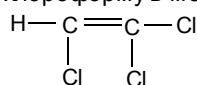


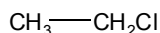
Корисна модель відноситься до хімії галогензаміщених алкенів, а саме, до 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилен (далі, сполука) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між подвійним зв'язком та групами C=O у складі ефірних груп, а висока реакційна здатність забезпечується електронним впливом на молекулу з боку електронегативних трьох атомів фтору та метоксигрупи.

Структурні аналоги сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилен в літературі описано.

Найближчими структурними аналогами сполуки є лікарські засоби, які за хімічною будовою є галогензаміщеними аліфатичними насиченими та ненасиченими сполуками. З хлорованих вуглеводнів крім хлороформу в медичну практику увійшли трихлоретилен та хлоретил [1,2]:

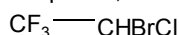


трихлоретилен



хлоретил

У 1950-тих роках відкрита нова група рідких засобів для інгаляційного наркозу - фторовані вуглеводні. Дані речовини мають більшу позитивних характеристик, ніж попередні лікарські засоби, вони призводять до більш глибокого наркозу, не відносяться до вибухонебезпечних речовин, при їх застосуванні спостерігається менше побічних ефектів, характеризуються кращим управлінням. Представником цієї групи лікарських засобів є фторотан, хімічна назва - 1,1,1-трифтор-2-хлор-2-брометан (Галотан, Наркотан, Флуотан):



Фторотан

Саме наявність атомів фтору надає молекулі характерні фізико-хімічні та фармакологічні властивості. Фторотан є могутнім наркотизуючим засобом, що дозволяє використовувати його самостійно (з повітрям або киснем), для досягнення хірургічної стадії наркозу або у якості компонента комбінованого наркозу разом із іншими засобами для наркозу, наприклад із оксидом азоту [1].

Авторами роботи [3, 4] описано метод введення при використанні доступного фторотану фармакофорної групи $-\text{CF}_2\text{CHBrCl}$ до аліфатичного ланцюга та ароматичного кільця з метою синтезу біологічно активних сполук з поліфторалкоксигрупами.

В роботі [5] описано метод синтезу 1,1-диціано-2-хлор-2-трифторметилетилену, який за хімічною будовою подібний до сполуки корисної моделі, та синтезований реакцією ацилювання малондинітрилу метиловим ефіром трифтороцтової кислоти в присутності метилату натрію з послідуною обробкою продукту першої стадії реакції п'ятихлористим фосфором.

Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилен поліфункціональна, містить в молекулі одночасно з атомами фтору, метоксигрупа, подвійний зв'язок, дві складноефірні групи, тому здатна виконувати роль фтор(галоген) вмісних синтонів в органічному синтезі з метою створення оригінальних біологічно активних молекул.

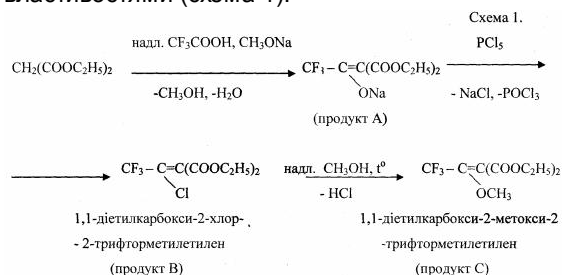
Введення фтор(галоген) вмісних фармакофорів до складу аліфатичних або циклічних (насичених та ненасичених) молекул призводить до підвищення розчинності цих сполук в ліпідах та робить лікарські засоби, які створені на основі даних сполук, ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі [4, 6].

Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилен синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико - хімічних та біологічних властивостей.

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилен з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана реакцією ацилювання діетилового ефіру маленової кислоти ангідридом трифтороцтової кислоти (або трифтороцтовою кислотою) в присутності метилату натрію з послідуною обробкою продукту першої стадії реакції п'ятихлористим фосфором в дихлоретані, а потім метанолом з нагріванням реакційної суміші.

Молекула маленового ефіру має активну метиленову групу і проявляє підвищену C-H активність, тому по місцю метиленової групи можна ввести фторвмісний замісник та метоксигрупу для придання оригінальній молекулі поліфункціональності.

Реакції проводилися у системі безводних розчинників (метанол-дихлоретан) з використанням надлишку ангідриду трифтороцтової кислоти (або трифтороцтової кислоти), а потім метанолу з метою забезпечення отримання сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилен з потенційними фізіологічними властивостями (схема 1):



В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки спостерігаються смуги поглинання, які характерні для групи $-\text{CF}_3$ в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230, 1295 cm^{-1} , для групи $-\text{OCH}_3$ в області 1050-1150 cm^{-1} . Частоти подвійних зв'язків C=C знаходяться в області 1315, 1600 cm^{-1} , а C=O в області 1735 cm^{-1} .

В ПМР-спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді триплету при 1.19м.д., який відповідає шести протонам двох груп $-\text{CH}_3$ складноефірних груп молекули, квартету при 4.10м.д. чотирьох

протонів в фрагментах -OCH₂ складноефірних груп молекули, синглету при 3.475м.д. трьох протонів групи -OCH₃. Таким чином, можна зробити висновок, що сполука з потенційними фізіологічними властивостями, аналогічно до відомих галоген(фтор) вмісних лікарських засобів може бути перспективною для подальшого вивчення як потенційно фізіологічно активна.

Методика синтезу 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилен.

Приготування розчину №1 (I Стадія реакції).

6.13г натрію металевого (0,268моль) розчиняють в 250мл метанолу безводного, додають краплями через дільну лійку 43.0г діетилового ефіру малонової кислоти (40мл, 0.268моль) та 62.0г трифтороцтової кислоти (40мл, 0.543моль) при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні. Кип'ятять суміш протягом 6 годин, охолоджують до кімнатної температури, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок - складову масу білого кольору заливають діетиловим ефіром. Осад білого кольору (продукт А), що випадає, фільтрують та використовують на наступній стадії реакції.

Приготування розчину №2 (II Стадія реакції).

8.0г (0,0287моль) продукту А розчиняють в 55мл сухого дихлоретану при кімнатній температурі додають 6г (0,0287моль) п'ятихлористого фосфору. Реакційна суміш гріється та набуває молочного забарвлення. Гарячий розчин перемішують з кип'ятінням 5 годин, охолоджують, осад, що утворився відфільтровують та промивають дихлоретаном, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок - масло, яке очищують перегонкою у вакуумі (продукт В). Практичний вихід 6.31г (80%). Т. кип. 56-59°C (25мм рт. ст.), n_D^{25} 1,3010.

Приготування розчину №3 (III Стадія реакції).

5.94г (7.5мл, 0.185моль) метилового спирту безводного додають краплями до 1г (0.0036моль) продукту В при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60-70°C. Кип'ятять суміш протягом 2 годин, фільтрують гарячий розчин, випарюють. Залишок - жовтого забарвлення масло заливають діетиловим ефіром, осад, що утворюється відфільтровують. Залишок - кристалічний осад з ароматним запахом, який тане при кімнатній температурі і перетворюється на масло з легким жовтим відтінком (продукт С). Практичний вихід 0.49г (50%). Т. кип. 63-65°C (25мм рт. ст.), n_D^{25} 1,6732.

Індивідуальність синтезованої сполуки контролювали методом тонкошарової хроматографії, склад підтверджували даними елементного аналізу.

Спектр ПМР синтезованої сполуки записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132МГц у виді розчину ДМСО-D₆ (внутрішній стандарт ТМС).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ТШХ виконували на пластинах Silufol-254.

ГРХ визначали на газорідному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany).

Хроматограму, ІЧ-, ПМР-спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ІЧ-, ПМР-спектрами вихідних сполук (див. креслення).

Синтезована сполука - масло з легким жовтуватим відтінком, яке кристалізується на повітрі.

Дані елементного аналізу на С, Н, F синтезованої сполуки відповідають обчисленим значенням.

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано сигнали зв'язків -CF₃ в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230, 1295см⁻¹, для групи -OCH₃ в області 1050-1150см⁻¹.

Частоти подвійних зв'язків C=C знаходяться в області 1315, 1600см⁻¹, а C=O в області 1735см⁻¹. ІЧ-спектр синтезованої сполуки характеризуються інтенсивними сигналами груп -C₂H₅ при 2800-3000см⁻¹.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність в молекулі протонів двох груп (-OC₂H₅)₂ та групи -OCH₃. Спостерігається сигнал у вигляді триплету при 1.19м.д., який відповідає шести протонам двох груп -CH₃ складноефірних груп молекули, квартету при 4.10м.д. чотирьох протонів в фрагментах -OCH₂ складноефірних груп молекули, а також синглету при 3.475м.д. трьох протонів групи -OCH₃.

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу синтезованої сполуки наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

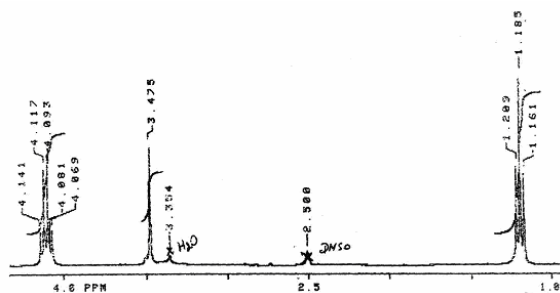
Знайдено, у%			Брутто-формула	Обчислено, у%			ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ γ C-Hal, Alk, C=O, C=C	Спектр ПМР (ДМСО-D ₆ ТМС), δ, м.д.(J, Гц)
С	Н	F		С	Н	F		
44,38	4,78	21,75	C ₁₀ H ₁₃ O ₅ F ₃	44,47	4,81	21,10	400, 415, 470, 560 (CF ₃), 905, 995, 1180, 1230, 1295 (CF ₃), 1050-1150 (OCH ₃), 1315, 1600 (C=C), 1735 (C=O), 2800-3000 (C ₂ H ₅).	1.19 (6H, т., J ² _{H,H} 7.2Гц, 2CH ₃), 3.475 3H, с, OCH ₃), 4.10 (4H, кв., J ³ _{H,H} 7.2Гц, 2 OCH ₂).

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-метокси-2-трифторметилетилен з потенційними фізіологічними властивостями, яка синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей.

Література:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд. -М.: ООО «Издательство Новая Волна» -2006. - С.19-20.

2. Бабаев Б.Д., Кротова Е.А. и др. Наркоз этраном при малых хирургических вмешательствах у детей //Анестезиол. и реаниматол. - 1998.- №1.- С.34-35.
3. Герус И.И., Колычева М.Т., Ягупольский Ю.Л., Кухарь В.П. //ЖОрХ.-1989. - Т.25, Вып.9. - С.2020-2021.
4. Ягупольский Л.М. //Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. - Киев: Наукова думка, 1988. - С.90-105.
5. Крохтяк В.П., Ильченко А.Я.// ЖОрХ.-1980. - Т.16, Вып.8. - С.1694-1698.
6. Соединения фтора. Синтез и применение. /Под ред. Н. Исикава. - М: Мир, 1990. - Гл.5. - С.183-265.



Фиг. ¹HMR-спектр сполука.