

СИНТЕЗ ФЕНИЛЦИКЛОАЛКИЛПОЛИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

© 2023 г. А. А. Фирстова*, Е. Р. Кофанов

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет»,
Россия, 150023 Ярославль, просп. Московский, 88
*e-mail: firstova.a.a@mail.ru

Поступила в редакцию 07.09.2022 г.

После доработки 01.11.2022 г.

Принята к публикации 02.11.2022 г.

Синтезированы ранее неописанные поликарбонové кислоты, содержащие ароматический и алициклический фрагменты. Подобраны условия синтеза (4-карбоксифенил)- и (3,4-дикарбоксифенил)циклоалкилдикарбонových кислот, позволяющие получать продукты с высоким выходом. Некоторые соединения, в структуре которых присутствует фенилциклоалифатический фрагмент, являются потенциальными лекарственными средствами в терапии злокачественных новообразований, болезни Альцгеймера и некоторых других заболеваний.

Ключевые слова: карбонové кислоты, фенилциклоалифатический фрагмент, алкилирование по Фриделю–Крафтсу, окисление

DOI: 10.31857/S0514749223050129, **EDN:** DRLTGT

ВВЕДЕНИЕ

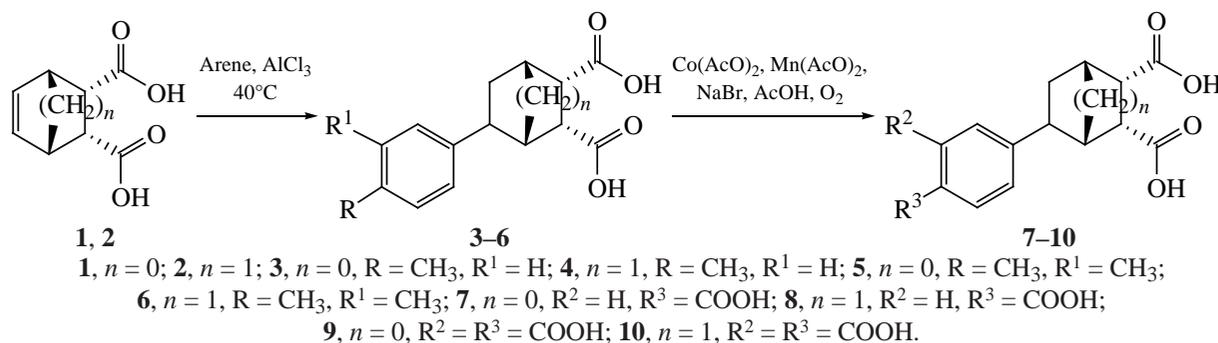
Известно, что онкологические заболевания занимают второе место, как в России, так и во всем мире. Развитие методов лечения данных заболеваний идет очень медленно и до сих пор в основном врачи используют в своей практике лучевую терапию. Данный подход имеет серьезные недостатки, а именно высокие риски осложнений после терапии и радиорезистентность опухолей. Одним из предлагаемых путей устранения этих недостатков является применение селективных радиосенсибилизаторов – веществ, способных повысить чувствительность опухолевых тканей к радиации, при этом, не затронув нормальные клетки [1]. Проведено множество работ по идентификации молекулярных мишеней, влияющих на радиационный ответ опухоли [2–9]. Одним из таких белков-мишеней является HSP90 или белок теплового шока. Доказано, что он отвечает за радиорезистентность опухоли, участвует во многих процессах онкогенеза. В настоящее время активно изучается влияние различных препаратов на дан-

ные типы белков. Помимо злокачественных заболеваний чрезмерная экспрессия или накопление неправильно свернутых белков способны вызывать такие заболевания как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, двигательные нарушения, и рассеянный склероз [10]. Ингибиторы HSP90 представляются как многообещающие химиотерапевтические средства для лечения таких болезненных состояний [11–15].

Известно, что структуры с фенилциклогексильным фрагментом являются ингибиторами белка HSP90, которые могут найти применение в терапевтической практике лечения рака. Данные исследования были представлены в статьях [16–19] и доказано, что наличие в молекуле фенилциклогексильного фрагмента позволяет проявлять высокую антипролиферативную активность к раковым клеткам.

Помимо ингибирования белка теплового шока HSP 90 соединения, содержащие фенилциклоалифатический фрагмент, могут быть использованы в качестве блокаторов ионных каналов, в частности

Схема 1. Синтез фенилциклоалкилполикарбонových кислот 7–10



ион-кальциевых каналов [20]. Так в статьях [21–22] описано применение структур с фенилциклогексильным фрагментом в качестве блокаторов, снижающих тремор, эпилептические припадки, вызванные болезнью Альцгеймера, нарушение метаболизма, например, диабет II типа.

Таким образом, исследование структур с фенилциклогексильным фрагментом является актуальной работой, а также достаточно хорошей предпосылкой к изучению возможной биологической активности.

Некоторые структуры 7–8 (схема 1) ранее упоминались в статьях [23–25]. Так, в статье [23] предложен метод синтеза подобных структур взаимодействием арилцинковых реагентов с норборненом в присутствии катализатора хлорида кобальта. Ранее в статье [24] описывался способ получения структуры 8 посредством взаимодействия различных норборненов с арилдиазоний тетрафторборатами на палладиевом катализаторе. Полученные результаты [23, 24] позволяют нам утверждать, что предложенные в статьях методы являются затратными, а наличие побочных продуктов затрудняет выделение мажорного продукта и снижает выход.

В статье [25] описан способ получения соединений 7–8, в основе которого лежат реакции алкилирования-ацилирования по Фриделю–Крафтсу.

Целью нашей работы является эффективный синтез фенилциклоалкилполикарбонových кислот, с потенциальной пролиферативной активностью и возможностью использования в терапии рака.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами предложен альтернативный метод получения поликарбонových кислот, используя на одной

из стадий синтеза мягкое окисление метильной группы кислородом в присутствии каталитической системы.

Синтез поликарбонových кислот с фенилциклоалкилфрагментом осуществлен на основе доступных соединений – циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты 1 и бицикло[2.2.1]гептен-2,3-дикарбоновой кислоты 2. Соединения 3–6 получали алкилированием по Фриделю–Крафтсу толуола (для соединений 3–4) и *o*-ксилола (для соединений 5–6). Были изучены подробно условия проведения реакции. Так, в результате эксперимента выбран интервал температур 40–45°C, позволяющий получать продукты с высоким выходом. При понижении температуры до комнатной были выделены исходные соединения 1–2, а при повышении температуры выше 45°C происходило полиалкилирование и смолообразование, что затрудняло идентификацию продуктов.

Нами были исследованы катализаторы, применяемые в реакциях алкилирования непредельными дикарбонowymi кислотами, а именно хлорид алюминия, хлорид кадмия, хлорид никеля, хлорид железа, концентрированная серная кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота. Реакции проводили при температуре 40–45°C. Известно, что кислоты Льюиса образуют устойчивые донорно-акцепторные комплексы с карбонowymi кислотами [26], поэтому их использовали в избытке (2.25 моль). Из таблицы видно, что наиболее высокий выход достигается при использовании хлорида алюминия.

Алкилирование толуола приводит к образованию смеси *орто*-, *пара*- и *мета*-изомеров, а также стереоизомерной смеси аналогично алкилированию бензола [27–29]. Анализ продуктов методом

Выход продуктов **3–6** в реакции алкилирования по Фриделю–Крафтсу

№ п\п	Катализатор	Выход продукта, %			
		3	4	5	6
1	Серная кислота	37	39	12	12
2	<i>n</i> -Толуолсульфоновая кислота	47	43	12	12
3	Хлорид алюминия	87	93	83	89
4	Хлорид железа	51	45	39	27
5	Хлорид никеля	41	43	12	12
6	Хлорид кадмия	23	35	56	45

хроматомасс-спектрометрии показал, что процентное соотношение изомеров *n*:-*o*:-*m*- = 74:20:6%. *para*-Изомер 4-толилфенилциклоалкан-1,2-дикарбоновой кислоты (как и разделение стереоизомеров) выделяли перекристаллизацией из 60%-ной водной уксусной кислоты.

Далее полученные соединения **3–6** подвергали окислению. Обычно для окисления органических веществ используют соединения переходных металлов, кислород, озон, перекиси и соединения серы, селена, йода, азота и другие. Для полиметильных соединений **3–6** в качестве окислителей были опробованы следующие, наиболее часто применяемые в препаративной химии: перманганат калия в среде пиридин-вода, бихромат калия в уксусной кислоте, окисление кислородом воздуха с использованием в качестве катализаторов солей переходных металлов, каталитическое жидкофазное окисление кислородом.

В опытах с использованием в качестве окислителя перманганата калия в среде пиридин-вода и бихромата калия в уксусной кислоте продукты **7–10** получены не были, так как в результате реакции происходило разрушение алифатического цикла и образование терефталевой кислоты.

Используя методику каталитического жидкофазного окисления кислородом [30–34], удалось получить желаемый результат – соединения **7–10**. Жидкофазное каталитическое окисление имеет ряд преимуществ: во-первых, протекает в гомогенной фазе, во-вторых, используются микроколичества катализатора, в-третьих, реакция идет при умеренных температурах и атмосферном давлении, в-четвертых, вещества получаются с

хорошим выходом. В качестве растворителя используется уксусная кислота. Роль катализатора выполняют соли переменных металлов [Mn (II) и Co (II)]. Их применение уменьшает период индукции и ускоряет реакцию. Для интенсификации процесса используют промотор – бромид натрия, повышающий селективность реакции.

В соответствии с классическим механизмом окисления реакционная способность алкильных групп уменьшается в ряду: третичная > вторичная > первичная. В этом случае для соединений **3–6** должно происходить окисление у третичного атома циклоалкильного фрагмента связанного с ароматическим фрагментом. Это направление окисления мы наблюдали при использовании в качестве окислителя перманганата калия в среде пиридин-вода и бихромата калия в уксусной кислоте. При использовании метода каталитического жидкофазного окисления кислородом в присутствии высокой концентрации кобальтового катализатора в случае стереоэлектронного контроля наблюдается инверсия реакционной способности алкильных групп, что, по-видимому, вызвано изменением механизма от радикального к радикально-ионному [30–34]. Поэтому окислению подвергается метильная группа, а третичный атом углерода в циклогексильном фрагменте не является реакционноспособным в этом случае.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе «Bruker DRX-500» (Bruker, Германия) с рабочими частотами 500 и 125 МГц соответственно. Все соединения анализировали в виде растворов в $\text{DMSO}-d_6$ с внутренним стандартом

тетраметилсиланом (ТМС). ИК спектры регистрировали на приборе «Spektrum RX-1» (PerkinElmer, Великобритания). Образцы получали в виде суспензии в вазелиновом масле на пластинах бромида калия. Масс-спектры высокого разрешения записаны на устройстве «Bruker micrOTOF II» (Bruker Daltonics, Германия) с ионизацией электрораспылением (ИЭР).

Использованы коммерчески доступные реактивы марки «ч» или «х.ч» отечественного производства и фирмы «Sigma Aldrich». Растворители перед использованием осушали и перегоняли согласно известным методикам [35–36].

4-Толилциклоалкан-1,2-дикарбоновые кислоты 3–4 и 4-(3,4-диметилфенил)циклоалкан-1,2-дикарбоновые кислоты 5–6 (общая методика). В колбу, снабженную термометром, мешалкой, обратным холодильником, помещали 2.9 г (22.5 ммоль) хлорида алюминия, 78 ммоль толуола (*o*-ксилола для соединений **5–6**), постепенно добавляли 10 ммоль циклоалкендикарбоновой кислоты (**1**) или (**2**). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч (40°C). По окончании полученное соединение выделяли осаждением в воду со льдом (100 см³) 36%-ным раствором соляной кислоты (5 см³), отделяли фильтрацией и очищали перекристаллизацией из водной уксусной кислоты. После промывания водой осадок сушили при 50°C.

(1R*,2S*,4R*)-4-(4-Толил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота (3). Выход 2.1 г (80%), т.пл. 187–190°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2671, 2638, 949 (ОН), 1699 (C=O, кислота), 1608, 1590 (Ar), 1255 (C–O), 949 (ОН), 818 (1,4-C₆H₄ замещение). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.48–1.51 м (1H, HC–C=O), 1.74–1.76 м (2H, CH₂), 1.97–2.05 м (2H, CH₂), 2.14–2.18 м (1H, HC–C=O), 2.27–2.34 м (3H, CH₃), 2.38–2.45 м (2H, CH₂), 3.17–3.21 м (1H, CH), 6.97 д (2H_{аром}, *J* 7.1 Гц), 7.16 д (2H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 12.13 уш.с (2H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.3, 23.1, 24.7, 30.6, 33.6, 39.5, 40.6, 41.1, 43.6, 124.3, 126.4, 128.7, 128.7, 135.6, 144.0. Масс-спектр (ИЭР), *m/z*: 262.121 [*M* + H]⁺. C₁₅H₁₈O₄. *M* 262.120.

(1S*,2R*,3S*,4R*,5R*)-5-(4-Толил)бицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновая кислота (4). Выход 2.05 г (75%), т.пл. 140–143°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2721, 2670 (ОН), 1721 (C=O, кислота), 1596

(Ar), 1231 (C–O), 928 (ОН), 780 (1,4-C₆H₄ замещение). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.35–1.40 м (1H, HC–C=O), 1.53–1.55 м (2H, CH₂-мостик), 2.05–2.09 м (1H, HC–C=O), 2.28–2.34 м (3H, CH₃), 2.38–2.45 м (1H, CH=O), 2.54–2.57 м (1H, CH), 2.87–2.94 м (1H, CH), 3.02–3.05 м (2H, CH₂), 6.95 д (2H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 7.15 д (2H_{аром}, *J* 7.9 Гц), 12.02 уш.с (2H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 19.6, 20.1, 24.8, 33.7, 36.0, 39.5, 39.6, 40.9, 42.1, 42.6, 124.5, 128.5, 130.1, 134.2, 138.5, 144.5. Масс-спектр (ИЭР), *m/z*: 274.120 [*M* + H]⁺. C₁₆H₁₈O₄. *M* 274.120.

(1R,2S,4R)-4-(3,4-Диметилфенил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота(5). Выход: 2.56 г (93%), т.пл. 176–178°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2722, 2672 (ОН), 1706 (C=O, кислота), 1611, 1505 (Ar), 1198 (C–O), 934 (ОН), 831 (-1,2,4-замещение). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.36–1.42 м (1H, HC–C=O), 1.71–1.75 м (2H, CH₂), 1.88–1.91 м (2H, HC–C=O), 2.06–2.10 м (6H, CH₃), 2.31–2.38 м (4H, CH₂), 3.12–3.15 м (1H, CH), 6.88 д (1H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 6.94 с (1H_{аром}), 7.02 д (1H_{аром}, *J* 7.7 Гц), 12.11 уш.с (2H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.5, 19.5, 23.8, 30.6, 34.9, 40.5, 40.6, 41.8, 43.1, 43.6, 123.4, 129.6, 130.1, 134.9, 136.5, 144.2. Масс-спектр (ИЭР), *m/z*: 276.135 [*M* + H]⁺. C₁₆H₂₀O₄. *M* 276.136.

(2R,3S,5R)-5-(3,4-Диметилфенил)бицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновая кислота (6). Выход 2.3 г (80%), т.пл. 144–146°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2722, 2683, 2652 (ОН), 1692 (C=O, кислота), 1602, 1575 (Ar), 932 (ОН), 800 (-1,2,4-замещение). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.57 с (2H, CH₂-мостик), 1.98–2.01 м (1H, HC–C=O), 2.13–2.19 м (6H, CH₃), 2.37–2.39 м (1H, HC–C=O), 2.87–2.89 м (2H, CH₂), 2.98–3.03 м (2H, CH), 3.34–3.41 м (1H, CH), 6.92 д (1H_{аром}, *J* 7.2 Гц), 6.97 с (1H_{аром}), 7.02 д (1H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 11.96 уш.с (2H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.9, 21.9, 24.8, 33.6, 35.9, 39.5, 39.6, 40.8, 42.1, 42.6, 124.4, 125.7, 128.5, 135.7, 135.9, 137.6, 144.2. Масс-спектр (ИЭР), *m/z*: 288.135 [*M* + H]⁺. C₁₇H₂₀O₄. *M* 288.136.

(4-Карбоксифенил)циклоалкан-1,2-дикарбоновые кислоты 7–8 и (3,4-дикарбоксифенил)циклоалкан-1,2-дикарбоновые кислоты 9–10 (общая методика). В четырехгорлой колбе, снабженной мешалкой, холодильником, термометром, капилляром для подачи кислорода нагревали 30 мл уксусной кислоты. После установления теплового

равновесия (90–95°C) в колбу вносили 36 ммоль **3–6**, 4.8 ммоль ацетата кобальта (II), 0.48 ммоль ацетата марганца (II) и 3.6 ммоль бромид натрия и подавали кислород. Реакцию проводили в течение 2 ч, затем отгоняли уксусную кислоту. Остаток обрабатывали 10%-ным водным раствором карбоната натрия. При этом карбоновая кислота переходила в растворимые натриевые соли, а катализатор выпадал в осадок в виде карбоната кобальта. Осадок отфильтровывали, полученный раствор вымораживали. Затем подкисляли 10%-ным раствором соляной кислоты. Выпавшую три- **7–8** или тетракарбоновую кислоту **9–10** отделяли фильтрацией. После промывания водой осадок сушили при 50°C.

(1R*,2S*,4S*)-4-(4-Карбоксифенил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота (7). Выход 1.34 г (60%), т.пл. 203–205°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2734, 2639, 2567 (ОН), 1694, 1679 (C=O, кислота), 1599 (Ar), 1449 (CH_2), 1260 (C–O), 939 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.47–1.52 м (1H, HC–C=O), 1.82–1.85 м (2H, CH_2), 1.95–1.97 м (1H, HC–C=O), 2.45–2.53 м (2H, CH_2), 2.57–2.59 м (2H, CH_2), 3.37–3.39 м (1H, CH), 7.33 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.85 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 12.39 уш.с (3H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.0, 32.5, 34.7, 40.3, 41.3, 41.8, 128.7, 129.4, 129.5, 126.8, 151.3, 167.1, 174.5, 174.6, 174.7. Масс-спектр (ИЭР), m/z : 293.102 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_6$. M 293.094.

(1R*,2R*,3S*,4S*,5S*)-5-(4-Карбоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновая кислота (8). Выход 1.34 г (60%), т.пл. 223–225°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2730, 2640, 2568 (ОН), 1695, 1680 (C=O, кислота), 1600 (Ar), 1450 (CH_2), 1257 (C–O), 940 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.42–1.45 м (1H, HC–C=O), 1.54–1.58 м (2H, CH_2 -мостик), 2.02–2.06 м (1H, HC–C=O), 2.41–2.44 м (1H, CH), 2.58–2.61 м (1H, CH), 2.8–2.91 м (2H, CH_2), 3.54–3.56 м (1H, CH), 7.34 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.85 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.1 Гц), 12.29 уш.с (3H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.0, 33.1, 36.5, 41.1, 45.3, 45.9, 47.2, 126.5, 127.7, 128.6, 130.6, 131.5, 146.7, 167.4, 173.3, 173.5. Масс-спектр (ИЭР), m/z : 305.102 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_6$. M 305.094.

(1R,2S,4R)-4-(3,4-Дикарбоксифенил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота (9). Выход 2.2 г (89%), т.пл. 149–150°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3393, 2724, 2672 (ОН), 1689 (C=O, кислота), 1605,

1504 (Ar), 1252 (C–O), 973 (ОН), 820 (-1,2,4-замещение). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.71–1.75 м (2H, CH_2), 1.86–1.91 м (2H, CH_2), 2.10 д (1H, HC–C=O, J 14.6 Гц), 2.36 д (1H, HC–C=O, J 11.9 Гц), 2.42–2.47 м (2H, CH_2), 3.13–3.15 м (1H, CH–Ar), 6.88 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 6.94 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.02 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 12.11 уш.с (4H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.5, 20.1, 24.8, 33.6, 40.8, 42.1, 42.6, 103.76, 124.4, 128.5, 130.1, 134.1, 134.2, 136.5, 144.2, 175.4. Масс-спектр (ИЭР), m/z : 336.086 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_8$. M 336.084.

(2R,3S,5R)-5-(3,4-Дикарбоксифенил)бицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновая кислота (10). Выход 1.9 г (81%), т.пл. 157–158°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3529, 3402, 3170, 2669 (ОН), 1712 (C=O, кислота), 1601 (Ar), 1257 (C–O), 937 (ОН), 847 (-1,2,4-замещение). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.49–1.55 м (2H, CH_2 -мостик), 1.98–2.03 м (1H, HC–C=O), 2.34–2.37 м (1H, HC–C=O), 2.85–2.88 м (2H, CH), 2.98–3.01 м (2H, CH_2), 2.99–3.10 м (1H, CH), 3.33–3.38 м (1H, CH), 6.92 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 6.2 Гц), 7.01 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.02 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 11.98 уш.с (4H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.5, 21.1, 25.8, 34.6, 40.9, 42.4, 42.6, 105.7, 124.5, 127.6, 130.1, 131.2, 135.1, 136.2, 136.5, 145.2, 175.5. Масс-спектр (ИЭР), m/z : 348.085 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_8$. M 348.084.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами подобраны условия синтеза новых поликарбоновых кислот, содержащих ароматический и алициклический фрагменты. Хороших результатов удалось достичь при проведении реакции алкилирования *o*-ксилола и толуола непредельными дикарбоновыми кислотами в интервале температур 40–45°C с использованием в качестве катализатора хлорида алюминия. Очистка и разделение стереоизомеров полученных кислот проводилась перекристаллизацией из 60%-ной водной уксусной кислоты. Показано, что жидкофазное каталитическое окисление позволяет синтезировать поликислоты с высоким выходом и в мягких условиях, без деструкции циклоалканового фрагмента.

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>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кудрявцев В.А., Хохлова А.В., Мосина В.А., Кабаков А.Е. *Радиация и риск*. **2016**, *25*, 57–66.
2. Kimple R.J. *Mol. Interv.* **2010**, *10*, 341–353. doi 10.1124/mi.10.6.3
3. Spalding A.C., Lawrence Th.S. *Cancer Invest.* **2006**, *24*, 444–456. doi 10.1080/07357900600705706
4. Koll T.T., Feis S.S., Wright M.H., Teniola M.M., Richardson M.M., Robles A.I., Bradsher J., Capala J., Varticovski L. *Mol. Cancer Ther.* **2008**, *7*, 1985–1992. doi 10.1158/1535-7163.MCT-07-2104
5. Dote H., Burgan W.E., Camphausen K., Tofilon J. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 9211–9220. doi 10.1158/0008-5472.CAN-06-2181
6. Kabakov A.E., Kudryavtsev V.A., Gabai V.L. *J. Mol. Med.* **2010**, *88*, 241–247. doi 10.1007/s00109-009-0562-0
7. Shevtsov M., Multhoff G., Mikhaylova E., Shibata A., Guzhova I., Margulis B. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 5284–5306. doi 10.3390/ijms20215284
8. Trepel J., Mollapour M., Giaccone G., Neckers L. *Nat. Rev. Cancer.* **2010**, *10*, 537–549. doi 10.1038/nrc2887
9. Jhaveri K., Taldone T., Modi S., Chiosis G. *Biochim. Biophys. Acta.* **2012**, *1823*, 742–766. doi 10.1016/j.bbamer.2011.10.008
10. Chaudhury S., Welch T.R., Blagg Br.S.J. *ChemMedChem.* **2006**, *1*, 1331–1340. doi 10.1002/cmdc.200600112
11. Marcu M.G., Chadli A., Bouhouche I., Catelli M., Neckers L.M. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 37181–37186. doi 10.1074/jbc.M003701200
12. Burlison J.A., Neckers L., Smith A.B., Maxwell A., Blagg Br.S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15529–15536. doi 10.1021/ja065793p
13. Zhao H., Moroni E., Colombo G., Blagg Br.S.J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 84–88. doi 10.1021/ml400404s
14. Zhao J., Zhao H., Hall J.A., Brown D., Brandes E., Bazzill J., Grogan P.T., Subramanian Ch., Vielhauer G., Cohen M.S., Blagg Br.S.J. *Med. Chem. Commun.* **2014**, *5*, 1317–1323. doi 10.1039/C4MD00102H
15. Bishop S.C., Burlison J.A., Blagg Br.S.J. *Curr. Cancer Drug Targets.* **2007**, *7*, 369–388. doi 10.2174/156800907780809778
16. Garg G., Forsberg L.K., Zhao H., Blagg Br.S.J. *Chemistry.* **2017**, *23*, 16574–16585. doi 10.1002/chem.201703206
17. Solit D.B., Chiosis G. *Drug Dis. Today.* **2008**, *13*, 38–43. doi 10.1016/j.drudis.2007.10.007
18. Neckers L., Workman P. *Clin Cancer Res.* **2012**, *18*, 64–76. doi 10.1158/1078-0432.CCR-11-1000
19. Garg G., Zhao H., Blagg Br.S.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 451–457. doi 10.1016/j.bmc.2016.11.030
20. Tikhonova T.B., Barygin O.I., Gmiro V.E., Tikhonov D.B., Magazanik L.G. *Neuropharmacology.* **2008**, *54*, 653–664. doi 10.1016/j.neuropharm.2007.11.014
21. Lukomskaya N.Ya., Lavrent'eva V.V., Starshinova L.A., Zhabko E.P., Gmiro V.E., Magazanik L.G. *Neurosci. Behav. Physiol.* **2008**, *38*, 421–426. doi 10.1007/s11055-008-0060-9
22. Dey S., Temme L., Schreiber J.A., Schepmann D., Frehland B., Lehmkuhl K., Strutz-Seebohm N., Seebohm G., Wunsch B. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 552–564. doi 10.1016/j.ejmech.2017.06.068
23. Tan B.-H., Yoshikai N. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3392–3395. doi 10.1021/ol501449j
24. Bartoli G., Cacchi S., Fabrizi G., Goggiani A. *Synlett.* **2008**, *16*, 2508–2512. doi 10.1055/s-2008-1078051
25. Фирстова А.А., Кофанов Е.Р., Красовская Г.Г., Данилова А.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2017**, *66*, 867–869. [Firstova A.A., Kofanov E.R., Krasovskaya G.G., Danilova A.S. *Russ. Chem. Bull.* **2017**, *66*, 867–869.] doi 10.1007/s11172-017-1820-x
26. Травень В.Ф. *Органическая химия: учебник для вузов в 2 т.* М.: ИКЦ «Академкнига», **2004**, 427–428.
27. Sugita K., Tamura S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3388–3391. doi 10.1246/bcsj.44.2866
28. Колобов А.В., Борисов П.В. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. техн.* **2007**, *50*, 59–61.
29. Stájer G., Virág M., Szabo A.E. *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 922–930. doi 10.3891/acta.chem.scand.50-0922
30. Krasnikov S.V., Obuchova T.A., Yasinskii O.A., Balakin K.V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 711–714. doi 10.1016/j.tetlet.2003.11.057
31. Бетнев А.Ф., Обухова Т.А., Клюев И.В., Красников С.В. *Изв. Вузов. Сер. хим. и хим. техн.* **2000**, *43*, 73–75.
32. Hirashima I., Itoh A. *Synth.* **2006**, *11*, 1757–1759. doi 10.1055/s-2006-942356
33. Sugai T., Itoh A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2931–2934. doi 10.1016/j.tetlet.2007.02.060
34. Tada N., Hattori K., Nobuta T., Miura T., Itoh A. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1669–1671. doi 10.1039/C1GC15154A
35. Беккер Х., Бергер В., Домшке Г. *Органикум. М.: Мир.* **1992**, *2*, 62–69.
36. McDougall F.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 2585–2591. doi 10.1021/ja01303a060

Synthesis of Phenylcycloalkylpolycarboxylic Acids

A. A. Firstova*, and E. R. Kofanov

Yaroslavl State Technical University, Moskovskii prosp., 88, Yaroslavl, 150023 Russia

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

Received September 7, 2022; revised November 1, 2022; accepted November 2, 2022

Synthesis previously undescribed tri- and tetracarboxylic acids containing aromatic and alicyclic fragments. It is known that some compounds with a phenylcycloaliphatic fragment are potential therapeutic agents for the treatment of cancer, Alzheimer's disease, and some other diseases.

Keywords: carboxylic acids, phenylcycloaliphatic fragment, alkylation, oxidation