

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(уридил-1'-)-етилен (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.

Структурні аналоги сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(уридил-1'-)-етилен 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(і алоген)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 - CF₂CHBrCl 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 малондинітрилу метиловим ефіром трифтороцтової кислоти в присутності метилату натрію з послідуною 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 Пліса, Карциномі Герена, Саркомі 45.

Даний модифікований метод синтезу перенесено нами на молекулу урацилу незаміщеного з метою отримання сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(уридил-1'-)-етилен з потенційними фізіологічними властивостями.

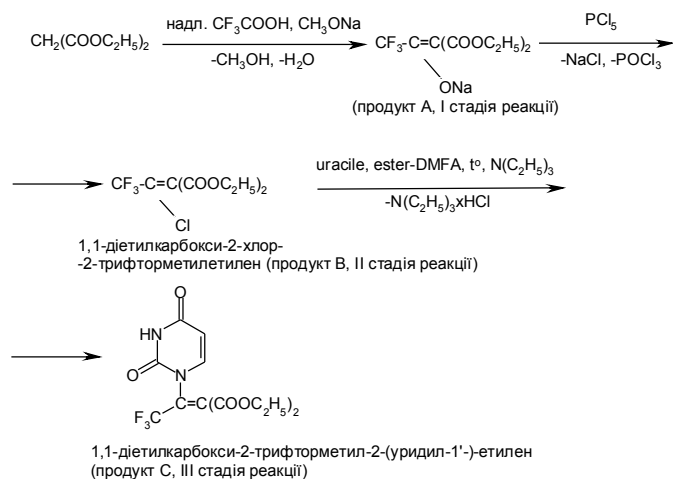
Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(уридил-1'-)-етилен синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також дослідження можливості проходження хімічних реакцій між урацилами та фторвмісними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

Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(уридил-1'-)-етилен поліфункціональна, містить в молекулі одночасно з атомами фтору, подвійний зв'язок, дві складноефірні 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 хімічну будову молекули сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(уридил-1'-)-етилен з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана реакцією нуклеофільного заміщення між урацилом, 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 агенту.

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

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, 1295cm^{-1} , для і груп $-\text{OCH}_3$ та $-\text{OC}_2\text{H}_5$ в області $1050-1150\text{cm}^{-1}$. Частоти подвійних зв'язків $\text{C}=\text{C}$ знаходяться в області $1315, 1600\text{cm}^{-1}$, $-\text{C}=\text{O}$ в області 1710, 1715, 1735cm^{-1} . Положення смуг $\gamma_{\text{C-C}}$ гетероциклу спостерігається в області $1300-1600\text{cm}^{-1}$. $\gamma_{\text{C-H}}$ в області $3010-3080\text{cm}^{-1}$, а також сигнали в характерній області δ_{CH} при $600-800\text{cm}^{-1}$.

В ПМР-спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді триплету при 1,18м.д., який відповідає шести протонам двох груп $-\text{CH}_3$ складноефірних фрагментів молекули, мультиплету при 3,737-4,315м.д. чотирьох протонів в фрагментах $-\text{OCH}_2$ складноефірних груп молекули, дублетів при 5,43м.д., 7,78м.д. протонів при $-\text{C}_{(5)}\text{H}$, $-\text{C}_{(6)}\text{H}$ відповідно та синглету при 8,57м.д. протону групи $-\text{N}_{(3)}\text{H}$.

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-(уридил-1'-)-етилен

Приготування розчину №1(1 Стадія реакції).

6,13 і 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 0,8г (0,007моль) урацилу розчиненого в 30мл диметилформаміду безводного та 0,71г (0,94мл, 0,007моль) триетиламіну безводного додають по краплям 1,92г (0,007моль) продукту В у 10мл ефіру діетилового безводного при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до $60-70^\circ\text{C}$. Кип'ятять суміш протягом 2 годин (реакційна суміш темно-червоного забарвлення), фільтрують гарячий розчин та відділяють осад $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{HCl}$, відганяють розчинники у вакуумі.

Залишок - масло жовтого забарвлення заливають гексаном та кип'ятять, зливають гексан декантацією, заливають ацетоном, осад біло-кремового забарвлення випадає із ацетону (продукт С).

Практичний вихід 0,78г (32%). Т. пл. $263-266^\circ\text{C}$.

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

Спектр ПМР синтезованої сполуки записували на приладах "Bruker WP-20CT [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 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 - мілкокристалічний осад біло-кремового забарвлення.

Дані елементного аналізу на С, Н, 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, 1295cm^{-1} , для груп $-\text{OCH}_3$ та $-\text{OC}_2\text{H}_5$ в області $1050-1150\text{cm}^{-1}$. Частоти подвійних зв'язків $\text{C}=\text{C}$ знаходяться в області $1315, 1600\text{cm}^{-1}$, $-\text{C}=\text{O}$ в області 1710, 1715, 1735cm^{-1} .

Положення смуг $\gamma_{\text{C-C}}$ гетероциклу спостерігається в області $1300-1600\text{cm}^{-1}$, $\gamma_{\text{C-H}}$ в області $3010-3080\text{cm}^{-1}$, а також сигнали в характерній області δ_{CH} при $600-800\text{cm}^{-1}$.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність в молекулі протонів двох груп $-\text{CH}_3$ складноефірних фрагментів молекули у вигляді триплету при 1,18м.д., чотирьох протонів в фрагментах $-\text{OCH}_2$ складноефірних груп молекули у вигляді мультиплету при 3,737-4,315м.д., протонів груп $-\text{C}_{(5)}\text{H}$, $-\text{C}_{(6)}\text{H}$ при 5,43м.д. та 7,78м.д. у вигляді дублетів відповідно, протону групи $-\text{N}_{(3)}\text{H}$ у вигляді синглету при 8,57м.д.

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

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки.

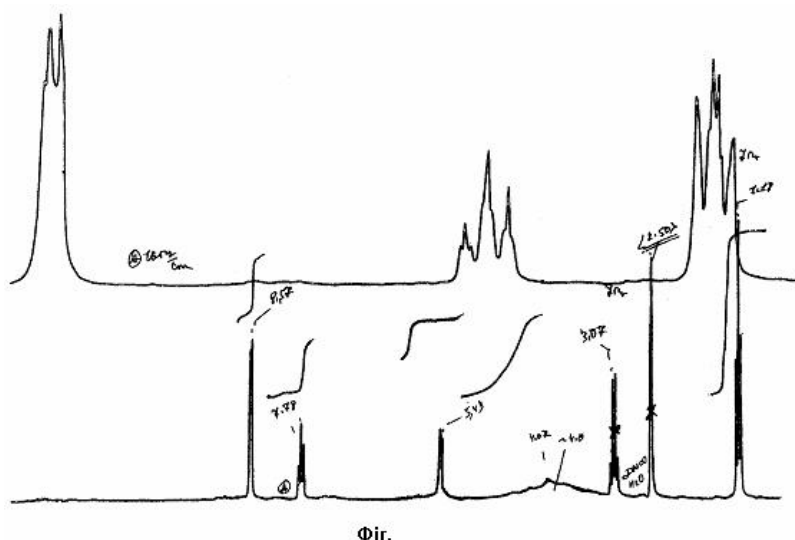
Знайдено, у % С Н N	Брутто-формула	Обчислено, у %, С Н N	ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} γ C-Hal, Alk, Heterocycl. C=O, C=C.	Спектр ПМР (DMCO-D_6 TMC), δ , м.д. (J, Гц)
44,43; 3,68; 7,99	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}_2\text{F}_3$	44,59; 3,74; 8,00;	400, 415, 470, 560 (CF_3), 600-800 (Heterocycl.), 905, 995, 1180, 1230, 1295 (CF_3), 1050-	1,18 (6H. т., $\text{J}^3_{\text{H,H}}$ 7,0Гц, 2CH_3), 3,737-4,315 (4H, м., $\text{J}^3_{\text{H,H}}$ 7,0Гц, 2OCH_2), 5,43 (1H,

			1150 (OCH ₃), (OC ₂ H ₅), 1300- 1600 (Heterocycl.), 1315, 1600 (C=C), 1710, 1715, 1735 (C=O), 3010-3080 (Heterocycl.).	д., J ² _{H,H} 10,0Гц, C ₍₅₎ H (Heterocycl.)), 7,78 (1H, д., J ² _{H,H} 10,0Гц, C ₍₆₎ H (Heterocycl.)), 8,57 (1H, с., N ₍₃₎ H (Heterocycl.)).
--	--	--	---	--

Завданням корисної моделі є опис хімічної будови нової сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(уридил-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 Л.М. // Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. - Киев: Наукова думка, 1988. - С.90-105.
2. Соединения фтора. Синтез и применение. // Под ред. Н. Исигава. - 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.



Фиг.