

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 243766 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **436017**

(22) Data zgłoszenia: **2020.11.19**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2022.05.23 BUP 21/2022**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2023.10.09 WUP 41/2023**

(51) MKP:

C07D 313/14 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:
POLITECHNIKA WARSZAWSKA, Warszawa, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:
HANNA KRAWCZYK, Warszawa, PL
PIOTR TOBIASZ, Józefów, PL

(74) Pełnomocnik:
Oliwia Czarnocka, Warszawa, PL

(54) Tytuł:

Pochodne azowe dibenzo[b,f]oksepiry podstawione w pierścieniu aromatycznym grupami metoksy i sposób ich otrzymywania

PL 243766 B1

Opis wynalazku

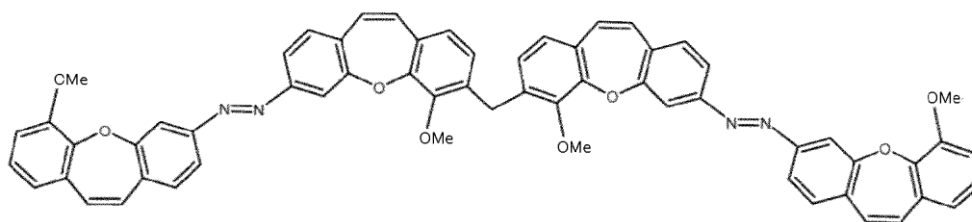
Przedmiotem wynalazku są pochodne azowe dibenzo[b,f]oksepyiny podstawione w pierścieniu aromatycznym grupami metoksy i sposób ich otrzymywania, które mogą być przydatne w konstruowaniu przełączników molekularnych mogących znaleźć zastosowanie w fotofarmakologii.

Przełączniki molekularne są to cząsteczki zdolne do odwracalnego przejścia między dwoma albo więcej termodynamicznie stabilnymi stanami posiadającymi odmienną budowę cząsteczki. Przejście może zostać wywołane przez wiele czynników m.in. zmianę temperatury, natężenia płynącego prądu, pH czy długości fali światła oddziałującego z molekułą [B.L. Feringa, *Molecular Switches*, WileyVCH, 2001]. Najważniejszą cechą przełączników molekularnych jest to, że poszczególne stany, w których dana cząsteczka może występować różnią się od siebie swoimi właściwościami fizycznymi i chemicznymi [L. Lucas, J. van Esch, *Tetrahedron Letters*, 1999, 40, 1775]. Przełączniki molekularne podzielić można ze względu na mechanizm zachodzenia przejścia pomiędzy ich stanami na kilka klas: przełączniki molekularne typu gospodarz-gość, przełączniki molekularne oparte na katenanach i rotaksanach i fotochromowe przełączniki molekularne. W tych ostatnich przejście pomiędzy dwoma stanami cząsteczki odbywa się pod wpływem światła. Znaczenie przełączników molekularnych wciąż rośnie, szczególnie zainteresowaniem cieszy się ich fotochromowa odmiana. Najbardziej powszechne reakcje foto izomeryzacji występują w związkach z nienasyconym wiązaniem olefinowym (-C=C-) lub grupą azową (-N=N-). Takie ugrupowania posiadają dwa izomery geometryczne Z (cis) i E (trans). Można wykorzystać je do wprowadzania leków do zakażonych komórek. Odbywać się to może np.: poprzez wbudowanie cząsteczki w kanał błonowy, a następnie pod wpływem światła otworzenie kanału w komórce i wprowadzenie substancji leczniczej [M. M. Lerch, M. J. Hansen, G.M. van Dam, W. Szymański, and B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 10978–10999]. Związki zawierające w swym szkielecie dibenzo[b,f]oksepinę wzbudziły szczególne zainteresowanie w środowisku medycznym z powodu wykazywania przez nie silnego działania przeciwnadciśnieniowego, przeciwzapalnego, antypsychotycznego, przeciwdepresyjnego, przeciwpadaczkowego i owadobójczego [Young Lok Choi, Hye Sun Lim, Hwan Jung Lim, and Jung-Nyoung Heo, *Org. Lett.*, Vol. 14, No. 19, 2012].

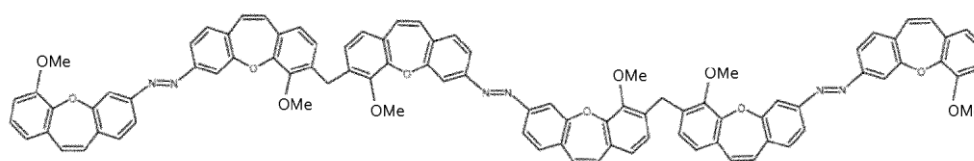
Dibenzo[b,f]oksepyiny występują w przyrodzie w nielicznych roślinach. Wyekstrahowano je m.in. z drzew z rodzaju *Bauhinia* występujących w ciepłym klimacie, takich jak *Bauhinia purpurea* [G. R. Pettit, A. Numata, C. Iwamoto, Y. Usami, T. Yamada, H. Ohishi, G. M. Cragg, *J. Nat.*, 2006, 69, 323. 4] i *Bauhinia saccocalyx* [P. Kittakoop, S. Nopichai, N. Thongon, P. Charoenchai, Y. Thebtaranonth, 2004. *HCA*, 87: 175–179]. Najbardziej znane naturalne dibenzo[b,f]oksepyiny wykorzystywane w medycynie to m.in. pacharyna, CGP 3466 i bauhiniastatyny [Y. L. Choi, H. S. Lim, H. J. Lim, J.-N. Heo, *Organic Letters*, 2012, 14(19), 5102–5105]. Wywar z liści *Bauhinia racemosa* jest wykorzystywany w hinduskiej medycynie do łagodzenia bólu głowy oraz leczenia malarii, biegunki i czerwonki [A. S. R. Anjaneyulu, A. V. Raghava Reddy, D. S. K. Reddy, R. S. Ward, D. Adhikesavalu, T. Stanley Cameron, *Tetrahedron*, 1984, 40(21), 4245–4252]. Pacharyna wykazuje także właściwości przeciwnowotworowe, co również jest wykorzystywane w medycynie hinduskiej, a także afrykańskiej. Związek ten wykazuje znaczące zahamowanie rozwoju linii komórek rakowych, z wyjątkiem komórek raka okrężnicy [Y. Bharath, B. Thirupathi, G. Ranjit, D.K. Mohapatra, *An Efficient Synthesis of Dibenzo[b,f]oxepins by Ring-Closing Metathesis*. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 2013, 2: 848–851]. Oksepinowe przełączniki molekularne według wiedzy Twórców i przeszukiwania literatury światowej nie są znane.

Związki azowe, będące pochodnymi dibenzo[b,f]oksepyiny mogą znaleźć zastosowanie jako prekursorzy stosowanych w medycynie przełączników molekularnych, co może stworzyć nowe możliwości dla leczenia pacjentów z chorobami nowotworowymi. Z tego powodu celem wynalazku było opracowanie efektywnego sposobu ich otrzymania.

Pochodne azowe dibenzo[b,f]oksepyiny podstawione w pierścieniu aromatycznym grupami metoksy według wynalazku, charakteryzują się tym, że stanowią związki o wzorze 1 i wzorze 2

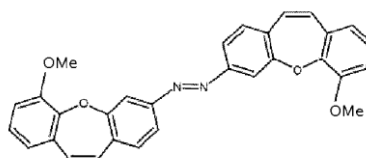


Wzór 1



Wzór 2.

Sposób otrzymywania pochodnych azowych dibenzo[b,f]oksepiny o wzorze 1 i wzorze 2 według wynalazku, charakteryzuje się tym, że przeprowadza się reakcję (E)-bis(6-metoksydibenzo[b,f]oksep-3-yl)diazenu o wzorze 3



Wzór 3

z paraformaldehydem w proporcji 0,9–1:2–2,5 mol/mol w rozpuszczalniku w obecności $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jako katalizatora, w temperaturze pokojowej i w atmosferze gazu obojętnego, a następnie otrzymane związki o wzorze 1 i wzorze 2 rozdziela się i oczyszcza.

Korzystnie proporcja (E)-bis(6-metoksydibenzo[b,f]oksep-3-yl)diazenu do paraformaldehydu wynosi 1:2 mol/mol.

Korzystnie stosowanym rozpuszczalnikiem jest chlorek metylenu.

Dodatkowo korzystnie stosowanym gazem obojętnym jest argon.

Korzystnie katalizator $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jest stosowany w proporcji 10–11:0,9–1 mol/mol względem (E)-bis(6-metoksydibenzo[b,f]oksep-3-yl)diazenu. Korzystniej proporcja $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ do (E)-bis(6-metoksydibenzo[b,f]oksep-3-yl)diazenu wynosi 10:1 mol/mol.

Korzystnie reakcję prowadzi się przez 24 h.

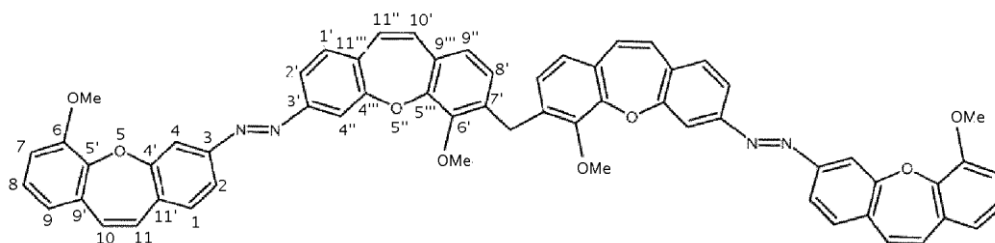
Opracowany sposób otrzymywania pochodnych azowych dibenzo[b,f]oksepiny o wzorze 1 i wzorze 2 jest szybki, tani i prosty, a ponadto charakteryzuje się dobrą ekonomią atomową. Sposób może być przydatny w konstruowaniu pochodnych ze szkieletem dibenzo[b,f]oksepiny zawierającym grupy azowe.

Przykład wykonania

W kolbie dwuszyjnej o pojemności 100 ml umieszczono element mieszający oraz 12,66 mg (0,42 mmol) paraformaldehydu. Następnie całość rozpuszczono w 30 ml chlorku metylenu. Kolbę dwuszyjną zaopatriono we wkraplacz z wyrównywaczem ciśnienia oraz bąblomierz. We wkraplaczu umieszczono 100 mg (0,21 mmol) (E)-bis(6-metoksydibenzo[b,f]oksep-3-yl)diazenu rozpuszczonego w 10 ml chlorku metylenu. U góry wkraplacza podłączono balon z argonem. Mieszający się roztwór przepłukiwano argonem przez 10 minut. Po tym czasie do układu dodano 0,26 ml (298,2 mg, 2,1 mmol)

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ – katalizatora reakcji. Następnie zaczęto powolne wkraplanie substratu do roztworu paraformaldehydu. Wkraplanie prowadzono przez ok. 1 h. Po wkropleniu całego substratu jego resztki na ściankach przemyto 2 ml chlorku metylenu, po czym ponownie go wkroplono. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej. W trakcie wkraplania roztwór zmienił barwę na ciemnoniebieską. Przebieg reakcji był badany poprzez analizę położenia plamek znajdujących się na płytkach TLC z wykorzystaniem chlorku metylenu jako eluenta. Reakcję zakończono po 24 h. Po tym czasie mieszaninę zalano 15 ml metanolu w celu zneutralizowania katalizatora reakcji. Zaobserwowano wytrącanie się pomarańczowego osadu. Osad przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem. Badanie położenia plamek znajdujących się na płytkach TLC, z wykorzystaniem chlorku metylenu jako eluenta, wykazało obecność 2 produktów w wytrąconym osadzie oraz mieszaniny produktów i nieprzereagowanego substratu w przesączu. Wytrącony osad wysuszono na pompie olejowej po czym rozpuszczono w chlorku metylenu i oczyszczono na kolumnie chromatograficznej z wykorzystaniem chlorku metylenu jako eluenta. Dimer otrzymano z wydajnością 49% (49.62 mg, 0.052 mmol) a trimer z wydajnością 5% (5.08 mg, 0.0035 mmol).

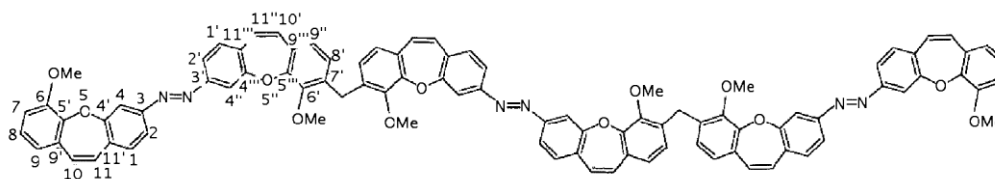
Otrzymano: dimer 49.62 mg, (49%) w postaci pomarańczowego proszku o temperaturze topnienia 240°C .



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 7.92 (2H, d, $J_{\text{H}2',\text{H}4'} = 2$ Hz, $\text{H}_{4'}$), 7.88 (2H, d, $J_{\text{H}2,\text{H}4} = 2$ Hz, H_4), 7.73 (2H, dd, $J_{\text{H}1',\text{H}2'} = 8$ Hz, H_2), 7.72 (2H, dd, $J_{\text{H}1,\text{H}2} = 8$ Hz, H_2), 7.32 (2H, d, $\text{H}_{1'}$), 7.31 (2H, d, H_1), 7.08 (2H, t, $J_{\text{H}8,\text{H}7,9} = 8$ Hz, H_8), 6.97 (2H, dd, $J_{\text{H}7,\text{H}9} = 1.5$ Hz, H_9), 6.92 (2H, układ spinowy AB, d, $J_{\text{H}10',\text{H}11'} = 11.5$ Hz, $\text{H}_{10'}$), 6.87 (2H, układ spinowy AB, d, $\text{H}_{11'}$), 6.87 (2H, d, $J_{\text{H}8',9'} = 8.5$ Hz, H_8), 6.82 (2H, układ spinowy AB, d, $J_{\text{H}10,\text{H}11} = 11.5$ Hz, H_{10}), 6.80 (2H, dd, H_7), 6.79 (2H, układ spinowy AB, d, H_{11}), 6.67 (2H, d, $\text{H}_{9'}$), 3.98 (6H, s, OCH_3), 3.97 (2H, s, CH_2), 3.96 (6H, s, OCH_3).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 158.25, 157.75, 153.89, 153.84, 151.92, 150.50, 146.15, 145.07, 133.72, 133.65, 131.63, 131.39, 129.92, 129.88, 129.55, 129.49, 129.36, 129.12, 128.53, 126.10, 124.99, 120.80, 119.97, 119.89, 116.24, 116.19, 112.86, 112.54, 56.32, 56.25, 35.53.

HRMS (ESI): $\text{C}_{61}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_8 + \text{H}$, obliczono m/z 961.32350; zmierzono m/z 961.32319.
oraz trimer 5.08 mg, (5%) w postaci pomarańczowego proszku.



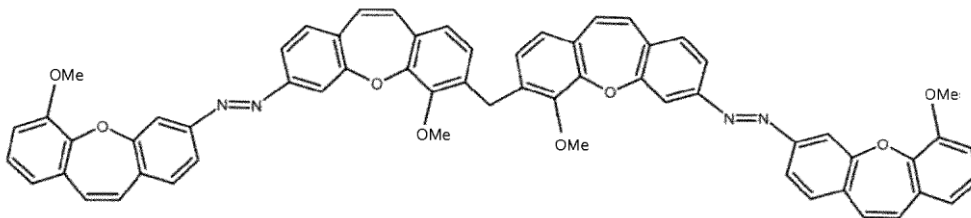
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm): 7.92 (4H, d, $J_{\text{H}2',\text{H}4'} = 2$ Hz, $\text{H}_{4'}$), 7.88 (2H, d, $J_{\text{H}2,\text{H}4} = 2$ Hz, H_4), 7.73 (4H, dd, $J_{\text{H}1',\text{H}2'} = 7.5$ Hz, H_2), 7.72 (2H, dd, $J_{\text{H}1,\text{H}2} = 8$ Hz, H_2), 7.32 (4H, d, $\text{H}_{1'}$), 7.31 (2H, d, H_1), 7.08 (2H, t, $J_{\text{H}8,\text{H}7,9} = 8$ Hz, H_8), 6.97 (2H, dd, $J_{\text{H}7,\text{H}9} = 1.5$ Hz, H_9), 6.92 (4H, układ spinowy AB, d, $J_{\text{H}10',\text{H}11'} = 11.5$ Hz, $\text{H}_{10'}$), 6.87 (4H, układ spinowy AB, d, $\text{H}_{11'}$), 6.87 (4H, d, $J_{\text{H}8',9'} = 8.5$ Hz, H_8), 6.82 (2H, układ spinowy AB, d, $J_{\text{H}10,\text{H}11} = 11.5$ Hz, H_{10}), 6.80 (2H, dd, H_7), 6.79 (2H, układ spinowy AB, d, H_{11}), 6.67 (4H, d, $\text{H}_{9'}$), 3.98 (12H, s, OCH_3), 3.97 (4H, s, CH_2), 3.96 (6H, s, OCH_3).

HRMS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}$, obliczono m/z 1447.48028; zmierzono m/z 1447.48115.

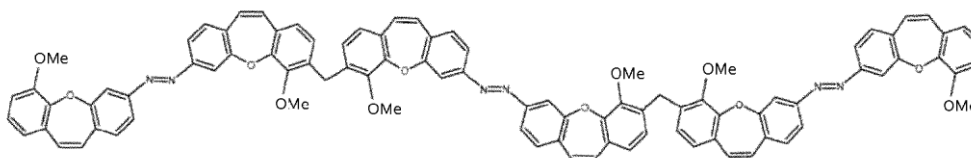
Pochodne azowe dibenzo[b,f]oksepiny podstawione w pierścieniu aromatycznym grupami metoksy według wynalazku mogą znaleźć zastosowanie w medycynie jako prekursorzy stosowanych w medycynie przełączników molekularnych.

Zastrzeżenia patentowe

1. Pochodne azowe dibenzo[b,f]oksepiny podstawione w pierścieniu aromatycznym grupami metoksy, **znamiennie tym**, że stanowią związki o wzorze 1 i wzorze 2

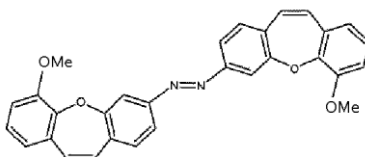


Wzór 1



Wzór 2.

2. Sposób otrzymywania pochodnych azowych dibenzo[b,f]oksepiny o wzorze 1 i wzorze 2 określonych zastrz. 1, **znamiennie tym**, że przeprowadza się reakcję (E)-bis(6-metoksydibenzo[b,f]oksep-3-yl)diazenu o wzorze 3



Wzór 3

- z paraformaldehydem w proporcji 0,9–1:2–2,5 mol/mol w rozpuszczalniku w obecności $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jako katalizatora, w temperaturze pokojowej i w atmosferze gazu obojętnego, a następnie otrzymane związki o wzorze 1 i wzorze 2 rozdziela się i oczyszcza.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamiennie tym**, że proporcja (E)-bis(6-metoksydibenzo[b,f]oksep-3-yl)diazenu do paraformaldehydu wynosi 1:2 mol/mol.
4. Sposób według zastrz. 2, **znamiennie tym**, że stosowanym rozpuszczalnikiem jest chlorek metylenu.
5. Sposób według zastrz. 2, **znamiennie tym**, że stosowanym gazem obojętnym jest argon.
6. Sposób według zastrz. 2, **znamiennie tym**, że katalizator $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jest stosowany w proporcji 10–11:0,9–1 mol/mol względem (E)-bis(6-metoksydibenzo[b,f]oksep-3-yl)diazenu.
7. Sposób według zastrz. 6, **znamiennie tym**, że proporcja $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ do (E)-bis(6-metoksydibenzo[b,f]oksep-3-yl)diazenu wynosi 10:1 mol/mol.
8. Sposób według zastrz. 2, **znamiennie tym**, że reakcję prowadzi się przez 24 h.