.36 ($=\text{C}=\text{C}$).

Метил-*N*-(2,4-дихлор-5,5-диметокси-3-оксо-4-пропа-1,2-диен-1-ил)циклопент-1-ен-1-ил)-L-тирозинат (7) получен аналогично соединению **5** из 0.1 г (0.35 ммоль) соединения **1**, 0.12 г (0.52 ммоль) гидрохлорида метилового эфира L-тирозина и 40 мг КОН. Выход 102 мг (72%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 126–127 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3354, 3277, 2989, 2952, 2843, 1959, 1734, 1718, 1595, 1616, 1595, 1587, 1516, 1444, 1366, 1244, 1220, 1182, 1179, 1116, 1072, 1044, 978, 847, 813, 737, 715, 703. Масс-спектр (APCI), m/z (%): 442 (443, 444) $[M + H]^+$ (65), 406 $[M - Cl]^+$ (100). Найдено, %: C 54.57; H 4.66; Cl 16.29; N 3.38. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 54.31; H 4.79; Cl 16.03; N 3.17.

Основной диастереомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.12 д (2H, J 4.1 Гц, CH_2), 3.31 с (6H, OCH_3), 3.75 с (3H, OCH_3), 4.99 д (2H, J 6.2 Гц, $=\text{CH}_2$), 5.27 уш.с (1H, NCH), 5.42 т (1H, J 6.3 Гц, $=\text{CH}$), 6.04 уш.с (1H, NH), 6.82 д (2H, J 6.0 Гц, Ph), 6.95 д (2H, J 6.8 Гц, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 38.59 (CH_2), 51.77 и 52.07 (OCH_3), 52.95 (CO_2CH_3), 56.19 (CHN), 70.64 (C^4), 79.77 ($=\text{CH}_2$), 90.06 ($=\text{CH}$), 98.65 (C^5), 102.03 (C^2), 115.96 (C_{Ar}^2 , C_{Ar}^6), 125.16 (C_{Ar}^1), 130.30 (C_{Ar}^3 , C_{Ar}^5), 156.03 (C_{Ar}^4), 159.51 (C^1), 171.03 (CO_2Me), 187.22 (C^3), 208.83 ($=\text{C}=\text{C}$).

Минорный диастереомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.12 д (2H, J 4.1 Гц, CH_2), 3.31 с (3H) и 3.34 с (3H, OCH_3), 3.75 с (3H, OCH_3), 4.97–4.98 м (2H, $=\text{CH}_2$),

5.27 уш.с (1H, NCH), 5.53 т (1H, J 6.2 Гц, =CH), 6.04 уш.с (1H, NH), 6.82 д (2H, J 6.0 Гц, Ph), 6.95 д (2H, J 6.8 Гц, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 38.37 (CH_2), 51.57 и 51.95 (OCH_3), 52.95 (CO_2CH_3), 56.38 (CHN), 72.04 (C^4), 80.08 ($=\text{CH}_2$), 91.16 ($=\text{CH}$), 98.65 (C^5), 101.75 (C^2), 115.94 (C^2_{Ar} , C^6_{Ar}), 125.42 (C^1_{Ar}), 130.46 (C^3_{Ar} , C^5_{Ar}), 156.03 (C^4_{Ar}), 159.42 (C^1), 171.75 (CO_2Me), 187.66 (C^3), 209.44 ($=\text{C}=\text{O}$).

Метил-N-[(4Z)-4-(карбоксиметилен)-2-хлор-5,5-диметокси-3-оксо-1-циклопент-1-ен-1-ил]-глицинат (8). К перемешиваемой суспензии 0.13 г (0.36 ммоль) дихлорциклопентенона **4** и 0.17 г (0.79 ммоль) NaIO_4 в 10 мл смеси CCl_4 – MeCN – H_2O (2 : 2 : 3 об.) прибавляли ~4 мг $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 4–5 ч. К реакционной смеси прибавляли 10 мл CH_2Cl_2 , органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (4 $\times$ 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO_4 , отфильтровывали, упаривали, остаток кристаллизовали из эфира. Выход 0.03 г (32%). Белый порошок, т.пл. 130–132.5°. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.32 с (6H, OCH_3), 3.88 с (3H, OCH_3), 4.52 д (2H, J 5.5 Гц, NCH₂), 6.28 с (1H, =CH), 6.59 уш.с (1H, NH), 14.99 уш.с (1H, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 44.46 (NCH₂), 52.42 (2 OCH_3), 53.18 (CO_2CH_3), 101.50 (C^5), 124.50 (C^2), 125.94 ($=\text{CH}$), 145.60 (C^4), 155.10 (C^1), 169.30 (CO_2H), 174.55 (CO_2Me), 188.60 (C^3). Масс-спектр (APCI), m/z (%): 320 (321) [$M + \text{H}$]⁺ (100). Найдено, %: С 45.34; Н 4.23; Cl 11.38; N 4.50. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_7$. Вычислено, %: С 45.08; Н 4.41; Cl 11.09; N 4.38.

(2Z)-[2,2-Диметокси-3-(1-метоксикарбонил-3-метилсульфонилпропил)амино-5-оксо-4-хлорциклопент-3-ен-1-илиден]уксусная кислота (9). Получали аналогично соединению **8** из 49.5 мг (0.13 ммоль) дихлорциклопентенона **5** и 60 мг (0.28 ммоль) NaIO_4 с добавлением ~2 мг $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Выход 25 мг (49%). Белый порошок, т. пл. 98–100°C. $[\alpha]_D^{20}$ –18° (с 0.5, MeOH). ИК спектр, ν , см^{–1}: 3286, 3053, 2954, 2928, 2848, 1739, 1696, 1604, 1533, 1456, 1437, 1418, 1407, 1377, 1297, 1275, 1236, 1218, 1180, 1132, 1099, 1080, 966, 734, 703. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.51–2.52 м (2H, CH_2), 2.96 с (3H, CH_3), 3.19–3.22 м (2H, CH_2), 3.47 с (6H, OCH_3), 3.86 с (3H, OCH_3), 5.17–5.19 м (1H, CHN), 6.24 уш.с (1H, NH), 6.45 с (1H, =CH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.18 (CH_2), 41.04 (CH_3), 50.28 (CH_2), 52.02 и 52.29 (OCH_3), 53.56 (CO_2CH_3), 54.82 (CHN), 102.15 (C^2), 112.02 (C^4), 125.56 ($=\text{CH}$), 138.58 (C^1), 158.89 (C^3), 170.19 (CO_2H), 174.27 (CO_2Me), 190.40 (C^5). Масс-спектр (APCI), m/z (%): 426 (427, 428) [$M + \text{H}$]⁺ (100). Найдено, %: С 41.99; Н 4.55; Cl 8.61; N 3.02; S 7.84. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}_9\text{S}$. Вычислено, %: С 42.31; Н 4.73; Cl 8.33; N 3.29; S 7.53.

Метил-N-[(4Z)-4-карбоксиметилен-5,5-диметокси-3-оксо-2-хлор-1-циклопент-1-ен-1-ил]-L-лейцинат (10). К перемешиваемому раствору 82 мг (0.19 ммоль) соединения **6** в 10 мл смеси ТГФ– H_2O (3 : 1) прибавляли 3 мг OsO_4 и по истечении 15 мин наблюдали почернение реакционной массы, затем прибавляли по каплям раствор 0.2 г (0.95 ммоль) NaIO_4 в 5 мл H_2O . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, выпавший осадок NaIO_3 отфильтровывали, ТГФ упаривали, остаток экстрагировали CH_2Cl_2 (3 $\times$ 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили MgSO_4 , растворитель упаривали. Остаток очищали кристаллизацией из диэтилового эфира. Выход 46 мг (60%) в виде смеси изомеров в соотношении 2 : 1 (по интегральной интенсивности протонов CHN-фрагмента). Бесцветные кристаллы, т.пл. 179–181°C. $[\alpha]_D^{20}$ +54° (с 0.5, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{–1}: 3237, 2926, 1751, 1715, 1595, 1547, 1537, 1462, 1456, 1377, 1271, 1151, 1105, 964, 901, 721, 633. Масс-спектр (APCI), m/z (%): 376 (377, 378) [$M + \text{H}$]⁺ (100). Найдено, %: С 51.45; Н 5.78; Cl 9.81; N 3.66. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_7$. Вычислено, %: С 51.14; Н 5.90; Cl 9.43; N 3.73.

Основной изомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.98–1.02 м (6H, CH_3), 1.68–1.71 м (2H, CH_2), 1.83–1.87 (1H, CH), 3.20 с (3H, OCH_3), 3.34 с (3H, OCH_3), 3.80 с (3H, OCH_3), 5.04–5.09 м (1H, NCH), 6.21 д (1H, J 10.1 Гц, NH), 6.24 с (1H, =CH), 15.0 уш.с (1H, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.73 и 22.64 (CH_3), 24.94 (CH), 42.60 (CH_2), 52.48 и 52.70 (OCH_3), 52.88 (CO_2CH_3), 55.23 (CHN), 102.18 (C^5), 111.32 (C^2), 125.94 ($=\text{CH}$), 138.83 (C^4), 163.43 (C^1), 164.54 (CO_2H), 172.06 (CO_2Me), 181.44 (C^3).

Минорный изомер. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.98–1.02 м (6H, CH_3), 1.73–1.81 м (2H, CH_2), 1.83–1.87 (1H, CH), 3.27 с (3H, OCH_3), 3.30 с (3H, OCH_3), 3.82 с (3H, OCH_3), 5.16–5.20 м (1H, NCH), 6.32 д (1H, J 10.1 Гц, NH), 6.27 с (1H, =CH), 15.0 уш.с (1H,

CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.65 и 22.61 (CH₃), 24.94 (CH), 41.93 (CH₂), 52.25 и 52.51 (OCH₃), 53.23 (CO₂CH₃), 54.50 (CHN), 101.83 (C⁵), 108.20 (C²), 126.43 (=CH), 137.26 (C⁴), 161.65 (C¹), 164.43 (CO₂H), 171.39 (CO₂Me), 183.87 (C³).

Метил-N-[(4Z)-4-(карбоксиметил)-5,5-диметокси-3-оксо-2-хлор-1-циклопент-1-ен-1-ил]-L-тирозинат (11) получен аналогично соединению **10** из 90 мг (0.22 ммоль) соединения **7** с использованием 0.23 г (1.10 ммоль) NaIO₄ и 3 мг OsO₄. Остаток очищали кристаллизацией из смеси этилацетат–пентролейный эфир. Выход 30 мг (31%) в виде смеси диастереомеров (соотношение ~4 : 3). Бесцветные кристаллы, т.пл. 114–117°C; [α]_D²⁰ +11° (с 1.0, MeOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3198, 3081, 3012, 2954, 2839, 1739, 1715, 1662, 1591, 1576, 1516, 1447, 1394, 1350, 1266, 1218, 1196, 1176, 1097, 993, 963, 830, 760, 764, 748, 665. Масс-спектр (APCI), m/z (%): 426 (427, 428) [M + H]⁺ (80). Найдено, %: C 53.26; H 4.55; Cl 8.66; N 3.16. C₁₉H₂₀ClNO₈. Вычислено, %: C 53.59; H 4.73; Cl 8.33; N 3.29.

Основной изомер. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.00–3.05 м (1H, CH₂), 3.11–3.18 м (1H, CH₂), 3.28 с (3H, OCH₃), 3.54 с (3H, OCH₃), 3.81 с (3H, OCH₃), 5.37–5.39 м (1H, NCH), 6.22 с (1H, =CH), 6.26 уш.с (1H, OH), 6.41 д (1H, J 8.6 Гц, NH), 6.78–6.82 м (2H, H_{Ar}), 6.94 д (1H, J 8.0 Гц, H_{Ar}), 6.99–7.03 м (1H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 38.40 (CH₂), 51.22 и 52.25 (OCH₃), 52.59 (CO₂CH₃), 56.08 (CHN), 102.10 (C⁵), 109.50 (C²), 116.08 (C_{Ar}), 124.90 (C_{Ar}), 130.54 (=CH), 130.76 (C_{Ar}), 138.82 (C⁴), 149.10 (C_{Ar}), 155.74 (C¹), 161.40 (CO₂H), 170.05 (CO₂Me), 182.20 (C³).

Минорный изомер. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.00–3.05 м (1H, CH₂), 3.11–3.18 м (1H, CH₂), 3.22 с (3H, OCH₃), 3.50 с (3H, OCH₃), 3.83 с (3H, OCH₃), 5.23–5.25 м (1H, NCH), 6.23 с (1H, =CH), 6.28 уш.с (1H, OH), 6.32 д (1H, J 8.8 Гц, NH), 6.78–6.82 м (2H, H_{Ar}), 6.94 д (1H, J 8.0 Гц, H_{Ar}), 6.99–7.03 м (1H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 42.13 (CH₂), 51.28 и 52.25 (OCH₃), 53.21 (CO₂CH₃), 56.08 (CHN), 102.10 (C⁵), 109.50 (C²), 115.92 (C_{Ar}), 124.90 (C_{Ar}), 130.24 (C_{Ar}), 130.54 (=CH), 138.50 (C⁴), 149.10 (C_{Ar}), 155.74 (C¹), 161.60 (CO₂H), 170.08 (CO₂Me), 182.20 (C³).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействием 5-алленил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она (**1**) с метиловыми эфирами глицина, L-метионина, L-лейцина и L-тирозина получены новые аминокислотные производные, окислительным расщеплением алленового фрагмента которых синтезированы соответствующие 4-карбоксиметилпроизводные **8–10**, представляющие интерес как потенциальные противовирусные и противоопухолевые соединения.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № 122031400261–4 государственного задания 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>

Абдуллин Марат Фаритович,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9894-213X>

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Monto A.S. *Clin. Infect. Dis.*, **2008**, *47*, 346–348. doi 10.1086/589749
2. 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
3. Акбутина Ф.А., Торосян С.А., Мифтахов М.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **1997**, 1646–1648. [Akbutina F.A., Torosyan S.A., Miftakhov M.S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **1997**, *46*, 1569–1571.] doi 10.1007/BF02502941
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.
8. Гималова Ф.А., Егоров В.А., Торосян С.А., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2007**, 43 (7), 987–989. [Gimalova F.A., Egorov V.A., Torosyan S.A., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, 43, 981–983.] doi 10.1134/S1070428007070068.
10. Егоров В.А., Гималова Ф.А., Хасанова Л.С., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2015**, 51 (12), 1755–1758. [Egorov V.A., Khasanova L.S., Gimalova F.A., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1721–1724.] doi 10.1134/S107042801512009X
12. Гималова Ф.А., Егоров В.А., Мифтахов М.С., Еримбетов К.Т., Подгородниченко В.К. Пат. 2599792 (2015). РФ. *Б.И.* **2016**, № 29.
13. Хейнс А. *Методы окисления органических соединений*. М: Мир, **1988**, 163–164. [Haines A.H., *Metody okisleniya organicheskikh soedineniy* (Methods for the Oxidation of Organic Compounds), Moscow: Mir, **1988**, 163–164].
14. Чертанова Л.И., Акбутина Ф.А., Торосян С.А., Халилов Л.М., Мифтахов М.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **1997**, 1979–1981 [Chertanova L.F., Akbutina F.A., Torosyan S.A., Khalilov L.M., Miftakhov M.S. *Russ. Chem. Bull.*, **1997**, 46, 1875–1877.] doi: 10.1007/BF02503776

New Cross-Conjugated Chlorocyclopentenone Derivatives Containing Amino Acids Fragments at C-3

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

*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 November 17, 2023; revised November 26, 2023; accepted November 27, 2023

The reaction of 5-allenyl-2,3,5-trichlorocyclopentenone with methyl esters of glycine, L-methionine, L-leucine and L-tyrosine produced the corresponding Ad_NE adducts, the oxidative cleavage of the allene fragment of which produced new 4-carboxymethylidene derivatives.

Keywords: 5-allenyl-2,3,5-trichlorocyclopentenone, glycine, L-methionine, L-leucine, L-tyrosine, methyl ester hydrochlorides, Ad_NE substitution reactions, oxidative cleavage