

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 синтети нових похідних урацилу дозволили отримати оригінальні фізіологічне 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 Плеса, Карциномі Герена, Саркоми 45.

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

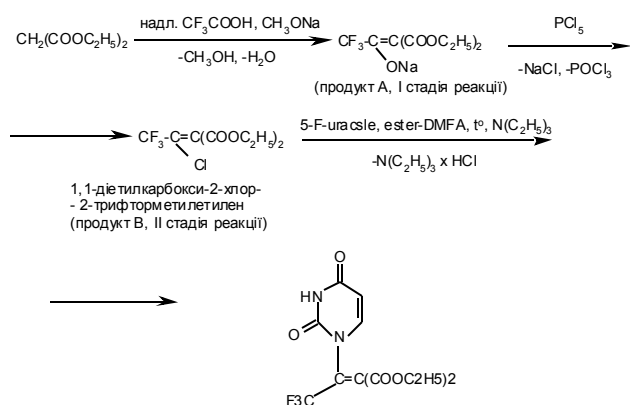
Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(уридил-1'-)-етилен синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також дослідження можливості проходження хімічних реакцій між урацилами та фторвмісними 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 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-(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 малонової кислоти трифтороцтовою кислотою в присутності метилату натрію (продукт А) з послідовною обробкою продукту І стадії реакції п'ятихлористим фосфором в дихлоретані з нагріванням реакційної суміші (продукт В, ІІ 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} .

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 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 $-\text{N}_{(3)}\text{H}$ (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-діетилкарбоксі-2-трифторметил-2-(уридил-1'-)-етилен

Приготування розчину №1 (I Стадія реакції).

6.13г натрію металевого (0,268моль) розчиняють в 250мл метанолу безводного, додають краплями через ділильну 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 - окислидну 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 диіхлоретану 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 диіхлоретаном, відганяють простою перегонкою розчинник. Залишок - масло, яке очищують перегонкою у вакуумі (продукт В). Практичний вихід 6.31г (80%). Т. кип. 56-59оС (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°С. Кип'ятять суміш протягом 2 годин (реакційна суміш темно-червоної о 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 ацетоном, осад блідо-кремового забарвлення випадає із ацетону (продукт С).

Практичний вихід 0.78г (32%). Т. пл. 263-266°С.

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).

^{13}C -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, ^{13}C -, ПМР- спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ^{14}C -, ПМР - спектрами вихідних сполук.

Синтезована сполука - мілкокристалічний осад блідо - кремового забарвлення.

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

В ^{13}C - 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} . Положення смуг $\gamma_{\text{C-C}}$ гетероциклу спостерігається в області 1300-1600 cm^{-1} $\gamma_{\text{C-H}}$ 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 $-\text{CH}_3$ 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.

Таблица

Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

Знайдено, у % С Н N	Брутто-формула	Обчислено, у %, С Н N	^{13}C -спектр (KBr), cm^{-1} γ C-Hal, Alk, Heterocycl., CO, C=C	Спектр ПМР (DMCO-D_6 TMC), δ , м.д. (J, Гц)
44,43; 3,68; 7,99	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}_3\text{F}_3$	44,59; 3,74; 8,00;	400, 415, 470, 560 (CF_3), 600-800 (Heterocycl.), 905, 995, 1180, 1230, 1295(CF_3), 1050-150(OCH_3). (OC_2H_5). 1300-1600 (Heterocycl.), 1315, 1600 ($\text{C}=\text{C}$), 1710, 1715, 1735($\text{C}=\text{O}$), 3010-3080 (Heterocycl.).	1.18 (6H, т., $\text{J}_{\text{H,H}}^3$ 7,0 Гц, 2CH_3), 3.737-4.315 (4H, м., $\text{J}_{\text{H,H}}^3$ 7.0 Гц, 2OCH_2), 5.43 (1H, д., $\text{J}_{\text{H,H}}^2$ 10,0Гц, $\text{C}_{(5)}\text{H}$ (Heterocycl.)), 7.78 (1H, д., $\text{J}_{\text{H,H}}^2$ 10,0 Гц, $\text{C}_{(6)}\text{H}$ (Heterocycl.)), 8.57 (1H, с., $\text{N}_{(3)}\text{H}$ (Heterocycl.)).

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної сполуки 1,1-діетилкарбоксі-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.

Джерела інформації:

-

Рис. 1