



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/00 (2020.05)

(21)(22) Заявка: 2019123502, 19.07.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.07.2019

Дата регистрации:
05.11.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.07.2019

(45) Опубликовано: 05.11.2020 Бюл. № 31

Адрес для переписки:

450075, Рес. 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),
Насретдинов Рамиль Нурфаизович (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: Дьяконов В. А. и др. "Синтез Si- и
N-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов
и бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов", Известия
Академии Наук, Серия химическая, 2013, С.
1015. Vladimir A. D'yakonov et al. "Titanium-
Catalyzed [6π+2π]-Cycloaddition of Alkynes and
Allenes to 7-Substituted 1,3,5-Cycloheptatrienes",
European Journal of Organic Chemistry, (см.
прод.)

(54) СПОСОБ СОВМЕСТНОГО ПОЛУЧЕНИЯ 1-МЕТИЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ БИЦИКЛО[4.2.1]НОНА-2,4,7-ТРИЕНОВ, ПРОЯВЛЯЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ

(57) Реферат:

Изобретение относится к 1-метил-замещенным бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенам общей формулы (1) и (2), к способу получения данных соединений, а также к их применению. Указанные соединения относятся к классу напряженных энергоемких систем и могут найти применение в качестве

компонентов высокоэнергетических горючих для воздушно-реактивных ракетных систем, полупродуктов в синтезе современных медицинских препаратов, проявляющих противоопухолевую, противовирусную и другие виды активности. 3 н.п. ф-лы, 2 пр., 2 табл.

(56) (продолжение):

2015, P. 4464-4470. RU 2654201 C1, 17.05.2018. RU 2506085 C1, 10.02.2014.

RU 2 735 663 C1

RU 2 735 663 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61K 31/00 (2020.05)

(21)(22) Application: **2019123502, 19.07.2019**

(24) Effective date for property rights:
19.07.2019

Registration date:
05.11.2020

Priority:

(22) Date of filing: **19.07.2019**

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

Mail address:

**450075, Res. 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),
Nasretdinov Ramil Nurfaizovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

(54) **METHOD FOR COMBINED PRODUCTION OF 1-METHYL-SUBSTITUTED BICYCLO[4_2_1]NONA-2,4,7-TRIENES EXHIBITING ANTITUMOUR ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to 1-methyl-substituted bicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes of general formula (1) and (2), a method of producing said compounds, as well as use thereof.

EFFECT: said compounds belong to a class of

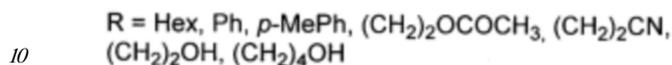
intense energy-intensive systems and can be used as components of high-energy combustible for air-jet rocket systems, semi-products in synthesis of modern medical preparations exhibiting anti-tumor, antiviral and other types of activity.

3 cl, 2 ex, 2 tbl

RU 2 735 663 C1

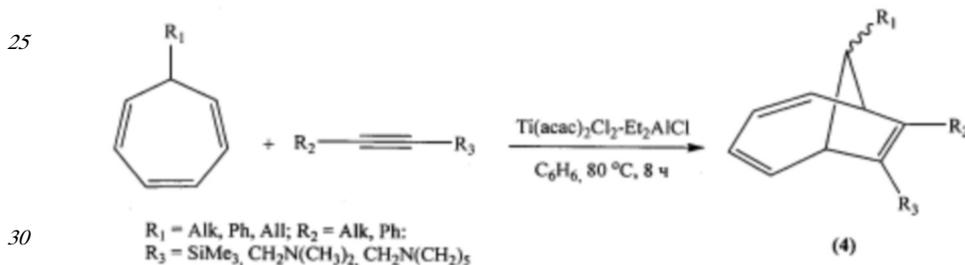
RU 2 735 663 C1

Предлагаемое изобретение относится к области органической химии, конкретно, к способу совместного получения 1-метил-замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов формулы (1) и (2):



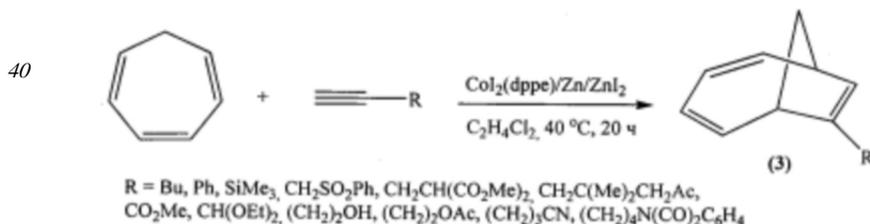
Указанные соединения относятся к классу напряженных энергоемких систем и могут найти применение в качестве компонентов высокоэнергетических горючих для воздушно-реактивных ракетных систем (G.W.Burdette, H.R.Lander, J.R.McCoy, J. Energy. 1978, 2, 289), полупродуктов в синтезе современных медицинских препаратов, проявляющих противоопухолевую, противовирусную и другие виды активности (N.A. Petasis, M.A. Patane, Tetrahedron. 1992, 48, 5757; Z.-X. Yu, Y. Wang, Y. Wang. Chem. Asian J., 2010, 5, 1072).

Известен способ [V.A. D'yakonov, G.N. Kadikova, D.I. Kolokoltsev, I.R. Ramazanov, U.M. Dzhemilev. Titanium-Catalyzed [6 π +2 π]-Cycloaddition of Alkynes and Allenes to 7-Substituted 1,3,5-Cycloheptatrienes // Eur. J. Org. Chem., 2015, 4464] получения замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов (4) реакцией [6 π +2 π]-циклоприсоединения Si-, N-содержащих алкинов к 7-алкил(аллил,фенил)-1,3,5-циклогептатриенам в присутствии каталитической системы Ti(acac)₂Cl₂-Et₂AlCl при температуре 80°C в бензоле за 8 часов по схеме:



Известным способом не могут быть получены 1-метил-замещенные бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены (1) и (2).

Известен способ [Achard M., Tenaglia A., Buono G. First cobalt(I)-catalyzed [6+2] cycloadditions of cycloheptatriene with alkynes // Organic Lett., 2005, V. 7, №12, 2353] получения бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов (3) реакцией [6 π +2 π]-циклоприсоединения терминальных алкинов к 1,3,5-циклогептатриену в присутствии каталитической системы CoI₂(dppe)/Zn/ZnI₂ при температуре 40°C в 1,2-дихлорэтане за 20 часов по схеме:



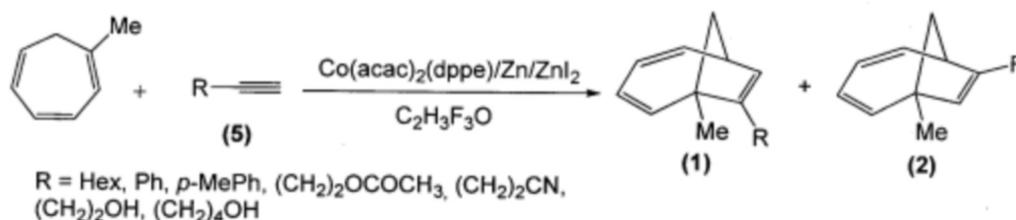
Известным способом не могут быть получены 1-метил-замещенные бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены формулы (1) и (2).

Таким образом, в литературе отсутствуют сведения по синтезу 1-метил-замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов формулы (1) и (2).

Предлагается новый способ синтеза 1-метил-замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов формулы (1) и (2).

Сущность способа заключается во взаимодействии терминальных алкинов общей формулы (5) с 1-метил-1,3,5-циклогептатриеном (ЦГТ) в присутствии каталитической системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$, при мольном соотношении алкин : ЦГТ : $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$: Zn : $\text{ZnI}_2 = (1-1.5):1:(0.05-0.15):(0.15-0.45):(0.1-0.3)$, предпочтительно 1:1:0.1:0.3:0.2. Реакцию проводят в ампуле при 20-80°C. Время реакции 20-48 ч, выход целевого продукта 43-89%. В качестве растворителя необходимо использовать 2,2,2-трифторэтанол.

Реакция протекает по схеме:



Целевые продукты (1) и (2) образуются только лишь с участием терминальных алкинов, 1-метил-1,3,5-циклогептатриена и каталитической системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$. В присутствии других комплексов переходных металлов (например, Cr_2ZrCl_2 , Cr_2TiCl_2 , $\text{Zr}(\text{acac})_4$, $\text{Pd}(\text{acac})_2$, $\text{Ni}(\text{acac})_2$, $\text{Fe}(\text{acac})_3$) целевые продукты (1) и (2) не образуются.

Проведение реакции в присутствии катализатора $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$ больше 0.1 ммоль на 1 ммоль 1-метил-1,3,5-циклогептатриена не приводит к существенному увеличению выхода целевых продуктов (1) и (2). Использование в реакции катализатора $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$ менее 0.1 ммоль на 1 ммоль 1-метил-1,3,5-циклогептатриена снижает выход аддуктов (1) и (2), что связано с уменьшением каталитически активных центров в реакционной массе. Опыты проводили при 20-80°C. При более высокой температуре (например, 100°C) происходит уменьшение выхода содимеров, вероятно, вследствие побочных процессов разложения и полимеризации. При меньшей температуре (например, 20°C) снижается скорость реакции.

Существенные отличия предлагаемого способа:

Предлагаемый способ базируется на использовании в качестве исходных реагентов 1-метил-1,3,5-циклогептатриена и терминальных алкинов в присутствии каталитической системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$. В известных способах:

1. аддукт (3) получен с использованием 1,3,5-циклогептатриена и терминальных алкинов в присутствии $\text{CoI}_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$;

2. аддукт (4) получен при использовании в качестве исходных соединений Si-, N-содержащих алкинов к 7-алкил(аллил,фенил)-1,3,5-циклогептатриенам под действием каталитической системы $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{AlCl}$

Предлагаемый способ обладает следующими преимуществами:

1. Способ позволяет получать с высокими выходами 1-метил-замещенные бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триены (1) и (2), синтез которых в литературе не описан.

2. В предлагаемом способе используется каталитическая система на основе $\text{Co}(\text{acac})_2$, а стоимость $\text{Co}(\text{acac})_2$ значительно ниже известного в литературе катализатора CoI_2 .

Способ поясняется следующими примерами:

ПРИМЕР 1. В стеклянную ампулу в атмосфере сухого аргона загружали 0.066 г (0.1 ммоль) $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$, и 0.020 г (0.3 ммоль) цинкового порошка в 1.5 мл 2,2,2-трифторэтанола. Смесь перемешивали при комнатной температуре 2 минуты. Затем добавляли 0.106 г (1 ммоль) 1-метил-1,3,5-циклогептатриена, 0.11 г (1 ммоль) октина-1, 1.5 мл 2,2,2-трифторэтанола 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 (100% петролейный эфир). Получали 8-гексил-1-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен (1) и 7-гексил-1-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен (2) с общим выходом 86%.

Спектральные характеристики 8-гексил-1-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триена (1):

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 6.17-6.24 (м, 1H), 5.71-5.88 (м, 3H), 4.95 (с, 1H), 2.92 (дд, $J=9.9$ Гц, $J=4.1$ Гц, 1H), 1.90-2.17 (м, 2H), 1.78-1.89 (м, 1H), 1.08-1.59 (м, 12H), 0.82-0.96 (м, 3H);

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 145.32, 144.03, 139.57, 123.03, 122.48, 116.78, 49.51, 41.26, 39.41, 31.76, 29.14, 29.08, 26.03, 24.54, 22.62, 14.09.

Спектральные характеристики 7-гексил-1-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триена (2):

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 6.14 (дд, $J=11.1$ Гц, $J=7.4$ Гц, 1H), 5.91 (д, $J=11.2$ Гц, 1H), 5.71-5.88 (м, 2H), 4.89 (с, 1H), 3.16 (т, $J=7.1$ Гц, 1H), 1.90-2.17 (м, 2H), 1.78-1.89 (м, 1H), 1.08-1.59 (м, 12H), 0.82-0.96 (м, 3H).

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 145.51, 139.61, 138.63, 125.39, 124.01, 121.54, 47.55, 46.68, 39.02, 31.76, 29.05, 28.73, 28.60, 26.35, 22.62, 14.09.

Другие примеры, подтверждающие способ, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Синтез 1-метил-замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1) и (2)

№ п/п	алкин	R	Мольное соотношение алкин : ЦГТ : $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$: $\text{Zn} : \text{ZnI}_2$, ммоль	Температура, °C	Время реакции, ч	Общий выход (1) и (2), %
1	Октин-1	Hex	1:1:0.1:0.3:0.2	60	20	86
2	Октин-1	Hex	1:1:0.1:0.3:0.2	80	20	88
3	Октин-1	Hex	1:1:0.1:0.3:0.2	40	20	75
4	Октин-1	Hex	1:1:0.1:0.3:0.2	20	48	53
5	Октин-1	Hex	1.5:1:0.1:0.3:0.2	60	20	87
6	Октин-1	Hex	1:1:0.15:0.45:0.3	60	20	89
7	Октин-1	Hex	1:1:0.05:0.15:0.1	60	20	43
8	1-этинилбензол	Ph	1:1:0.1:0.3:0.2	60	20	72
9	1-этинил-4-метилбензол	<i>p</i> -Ph	1:1:0.1:0.3:0.2	60	20	75
10	3-бутинил ацетат	$(\text{CH}_2)_2\text{OCOCH}_3$	1:1:0.1:0.3:0.2	60	20	84

11	4-пентиннитрил	$(\text{CH}_2)_2\text{CN}$	1:1:0.1:0.3:0.2	60	20	85
12	3-бутин-1-ол	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	1:1:0.1:0.3:0.2	60	20	73
13	5-гексин-1-ол	$(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	1:1:0.1:0.3:0.2	60	20	80

ПРИМЕР 2. Оценка противоопухолевой активности заявленных соединений общей формулы (1) и (2) осуществлена методом проточной цитофлуориметрии, по отношению к четырем клеточным линиям: Jurkat, K562, U937 и HL60.

Таблица 2. Противоопухолевая активность 1-метил-замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1) и (2), изученная на культурах опухолевых клеток (Jurkat, K562, HL60, U937), (CC_{50} , $\mu\text{M/L}$)

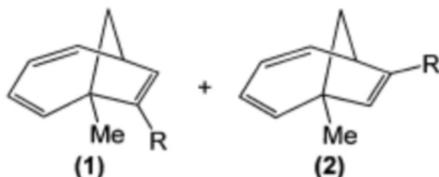
Соединение	Jurkat	K562	U937	HL60
8-гексил-1-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен (1), 7-гексил-1-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен (2) ($\text{R} = \text{Hex}$)	23.19±0.69	92.41±1.56	22.43±0.53	22.17±0.67
1-метил-8-фенилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен (1) / 1-метил-7-фенилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен (2) ($\text{R} = \text{Ph}$)	163.03±3.17	240.08±3.97	129.86±2.86	117.82±2.67
1-метил-8-(<i>p</i> -толил)бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен (1) / 1-метил-7-(<i>p</i> -толил)бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен (2) ($\text{R} = p\text{-MePh}$)	67.55±2.05	79.47±2.11	64.34±2.18	59.86±2.27
2-(6-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)этил ацетат (1) / 2-(1-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)этил ацетат (2) ($\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{OCOCH}_3$)	45.87±1.69	83.23±2.39	41.17±1.63	38.29±1.58
3-(6-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)пропаннитрил (1) / 3-(1-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)пропаннитрил (2) ($\text{R} = (\text{CH}_2)_2\text{CN}$)	428.79±5.39	517.19±6.77	394.52±4.89	388.63±4.71
2-(6-метилбицикло[4.2.1]нона-	49.71±1.46	83.49±2.83	52.71±1.84	48.91±1.62

2,4,7-триен-7-ил)этанол (1) / 2-(1-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)этанол (2) (R = (CH ₂) ₂ OH)				
4-(6-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)бутан-1-ол (1) / 4-(1-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)бутан-1-ол (2) (R = (CH ₂) ₄ OH)	65.97±2.38	73.84±2.46	59.37±2.73	61.87±2.31

Установлено, что цитотоксическая активность имеет выраженный дозозависимый характер, индивидуально для каждого исследуемого соединения. В целом, значения ингибирующей концентрации CC_{50} , полученные в результате экспозиции исследуемых соединений (1) и (2) на упомянутых выше клеточных линиях с последующим окрашиванием клеток красителем 7AAD варьируются в зависимости от клеточной культуры в интервале $22.17 \pm 0.67 - 517.19 \pm 6.77 \mu\text{M/L}$. Наибольшую цитотоксическую активность из числа испытанных соединений проявили 8-гексил-1-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен (1), 7-гексил-1-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен (2) (R=Hex) (CC_{50} $22.17 \pm 0.67 - 92.41 \pm 1.56 \mu\text{M/L}$) и цитотоксичность бициклов убывает в ряду Hex (1), (2) < (CH₂)₂OCOCH₃ (1), (2) < (CH₂)₂OH (1), (2) < (CH₂)₄OH (1), (2) < p-MePh (1), (2) < Ph (1), (2) < (CH₂)₂CN (1), (2).

(57) Формула изобретения

1. 1-метил-замещенные бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены общей формулы (1) и (2):



R = Hex, Ph, p-MePh, (CH₂)₂OCOCH₃, (CH₂)₂CN, (CH₂)₂OH, (CH₂)₄OH

2. Способ совместного получения 1-метил-замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1) и (2): каталитическим взаимодействием замещенных 1,3,5-циклогептатриенов с терминальными алкинами, отличающийся тем, что в качестве катализатора используют $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$, в качестве замещенного 1,3,5-циклогептатриена используют 1-метил-1,3,5-циклогептатриен (ЦГТ), в качестве терминальных алкинов используют соединения общей формулы $\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ (где R - указанные выше), реакцию проводят при мольном соотношении алкин : ЦГТ : $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$: Zn : $\text{ZnI}_2 = (1-1.5):1:(0.05-0.15):(0.15-0.45):(0.1-0.3)$, в ампуле при $20-80^\circ\text{C}$, в 2,2,2-трифторэтаноле, в течение 20-48 ч.

3. Применение 1-метил-замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов в качестве средств с противоопухолевой активностью.