

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-нітроуридил-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 та нітро-групи.

Структурні аналоги сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-нітроуридил-1'-)-етилена в літературі не описано, але різноманітні синтети 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 малондинітрилу 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 Плєса, Карциномі Герена, Саркоми 45.

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

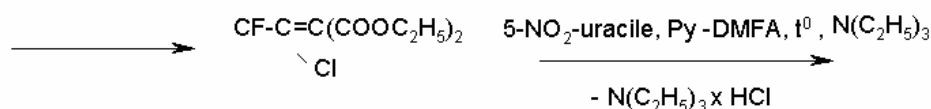
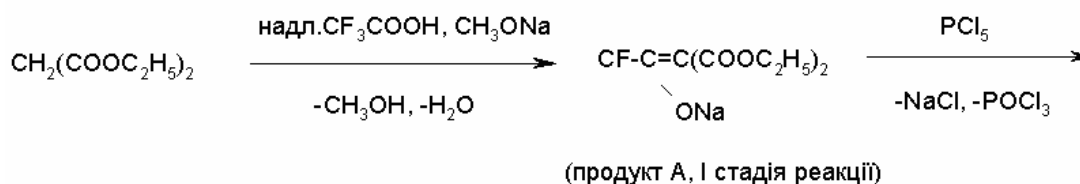
Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-нітроуридил-1'-)-етилена синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також дослідження можливості проходження хімічних реакцій між урацилами та фторвмісними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

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

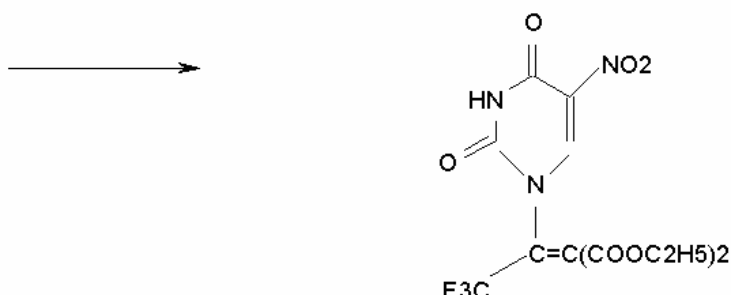
В основу корисної моделі поставлено хімічну будову молекули сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-нітроуридил-1'-)-етилена з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана реакцією нуклеофільного заміщення між 5-нітроурацилом, що виконує роль нуклеофільного реагенту, та 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетиленом,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

1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетилен синтезовано реакцією ацилювання діетилового ефіру маленової 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):

Схема.



1,1 - діетилкарбокси-2- хлор-
- 2 - трифторметилетилен (продукт В, II стадія реакції)



1,1 - діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-нітроуридил-1'-)-етилен
(продукт С, III стадія реакції)

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 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 $1710, 1750\text{cm}^{-1}$, NO_2 в області 1370cm^{-1} .

Положення смуг $\gamma_{\text{C-H}}$ гетероциклу спостерігається в області $1300-1600\text{cm}^{-1}$ $\gamma_{\text{C-N}}$ 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 мультиплету при 1.005 - 1.355м.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, триплету при 7.78м.д. протону групи $-\text{C}(6)\text{H}$, синглету при 11.69м.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-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-нітроуридил-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 (0,0287 моль) 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 2.26г (0.014моль) 5-нітроурацилу розчиненого в суміші 200мл піридину та 50мл диметилформаміду безводних та 1.42г (2.5мл, 0.014моль) триетиламіну безводного додають по краплям 3.8г (0.014моль) продукту В у 10мл диметилформаміду безводного при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до $60 - 70^\circ\text{C}$. Кип'ятять суміш протягом 10 годин (реакційна суміш темно-червоного забарвлення), фільтрують гарячий розчин та відділяють осад $\text{N(C}_2\text{H}_5)_3 \times \text{HCl}$, відганяють розчинники у вакуумі.

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

Практичний вихід 2.5г (45%). Т. пл. $156-159^\circ\text{C}$.

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 ДМСО- D_6 (внутрішній стандарт ТМС).

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 блідо-жовтого 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 $-CF_3$ в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230, 1295 cm^{-1} , для груп $-OCH_3$ та $-OC_2H_5$ в області 1050 - 1150 cm^{-1} . Частоти подвійних зв'язків $C=C$ знаходяться в області 1315, 1600 cm^{-1} , $C=O$ в області 1710, 1750 cm^{-1} , NO_2 в області 1370 cm^{-1} . Положення смуг γ_{C-C} гетероциклу спостерігається в області 1300-1600 cm^{-1} , γ_{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 $-CH_3$ складноєфірних фрагментів молекули у вигляді мультиплету при 1.005 - 1.355м.д., чотирьох протонів в фрагментах $-OCH_2$ складноєфірних груп молекули у вигляді мультиплету при 3.737-4.315м.д., протонів груп $-C_{(6)}H$ при 7.78м.д. у вигляді триплету та групи $-N_{(3)}H$ у вигляді синглету при 11.69м.д.

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

Таблиця

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=O	Спектр ПМР (ДМСО- D_6 ТМС), δ , м.д. (J, Гц)
41,0; 3,35; 11,09	$C_{13}H_{12}O_8N_3F_3$	39,51; 3,05; 10,63;	400,415,470, 560 (CF_3), 600-800 (Heterocycl.), 905, 995, 1180, 1230, 1295 (CF_3), 1050-1150 (OCH_3), (OC_2H_5), 1300-1600 (Heterocycl.), 1315, 1600 ($C=C$), 1710, 1750 ($C=O$), 1370 (NO_2), 3010-3080 (Heterocycl.).	1.005-1.355 (6H, м., J^3 , н.н 7,0Гц, 2 CH_3), 3.737-4.315 (4H, м., J^3 , н.н 7,0Гц, 2 OCH_2), 7.78 (1H, т., J^2 , н.н 10,0Гц, $C_{(6)}H$ (Heterocycl.)), 11.69 (1H, с., $N_{(3)}H$ (Heterocycl.)).

Завданням корисної моделі є опис хімічної будови нової сполуки 1,1-діетилкарбоксі-2-трифторметил-2-(5'-нітроуридил-1'-)-етилена 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. Исикава. - 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. С07D239/553, С07C21/18, 21/185, А61К33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. №5. С. 6893.

