

Корисна модель відноситься до хімії гетероциклічних сполук, а саме, до 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-фторуридил-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.

Структурні аналоги сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-фторуридил-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 - CF<sub>2</sub>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 мегилату 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 Пліса, Карциномі Герена, Саркоми 45.

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

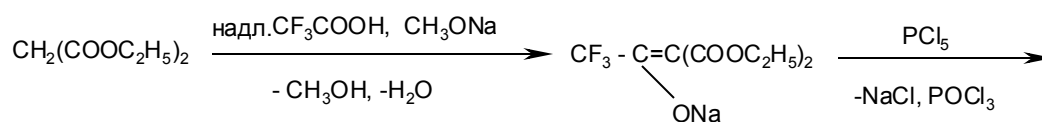
Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-фторуридил-1'-)-етилена синтезована з метою отримання нового поліфункціонального фторвмісного синтону для подальшого вивчення її фізико-хімічних та біологічних властивостей, а також дослідження можливості проходження хімічних реакцій між урацилами та фторвмісними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

Сполука 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-фторуридил-1'-)-етилена поліфункціональна, містить в молекулі одночасно з атомами фтору, бромом, 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.

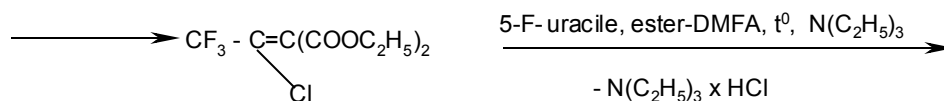
В основу корисної моделі поставлено розробку способу отримання сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-фторуридил-1'-)-етилена з потенційними фізіологічними властивостями, яка отримана реакцією нуклеофільного заміщення між 5-фторурацилом, що виконує роль нуклеофільного реагенту, та 1,1-діетилкарбокси-2-хлор-2-трифторметилетиленом, в молекулі якого атом хлору активовано двома діетилкарбоксигрупами, 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.

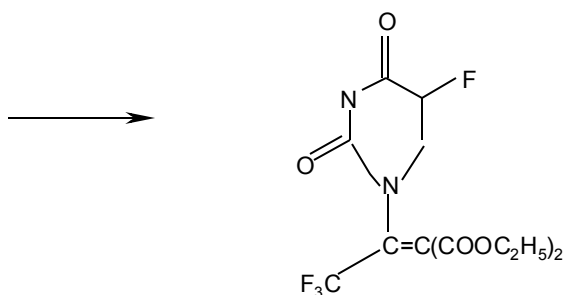


(продукт А, I стадія реакції)



1,1-діетилкарбокси-2-хлор-

-2-трифторметилен (продукт В, II стадія реакції)



1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-фторуридил-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, 1295 $\text{cm}^{-1}$ , 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, 1735 $\text{cm}^{-1}$ .

Деформаційні коливання  $\gamma_{\text{C-N}}$  дають не характеристичні смуги слабкої інтенсивності в області 1230-1280 $\text{cm}^{-1}$ . 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  $\delta_{\text{CH}}$  при 600-800 $\text{cm}^{-1}$ .

В ПМР-спектрі синтезованої сполуки спостерігаються сигнали: у вигляді триплету при 2.54 м.д., який відповідає шести протонам двох груп  $-\text{CH}_3$  складноєфірних фрагментів молекули, мультиплету при 4.0-4.36 м.д. чотирьох протонів в фрагментах  $-\text{OCH}_2$  складноєфірних груп молекули, синглету при 7.76 м.д. та 11.53 м.д. протонів при  $-\text{C}_{(6)}\text{H}$  та  $-\text{N}_{(3)}\text{H}$  відповідно.

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'-фторуридил-1'-)-етилен

Приготування розчину №1 (I Стадія реакції).

6.13г натрію металевого (0,268 моль) 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, 0.543 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).

8.0г (0,0287 моль) 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°C (25мм рт. ст.),  $n_D^{25}$  1,3010.

Приготування розчину №3 (III Стадія реакції).

До суміші 1.0г (0.0076моль) 5-фторурацилу розчиненого в 50мл диметилформаміду безводного та 0.77г (1.026мл, 0.0076моль) триетиламіну безводного додають по краплям 2.11г (0.0076моль) продукту В у 15мл ефіру діетилового безводного при перемішуванні реакційної суміші та нагріванні до 60-70°C. Кип'ятять суміш протягом 18 годин (реакційна суміш 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'яють, зливають гексан декантацією, заливають ацетон, осад блідо-рожевого забарвлення випадає із ацетону (продукт С). Практичний вихід 0.89г (31,5%). Т. пл. 250-253°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<sub>6</sub> (внутрішній стандарт ТМС).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ТШХ виконували на пластинах Silufof-254.

ГРХ визначали на газорідному 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-рожевого 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<sub>3</sub> в області 400, 415, 470, 560, 905, 995, 1180, 1230, 1295см<sup>-1</sup>, для груп -OCH<sub>3</sub> та -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> в області 1050-1150см<sup>-1</sup>. Частоти подвійних зв'язків C=C знаходяться в області 1315, 1600см<sup>-1</sup>, -C=O в області 1710, 1715, 1735см<sup>-1</sup>. Деформаційні коливання  $\gamma_{C-N}$  дають не характеристичні смуги слабкої інтенсивності в області 1230-1280см<sup>-1</sup>. Положення смуг  $\gamma_{C-C}$  гетероциклу спостерігається в області 1300-1600см<sup>-1</sup>  $\gamma_{C-H}$  в області 3010-3080см<sup>-1</sup>, а також сигнали в характерній області  $\delta_{CH}$  при 600-800см<sup>-1</sup>.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів в ПМР-спектрі синтезованої сполуки підтверджує наявність в молекулі протонів двох груп -CH<sub>3</sub> складноефірних фрагментів молекули у вигляді триплету при 2.54 м.д., чотирьох протонів в фрагментах -OCH<sub>2</sub> складноефірних груп молекули у вигляді мультиплету при 4.0-4.36 м.д., протонів при -C<sub>(6)</sub>H та -N<sub>(3)</sub>H у вигляді синглетів при 7.76 м.д. та 11.53 м.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	Брутто-формула	Обчислено, у %, С Н N	ІЧ-спектр (KBr), см <sup>-1</sup> $\gamma$ C-Hal, Alk, Heterocycl., C=O, C=C.	Спектр ПМР (ДМСО-D <sub>6</sub> ТМС), $\delta$ , м.д.(J, Гц)
42,45; 3,40; 7,62	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> F <sub>4</sub>	42,41; 3,28; 7,60;	400,415,470, 560 (CF <sub>3</sub> ), 600-800 (Heterocycl.), 905, 995, 1180, 1230, 1295 (CF <sub>3</sub> ), 1050 -1150 (OCH <sub>3</sub> ), (OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ), 1300- 1600 (Heterocycl.),- 1230-1280 (C-N), 1315,1600 (C=C), 1710,1715, 1735 (C=O), 3010-3080 (Heterocycl.).	2.54 (6H,т., J <sup>3</sup> <sub>н.н</sub> 7.2Гц, 2CH <sub>3</sub> ), 4.0- 4.36 (4H, м., J <sup>3</sup> <sub>н.н</sub> 7.2Гц, J <sup>2</sup> <sub>н.н</sub> 3.6 Гц, 2OCH <sub>2</sub> ), 7.76 (1H, с, C <sub>(6)</sub> H (Heterocycl.)), 11.53 (1H, с., N <sub>(3)</sub> H (Heterocycl.)).

Завданням корисної моделі є розробка способу отримання нової оригінальної сполуки 1,1-діетилкарбокси-2-трифторметил-2-(5'-фторуридил-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.

