

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1'-)-етилена (далі, сполука) з потенційними фізіологічними властивостями та високою реакційною здатністю, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи: подвійних зв'язків гетероциклічного ядра, груп C=O у складі ефірних фрагментів, етиленового зв'язку та при електронегативному впливі на молекулу з боку атомів фтору і бромів.

Структурні аналоги сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1'-)-етилена в літературі не описано, але різноманітні синтези нових похідних урацилу дозволили отримати оригінальні фізіологічно активні речовини, як свідчать літературні джерела.

Після синтезу похідних урацилу, а особливо, 5-фторурацилу та фторафуру, які продемонстрували високу протипухлинну активність, значно зросла кількість досліджень з цього напрямку.

Стало відомо, що пухлини використовують молекули урацилу активніше, ніж нормальні клітини. Оскільки ван-дер-ваальсові радіуси водню та фтору близькі, можна очікувати, що 5-фторурацил (або його похідне) буде виконувати роль субстрату та/або інгібітору ферментів і буде переважно поглинатися тканинами пухлини.

З іншого боку, молекули 5 (6)-заміщеного та/або незаміщеного урацилу та його похідних, інших галогеновмісних гетероциклів, здатні виконувати роль фтор(галоген)вмісних синтонів в органічному синтезі з метою створення оригінальних біологічно-активних молекул.

Введення фтор(галоген) вмісних фармакофорів в гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук в ліпідах та робить лікарські засоби ефективнішими у зв'язку із легкістю їх транспорту в організмі [1, 2].

Авторами роботи [3] 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 [4] описано метод синтезу 1,1-диціано-2-хлор-2-трифторметилетилену, який за хімічною будовою подібний до сполуки корисної моделі, та синтезований реакцією ацилювання малонодинітрилу метиловим ефіром трифтороцтової кислоти в присутності метилату натрію з послідовною обробкою продукту першої стадії реакції п'ятихлористим фосфором.

Раніше, як описано в роботі [5], автором була синтезована оригінальна сполука - біс-адукт 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром в лужному середовищі, яка має протипухлинну активність на моделях експериментального пухлинного зросту різного гістогенезу: Лімфосаркомі Плїса, Карциномі Герена, Саркоми 45.

Даний модифікований метод синтезу перенесено нами на молекулу 5-бромурацилу з метою отримання сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1'-)-етилена з потенційними фізіологічними властивостями.

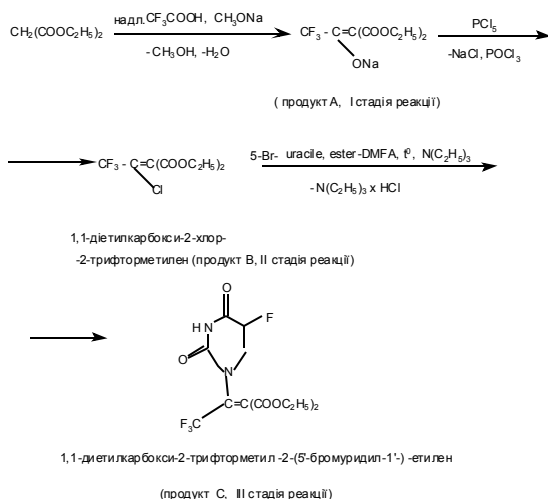
Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1'-)-етилена синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також дослідження можливості проходження хімічних реакцій між урацилами та фторвмісними реагентами, наприклад, з новим хімічно активним реагентом 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетиленом.

Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1'-)-етилена поліфункціональна, містить в молекулі одночасно з атомами фтору, бромом, подвійний зв'язок, дві складноєфірні групи, гетероциклічне ядро, тому здатна виконувати роль фтор(галоген) вмісних синтонів в органічному синтезі з метою створення оригінальних складних за будовою біологічно активних молекул.

В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1'-)-етилена з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана реакцією нуклеофільного заміщення між 5-бромурацилом, що виконує роль нуклеофільного реагенту, та 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетиленом, в молекулі якого атом хлору активовано двома діетилкарбокси-групами, в системі безводних розчинників (ефір діетиловий - диметилформамід) в присутності триетиламіну безводного як галогенвіднімаючого агента.

1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилен синтезовано реакцією ацилювання діетилового ефіру малонової кислоти трифтороцтовою кислотою в присутності метилату натрію (продукт А) з послідовною обробкою продукту I стадії реакції п'ятихлористим фосфором в дихлоретані з нагріванням реакційної суміші (продукт В, II стадія реакції) (схема 1):

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 груп $-\text{OCH}_3$ та $-\text{OC}_2\text{H}_5$ в області 1050-1150 cm^{-1} . Частоти подвійних зв'язків $\text{C}=\text{C}$ знаходяться в області 1315, 1600 cm^{-1} , $\text{C}=\text{O}$ в області 1710, 1715, 1735 cm^{-1} . Деформаційні коливання $\gamma_{\text{C}-\text{N}}$ дають не характеристичні смуги слабкої інтенсивності в області 1230-1280 cm^{-1} . Положення смуг $\gamma_{\text{C}-\text{C}}$ гетероциклу спостерігається в області 1300-1600 cm^{-1} $\gamma_{\text{C}-\text{H}}$ в області 3010-3080 cm^{-1} , а також сигнали в характерній області δ_{CH} при 600-800 cm^{-1} .

В ПМР-спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді триплету при 2.54м.д., який відповідає шести протонам двох груп $-\text{CH}_3$ складноефірних фрагментів молекули, мультиплету при 4.0-4.36м.д. чотирьох протонів в фрагментах $-\text{OCH}_2$ складноефірних груп молекули, синглету при 7.76м.д. та 11.04м.д. протонів при $-\text{C}_{(6)}\text{H}$ та $-\text{N}_{(3)}\text{H}$, відповідно (див креслення).

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 сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-бромуридил-1'-)-етилен

Приготування розчину №1 (I Стадія реакції).

6.13г натрію металевого (0,268моль) розчиняють в 250мл метанолу безводного, додають краплями через ділильну ліжку 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 - скловидну 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 $^{\circ}\text{C}$ (25мм рт.ст.), n_D^{25} 1,3010.

Приготування розчину №3 (III Стадія реакції).

До суміші 0.34г (0.001моль) 5-бромурацилу розчиненого в 30мл диметилформаміду безводного та 0.18г (0.24мл, 0.001моль) триетиламіну безводного додають по краплям 0.5г (0.001моль) продукту В при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60-70 $^{\circ}\text{C}$. Кип'ятять суміш протягом 16 годин (реакційна суміш яскраво-червоного забарвлення), фільтрують гарячий розчин та відділяють осад $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3 \times \text{HCl}$, відганяють розчинники у вакуумі.

Залишок - масло жовтого забарвлення заливають гексаном та кип'ятять, зливають гексан декантацією, заливають ацетон, осад рожевого забарвлення випадає із ацетону (продукт С). Практичний вихід 0.25г (33%). Т. пл. 255-260 $^{\circ}\text{C}$.

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 DMCO-D_6 (внутрішній стандарт TMC).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ТШХ виконували на пластинках 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 - мілкокристалічний осад рожевого забарвлення.

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

В ІЧ-спектрі синтезованої сполуки ідентифіковано смуги поглинання, які характерні для групи $-\text{CF}_3$ в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230, 1295 cm^{-1} , для груп $-\text{OCH}_3$ та $-\text{OC}_2\text{H}_5$ в області 1050-1150 cm^{-1} . Частоти подвійних зв'язків $\text{C}=\text{C}$ знаходяться в області 1315, 1600 cm^{-1} , $\text{C}=\text{O}$ в області 1710, 1715, 1735 cm^{-1} . Деформаційні коливання $\gamma_{\text{C}-\text{N}}$ дають не характеристичні смуги слабкої інтенсивності в області 1230-1280 cm^{-1} . Положення смуг $\gamma_{\text{C}-\text{C}}$ гетероциклу спостерігається в області 1300-1600 cm^{-1} $\gamma_{\text{C}-\text{H}}$ в області 3010-3080 cm^{-1} , а також сигнали в характерній області δ_{CH} при 600-800 cm^{-1} .

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність в молекулі протонів двох груп - CH_3 складноефірних фрагментів молекули у вигляді триплету при 2.54м.д., чотирьох протонів в фрагментах $-\text{OCH}_2$ складноефірних груп молекули у вигляді мультиплету при 4.0-4.36м.д., протонів при $-\text{C}_{(6)}\text{H}$ та $-\text{N}_{(3)}\text{H}$ у вигляді синглетів при 7.76м.д. та 11.04м.д., відповідно.

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

Таблица

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

Знайдено, у% С Н N Br	Брутто-формула	Обчислено, у% С Н N Br	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ γ C-Hal, Alk, Heterocycl., Heterocycl.-NR, C=O, C=C.	Спектр ПМР (ДМСО-D ₆ ТМС), δ, м.д.(J, Гц)
37,03; 2,40; 6,6; 19.0	C ₁₃ H ₁₂ O ₆ N ₂ BrF ₃	36,4; 2,8; 6,5; 18,64	400 415 470 560 (CF ₃), 600-800 (Heterocycl.), 905, 995,1180, 1230, 1295 (CF ₃), 1050 -1150(OCH ₃), (OC ₂ H ₅), 1300- 1600 (Heterocycl.), 1230-1280 (C-N), 1315,1600 (C=C), 1710,1715, 1735 (C=O), 3010-3080 (Heterocycl.).	2 54 (6H т J ³ _{Н,Н} 7.2Гц, 2CH ₃), 4.0- 4.36 (4H, м., J ³ _{Н,Н} , 7.2Гц, J ² _{Н,Н} 3.6Гц, 2OCH ₂), 7.76 (1H, с, C ₍₆₎ H (Heterocycl.)), 11.04 (1H,с,N ₍₃₎ H (Heterocycl.)).

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної сполуки 1,1'-діетилкарбокси-2-триформетил-2-(5'-бромуридил-1'-)-етилен з потенційними фізіологічними властивостями, яка синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей.

Література:

1. Ягупольский ЯМ. //Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. - Киев: Наукова думка, 1988. -С.90-105.
2. Соединения фтора. Синтез и применение. //Под ред. Н. Исиава. -М.: Мир, 1990.- Гл.5. -С.183-265.
3. Герус И.И., Колычева М.Т., Ягупольский Ю.Л., Кухарь В.П. // ЖОрХ.-1989.- Т.25, Вып.9. -С.2020-2021.
4. Крохтяк В.П., Ильченко А.Я. //ЖОрХ.-1980.- Т.16, Вып.8.- С.1694-1698.
5. Вельчинська О.В. Спосіб отримання речовини з протипухлинною активністю 1,1'-(2"-бром-2"-хлоретеніл)-біс-(5-фторурацил). Деклараційний патент на корисну модель. 6893, C07D239/553, C07C21/18, 21/185, A61K33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5. С 6893.

