

На правах рукописи

Миннибаева Эльза Макмуновна

**СИНТЕЗ НОВЫХ БИОАКТИВНЫХ ЦИКЛОПЕНТАНОИДОВ
НА ОСНОВЕ 5-(2-МЕТИЛ-3-ФУРИЛ)- И 5-АЛЛЕНИЛ-
4,4-ДИМЕТОКСИ-2,3,5-ТРИХЛОРЦИКЛОПЕНТ-2-ЕН-1-ОНОВ**

02.00.03 - Органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2008

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра Российской Академии наук.

Научный руководитель: доктор химических наук,
доцент
Гималова Фануза Арслановна

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Ахметова Внира Рахимовна

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Вострикова Ольга Сергеевна

Ведущая организация: Башкирский государственный университет

Защита диссертации состоится 28 марта 2008 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии УНЦ РАН по адресу: 450054, Уфа, пр. Октября, 71, зал заседаний; e-mail: chemorg@anrb.ru, факс: (347) 2356066.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского научного центра РАН.

Автореферат разослан 28 февраля 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор

Ф.А. Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Биоактивные соединения, содержащие в структуре циклопентеновые фрагменты, многочисленны и охватывают разные классы природных объектов: саркомицин, дидемненоны, корусканон А, метиленомицины А и В, ксантоцидин, пентеномицин, 15-дезоксид^{12,13}-простагландин J₂, простагландины А и J, дикраненоны, преклавулон А, квадрон, форбол и др. При этом определяющим профиль биологической активности (антибиотической, противовирусной и противоопухолевой) фрагментом в структурах упомянутых соединений, является группировка α,β-ненасыщенного кетона, способная к ковалентному связыванию по реакции Михаэля с SH- или NH₂-функциями биологических систем. В этой связи особый интерес представляют природные соединения алкилиденциклопентенового типа, которые содержат атом хлора в циклической еноновой части молекулы (хлорвулоны, пунагландины, криптоспориопсин), что в основном, приводит к повышению биологической активности соединения. Поэтому представляется актуальным проведение целенаправленных изысканий по конструированию структур новых функционализированных алкилиденхлорциклопентенов на основе разработанных в лаборатории трихлорциклопентенов.

Настоящая работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института органической химии УНЦ РАН по теме: «Синтез и исследование хлорсодержащих циклопентаноидов и родственных структур, модифицированных простаноидов, таксоидов, эптоилонов и их аналогов» (№ государственной регистрации 01.20.00.13595).

Цель работы. Синтез биологически активных полигетерофункционализированных алкилиденциклопентенов на основе 5-(2-метил-3-фурил)- и 5-алленил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопентенов.

Научная новизна и практическая значимость. Обнаружена новая реакция 2,3,5-трихлор-4,4-диметокси-5-(2-метил-3-фурил)циклопент-2-ен-1-она со вторичными аминами, приводящая с хорошими выходами к продуктам необычной дециклизации 2-метилфуранового заместителя.

Показано, что 4,4-диметокси-2,3-дихлор-5-(2-метил-3-фурил)-циклопент-2-ен-1-он реагирует с диэтил- и ди-*n*-пропиламинами с образованием наряду с ожидаемыми продуктами Ad_NE-замещения в дихлорциклопентеновом фрагменте аномальных (5*Z*)-[(1*E*)-диэтиламино-(дипропиламино)-4-оксопент-1-ен-3-илиден]-2,3-дихлорциклопент-2-ен-1,4-дионов.

Кросс-сопряженные 4,4-диметокси-(5*Z*)-[(1*E*)-диизопропиламино-4-оксопент-1-ен-3-илиден]-2-хлор-3-диизопропиламиноциклопент-2-ен-1-он и 4,4-диметокси-5*Z*-карбоксиметилиден-3-морфолино-2-хлорциклопентенон показали способность ингибировать активность микросомального цитохрома

P₄₅₀2E1 печени крыс на уровне арахидоновой кислоты. Эти соединения также проявили выраженную цитопротекторную активность на гепатоцитах крыс, подвергнутых воздействию CCl₄.

Апробация работы. Основные результаты исследований доложены на Международном симпозиуме «Advanced Science in Organic Chemistry (ASOC)» (Судак, Украина, 2006), на 18 Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007), на LXV Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 2007), на X Молодежной конференции по органической химии (Уфа, 2007).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 2 статьи в рекомендованном ВАК журнале, тезисы 4 докладов.

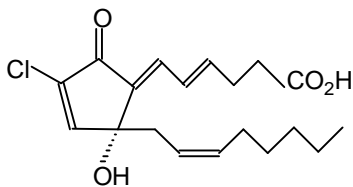
Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 105 страницах, состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), выводов, списка литературы (129 наименований) и приложения.

Автор выражает глубокую благодарность д.х.н., проф. М.С. Мифтахову за научные консультации, постоянное внимание и поддержку при выполнении настоящей работы.

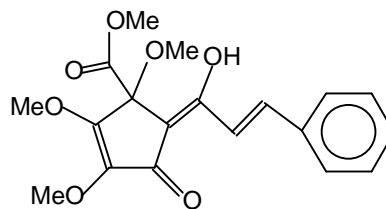
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Получение 4,4-диметокси-5-(2-метил-3-фурил)-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она

Природные соединения циклопентеновой структуры многочисленны и показывают широкий спектр биологической активности. В этом ряду интерес представляют «ортогонально функционализированные» кросс-сопряженные производные циклопентенонов, поскольку известные в литературе представители (хлорвулоны и простагландины, стигмахамоны и корусканоны, криптоспориопсин и др.) фармакологически весьма перспективны, в частности, приводимые ниже соединения обладают мощными антираковыми, антибиотическими и антивирусными свойствами.



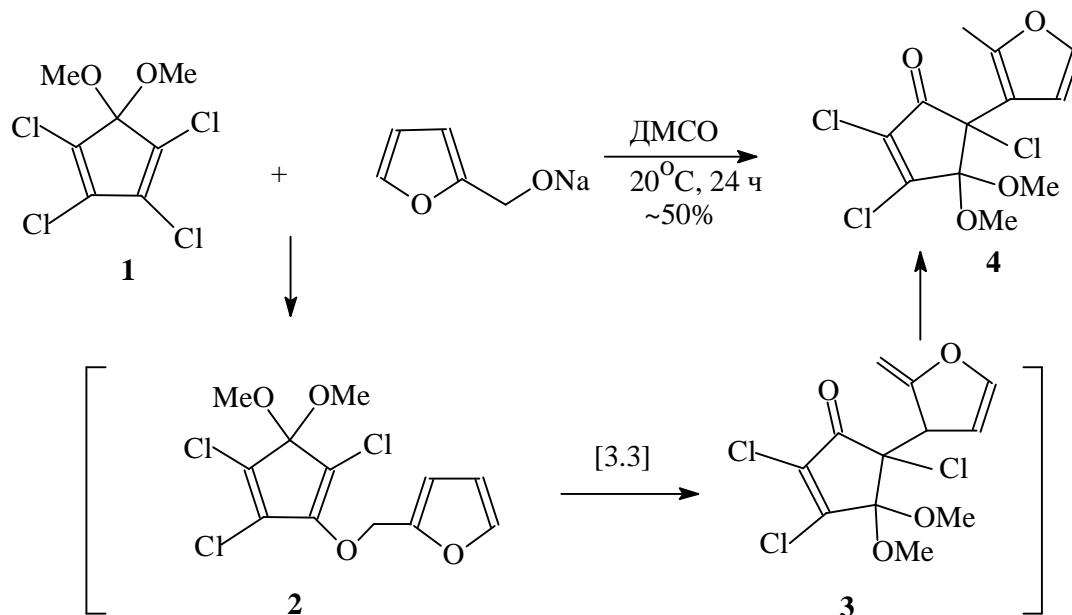
(Chlorovulone II)



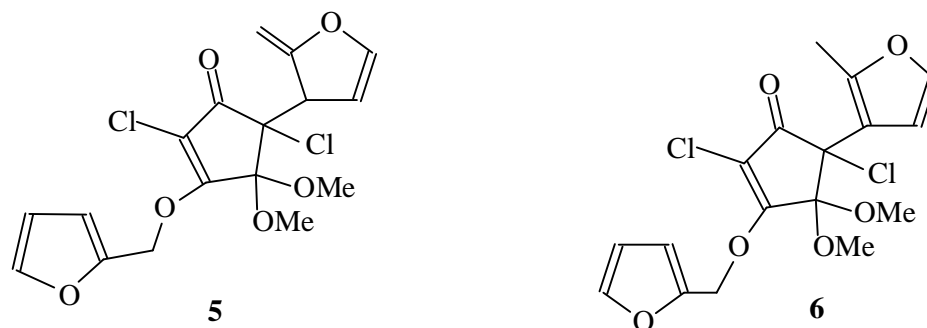
(Stigmahamone I)

В конструировании подобных структур хеморациональным исходным казался ранее описанный фурилсодержащий трихлорциклопентенон **4**, получаемый реакцией фурфурилалкоголята натрия с 5,5-диметокси-тетрахлорциклопентадиеном **1** в ДМСО.

Схема 1



Принятый маршрут реакции включает стадии образования аллилвинилового эфира **2** и его последующей [3.3]-перегруппировки Кляйзена в экзо-метиленпроизводное **3**. Для подтверждения данной последовательности мы попытались выделить в индивидуальном виде промежуточное соединение **3**. Для некоторого замедления изомеризации метилендигидрофурана **3** в метилфуран **4** решено было провести эту реакцию в ТГФ (20°C, 24 ч). После обычной обработки реакционной массы и предварительного хроматографического удаления непрореагировавших исходных и полимерных продуктов была получена вязкая масса, которую разделяли на компоненты с помощью колоночной хроматографии на SiO₂. При этом были выделены индивидуальное кристаллическое соединение **5** и маслообразное вещество, достаточно однородное по данным ТСХ. Незакристаллизовавшийся маслообразный остаток подвергли повторному хроматографированию и для полученной смеси сняли спектры ЯМР ¹H и ¹³C. Спектральные данные этой смеси указывали на присутствие двух веществ, одно из которых оказалось идентичным (ЯМР, ГЖХ) описанному ранее соединению **4**. Спектральные данные второго соединения соответствовали структуре **6**, соотношение продуктов **4** и **6** ~5:6 (ЯМР ¹H).

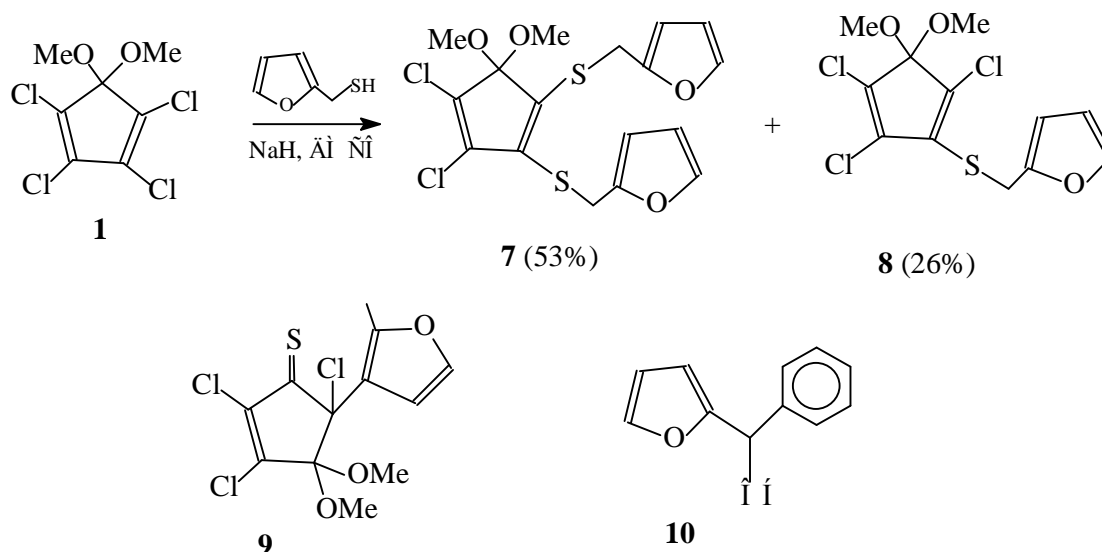


Таким образом, в отличие от процесса в среде ДМСО, взаимодействие реактантов в ТГФ осложняется протеканием последующих реакций замещения атомов Cl при C³ трихлорциклопентенонов **4** и **3**, что, видимо, связано с большей нуклеофильностью фурфурилоксид-аниона, менее сольватированного в среде ТГФ по сравнению с ДМСО. Тем не менее, выделение индивидуального соединения **5** косвенно свидетельствует об образовании метилфурана **4** через *экзо*-метиленпроизводное **3**.

1.1. Взаимодействие 5,5-диметокси-1,2,3,4-тетрахлорциклопентадиена с фурфурилмеркаптаном и производными фурфурилового спирта

Мы изучали реакции фурфурилмеркаптана и некоторых производных фурфурилового спирта с базисным исходным **1** в условиях получения соединения **4**. В реакции 5,5-диметокситетрахлорциклопентадиена **1** с фурфурилмеркаптаном в ДМСО в присутствии NaH фурфурилтиолат-анион оказался весьма активным и в качестве основного продукта образовалось дизамещенное производное **7**, а в качестве минорного – продукт монозамещения **8** (соотношение 2:1). Возможный в данной реакции продукт **9** не образуется, видимо, из-за более высоких энергетических барьеров при

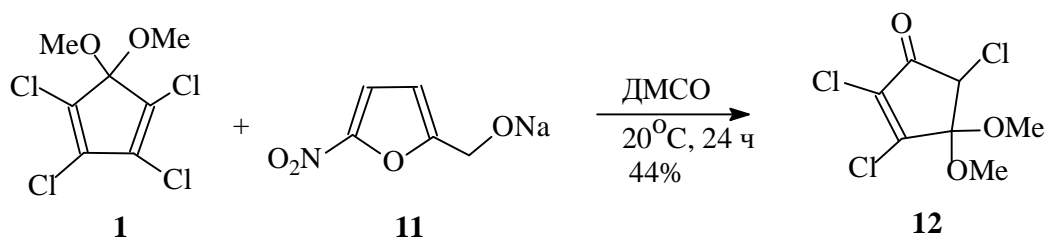
Схема 2



протекании тиа-перегруппировки Кляйзена.

Со стерически загруженным 1-фенилфурфуриловым спиртом **10** диен **1** не вступал в реакцию. Реакция **1** с натрийпроизводным 5-нитрофурфурилового спирта **11** протекала с образованием трихлорциклопентенона **12**. Эта реакция, безусловно, интересна с точки зрения механизма ее протекания, однако, вследствие лабильности трансформированных продуктов фуранового компонента, выполняющего роль донора атомов О и Н, корректное обсуждение путей образования **12** не представляется возможным.

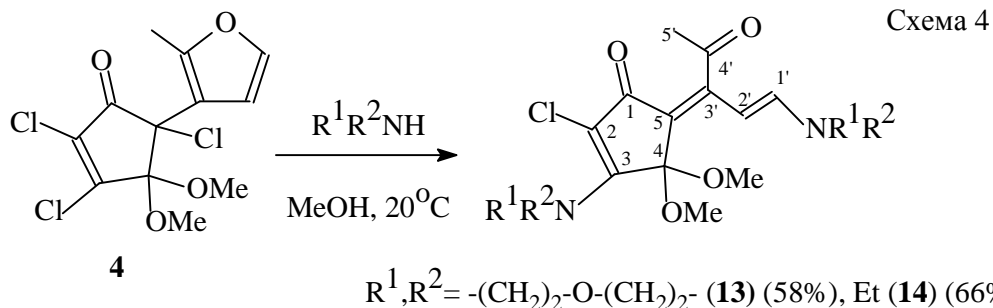
Схема 3



2. Взаимодействие 4,4-диметокси-5-(2-метил-3-фурил)-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она со вторичными аминами

5-Фурилциклопентенон **4** представляет интерес в плане изучения его химических свойств, поскольку наличие связанных одинарной связью двух реакционноспособных блоков - хлорциклопентенонового и фурильного - позволяет прогнозировать оригинальные трансформации и выход к полигетерофункционализированным циклопентеноновым системам.

В ходе реакции соединения **4** со вторичными аминами мы наблюдали реализацию необычного варианта дециклизации метилфуранового фрагмента. Так, взаимодействием 5-фурилтрихлорциклопентенона **4** с морфолином и Et_2NH в MeOH с хорошими выходами были получены соответствующие дикетодиенамины **13** и **14**. Как видно, образующиеся соединения **13** и **14** содержат кросс-сопряженную капто-дативную триендионовую систему и предельно функционализированы.



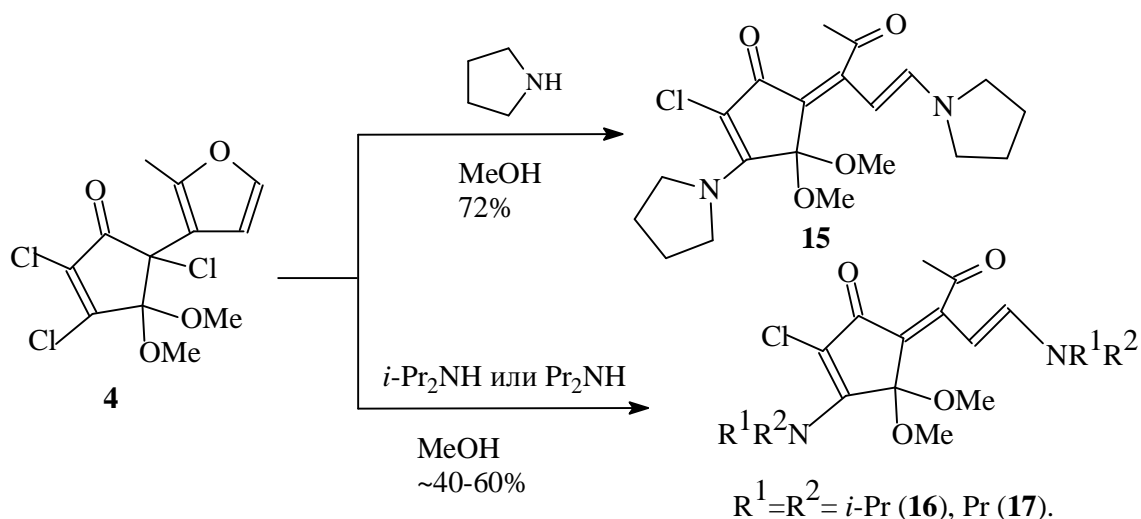
Характеристичными в спектрах ЯМР ^1H этих соединений являются сигналы протонов у *транс*-двойной связи при 5.3-5.7 и 6.4-6.7 м.д. в виде дублета дублетов с J 13-14 Гц, а также синглетный сигнал метильной группы при 2.45 м.д. Кроме того, расположение заместителей в диеновом фрагменте соединения **4** дополнительно подтверждено NOE-экспериментом: при облучении протона у C^2 наблюдается эффект Оверхаузера (~7%).

Мы более подробно исследовали эту реакцию с расширением круга вводимых нуклеофилов и варьированием условий.

Установили, что с алкоголями и меркаптидами Na и K в ТГФ соединение **4** не реагирует. При взаимодействии с первичными аминами получались трудноразделимые смеси продуктов.

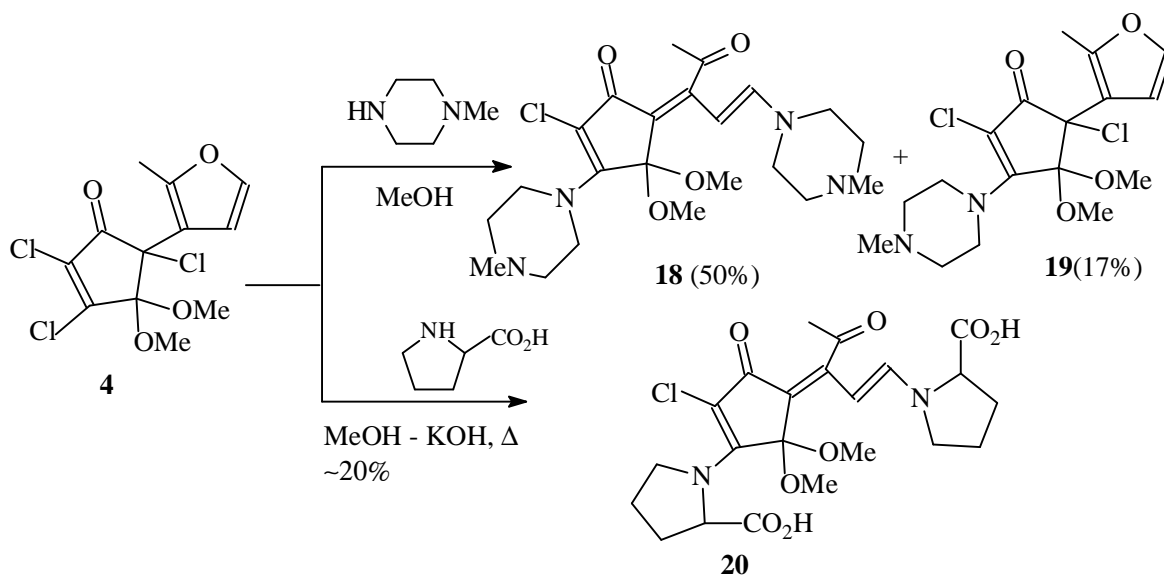
В условиях получения дикетодиенаминов **13** и **14** были испытаны другие вторичные амины. Ниже приведены условия синтеза, выходы и структуры новых бис-енаминопроизводных циклопентенонов **15-20**. Среди использованных аминов наиболее активным оказался пирролидин и соединение **15** образуется за короткое время с высоким выходом. С диизопропиламином и дипропиламином фурилтрихлорциклопентенон **4** реагирует аналогично, давая соединения **16** и **17** соответственно.

Схема 5



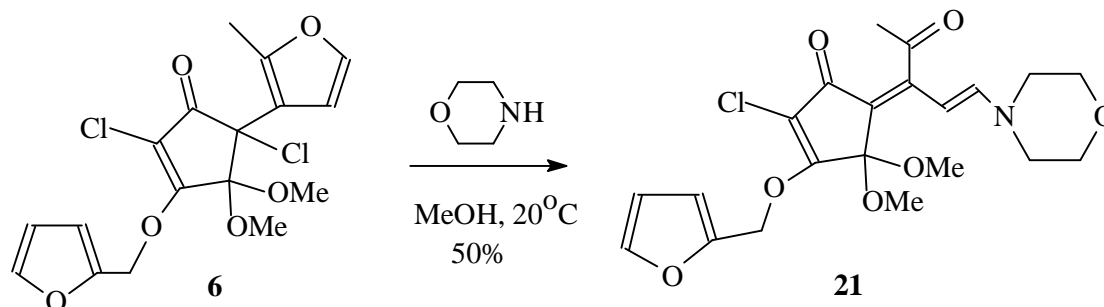
В опытах с N-метилпиперазином наряду с ожидаемым соединением **18** выделен также его возможный предшественник – моноенаминопроизводное **19**. Аминокислоты с трудом вступают в реакцию с **4**, так, в случае (\pm)-пролина продукт реакции **20** получен с низким выходом (~20%) (схема 6).

Схема 6



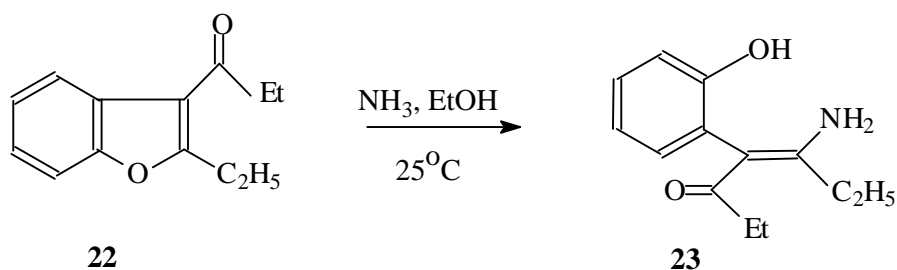
Аналогичная реакция 3-фурфурилоксипроизводного **6** с морфолином также протекала с раскрытием метилфуранового заместителя и привела к продукту заместительной дециклизации **21**.

Схема 7



Следует отметить, что в литературе имеются сведения о похожих превращениях замещенных фуранов. Так, например, сообщалось о реакциях производных фурфурола и 2-ацилфурана с аммиаком или солями аммония, приводящих к 3-гидропиридинам. Аналогичные продукты дают фуран-2-карбоновые кислоты и их эфиры. Более близкой к описанной реакции является дециклизация бензфуранпроизводного **22**, содержащего ацильную группу при C³, что приводит к соответствующему енаминкетону **23** (схема 8).

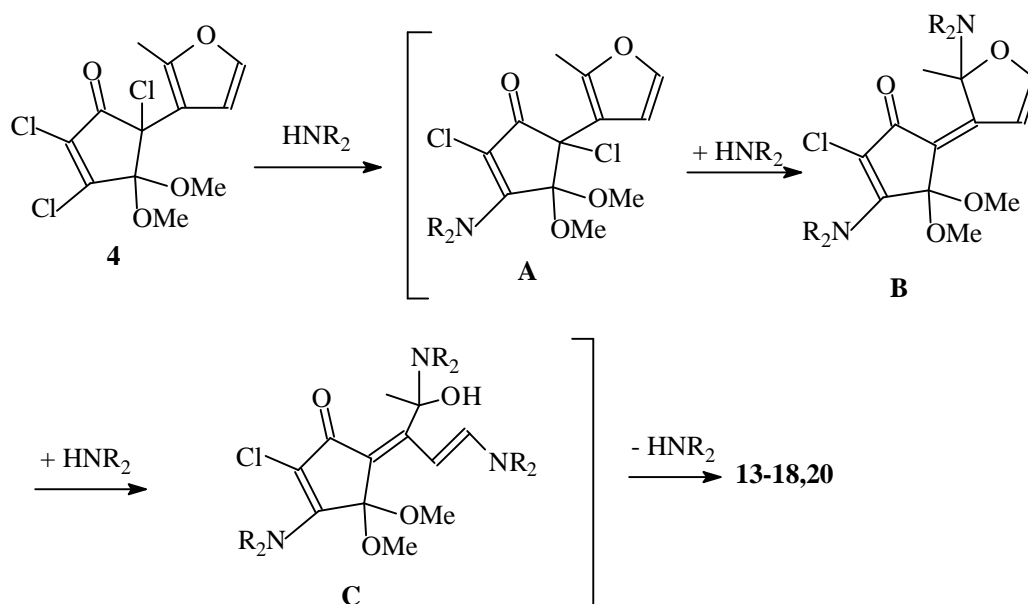
Схема 8



Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о возможности протекания реакций с аминами лишь для производных фурана, активированных электроноакцепторными группами. В нашем случае соединения **4** и **6** не относятся к таковым. Представляется очевидным, что наблюдаемая реакция дециклизации обусловлена наличием в соединении **4** подвижного атома Cl, находящегося в аллильном положении по отношению к двойной связи фурилметильного фрагмента.

Можно предложить следующий возможный механизм наблюдаемых превращений (схема 9). Очевидно, на первом этапе взаимодействия **4** с аминами происходит $\text{Ad}_\text{N}\text{E}$ -замещение винильного атома Cl у C^3 , затем возможно протекание реакции $\text{S}_\text{N}2'$ -замещения атома Cl при C^5 с образованием интермедиата **B**, аминолиз которого через интермедиат **C** приводит к продуктам **13-18** и **20**.

Схема 9

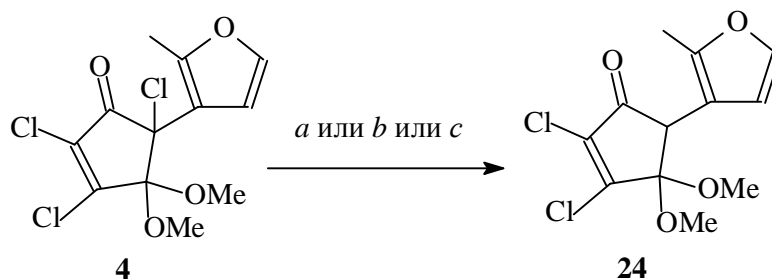


3. Взаимодействие 4,4-диметокси-5-(2-метил-3-фурил)-2,3-дихлорциклопент-2-ен-1-она с аминами

С целью выяснения роли атома Cl при C^5 как ключевого «элемента» в обнаруженном тандеме дециклизационных превращений соединения **4**, нами

были изучены подходы к продуктам его восстановительного дехлорирования. Использование для этой цели известной системы Zn-MeOH-NH₄Cl оказалось малоэффективным, поскольку выход дихлорциклопентенона **24** не превышал 20%. Это соединение с хорошим выходом было получено при обработке трихлорциклопентенона **4** CrCl₂. Впоследствии мы обнаружили протекание реакции селективного восстановительного дехлорирования при действии литийдиизопропиламида (THF, -78°C).

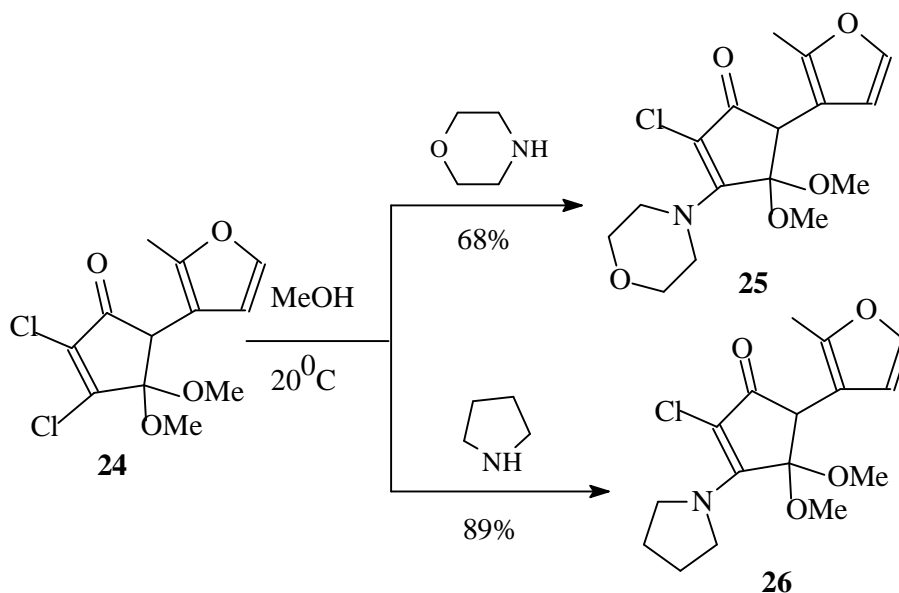
Схема 10



a. Zn, NH₄Cl, MeOH (20%); *b.* CrCl₂, Me₂CO (68%); *c.* *i*-Pr₂NLi, THF, -78°C (60%)

Полученное соединение **24** мы испытали в реакциях со вторичными аминами, в частности, с морфолином, пирролидином, диметиламином, при этом с хорошими выходами были выделены лишь ожидаемые продукты Ad_NE-замещения C³-Cl с сохранением фуранового кольца - циклические винилоговые амиды **25**, **26**, **30**.

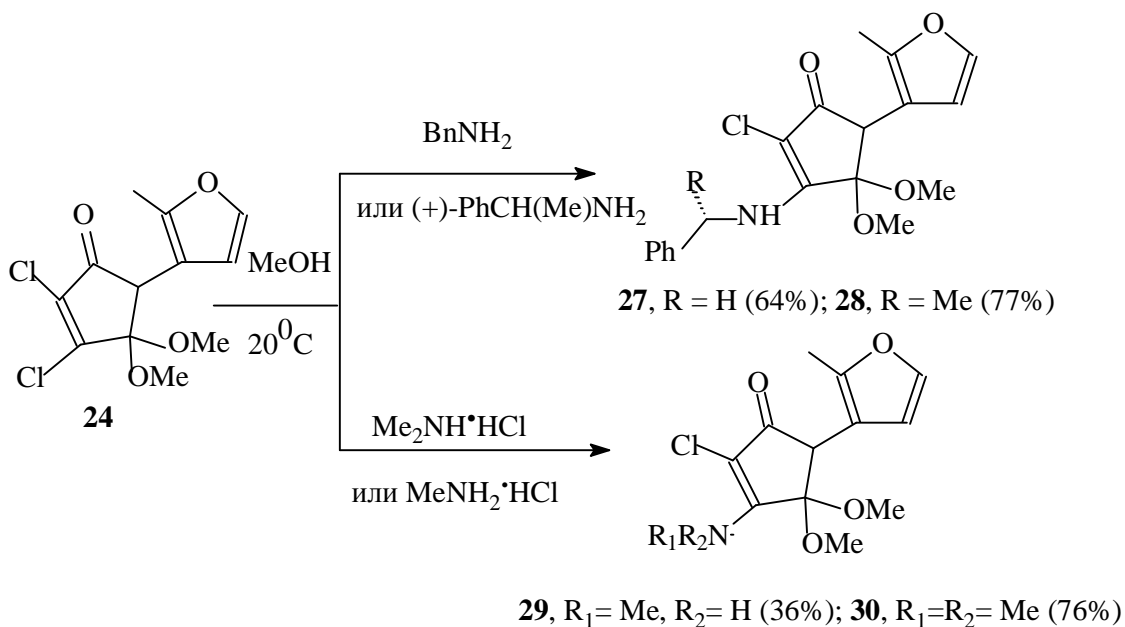
Схема 11



Кроме того, дихлоркетон **24**, в отличие от трихлорциклопентенона **4**, достаточно гладко реагирует с первичными аминами. Так, реакция с бензил-

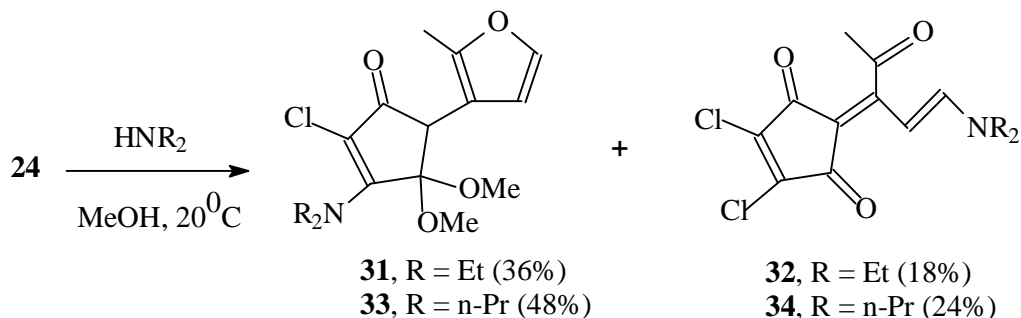
метиламинами и R-(+)- α -метилбензиламином также приводит к продуктам замещения атома Cl при C³ **28**, **29** и **27** соответственно.

Схема 12



Реакция дихлорциклопентенона **24** с HNEt₂ несколько отличалась от таковой с вышеуказанными аминами и протекала с образованием двух продуктов в примерном соотношении 2:1. На основании спектральных данных основному продукту была приписана структура фурана **31**, а минорному - трикетона **32**. Аналогичный ход реакции наблюдался и для *n*-Pr₂NH, в опытах были выделены соединения **33** и **34**.

Схема 13

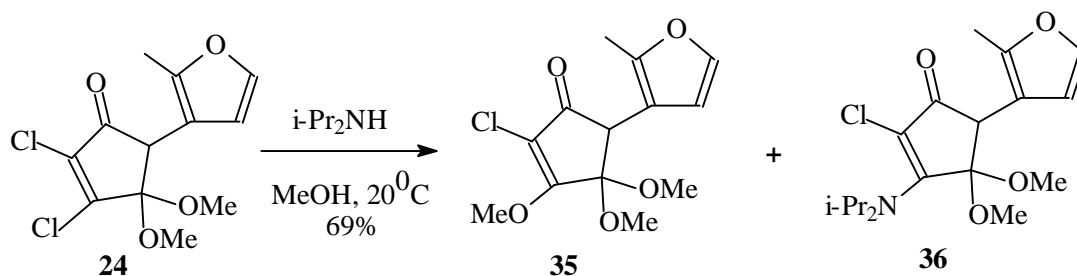


В изученных реакциях хлоркетона **24** с диэтил- и дипропиламинами безусловный интерес представляют возможные аспекты образования аномальных циклопентеновых трикетонов **32** и **34**. В сравнении с базисной реакцией **4**→**14** единственное отличие в реактантах и условиях перехода **24**→**32** – это отсутствие C⁵-Cl в соединении **24**. Очевидно, в первую очередь

структурные различия **4** и **24** оказывают определяющее влияние на наиболее вероятное направление реакций и, прежде всего, это способность **24** к енолизации в данных условиях.

В случае с диизопропиламином основным продуктом реакции неожиданно оказалось триметоксипроизводное **35**, выделенное в смеси с ожидаемым 3N-замещенным кетоном **36** в соотношении ~4:1 (ЯМР ^1H). По-видимому, при взаимодействии стерически загруженного $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ с менее активным дихлорпроизводным **24** преобладает конкурирующая реакция с MeOH , приводящая к образованию соединения **35**.

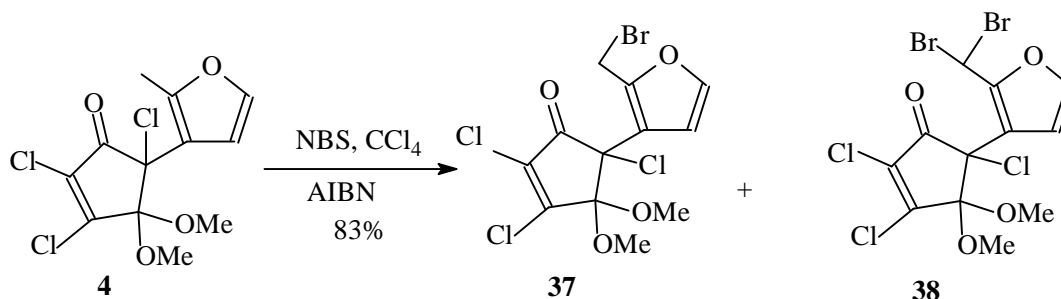
Схема 14



Таким образом, найден практичный вариант конструирования из соединений **4**, **24** и аминов структур новой серии фармакологически привлекательных О-, N-, Cl-содержащих кросс-сопряженных циклопентенонов.

Нами также была изучена реакция соединения **4** с N-бромсукцинимидом (NBS). Показали, что взаимодействие **4** с NBS в стандартных условиях {кипячение в CCl_4 в присутствии бис-азодиизобутиронитрила (AIBN)} дает смесь моно- и дибромпроизводных **37** и **38** в соотношении 3:2.

Схема 15

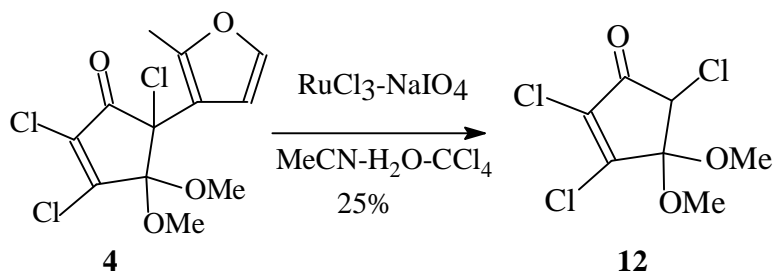


3. Окислительные превращения 4,4-диметокси-5-(2-метил-3-фурил)-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она

С целью выхода к оксигенированным производным трихлорциклопентенонов нами изучены некоторые реакции окислительного расщепления трихлорфурилциклопентенона **4**. Так, интересная реакция

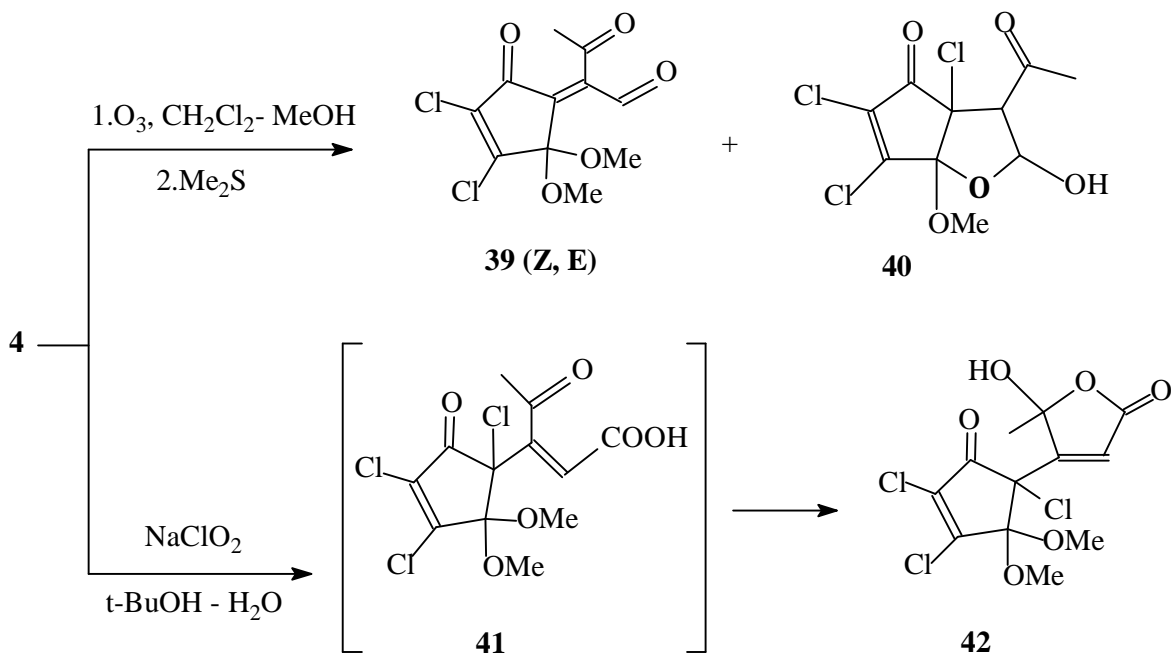
формальной «дефуранизации» с образованием кетона **12** имела место при катализируемом RuCl_3 периодатном окислении соединения **4**.

Схема 16



Проведение озонлиза **4** в смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (5:1) при -78°C и последующее разложение перекисных продуктов Me_2S привели к соединению **39** в виде Z,E-изомерной смеси (соотношение ~2:1); содержание минорного лактола **40** не превышает 20%. Аналогичным окислительным расщеплением фурилпроизводного **4** действием NaClO_2 получен бутенолид **42** (смесь диастереомеров).

Схема 17

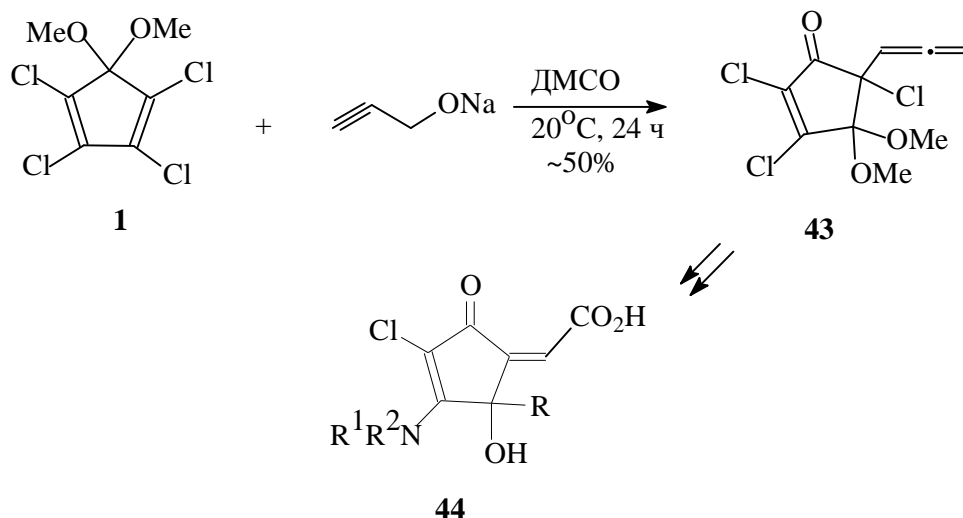


4. Подходы к синтезу аналогов «морских» простаноидов на основе 5-алленил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она

Следующая часть исследования посвящена изучению возможностей приложения циклопентенона **43** из 5,5-диметокситетрахлорциклопентадиена

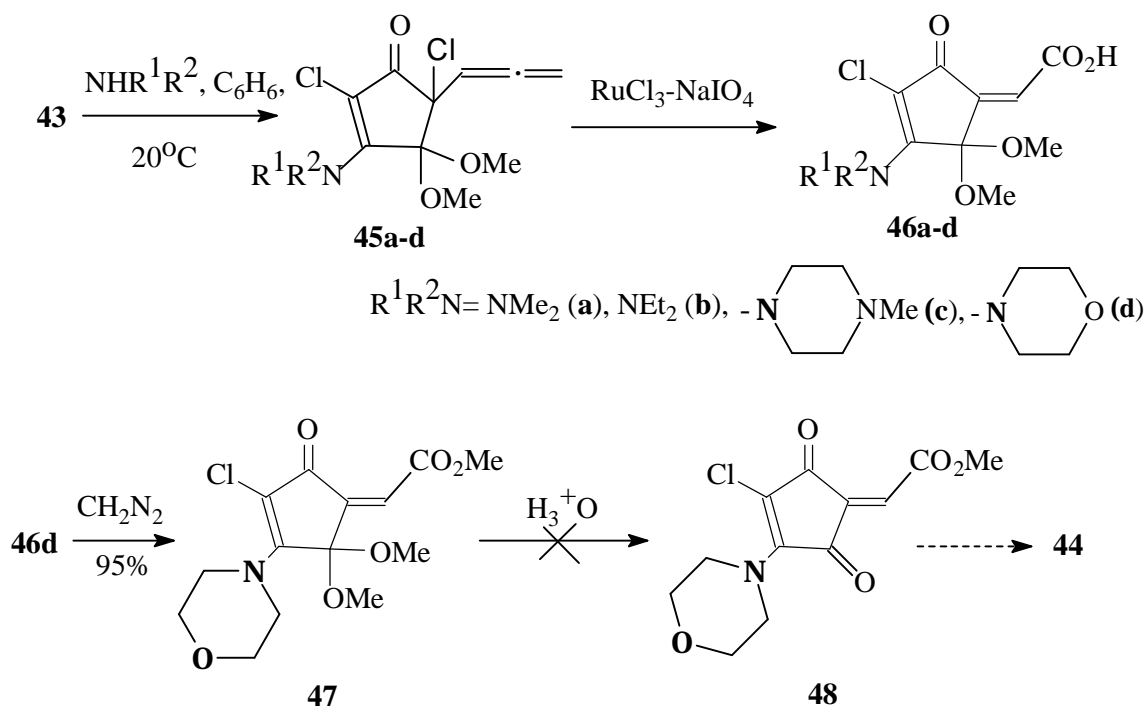
1 (схема 18), в синтезе биоизостерных аналогов «морских» простаноидов (хлорвулоны, пунагландины) общей формулы **44**.

Схема 18



Вначале было запланировано получение **44** исходя из экзо-карбоксиметилденциклопентенонов **46** по схеме 19. Однако попытки дальнейшего использования этих соединений по намеченному маршруту не были удачными; в частности, следующая после получения метиловых эфиров стадия деблокирования их диметилацетальных групп кислотным гидролизом

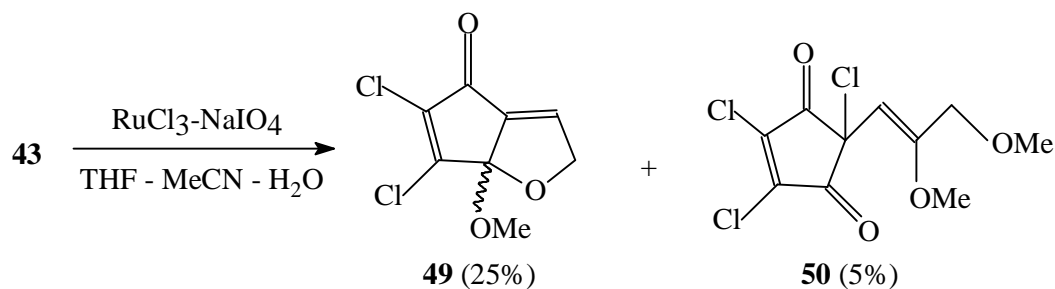
Схема 19



оказалась труднопреодолимой из-за интенсивного смолообразования (см. переход **47**→**48**). Учитывая то, что оригинального строения соединения **46a-d** могут оказаться фармакологически весьма перспективными, они были наработаны и переданы на биоиспытания.

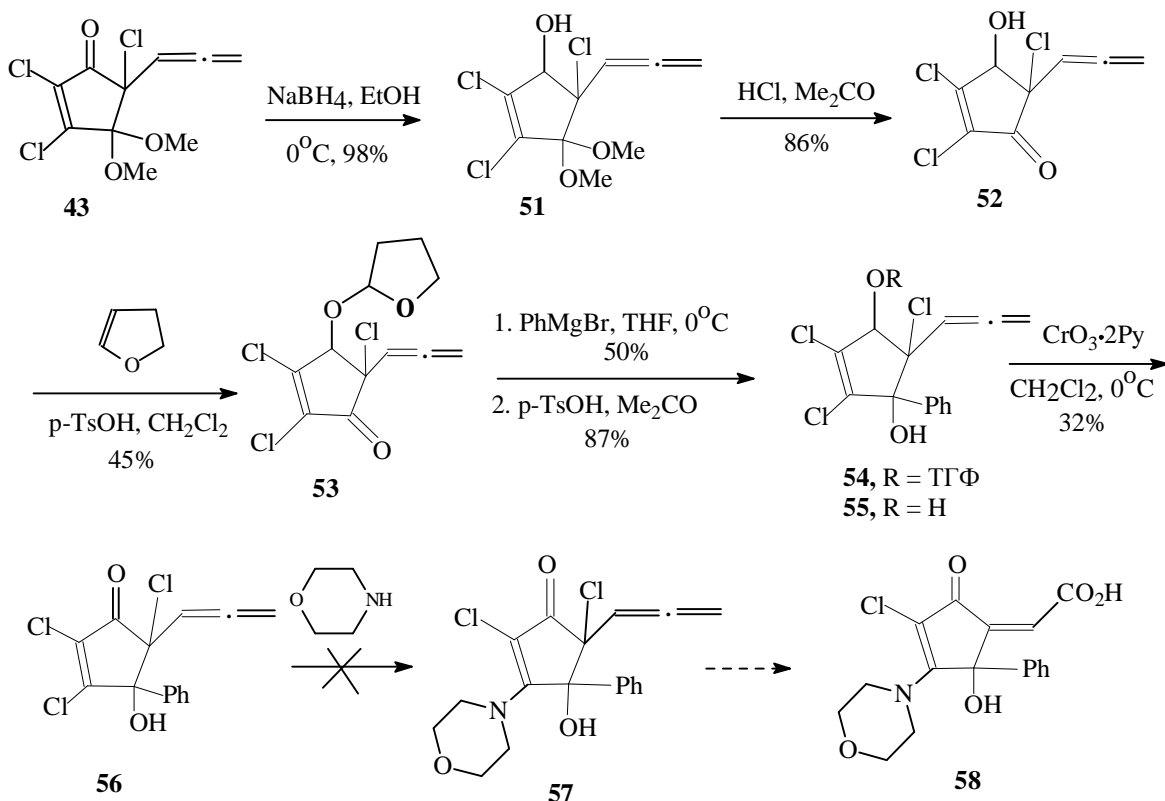
Следующий подход, основанный на предварительном окислении алленовой двойной связи, также приводил к неожиданным результатам. Так, окислительное расщепление алленилхлорциклопентенона **43** системой $\text{RuCl}_3\text{-NaIO}_4$ дало смесь продуктов, из которой удалось выделить и охарактеризовать соединения **49** (в виде смеси диастереомеров) и **50**, соотношение которых менялось в различных опытах.

Схема 20



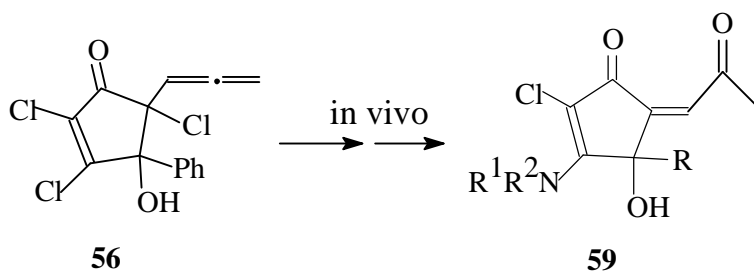
Поэтому был развит альтернативный вариант, показанный на схеме 21.

Схема 21



Поскольку в ранних исследованиях затруднительной в синтезе аналогов **44** была стадия гидролиза диметоксигрупп **46**, мы вначале боргидридным восстановлением **43** получили спирт **51**, который легко гидролизовался до гидроксикетона **52**. После защиты гидроксильной группы **52** в виде тетрагидрофуранильного эфира конденсацией полученного соединения **53** с фенилмагниийбромидом и кислотной обработкой аддукта **54** синтезировали диол **55**. Окисление его вторичной гидроксильной группы привело к кетоспирту **56**, из которого планировали выход к конечному соединению **58**. Однако на стадии $Ad_N E$ -замещения винильного C^3 -Cl трихлоркетона **56** морфолином вместо желаемого аддукта **57** была получена сложная смесь соединений.

Схема 22

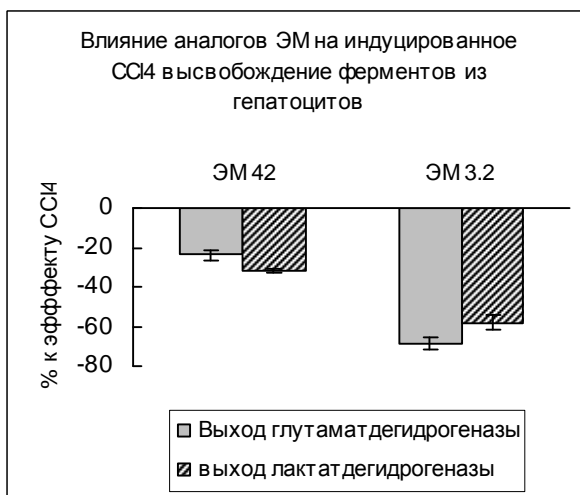
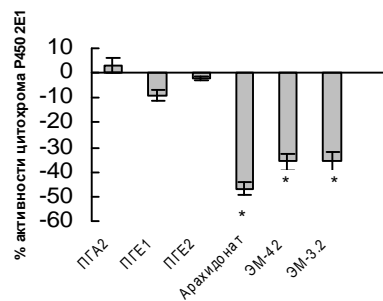


В целом же, полученные соединения со сформированным C^4 -третично-спиртовым центром (**54-56**) мы рассматриваем как предшественников аналогов «морских» простаноидов, поскольку *in vivo* аминированием по C^3 -положению эндогенными аминокислотами и гидратацией алленового фрагмента вполне возможно генерирование близких по структуре и биоизостерных **44** вышеприведенных соединений общей формулы **59**.

5. Биологическая активность синтезированных соединений

В научно-исследовательской лаборатории кафедры биохимии Белорусского государственного университета (к.б.н. Шолух М.В., г. Минск) изучалось действие соединений **16** (ЭМ-42) и **46d** (ЭМ-3.2) на активность микросомального цитохрома P₄₅₀2E1 печени крыс в сравнении с природными простагландинами ПГА₂, ПГЕ₁, ПГЕ₂ и арахидоновой кислотой (контролем служила активность цитохрома, не

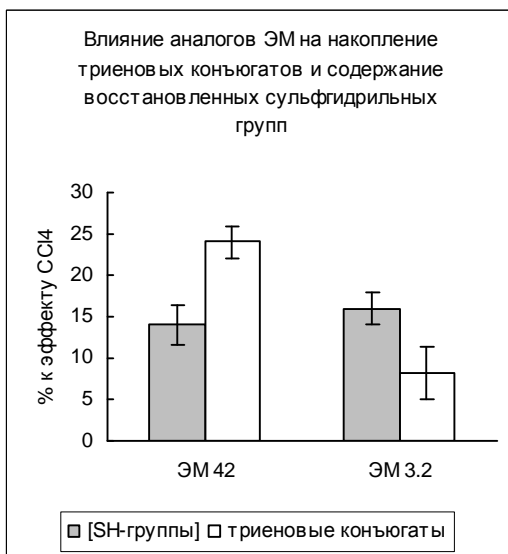
Влияние арахидоната, природных ПГ и простаноидов серии А на активность цитохрома P₄₅₀ 2E1 в микросомах печени крыс (все соединения в конечной концентрации 50 мкМ)



подвергнувшегося воздействию испытываемых препаратов). Соединения **16** (ЭМ-42) и **46d** (ЭМ-3.2) ингибировали активность цитохрома P₄₅₀2E1 на 36% (на уровне арахидоновой кислоты).

Соединение **46d** (ЭМ-3.2) в концентрации 10⁻⁵М проявляло способность к ингибированию выброса гистамина из тучных клеток в условиях воспаления, индуцированного внутривентральным введением крысам

тиогликолевой среды.



Соединения **16** (ЭМ-42) и **46d** (ЭМ-3.2) проявили выраженную цитопротекторную активность на гепатоцитах крыс, подвергнутых воздействию CCl₄ (контролем служили гепатоциты, обработанные CCl₄). Вещество **46d** (ЭМ-3.2) снижало повреждающее действие CCl₄ на плазматические мембраны на 59% и на митохондриальные мембраны - на 68%. Защитный эффект вещества **16** (ЭМ-42) оказался в два раза слабее, чем таковой для **46d** (ЭМ-3.2). Протекторное действие коррелировало со снижением уровня триеновых конъюгатов - маркера

перекисного окисления липидов и увеличением уровня восстановленных сульфгидрильных групп.

Соединения (**15** (ЭМ-7), **46b** (ЭМ-13), **14** (ЭМ-31) и **30** (ЭМ-90)) были протестированы в лаборатории биохимии иммунитета растений Института биохимии и генетики УНЦ РАН (зав. лабораторией д.б.н. Максимов И.В.), при этом соединения **15** (ЭМ-7), **46b** (ЭМ-13) и **30** (ЭМ-90) показали слабую ингибирующую активность на рост колоний фитопатогенного гриба *V.sorokiniana*. Кроме того, соединение **15** (ЭМ-7) подавляло развитие септориоза на листьях пшеницы, не влияя при этом на жизнеспособность растительных клеток. Соединение **30** (ЭМ-90) способствовало снижению степени пораженности растения корневыми гнилями.

ВЫВОДЫ

1. Найдена оригинальная реакция 2,3,5-трихлор-4,4-диметокси-5-(2-метил-3-фурил)циклопент-2-ен-1-она и 2,5-дихлор-3-фурурилокси-4,4-диметокси-5-(2-метил-3-фурил)циклопент-2-ен-1-она со вторичными аминами, приводящая с хорошими выходами к продуктам дециклизации 2-метилфуранового заместителя.

2. Показано, что 2,3-дихлор-4,4-диметокси-5-(2-метил-3-фурил)циклопент-2-ен-1-он, в отличие от 2,3,5-трихлорпроизводного, реагирует с первичными и вторичными аминами с образованием ожидаемых продуктов Ad_NE -замещения без раскрытия фуранового кольца.

3. Обнаружено, что 2,3-дихлор-4,4-диметокси-5-(2-метил-3-фурил)-циклопент-2-ен-1-он при взаимодействии с диэтил- и ди-*n*-пропиламинами приводит к (5*Z*)-(1*E*-диэтиламино(дипропиламино)-4-оксопент-1-ен-3-илиден)-2,3-дихлорциклопент-2-ен-1,4-диолам – соответствующим продуктам заместительной дециклизации фуранового кольца и декетализации.

4. Показано, что реакции окисления 2,3,5-трихлор-4,4-диметокси-5-(2-метил-3-фурил)циклопент-2-ен-1-она протекают с расщеплением двойной связи фуранового кольца.

5. Среди синтезированных продуктов обнаружены соединения, обладающие способностью ингибировать активность микросомального цитохрома $P_{450}2E1$ печени крыс и выраженной цитопротекторной активностью.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Гималова Ф.А, Миннибаева Э.М., Мифтахов М.С. Новые капто-дигетерофункционализованные циклопентеноны из 4,4-диметокси-5-(2-метил-3-фурил)-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она и вторичных аминов // Журн. орг. химии. - 2007. - Т. 43. – Вып. 11. - С. 1651-1655.
2. Гималова Ф.А, Миннибаева Э.М., Вырыпаев Е.М., Мифтахов М.С. Особенности реакций 4,4-диметокси-5-(2-метил-3-фурил)-2,3-дихлорциклопент-2-ен-1-она с аминами // Журн. орг. химии. - 2008. - Т. 44. – Вып. 3. - С.
3. Миннибаева Э.М., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С. Новые полигетерофункционализованные циклопентеноны из 4,4-диметокси-5-(2-метил-3-фурил)-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она и вторичных аминов // Материалы международного симпозиума «Advanced Science in Organic Chemistry (ASOC)». Судак, Украина, 2006. С-114.
4. Гималова Ф.А., Егоров В.А., Миннибаева Э.М., Иванова Н.А., Кислицина К.С., Усманова Ф.Г., Мифтахов М.С. Практичные синтезы хлорсодержащих циклопентанонов из гексахлорциклопентадиена и аспекты их применения в конструировании биомолекул. Тезисы докладов 18 Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Москва, 2007. С. 174.
5. Миннибаева Э.М., Гималова Ф.А. Об особенностях реакций 2,3-дихлор-4,4-диметокси-5-(2-метил-3-фурил)циклопент-2-ен-1-она с аминами. Материалы LXV Международной научной студенческой конференции “Студент и научно-технический прогресс”. Наука, Новосибирск, 2007. С. 45-46.
6. Миннибаева Э.М., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С. Окислительные превращения 4,4-диметокси-5-(2-метил-3-фурил)-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она. Тезисы докладов X Молодежной конференции по органической химии. Уфа, 2007. С. 216.