

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5"-нітроуридил-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, етиленової о 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'-)-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(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 - 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 Плоса, 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'-)-етилен з потенційними фізіологічними властивостями.

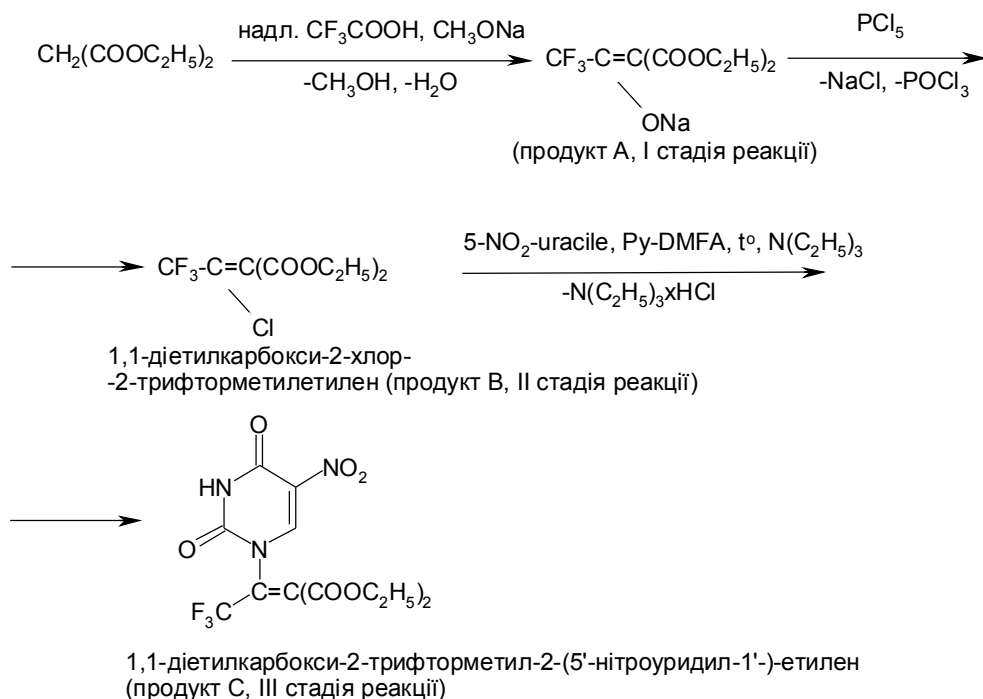
Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-нітроуридил-1'-)-етилен синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також дослідження можливості проходження хімічних реакцій між урацилами та фторвмісними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

Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-нітроуридил-1'-)-етилен 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 розробку способу отримання сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5"-нітроуридил-1'-)-етилен 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 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, 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, 1750 cm^{-1} , NO_2 в області 1370 cm^{-1} .

Положення смуг $\nu_{\text{C-C}}$ гетероциклу спостерігається в області 1300-1600 cm^{-1} . $\nu_{\text{C-H}}$ 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 мультиплету при 1,005-1,355 м.д., який відповідає шести протонам двох груп $-\text{CH}_3$ складноєфірних фрагментів молекули, мультиплету при 3,737-4,315 м.д. чотирьох протонів в фрагментах $-\text{OCH}_2$ складноєфірних груп молекули, триплету при 7,78 м.д. протону групи $-\text{C}_{(6)}\text{H}$, синглету при 11,69 м.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.

Ознаки способу.

Методика синтезу сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-нітроуридил-1'-)-етилен.

Приготування розчину № 1 (I Стадія реакції).

6,13 г натрію металевого (0,268 моль) розчиняють в 250 мл метанолу безводного, додають краплями через ділильну лійку 43,0 г діетилового ефіру малонової кислоти (40 мл, 0,268 моль) та 62,0 г трифтороцтової кислоти (40 мл, 0,543 моль) 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).

8,0 г (0,0287 моль) продукту А розчиняють в 55 мл сухого дихлоретану при кімнатній температурі додають 6 г (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 6,31 г (80 %). Т. кип. 56-59°C (25 мм рт. ст.), n_D^{25} 1,3010.

Приготування розчину № 3 (III Стадія реакції).

До суміші 2,26 г (0,014 моль) 5-нітроурацилу розчиненого в суміші 200 мл піридину та 50 мл диметилформаміду безводних та 1,42 г (2,5 мл, 0,014 моль) триетиламіну безводного додають по краплям 3.8 г (0,014 моль) продукту В у 10 мл диметилформаміду безводного при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60-70°C. Кип'ятять суміш протягом 10 годин (реакційна суміш темно-червоного забарвлення), фільтрують гарячий розчин та відділяють осад $\text{N(C}_2\text{H}_5)_3\text{HCl}$, 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 2.5 г (45 %). Т. пл. 156-159°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 200-132 МГц у виді розчину ДМСО-D₆ (внутрішній стандарт ТМС).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ТУІХ 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 хрома тограмами, 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 -CF₃ в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230, 1295 см⁻¹, для груп -OCH₃ та -OC₂H₅ в області 1050-1150 см⁻¹. Частоти подвійних зв'язків C=C знаходяться в області 1315, 1600 см⁻¹, -C=O в області 1710, 1750 см⁻¹, NO₂ в області 1370 см⁻¹.

Положення смуг γ_{C-H} гетероциклу спостерігається в області 1300-1600 см⁻¹, γ_{C-H} в області 3010-3080 см⁻¹, а також сигнали в характерній області δ_{C-H} при 600-800 см⁻¹.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність в молекулі протонів двох груп -CH₃ складноєфірних фрагментів молекули у вигляді мультиплету при 1,005-1,355 м.д., чотирьох протонів в фрагментах -OCH₂ складноєфірних груп молекули у вигляді мультиплету при 3,737-4,315 м.д., протонів груп -C₍₆₎H при 7,78 м.д. у вигляді триплету та групи -N₍₃₎H у вигляді сині лету при 11,69 м.д.

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

Таблиця 1

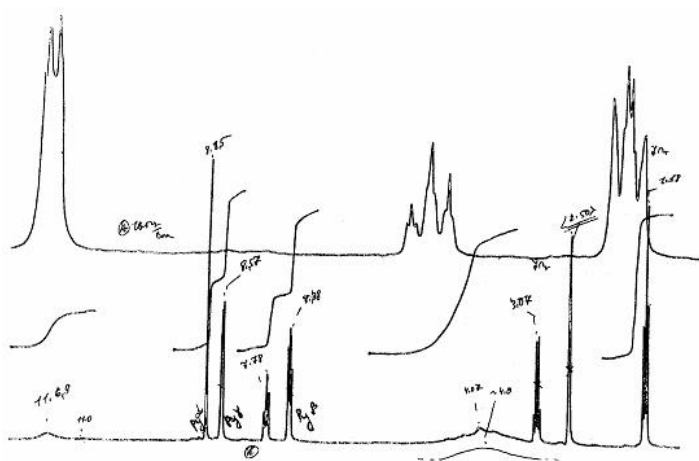
Фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу сполуки

Знайдено, у % C H N	Брутто-формула	Обчислено, у %, C H N	ІЧ-спектр (KBr), см ⁻¹ у C-Hal, Alk, Heterocycl., C=O, C=C.	Спектр ПМР (ДМСО- D ₆ ТМС), δ, м.д. (J, Гц)
41,0; 3,35; 11,09	C ₁₃ H ₁₂ O ₈ N ₃ F 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 ₂ H 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 _{H,H} 7,0 Гц, 2CH ₃), 3,737-4,315 (4H, м., J ³ _{H,H} 7,0 Гц, 2OCH ₂), 7,78 (1H, т., J ² _{H,H} 10,0 Гц, C ₍₆₎ H (Heterocycl.)), 11,69 (1H, с., N ₍₃₎ H (Heterocycl.)).

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-нітроуридил-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. 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. C07D239/553, C07C21/18, 21/185, A61K33/16. Дата прийняття рішення 16.05.2005. Бюл. № 5. С. 6893.



Dir.