

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 244028 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **437106**

(22) Data zgłoszenia: **2021.02.24**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2022.08.29 BUP 35/2022**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2023.11.20 WUP 47/2023**

(51) MKP:

C07F 17/02 (2006.01)

C07D 235/04 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WARSZAWSKA, Warszawa, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:

ARTUR KASPRZAK, Warszawa, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Oliwia Czarnocka, Warszawa, PL

(54) Tytuł:

Sposób otrzymywania tetrabenzimidazolowej pochodnej ferrocenu o konfiguracji jednostek benzimidazolowych w położeniu *trans*

PL 244028 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania tetrabenzimidazolowej pochodnej ferrocenu o konfiguracji jednostek benzimidazolowych w położeniu *trans* o wzorze 1, będącej 1,1'-dipochodną ferrocenu oraz bifenylo-3,3',4,4'-tetraaminy, związku znajdującego zastosowanie w chemii medycznej jako związek wykazujący aktywność przeciwnowotworową.

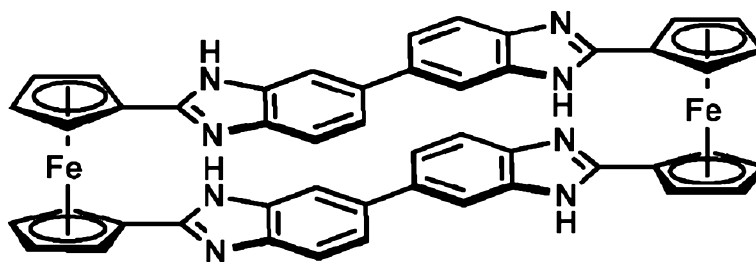
Z literatury chemicznej znane są sposoby otrzymywania zorganizowanych związków chemicznych zawierających 1,1'-dipochodne ferrocenu (Vasdev R. A. S., i in., Redox active $[Pd_2L_4]^{4+}$ cages constructed from rotationally flexible 1,1'-disubstituted ferrocene ligands, *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 7506–7509; Scottwell S. R., i in., A ferrocene based switchable molecular folding ruler, *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 7628–7631; Plajer A. J., i in., Oxidation triggers guest dissociation during reorganization of an $Fe^{II}L_6$ twisted parallelogram, *Chem. Sci.*, **2020**, 11, 10399–10404; Jiang N., i in., Synthesis and Characterization of Ferrocene Based Hemicages, *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 4824–4830; Mugridge J. S., i in., A ferrocene-based catecholamide ligand: the consequences of ligand swivel for directed supramolecular self-assembly, *J. Coord. Chem.*, **2010**, 63, 2779–2789; Jana A., i in. Heterobimetallic (Fe^{II}/Pt^{II})-Based Supramolecular Coordination Complexes Using 1,1'-Ferrocene Dicarboxylate: Self-Assembly and Interaction with Carbon Dots. *Inorg. Chem.*, **2019**, 58, 2042–2053; Vasdev R. A. S., i in., Self-Assembly of a Redox Active, Metallosupramolecular $[Pd_3L_6]^{6+}$ Complex Using a Rotationally Flexible Ferrocene Ligand, *Chem Asian J.*, **2021**, 16, 39–43; Findlay J. A., i in., Metallosupramolecular architectures formed with ferrocene-linked bis-bidentate ligands: Synthesis, structures, and electrochemical studies, *Inorg. Chem.*, **2018**, 57, 3602–3614). Główną niedogodność w syntezie tego typu złożonych związków chemicznych stanowi otrzymywanie skomplikowanych mieszanin produktów zawierających ferrocen wbudowany w zorganizowane struktury, w których podstawniki w pierścieniu cyklopentadienylowym są ułożone po tej samej stronie (konformacja *syn*) lub po przeciwnej stronie pierścienia (konformacja *anti*). Rozdział tych mieszanin reakcyjnych jest czasochłonny i kosztowny lub jest niemożliwy, na przykład z powodu niestabilności związków w warunkach chromatografii kolumnowej (jak to ma miejsce na przykład w przypadku pochodnych zawierających ugrupowania iminowe).

W stanie techniki znane są sposoby otrzymywania benzimidazolowych pochodnych bifenylo-3,3',4,4'-tetraaminy w reakcji z użyciem aldehydów (M. Disney, i in. WO2019/99777, **2019**; E. Schreiner, i in. WO2019/68383, **2019**; Singh M. P., i in., Synthetic Utility of Catalytic $Fe(III)/Fe(II)$ Redox Cycling Towards Fused Heterocycles: A Facile Access to Substituted Benzimidazole, Bisbenzimidazole and Imidazopyridine Derivatives, *Synthesis*, **2000**, 10, 1380–1390; Chaudhuri P., i in., An Experimental and Computational Analysis on the Differential Role of the Positional Isomers of Symmetric Bis-2-(pyridyl)-1*H*-benzimidazoles as DNA Binding Agents, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 1912–1923; Hao X., i in., A bisbenzimidazole PMO ratiometric fluorescence sensor exhibiting AIEE and ESIPT for sensitive detection of Cu^{2+} , *RSC Adv.*, **2019**, 9, 13567–13575; Sann C. Le, i in., New mustard-linked 2-aryl-bisbenzimidazoles with antiproliferative activity, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 1305–1312; Yin J., i in., Efficient Synthesis and Characterization of Novel Bibenzimidazole Oligomers and Polymers as Potential Conjugated Chelating Ligands, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 9436–9446; Huang J., i in., Bisbenzimidazole to benzobenzimidazole: from binding B-form duplex DNA to recognizing different modes of telomere G-quadruplex, *Chem. Commun.*, **2009**, 8, 902–904; Mann B., i in., A new class of symmetric bisbenzimidazole-based DNA minor groove-binding agents showing antitumor activity, *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 138–144; Geng J., i in., The first observation of *cis* and *trans* isomers for bibenzo[d]imidazole-based compounds influenced by halogen substituent effects, *Inorg. Chem. Commun.*, **2014**, 42, 23–28). Jednak wspomniane metody syntezy mają pewnie niedogodności, takie jak konieczność użycia do reakcji toksycznych rozpuszczalników (na przykład *N,N*-dimetyloacetamidu, *N,N*-dimetyloformamidu lub nitrobenzenu) i agresywnych reagentów (na przykład pirosiarczyny sodu), poza tym synteza jest długotrwała i do oczyszczania produktu końcowego wymaga zastosowania chromatografii kolumnowej, która poza czasochłonnością zużywa także dużo rozpuszczalników, przy czym wydajności tych metod syntezy są względnie niskie ($\leq 50\%$).

Istnieje zatem potrzeba opracowania nowej metody syntezy struktur złożonych zawierających ferrocen, zwłaszcza umożliwiającej syntezę selektywną tych związków.

Nieoczekiwanie okazało się, że tetrabenzimidazolową pochodną ferrocenu można selektywnie, łatwo i wydajnie otrzymać w jednoetapowej reakcji stosując handlowo dostępne reagenty oraz przyjazne dla środowiska rozpuszczalniki.

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania tetrabenzimidazolowej pochodnej ferrocenu, o konfiguracji jednostek benzimidazolowych w położeniu *trans* o wzorze 1



Wzór 1

charakteryzujący się tym, że przygotowuje się mieszaninę równomolowych ilości 1,1'-diformyloferrocenu oraz bifenylo-3,3',4,4'-tetraaminy w rozpuszczalniku organicznym stanowiącym mieszaninę octanu etylu i przynajmniej jednego alkoholu, następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się przez 24 godziny pod refluksiem, po czym mieszaninę studzi się do temperatury pokojowej a uzyskany osad wydziela się z mieszaniny reakcyjnej, przemycza się alkoholem i suszy, przy czym wydajność sposobu wynosi powyżej 90%.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się mieszaninę octanu etylu oraz alkoholu metylowego lub alkoholu etylowego, w stosunku objętościowym octanu etylu do alkoholu od 1:5 do 1:15.

W korzystnym wariantcie sposobu według wynalazku jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się mieszaninę octanu etylu i alkoholu etylowego w stosunku objętościowym 1:10.

Zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość uzyskania tetrabenzimidazolowej pochodnej ferrocenu, o pożądanej konfiguracji jednostek benzimidazolowych z bardzo dużą wydajnością bez konieczności zastosowania skomplikowanych i kosztocłonnych oraz szkodliwych dla środowiska procesów wydzielania struktur o pożądanej konformacji. Prowadzenie sposobu według wynalazku jest jednoetapowe a dzięki zastosowaniu odpowiedniej mieszaniny rozpuszczalników proces syntezy jest wysoce selektywny.

Wynalazek ilustruje następujący przykład wykonania.

Przykład 1

Mieszaninę 1,1'-diformyloferrocenu (15,0 mg, 0,062 mmol, 1 równ.) oraz bifenylo-3,3',4,4'-tetraaminy (13,0 mg, 0,062 mmol, 1 równ.) w octanie etylu (0,5 mL) i alkoholu etylowym (5 mL) ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 24 godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną odsącza się na sączku nylonowym, przemycza alkoholem etylowym (30 mL) i otrzymany osad suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem. W wyniku reakcji otrzymuje się 23,0 mg (92%) produktu o wzorze 1 w postaci brązowego osadu.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, ppm), δ_{H} 8.14 (s, 4H), 6.88 (s, 4H), 6.50-6.49 (m, 4H), 6.35-6.33 (m, 4H), 5.06-5.05 (m, 8H), 4.55-4.54 (m, 8H).

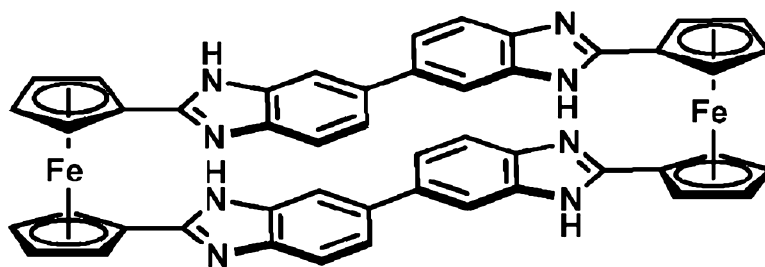
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, ppm), δ_{C} 156.6, 143.0, 138.3, 135.4, 117.1, 114.9, 112.6, 111.2, 83.7, 70.9, 69.1.

HRMS (ESI): obliczono dla wzoru: $\text{C}_{48}\text{H}_{32}\text{Fe}_2\text{N}_8$ $[\text{M}]^+ = 832,1443$, oznaczono: m/z 832,1445.

$T_{\text{top}} > 300^\circ\text{C}$.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania tetrabenzimidazolowej pochodnej ferrocenu o konfiguracji jednostek benzimidazolowych w położeniu *trans* o wzorze 1



Wzór 1

znamienny tym, że przygotowuje się mieszaninę równomolowych ilości 1,1'-diformyloferrocenu oraz bifenylo-3,3',4,4'-tetraaminy w rozpuszczalniku organicznym stanowiącym mieszaninę octanu etylu i przynajmniej jednego alkoholu, następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się przez 24 godziny pod refluksiem, po czym mieszaninę studzi się do temperatury pokojowej a uzyskany osad wydziela się z mieszaniny reakcyjnej, przemywa się alkoholem i suszy, przy czym wydajność sposobu wynosi powyżej 90%.

2. Sposób według zastrzeżenia 1, **znamienny tym**, że rozpuszczalnikiem organicznym jest mieszanina octanu etylu oraz alkoholu metylowego lub alkoholu etylowego w stosunku objętościowym octanu etylu do alkoholu od 1:5 do 1:15.
3. Sposób według zastrzeżenia 2, **znamienny tym**, że rozpuszczalnikiem organicznym jest mieszanina octanu etylu i alkoholu etylowego w stosunku objętościowym 1:10.