



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07F 7/0805 (2020.02); C07C 2/02 (2020.02); A61K 31/695 (2020.02); A61P 35/00 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2018144401, 14.12.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.12.2018

Дата регистрации:
09.07.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 14.12.2018

(43) Дата публикации заявки: 15.06.2020 Бюл. № 17

(45) Опубликовано: 09.07.2020 Бюл. № 19

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),
Насретдинов Рамиль Нурфаизович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ УФИМСКИЙ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (RU)

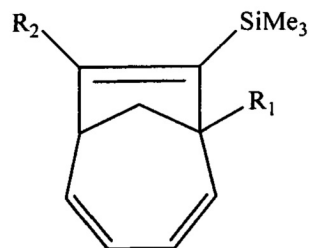
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Titanium-Catalyzed [6π+2π]-
Cycloaddition of Alkynes and Allenes to 7-
Substituted 1,3,5-Cycloheptatrienes. Vladimir A.
D'yakonov et al. Eur. J. Org. Chem., 2015, pp.4464-
4470. RU 2551278 C1, 20.05.2015. RU 2559365 C2,
10.08.2015. RU 2541530 C1, 20.02.2015.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ Si-СОДЕРЖАЩИХ БИЦИКЛО[4.2.1]НОНА-2,4,7-ТРИЕНОВ, ПРОЯВЛЯЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органического синтеза. Предложены Si-содержащие бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены формулы (1). Предложен также способ их получения взаимодействием Si-содержащих алкинов с 1-метил(пропил)циклогептатриен-1,3,5-триеном в присутствии каталитической системы $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$ при температуре 20-80°C в бензоле в течение 8-48 ч, также применение соединений формулы (1) в качестве средств с противоопухолевой активностью. Технический результат — получение новых соединений,

обладающих противоопухолевой активностью.
3 н.п. ф-лы, 2 табл., 2 пр.



(1)

$R_1 = Me, Pr; R_2 = Bu, Ph$



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07F 7/08 (2006.01)

C07C 2/02 (2006.01)

A61K 31/695 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07F 7/0805 (2020.02); C07C 2/02 (2020.02); A61K 31/695 (2020.02); A61P 35/00 (2020.02)

(21)(22) Application: 2018144401, 14.12.2018

(24) Effective date for property rights:
14.12.2018Registration date:
09.07.2020

Priority:

(22) Date of filing: 14.12.2018

(43) Application published: 15.06.2020 Bull. № 17

(45) Date of publication: 09.07.2020 Bull. № 19

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),
Nasretdinov Ramil Nurfaizovich (RU)

(73) Proprietor(s):

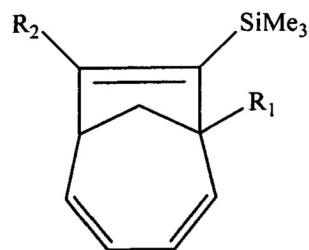
FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BYUDZHETNOE NAUCHNOE
UCHREZHDENIE UFIMSKIY FEDERALNYI
ISSLEDOVATELSKIY TSENTR ROSSIJSKOY
AKADEMII NAUK (RU)

(54) METHOD OF PRODUCING SI-CONTAINING BICYCLO[4.2.1]NONA-2,4,7-TRIENES EXHIBITING ANTITUMOUR ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to organic synthesis. Disclosed are Si-containing bicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes of formula (1). Disclosed also is a method for synthesis thereof by reacting Si-containing alkynes with 1-methyl (propyl) cycloheptatriene-1,3,5-trien in presence of a catalyst system Ti (acac)₂Cl₂-Et₂AlCl at temperature of 20–80 °C in benzene in for 8–48 hours, use of compounds of formula (1) as agents with antitumour activity.



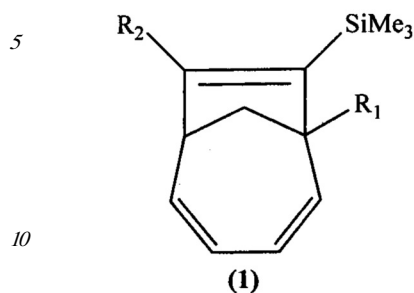
(1)

R₁ = Me, Pr; R₂ = Bu, Ph

EFFECT: technical result is obtaining new compounds having antitumour activity.

3 cl, 2 tbl, 2 ex

Предлагаемое изобретение относится к области органической химии, конкретно, к способу получения Si-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1):



$R_1 = \text{Me, Pr}; R_2 = \text{Bu, Ph}$

Указанное соединение относится к классу напряженных энергоемких систем и может найти применение в качестве компонентов высокоэнергетических горючих для

15

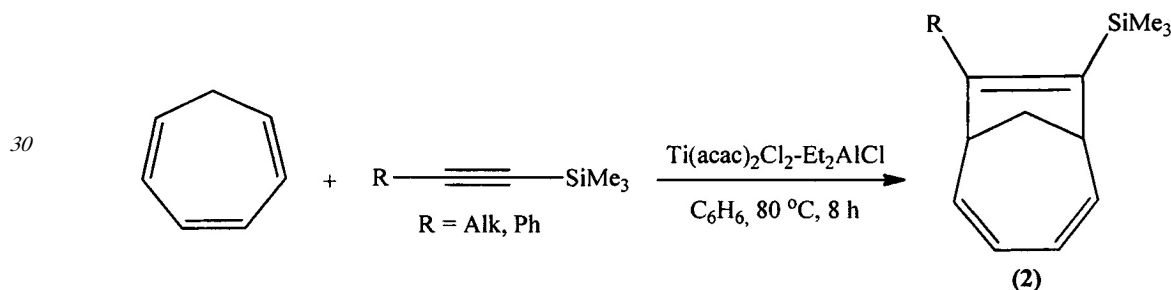
воздушно-реактивных ракетных систем (G.W. Burdette, H.R. Lander, J.R. McCoy, J. Energy. 1978, 2, 289), полупродуктов в синтезе современных медицинских препаратов, проявляющих противоопухолевую, противовирусную и другие виды активности (N.A. Petasis, M.A. Patane, Tetrahedron. 1992, 48, 5757; Z.-X. Yu, Y. Wang, Y. Wang. Chem. Asian J., 2010, 5, 1072).

Известен способ [V.A. Dyakonov, D.I. Kolokoltsev, G.N. Kadikova, U.M. Dzhemilev. Синтез Si- и N-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов и бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов // Известия АН, Сер. хим., 2013, 4, 1015] получения Si-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов (2) реакцией [6 π +2 π]-циклоприсоединения алкинил(фенил)триметилсиланов к 1,3,5-циклогептатриену в присутствии каталитической системы Ti

20

25

(acac)₂Cl-Et₂AlCl при температуре 80°C в бензоле за 8 часов по схеме:

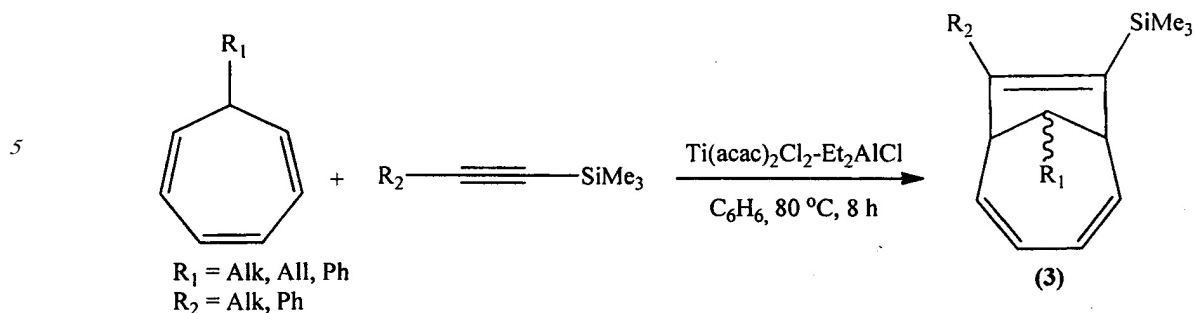


Известным способом не могут быть получены бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены общей формулы (1).

35

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 Si-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов (3) реакцией [6 π +2 π]-циклоприсоединения алкинил(фенил)триметилсиланов 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:

40



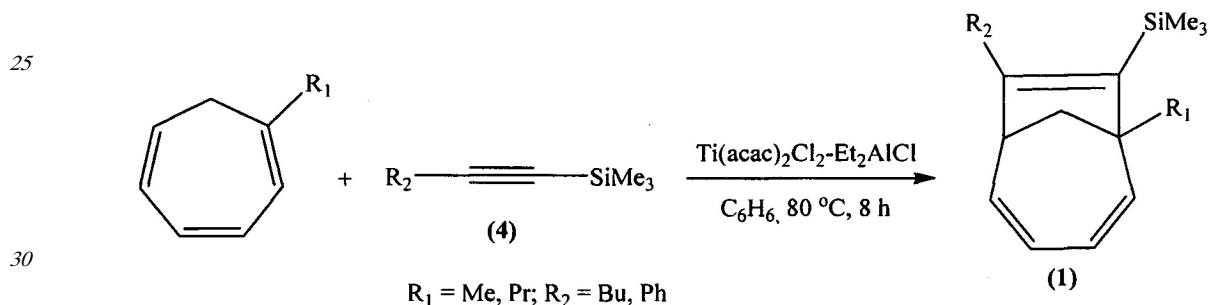
10 Известным способом не могут быть получены бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены общей формулы (1).

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

Предлагается новый способ синтеза Si-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1).

15 Сущность способа заключается во взаимодействии Si-содержащих алкинов общей формулы (4) с 1-метил(пропил)циклогептатриен-1,3,5-триеном (ЦГТ) в присутствии каталитической системы $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{AlCl}$, при мольном соотношении Si-содержащий алкин : ЦГТ : $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2$: Et_2AlCl = (1.7-2.4):2:(0.05-0.2):2, предпочтительно 2:2:0.1:2.

20 Реакцию проводят в ампуле при 20-120°C. Время реакции 8-48 ч, выход целевого продукта 46-85%. В качестве растворителя необходимо использовать бензол. Реакция протекает по схеме:



35 Целевые продукты (1) образуются только лишь с участием Si-содержащих алкинов, 1-метил(пропил)циклогептатриен-1,3,5-триена и каталитической системы $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{AlCl}$. 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) не образуются.

40 Проведение реакции в присутствии катализатора $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2$ больше 0.2 ммоль на 2 ммоль 1-метил(пропил)циклогептатриен-1,3,5-триена не приводит к существенному увеличению выхода целевых продуктов (1). Использование в реакции катализатора $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2$ менее 0.05 ммоль на 2 ммоль 1-метил(пропил)циклогептатриен-1,3,5-триена снижает выход аддукта (1), что связано с уменьшением каталитически активных центров в реакционной массе. Опыты проводили при 20-80°C. При более высокой температуре (например, 120°C) происходит уменьшение выхода содимеров, вероятно, вследствие побочных процессов разложения и полимеризации. При меньшей температуре (например, 20°C) снижается скорость реакции.

Предлагаемый способ обладает следующими преимуществами:

1. Способ позволяет получать с высокими выходами индивидуальные Si-содержащие

бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены (1), синтез которого в литературе не описан.

Способ поясняется следующими примерами:

ПРИМЕР 1. В термостатированную ($\sim 0^\circ\text{C}$) стеклянную ампулу в атмосфере сухого аргона загружали 0.2 г (2 ммоль) 1-метилциклогепта-1,3,5-триена, 0.3 г (2 ммоль) триметил(1-гексинил)силана, 0.032 г (0.1 ммоль) $\text{Ti}(\text{асас})_2\text{Cl}_2$ и 2 мл сухого бензола.

Ампулу охлаждали до температуры жидкого азота, загружали 0.3 мл (2 ммоль, 90.2%) Et_2AlCl в 1 мл бензола и запаивали. После нагревания при 80°C в течение 8 ч, ампулу вскрывали, содержимое обрабатывали 7-10% раствором HCl . Продукты реакции экстрагировали бензолом, сушили над MgSO_4 . Получали (8-бутил-6-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)триметилсилан (1) с выходом 83%.

Спектральные характеристики аддукта (1):

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) (8-бутил-6-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)триметилсилана (1): 0.18 (с, 9H, SiMe_3); 0.94 (т, 3H, $\text{C}(14)\text{H}_3$, $J=7.3$ Гц); 1.31 (с, 3H, $\text{C}(10)\text{H}_3$); 1.33-1.51 (м, 4H, $\text{C}(12,13)\text{H}_2$); 1.57 (д, 1H, $\text{C}(9)\text{H}_2$, $J=11.3$ Гц); 1.79 (дд, 1H, $\text{C}(9)\text{H}_2$, $J=11.3$ Гц, $J=7$ Гц); 2.11-2.17 (м, 1H, $\text{C}(11)\text{H}_2$); 2.25-2.31 (м, 1H, $\text{C}(11)\text{H}_2$); 3.19 (т, 1H, $\text{C}(1)\text{H}$, $J=7.2$ Гц); 5.67 (дд, 1H, $\text{C}(4)\text{H}$, $J=11.2$ Гц, $J=7.4$ Гц); 5.79 (дд, 1H, $\text{C}(3)\text{H}$, $J=11.1$ Гц, $J=7.3$ Гц); 5.91 (д, 1H, $\text{C}(5)\text{H}$, $J=11.3$ Гц); 6.07 (дд, 1H, $\text{C}(2)\text{H}$, $J=11.1$ Гц, $J=7.6$ Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) (8-бутил-6-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)триметилсилана (1): 2.28 (SiMe_3); 14.11 ($\text{C}(14)$); 23.00 ($\text{C}(13)$); 27.40 ($\text{C}(10)$); 29.49 ($\text{C}(11)$); 32.71 ($\text{C}(12)$); 39.98 ($\text{C}(9)$); 47.45 ($\text{C}(6)$); 53.53 ($\text{C}(1)$); 121.18 ($\text{C}(4)$); 123.94 ($\text{C}(3)$); 135.65 ($\text{C}(7)$); 139.07 ($\text{C}(2)$); 146.30 ($\text{C}(5)$); 149.51 ($\text{C}(8)$).

Другие примеры, подтверждающие способ, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Синтез Si-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1)

№ п/п	Si-содержащий ацетилен	R_1	R_2	Мольное соотношение Si-содержащий алкин : метил(пропил)-ЦГТ : $\text{Ti}(\text{асас})_2\text{Cl}_2$: Et_2AlCl , ммоль	Температура, $^\circ\text{C}$	Время реакции, час	Выход (1), %
1	Триметил(1-гексинил)силан	Me	Bu	2:2:0.1:2	80	8	83
2	Триметил(1-гексинил)силан	Me	Bu	2:2:0.1:2	120	8	61
4	Триметил(1-гексинил)силан	Me	Bu	2:2:0.1:2	20	48	74
5	Триметил(1-гексинил)силан	Me	Bu	2.4:2:0.1:2	80	8	83
6	Триметил(1-гексинил)силан	Me	Bu	1.7:2:0.1:2	80	8	82
7	Триметил(1-гексинил)силан	Me	Bu	2:2:0.2:2	80	8	85
8	Триметил(1-гексинил)силан	Me	Bu	2:2:0.05:2	80	8	46
9	Триметил(2-фенилэтинил)силан	Me	Ph	2:2:0.1:2	80	8	78
10	Триметил(2-фенилэтинил)силан	Pr	Ph	2:2:0.1:2	80	8	72

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

Установлено, что цитотоксическая активность имеет выраженный дозозависимый характер, индивидуально для каждого исследуемого соединения. В целом, значения ингибирующей концентрации CC_{50} для триметил(6-метил-8-фенилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)силана ($R_1=Me$, $R_2=Ph$) и триметил(8-фенил-6-пропилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)силана ($R_1=Pr$, $R_2=Ph$), полученные в результате экспозиции исследуемых соединений на упомянутых выше клеточных линиях с последующим окрашиванием клеток красителем 7AAD варьируются в зависимости от клеточной культуры в близких интервалах. Соединение (8-бутил-6-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)триметилсилан ($R_1=Me$, $R_2=Bu$) менее активно как в отношении клеточной линии Jurkat, так и в отношении K562 и U937 по сравнению с триметил(6-метил-8-фенилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)силаном ($R_1=Me$, $R_2=Ph$) и триметил(8-фенил-6-пропилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)силаном ($R_1=Pr$, $R_2=Ph$), однако все исследуемые соединения проявляют более высокую цитотоксическую активность по сравнению с этопозидом.

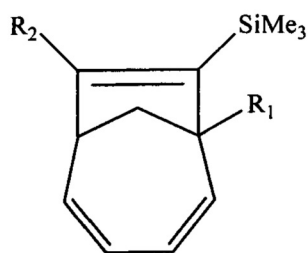
Таблица 2.

Противоопухолевая активность Si-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов, изученная на культурах опухолевых клеток, (CC_{50} , мкМ)

Исследуемый бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен	CC_{50} , мкМ		
	Jurkat	K562	U937
триметил(6-метил-8-фенилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)силан ($R_1 = Me$, $R_2 = Ph$)	0.018±0.0024	0.025±0.0014	0.019±0.0018
(8-бутил-6-метилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)триметилсилан ($R_1 = Me$, $R_2 = Bu$)	0.063±0.0027	0.077±0.0031	0.084±0.0027
триметил(8-фенил-6-пропилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)силан ($R_1 = Pr$, $R_2 = Ph$)	0.023±0.0015	0.031±0.0027	0.028±0.0023
Этопозид	0.517±0.028	0.487±0.019	0.491±0.024

(57) Формула изобретения

1. Si-Содержащие бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены общей формулы (1)



(1)

$R_1 = \text{Me, Pr}; R_2 = \text{Bu, Ph}$

2. Способ получения Si-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов общей формулы (1) каталитическим взаимодействием 1,3,5-циклогептатриена с Si-содержащими алкинами в присутствии каталитической системы $\text{Ti}(\text{асас})_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{AlCl}$, отличающийся тем, что в качестве 1,3,5-циклогептатриена используют 1-метил(пропил)циклогепта-1,3,5-триен, реакцию 1-метил(пропил)циклогепта-1,3,5-триена (ЦГТ) с Si-содержащим алкином общей формулы $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiMe}_3$ (где R - указанные выше) проводят при мольном соотношении Si-содержащий алкин : ЦГТ : $\text{Ti}(\text{асас})_2\text{Cl}_2 : \text{Et}_2\text{AlCl} = (1.7-2.4):2:(0.05-0.2):2$ в ампуле при 20-120°C в бензоле в течение 8-48 ч.

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