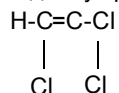


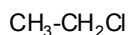
Корисна модель відноситься до хімії галогензаміщених алкенів, а саме, до 1,1-діетилкарбокси-2-ізопропокси-2-трифторметилетилен (далі, сполука) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між подвійним зв'язком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

Структурні аналоги сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-ізопропокси-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]:

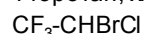


Трихлоретилен



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, Флутан):



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

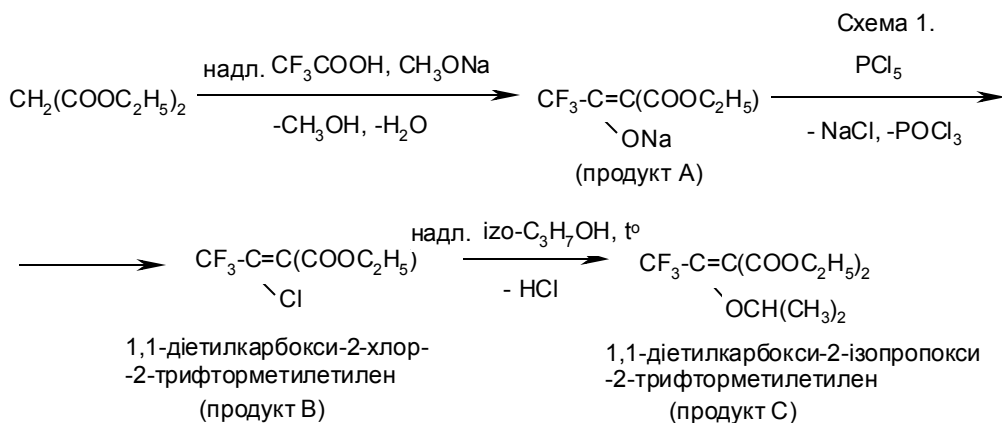
Введення фтор(галоген) вмісних фармакофорів до складу аліфатичних або циклічних (насичених та ненасичених) молекул призводить до підвищення розчинності цих сполук в ліпідах та робить лікарські засоби, які створені на основі даних сполук, ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі [4,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

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

В основу корисної моделі поставлено хімічну будову молекули сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-ізопропокси-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 ізопропіловим спиртом 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 ізопропоксигрупу для придання оригінальній молекулі поліфункціональності.

Реакції проводилися у системі безводних розчинників (ізопропанол - дихлоретан) з використанням надлишку ангідриду трифтороцтової кислоти (або трифтороцтової кислоти), а потім ізопропілового спирту з метою забезпечення отримання сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-ізопропокси-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,  $1295\text{cm}^{-1}$ , для групи  $-\text{COC}_3\text{H}_7$  в області  $1050\text{-}1150\text{cm}^{-1}$ . Частоти подвійних зв'язків  $\text{C}=\text{C}$  знаходяться в області  $1315, 1600\text{cm}^{-1}$ , а  $\text{C}=\text{O}$  в області  $1735\text{cm}^{-1}$ .

В ПМР - спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді дублету при 1.031 м.д., який відповідає шести протонам двох груп  $-\text{CH}_3$  залишку молекули ізопропанолу (теоретично даний сигнал у вигляді дублету в ПМР - спектрі молекули ізопропанолу спостерігається при 1.13 м.д.), у вигляді триплету при 1.184 м.д., який відповідає шести протонам двох груп  $-\text{CH}_3$  складноефірних фрагментів молекули, септету при 3.473 м.д. протону групи  $-\text{CH}$  залишку молекули ізопропанолу (теоретично даний сигнал у вигляді септету в ПМР - спектрі молекули ізопропанолу спостерігається при 3.2 м.д.), мультиплету при 4.069-4.139 м.д. чотирьох протонів в фрагментах  $-\text{OCH}_2$  складноефірних груп молекули.

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 фізіологічне активна.

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

Приготування розчину №1 (I Стадія реакції).

6.13г натрію металевого (0,268моль) розчиняють в 250мл метанолу безводного, додають краплями через ділільну 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 - масло, яке очищують перегонкою у вакуумі 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).

8.0 (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.  $56\text{-}59^\circ\text{C}$  (25мм рт. ст.),  $n_D^{25} 1,3010$ .

Приготування розчину №3 (III Стадія реакції).

7.89г (10.0мл, 0.131моль) ізопропілового спирту безводного додають краплями до 1г (0.0036моль) продукту В при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до  $60\text{-}70^\circ\text{C}$ . Кип'ятять суміш протягом 4 години, фільтрують гарячий розчин, випарюють. Залишок - зеленого 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 зеленуватим відтінком (продукт С). Практичний вихід 0.8г (73%). Т. кип.  $69\text{-}72^\circ\text{C}$  (25мм рт.ст.),  $n_D^{25} 1,6980$ .

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

Спектр ПМР синтезованої сполуки записували на приладах "Broker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у виді розчину  $\text{DMCO-D}_6$  (внутрішній стандарт ТМС).

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

ГРХ визначали на газорідинному 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.

Синтезована сполука – ароматне масло з легким зеленуватим 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  $-\text{CF}_3$  в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230,  $1295\text{cm}^{-1}$ , для групи  $-\text{COC}_3\text{H}_7$  в області  $1050\text{-}1150\text{cm}^{-1}$ . Частоти подвійних зв'язків  $\text{C}=\text{C}$  знаходяться в області  $1315, 1600\text{cm}^{-1}$ , а  $\text{C}=\text{O}$  в області  $1735\text{cm}^{-1}$ .

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР - спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність в молекулі протонів двох груп  $-\text{CH}_3$  залишку молекули ізопропанолу у вигляді дублету при 1.031 м.д. (теоретично даний сигнал у вигляді дублету в ПМР - спектрі молекули ізопропанолу спостерігається при 1.13 м.д.).

В ПМР - спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді триплету при 1.184 м.д., який

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

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки.

Знайдено, у %			Брутто-формула	Обчислено, у %,			ІЧ-спектр (KBr), см <sup>-1</sup> γ C-Hal, Alk, C=O, C=C.	Спектр ПМР (ДМСО-D <sub>6</sub> ТМС), δ, м.д.(J, Гц)
C	H	F		C	H	F		
46,38;5,56;19,19			C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> O <sub>5</sub> F <sub>3</sub>	48,35; 5,70; 19,11			400, 415, 470, 560 (CF <sub>3</sub> ), 905, 995, 1180, 1230, 1295 (CF <sub>3</sub> ), 1050-1150 (COC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ), 1315, 1600 (C=C), 1735 (CO), 2800–3000 (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ).	1.031 (6H, д., J <sup>2</sup> <sub>H,H</sub> 6.3 Гц, 2CH <sub>3</sub> (izo-Pr)), 1.184 (6H, т., J <sup>3</sup> <sub>H,H</sub> 7.2 Гц, 2CH <sub>3</sub> ), 4.73 (1H, септ., CH (izo- Pr)), 4.069-4.139 (4H, м., J <sup>3</sup> <sub>H,H</sub> 7.2 Гц, J <sup>2</sup> <sub>H,H</sub> 3.6 Гц, 2OCH <sub>2</sub> -).

## Література

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-15-е изд.-М.: ООО «Издательство Новая Волна»- 2006.-С.19-20.
2. Бабаев Б.Д., Кретова 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 фторсо-держащими 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.

