

# МЕТОД СИНТЕЗА 4-(4-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-ЦИКЛОАЛКАНДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ $S_EAr$ АЛКИЛИРОВАНИЯ

© 2024 г. А. А. Фирстова<sup>1,\*</sup>, Е. Р. Кофанов<sup>1</sup>, М. С. Бирюкова<sup>1</sup>, А. С. Лебедев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ярославский государственный технический университет, Ярославль, 150023 Россия

<sup>2</sup> Ярославский государственный университет имени П. Г. Демидова, Ярославль, 150003 Россия

\*e-mail: firstova.a.a@mail.ru

Поступило в редакцию 10 марта 2024 г.

После доработки 8 апреля 2024 г.

Принято к печати 8 апреля 2024 г.

Проведено исследование реакции алкилирования анизол-циклоалкендикарбонowymi кислотами в присутствии различных каталитических систем. Установлено, что реакция протекает с высокими выходами в присутствии хлорида алюминия, хлорида железа, *n*-толуолсульфоновой кислоты. Показана возможность дальнейшего расщепления простой эфирной связи с получением 4-(4-гидроксифенил)-циклоалкендикарбонowych кислот. Полученные соединения являются потенциальными биологически активными соединениями.

**Ключевые слова:** алкилирование, анизол, непредельные циклоалкендикарбонowe кислоты, кислоты Льюиса, биологическая активность

**DOI:** 10.31857/S0044460X24020015, **EDN:** GWAFOI

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в области органического синтеза лидирующие позиции занимает разработка перспективных биологически активных препаратов. Известны препараты, содержащие в своей структуре 4-гидроксифенильный фрагмент, с противовоспалительным и жаропонижающим действием [1].

Активно изучаются препараты, обладающими свойствами ингибиторов. Одним из направлений является поиск активных ингибиторов белка ER300/CBP [2]. Благодаря многочисленным исследованиям было установлено, что в данных белках происходят мутации, которые приводят к развитию следующих заболеваний: рак предстательной железы [3], лейкоз [4], рак легких [5], и рак печени [6]. В работах [7–10] показано, что наличие циклогексанового кольца и группы, способной к образованию водородной связи, увеличивает ингибирующее действие препарата. Описаны препараты с фенилциклогексильным фрагментом, обладающие

антималерийной активностью, а также активностью против других паразитарных заболеваний [11–16].

Однако в рассмотренных исследованиях предложены структуры, синтез которых подразумевает многостадийность, использование дорогих реагентов, сверхкритических условий. Эти недостатки приводят к усложнению процесса и подразумевают затруднения для осуществления трансфера технологий на фармацевтическое производство.

Нами рассмотрены способы получения циклоалифатических структур с 4-гидроксифенильным фрагментом. Наиболее очевидным путем получения таких структур является реакция алкилирования фенолов замещенными циклоалкенами с применением кислот Льюиса. Однако использование таких исходных компонентов обуславливает возникновение ряда трудностей. Высокая активность фенолов приводит к протеканию нежелательных реакций, получению набора изомерных продуктов, применению большого количества катализатора.

Классическим методом является алкилирование фенола различными спиртами в присутствии таких каталитических систем как  $\text{BF}_3$  и  $\text{FeCl}_3$  [17], кислоты Бренстеда ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HF}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  и  $\text{HClO}_4$ ) [18], молекулярные сита [19], цеолиты [20], катионит [21], гетерополикислоты [22], твердые сульфаниловые кислоты [23]. Однако данные методы обладают вышеперечисленными недостатками, что может вызвать затруднения при масштабировании процесса.

В последнее время ионные жидкости имеют огромный потенциал использования в качестве катализаторов для реакций  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  алкилирования, так как проявляют высокую каталитическую активность во многих органических реакциях [24–26]. Тем не менее, высокая вязкость и гигроскопичность ионных жидкостей ограничивают их применение. Кроме того, разделение и регенерация использованных ионных жидкостей из реакционных смесей являются энергозатратными процессами [27, 28].

В работах [29–33] исследованы реакции алкилирования фенола спиртами и олефинами в присутствии различных катализаторов (Амберлист-15, кислотные катализаторы, цеолиты, фосфорная кислота). В описанных условиях идет С- и О-алкилирование, а также образуются *орто*- и *пара*-изомеры в соотношении 1:2. Также стоит отметить ряд недостатков применения данных каталитических систем: высокая температура в диапазоне 125–200°C, необходимость применения реакторов из нержавеющей стали, продолжительность реакции (до 18 ч), использование атмосферы азота, дополнительная очистка хроматографией.

В работе [34] описан способ получения 4-гидроксифенилциклоалкандикарбоновых кислот алки-

лированием фенола. Однако предложенный метод имеет ряд существенных недостатков, которые препятствуют применению данного метода на практике. Во-первых, использование 9-мольного избытка хлорида алюминия. Во-вторых, фенол образует устойчивый комплекс с хлоридом алюминия, что затрудняет проведение реакции и выделение продукта. В-третьих, отсутствие растворителя негативно сказывается на проведении реакции алкилирования, что влечет образование побочных продуктов полиалкилирования.

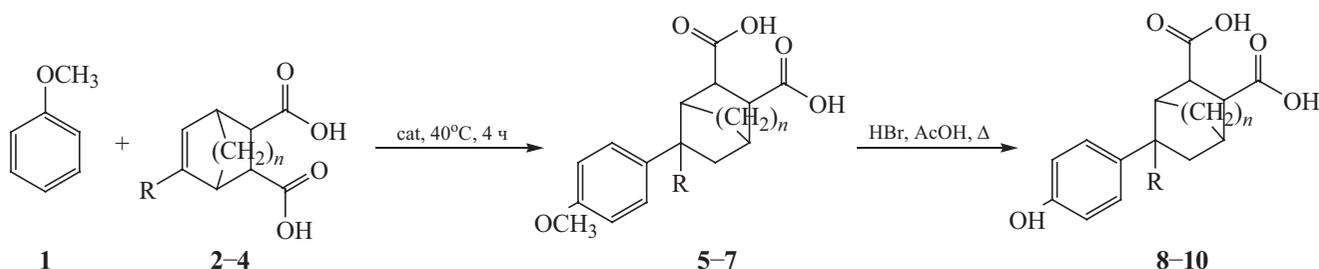
Обзор литературы по данной проблематике показывает, что поиск эффективных и простых способов получения соединений, содержащих 4-гидроксифенилциклоалкановый фрагмент является актуальным направлением исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами предложен двухстадийный синтез ряда 4-(4-гидроксифенил)циклоалкандикарбоновых кислот (схема 1). В качестве исходного реагента нами был выбран анизол. В сравнении с фенолом анизол имеет ряд достоинств в реакции  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  алкилирования: доступность, не высокая стоимость, стабильность, отсутствие необходимости использования растворителя, направление алкилирования в бензольное кольцо.

На первой стадии проведено алкилирование анизола **1** циклоалкандикарбоновыми кислотами **2–4**. Для данной реакции изучены и подобраны условия, позволяющие получать продукты с высоким выходом. В качестве модельной выбрана реакция анизола с циклоалкен-1,2-дикарбоновой кислотой. Варьирование температуры позволило подобрать

Схема 1.



**Таблица 1.** Выход и соотношение соединений **2**, **5** по данным ВЭЖХ.

№	Катализатор	Выход соединения <b>5</b> , % <sup>a</sup>	<b>2:орто-5:пара-5</b> , %
1	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	6	10:4.2:85.8
2	FeCl <sub>3</sub>	97	10.9:0:89.1
3	ZnCl <sub>2</sub>	58	8.3:13.8:77.9
4	TsOH	94	8.4:7.6:84.0
5	AlCl <sub>3</sub>	96	3.7:0:96.3

<sup>a</sup> Определяли взвешиванием осадка, выпавшего после выделения реакционной смеси в воду.

оптимальный диапазон. Так, при комнатной температуре выход продукта не превышал 21%. Проведение реакции в диапазоне 40–45°C позволяет получать продукт с высоким выходом (70–75%). Однако дальнейшее повышение температуры до 60–65°C, напротив, приводит к снижению выхода целевого продукта и образованию продуктов полиалкилирования.

Исследование полученных данных ВЭЖХ показывает, что 4-(4-метоксифенил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота образуется уже в первые полчаса, однако максимальный выход реакции достигается через 3 ч и составляет 97% (по данным ВЭЖХ). Увеличение продолжительности реакции до 4 ч не привело к изменению выхода продукта реакции.

Из ряда катализаторов реакции алкилирования по Фриделю–Крафтсу нами были выбраны следующие: AlCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, *p*TsOH. Соотношение реагентов соединение **2**–**4**–анизол–катализатор составляло 1:8:1 моль (для хлорида алюминия AlCl<sub>3</sub> – 3 моль, так как данный катализатор образует устойчивый комплекс с карбоксильными группами) соответственно. Из полученных данных (табл. 1) можно сделать вывод о том, что максимальный выход соединения **5** достигается при использовании AlCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>, *p*TsOH.

Можно предположить, что высокая реакционная способность анизола в сравнении с бензолом [35], толуолом и *o*-ксилолом [36] позволяет проводить алкилирование непредельными циклоалкендикарбоновыми кислотами в мягких условиях и с использованием менее активных катализаторов. Очистка и разделение изомеров проводились перекристаллизацией из водной уксусной кислоты.

На второй стадии осуществлено расщепление эфирной связи, которое может проводиться под

действием кислотных агентов, таких как галогениды алюминия [37], серная кислота, ангидриды и хлорангидриды кислот [38], галогеноводороды [39], а также под действием оснований, металлоорганических соединений и щелочных металлов [40]. В некоторых случаях связь С–О–С может быть разорвана также гидрированием [41]. Нами проведено расщепление эфирной связи по реакции нуклеофильного замещения полученных нами продуктов 4-(4-(метоксифенил)циклоалкандикарбоновых кислот **5**–**7**. Реакции проводили при температуре кипения растворителя реакционной смеси. В качестве реагентов в реакции расщепления опробованы HBr в уксусной кислоте, кислоты Льюиса (ZnCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>) в бензоле. Выход целевых соединений при использовании хлоридов переходных металлов в инертном растворителе удовлетворительный и не превышает 55%. Наилучший выход удается достичь при использовании в качестве кислотного агента бромоводородной кислоты (70–80%).

## ВЫВОДЫ

Таким образом, рассмотрен новый подход к синтезу 4-(4-гидроксифенил)циклоалкандикарбоновых кислот, а именно последовательными стадиями S<sub>E</sub>Ar алкилирования по Фриделю–Крафтсу и расщеплением эфирной связи. Подобраны условия взаимодействия анизола с непредельными дикарбоновыми кислотами, позволяющие получать целевые продукты с высоким выходом (температура 40–45°C, 4 ч). Впервые показано, что для синтеза 4-(4-гидроксифенил)циклоалкандикарбоновых кислот применимы в качестве катализатора хлорид алюминия, хлорид железа, *n*-толуолсульфоновая кислота. Расщепление эфирной связи арилалкиловых эфиров бромоводородной кислотой в среде водной уксусной кислоты

при кипячении приводит к образованию целевых продуктов с удовлетворительным выходом (70–80%).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на Фурье-спектрометре PerkinElmer Spectrum RX-1. Кристаллические вещества анализировали в виде порошка. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMCO}_d_6$  записывали на приборах Bruker MSL-300 и Bruker WM-300 (300 МГц) при 303 К. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе Bruker WM-300 (75 МГц). Масс-спектры электронной ионизации записывали на приборе GC/MS PerkinElmer Clarus 500 (энергия ионизации – 70 эВ, температура источника ионизации – 180°C). Колонка газового хроматографа – капиллярная Elite 5MS, длина – 30 м, диаметр – 0.25 мм, толщина фазы – 0.25 мкм. Для получения масс-спектров также был использован прибор MicrOTOF II (BrukerDaltonics) с жидкостным хроматографом, метод ионизации – электрораспыление (ESI), режим регистрации положительных (напряжение на капилляре – 4500 В) или отрицательных ионов (напряжение на капилляре – 3200 В). Использовали шприцевой ввод вещества. Растворитель – ацетонитрил или метанол, скорость потока раствора – 3 мкл/мин, температура интерфейса – 180°C, газ-распылитель – азот (4.0 л/мин). Чистоту синтезированных соединений определяли методом ВЭЖХ растворов в ацетонитриле на приборе PerkinElmer Series LS-200. Колонка C-18 ( $l = 15$  см,  $d = 2$  мм) с УФ-детектором ( $\lambda_{\text{max}} = 210$  нм). В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрил–вода в объемном соотношении 80:20. Температуру плавления определяли на приборе Electrothermal IA 9300 Series.

**4-Метоксифенилциклоалкилдикарбоновые кислоты 5–7.** *а.* В колбу, снабженную холодильником и мешалкой, помещали 0.5 г (0.0029 моль) циклоалкен-1,2-дикарбоновую кислоту **1–3** в 3 мл анизола, далее добавляли 1.2 г (0.009 моль) хлорида алюминия. Смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. По окончании реакции полученное соединение выделяли осаждением в воду со льдом (100 см<sup>3</sup>) и 36%-ным раствором соляной кислоты (5 см<sup>3</sup>), отделяли фильтрацией и очищали перекристаллизацией из 60%-ной водной уксусной кислоты. После промывания водой осадок сушили при 50°C.

*б.* В колбу, снабженную холодильником и мешалкой, помещали 0.5 г (0.0029 моль) циклоалкен-1,2-дикарбоновую кислоту **1–3** в 3 мл анизола, далее добавляли 0.47 г (0.0029 моль) хлорида железа. Смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Далее выделяли соединение, как описано в методе *а*.

*в.* В колбу, снабженную холодильником и мешалкой, помещали 0.5 г (0.0029 моль) циклоалкен-1,2-дикарбоновую кислоту **1–3** в 3 мл анизола, далее добавляли 0.4 г (0.0029 моль) хлорида цинка. Смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Далее выделяли соединение, как описано в методе *а*.

*г.* В колбу, снабженную холодильником и мешалкой, помещали 0.5 г (0.0029 моль) циклоалкен-1,2-дикарбоновую кислоту **1–3** в 3 мл анизола, далее добавляли 0.14 мл (0.0029 моль) серную кислоту. Смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Далее выделяли соединение, как описано в методе *а*.

*д.* В колбу, снабженную холодильником и мешалкой, помещали 0.5 г (0.0029 моль) циклоалкен-1,2-дикарбоновую кислоту **1–3** в 3 мл анизола, далее добавляли 0.56 г (0.0029 моль) *n*-толуолсульфоновую кислоту. Смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Далее выделяли соединение, как описано в методе *а*.

**4-(4-Метоксифенил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота (5).** Выход 0.58 г (71%), т. пл. 164–166°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 831 (*para*-замещение в Ar), 932 сл (ОН), 1037 ср, 1235 с (ArOCH<sub>3</sub>), 1235 ср (C–O), 1598 с (ArC–C), 1693 с (C=O), 2722 (C–H), 2649 пл (COOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.29–1.44 м (1H, CHCOOH), 1.73–1.82 м (1H, CHCOOH), 2.08–2.11 м (2H, CHCH<sub>2</sub>), 2.38–2.45 м (1H, CHCH<sub>2</sub>), 2.87 т (2H, CHCH<sub>2</sub>,  $J_{\text{HH}}$  12.2 Гц), 3.16 с (2H, CHCH<sub>2</sub>), 3.72 м (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.81 д (2H, Ar,  $J_{\text{HH}}$  8.2 Гц), 7.18 д (2H, Ar,  $J_{\text{HH}}$  8.2 Гц), 12.12 уш. с (2H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.51, 22.10, 24.76, 33.62, 35.77, 41.06, 42.05, 42.47, 122.31, 128.07, 144.48, 149.11, 169.68, 175.31, 175.41. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$ : 278.111 [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>: 278.115).

**5-(4-Метоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновая кислота (6).** Выход 0.59 (75%), т. пл. 163–167°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 800 (*para*-замещение в Ar), 932 сл (ОН), 1031 ср, 1172 с (ArOCH<sub>3</sub>), 1237 ср (C–O), 1597 с (ArC–C), 1689 с (C=O), 2633, 2669 пл (COOH), 2722 (C–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.19–1.27 м (1H, CHCOOH), 1.34–1.39 м (1H,

$\text{CHCOOH}$ ), 1.47–1.52 м (1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 2.14–2.04 м (1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 2.31–2.28 м (1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 2.44–2.38 м (2H,  $\text{CHCH}_2$ ), 2.98 т (2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ,  $J_{\text{HH}}$  15.9 Гц), 3.82 д (3H,  $\text{OCH}_3$ ,  $J_{\text{HH}}$  15.4 Гц), 6.88 д (2H, Ar,  $J_{\text{HH}}$  7.9 Гц), 7.18 д (2H, Ar,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 12.05 уш. с (2H,  $\text{COOH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 33.71, 34.53, 37.64, 41.08, 44.14, 46.32, 47.38, 55.87, 111.21, 120.58, 126.00, 127.13, 135.23, 157.62, 173.98, 174.17. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$ : 290.112 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$ : 290.115).

**4-(4-Метоксифенил)-4-метилциклогексан-1,2-дикарбоновая кислота (7).** Выход 0.55 г (70 %), т. пл. 110–114°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 825 (*para*-замещение в Ar), 923 сл (OH), 1030 ср, 1184 с ( $\text{ArOCH}_3$ ), 1265 ср (C–O), 1607 с ( $\text{ArC–C}$ ), 1693 с (C=O), 2658, 2755 пл ( $\text{COOH}$ ), 2847 (C–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.06 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.28–1.35 м (1H,  $\text{CHCOOH}$ ), 1.41–1.54 м (1H,  $\text{CHCOOH}$ ), 1.85–1.95 м (2H,  $\text{CHCH}_2$ ), 2.11 д (1H,  $\text{CHCH}_2$ ,  $J_{\text{HH}}$  14.1 Гц), 2.26 д (1H,  $\text{CHCH}_2$ ,  $J_{\text{HH}}$  10.4 Гц), 2.39–2.48 м (1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 2.82–2.87 м (1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 3.72 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.88 д (2H, Ar,  $J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 7.24 д (2H, Ar,  $J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 12.14 уш. с (2H,  $\text{COOH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 24.74, 33.89, 35.62, 38.07, 39.06, 40.95, 41.02, 41.29, 55.57, 114.58, 121.22, 127.49, 138.65, 157.64, 175.45, 175.61. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$ : 292.133 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$ : 292.131).

**4-Гидроксифенилциклоалкилдикарбоновые кислоты 8–10. а.** С использованием *NBr*. В колбу, снабженную мешалкой и холодильником, помещали 0.5 г (0.00179 моль) соединения 4–6 в 5 мл 78%-ной водной уксусной кислоты, постепенно по каплям добавляли 1 мл (0.0179 моль) *NBr*. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре кипения реакционной смеси, далее выливали в воду со льдом. Целевой продукт выделяли экстракцией хлороформом и сушили при комнатной температуре.

**б.** С использованием кислоты Льюиса. В колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником, помещали 0.1 г (0.000288 моль) соединения 4–6 в 2 мл бензола, добавляли 0.15 г (0.00115 моль) кислоты Льюиса ( $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C, далее выливали в воду со льдом. Целевой продукт выделяли экстракцией хлороформом и сушили при комнатной температуре.

**4-(4-Гидроксифенил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота (8).** Выход 0.33 г (70%), т. пл. 177–178°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 816 (*para*-замещение в Ar), 935 сл (OH), 1203 ср (Ar–OH), 1240 ср (C–O–H), 1499, 1603 с (ArC–C), 1697 с (C=O), 2626, 2739 пл ( $\text{COOH}$ ), 2877 (C–H), 3545 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.34–1.36 м (2H,  $\text{CHCH}_2$ ), 1.69–1.78 м (2H,  $\text{CHCH}_2$ ), 1.88–1.98 м (2H,  $\text{CHCH}_2$ ), 2.01–2.09 м (1H,  $\text{CHCOOH}$ ), 2.35–2.42 м (1H,  $\text{CHCOOH}$ ), 2.78–2.83 м (1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 6.97 д (2H, Ar,  $J_{\text{HH}}$  7.4 Гц), 7.06 д (2H, Ar,  $J_{\text{HH}}$  7.5 Гц), 9.21 с (1H, OH), 12.08 уш. с (2H,  $\text{COOH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 24.90, 32.42, 34.44, 42.12, 42.69, 115.55, 119.67, 126.83, 127.18, 143.87, 151.85, 155.08, 175.53. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$ : 264.101 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$ : 264.099).

**5-(4-Гидроксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновая кислота (9).** Выход 0.32 г (68%), т. пл. 130–131°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 814 (*para*-замещение в Ar), 922 сл (OH), 1187 ср (Ar–OH), 1229 ср (C–O–H), 1491, 1603 с (ArC–C), 1695 с (C=O), 2635, 2750 пл ( $\text{COOH}$ ), 2965 (C–H), 3307 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.19–1.27 м (1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 1.39–1.52 м (2H,  $\text{CHCH}_2$ ), 2.04–2.14 м (1H,  $\text{CHCOOH}$ ), 2.23–2.31 м (1H,  $\text{CHCOOH}$ ), 2.44 д (2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}$ ,  $J_{\text{HH}}$  16.1 Гц), 2.92–2.97 м (2H,  $\text{CHCH}_2$ ), 6.98 д (2H, Ar,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 7.18 д (2H, Ar,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 9.04 с (1H, OH), 12.04 уш. с (2H,  $\text{COOH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 34.30, 37.34, 44.79, 46.34, 47.78, 55.91, 111.28, 115.59, 119.26, 120.60, 126.03, 127.04, 135.28, 157.48, 174.39, 175.30. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$ : 276.101 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$ : 276.099).

**4-(4-Гидроксифенил)-4-метилциклогексан-1,2-дикарбоновая кислота (10).** Выход 0.33 г (70%), т. пл. 175–176°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 813 (*para*-замещение в Ar), 931 сл (OH), 1165 ср (Ar–OH), 1231 ср (C–O–H), 1489, 1598 с (ArC–C), 1687 с (C=O), 2641, 2751 пл ( $\text{COOH}$ ), 2931 (C–H), 3606 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.06 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.25–1.32 м (1H,  $\text{CHCOOH}$ ), 1.48 м (1H,  $\text{CHCOOH}$ ), 2.11–1.91 м (2H,  $\text{CHCH}_2$ ), 2.26–2.19 м (2H,  $\text{CHCH}_2$ ), 2.50–2.42 м (2H,  $\text{CHCH}_2$ ), 6.88 д (2H, Ar,  $J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 7.24 д (2H, Ar,  $J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 9.25 с (1H, OH), 12.14 уш. с (2H,  $\text{COOH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 24.76, 33.92, 34.82, 35.68, 38.09, 39.09, 55.59, 79.84, 114.60, 121.23, 127.49, 157.67, 159.07, 175.45, 175.60. Масс-спектр (ЭУ),  $m/z$ : 278.111 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$ : 278.115).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Фирстова Анастасия Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8423-0430>

Кофанов Евгений Романович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6598-1303>

Лебедев Антон Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0856-3209>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gilani S.L., Najafpour G.D., Heydarzadeh H.D., Moghadamnia A. // *Chirality*. 2017. Vol. 29. P. 304. doi 10.1002/chir.22689
2. Yuan X., Zhang P., Liu G. // *Chem. Pap.* 2019. Vol. 73. P. 2461. doi 10.1007/s11696-019-00796-9
3. Kanada R., Kagoshima Y., Suzuki T., Nakamura A., Funami H., Watanabe J., Asano M., Takahashi M., Ubukata O., Suzuki K., Aikawa T., Sato K., Goto M., Setsu G., Ito K., Kihara K., Kuroha M., Kohno T., Ogiwara H., Isoyama T., Tominaga Y., Higuchi S., Naito H. // *J. Med. Chem.* 2023. Vol. 66. N 1. P. 695. doi 10.1021/acs.jmedchem.2c01641
4. Heemers H.V., Debes J.D., Tindall D.J. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008. Vol. 617. P. 535. doi 10.1007/978-0-387-69080-3\_54
5. Sobulo O.M., Borrow J., Tomek R., Reshmi S., Harden A., Schlegelberger B., Housman D., Doggett N.A., Rowley J.D., Zeleznik-Le N.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. Vol. 94. P. 8732. doi 10.1073/pnas.94.16.8732
6. Gao Y., Geng J., Hong X., Qi J., Teng Y., Yang Y., Qu D., Chen G. // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014. Vol. 7. P. 760.
7. Li M., Luo R.Z., Chen J.W., Cao Y., Lu J.B., He J.H., Wu Q.L., Cai M.Y. // *J. Transl. Med.* 2011. Vol. 9 N 5. P. 2. doi 10.1186/1479-5876-9-5
8. Kanada R., Kagoshima Y., Asano M., Suzuki T., Murata T., Haruta M., Takahashi M., Ubukata O., Hashimoto K., Obata K., Kihara K., Kuroha M., Banjo T., Togashi N., Sato K., Yamamoto Y., Suzuki K., Isoyama T., Tominaga Y., Higuchi S., Naito H. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2022. Vol. 66. P. 128726. doi 10.1016/j.bmcl.2022.128726
9. Park S., Radmer R.J., Klein T.E., Pande V.S. // *J. Comput. Chem.* 2005. Vol. 26. P. 1612. doi 10.1002/jcc.20301
10. DeRider M.L., Wilkens S.J., Waddell M.J., Bretscher L.E., Weinhold F., Raines R.T., Markley J.L. // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. Vol. 124. P. 2497. doi 10.1021/ja0166904
11. Pandey A.K., Naduthambi D., Thomas K.M., Zondlo N.J. // *J. Am. Chem. Soc.* 2013. Vol. 135. P. 4333. doi 10.1021/ja3109664
12. Khanal P. // *Monatsh Chem.* 2021. Vol. 152. N 4. P. 387. doi 10.1007/s00706-021-02759-x
13. Eastman R.T., Fidock D.A. // *Nat. Rev. Microbiol.* 2009. Vol. 7 N 12. P. 864. doi 10.1038/nrmicro2239
14. Tu Y. // *Nat. Med.* 2011. Vol. 17. P. 1217. doi 10.1038/nm.2471
15. Zhang X.-G., Li G.-X., Zhao S.-S., Xu F.-L., Wang Y.-H., Wang W. // *Parasitol. Res.* 2014. Vol. 113. P. 1769. doi 10.1007/s00436-014-3822-z
16. Saeed M.E.M., Krishna S., Greten H.J., Kreamsner P.G., Efferth T. // *Pharmacol. Res.* 2016. Vol. 110. P. 216. doi 10.1016/j.phrs.2016.02.017
17. Caffrey C.R., El-Sakkary N., Mader P., Krieg R., Becker K., Schlitzer M., Drewry D.H., Vennerstrom J.L., Grevelding C.G. In: *Neglected Tropical Diseases: Drug Discovery and Development* / Eds D. Swinney, M. Polastri. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2019. P. 187. doi 10.1002/9783527808656.ch8
18. Shinde A.B., Shrigadi N.B., Samant S.D. // *Appl. Catal. (A)*. 2004. Vol. 276. P. 5. doi 10.1016/S0926-860X(03)00612-4
19. Carlition A.A. // *J. Org. Chem.* 1948. Vol. 13. P. 120. doi 10.1021/jo01159a016
20. Sumbramanian S., Mitra A., Satyanarayana C.V.V. // *Appl. Catal. (A)*. 1997. Vol. 159. P. 229. doi 10.1016/S0926-860X(97)00030-6
21. Krishnan A.V., Ojha K., Pradhan N.C. // *Org. Proc. Res. Dev.* 2002. Vol. 6. P. 132. doi 10.1021/op010077n
22. Pandian E., Selvanarayanan R., Sreedevi U. // *Chem. Eng. J. Adv.* 2020. Vol. 4. P. 100045. doi 10.1016/j.cej.2020.100045
23. Bhatt N., Sharma P., Patel A. // *Catal. Commun.* 2008. Vol. 9. P. 1545. doi 10.1016/j.catcom.2007.12.027
24. Adam F., Mohammed Hello K., Hussein Ali T. // *Appl. Catal. (A)*. 2011. Vol. 399. P. 42. doi 10.1016/j.apcata.2011.03.039
25. Liao X., Wang S.G., Xiang X. // *Fuel Proc. Technol.* 2012. Vol. 96. P. 74. doi 10.1039/c3ra45921g
26. Fraga-Dubreuil J., Bourahla K., Rahmouni M. // *Catal. Commun.* 2002. Vol. 3. P. 185. doi 10.1016/S1566-7367(02)00087-0
27. Kondamudi K., Elavarasan P., Upadhyayula S. // *J. Mol. Catal. (A)*. 2010. Vol. 321. P. 34. doi 10.1016/j.molcata.2010.01.016
28. Vafaezadeh M., Hashemi M.M. // *Chem. Eng. J.* 2014. Vol. 250. P. 35. doi 10.1016/j.cej.2014.04.001
29. Valkenberg M.H., Castro C., Holderich W.F. // *Green Chem.* 2002. Vol. 4. P. 88. doi 10.1039/B107946H
30. De Klerk A., Nel R.J.J. // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2007. Vol. 46. N 22. P. 7066. doi 10.1021/ie0706459
31. Yang X., Chatterjee S., Zhang Z., Zhu X., Pittman C.U. // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2010. Vol. 49. N 5. P. 2003. doi 10.1021/ie900998d

32. Zhao Z., Shi H., Wan C., Hu M.Y., Liu Y., Mei D., Camaioni D.M., Hu J.Z., Lercher J.A. // *J. Am. Chem. Soc.* 2017. Vol. 139. N 27. P. 9178. doi 10.1021/jacs.7b02153
33. Wu S., Dong J., Zhou D., Wang W., Liu L., Zhou Y. // *J. Org. Chem.* 2020. Vol. 85. N 22. P. 14307. doi 10.1021/acs.joc.9b03028
34. Schefczik E. // *Chem. Ber.* 1965. Vol. 98. P. 1270.
35. Колобов А.В., Борисов П.В., Панфилов С.Т., Овчинников К.Л., Данилова А.С., Кофанов Е.Р. // *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* 2007. Т. 50. № 4. С. 59.
36. Firstova A.A., Kofanov E.R. // *ЖОрХ.* 2023. Т. 59. № 5. С. 648. doi 10.31857/S0514749223050129; Firstova A.A., Kofanov E.R. // *Russ. J. Org. Chem.* 2023. Vol. 59. P. 820. doi 10.1134/S1070428023050123
37. Reddy V.P., Prakash G.K.S. In: *Kirk–Othmer Encyclopedia of Chemical Technology.* Wiley, 2013. doi 10.1002/0471238961.0618090515120108.a01.pub2
38. Reddy Ch.G., Krishna P.R. // *J. Org. Chem.* 2003. Vol. 68. N 11. P. 4574. doi 10.1021/jo026897v
39. Gavande N.S., Kundu S., Badgujar N.S., Kaur G., Chakraborti A.K. // *Tetrahedron.* 2006. Vol. 62. N 17. P. 4201. doi 10.1002/chin.200631044
40. Kim J.D., Han G., Zee O.P., Jung Y.H. // *Tetrahedron Lett.* 2003. Vol. 44. N 4. P. 733. doi 10.1016/s0040-4039(02)02648-5
41. Lin A.I., Madzhidov T.I., Klimchuk O., Nugmanov R.I., Antipin I.S., Varnek A. // *J. Chem. Inf. Model.* 2016. Vol. 56. N 11. P. 2140. doi 10.1021/acs.jcim.6b00319

## Method for Synthesis of 4-(4-Hydroxyphenyl)cycloalkanedicarboxylic Acids Based on $S_EAr$ Alkylation

A. A. Firstova<sup>a,\*</sup>, E. R. Kofanov<sup>a</sup>, M. S. Biryukova<sup>a</sup>, and A. S. Lebedev<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, 150023 Russia

<sup>b</sup> Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, 150003 Russia

\*e-mail: firstova.a.a@mail.ru

Received March 10, 2024; revised April 8, 2024; accepted April 8, 2024

A study was carried out on the alkylation reaction of anisole with cycloalkenedicarboxylic acids in the presence of various catalytic systems. It was found that the reaction proceeds with high yields in the presence of aluminum chloride, ferric chloride, and *p*-toluenesulfonic acid. The possibility of further cleavage of the ether bond to obtain 4-(4-hydroxyphenyl)cycloalkanedicarboxylic acids was demonstrated. The resulting compounds are potential biologically active compounds.

**Keywords:** alkylation, anisole, unsaturated cycloalkenedicarboxylic acids, Lewis acids, biological activity