

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 246178 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **437481**

(22) Data zgłoszenia: **2021.04.01**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2022.10.03 BUP 40/2022**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.12.09 WUP 50/2024**

(51) MKP:

C07D 313/14 (2006.01)

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

(72) Twórca(-y) wynalazku:
HANNA KRAWCZYK, Warszawa, PL
PIOTR TOBIASZ, Józefów, PL
MARTA BORECKA, Warszawa, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Oliwia Czarnocka, Warszawa, PL

(54) Tytuł:

Rozgałęzione pochodne dibenzo[*b,f*]oksepiny i sposób ich otrzymywania

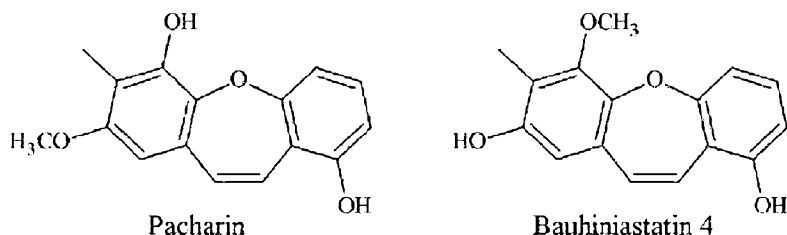
PL 246178 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są rozgałęzione pochodne dibenzo[*b,f*]oksepy, podstawione w pierścieniu aromatycznym chlorem, bromem grupami metoksy oraz nitro, i sposób ich otrzymywania, które mogą być przydatne jako bloki budulcowe do otrzymywania przełączników molekularnych mogących znaleźć zastosowanie w fotofarmakologii i medycynie.

Od czasu odkrycia w 1911 r. przez Pschorra i Knöfflera pierwszej dibenzo[*b,f*]oksepy podczas nitrowania kwasów α,β -diaryloakrylowych [Pschorr and Knöffler, *Ann.*, (1911) 382, 50], ta stosunkowo mało znana struktura znalazła syntetyczne zastosowanie w budowie leków i znacznej ilości bioaktywnych produktów syntetycznych. Wiadomo, że pierścień oksepinowy, zarówno w postaci pierwotnej, jak i zredukowanej, występuje tylko w niewielkiej liczbie produktów naturalnych, z wyjątkiem blisko spokrewnionej rodziny alkaloidów cularynowych [R. Olivera, R. Sanmartin, F. Churrua, E. Dominguez, *OPPI*, (2004) 36(4), 297. 46].

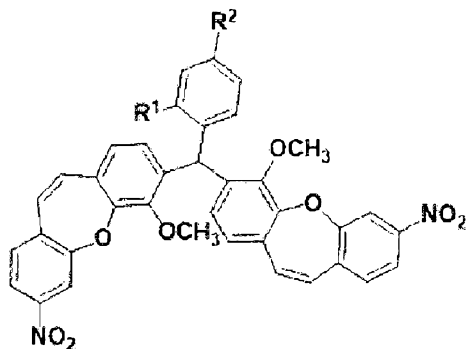
Dibenzo[*b,f*]oksepy to ważna klasa związków ze względu na ich silne właściwości biologiczne, takie jak: działanie przeciwpsychotyczne [J. Fernández, J. M. Alonso, J. I. Andrés, J. M. Cid, A. Diaz, L. Iturrino, P. Gil, A. Megens, V. K. Sipido, A. A. Trabanco, *J. Med. Chem.*, (2005) 48, 1709; A. A. Trabanco, J. M. Alonso, J. M. Cid, L. M. Font, A. Megens, *II Farm.*, (2005) 60, 241], antydepresyjne [H. H. Ong, J. A. Profitt, V. B. Anderson, T. C. Spaulding, J. C. Wilker, H. M. Geyer, H. Kruse, *J. Med. Chem.*, (1980) 23, 494], hipotensyjne [R. Kiyama, T. Honma, K. Hayashi, M. Ogawa, M. Hara, M. Fujimoto, T. Fujishita, *J. Med. Chem.*, (1995) 38, 2728], przeciwzapalne [Y. Nagai, A. Irie, H. Nakamura, K. Hino, H. Uno, H. Nishimura, *J. Med. Chem.*, (1982) 25, 1065] oraz owadobójcze [T. Roeder, J. A. Nathanson, *Neurochem. Res.*, (1993) 18, 921], Pacharin i Bauhiniastatin 4 przedstawione poniżej



wyzolowano z rośliny *Bauhinia purpurea*. Gatunki *Bauhinia* są wykorzystywane do niekonwencjonalnego leczenia raka w Indiach i Afryce [Y. Bharath, B. Thirupathi, G. Ranjit, D. K. Mohapatra, *Asian J. Org. Chem* (2013) 2(10), 848]. Wykazano, że wyżej wymienione związki znacząco hamują wzrost komórek nowotworowych [Y. L. Choi, H. S. Lim, H. J. Lim, J.-N. Heo, *Organic Letters*, (2012) 14(19), 5102–5105; G. R. Pettit, A. Numata, C. Iwamoto, Y. Usami, T. Yamada, H. Ohishi, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.*, 2006, 69(3), 323].

Rozgałęzione pochodne dibenzo[*b,f*]oksepy mogą znaleźć zastosowanie jako prekursorzy stosowanych w medycynie przełączników molekularnych, co może stworzyć nowe możliwości dla leczenia pacjentów z chorobami nowotworowymi. Z tego powodu celem wynalazku było opracowanie efektywnego sposobu ich otrzymania.

Przedmiotem wynalazku jest rozgałęziona pochodna dibenzo[*b,f*]oksepy o wzorze 1:

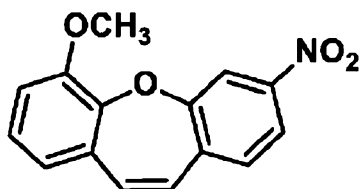


Wzór 1.

przy czym:

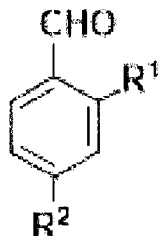
- gdy podstawnik R^1 oznacza NO_2 , R^2 oznacza H;
- gdy podstawnik R^1 oznacza H, R^2 oznacza NO_2 ;
- gdy podstawnik R^1 oznacza NO_2 , R^2 oznacza NO_2 ;
- gdy podstawnik R^1 oznacza Cl, R^2 oznacza H;
- gdy podstawnik R^1 oznacza Br, R^2 oznacza Cl.

Sposób otrzymywania rozgałęzionej pochodnej dibenzo[b,f]oksepy o wzorze 1 według wynalazku, charakteryzuje się tym, że przeprowadza się reakcję 6-metoksy-3-nitrodibenzo[b,f]oksepy o wzorze 2



Wzór 2

z pochodną benzaldehydu o wzorze 3 w proporcji 1,9-2,2 : 0,9-1,2 mol/mol,



Wzór 3

przy czym:

- gdy podstawnik R^1 oznacza NO_2 , R^2 oznacza H;
- gdy podstawnik R^1 oznacza H, R^2 oznacza NO_2 ;
- gdy podstawnik R^1 oznacza NO_2 , R^2 oznacza NO_2 ;
- gdy podstawnik R^1 oznacza Cl, R^2 oznacza H;
- gdy podstawnik R^1 oznacza Br, R^2 oznacza Cl,

w rozpuszczalniku w obecności $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jako katalizatora, w temperaturze pokojowej i w atmosferze gazu obojętnego, a następnie otrzymane związki o wzorze 1 rozdziela się i oczyszcza.

Korzystnie proporcja 6-metoksy-3-nitrodibenzo[b,f]oksepy do pochodnej benzaldehydu wynosi 2 : 1 mol/mol.

Korzystnie rozpuszczalnik jest wybrany z grupy obejmującej chlorek metylenu i chloroform.

Dodatkowo korzystnie stosowanym gazem obojętnym jest argon.

Korzystnie katalizator $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jest stosowany w proporcji 10-11 : 0,9-1 mol/mol względem 6-metoksy-3-nitrodibenzo[b,f]oksepy. Korzystniej proporcja $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ do 6-metoksy-3-nitrodibenzo[b,f]oksepy wynosi 10 : 1 mol/mol.

Korzystnie reakcję prowadzi się przez 3 tygodnie.

Opracowany sposób otrzymywania rozgałęzionych pochodnych dibenzo[b,f]oksepy o wzorze 1 jest szybki, tani i prosty, a ponadto charakteryzuje się dobrą ekonomią atomową. Sposób może być przydatny w konstruowaniu rozgałęzionych pochodnych ze szkieletem dibenzo[b,f]oksepy.

Przykład wykonania

W kolbie okrągłodennej o pojemności 100 ml umieszczono element mieszający oraz 6-metoksy-3-nitrodibenzo[*b*,*f*]oksepinę (2 mmol). Do układu dodano następnie odpowiednią pochodną benzaldehydu o wzorze 3 (1 mmol). Następnie całość rozpuszczono w chlorku metylenu lub chloroformie tak by otrzymać maksymalne stężenie. Początkowo mieszający się roztwór przepłukiwano argonem przez 30 minut. Po tym czasie do układu dodano BF₃·Et₂O (10 eq.) – katalizatora reakcji. Roztwór przyjął barwę brązową. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 3 tygodnie. Przebieg reakcji badano za pomocą analizy położenia plamek na płytkach do chromatografii cienkowarstwowej z użyciem chlorku metylenu jako eluenta. Po 3 tygodniach mieszaninę poreakcyjną zalano ok. 15 ml metanolu. Całość mieszano przez następne 5 minut, po czym ekstrahowano z dodatkiem wody. Połączone warstwy organiczne wysuszono nad bezwodnym MgSO₄, po czym rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej. Powstały osad wysuszono na pompie olejowej po czym rozpuszczono w chlorku metylenu i oczyszczono na kolumnie chromatograficznej z wykorzystaniem układu heksan : octan etylu 1 : 1 jako eluenta.

Otrzymano 5 pochodnych (związki o wzorach 1a – 1e) w postaci jasnożółtych proszków:

Związek (1a) R₁ = NO₂, R₂ = H; wydajność 26%; tt. = 131°C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm): 8.19 (2H, d, J_{H6,H8} = 2.5 Hz, H₆), 8.00 (1H, dd, J_{H14,H15} = 8.5 Hz, J_{H14,H16} = 2 Hz, H₁₄), 8.00 (2H, d, J_{H8,H9} = 8.5 Hz, H₈), 7.34-7.32 (1H, m, H₁₆), 7.30 (2H, d, H₉), 7.11 (2H, d, J_{H1,H2} = 8.5 Hz, H₁), 7.03 (2H, układ spinowy AB, d, J_{H10,H11} = 11.5 Hz, H₁₁), 6.93-6.83 (2H, m, H₁₅, H₁₇), 6.82 (2H, układ spinowy AB, d, H₁₀), 6.67 (2H, d, H₂), 6.66 (1H, s, CH), 3.94 (6H, s, OCH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm): 157.53 (C5'), 151.51 (C4), 148.56 (C13), 147.18 (C7), 146.10 (C4'), 145.21 (C12), 137.36 (C9'), 135.40 (C16), 133.20 (C17), 130.31 (C10), 129.98 (C11), 128.84 (C3), 128.66 (C11'), 128.52 (C9), 126.56 (C15), 124.21 (C2), 120.11 (C14), 120.05 (C8), 117.45 (C6), 112.81 (C1), 56.14 (OCH₃), 40.78 (CH).

HRMS (ESI): *m/z* obliczono dla C₃₇H₂₅N₃O₁₀+H 672.16127, znaleziono : 672.16127

Związek (1b) R₁ = H, R₂ = NO₂; wydajność 36%, tt. = 145°C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm): 8.19 (2H, d, J_{H6,H8} = 2.5 Hz, H₆), 8.12 (2H, d, J_{H13,H14} = 8.5 Hz, H₁₄), 8.01 (2H, dd, J_{H8,H9} = 8.5 Hz, H₈), 7.30 (2H, d, H₉), 7.13 (2H, d, H₁₃), 6.87 (2H, d, J_{H1,H2} = 8.5 Hz, H₁), 6.79 (2H, AB spin system, d, J_{H10,H11} = 11.5 Hz, H₁₁), 6.75 (2H, AB spin system, d, H₁₀), 6.45 (2H, d, H₂), 5.79 (1H, s, CH), 3.94 (6H, s, OCH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm): 157.46 (C5'), 151.00 (C4), 150.00 (C12), 148.68 (C7), 146.88 (C15), 146.20 (C4'), 137.06 (C9'), 131.32 (C3), 130.38 (C13), 129.72 (C11), 129.36 (C10), 129.12 (C11'), 129.03 (C9), 127.00 (C2), 123.80 (C14), 120.18 (C8), 117.49 (C6), 112.52 (C1), 56.14 (OCH₃), 49.27 (CH).

HRMS (ESI): *m/z* obliczono dla C₃₇H₂₅N₃O₁₀ 671.15399, znaleziono: 671.15345.

Związek (1c) R₁ = NO₂, R₂ = NO₂; wydajność 66%, tt. = 185,5°C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm): 8.77 (1H, d, J_{H14,H16} = 2.5 Hz, H₁₄), 8.24 (1H, dd, J_{H16,H17} = 8.5 Hz, H₁₆), 8.18 (2H, d, J_{H6,H8} = 2.5 Hz, H₆), 8.01 (2H, dd, J_{H8,H9} = 8.5 Hz, H₈), 7.31 (2H, d, H₉), 7.11 (1H, d, H₁₇), 6.84 (2H, d, J_{H1,H2} = 8.5 Hz, H₁), 6.82 (2H, AB spin system, d, J_{H10,H11} = 11.5 Hz, H₁₁), 6.79 (2H, AB spin system, d, H₁₀), 6.66 (1H, s, CH), 6.36 (2H, d, H₂), 3.94 (6H, s, OCH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm): 157.47 (C5'), 151.44 (C4), 148.91 (C13), 148.74 (C7), 146.87 (C15), 146.36 (C4'), 144.12 (C12), 136.86 (C9'), 133.24 (C17), 129.87 (C10), 129.49 (C3), 129.40 (C11'), 129.19 (C9), 129.04 (C11), 126.69 (C16), 126.51 (C2), 120.75 (C14), 120.26 (C8), 117.47 (C6), 112.51 (C1), 56.14 (OCH₃), 44.42 (CH).

HRMS (ESI): *m/z* obliczono dla C₃₇H₂₃N₄O₁₂ 715.13124, znaleziono: 715.13070.

Związek (1d) R₁ = Cl, R₂ = H; wydajność 9%, tt. = 141°C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm): 8.19 (2H, d, J_{H6,H8} = 2.5 Hz, H₆), 7.99 (2H, dd, J_{H8,H9} = 8.5 Hz, H₈), 7.53 (1H, dd, J_{H15,H17} = 2 Hz, J_{H16,H17} = 8.5 Hz, H₁₇), 7.28 (2H, d, H₉), 7.23-7.19 (1H, m, H₁₆), 6.92 (1H, ddd, J_{H14,H15} = 8.5 Hz, J_{H15,H16} = 8.5 Hz, H₁₅), 6.83 (2H, d, J_{H1,H2} = 8.5 Hz, H₁), 6.81 (2H, AB spin system, d, J_{H10,H11} = 11.5 Hz, H₁₁), 6.73 (2H, AB spin system, d, H₁₀), 6.46 (1H, dd, J_{H14,H16} = 1.5 Hz, H₁₄), 6.45 (2H, d, H₂), 6.00 (1H, s, CH), 3.93 (6H, s, OCH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm): 157.46, 150.69, 148.54, 146.06, 140.01, 137.32, 131.66, 131.34, 130.10, 129.41, 128.99, 128.84, 128.35, 126.64, 126.30, 125.08, 120.07, 119.06, 117.46, 112.30, 56.06, 46.49.

HRMS (ESI): *m/z* obliczono dla C₃₇H₂₅ClN₂O₈+H 661.13721, znaleziono: 661.13722.

Związek (1e) R₁ = Br, R₂ = Cl; wydajność 14%, tt. = 133,5°C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm): 8.19 (2H, d, J_{H6,H8} = 2.5 Hz, H₆), 8.00 (2H, dd, J_{H8,H9} = 8.5 Hz, H₈), 7.60 (1H, d, J_{H14,H16} = 2 Hz, H₁₄), 7.29 (2H, d, H₉), 7.14 (1H, dd, J_{H16,H17} = 8.5 Hz, H₁₆), 6.84 (2H, d, J_{H1,H2} = 8.5 Hz, H₁), 6.78 (2H, AB spin system, d, J_{H10,H11} = 11.5 Hz, H₁₁), 6.75 (2H, AB spin system, d, H₁₀), 6.65 (1H, d, H₁₇), 6.42 (2H, d, H₂), 5.91 (1H, s, CH), 3.93 (6H, s, OCH₃).

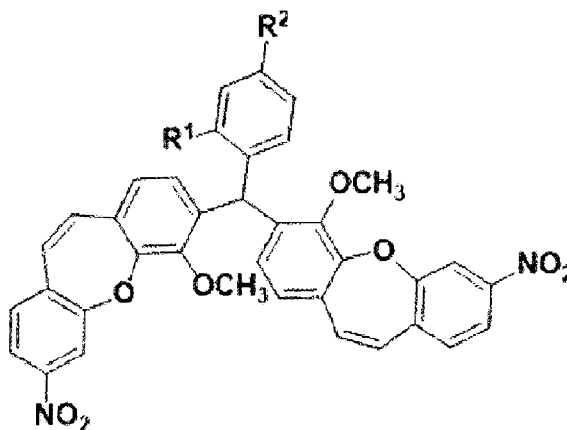
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm): 157.47 (C5'), 150.85 (C4), 148.59 (C7), 146.10 (C4'), 140.44 (C12), 137.19 (C9'), 133.56 (C15), 132.85 (C14), 132.16 (C17), 131.15 (C11'), 129.85 (C11), 129.26 (C3), 129.05 (C9), 129.03 (C10), 127.69 (C16), 126.61 (C2), 125.30 (C13), 120.11 (C8), 117.47 (C6), 112.35 (C1), 56.07 (OCH₃), 48.75 (CH).

HRMS (ESI): *m/z* obliczono dla C₃₇H₂₄BrClN₂O₈+H 739.04773, znaleziono: 739.04773.

Rozgałęzione pochodne dibenzo[*b,f*]oksepiny, podstawione w pierścieniu aromatycznym chlorem, bromem grupami metoksy oraz nitro, według wynalazku mogą znaleźć zastosowanie w medycynie jako prekursorzy stosowanych w fotofarmakologii i medycynie przełączników molekularnych.

Zastrzeżenia patentowe

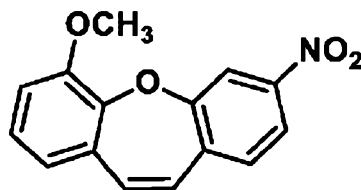
1. Rozgałęziona pochodna dibenzo[*b,f*]oksepiny o wzorze 1:



Wzór 1,

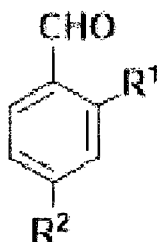
przy czym:

- gdy podstawnik R¹ oznacza NO₂, R² oznacza H;
 - gdy podstawnik R¹ oznacza H, R² oznacza NO₂;
 - gdy podstawnik R¹ oznacza NO₂, R² oznacza NO₂;
 - gdy podstawnik R¹ oznacza Cl, R² oznacza H;
 - gdy podstawnik R¹ oznacza Br, R² oznacza Cl.
2. Sposób otrzymywania rozgałęzionej pochodnej dibenzo[*b,f*]oksepiny o wzorze 1 określonej w zastrz. 1, **znamienny tym**, że przeprowadza się reakcję 6-metoksy-3-nitrodibenzo[*b,f*]oksepiny o wzorze 2



Wzór 2

z pochodną benzaldehydu o wzorze 3 w proporcji 1,9-2,2 : 0,9-1,2 mol/mol,



Wzór 3

przy czym:

- gdy podstawnik R¹ oznacza NO₂, R² oznacza H;
- gdy podstawnik R¹ oznacza H, R² oznacza NO₂;
- gdy podstawnik R¹ oznacza NO₂, R² oznacza NO₂;
- gdy podstawnik R¹ oznacza Cl, R² oznacza H;
- gdy podstawnik R¹ oznacza Br, R² oznacza Cl,

w rozpuszczalniku w obecności BF₃·OEt₂ jako katalizatora, w temperaturze pokojowej i w atmosferze gazu obojętnego, a następnie otrzymane związki o wzorze 1 rozdziela się i oczyszcza.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że proporcja 6-metoksy-3-nitrodibenzo[*b*,*f*]oksepiny do pochodnej benzaldehydu wynosi 2 : 1 mol/mol.
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że rozpuszczalnik jest wybrany z grupy obejmującej chlorek metylenu i chloroform.
5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że stosowanym gazem obojętnym jest argon.
6. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że katalizator BF₃·OEt₂ jest stosowany w proporcji 10-11 : 0.9-1 mol/mol względem 6-metoksy-3-nitrodibenzo[*b*,*f*]oksepiny.
7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że proporcja BF₃·OEt₂ do 6-metoksy-3-nitrodibenzo[*b*,*f*]oksepiny wynosi 10 : 1 mol/mol.
8. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się przez 3 tygodnie.