



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 493/14 (2020.05); A61K 31/336 (2020.05); A61P 35/00 (2020.05)

(21)(22) Заявка: 2019114643, 13.05.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
13.05.2019

Дата регистрации:  
15.10.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.05.2019

(45) Опубликовано: 15.10.2020 Бюл. № 29

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)

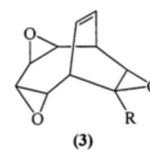
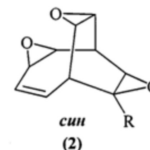
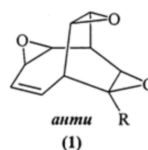
(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: Tureček F. et al.: Collect. Czech.  
Chem. Commun., 1981, vol.46, no.11, P. 1474-1485.  
RU 2471789 C1, 10.01.2013.

(54) СПОСОБ СОВМЕСТНОГО ПОЛУЧЕНИЯ АНТИ-3,9,12-ТРИОКСАПЕНТАЦИКЛО[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]ТРИДЕЦ-5-ЕНОВ, СИН-3,9,12-ТРИОКСАПЕНТАЦИКЛО[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]ТРИДЕЦ-5-ЕНОВ И 3,6,10-ТРИОКСАПЕНТАЦИКЛО[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]ТРИДЕЦ-12-ЕНОВ, ПРОЯВЛЯЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения анти-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов формулы (1), син-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов формулы (2) и 3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-енов формулы (3), где R=Ph, Bu, Hex, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OSCOCH<sub>3</sub> который заключается в том, что бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраены (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. Технический результат – получены новые соединения, которые могут найти применение в медицине в качестве биологически активных веществ, обладающих противоопухолевой активностью. 4 н.п. ф-лы, 2 табл., 10 пр., 2 ил.





FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
C07D 493/14 (2006.01)  
A61K 31/336 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 493/14 (2020.05); A61K 31/336 (2020.05); A61P 35/00 (2020.05)

(21)(22) Application: 2019114643, 13.05.2019

(24) Effective date for property rights:  
13.05.2019Registration date:  
15.10.2020

Priority:

(22) Date of filing: 13.05.2019

(45) Date of publication: 15.10.2020 Bull. № 29

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)

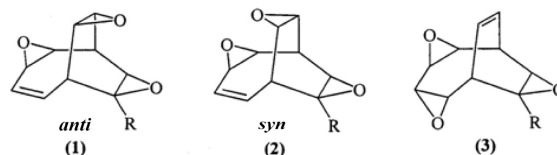
(54) METHOD FOR COMBINED PRODUCTION OF ANTI-3,9,12-TRIOXAPENTACYCLO [5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]TRIDEC-5-ENE, SYN-3,9,12-TRIOXAPENTACYCLO [5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]TRIDEC-5-ENE AND 3,6,10-TRIOXAPENTACYCLO [6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]TRIDEC-12-ENE EXHIBITING ANTITUMOUR ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a method of producing anti-3,9,12-trioxapentacyclo [5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]tridec-5-ene of formula (1), syn-3,9,12-trioxapentacyclo [5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]tridec-5-enes of formula (2) and 3,6,10-trioxapentacyclo [6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]tridec-12-ene of formula (3), where R = Ph, Bu, Hex, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OSOSCH<sub>3</sub>, which consists in the fact that bicyclo[4.2.2]deca-2,4,7,9-tetraenes (BDT) react with m-chloroperoxybenzoic acid (m-PPBA), in molar ratio of RDD: m-CPBA = 2:(10–20), at 0–40 °C,

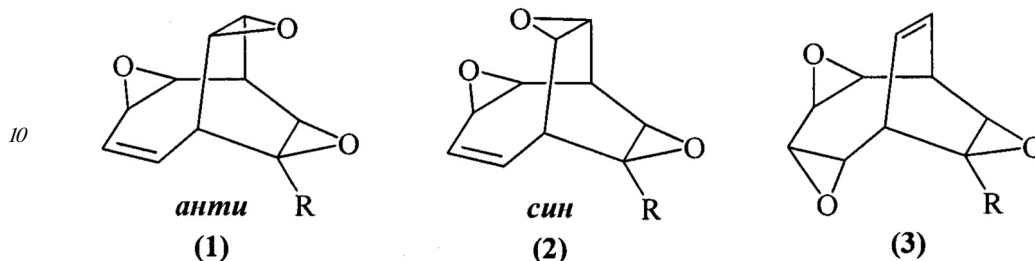
in dichloromethane for 3–23 hours.



EFFECT: technical result is obtaining novel compounds which can be used in medicine as biologically active substances possessing antitumour activity.

4 cl, 2 tbl, 10 ex, 2 dwg

Предлагаемое изобретение относится к способам получения новых полициклических оксирановых соединений, конкретно, к способу получения анти-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов формулы (1), син-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов формулы (2) и 3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-енов формулы (3):



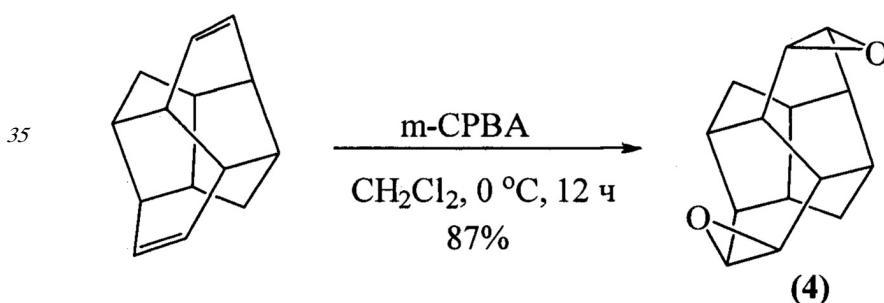
R = Ph, Bu, Hex, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OSCOCH<sub>3</sub>

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<sup>3,7</sup>.0<sup>4,14</sup>.0<sup>6,11</sup>]тетрадекана (4) реакцией эпексидирования пентацикло

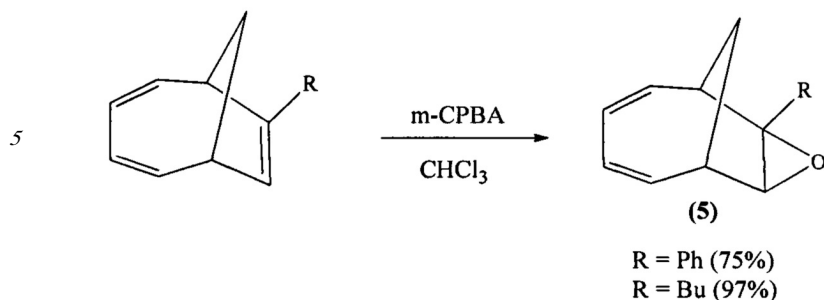
[8.4.0.0<sup>3,7</sup>.0<sup>4,14</sup>.0<sup>6,11</sup>]тетрадека-8,12-диена м-хлорнадбензойной кислотой при температуре 0°C в течение 12 ч с выходом 87% по схеме:



Известным способом не может быть осуществлен синтез анти-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов формулы (1), син-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов формулы (2) и 3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-енов формулы (3).

Известен способ (N. Toselli, D. Martin, M. Achard, A. Tenaglia, G. Buono. Highly regio- and stereocontrolled formation of functionalized tricyclo[4.2.1.0<sup>2,8</sup>]non-3-enes // J. Org. Chem., 2009, 74, 3783) получения 7,8-эпокси-7-фенил(бутил)бицикло[4.2.1]нона-2,4-диена (5) реакцией эпексидирования 7-бутил(фенил)бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триена м-

хлорнадбензойной кислотой при температуре 0°C за 25 мин:



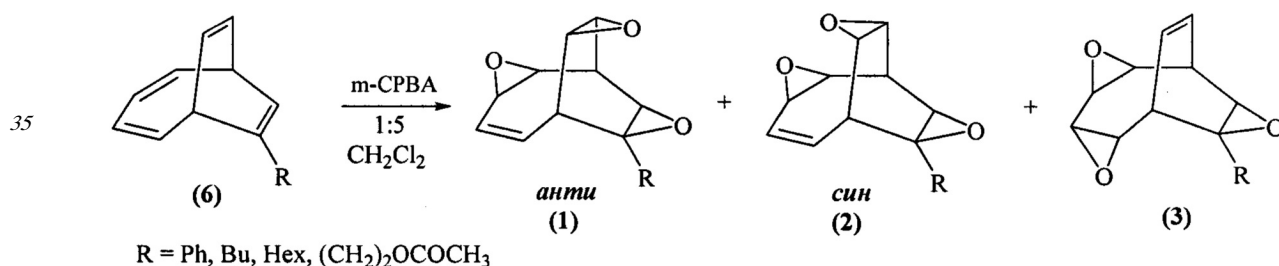
10 Известным способом не могут быть получены анти-3,9,12-триоксапентацикло  
[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ены формулы (1), син-3,9,12-триоксапентацикло  
[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ены формулы (2) и 3,6,10-триоксапентацикло  
[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-ены формулы (3).

15 Таким образом, в литературе отсутствуют сведения по синтезу анти-3,9,12-  
триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов формулы (1), син-3,9,12-  
триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов формулы (2) и 3,6,10-  
триоксапентацикло[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-енов формулы (3).

20 Предлагается новый способ синтеза анти-3,9,12-триоксапентацикло  
[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов формулы (1), син-3,9,12-триоксапентацикло  
[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов формулы (2) и 3,6,10-триоксапентацикло  
[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-енов формулы (3).

25 Сущность способа заключается во взаимодействии бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-  
тетраенов (БДТ) общей формулы (6) (где R=Ph, Bu, Hex, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>) 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), (2), (3) 40-86% в соотношении (1)  
30 : (2):(3)=1:2:1. В качестве растворителя необходимо использовать дихлорметан.

Реакция протекает по схеме:



40 БДТ общей формулы (6) получены по способу, приведенному в работе Dyakonov  
V.A., Kadikova G.N., Dzhemileva L.U., Gazizullina G.F., Ramazanov I.R., Dzhemilev U.M. //  
Cobalt-Catalyzed [6+2] Cycloaddition of Alkynes with 1,3,5,7-Cyclooctatetraene as a Key Element  
in the Direct Construction of Substituted Bicyclo[4.3.1]decenes, J. Org. Chem., 2017, 82(1), 471.

Целевые продукты (1), (2), (3) образуются только лишь с участием бицикло[4.2.2]  
45 дека-2,4,7,9-тетраенов и м-хлорнадбензойной кислоты.

Проведение реакции в присутствии м-хлорнадбензойной кислоты больше 20 ммоль  
на 2 ммоль бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраена не приводит к увеличению выхода  
целевых продуктов (1), (2), (3). При использовании м-хлорнадбензойной кислоты в  
количестве 4 ммоль на 2 ммоль бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраена оксираны (1), (2),

(3) 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), (2), (3). Уменьшение продолжительности реакции (например, 3 ч) приводит к снижению выхода анти-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов формулы (1), син-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов формулы (2) и 3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-енов формулы (3).

Существенные отличия предлагаемого способа:

1. Способ позволяет синтезировать соединения - анти-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ены формулы (1), син-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ены формулы (2) и 3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-ены формулы (3).

2. Предлагаемый способ базируется на использовании в качестве исходных реагентов бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов и м-хлорнадбензойной кислоты. В известных способах:

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

- соединение (5) 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 пентациклические оксираны анти-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ены формулы (1), син-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ены формулы (2) и 3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-ены формулы (3), синтез которых в литературе не описан.

Способ поясняется следующими примерами:

**ПРИМЕР 1.** В стеклянную ампулу в атмосфере сухого аргона загружали 0.026 г (0.1 ммоль) Со(асас)<sub>2</sub>, 0.040 г (0.1 ммоль) 1,2-бис(дифенилфосфино)этана и 0.020 г (0.3 ммоль) цинкового порошка в 1.5 мл C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>. Смесь перемешивалась при комнатной температуре 2 минуты. Затем были добавлены 0.125 г (1.2 ммоль) 1,3,5,7-циклооктатетраена, 0.102 г (1.0 ммоль) фенилацетилена, 1.5 мл C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> и 0.064 г (0.2 ммоль) ZnI<sub>2</sub>. После нагревания при 60°C в течение 20 ч, ампулу вскрывали, содержимое отфильтровывали, легкие растворители удаляли под вакуумом, остаток хроматографировали на колонке SiO<sub>2</sub> (элюент - петролейный эфир).

**ПРИМЕР 2.** В стеклянный реактор при перемешивании загружали 0.41 г (2 ммоль) 7-фенилбицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраена 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 анти-8-фенил-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ен (1) (белые пластинчатые кристаллы, T<sub>плав.</sub>=161-162°C), син-8-фенил-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ен (2) и 9-фенил-

3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-ен (3) (белые игольчатые кристаллы,  $T_{\text{плав.}}=171-172^{\circ}\text{C}$ ) с общим выходом 84%.

Структура анти-8-фенил-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ена (1) в кристалле приведена на рис. 1. Согласно данным РСА, молекула анти-8-фенил-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ена (1) состоит из бициклического каркаса, в котором эпоксидная группа О(12) анти-ориентирована по отношению к двойной связи С(5)-С(6), в то время как О(9) и О(12) эпоксидные группы син-ориентированы друг относительно друга, при этом плоскость оксианового фрагмента С(11)-О(12)-С(13) почти параллельна плоскости С(8)-О(9)-С(10) (угол между ними составляет порядка 6.44). Фенильный фрагмент связан с С(8) атомом бициклического каркаса, а двойная связь находится при С(5)-С(6) атомах. Молекулы соединения (1) стабилизированы в кристалле с помощью бифуркатных С(4)-Н(4)...О(9)/С-Н<sub>(phenolic)</sub>...О(9) и С-Н<sub>(phenolic)</sub>...О(12)/С(1)-Н(1)...О(12), а также трифуркатных С(13)-Н(13)...О(3)/С(7)-Н(7)...О(3)/С(6)-Н(6)...О(3) межмолекулярных взаимодействий. Длина расстояний Н...О в них находится в пределах 2.4-2.8 Å, что меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атомов водорода и кислорода. В конечном счете, это приводит к P2<sub>1</sub>/c пространственной группе кристаллической решетки анти-8-фенил-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ена (1).

Структура 9-фенил-3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-ена (3) в кристалле приведена на рис. 2. Согласно данным РСА в молекуле 9-фенил-3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-ена (3) двойная связь локализована при С(12)-С(13) атомах бициклического каркаса. Это привело к тому, что О(3) и О(6) атомы стали анти-ориентированными друг относительно друга. Молекулы соединения (3) в кристалле стабилизированы за счет С(7)-Н(7)...О(10), бифуркатных С(3)-Н(3)...О(6)/С(11)-Н(11)...О(6) и трифуркатных С-Н<sub>(phenolic)</sub>...О(3) межмолекулярных взаимодействий, в которых расстояние Н...О варьируется в пределах 2.4-2.8 Å. В результате этого, кристаллы соединения (3) относятся к P2<sub>1</sub>/c пространственной группе.

Спектральные характеристики анти-8-фенил-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ена (1), син-8-фенил-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ена (2) и 9-фенил-3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-ена (3):

Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.) анти-8-фенил-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ена (1): 3.15 (т, 1Н, J=4.0 Гц), 3.30-3.33 (м, 1Н), 3.36 (дд, 1Н, J=6.0 Гц, J=4.0 Гц), 3.45 (т, 1Н, J=2.4 Гц), 3.65 (дд, 1Н, J=6.6 Гц, J=3.9 Гц), 3.69 (дд, 1Н, J=8.7 Гц, J=2.6 Гц), 3.75-3.79 (м, 1Н), 5.82 (дд, 1Н, J=12.4 Гц, J=8.7 Гц), 6.17 (дд, 1Н, J=12.3 Гц, J=6.1 Гц), 7.26-7.34 (м, 3Н), 7.36-7.43 (м, 2Н). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 31.0, 37.7, 50.6, 51.3, 52.4, 55.6, 57.4, 61.2, 128.2 (3С), 128.4 (2С), 129.0, 133.2, 139.0.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.) син-8-фенил-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ена (2): 3.08 (т, 1Н, J=4.0 Гц), 3.16-3.20 (м, 1Н), 3.35 (дд, 1Н, J=5.5 Гц, J=3.9 Гц), 3.49 (т, 1Н, J=2.5 Гц), 3.66 (дд, 1Н, J=6.2 Гц, J=4.0 Гц), 3.72-3.78

(м, 2H), 6.07 (дд, 1H, J=12.3 Гц, J=8.4 Гц), 6.21 (дд, 1H, J=12.3 Гц, J=5.6 Гц), 7.27-7.35 (м, 5H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 31.1, 37.8, 49.2, 50.6, 53.1, 56.8, 58.9, 60.3, 127.4 (2C), 128.3 (3C), 129.3, 132.9, 138.7.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.) 9-фенил-3,6,10-триоксапентацикло

[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-ена (3): 3.04-3.08 (м, 2H), 3.25 (дд, 1H, J=5.9 Гц, J=4.0 Гц), 3.28 (т, 1H, J=4.0 Гц), 3.39-3.41 (м, 1H), 3.66-3.70 (м, 1H), 3.81-3.85 (м, 1H), 6.26 (дд, 1H, J=12.3 Гц, J=8.6 Гц), 6.36 (дд, 1H, J=12.3 Гц, J=6.0 Гц), 7.26-7.45 (м, 5H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 34.0, 34.3, 50.4, 50.7, 51.5, 57.3, 58.2, 62.0, 127.7 (2C), 128.8 (3C), 130.9, 132.1, 138.1.

Другие примеры, подтверждающие способ, приведены в таблице 1.

**Таблица 1. Синтез анти-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов (1), син-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов (2) и 3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-енов (3)**

№ п/п	бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраен	Молярное соотношение БДТ : m-CPBA, ммоль	Температура, °C	Время реакции, ч	Общий выход (1), (2), (3) %
1	7-фенилбицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраен	2:10	0-25	15	84
2	7-фенилбицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраен	2:20	0-25	15	84
3	7-фенилбицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраен	2:10	0-40	15	86
4	7-фенилбицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраен	2:10	0-40	7	71
5	7-фенилбицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраен	2:10	0-25	7	62
6	7-фенилбицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраен	2:10	0-25	23	86
7	7-фенилбицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраен	2:10	0-25	3	40
8	7-бутилбицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраен	2:10	0-25	15	85
9	7-гексилбицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраен	2:10	0-25	15	82
10	2-(бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраен-7-ил)этил ацетат	2:10	0-25	15	80

### ПРИМЕР 3

Оценка противоопухолевой активности эпоксидов общей формулы (1), (2), (3) осуществлена методом проточной цитофлуориметрии, по отношению к трем клеточным линиям: Jurkat, K562 и U937.

Установлено, что цитотоксическая активность имеет выраженный дозозависимый характер. В целом, значения ингибирующей концентрации  $\text{CC}_{50}$ , полученные в результате экспозиции исследуемых соединений на упомянутых выше клеточных линиях с последующим окрашиванием клеток красителем 7AAD варьируются в зависимости от клеточной культуры в интервале 0,38-1.63  $\mu\text{M}$  для эпоксидов, где  $\text{R}=\text{Ph}$ ; 0,19-0.53  $\mu\text{M}$  для эпоксидов, где  $\text{R}=\text{Hex}$ ; 0,78-4.16  $\mu\text{M}$  для эпоксидов, где  $\text{R}=(\text{CH}_2)_2\text{OCOCH}_3$ . Было установлено, что среди испытанных пентациклических эпоксидов, наиболее высокую противоопухолевую активность на всех используемых клеточных линиях проявил

эпоксид син-8-гексил-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ен (2) (R=Hex) (CC<sub>50</sub> 0.19±0.0046 - 0.33±0.0042 μM). К тому же син-8-гексил-3,9,12-

триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ен (2) на всех исследуемых опухолевых клеточных линиях проявляет более высокую цитотоксическую активность по сравнению с этопозидом.

В целом, для исследованных эпоксидов цитотоксическая активность убывает в ряду (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub> (3) < (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub> (anti) (1) < Ph (3) < (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub> (syn) (2) < Ph (syn) (2) < Hex (3) < Ph (anti) (1) < Hex (anti) (1) < Hex (syn) (2), при этом введение метоксикарбонильного заместителя в структуру эпоксидов приводит к уменьшению цитотоксичности.

**Таблица 2.**

**Противоопухолевая активность анти-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов (1), син-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов (2) и 3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-енов (3), изученная на культурах опухолевых клеток, (CC<sub>50</sub>, μM)**

Эпоксид	R	Jurkat	K562	U937
анти-8-фенил-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0 <sup>2,4</sup> .0 <sup>8,10</sup> .0 <sup>11,13</sup> ]тридец-5-ен (1)	Ph	0.38±0.0042	0.47±0.0024	0.81±0.0049
син-8-фенил-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0 <sup>2,4</sup> .0 <sup>8,10</sup> .0 <sup>11,13</sup> ]тридец-5-ен (2)	Ph	0.78±0.0026	0.94±0.0049	1.61±0.0019
9-фенил-3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0 <sup>2,4</sup> .0 <sup>5,7</sup> .0 <sup>9,11</sup> ]тридец-12-ен (3)	Ph	1.21±0.0035	1.44±0.0012	1.63±0.0038
анти-8-гексил-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0 <sup>2,4</sup> .0 <sup>8,10</sup> .0 <sup>11,13</sup> ]тридец-5-ен (1)	Hex	0.47±0.0029	0.52±0.0033	0.42±0.0036
син-8-гексил-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0 <sup>2,4</sup> .0 <sup>8,10</sup> .0 <sup>11,13</sup> ]тридец-5-ен (2)	Hex	0.19±0.0046	0.25±0.0005	0.33±0.0042
9-гексил-3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0 <sup>2,4</sup> .0 <sup>5,7</sup> .0 <sup>9,11</sup> ]тридец-12-ен (3)	Hex	0.43±0.0049	0.53±0.0019	0.49±0.0024
анти-2-(3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0 <sup>2,4</sup> .0 <sup>8,10</sup> .0 <sup>11,13</sup> ]тридец-5-ен-8-ил)этил ацетат (1)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	3.78±0.0021	3.03±0.0003	3.07±0.0019
син-2-(3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0 <sup>2,4</sup> .0 <sup>8,10</sup> .0 <sup>11,13</sup> ]тридец-5-ен-8-ил)этил ацетат (2)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	1.46±0.0041	1.10±0.0023	0.78±0.0041
2-(3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0 <sup>2,4</sup> .0 <sup>5,7</sup> .0 <sup>9,11</sup> ]тридец-12-ен-9-ил)этил ацетат (3)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	4.16±0.0033	3.28±0.0041	3.46±0.0021
Этопозид		0.517±0.028	0.487±0.019	0.491±0.024

Краткое описание чертежей

Рис. 1. Структура анти-8-фенил-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ена (1) в кристалле.



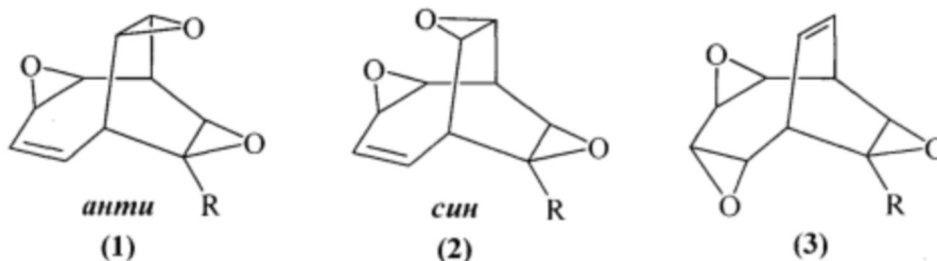
Согласно данным РСА, молекула анти-8-фенил-3,9,12-триоксапентацикло  
[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ена (1) состоит из бициклического каркаса, в котором  
эпоксидная группа О(12) анти-ориентирована по отношению к двойной связи С(5)-С  
(6), в то время как О(9) и О(12) эпоксидные группы син-ориентированы друг  
относительно друга, при этом плоскость оксиранового фрагмента С(11)-О(12)-С(13)  
почти параллельна плоскости С(8)-О(9)-С(10) (угол между ними составляет порядка  
6.44). Фенильный фрагмент связан с С(8) атомом бициклического каркаса, а двойная  
связь находится при С(5)-С(6) атомах. Молекулы соединения (1) стабилизированы в  
кристалле с помощью бифуркатных С(4)-Н(4)...О(9)/С-Н<sub>(phenolic)</sub>...О(9) и С-Н<sub>(phenolic)</sub>...О  
(12)/С(1)-Н(1)...О(12), а также трифуркатных С(13)-Н(13)...О(3)/С(7)-Н(7)...О(3)/С(6)-  
Н(6)...О(3) межмолекулярных взаимодействий. Длина расстояний Н...О в них находится  
в пределах 2.4-2.8 Å, что меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атомов водорода  
и кислорода. В конечном счете, это приводит к Р2<sub>1</sub>/с пространственной группе  
кристаллической решетки анти-8-фенил-3,9,12-триоксапентацикло  
[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ена (1).

Рис. 2. Структура 9-фенил-3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-  
ена (3) в кристалле

Согласно данным РСА в молекуле 9-фенил-3,6,10-триоксапентацикло  
[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-ена (3) двойная связь локализована при С(12)-С(13) атомах  
бициклического каркаса. Это привело к тому, что О(3) и О(6) атомы стали анти-  
ориентированными друг относительно друга. Молекулы соединения (3) в кристалле  
стабилизированы за счет С(7)-Н(7)...О(10), бифуркатных С(3)-Н(3)...О(6)/С(11)-Н(11)  
...О(6) и трифуркатных С-Н<sub>(phenolic)</sub>...О(3) межмолекулярных взаимодействий, в которых  
расстояние Н...О варьируется в пределах 2.4-2.8 Å. В результате этого, кристаллы  
соединения (3) относятся к Р2<sub>1</sub>/с пространственной группе.

#### (57) Формула изобретения

1. Способ совместного получения анти-3,9,12-триоксапентацикло  
[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов формулы (1), син-3,9,12-триоксапентацикло  
[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-енов формулы (2) и 3,6,10-триоксапентацикло  
[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-енов формулы (3),



где R=Ph, Bu, Hex, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>,

отличающийся тем, что бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраены (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. Соединение анти-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ен (1),  
проявляющее противоопухолевую активность.

3. Соединение син-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ен (2), проявляющее противоопухолевую активность.

4. Соединение 3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-ен (3), проявляющее противоопухолевую активность.

5

10

15

20

25

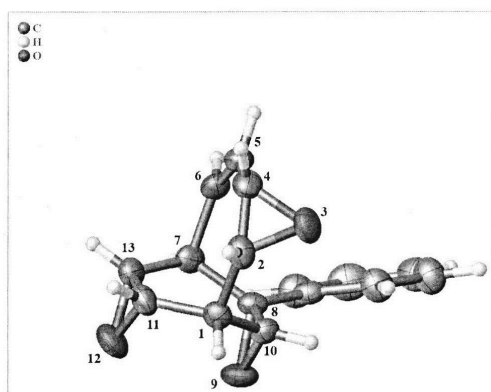
30

35

40

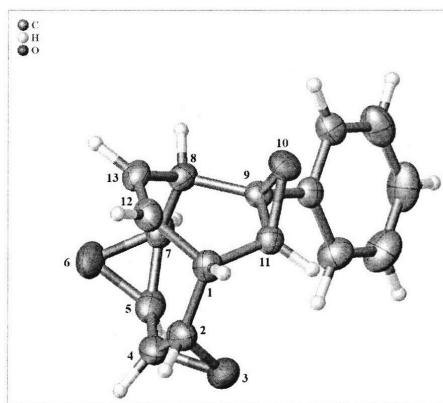
45

1



**Рис. 1** Структура *анти*-8-фенил-3,9,12-триоксапентацикло[5.3.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>8,10</sup>.0<sup>11,13</sup>]тридец-5-ена (**1**) в кристалле

2



**Рис. 2** Структура 9-фенил-3,6,10-триоксапентацикло[6.3.2.0<sup>2,4</sup>.0<sup>5,7</sup>.0<sup>9,11</sup>]тридец-12-ена (**3**) в кристалле