



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 493/20 (2020.02); A61K 31/336 (2020.02); A61P 35/00 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2019112494, 24.04.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.04.2019Дата регистрации:
05.11.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.04.2019

(43) Дата публикации заявки: 26.10.2020 Бюл. № 30

(45) Опубликовано: 05.11.2020 Бюл. № 31

Адрес для переписки:

450075, Респ. Башкортостан, г. Уфа, пр-кт
Октября, 141, ИНСТИТУТ НЕФТЕХИМИИ
И КАТАЛИЗА УФИЦ РАН

(72) Автор(ы):

Джемилев Усеин Меметович (RU),
Дьяконов Владимир Анатольевич (RU),
Кадикова Гульнара Назифовна (RU),
Джемилева Лиля Усеиновна (RU),
Газизуллина Гузель Фаритовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ УФИМСКИЙ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: N. TOSELLI et al. Org.Chem., vol. 74,
no. 10, 2009, pp. 3783-3791. RU 2404177 C2,
20.11.2010. RU 2376311 C2, 20.12.2009.

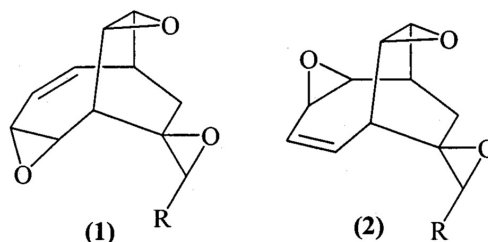
(54) СПОСОБ СОВМЕСТНОГО ПОЛУЧЕНИЯ 3'-ЗАМЕЩЕННЫХ СПИРО[3,9-
ДИОКСАТЕТРАЦИКЛО[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]ДОДЕЦ-5-ЕН-11,2'-ОКСИРАНОВ] И СПИРО[3,9-
ДИОКСАТЕТРАЦИКЛО[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]ДОДЕЦ-5-ЕН-12,2'-ОКСИРАНОВ], ПРОЯВЛЯЮЩИХ
ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ

(57) Реферат:

Изобретение относится к 3'-замещенным спиро
[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-
11,2'-оксиранам] формулы (1) и спиро[3,9-
диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-
оксиранам формулы (2), где R = Ph, Нех.

Изобретение также относится к способу
совместного получения указанных соединений,
который заключается во взаимодействии бицикло
[4.2.2]дека-2,4,7-триенов с м-хлорнадбензойной
кислотой при температуре 0-40°C, в дихлорметане
в течение 3-23 ч. Технический результат –
разработан способ получения новых соединений,

которые могут найти применение в медицине в
качестве биологически активных веществ,
обладающих противоопухолевой активностью.
2 н.п. ф-лы, 2 табл., 3 пр., 1 ил.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 493/20 (2006.01)
A61K 31/336 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 493/20 (2020.02); A61K 31/336 (2020.02); A61P 35/00 (2020.02)

(21)(22) Application: 2019112494, 24.04.2019

(24) Effective date for property rights:
24.04.2019Registration date:
05.11.2020

Priority:

(22) Date of filing: 24.04.2019

(43) Application published: 26.10.2020 Bull. № 30

(45) Date of publication: 05.11.2020 Bull. № 31

Mail address:

450075, Resp. Bashkortostan, g. Ufa, pr-kt
Oktyabrya, 141, INSTITUT NEFTEKHIMII I
KATALIZA UFITS RAN

(72) Inventor(s):

Dzhemilev Usein Memetovich (RU),
Dyakonov Vladimir Anatolevich (RU),
Kadikova Gulnara Nazifovna (RU),
Dzhemileva Lilya Useinovna (RU),
Gazizullina Guzel Faritovna (RU)

(73) Proprietor(s):

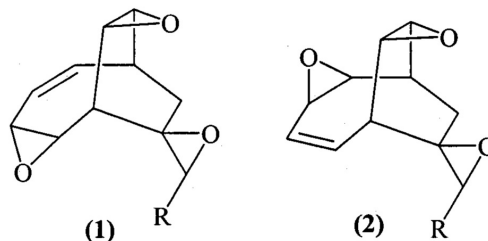
FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BYUDZHETNOE NAUCHNOE
UCHREZHDENIE UFIMSKIY FEDERALNYI
ISSLEDOVATELSKIY TSENTR ROSSIJSKOY
AKADEMII NAUK (RU)

(54) METHOD FOR COMBINED PRODUCTION OF 3'-SUBSTITUTED SPIRO[3,9-DIOXATETRACYCLO[5_3_2_0^{2,4}_0^{8,10}]DODEC-5-ENE-11,2'-OXIRANES] AND SPIRO[3,9-DIOXATETRACYCLO[5_3_2_0^{2,4}_0^{8,10}]DODEC-5-EN-12,2'-OXIRANES] EXHIBITING ANTITUMOUR ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

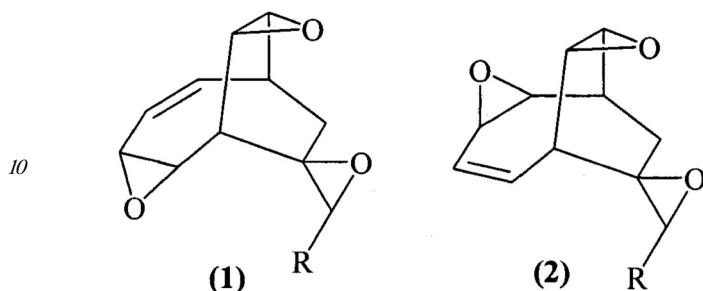
SUBSTANCE: invention relates to 3'-substituted spiro[3,9-dioxatetracyclo[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]dodec-5-en-11,2'-oxiranes] of formula (1) and spiro[3,9-dioxatetracyclo[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]dodec-5-en-12,2'-oxiranes of formula (2), where R = Ph, Hex. Invention also relates to a method for combined production of said compounds, which involves reacting bicyclo[4.2.2]deca-2,4,7-trienes with m-chloroperoxybenzoic acid at temperature of 0–40 °C, in dichloromethane for 3–23 hours



EFFECT: technical result is a method of producing novel compounds which can be used in medicine as biologically active substances having antitumour activity.

2 cl, 2 tbl, 3 ex, 1 dwg

Предлагаемое изобретение относится к способам получения новых полициклических оксирановых соединений, конкретно, к способу получения 3'-замещенных спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксиранов] формулы (1) и спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксиранов] формулы (2):



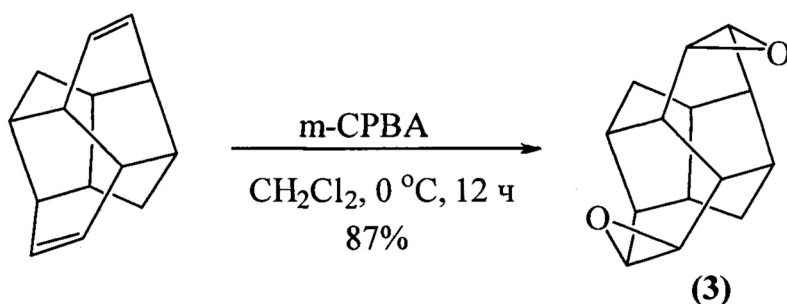
R=Ph, Hex

Указанные соединения относятся к классу оксиранов, используемых при производстве тепло-, термо-, хемостойких композиций, лакокрасочных оптически прозрачных материалов, клеев (Smits J., Marx E., Kooijmans P. et al. Pat. 20030004281 A1 USA. Publ. 2003; Сорокин М.Ф., Шодэ Л.Г., Кузьмин А.И. и др. Лакокрасочные материалы и их применение. 1983. №4. С. 4-7). Оксираны находят широкое применение в органическом синтезе, благодаря уникальному строению цикла, позволяющему проводить преобразование с широким диапазоном возможностей под действием реагентов разной природы, к примеру, нуклеофильных агентов (Ю.Н. Беспалько, Е.Н Швед, Н.М. Олейник // Теор. и эксперим. Химия. 2008. Т. 44, №5. с. 292-297; М.Ф. Сорокин, Э.Л. Гершанова // Кинетика и катализ. 1967. Т. 8, №3. С. 512-519).

Известен способ (F. Turecek, V. Hanus, P. Sedmera, H. Antropiusova, K. Mach. Cycloheptatriene dimers: new precursors of diamantane // Collection Czechoslovak Chem. Commun., 1981, 46, 1474) получения 8,9:12,13-диэпоксипентацикло

[8.4.0.0^{3,7}.0^{4,14}.0^{6,11}]тетрадекана (3) реакцией эпоксидирования пентацикло

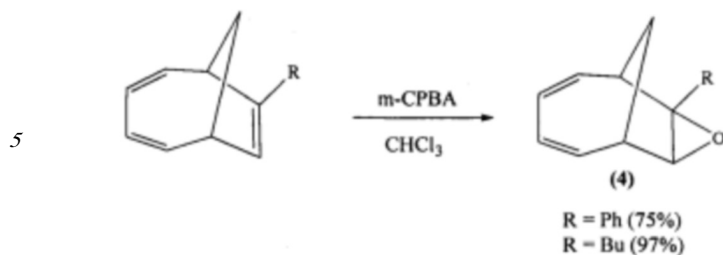
[8.4.0.0^{3,7}.0^{4,14}.0^{6,11}]тетрадека-8,12-диена м-хлорнадбензойной кислотой при температуре 0°C в течение 12 ч с выходом 87% по схеме:



Известным способом не может быть осуществлен синтез 3'-замещенных спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксиранов] формулы (1) и спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксиранов] формулы (2).

Известен способ (N. Toselli, D. Martin, M. Achard, A. Tenaglia, G. Buono. Highly regio- and stereocontrolled formation of functionalized tricyclo[4.2.1.0^{2,8}]non-3-enes // J. Org. Chem., 2009, 74, 3783) получения 7,8-эпокси-7-фенил(бутил)бицикло[4.2.1]нона-2,4-диена (4) реакцией эпоксидирования 7-бутил(фенил)бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триена м-

хлорнадбензойной кислотой при температуре 0°C за 25 мин:



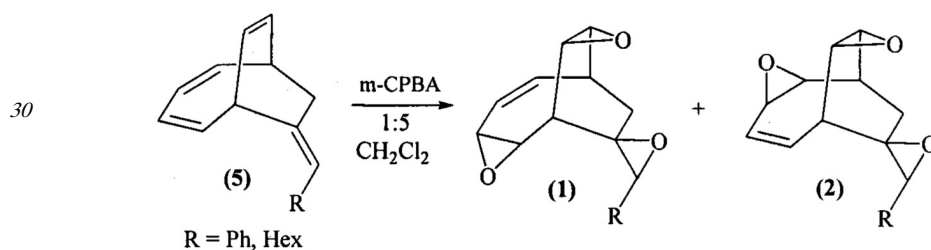
Известным способом не могут быть получены 3'-замещенные спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксираны] формулы (1) и спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксираны] формулы (2).

Таким образом, в литературе отсутствуют сведения по синтезу 3'-замещенных спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксиранов] формулы (1) и спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксиранов] формулы (2).

Предлагается новый способ синтеза 3'-замещенных спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксиранов] формулы (1) и спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксиранов] формулы (2).

Сущность способа заключается во взаимодействии бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов (БДТ) общей формулы (5) (где R=Ph, Hex) с м-хлорнадбензойной кислотой (m-CPBA), при мольном соотношении БДТ:m-CPBA = 2:(10-20), предпочтительно 2:10. Реакцию проводят при температуре 0-40°C. Время реакции 3-23 ч, общий выход целевых продуктов (1) и (2) 39-84% в соотношении (1):(2)=1:1. В качестве растворителя необходимо использовать дихлорметан.

Реакция протекает по схеме:



БДТ общей формулы (5) получены по способу, приведенному в работе V.A. Dyakonov, G.N. Kadikova, G.F. Gazizullina, L.M. Khalilov, U.M. Dzhemilev, Cobalt(I)-catalyzed [6π+2π]-cycloadditions of 1,2-dienes to 1,3,5,7-cyclooctatetraene // Tetrahedron Lett, 2015, 56, 2005.

Целевые продукты (1) и (2) образуются только лишь с участием бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов и м-хлорнадбензойной кислоты.

Проведение реакции в присутствии м-хлорнадбензойной кислоты больше 20 ммоль на 2 ммоль бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триена не приводит к увеличению выхода целевых продуктов (1) и (2). При использовании м-хлорнадбензойной кислоты в количестве 4 ммоль на 2 ммоль бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триена оксираны (1) и (2) не образуются, так как в данных условиях эпексидированию подвергается одна двойная связь. Опыты проводили при температуре 0-40°C. При более высокой температуре (например, 40°C) не происходит существенного увеличения выхода целевых продуктов (1) и (2).

Уменьшение продолжительности реакции (например, 3 ч) приводит к снижению выхода 3'-замещенных спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксиранов]

формулы (1) и спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксиранов] формулы (2).

Существенные отличия предлагаемого способа:

1. Способ позволяет синтезировать соединения - 3'-замещенные спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксираны] формулы (1) и спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксираны] формулы (2).

2. Предлагаемый способ базируется на использовании в качестве исходных реагентов бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов и м-хлорнадбензойной кислоты. В известных способах:

- соединение (3) получают с использованием пентацикло[8.4.0.0^{3,7}.0^{4,14}.0^{6,11}]тетрадека-8,12-диена и м-хлорнадбензойной кислоты.

- соединение (4) получают с использованием 7-бутил(фенил)бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триена и м-хлорнадбензойной кислоты.

Предлагаемый способ обладает следующими преимуществами:

1. Способ позволяет получать с высокими выходами 3'-замещенные спиро[3,9-диоксатетрацикло [5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксираны] формулы (1) и спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксираны] формулы (2), синтез которых в литературе не описан.

Способ поясняется следующими примерами:

ПРИМЕР 1. В стеклянную ампулу в атмосфере сухого аргона загружали 0.031 г (0.1 ммоль) CoI_2 , 0.040 г (0.1 ммоль) 1,2-бис(дифенилфосфино)этана и 0.020 г (0.3 ммоль) цинкового порошка в 1.5 мл $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$. Смесь перемешивалась при комнатной температуре 2 минуты. Затем добавили 0.104 г (1 ммоль) 1,3,5,7-циклооктатетраена, 0.174 г (1.5 ммоль) фенилпропа-1,2-диена, 1.5 мл $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ и 0.064 г (0.2 ммоль) ZnI_2 . После нагревания при 60°C в течение 20 ч, ампулу вскрывали, содержимое отфильтровывали, легкие растворители удаляли под вакуумом, остаток хроматографировали на колонке SiO_2 (элюент - петролейный эфир).

ПРИМЕР 2. В стеклянный реактор при перемешивании загружали 0.44 г (2 ммоль) 9-[(Е)-фенилметилен]бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триена и 30 мл дихлорметана. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 1.73 г (10 ммоль) м-хлорнадбензойной кислоты. Реакционную массу перемешивали 3 ч при 0°C и 12 ч при комнатной температуре. Затем добавляли 0.4 г (10 ммоль) гидрокарбоната натрия и перемешивали 1 ч при 0°C. Реакционную смесь промывали 1 М раствором гидроксида натрия (30 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (2×10 мл). Получали 3'-фенилспиро[3,9-диоксатетрацикло [5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксиран] (1) и 3'-фенилспиро[3,9-диоксатетрацикло [5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксиран] (2) (белые пластинчатые кристаллы, $T_{\text{плав.}} = 128-129^\circ\text{C}$) с общим выходом 82%.

Структура 3'-фенилспиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксирана] (2) в кристалле приведена на рис. 1. В молекуле соединения (2), согласно рентгеноструктурному анализу, О(1') эпоксидная группа локализована за пределами бициклического каркаса, в то время как О(3) и О(9) эпоксидные группы анти-ориентированы друг относительно друга. К тому же, О(9)

группа анти-ориентирована по отношению к двойной связи С(5)-С(6) бициклического каркаса. Молекулы 3'-фенилспиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксирана] (2) стабилизированы в кристалле с помощью бифуркатных С-Н...О

межмолекулярных взаимодействий между атомами кислорода эпоксидных групп и атомами водорода бициклического каркаса, что в результате приводит к Рбса пространственной группе.

Спектральные характеристики 3'-фенилспиро[3,9-диоксатетрацикло
[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксирана] (1) и 3'-фенилспиро[3,9-диоксатетрацикло
[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксирана] (2):

Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д.) 3'-фенилспиро[3,9-диоксатетрацикло
[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксирана] (1): 1.43-1.53 (м, 1H), 1.58-1.70 (м, 1H), 2.88-
2.95 (м, 1H), 3.02 (т, 1H, J=3.9 Гц), 3.10 (т, 1H, J=5.0 МГц), 3.28 (т, 1H, J=4.4 Гц), 3.37 (т,
1H, J=4.5 Гц), 3.61 (дд, 1H, J=4.1 Гц), 3.98 (с, 1H), 6.12-6.21 (м, 2H), 7.28-7.39 (м, 5H).

Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 26.8, 32.0, 41.8, 50.9, 51.5, 53.2, 56.7, 62.0, 66.7,
126.5 (2C), 127.4, 127.8, 128.2 (2C), 135.4, 137.9.

Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д.) 3'-фенилспиро[3,9-диоксатетрацикло
[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксирана] (2): 1.26 (дд, 1H, J=14.9 Гц, J=1.9 Гц), 2.19 (дд,
1H, J=14.9 Гц, J=5.6 Гц), 2.93 (дд, 1H, J=8.4 Гц, J=2.9 Гц), 3.03 (дд, 1H, J=6.1 Гц, J=4.1 Гц),
3.12-3.24 (м, 4H), 3.87 (с, 1H), 6.18-6.24 (м, 2H), 7.16-7.20 (м, 2H), 7.28-7.38 (м, 3H). Спектр
ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 21.7, 30.8, 43.3, 49.2, 51.1, 53.3, 58.4, 62.7, 63.7, 126.4
(2C), 127.8, 128.2, 128.22 (2C), 134.5, 134.7.

Другие примеры, подтверждающие способ, приведены в таблице 1.

**Таблица 1. Синтез 3'-замещенных спиро[3,9-
диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксиранов] (1) и
спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксиранов] (2)**

№ п/п	бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триен	Мольное соотношение БДГ : m-CPBA, ммоль	Температура, °C	Время реакции, ч	Общий выход (1) и (2) %
1	9-[(E)-фенилметилен]бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триен	2:10	0-25	15	82
2	9-[(E)-фенилметилен]бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триен	2:20	0-25	15	82
3	9-[(E)-фенилметилен]бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триен	2:10	0-40	15	84
4	9-[(E)-фенилметилен]бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триен	2:10	0-40	7	68
5	9-[(E)-фенилметилен]бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триен	2:10	0-25	7	60
6	9-[(E)-фенилметилен]бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триен	2:10	0-25	23	84
7	9-[(E)-фенилметилен]бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триен	2:10	0-25	3	39
8	9-[(E)-гептилиден]бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триен	2:10	0-25	15	80

ПРИМЕР 3.

Оценка противоопухолевой активности эпоксидов общей формулы (1) и (2) осуществлена методом проточной цитофлуориметрии, по отношению к трем клеточным линиям: Jurkat, K562 и U937.

Установлено, что цитотоксическая активность имеет выраженный дозозависимый характер. В целом, значение ингибирующей концентрации CC_{50} , полученное в результате экспозиции исследуемых соединений на упомянутых выше клеточных линиях с последующим окрашиванием клеток красителем 7AAD варьируется в зависимости от клеточной культуры в интервале 0,14-0,80 μM для эпоксидов, где R=Ph; 0,36-0,43 μM для эпоксидов, где R=Hex. Было установлено, что наибольшую цитотоксическую активность проявляет 3'-фенилспиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксиран] (1) (CC_{50} 0,14 $\pm$ 0,0018 - 0,22 $\pm$ 0,0024 μM), и цитотоксичность тетрациклов убывает в ряду Ph (2) < Hex (1) < Hex (2) < Ph (1). При этом эпоксиды, где R=Ph (1), Hex (1), Hex (2) на всех исследуемых опухолевых клеточных линиях проявляют более высокую цитотоксическую активность по сравнению с этопозидом.

Таблица 2.

Противоопухолевая активность 3'-замещенных спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксиранов] (1) и спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксиранов] (2), изученная на культурах опухолевых клеток, (CC_{50} , μM)

Эпоксид	R	Jurkat	K562	U937
3'-фенилспиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0 ^{2,4} .0 ^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксиран] (1)	Ph	0.20 $\pm$ 0.0014	0.22 $\pm$ 0.0024	0.14 $\pm$ 0.0018
3'-фенилспиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0 ^{2,4} .0 ^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксиран] (2)	Ph	0.37 $\pm$ 0.0031	0.45 $\pm$ 0.0014	0.80 $\pm$ 0.0003
3'-гексилспиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0 ^{2,4} .0 ^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксиран] (1)	Hex	0.36 $\pm$ 0.0023	0.40 $\pm$ 0.0042	0.43 $\pm$ 0.0016
3'-гексилспиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0 ^{2,4} .0 ^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксиран] (2)	Hex	0.38 $\pm$ 0.0023	0.37 $\pm$ 0.0032	0.41 $\pm$ 0.0034
Этопозид		0.517 $\pm$ 0.028	0.487 $\pm$ 0.019	0.491 $\pm$ 0.024

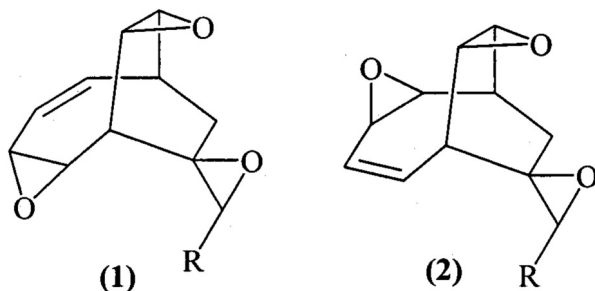
Краткое описание чертежей

Рис. 1. Структура 3'-фенилспиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксирана] (2) в кристалле.

В молекуле соединения (2), согласно рентгеноструктурному анализу, O(1') эпоксидная группа локализована за пределами бициклического каркаса, в то время как O(3) и O(9) эпоксидные группы анти-ориентированы друг относительно друга. К тому же, O(9) группа анти-ориентирована по отношению к двойной связи C(5)-C(6) бициклического каркаса. Молекулы 3'-фенилспиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксирана] (2) стабилизированы в кристалле с помощью бифуркатных C-H...O межмолекулярных взаимодействий между атомами кислорода эпоксидных групп и атомами водорода бициклического каркаса, что в результате приводит к Pbc₂ пространственной группе.

(57) Формула изобретения

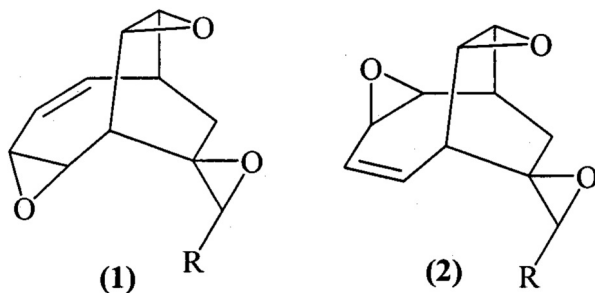
1. Способ совместного получения 3'-замещенных спиро[3,9-диоксатетрацикло
[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксиранов] формулы (1) и спиро[3,9-диоксатетрацикло
[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксиранов] формулы (2)



R = Ph, Hex,

отличающийся тем, что бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триены (БДТ) взаимодействуют с м-хлорнадбензойной кислотой (m-CPBA), при мольном соотношении БДТ:m-CPBA = 2:(10-20), при 0-40°C, в дихлорметане, в течение 3-23 ч.

2. 3'-Замещенные спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-11,2'-оксираны] формулы (1) (где R = Ph, Hex) и спиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксираны] формулы (2) (где R = Ph, Hex), проявляющие противоопухолевую активность



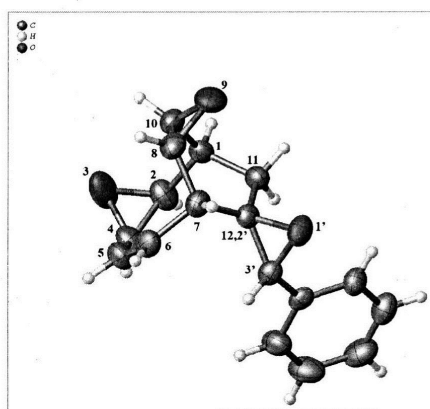


Рис. 1. Структура 3'-фенилспиро[3,9-диоксатетрацикло[5.3.2.0^{2,4}.0^{8,10}]додец-5-ен-12,2'-оксирана] (**2**) в кристалле.