

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **238243**
(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **424768**

(51) Int.Cl.
C07D 313/14 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **05.03.2018**

(54) **Sposób otrzymywania podstawionych w pierścieniu aromatycznym
pochodnych dibenzo[b,f]oksepiny**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
09.09.2019 BUP 19/19

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
02.08.2021 WUP 18/21

(73) Uprawniony z patentu:
**POLITECHNIKA WARSZAWSKA,
Warszawa, PL**

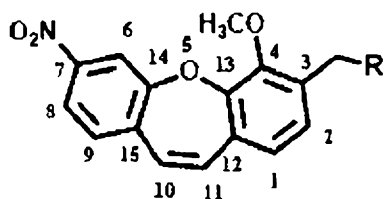
(72) Twórca(y) wynalazku:
**HANNA KRAWCZYK, Warszawa, PL
PIOTR TOBIASZ, Józefów, PL**

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Piotr Godlewski

PL 238243 B1

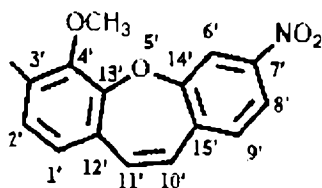
Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania podstawionych w pierścieniu aromatycznym pochodnych dibenzo[*b,f*]oksepy o wzorze 1



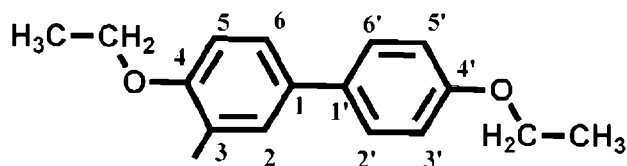
Wzór 1

gdzie R oznacza



lub

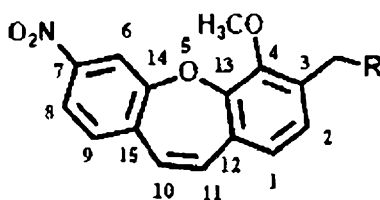
R oznacza



przydatnych w konstruowaniu oligomerycznych stilbenoidów, pochodnych *amurensinu* G hamującego SIRT1 i reakcję ratunkową na działanie doksorubicyny przez obniżanie poziomu MDR1 [W. K. Oh, K. B. Cho, T. T. Hien, T. H. Kim, H. S. Kim, T. T. Dao, H. K. Han, S. M. Kwon, S. G. Ahn, J. H. Yoon, T. H. Kim, Y. G. Kim, K. W. Kang, Mol. Pharmacol. 2010, 78, 855] czy *vaticanolu* A, który poprzez hamowanie podwyższania poziomu glukozy przeciwdziała rozwojowi cukrzycy [a) Subeki, S. Nomura, H. Matsuura, M. Yamasaki, O. Yamato, Y. Maede, K. Katakura, M. Suzuki, Trimurningsih, Chairul, T. Yoshihara, Planta Med. 2005, 71, 420; b) H. Matsuda, Y. Asao, S. Nakamura, M. Hamao, S. Sugimoto, M. Hongo, Y. Pongpiriyadacha, M. Yoshikawa, Chem. Pharm. Bull. 2009, 57, 487]. Otrzymane związki mogą znaleźć zastosowanie jako czynniki hamowania rozwoju guzów nowotworowych.

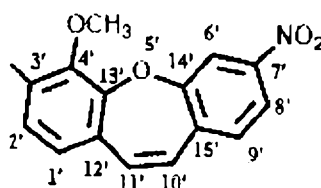
Dibenzo [*b, f*] oksepina jest ważnym elementem w strukturze związków pochodzenia naturalnego oraz syntetyków stosowanych w medycynie [G. R. Pettit, A. Numata, C. Iwamoto, Y. Usami, T. Yamada, H. Ohishi, G. M. Cragg, J. Nat. Prod. 2006, 69, 323]. Szkielet dibenzooksepinowy wzbudza zainteresowanie ze względu na różne właściwości biologiczne zawierających go związków, takie jak właściwości przeciwbólne [M. N. Agnew, A. Rizwaniuk, H. H. Ong, J. Heterocycl. Chem. 1986, 23, 265], przeciwzapalne [Y.-H. Lu, C.-N. Lin, H.-H. Ko, S.-Z. Yang, L.-T. Tsao, J.-P. Wang, Helv. Chim. Acta 2003, 86, 2566], przeciwpsychotyczne [R. Rupčić, M. Modrić, A. Hutinec, A. Čikoš, B. Stanić, M. Mesić, D. Pešić, M. Merćep, J. Heterocycl. Chem. 2010, 47, 640] antagonistyczne dla receptorów angiotensyny II [R. Kiyama, T. Honma, K. Hayashi, M. Ogawa, M. Hara, M. Fujimoto, T. Fujishita, J. Med. Chem. 1995, 38, 2728], przeciwutleniające [S. Jinno, T. Okita, Heterocycles 1999, 51, 303], przeciwprątkowe [P. Kittakoop, S. Nopichai, N. Thongon, P. Charoenchai, Y. Thebtaranonth, Helv. Chim. Acta 2004, 87, 175], przeciwcukrzycowe [P. A. C. Cloos, F. Reissig, P. Boissy, M. Stahlhut, PCT Int. Appl. WO2004039773], przeciwnowotworowe [G. R. Pettit, A. Numata, C. Iwamoto, Y. Usami, T. Yamada, H. Ohishi, G. M. Cragg, J. Nat. Prod. 2006, 69, 323], jak również przeciwapoptyczne [K. Zimmermann, S. Roggo, E. Kragten, P. Fürst, P. Waldmeier, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 1195] przeciwestrogenowe, czy też przeciwdepresyjne [D. Acton, G. Hill, B. S. Tait, J. Med. Chem. 1983, 26, 1131]. Chemiczna modyfikacja pochodnych oksepiny jest przedmiotem szczególnego zainteresowania, gdyż można z nich łatwo otrzymać po zastosowaniu kwasu mineralnego pochodne stilbenu.

Sposób otrzymywania nowych podstawionych w pierścieniu aromatycznym pochodnych dibenzo[b,f]oksepiny o wzorze 1



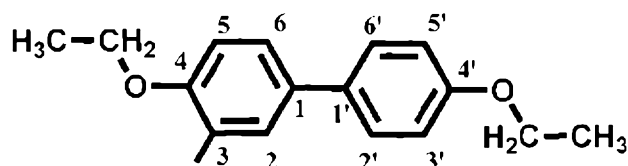
Wzór 1

gdzie R oznacza

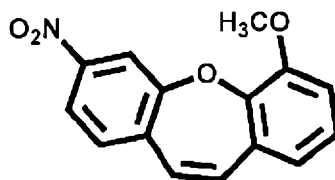


lub

R oznacza



polega na tym, że 6-metoksy-3-nitrodibenzo[b,f]oksepinę o wzorze 2



Wzór 2

lub 6-metoksy-3-nitrodibenzo[b,f]oksepinę o wzorze 2 i 4,4'-dietoksy-1,1'-bifenyl rozpuszcza się w chlorometanie i dodaje paraformaldehyd po czym do mieszaniny dodaje się trifluorek boru w eterze dietylowym $[\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$, w temperaturze 20–30°C. Trifluorek boru stosuje się z dwukrotnym nadmiarem w stosunku do związku o wzorze 2 a pozostałe reagenty stosuje się w ilościach zbliżonych do stechiometrycznych. Całość miesza się w temperaturze pokojowej, przelewa do metanolu, a oddzielną fazę organiczną suszy, zatęża i oczyszcza.

Korzystnie stosuje się temperaturę 25°C i atmosferę gazu obojętnego.

Sposób według wynalazku został bliżej przedstawiony w przykładach wykonania.

Przykład 1

W kolbie trój szyjnej o objętości 25 mL umieszczono kolejno 6-metoksy-3-nitrodibenzo[b,f]oksepinę (1 mmol) i paraformaldehyd (1 mmol) rozpuszczone w dichlorometanie (15 ml). Mieszano przez 30 minut w atmosferze argonu w temperaturze pokojowej. Do mieszaniny dodano trifluorek boru w eterze dietylowym $[\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$, 0,25 mL, 2 mmol]. Całość mieszało przez 3 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę przelano do metanolu (15 ml) i przemywano wodą. Fazę organiczną wysuszyło nad bezwodnym siarczanem magnezu i zatężyło na wyparce. Pozostałość oczyszczono za pomocą kolumny chromatograficznej – jako eluent zastosowano dichlorometan.

Po oczyszczaniu otrzymano: związek (1) bis(4-metoksy-7-nitrodibenzo[b,f]oksepin-3-yl)metan 275 mg, (100%) w postaci białego proszku, powyżej temperatury 123°C następuje rozkład cząsteczki.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm): 3.94 (s, OCH₃), 3.96 (s, CH₂), 6.67 (2H, d, J = 8,5 Hz H₂, H_{2'}), 6.83 (2H, d(AB spin system), J = -11.5 Hz, H₁₀, H_{10'}), 6.89 (2H, d, H₁, H_{1'}), 6.98 (2H, d(AB spin system), H₁₁, H_{11'}), 7.32 (2H, d, J = 8,5 Hz H₉, H_{9'}), 8.01 (2H, dd, J = 8,5 Hz, J = 2,5 Hz, H₈, H_{8'}), 8.19 (2H, d, H₆, H_{6'}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm): 35.37 (CH₂), 56.17(2×OCH₃), 112.97(C₁, C_{1'}), 117.49(C₆, C_{6'}), 120.07(C₈, C_{8'}), 126.56(C₂, C_{2'}), 128.65 (C₁₀, C_{10'}), 128.95 (C₉, C_{9'}), 129.29 (C₁₂, C_{12'}), 129.35 (C₃, C_{3'}), 130.50 (C₁₁, C_{11'}), 137.49(C₁₅, C_{15'}), 145.80 (C₁₃, C_{13'}), 148.54 (C₇, C_{7'}), 150.45 (C₄, C_{4'}), 157.35 (C₁₄, C_{14'}).

HRMS (ESI TOF MS ES⁻, 1.91e⁴): C₃₁H₂₂N₂O₈Na, obliczono m/z 573,1274; zmierzono m/z 573.1261.

Przykład 2

W kolbie trójszyjnej o objętości 25 mL umieszczono kolejno 6-metoksy-3-nitrodibenzo[*b*,*f*]oksepinę (1 mmol), 4,4'-dietoksy-1,1'-bifenyl (1 mmol) i paraformaldehyd (1 mmol) rozpuszczone w dichlorometanie (15 ml). Mieszano przez 30 minut w atmosferze argonu w temperaturze pokojowej. Do mieszaniny dodano trifluorek boru w eterze dietylowym [BF₃·O(C₂H₅)₂, 0,25 mL, 2 mmol]. Całość mieszaniny przez 3 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę przelano do metanolu (15 ml) i przemywano wodą. Fazę organiczną wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu i zatężono na wyparce. Pozostałość oczyszczono za pomocą kolumny chromatograficznej – jako eluent zastosowano dichlorometan.

Po oczyszczaniu otrzymano: związek (2) 3-((4,4'-dietoksy-[1,1'-bifenyl]-3-ylo)metylo)-4-metoksy-7-nitrodibenzo[*b*,*f*]oksepinę 314 mg (60%) w postaci żółtego proszku, powyżej temperatury 115°C następuje rozkład cząsteczki.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm): 4.01 (2H, s, CH₂), pierścień dibenzo[*b*,*f*]oksepiny: 8.20 (1 H, d, J = 2,5 Hz, H₆), 7.99 (1 H, dd, J = 8,5 Hz, H₈), 7.29 (H, d, H₉), 7.15 (1H, d(AB spin system), J = -11.5 Hz, H₁₁), 6.97 (1H, d(AB spin system), J = 8.5 Hz, H₂), 6.93 (1H, d(AB spin system), H₁), 6.81 (1H, d(AB spin system), H₁₀), 3.95 (3H, s, OCH₃); pierścień bifenylowe: 7.33 (1H, dd, J = 8,5 Hz, J = 2,5 Hz, H₆), 7.25 (2H, d, H_{2'}, H_{6'}), 6.96 (1H, d, H₂), 6.90 (1H, d, J = 8,5 Hz, H₅), 6.83 (2H, d, J = 8,5 Hz, H_{3'}, H_{5'}), 4.09 (2H, q, J = 7 Hz, OCH₂), 4.01 (2H, q, J = 7 Hz, OCH₂), 1.43 (3H, t, CH₃); 1.41 (3H, t, CH₃).

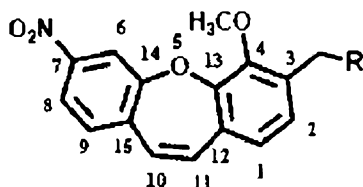
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm): 32.64 (CH₂), pierścień dibenzo[*b*,*f*]oksepiny: 157.95(C₁₄), 150.16(C₄), 148.36(C₇), 145.77(C₁₃), 137.81(C₁₅), 131.72(C₁₁), 129.62(C₁₂), 128.81(C₃), 128.06(C₉), 127.87(C₁₀), 127.35(C₂), 119.89(C₈), 117.46(C₆), 113.00(C₁), 56.15(OCH₃); pierścień bifenylowe: 157.37(C_{4'}), 155.50(C₄), 133.28(C₁), 133.05(C_{1'}), 130.55(C₃), 127.56(C₂) and (C_{2'}, C_{6'}), 125.42(C₆), 114.60(C_{3'}, C_{5'}), 111.27(C₅) 63.72(OCH₂), 63.47(OCH₂), 14.96 (CH₃), 14.83(CH₃).

HRMS (ESI): C₃₂H₂₉NO₆Na, calcd m/z 546.1893; found m/z 546.1873.

HRMS (ESI TOF MS ES⁻, 1.91e⁴): C₃₂H₂₉NO₆Na, obliczono m/z 546.1893; zmierzono m/z 546.1873.

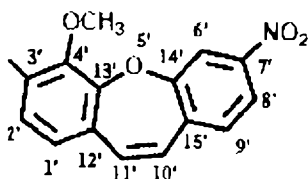
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowych podstawionych w pierścieniu aromatycznym pochodnych dibenzo[*b*,*f*]oksepiny o wzorze 1

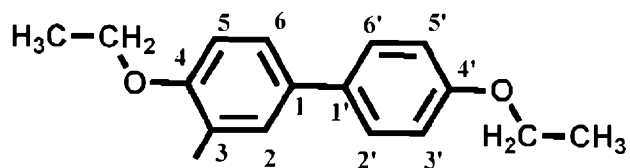


Wzór 1

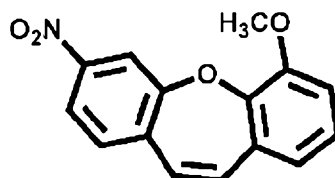
gdzie R oznacza



lub
R oznacza



znamienny tym, że 6-metoksy-3-nitrodibenzo[*b,f*]oksepinę o wzorze 2



Wzór 2

lub 6-metoksy-3-nitrodibenzo[*b,f*]oksepinę i 4,4'-dietoksy-1,1'-bifenyl rozpuszcza się w chlorometanie i dodaje paraformaldehyd po czym do mieszaniny dodaje się trifluorek boru w eterze dietylowym $[\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$, w temperaturze 20–30°C, przy czym trifluorek boru stosuje się z dwukrotnym nadmiarem w stosunku do związku o wzorze 2, a pozostałe reagenty stosuje się w ilościach zbliżonych do stechiometrycznych, całość miesza się w temperaturze pokojowej, przelewa do metanolu a oddzieloną fazę organiczną suszy, zatęża i oczyszcza.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się temperaturę 25°C i atmosferę gazu obojętnego.